目次

2.4.1 非臨床試験概略 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ERA	endothelin receptor antagonist（エンドセリン受容体拮抗薬）
ET	endothelin（エンドセリン）
PAH	pulmonary arterial hypertension（肺動脈性肺高血圧症）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）

2.4.1 非臨床試験概略

マシテンタンは，ET_A 及び ET_B 受容体に対する ET-1 の結合を強力に阻害するデュアル ERA である。ET-1 及びその受容体は，血管収縮，平滑筋細胞及び線維芽細胞の増殖，心筋の肥大及び線維化，並びに炎症などの様々な反応に関連しており，PAH の病態では，局所の ET 系が亢進し，血管肥厚や臓器障害に関与している。マシテンタンはヒト肺動脈平滑筋細胞の ET 受容体に対して高い親和性を示し，持続的に ET 受容体を占有する。また，その代謝物であるアプロシテンタンはマシテンタンに比べて約 1/5 の薬理学的活性を示す。マシテンタン投与により ET 受容体への ET-1 結合が阻害され，二次メッセンジャーシステムの活性化による血管収縮や平滑筋の増殖が抑制される。

マシテンタンは，成人 PAH 患者の治療薬として 2013 年に米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁により OPSUMIT®として承認されて以降，世界各国で承認されている。日本においても「肺動脈性肺高血圧症」を効能又は効果とし，成人にマシテンタンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する用法及び用量で 2015 年に承認されている。

本申請は，小児 PAH 患者を対象としたマシテンタンの新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品の申請である。以下に示す理由から，本申請にあたり，マシテンタンの新たな非臨床試験は実施していない。

マシテンタンの非臨床薬理及び薬物動態試験，並びに幼若ラットを用いた毒性試験を含む毒性試験成績は，成人 PAH 患者を対象とするマシテンタン 10 mg の初回申請時（2015 年）に評価済みである。幼若ラットを用いた毒性試験では，成熟動物と比べて新たな毒性は認められなかった。また，小児 PAH 患者の PK データ及び PPK モデル解析の結果から，国内第 3 相試験（67896062PAH3001 試験）及び海外第 3 相試験（AC-055-312 試験，TOMORROW 試験）において小児 PAH 患者で認められたマシテンタン及びその代謝物であるアプロシテンタンの曝露量は，成人 PAH 患者で認められた曝露量と同程度であった【2.7.2.3.1.1】。以上より，小児 PAH 患者を対象とした場合に必要な評価は既に実施していることから，本申請に際して新たな非臨床試験の実施は不要と判断した。