ボセンタン（ACT-050088）

CTD 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

目次

目次 2
略語の一覧 3
1. 非臨床試験計画概略 4
2. 薬理試験 4
3. 薬物動態試験 4
4. 毒性試験 4
5. 総括及び結論 4
参考文献 5

略語の一覧

略号	略さない用語	日本語訳
ET-1	Endothelin-1	エンドセリン-1
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension	肺動脈性肺高血圧症
SSc	Systemic Sclerosis	全身性強皮症

1. 非臨床試験計画概略

ボセンタンは肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する効能・効果の承認を取得し、国内において2005 年から製造販売されている薬剤である。ボセンタンの主な薬理作用である血管拡張作用及び抗炎症作用は、この間の PAH 患者に対する治療において確認、裏付けされている。ボセンタンの有する既知の薬理作用に加え、血管内皮機能に対する有益な作用が数多く報告されていることから、全身性強皮症（SSc）に伴う皮膚潰瘍に対する効果が期待されている。このような背景のもと、SSc に伴う皮膚潰瘍に対する効能追加を計画した。

ボセンタンの非臨床プロファイルについては既に公知の事実であることから、本剤の一変申請のために新たな非臨床試験は実施していない。したがって、皮膚潰瘍の抑制機序として想定される既知の薬理作用及び血管内皮機能に関する公表論文からの情報について、CTD2.6.2 及び 2.6.3 に記載した。

2. 薬理試験

ボセンタンはエンドセリン（ET）受容体（ET_A 及び ET_B）に対するデュアルアンタゴニストであり、両受容体を介する ET-1 の作用を阻害することにより、血管収縮の抑制[モジュール 4.2.1.1.2]、血管平滑筋細胞増殖の抑制[モジュール 4.2.1.1.1]等の作用を有する。

ボセンタンの血管内皮機能に対する作用に関して、ヒト伏在静脈の組織培養系において血管内膜過形成の抑制作用[モジュール 4.2.1.1.3]及びヒト血管においてアセチルコリンによる血管拡張の増強作用[モジュール 4.2.1.1.4, 4.2.1.1.5]などが報告されており、ボセンタンによる血管内皮機能の改善効果が示されている。

一方、SSc 患者皮膚において ET-1 量の増加が認められていること[Vancheeswaran 1994]、ボセンタンが SSc 患者由来皮膚線維芽細胞からのコラーゲン産生を抑制し[モジュール 4.2.1.1.6]、マウス線維化モデルにおいて皮膚線維化を抑制すること[モジュール 4.2.1.1.6]などが報告されている。

3. 薬物動態試験

本剤の一変申請のために実施した新たな試験はない。

4. 毒性試験

本剤の一変申請のために実施した新たな試験はない。

5. 総括及び結論

ボセンタンは血管拡張作用及び抗炎症作用に加え、血管内皮機能の改善作用並びに SSc 患者由来細胞からのコラーゲン産生抑制作用及び線維化モデルにおける皮膚線維化抑制作用などを有することから、SSc に伴う皮膚潰瘍に対して有効性が期待される薬剤と考えられた。

参考文献

[Vancheeswaran 1994] Vancheeswaran R, Azam A, Black C, Dashwood MR. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. J Rheumatol 1994;21:1268–76.