# 2.4 非臨床試験の概括評価

## 目次

2.4 非臨床試験の概括評価 ..... 1
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 ..... 4
2.4.5 総括及び結論 ..... 4
2.4.6 参考文献一覧 ..... 5

# 略語一覧表

| 語句略語 | 語句略語内容 |
|---|---|
| AUC | area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| CES | carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| CYP | cytochrome P450：シトクロム P450 |
| $EC_{50}$ | 50% effective concentration：50%効果濃度 |
| IP 受容体 | prostacyclin receptor：プロスタサイクリン受容体 |
| PAH | pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症 |
| $PGI_2$ | prostacyclin; prostaglandin $I_2$：プロスタサイクリン |
| UGT | uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 |

### 2.4.1　非臨床試験計画概略

セレキシパグ（開発記号：NS-304）は、日本新薬株式会社が創製した、経口投与が可能な非プロスタノイド構造のプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬である。成人における肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で、2016 年 9 月に「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」として国内で承認され、2021 年 8 月には成人における外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症について効能追加されている。本承認申請は、小児 PAH 患者に対する用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請、並びに新たに開発した小児用製剤の製造販売承認申請を行うものである。セレキシパグの薬理、薬物動態及び毒性試験成績については、これまでの承認申請時に提出しており、本承認申請に際し新たな非臨床試験は実施しなかった。

### 2.4.2　薬理試験

セレキシパグの薬理試験については、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の PAH に係る審査時に評価済みである。効力を裏付ける試験により、セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 が、IP 受容体に選択的に作用して平滑筋細胞の弛緩作用や細胞増殖抑制作用、血小板凝集抑制作用等の肺血行動態の改善作用を示すこと、並びに肺高血圧症モデル動物における肺動脈圧低下等の作用及び生存期間の延長が確認されている。

成人と小児で、PAH の病態や治療、本薬の薬理作用（上記）に差異はないと考えられることから、本申請において更なる検討の必要はないと判断し、新たな薬理試験は実施しなかった。

### 2.4.3　薬物動態試験

セレキシパグの薬物動態試験については、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の PAH に係る審査時に評価済みである。

セレキシパグの主な代謝経路はカルボキシルエステラーゼ（CES）1 による活性代謝物 MRE-269 への加水分解である。MRE-269 はその後、複数種の酸化的代謝物やアシルグルクロン酸抱合体などの不活性代謝物に代謝されるが、酸化的代謝にはシトクロム P450（CYP）2C8 及び CYP3A4 が、グルクロン酸抱合にはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A3 及び UGT2B7 が主として関与している。この他、セレキシパグには CYP2C8 及び CYP3A4 による酸化的代謝経路も存在する。

CES1 の酵素活性は生後約 1 ヵ月で急激に上昇するが、その後の上昇は緩やかであることが知られており [1-3]、セレキシパグの代謝に及ぼす年齢の影響は小さいと考えられた。また、その他の主な代謝酵素である UGT1A3、UGT2B7、CYP2C8 及び CYP3A4 について、2 歳以上の小児（2 歳は臨床試験の組み入れ最低年齢）では成人レベルに成熟していると推察される [4-7]ことから、セレキシパグ及び MRE-269 の代謝に及ぼす年齢の影響は小さいと考えられた。小児 PAH 患者を対象とした臨床試験では、申請予定の用法及び用量において、成人 PAH 患者と同程度の曝露量（セレキシパグ及び MRE-269）が得られている。

したがって、成人 PAH 患者と小児 PAH 患者で本薬の薬物動態に差異はないと考えられることから、本申請において更なる検討の必要はないと判断し、新たな薬物動態試験は実施しなかった。

### 2.4.4　毒性試験

セレキシパグの毒性試験については、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の PAH に係る審査時に評価済みである。

イヌを用いた単回投与毒性試験（試験番号：TX-1296、初回承認時 CTD 4.2.3.1-4 参照）及び反復投与毒性試験［イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（試験番号 : TX-1309、初回承認時 CTD 4.2.3.2-6 参照）、イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（試験番号：TX-1360、初回承認時 CTD 4.2.3.2-7 参照）、イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（試験番号：[redacted]-5896、初回承認時 CTD 4.2.3.2-8 参照）］では、IP 受容体を介した小腸の蠕動運動抑制に伴う腸重積が認められた。イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（試験番号：[redacted]-5896、初回承認時 CTD 4.2.3.2-8 参照）において腸重積が観察された投与量 4 mg/kg での MRE-269 の曝露量は最高血漿中濃度（$C_{max}$）11000 ng/mL、血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$）115000 ng·hr/mL（雌雄平均、初回承認時 CTD2.6.7.7.7 より算出）のいずれもヒト曝露量（初回承認時 CTD 2.6.6、表 2.6.6.9.2-2 の脚注 b 及び c を参照）の約 5 倍［IP 受容体に対する種差を考慮し、50%効果濃度（$EC_{50}$）に基づく効力比で補正した値］であり、無影響量（投与量 2 mg/kg）［初回承認時 CTD 2.6.6、表 2.6.6.9.2-2 の 39 週間、イヌ（腸重積）の NOEL における $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ を参照］に基づく安全域は $C_{max}$ 比で約 3 倍、AUC 比で約 2 倍（いずれも同様に補正）であった。この所見はマウスやラットで認められていないこと、並びに、イヌは腸重積を一般的に発現する動物種であるとの報告[8)]や他のプロスタサイクリン（$PGI_2$）製剤でもイヌにおいて腸重積が認められていること[9,10)]から、イヌは本薬による腸重積への感受性が高いと考えられ、イヌで観察された腸重積はヒトでのリスクに直結するものではないと推察された。しかし、ヒト乳幼児では腸重積の発症率が高いことに鑑み、2 歳未満の患者は NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験から除外することとした。

幼若イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験では、体重増加抑制、性成熟の遅れ及び骨端成長板の閉鎖遅延が認められたが、性成熟と成長板の閉鎖は同期しており[11)]、いずれもストレスによる成長遅延に伴う二次的な変化と考えられた。その他、ヒトへの外挿性が乏しいと考えられる骨形成の亢進を除いて、幼若動物に特異的な新たな毒性変化は認められなかった。

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ことから、本申請において更なる検討の必要はないと判断し、新たな毒性試験は実施しなかった。

### 2.4.5　総括及び結論

セレキシパグの薬理、薬物動態及び毒性試験成績は、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の製造販売承認申請時に評価されている。申請予定の用法及び用量における小児 PAH 患者と成人 PAH 患者の薬物動態、有効性及び安全性は類似しており、小児に特異的な副作用等は認められなかった。

以上より、本申請に際して新たな非臨床試験は実施しなかった。

## 2.4.6 参考文献一覧


1. Yang D, Pearce RE, Wang X, Gaedigk R, Wan YY, Yan B. Human carboxylesterases HCE1 and HCE2: ontogenic expression, inter-individual variability and differential hydrolysis of oseltamivir, aspirin, deltamethrin and permethrin. Biochem Pharmacol. 2009;77:238-47. ＜資料番号 5.4-22＞

2. Shi D, Yang D, Prinssen EP, Davies BE, Yan B. Surge in expression of carboxylesterase 1 during the post-neonatal stage enables a rapid gain of the capacity to activate the anti-influenza prodrug oseltamivir. J Infect Dis. 2011;203:937-42. ＜資料番号 5.4-21＞

3. Hines RN, Simpson PM, McCarver DG. Age-dependent human hepatic carboxylesterase 1 (CES1) and carboxylesterase 2 (CES2) postnatal ontogeny. Drug Metab Dispos. 2016;44:959-66. ＜資料番号 5.4-17＞

4. Strassburg CP, Strassburg A, Kneip S, Barut A, Tukey RH, Rodeck B, et al. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. Gut. 2002;50:259-65. ＜資料番号 5.4-23＞

5. McNamara PJ, Alcorn J. Protein binding predictions in infants. AAPS PharmSci. 2002;4:E4 ＜資料番号 5.4-19＞

6. Smits A, Kulo A, Hoon JNd, Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. Curr Pharm Des. 2012;18:3119-46. ＜資料番号 5.4-18＞

7. Song G, Sun X, Hines RN, McCarver DG, Lake BG, Osimitz TG, et al. Determination of human hepatic CYP2C8 and CYP1A2 age-dependent expression to support human health risk assessment for early ages. Drug Metab Dispos. 2017;45:468-75. ＜資料番号 5.4-16＞

8. Brown CC, Baker DC, Barker IK. Intestine. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. 5th ed.Vol. 2. Edinburgh: Elsevier; 2007. p. 69-128. ＜資料番号 4.3-1＞

9. 市野正美, 鈴木溥司, 柴主敏行, 小島利治, 中村俊之, 工藤南雄, 他. Beraprost Sodium のイヌにおける 12 カ月間経口投与慢性毒性試験. 基礎と臨床. 1989;23:3561-94. ＜資料番号 4.3-2＞

10. Wöhrmann T, Kögel BY, Schneider J, Matthiesen T. The beagle dog as a predictor of gastrointestinal findings in humans caused by the prostacyclin analogue taprostene. Exp Toxicol Pathol. 1994;46:71-3. ＜資料番号 4.3-3＞

11. Kilborn SH, Trudel G, Uhthoff H. Review of growth plate closure compared with age at sexual maturity and lifespan in laboratory animals. Contemp Top Lab Anim Sci. 2002;41:21-6. ＜資料番号 4.3-4＞