

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)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

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

緒言

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2005年から製造販売されている薬剤である。ボセンタンは2007年に欧州で小児に対する適応を取得しており、米国では小児 PAH 患者に対する臨床試験を終了し、XXXXXXXXXXである。

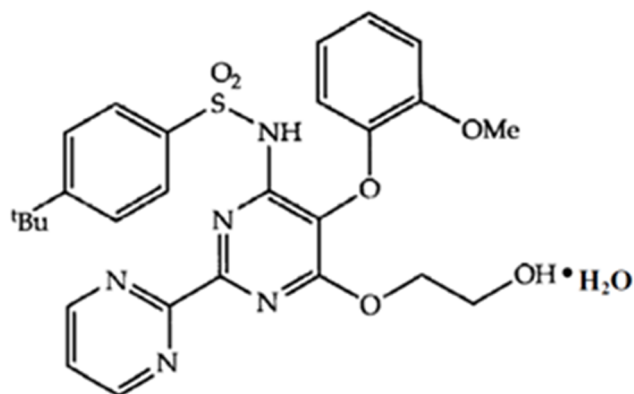
日本においては成人 PAH 患者を適応として承認されているが、小児 PAH に対する用法・用量は確立していない。ボセンタンは小児 PAH の治療薬として一刻も早い承認が望まれており、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を受け開発要請が発出されている。

このような背景のもと、ボセンタンの小児に対する有用性を検討するため、新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）の動物モデルを用いて有効性について検討し、また新生/幼若ラットを用いて安全性について検討した。その他、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、上述した非臨床試験以外に追加の試験は実施していない。

作用機序

ボセンタン（図 1）は経口投与で有効なエンドセリン（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る。ボセンタンは *in vitro* 試験及び動物モデルにおいて、血管収縮、細胞増殖、線維化及び炎症などの ET-1 の作用を阻害することにより効力を示すと考えられる。

図 1 構造式



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)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

目次.....	2
図一覧.....	2
略語の一覧.....	3
1. まとめ.....	4
2. 効力を裏付ける試験.....	4
3. 副次的薬理試験.....	5
4. 安全性薬理試験.....	5
5. 薬力学的薬物相互作用試験.....	5
6. 考察及び結論.....	5

図一覧

図 1 PPHN 動物モデルにおけるボセンタン投与前（ベースライン）及び投与後の PVR	5
--	---

略語の一覧

略号	略さない用語	日本語訳（内容）
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
DA	Ductus arteriosus	動脈管
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
ET	Endothelin	エンドセリン
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen	吸気中酸素濃度
iNO	Inhaled nitric oxide	一酸化窒素吸入
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
NO	Nitric oxide	一酸化窒素
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn	新生児遷延性肺高血圧症
PCO ₂	Partial pressure of carbon dioxide in blood	血中二酸化炭素分圧
PO ₂	Partial pressure of oxygen in blood	血中酸素分圧
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗

1. まとめ

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2005年から製造販売されている薬剤である。

小児のPAHは予後が極めて悪く、早期に発見、治療されなかった場合の生存期間（中央値）は成人で2.8年に対し小児では10ヵ月とされている[D'Alonzo 1991]。国内において販売されている既存のPAH治療薬は小児適応を有しておらず、小児PAH患者での臨床試験も少ないため十分なエビデンスがなく、成人PAH患者での有効性及び安全性を参考に既存薬を臨床応用しているのが現状である。したがって、小児PAH患者に対する有効性及び安全性を確認した治療薬が切望されている。

一方、新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）は、肺血管抵抗（PVR）の増加により低酸素血症に至る死亡率の高い重篤な疾患である。過去の臨床試験においては、PPHNの新生児では一酸化窒素吸入（iNO）により体外式膜型人工肺（ECMO）の必要性の低下が報告されている[Clark 2000]。しかし、最大40%の乳児では酸素供給の改善やiNOに対する十分かつ持続的な反応が認められず、iNO療法による死亡率の改善や入院期間の短縮も認められていないのが現状である[Farrow 2005]。また、乳児は急性期iNOを中止後、肺高血圧症（PH）のリバウンドを起こすこともある。このリバウンド現象は、cGMP濃度が低下し一酸化窒素（NO）による効果の減弱により、ET-1の血管収縮作用が優位となることが原因と考えられており[Ross 2005]、実際、重度PPHNの新生児ではET-1濃度の上昇が確認されている[Rosenberg 1993]。これらの患者においてはiNO療法に代わる治療法の開発が必要とされているのが現状である。

以上、小児PAH及びPPHN患者において、ボセンタンの肺血管拡張作用に起因する病態の改善効果が期待される。

本項では、羊胎仔のPPHN動物モデルを用いて、ボセンタンの肺血管拡張作用について検討し、小児PAH及びPPHN患者に対する有効性を考察した。

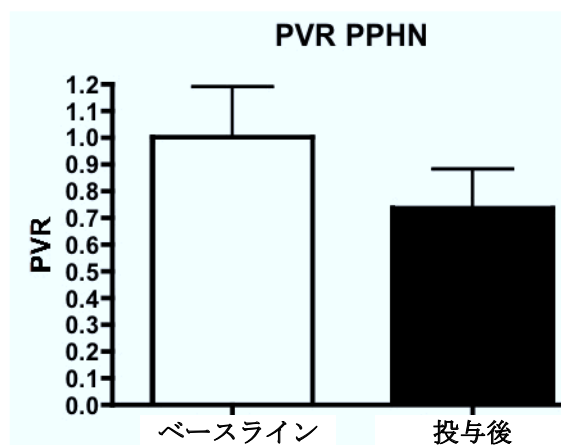
2. 効力を裏付ける試験

PPHNの発症機序を考察し治療法の開発を目的に、妊娠後期の羊胎仔の子宮内での動脈管（DA）部分結紮によるPPHN動物モデルが確立されている[Abman 1989]。この動物モデルは平均肺動脈圧（mPAP）及びPVRの慢性的な上昇を特徴とする。また、妊娠後期の羊胎仔は、出生前及び出生時の肺循環の生理及び病理を観察するモデルとして優れるとされている。

胎仔の手術は妊娠120～128日目（満期147日）に、雌羊に全身麻酔をして実施した。手術は、開胸して心臓及び大血管を露出させ、DAの周囲に臍帯用の綿製ひもを巻き、DAを均一に部分狭窄させるため金属プローブの周りを締める方法を用いた。DA狭窄による影響について、連続的血行動態及び血液ガスの測定によりモニターした。6～12日後、肺小動脈壁厚の持続的な増加、右室肥大、肺血管拡張反応の低下及び筋原性反応の増強が認められた[Abman 1989]。出生時、高い吸気中酸素濃度（FiO₂）下で人工呼吸器を使用してもPVRは顕著な上昇が維持できるため、ヒトの重度PPHNの状態を再現できるモデルである。

羊の新生仔にボセンタンを胃管から投与する試験では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、本モデルを選択しボセンタンの作用を検討した（[モジュール 4.2.1.1.1](#)）。DA の部分結紮手術後 3～12 日に羊胎仔にボセンタンを急速投与（10 又は 50 mg を左肺動脈カテーテルに 30 分かけて注入）し、生理的反応を測定した。対照（DA 未結紮）群については、術後 3～8 日目に測定を行った。試験時の在胎期間は PPHN 群（5 例）で 131～140 日、対照群（4 例）で 130～142 日であった。PPHN 群において、ボセンタンは PVR を強力に低下させ（25%、 $p<0.02$ ）（図 1）、対照群では PVR の低下傾向を示した（16%、 $p=0.47$ ）。対照群、PPHN 群ともにボセンタン投与による心拍数、pH、血中酸素分圧（ PO_2 ）又は血中二酸化炭素分圧（ PCO_2 ）の変化は認められなかった。

図 1 PPHN 動物モデルにおけるボセンタン投与前（ベースライン）及び投与後の PVR



PVR の単位は mmHg/mL·min、データは平均値±SEM。ベースラインと投与後の比較において $p<0.02$ 。

3. 副次的薬理試験

本剤の申請のために実施した新たな試験はない。

4. 安全性薬理試験

本剤の申請のために実施した新たな試験はない。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

本剤の申請のために実施した新たな試験はない。

6. 考察及び結論

羊胎仔の 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を及ぼすことなく肺

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、ボセンタンは公知の薬理作用に加え、PPHN の動物モデルにおいてもその有効性が確認されたことから、小児 PAH 及び PPHN 患者の治療に有用である可能性が示唆された。

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.
- [Clark 2000] Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med.* 2000; 342:469–74.
- [D’Alonzo 1991] D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343–9.
- [Farrow 2005] Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO: focus on PPHN. *Semin Perinatol.* 2005;29:8–14.
- [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.
- [Ross 2005] Ross GA, Oishi P, Azakie A, Fratz S, Fitzgerald RK, Johengen MJ, et al. Endothelial alterations during inhaled NO in lambs with pulmonary hypertension: implications for rebound hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288: L27–L35.
- [Rosenberg 1993] Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, Loomis M, Chatfield BA, Abman SH. Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 1993;123:109–14.

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)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

目次

目次.....	2
略語の一覧.....	3
1. 薬理試験：一覧表.....	4
2. 効力を裏付ける試験.....	5

略語の一覧

略号	略さない用語	日本語訳（内容）
N/A	Not applicable	該当しない

1. 薬理試験：一覧表

被験物質：ボセンタン

<u>試験の種類</u>	<u>試験動物</u>	<u>投与方法</u>	<u>実施施設</u>	<u>報告書番号</u>	<u>CTD Location (モジュール)</u>
効力を裏付ける試験					
新生児遷延性肺高血圧症モデル	羊胎仔	静脈内投与	██████████, US	B-11.614	4.2.1.1.1
副次的薬理試験					
N/A					
安全性薬理試験					
N/A					
薬力学的薬物相互作用試験					
N/A					

N/A = 該当しない

2. 効力を裏付ける試験

モジュール 2.6.2 薬理試験の概要文を参照。