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.....3
2.4.2　薬理試験.....3
2.4.3　薬物動態試験.....3
2.4.4　毒性試験.....3
2.4.5　総括及び結論.....6
2.4.6　参考文献.....6

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ランジオロール塩酸塩（以下、本薬）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。本薬は、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。本薬は、「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」、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」、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」及び 2020 年 6 月に「敗血症に伴う頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能・効果を追加した。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既提出である。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。

今回、小児での「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動」の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）にあたり、新たな非臨床試験は実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

心機能低下例における頻脈性不整脈の種類としては、成人患者の場合は肥大心、不全心及び虚血心などの器質的心疾患に対して高頻度に合併する心房細動・心房粗動が主となる。小児患者においては、器質的心疾患を認めない不整脈や先天性心疾患に関連する不整脈が多いことが特徴である[1)]。小児患者では、不整脈の種類や症状は年齢によって異なり、小児における上室性不整脈の種類としては、心房細動・心房粗動に比べて上室頻拍が最も高頻度である[2)]。しかしながら、いずれの病態も交感神経系の優位に起因した頻脈と心拍出量の減少を呈することから、心拍数調節治療による徐拍化とそれによる洞調律への復帰が有効な治療法として求められている点で共通している。

ランジオロール塩酸塩（以下、「本薬」）は、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（内因性交感神経刺激作用を有

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）β遮断剤である。本薬の頻脈性不整脈に対する作用として、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、本薬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、本薬は心拍数を減少させることにより、心拍出量を改善させる。これらのことから、今回申請する小児での「心機能低下例における頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、上室頻拍」に対して、本薬が有効性を示すことが期待できると考えた。なお、これらの非臨床薬理試験成績は、本薬の既承認効能・効果での申請時に提出し、既に評価されており（eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-1 第 2 部に相当する資料（手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置）ホ．薬理作用、同 1.13.1.2.2-2 第 2 部に相当する資料（手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置）2.6 非臨床の概要文及び概要表）、今回の一変申請にあたり、新たな非臨床薬理試験は実施していない。

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

非臨床安全性試験成績については、「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」、「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」を効能・効果とした申請、及び「原薬及び製剤の規格及び試験方法」の変更についての追加申請時に提出し、既に評価されている。

小児を対象とした臨床試験及び今回の一変申請にあたり、新たな非臨床安全性試験は実施していない。既提出の安全性に関する薬理試験、ラット及びイヌを用いた急速静脈内投与による単回及び反復投与毒性試験、イヌを用いた静脈内持続投与による単回及び反復投与毒性試験、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の結果、本薬並びにβ遮断作用を有する既存のβ遮断剤の安全性情報を踏まえ、本薬の小児における安全性を考察した。

本薬の安全性に関する薬理試験（eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-1 第 2 部に相当する資料（手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置）ホ．薬理作用　一般薬理試験:244-255. 参照）では、薬理作用であるβ遮断作用に基づく循環器への影響として、ラット又はイヌにおいて心拍数減少、血圧低下及び房室伝導の遅延（PR 時間の延長）などが認められた。また、副次的な影響として、*in vitro* においてモルモット又はウサギ平滑筋収縮に対する影響、ラットにおいて尿量及び尿電解質の排泄量の増加などが認められたが、いずれも薬理作用であるβ遮断作用と比較して 20 倍以上の高濃度又は高用量で生じた影響であった。

本薬のラット及びイヌを用いた急速静脈内投与による単回及び 4 週間反復投与毒性試験（eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-1 第 2 部に相当する資料（手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置）ニ．毒性:117-130. 参照）では、過度な薬理作用を発揮すると考えられる高用量の投与により、自発運動の減少、耳介及び四肢の蒼白、呼吸緩徐あるいは呼吸困難などの循環不全に起因すると考えられる変化を呈し、死亡例が認められた。4 週間反復投与毒性試験（eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-1 第 2 部に相当する資料（手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置）ニ．毒性:127-130. 参照）において、ラットの死亡用量では顎下腺（粘液腺部）の萎縮が認められたが、β遮断作用に基づく唾液分泌抑制に関連した変化と考えられた。また、ラットにおいて静脈内投与部位（尾）に血管壁の肥厚や血管周囲組織の線維化、イヌにおいて赤血球パラメータの軽度な低値が認められたが、いずれも溶血作用が認められる高濃度の投与液を反復静脈内投与したときに認められた変化であり、本薬の刺激性に基づく影響と考えられた。

本薬のイヌを用いた 24 時間静脈内持続投与による 4 週間反復投与毒性試験では、単回静脈内持続投与試験において自発運動の減少や耳介及び四肢の蒼白などの循環不全に関連する症状が生じない用量（1 mg/kg/min、定常状態の血中濃度：11290 ng/mL、臨床血中濃度（定常状態の血中濃度：1990 ng/mL）の約 6 倍）を 4 週間反復投与した結果、薬理作用に基づく PR 時間の延長が認められたのみであり、毒性変化や死亡例は認められなかった（eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-2 第 2 部に相当する資料（手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置）CTD 2.6:1-24. 参照）。

雌ラットに妊娠 17 日から哺育 20 日まで投与した周産期及び授乳期投与試験（eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-1 第 2 部に相当する資料（手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置）ニ．毒性:139-140. 参照）では、出生児において、生後 4 日までの生存率の低下、体重増加の抑制や骨化遅延が認められたが、同影響は妊娠後期には投与していない器官形成期投与試験（妊娠 7 日から 17 日まで投与）（eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-1 第 2 部に相当する資料（手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置）ニ．毒性:135-136. 参照）のラットの出生児にも認められたこと、本薬は妊娠動物の血中及び乳汁中から速やかに消失すると考えられることから（eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-1 第 2 部に相当する資料（手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置）ヘ．吸収，分布，代謝，排泄: 270-274,283. 参照）、本薬の出生児に対する直接的な影響ではないと考えられた。その他、周産期及び授乳期投与試験において、離乳時に骨化遅延は認められず、離乳後の発育、行動・機能の発達及び生殖能力に対する影響も認められなかった。

今回の一変申請の対象となる小児には、多くの器官（心血管、内分泌、眼、消化器、肝胆管、免疫、皮膚、神経、肺、腎臓、生殖器、骨格）が構造的又は機能的に成長・発達段階に

ある乳幼児が含まれる[3]。一方、本薬の非臨床安全性試験では、主に薬理作用に基づく心血管系への影響（心拍数減少、血圧低下、PR 時間の延長など）が認められたが、その他の器官に対する明らかな毒性変化は認められなかった。また、同じ薬理学的分類（β遮断薬）に属する薬剤として、非選択的β遮断薬であるプロプラノロール（経口剤）及びカルテオロール（経口剤）が本邦において小児適応されているが、これら薬剤では小児の発育や発達に関連する副作用報告はない[4] [5]。なお、非選択的β遮断薬では、小児使用時の副作用として低血糖が報告されているが[4] [5]、β_2 受容体に対する遮断作用を介した糖代謝による影響と考えられ[5] [6] [7]、β_1 受容体に選択性の高い本薬（β_1/β_2 受容体に対する作用の選択比：251 倍（eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-1 第 2 部に相当する資料（手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置）ホ．薬理作用　効力を裏付ける試験:202.　参照））において低血糖の副作用が生じる可能性は低いと考えられた。

本薬の成人において認められた主な副作用は、血圧低下、AST 増加等であった[8]。小児（3 カ月以上～15 歳未満）を対象とした国内臨床試験（ONO-1101-31 試験［5.3.5.2-1］）において、小児に特有の安全性上の懸念は認められなかった。また、本薬は、複数の国内臨床研究において、心筋症、心筋炎、先天性心疾患及び先天性心疾患の開心術後などの小児に投与された経験があり、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対して、有効かつ安全であった旨が報告されている[9] ~[34]。

以上の結果より、本薬の小児への臨床使用において、小児に特有の副作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.4.5　総括及び結論

以上、本薬の非臨床試験の結果、本薬の成人及び小児での臨床試験成績、並びに同じ薬理学的分類に属する他の薬剤の副作用報告を踏まえると、小児に特有の安全性上の懸念は認められなかった。このことから、新たな非臨床試験を実施せずとも、本薬の小児における安全性は評価されていると考えられ、成人同様、本薬は小児においても安全に使用可能と考えられた。

2.4.6　参考文献

1）　長嶋　正實，住友　直方，牛ノ濱　大也，前野　泰樹．小児不整脈（改訂第 2 版）．診断と治療社.
2）　日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン 不整脈薬物治療ガイドライン（2020 年改訂版）日本循環器学会 2020 年 3 月 13 日発行.

3） 小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドライン 薬生薬審発 0330 第 1 号 令和 3 年 3 月 30 日.

4） 医薬品インタビューフォーム インデラル®10 mg 錠（プロプラノロール塩酸塩）2021 年 7 月改訂（第 17 版）

5） 医薬品インタビューフォーム 小児用ミケラン®細粒 0.2%（カルテオロール塩酸塩）2015 年 4 月（改訂第 8 版）

6） 廣谷 信一, 大津 欣也, 葛谷 恒彦, 堀 正二. ミニ・コース 循環器内科医のための薬理学（2）β遮断薬. 心臓 2000, 32(2):81-6.

7） 佐藤 巖, 加埜 久美子, 伊藤 敬三, 能勢 尚志. Insulin 誘発低血糖におよぼす Acebutolol および Propranolol の作用. 基礎と臨床 1982 16 (13):7196-8.

8） 医薬品インタビューフォーム オノアクト点滴静注用 50 mg, 150 mg （ランジオロール塩酸塩） 2020 年 6 月改訂（第 12 版）.

9） 林 潤, 吉村 幸浩, 内田 徹郎, 前川 慶之, 貞弘 光章. 小児心臓手術の周術期頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 心臓 2013;45:1531-7.

10） 齋木 宏文, 先崎 秀明. 先天性心疾患術後接合部性頻拍に対する低用量ランジオロールの使用経験. Therapeutic Research 2012;33:1634-8.

11） 藤本 一途, 喜瀬 広亮, 藤井 隆成, ほか. 周術期心房頻拍に対してデクスメデトミジン塩酸塩が有用であった 2 乳幼児例. 日本小児循環器学会雑誌 2013;29:262-7.

12） 木村 献, 市村 卓也, 福永 真之介, 石川 雄一, 茶堂 宏, 岩井 崇. 急性心筋炎による心房粗動に対してランジオロールの低用量持続投与が有効であった 1 例. 日本小児科学会雑誌 2012;116:1627.

13） 長谷川 広樹, 前田 正信, 村山 弘臣, 八神 啓. 小児開心術後の頻脈に対するランジオロール投与についての検討. 日本心臓血管外科学会雑誌 2012;41:s533.

14） 林 潤, 吉村 幸浩, 内田 徹郎, ほか. 小児心臓手術の周術期頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s321.

15） 徳永 千穂, 平松 祐司, 阿部 正一, ほか. 不整脈に対する治療法の選択 薬物療法と非薬物療法 乳幼児先天性心疾患に合併した頻脈性不整脈および洞性頻脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬:塩酸ランジオロールの効果. 日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s153.

16） Maehata Y, Nishigaki K, Kawahira Y, Yanase G, Sugita R. The efficacy of landiolol against junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery: A novel treatment of ultra-short-acting beta-adrenergic blocker in congenital heart disease: report of two cases. Progress in Medicine 2011;31:601-4.

17）佐多　荘司郎, 平井　克樹, 蔵田　洋文, ほか. 短時間作用型β1 選択的遮断薬（landiolol）とホスホジエステラーゼⅢ阻害薬（milrinone）の併用療法　肺高血圧の観点からの再考. Progress in Medicine 2010;30:2251-6.

18）柳　貞光, 関根　佳織, 岩岡　亜理, ほか. 塩酸ランジオロールの小児に対する有用性. 日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s391.

19）柳瀬　豪, 杉田　亮, 前畠　慶人, ほか. 術後 junctional ectopic tachycardia（JET）の検討. 日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s353.

20）吉田　雄一, 横山　晋也, 長阪　重雄, ほか. 先天性心疾患周術期の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s283.

21）Mitsuse T, Miyamoto C, Masuda K, Hashiguchi A. Efficacy of landiolol in pediatric cardiac surgery. Cardiovascular Anesthesia 2009;13:104.

22）大塚　洋司, 多賀　直行, 岡田　修, 竹内　護. 先天性心疾患術後の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 日本臨床麻酔学会誌 2009;29:S329.

23）渡辺　まみ江, 城尾　邦隆, 大野　拓郎, 弓削　哲二, 熊本　愛子, 岸本　小百合. 短時間作用型 β1-blocker・塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:735.

24）徳永　千穂, 金子　佳永, 松原　宗明, 金本　真也, 平松　祐司, 榊原　謙. 小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬・塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:734-5.

25）徳永　千穂, 平松　祐司, 阿部　正一, 金本　真也, 高橋　実穂, 堀米　仁志. 小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25: 681-6.

26）渡辺　弘, 高橋　昌, 白石　修一, ほか. Fontan 術後の上室性頻脈に対する超短時間作用型βブロッカー塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:525.

27）久保　尚美, 高木　純一, 近藤　恭平, 大塚　珠美. 予後不良な経過をたどった Noonan 症候群を有する多源性心房頻拍の 2 乳児例. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:465.

28）熊本　崇, 渡辺　まみ江, 大野　拓郎, ほか. Junctional ectopic tachycardia（JET）12 例の検討　治療の変遷を中心に. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:434.

29）徳永　千穂, 松原　宗明, 金子　佳永, ほか. 乳幼児先天性心疾患に合併した上室性頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの有用性. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:432.

30）岩本　洋一, 先崎　秀明, 岡田　尚子, ほか. 塩酸ランジオロール（オノアクト）を使用した 3 例. 日本小児循環器学会雑誌 2008;24:478.

31） 徳永　千穂, 金子　佳永, 今井　章人, ほか. 小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2008;24:294.

32） Tokunaga C, Hiramatsu Y, Kanemoto S, et al. Effects of landiolol hydrochloride on intractable tachyarrhythmia after pediatric cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2013;95:1685-8.

33） Saiki H, Nakagawa R, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. Landiolol hydrochloride infusion for treatment of junctional ectopic tachycardia in post-operative paediatric patients with congenital heart defect. Europace 2013;15:1298-303.

34） Hasegawa T, Oshima Y, Maruo A, Matsuhisa H, Kadowaki T, Noda R. Landiolol for junctional ectopic tachycardia refractory to amiodarone after pediatric cardiac surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013;61:350-2.