トラクリア®小児用分散錠 32 mg
（ボセンタン水和物（Ro 47-0203））

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
表一覧 2
略語の一覧 3
1. 非臨床試験計画概略 4
2. 薬理試験 4
2.1 PPHN モデルにおけるボセンタンの作用 4
3. 薬物動態試験 4
4. 毒性試験 5
4.1 幼若ラットを用いた毒性試験 5
4.1.1 安全域の計算 5
5. 総括及び結論 5

表一覧

表 1 安全域の計算 5

略語の一覧

略号	略さない用語	日本語訳（内容）
AUC	Area under the plasma concentration vs time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
b.i.d.	*bis in diem*/twice daily	1 日 2 回
DA	Ductus arteriosus	動脈管
ET-1	Endothelin-1	エンドセリン-1
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
NOEL	No-observed-effect level	無作用量
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn	新生児遷延性肺高血圧症
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗

1. 非臨床試験計画概略

ボセンタン（トラクリア®）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、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療薬として、国内においては 2005 年から製造販売されている薬剤である。

小児 PAH 患者に対するボセンタンの有効性は、公知の非臨床プロファイル及び成人 PAH 患者での有効性及び安全性データから推察することが可能であるが、薬理の項においては新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）動物モデルを用いて小児 PAH 患者に対する有効性を検討した。本モデルは羊胎仔の動脈管（DA）を長期に部分狭窄することにより肺高血圧症（PH）が誘発される PPHN の動物モデルとして確立されているものである[Abman 1989, Deruelle 2005]。当初、羊の新生仔にボセンタンを胃管から投与する試験を検討したが、ボセンタンの有効な全身曝露が確認できなかったことから、本動物モデルを用いて全身の血行動態に影響することなく、選択的かつ強力な肺血管拡張作用を示すか否かについて検討した。

小児 PAH 患者に対するボセンタンの安全性は、主に新生／幼若 Han Wistar 系ラットを用いた毒性試験（GLP 下）において検討した。

2. 薬理試験

2.1 PPHN モデルにおけるボセンタンの作用

重度 PPHN の新生児においてはエンドセリン-1（ET-1）濃度が上昇していることから、ET_A 及び ET_B 受容体のデュアルアンタゴニストであるボセンタンは、肺血管拡張作用を示すことが期待される。

PPHN の動物モデルは、妊娠後期の羊胎仔の子宮内での DA 部分狭窄によって確立され[Abman 1989, Deruelle 2005]、PPHN 動物モデルに加えて周産期の正常な肺における血管反応性や肺の成長を検討する重要な動物モデルである。妊娠 120～128 日（満期 147 日）に DA の部分狭窄を行うと、肺血管抵抗（PVR）の顕著な上昇が持続するため、重度のヒト PPHN に相関した病態を再現できる。子宮内での DA 狭窄手術後 3～12 日にボセンタンを急速投与（10 又は 50 mg を左肺動脈に 30 分かけて注入）し、血行動態を指標に検討した（モジュール 4.2.1.1.1）。その結果、ボセンタンは PPHN 動物モデルにおいて全身の血行動態に影響することなく、肺血管拡張作用を示した。複数の試験においてアセチルコリンなど多くの血管拡張剤に対する反応性が本モデルで著明に減弱することが示されているが、ボセンタンによる効果が維持されることは非常に興味深い結果である[McQueston 1993]。

以上、ボセンタンは PPHN 及び小児 PAH 患者に有効である可能性が示唆された。

3. 薬物動態試験

本剤の申請のために実施した新たな試験はない。

4. 毒性試験

4.1 幼若ラットを用いた毒性試験

小児における安全性を考察するため新生／幼若 Han Wistar 系ラットを用いて、ボセンタンの一般状態、発育、生殖毒性について毒性試験を実施した。幼若ラットはヒトの早産での新生児から成人期に相当する週齢に相当するものを用いた。

幼若ラットを用いた毒性試験（本試験）における至適投与用量を明らかにするため、Wistar 系幼若ラットを用いた用量設定試験を実施した（モジュール 4.2.3.5.4.1）。本試験（モジュール 4.2.3.5.4.2）では、4 群の幼若ラットに生後 4 日目から 69 日目又は交尾（約 84 日目）までボセンタン 0（溶媒）、15、45、135 mg/kg/日を 1 日 1 回反復経口投与し検討した。

ボセンタンは生後 4～20 日目の離乳前において、主に高用量で体重増加量を抑制したが、一般状態、発育、病理/組織学的所見、生殖能などその他の評価項目には影響を及ぼさなかった。成熟ラットを用いた毒性試験と比較して、新たな標的臓器での毒性は認められなかった。

本試験における無作用量（NOEL）は 15 mg/kg/日と判断した。

4.1.1 安全域の計算

安全域の計算は、NOEL（15 mg/kg/日）を投与した生後 20～69 日目の幼若ラットの曝露量（最小値、最大値）と小児 PAH 患者に 2 mg/kg を 1 日 2 回（b.i.d.）投与した際の平均曝露量から計算した（表 1）。2 歳未満と 2 歳以上において曝露量に若干の相違が認められた（モジュール 5.3.3.2.3）。

表 1　安全域の計算

小児の年齢	2 mg/kg bid 投与時の AUC_{0-24} [a]（ng·h/mL）	NOEL（15 mg/kg/日）投与時の AUC_{0-24} に基づく安全域 [b]
＜2 歳	7879	1.5～21.3 倍
≥2 歳	8820	1.3～19.0 倍

a：AC-052-373 試験（モジュール 5.3.3.2.3）、b：20 日目及び 69 日目の雌雄の AUC_{0-24}（最小値、最大値）から算出（モジュール 4.2.3.5.4.2）。

5. 総括及び結論

PPHN 動物モデルにおいて、ボセンタンは全身の血行動態に影響することなく肺血管拡張作用を示したことから、PPHN 及び小児 PAH の治療薬としての可能性が示唆された。幼若ラットを用いた毒性試験において、新たな標的臓器での毒性は認められず、成熟ラットにおける毒性プロファイルと相違はなかった。また、曝露量を基に安全域が算出された。

以上のことから、PPHN 及び小児 PAH 患者に対するボセンタンの有用性が示唆された。

参考文献

[Abman 1989] Abman SH, Shanley PF, Accurso FJ. Failure of postnatal adaptation of the pulmonary circulation after chronic intrauterine pulmonary hypertension in fetal lambs. J Clin Invest. 1989;83:1849–58.

[Deruelle 2005] Deruelle P, Grover TR, Abman SH. Pulmonary vascular effects of nitric oxide-cGMP augmentation in a model of chronic pulmonary hypertension in fetal and neonatal sheep. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2005;289:798–806.

[McQueston 1993] McQueston JA, Cornfield DN, McMurtry IF, Abman SH. Effects of oxygen and exogenous L-arginine on EDRF activity in fetal pulmonary circulation. Am J Physiol. 1993;264(3 Pt 2):H865–71.