



静注・経口心房細動・粗動治療剤 「バナカラント」○カルディオーム・ファーマ

本剤は、カナダのカルディオーム・ファーマ (Cardiome Pharma) が開発した一連のアミノシクロヘキシルエステル誘導体の1つで、カリウムチャンネルおよびナトリウムチャンネルの選択的遮断作用を有する心房細動・粗動治療剤として開発中である。

注射剤は急性期、経口剤は再発予防の適応で臨床試験試験を行っている。

心房性の不整脈のメカニズムは解明されつつあるが、十分な有効性を持つ薬剤は市販されていない。また、副作用として致死的な催不整脈を引き起こすことから、心房細動のリスクを持つ患者のほとんどは電気ショック療法を受けているのが現状である。しかし、電気ショック療法は侵襲的でしかも高価であるため患者も心臓病の専門医も敬遠している。

本剤はユニークな作用メカニズムを有し、電気ショック療法を回避することが可能で、安全域も広く効果的に心房不整脈を治療することが可能である (1)。

藤沢薬品 (現アステラス製薬) の米法人であるフジサワ・ヘルスケア・インク (FHI) は2003年10月16日、本剤 (静注) の北米での共同開発および独占的販売権を取得したと発表した。FHIが一時金、マイルストーンペイメントなど最大で総額6800万ドルをカルディオームに支払う。北米以外での静注剤の権利および経口剤の権利はカルディオームが保有する。FHIは、循環器系、特に病院などにおける救急・救命関連薬剤に力を注いでおり、本剤の導入はフランチャイズ強化の一環である (2)。

注射剤は、2003年8月6日にカナダ、米、欧でフェーズⅢの最初の試験が開始された。

同試験は、ACT1 (心房細動コンバージョントリアル) と呼ばれるプラセボ対照試験で、FDA承認取得に必要とされる3つのフェーズⅢのうちの1つである。

注射剤は、2006年12月にアステラス製薬が米で申請した (2)。

アステラス製薬は2007年末の承認を予定していたが、2008年8月8日、米FDAから審査状況の通知 (ア

クションレター) の通知を受け取り、安全性や有効性のデータの追加提出を求められたと発表した。このため、発売は一段とずれこむことになる (3)。FDAは臨床現場で使用されている電氣的除細動との比較で安全性と有効性を確認するため追加データの提出を求めており、また適応症、用法・用量に関係なく、進行・完了した臨床試験の安全性情報も求めている。アステラス製薬は今後FDAとの協議を続ける。

一方、経口剤については、2005年8月に薬物動態、安全性、忍容性に関する7日間服用のフェーズⅠ結果を発表した。最大の服用量は900mg 1日2回で全用量で安全性、忍容性が認められ、また血中濃度のピークは静注に近づいている。慢性期に必要な高い血中濃度を維持できる。

さらに、2005年12月9日、経口剤の前期フェーズⅡを開始すると発表した。前期フェーズⅡ試験はカナダ、米、欧の75施設180名を予定、心房細動の再発予防における臨床効果、安全性を確認する。第1段階は300mg 1日2回服用し、2006年半ばに中間解析、第2段階は600mgを1日2回服用し、2006年末に終了する。2006年下期には後期フェーズⅡに入る (4)。

市場

心房細動は不整脈の主原因の1つで、心房、貯蔵チャンパーが急速かつ随伴性に拍動する病態である。治療せずに放置すると梗塞を引き起こし、最終的にはうっ血性心不全に陥ることもある。日米欧では約760万人が間歇的に、あるいは慢性的に心房細動を発症しているとされる。急性患者は毎年新たに約320万人が発症する。現在の静注剤の市場は年間3億ドル近くとされる。

また、経口剤の市場は静注剤よりかなり大きいとされ、本剤の経口徐放剤が慢性の心房細動治療剤として発売されれば27億ドルに達する可能性もある (5)。

合成

本剤の合成経路は、(1S,2R)-2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エトキシ]シクロヘキシルトシル酸塩 (1) を出発物質として、ベンジルエーテル誘導体 (3) を介する経路と、(3) を介さない直接経路がある。

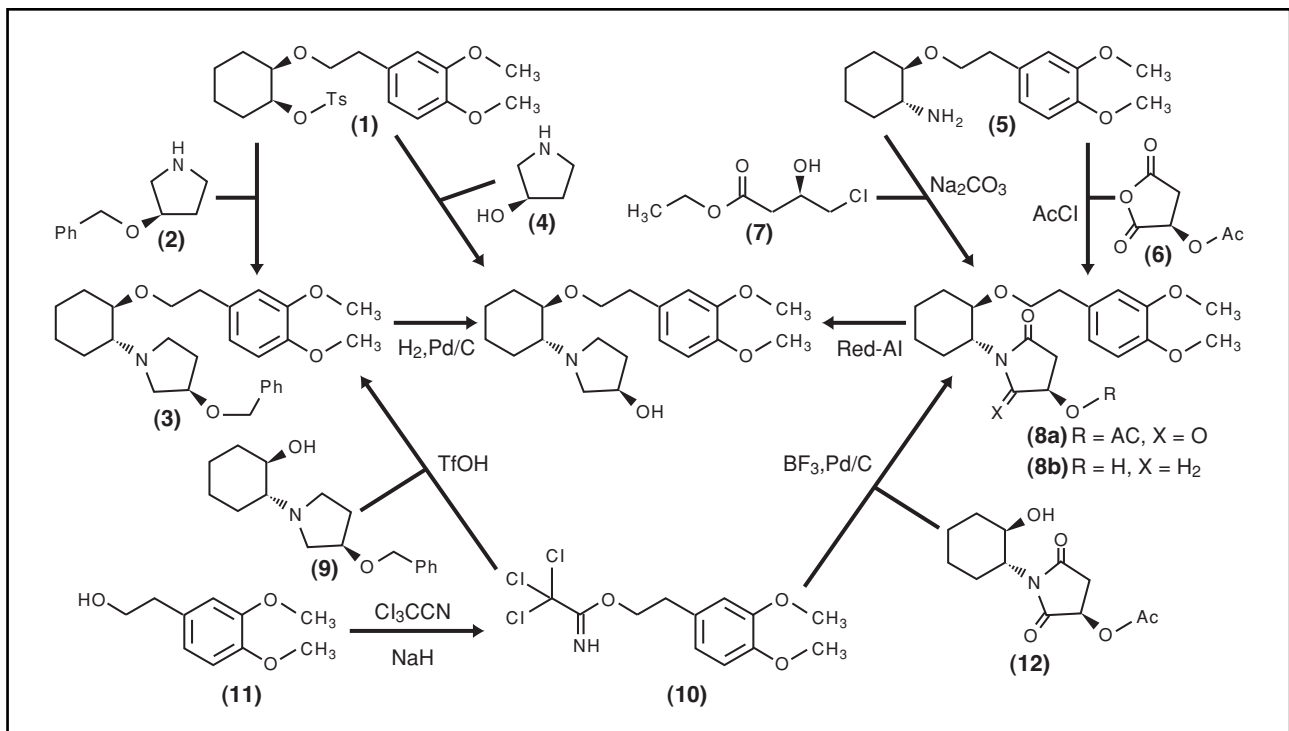


図1 バナカラントの合成経路

トシル酸塩化合物 (1) からの経路は、3(R)-ベンジルオキシピロリジン (2) との縮合反応の後、ベンジルエーテル誘導体 (3) を触媒的水素化分解により脱ベンジル化するか、または3(R)-ヒドロキシピロリジン (4) との縮合反応で直接本剤を誘導する。一方、シクロヘキシルアミン化合物 (5) を出発物質とした場合は、(R)-2-アセトキシ無水コハク酸塩 (6) と環状化すると環状イミド化合物 (8a) が、エチル4-クロロ-3(R)-ヒドロキシ酪酸 (7) と反応させるとピロリジノン化合物 (8b) が得られ、これらを還元、脱保護することで本剤が得られた。なお、コハク酸イミド前駆体 (8a) は、2(R)-アセトキシ-N-[2(R)-ヒドロキシ-1(R)-シクロヘキシル]コハク酸イミド (12) と3,4-ジメトキシフェネチルトリクロロアセトイミデート (10) の縮合反応でも合成可能である。イミデート (10) は、ジメトキシフェネチルアルコール (11) とトリクロロアセトニトリルから調製する。

また、出発物質を(1R,2R)-2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エトキシ]シクロヘキシルアミン (5) に代えて、環状イミド化合物 (8a)、ピロリジノン化合物 (8b) を介する経路も確立されている (図1) (6)。

薬効・薬理

本剤は、心房細動物モデルに用量依存的な抑制作用を示した。一方、QT時間の延長は認められなかった (1)。

ラット、モルモット心室筋細胞を用いて本剤の抗不整脈作用メカニズムを解析した結果、カリウムチャンネル阻害作用、刺激頻度と電位に依存するナトリ

ウムチャンネル (INa) 阻害作用が検証された (5)。

ヒト心房組織の活動電位におよぼす本剤の作用を調べた結果、ナトリウム、カリウムチャンネル遮断作用に起因する変化が確認された。

標準的微小電極法で耳介骨梁から活動電位を記録した結果、洞調律 (SR) の被験者は特徴的なスパイクでドーム状を呈したが、心房細動 (AF) 患者では三角状の活動電位が誘導された。

本剤は、最大上昇速度 (dV/dtmax) を抑制し、活動電位持続時間 (APD20)、有効不応期 (ERP) を延長させた。

AF患者のdV/dtmax値は、基準値244V/秒が本剤10 μMで219V/秒、30 μMで170V/秒と有意に低下し、



APD20は25→34ミリ秒、APD90は229→243ミリ秒、ERPは239→259ミリ秒と有意に延長した。

本剤はIKurピュア遮断剤（4-アミノピリジン）と異なり、SR、AFのいずれにおいてもプラトー相を変化させなかった (7)。

臨床試験

①フェーズⅠ試験

健康人28名に対するフェーズⅠ（2001年1月）では、無作為化単盲検プラセボ対照増量法により安全性と忍容性を評価した。本剤を10分以上かけて静注し、24時間にわたりモニターした。バイタルサインおよび心電図は全試験期間モニターし、また本剤の血漿中、尿中濃度を測定し薬物動態を解析した。

その結果、最大5mg/kgで血漿中濃度は4 μ g/mLに達し、心房細動患者における予測結果用量範囲を有意に上回った。

安全用量域決定の目的が達成できたことから、発症した心房細動患者を対象に前期フェーズⅡで有効性を確認する (8)。

②フェーズⅡ試験

心房細動患者56例（持続時間3～72時間）に対するフェーズⅡ無作為化二重盲検試験で、本剤0.5→1、2→3mg/kg（各低、高用量群）、またはプラセボを静脈内投与した。

その結果、投与30分後の心房細動停止は、プラセボ群のわずか5%にしか認められなかったのに対し、本剤高用量群では61%であった。

30分後、1時間後に正常洞調律を示した症例の割合は、プラセボ群それぞれ5、5%に対し本剤高用量群は56、53%であった。

正常洞調律到達時間（中央値）は、プラセボ群162分に対し本剤群は14分と有意に短かった (9)。

持続型症候性心房細動患者221例（持続時間72時間～6ヵ月）に対する前期フェーズⅡ無作為化二重盲検で、本剤300、600mg、またはプラセボを1日2回28日間投与した。

その結果、171例は電氣的除細動に成功し、心房細動再発率は本剤300、600mg群ともに39%、プラセボ群57%であった。

発現率5%超で、本剤群の方が多く発現した有害事象は、主に徐脈、洞徐脈、第1度房室ブロックで、重篤な有害事象は本剤300mg群10%、600mg群11%、プラセボ群8%に認められたが、多形性心室頻拍は発現しなかった (10)。

急性心房細動患者19例に対する後期フェーズⅡ試験で、本剤2、4mg/kgを10分間静注後、それぞれ0.5、1mg/kg/時を35分間静注した（各1、2群）。

その結果、心房有効不応期が用量依存的に延長し、2群では心房ペーシング時のQT間隔が362→364ミリ秒、PR間隔は196→226ミリ秒と延長した。

心室の伝導時間と不応期に有意な変化は認められなかった (11)。

③フェーズⅢ試験

米、カナダ、スカンジナビア45施設の心房細動患者420例を対象とするフェーズⅢ（ACT1）では、主に直近に発症した心房細動に焦点を当て低重症度型の心房不整脈である心房粗動患者60例を対象としたサブスタディも組み入れた。

有効性の主要評価項目は、心房不整脈から正常な洞調律動への急性転換とした。安全性評価では、本剤による神経症状および血管への影響、特に副作用の不整脈のないことが証明された (1)。

心房細動（AF）または心房粗動（AFL）患者190例に対するプラセボ対照フェーズⅢ試験（ACT2）では、冠動脈大動脈バイパス移植術（CABG）または心臓弁置換手術から24時間～7日間にAF、AFLを発現した患者を対象とした。190例中161例に本剤を投与した。

その結果、AF発現患者で投与後90分以内に心拍数が正常化した患者の割合は、本剤群（47%）の方がプラセボ群（14%）に比べて有意に高かった。AFL患者（10例）では、本剤群で心拍が正常化した患者は認められず、プラセボ群では1例に認められた。

AFとAFLを合わせた解析の結果、90分以内に心拍が正常化した患者の割合は、本剤群（45%）の方がプラセボ群（15%）より有意に高かった。

本剤は心室への電気活動への影響を最小限にとどめつつ、心房のイオンチャネルをブロックする薬剤であり、QT延長や薬剤性不整脈のリスクは低いと考



えられている (2)。

AFまたはAFL患者276例に対する多施設フェーズⅢ試験で、本剤3mg/kg、またはプラセボを10分間静注後15分間観察し、AFまたはAFL持続例には本剤2mg/kg、プラセボを再度10分間で静注した。

その結果、1回以上投与は本剤群134例、プラセボ群131例で、主要エンドポイントの到達率は本剤群が有意にすぐれた。

すなわち、AF/AFLの持続時間が3時間～7日間で、投与後90分以内に正常洞調律回復時間が1分以上持続した症例の割合が、AF例のプラセボ群3.6% (3/84) に対し本剤群52% (45/86)、AF/AFL全例ではそれぞれ3.3% (3/92)、47% (46/98) であった。これら有効例の回復時間 (中央値) は8分間であった。

持続時間3時間～45日間として層別した場合も、本剤群の方が有意に高く、AF/AFL全例のプラセボ群3.8% (5/131) に対し37% (49/134) であった。

持続時間8～45日間のグループでは両群間の有意差はなかった。

30日間の追跡で、主な有害事象は一過性の味覚不全 (22%)、くしゃみ (19%) であった。重篤な有害事象は本剤群14例 (10%)、プラセボ群17例 (13%) に発現し、因果関係が否定できなかったのはそれぞれ3、1例であった (12)。

症候性心房細動患者 (持続時間3時間超～45日以下) に対するフェーズⅢオープンラベル試験 (ACT4) で、本剤3.0mg/kgを10分間静注後15分間観察し、心房細動持続例には2.0mg/kgをさらに10分間静注した。

中間解析時の投与236例で、13% (30例) に計40件の重篤な有害事象が認められたが、因果関係が否定できなかったのは6件のみであった。

治療を要する主な有害事象は味覚異常、心房細動再発、くしゃみ、知覚異常、低血圧であった (13)。

心房細動患者に対するプラセボ対照フェーズⅢの2試験総合解析で、本剤は心房細動持続時間にかかわらず正常洞調律を回復し、再発を抑制することが示された。

持続時間3時間～7日間の短時間サブグループで正常洞調律に回復した症例の割合は、本剤群51.1%、プラセボ群3.8%、全解析対象 (持続時間3時間～45日未

満) ではそれぞれ36.9、3.0%で、いずれも本剤群が有意に高かった。

本剤投与後90分以内に回復した症例において、正常洞調律到達時間は、短時間サブグループで10分、全解析対象で11分、24時間後の正常洞調律維持率はそれぞれ97.4、97.2%、7日後では92.9、92.3%で、90分後の症状寛解率は、短時間サブグループ、全解析対象ともにプラセボ群と比べ本剤群が有意に高かった。

本剤群で認められた主な有害事象は一過性味覚異常 (28.3%)、くしゃみ (17.1%) であった (14)。

心房細動または非定型心房粗動患者を対象としたフェーズⅢ (ACT1)、定型心房粗動患者を対象としたフェーズⅢ (Scene 2) で、本剤の薬物動態はCYP2D6 ジェノタイプによる影響を受けないことが示された。

本剤は主にCYP2D6を介した4-O-脱メチル化により代謝されるが、静脈内投与2回施行例のCYP2D6 poorメタボライザー (PM) 6例と同extensiveメタボライザー (EM) 138例の比較で、Cmax、AUC₀₋₉₀はほとんど差がなく、PM/EM比はそれぞれ98.3、113.5%であった。

CYP2D6阻害剤併用、非併用の比較でも同様の結果が得られた。

本剤は投与後の分布が迅速で、かつ分布容積が大きいと、代謝に依存しない曝露量を保持できると考えられ、実際、CYP2D6 PM症例で曝露量の増大は認められなかった (15)。

バナカレント経口剤の臨床試験

本剤経口剤 (RSD1235-SR) は、洞調律回復後の心房細動、心房粗動再発予防の適応で、前期フェーズⅡ無作為化比較試験が行われた。

本剤300、600mg、またはプラセボを1日2回28日間経口投与し、3日後まで心房細動が持続している場合は電氣的除細動を行った。

その結果、電氣的除細動成功で投与を完了したのは計171例で、投与終了時の洞調律維持率はプラセボ群 (43%) と比べ本剤300mg群 (61%) が有意に高かったが、600mg群は有意差がなかった。

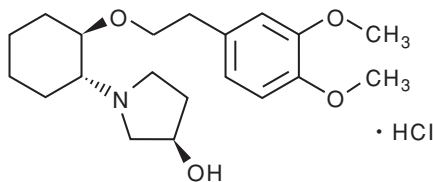
重篤な有害事象は本剤300mg群10%、600mg群11%、プラセボ群8%に発現したが、因果関係が否定



できない多形性心室頻拍は認められなかった (16)
(17)。

バナカラント
vernakalant hydrochloride
RSD1235

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)
ethoxy]cyclohexyl]pyrrolidin-3-ol hydrochloride



C₂₀H₃₁NO₄ · HCl ; 分子量 : 385.94
[CAS-748810-28-8]

出典

- (1) Cardiome Press Release (2003.8.6)
- (2) Cardiome Press Release (2007.6.4)
- (3) 日本経済新聞 (2008.8.14)
- (4) Cardiome Press Release (2005.12.9)
- (5) J Cardiovasc Electrophysiol 16(11)1227-1238 (2005.11)
- (6) Drugs Fut 32(3)234-244(2007.3)
- (7) ESC Cong 2007 (欧心臓病学会) : P2536(2007.9)
- (8) Cardiome Press Release (2001.7.30)
- (9) J Am Coll Cardiol 44(12)2355-2361(2004.12)
- (10) ESC Cong 2007 (欧心臓病学会) : P2538(2007.9)
- (11) 79th AHA (米心臓協会) : Abst2369(2005.11)
- (12) 55th ACC (米心臓病学会) : 804-3(2006.3)
- (13) ESC Cong 2007 (欧心臓病学会) : P4606(2007.9)
- (14) World Cong Cardiol 2006 (世界心臓病学会) : Abst5163(2006.9)
- (15) Am Soc Clin Pharm Ther 2008 (米臨床薬理治療学会) : P II -70(2008.4)
- (16) NCT00267930
- (17) Cardiome Press Release (2006.9.13)

特許 : 国際公開 (WO) 2005/097869、米国特許 (US) 7057053

骨髄異形成症候群治療剤 「デシタビン」○MGIファーマ

本剤は、米スーパージェン (SuperGen) が創薬し、米MGIファーマ (エーザイが買収) が骨髄異形成症候群 (MDS) 治療剤として開発した核酸代謝拮抗剤である。

MDSは、正常血液成分 (赤血球、白血球、血小板) の産生が低下し、急性白血病に進行するリスクのあるクローン起因性血液疾患群である。

遺伝子プロモーター領域のエピジェネティックなメチル化により癌抑制遺伝子などの発現を停止し、腫瘍化する機序が様々な癌種で提唱されたが、MDSの場合は特にメチル化されている頻度が多い。本剤は、細胞内のメチルシトシンを枯渇することで間接的にDNAの低メチル化を引き起こすことから注目された (1)。

本剤は1980年代から少数例のMDSでフェーズIIを行い、一定の効果が認められていた。米の支持療法とのフェーズIII無作為化試験では奏効率で対照群より有意にすぐれた結果が得られ、この結果を基に承認された。

スーパージェンは2004年3月にMDSを対象としたフェーズIIIを終了後、2004年9月に全世界の独占開発・製造・販売権をMGIファーマに供与した。MGIはスーパージェンに4000万ドルの株式投資を行い、成功報酬金、売上げに応じたロイヤリティを支払う (2)。

スーパージェンとMGIファーマは、2004年6月に静注剤の申請 (ローリングNDA) を開始し、2004年11月1日に完了したと発表した (3)。

米では2002年9月に鎌状赤血球貧血の適応でオーファンドラッグに指定された。MDSでもオーファンドラッグに指定され、2003年5月に優先審査の対象に指定された後、2006年5月2日にFAB分類の全てのタイプのMDS患者の治療剤として承認された。

MGIファーマは2006年5月26日に米で「ダコジェン」の商品名で発売した。本剤50mgを含有するバイアル入り静注剤で、初回サイクルで15mg/m² 3時間持続点滴静注を3日間8時間毎に繰り返す。6週毎に最低4週間サイクルを繰り返す。平均的な患者 (1.7m²) に対する1サイクル分の価格は11250ドルで、類似薬の