肺動脈性肺高血圧症治療薬, ボセンタン水和物 (トラクリア[®]錠 62.5 mg)の薬理学的特性と臨床効果

藤本 和巳¹⁾, 池谷 理²⁾

要約: 低分子量 (非ペプチド性) の ET_A/ET_B 非選択的受容体拮抗薬であるボセンタンの薬理作用と臨床効果を紹介した。ボセンタンはラット胸部大動脈において ET_A 受容体を介した ET-1 誘発収縮を抑制し, ウサギ上腸間膜動脈およびラット気管において ET_B 受容体作動薬であるサラホトキシシ S6c 誘発弛緩および収縮反応をそれぞれ抑制した。また, ET-1 の静脈内投与による降圧作用とそれに続く昇圧作用を抑制し, さらに, ET-1 の前駆体である Big ET-1 による昇圧作用に対しても抑制作用を示した。自然発症高血圧ラットの大動脈平滑筋細胞および気管平滑筋細胞において本薬は ET-1 の細胞分裂促進作用を抑制した。さらに, 一酸化窒素合成酵素阻害薬による昇圧反応を抑制した。これらの試験成績から肺高血圧症のような血管内皮機能障害に関連した疾患において, ボセンタンは血管内皮機能を改善し, 血管緊張を低下させる可能性が示唆された。肺高血圧動物モデルである低酸素曝露およびモノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおいて, 本薬は肺動脈圧を低下させた。肺高血圧症発症前の予防的投与および発症後の治療的投与のいずれにおいても有効であった。肺高血圧ラットにおいて, 本薬は肺動脈壁の肥厚および右室の肥大を軽減させ, 慢性的な構造変化に対しても改善作用を示した。海外において肺動脈性肺高血圧症患者を対象に臨床試験が行われた。その結果, 本薬はプラセボに比べ, 6 分間歩行距離, 肺血行動態 (平均肺動脈圧, 心係数, 肺血管抵抗, 右心房圧および肺毛細管楔入圧) を有意に改善した。また, 日本人の肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験においても, 12 週間までの観察において, 肺血管

抵抗, 平均肺動脈圧, 心拍出量, 心係数および 6 分間歩行試験で有意な改善を認めた。本薬による肺血行動態パラメータの改善が, 患者の運動耐容能および全般的な臨床症状の改善に寄与し, 患者の生活の質の向上に貢献していることが確認された。さらに, 海外で実施された本薬の 2 つのプラセボ対照無作為二重盲検試験と継続投与試験における 24 ヶ月投与時の生存率を検討した結果, NYHA 分類 III の原発性肺高血圧症患者においてボセンタン投与群は旧来の治療法の患者に比べ, 生存率を改善することが確認された。以上から, ET_A/ET_B 非選択的受容体拮抗薬であるボセンタン (トラクリア[®]錠) は中等~重症の肺高血圧症に対して経口投与で有効であり, 長期投与においても, 効果の減弱が少なく, 生存率を改善させる薬剤として期待される。

はじめに

エンドセリン (ET) は 1988 年に筑波大学の Yanagisawa らによって初めて報告された生理活性ペプチドである (1)。ET は 21 個のアミノ酸よりなる血管内皮細胞由来のペプチドで, 分子内に 2 個のジスルフィド結合をもち, 非常に持続性の長い血管収縮作用を有している。哺乳類には 3 種類のファミリーペプチド (ET-1, ET-2 および ET-3) が存在する。ET 受容体には, ET-1 $\geq$ ET-2 $\gg$ ET-3 の順に親和性が強い ET_A 受容体と 3 種類のペプチドに同等の親和性を示す ET_B 受容体の 2 種類が存在し, ET_A は主として血管平滑筋細胞に ET_B は主に内皮・上皮系, 内分泌系や神経系の細胞に発現していることが知られている (2, 3)。

キーワード: エンドセリン受容体拮抗薬, ET_A および ET_B 受容体非特異的拮抗薬, 肺動脈性肺高血圧症, 肺血行動態, 6 分間歩行距離

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン(株) ¹⁾ コーポレート リサーチセンター, ²⁾ 臨床開発本部
(〒150-0012 東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー)

e-mail: ¹⁾ Kazumi.Fujimoto@actelion.com ; ²⁾ Satoru.Ikenoya@actelion.com

原稿受領日: 2005 年 9 月 9 日, 会誌編集員会依頼原稿

Title: Pharmacological characteristics and clinical efficacy of bosentan

Author: Kazumi Fujimoto, Satoru Ikenoya

図1 ボセンタン水和物

4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl) pyrimidin-4-yl] benzenesulfonamide monohydrate

血管内皮細胞で産生される ET-1 は、心・血管系に対して強力な血管収縮作用を有するとともに細胞増殖や線維化作用を有することから、ET-1 の循環調節への役割、さらには循環器系疾患や呼吸器系疾患の病因または増悪因子としての役割が注目されてきた。低酸素曝露やモノクロタリンで誘発される肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：PAH）モデルにおいて、肺高血圧症の発症・進行と並行して肺動脈の ET-1 産生が亢進していること(4)、また PAH 患者の肺高血圧の程度と血中 ET-1 濃度間に高い相関がみられる(5) 事実から、ET-1 の PAH の病態への関与が示唆され、ET-1 受容体拮抗薬が PAH の治療薬となる可能性が強く示唆された。

PAH は、その臨床所見において肺動脈圧が異常に高い状態にあり、WHO の疾患定義として、‘平均肺動脈圧が安静時に 25 mmHg 以上’ が用いられる(6)。PAH には様々な原因疾患があるが、肺血行動態の異常は共通しており、診断確定からの中間生存期間は古典的治療では 2.5～3 年、5 年生存率も 40% 前後とされ、一般に予後は極めて不良である。死因は右心不全が約 50% と最も多く、このほか突然死も約 25% に見られる(7)。本邦の肺高血圧症ガイドライン(8) によれば、

PAH は原発性肺高血圧症および特定の疾患（膠原病、心房 / 心室中隔欠損症、動脈管開存症等の先天性心疾患、門脈圧亢進症、HIV 感染、食欲減退薬等の薬剤や毒物の影響、新生児遷延性肺高血圧症に起因するもの）に関連して起こる肺高血圧症に分類されている。その臨床像は、肺動脈圧の上昇、肺血管抵抗の上昇により、右心室の負荷（右室肥大、拡張）をきたし、最終的には右心不全に陥る重篤な疾患で、特徴的な症状は呼吸困難、疲労感、失神である。病理組織学的には血管内皮の損傷、内膜・中膜の肥厚および肺動脈の叢状病変が見られる。また、原発性肺高血圧症および膠原病など特定の疾患に伴う PAH の病理学的特性や生理学的特性は類似している。

スイスの Actelion Pharmaceuticals 社では ET-1 受容体拮抗活性をもつ非ペプチド系化合物の研究と臨床開発を重ね、経口投与可能な ET_A/ET_B 非選択的受容体拮抗薬ボセンタン（トラクリア[®]錠）（図1）が PAH の治療薬として有効であることを示し、世界で最初の ET 受容体拮抗薬として世に送り出すことに成功した。本邦においては、NYHA 分類 III～IV の PAH 治療薬として、2005 年 4 月に厚生労働省より輸入承認を受け、2005 年 6 月より“トラクリア[®]錠 62.5 mg”として発売されている。

I 薬理学的特性

1. ET_AとET_B受容体へのリガンド結合に対する阻害活性

ET_A および ET_B 受容体を発現させた種々の細胞またはヒト胎盤、ブタ小脳および気管より調製した膜標本への ¹²⁵I-ET-1、¹²⁵I-BQ-3020（ET_B 受容体選択的作動薬）あるいは ¹²⁵I-His-sarafotoxin S6c（ET_B 受容体選択的作動薬）の結合に対するボセンタンの阻害活性

表1 ET_A および ET_B 受容体を発現した種々の細胞および組織におけるボセンタンの結合阻害活性

受容体サブタイプ	細胞および組織	¹²⁵ I-標識リガンド	N	Ki 値 (nM)	Hill 定数
ET _A	リコンビナント (Sf9 細胞)	ET-1	7	43.0 ± 4.0	0.9 ± 0.1
	リコンビナント (CHO 細胞)	ET-1	11	6.5 ± 4.0	0.9 ± 0.1
	ヒト平滑筋細胞	ET-1	4	4.7 ± 0.4	0.8 ± 0.2
	ラットメサンギウム細胞	ET-1	5	4.1 ± 0.6	0.9 ± 0.1
ET _{B1}	リコンビナント (Sf9 細胞)	ET-1	6	730 ± 73	0.9 ± 0.2
	リコンビナント (CHO 細胞)	ET-1	3	343 ± 35	1.2 ± 0.2
	ヒト胎盤	ET-1	5	95 ± 7	0.9 ± 0.1
	ブタ小脳	ET-1	3	152 ± 9	0.9 ± 0.1
ET _{B2}	ブタ気管	BQ-3020	4	38 ± 6	1.2 ± 0.3
	ブタ気管	Sarafotoxin S6c	4	69 ± 12	1.5 ± 0.3

平均値 ± 標準誤差。（文献 9 より改変）

図2 ラット大動脈リング標本における ET-1 誘発血管収縮抑制作用

■: 媒体 (DMSO) (n = 3), ●: ボセンタン 0.3 μ M (n = 3),
▲: ボセンタン 1 μ M (n = 3), ◆: ボセンタン 3 μ M (n = 3),
平均値 $\pm$ 標準誤差. (文献 9 より改変)

図3 ET-1 で収縮させたラット大動脈リング標本における弛緩作用

■: 媒体 (水) (n = 3), ○: ボセンタン 10 nM (n = 3),
△: ボセンタン 30 nM (n = 3), ◇: ボセンタン 100 nM (n = 3),
●: ボセンタン 300 nM (n = 3), ▲: ボセンタン 1 μ M (n = 3),
◆: ボセンタン 3 μ M (n = 3). ** P < 0.01, *** P < 0.001 vs 対照群, 平均値 $\pm$ 標準誤差. (文献 9 より改変)

図4 ウサギ上腸間膜動脈リング標本におけるサラホトキシン S6c 誘発血管弛緩抑制作用

被験物質添加 10 分後にプロスタグランジン $F_2\alpha$ 10^{-7} M あるいはメトキサミン 10^{-6} M を添加して収縮を惹起させ、収縮が安定した後、サラホトキシン S6c を累積的に添加して誘発される弛緩反応を等尺性に記録した。■: 溶媒対照 (DMSO) (n = 3), ▲: ボセンタン 1 μ M (n = 3), ▼: ボセンタン 10 μ M (n = 3), 平均値 $\pm$ 標準誤差. (文献 9 より改変)

を検討した (表 1)。ボセンタンは ET_A 受容体を発現した細胞への 125 I-ET-1 結合を濃度依存的に阻害し、その K_i 値は 4.1 ~ 43.0 nM であった。 ET_{B1} 受容体を発現した細胞への 125 I-ET-1 結合に対しても濃度依存的に阻害し、その K_i 値は 343 ~ 730 nM であった。また、 ET_{B1} あるいは ET_{B2} 受容体が存在する組織から得られた膜標本への 125 I-ET-1 結合に対しても濃度依存的に阻害し、 K_i 値はそれぞれ 95 ~ 152 nM および 38 ~ 69 nM であった。その阻害様式は Scatchard プロットから、ボセンタンは ET_A および ET_B 受容体の競合的拮抗薬であることが示された (9)。

2. ET_A および ET_B 受容体を介するエンドセリンの作用に対する阻害活性

1) ET_A 受容体: 摘出ラット胸部大動脈リング標本における ET-1 誘発収縮抑制作用

ET_A 受容体を介した ET-1 誘発収縮に対するボセンタンの作用を、Wistar-Kyoto 系雄性ラットの胸部大動脈リング標本 (ET_A 受容体保持) で検討した。本薬は 0.3 ~ 3 μ M の濃度で ET-1 誘発血管収縮に競合的に拮抗し、 pA_2 は 7.28 であった (図 2)。また、ET-1 で予め収縮させた標本に対しても本薬は 100 nM ~ 3 μ M の濃度で用量依存的な弛緩作用を示した (図 3)。このようにボセンタンは ET_A を介する ET の作用を阻害した。また、同様の試験系で本薬の単独作用を 3×10^{-7} ~ 10^{-5} M の濃度にわたり検討したが、ラット胸部大動脈リングの張力に影響を及ぼさず、本薬は部分的作動薬および作動薬としての作用を持たなかった (9)。

2) ET_{B1} 受容体: 摘出ウサギ上腸間膜動脈リング標本におけるサラホトキシン S6c 誘発弛緩抑制

ET_{B1} 受容体が存在するウサギ上腸間膜動脈を用いて、 ET_B 作動薬であるサラホトキシン S6c による弛緩反応に対するボセンタンの拮抗作用を New Zealand White 系雄性ウサギの摘出上腸間膜動脈のリング標本で検討した。その結果、本薬は 1 および 10 μ M の濃度でサラホトキシン S6c による誘発弛緩反応に競合的に拮抗し、 pA_2 は 6.72 であった (図 4) (9)。

3) ET_{B2} 受容体: 摘出ラット気管リング標本におけるサラホトキシン S6c 誘発収縮抑制作用

ET_{B2} 受容体が存在するラット気管を用いてサラホトキシン S6c 誘発収縮に対するボセンタンの拮抗作用を Wistar-Kyoto 系雄性ラットの摘出気管の上皮剥離リング標本を用いて検討した。その結果、本薬は 3 ~ 10 μ M の濃度でサラホトキシン S6c 誘発気管収縮反応に競合的に拮抗し、 pA_2 は 5.94 であった (図 5) (9)。

図5 摘出ラット気管リング標本におけるサラホトキシシン S6c 誘発収縮抑制作用

被験物質添加 10 分後からサラホトキシシン S6c を累積的に添加し、誘発される収縮反応を記録した。■：溶媒対照 (DMSO), ◆：ボセンタン 3 μ M, ○：ボセンタン 7 μ M, ▼：ボセンタン 10 μ M, 平均値±標準誤差。(文献 9 より改変)

3. ET-1 および Big ET-1 の昇圧作用に及ぼす効果

ET-1 は、前駆体である Big ET-1 からエンドセリン変換酵素によって産生され、静脈内投与することにより一過性の降圧反応とそれに続く持続的な昇圧反応を示すことが知られている (10, 11)。そこで、ボセンタンの ET_A/ET_B 非選択的受容体拮抗薬としての作用を in vivo で検討した。Wistar 系雄性脊髄破壊ラットにおいて、Big ET-1 誘発昇圧反応に対して、本薬は 3 ~ 30 mg/kg の静脈内投与で用量依存的な抑制作用を示し、経口投与時においても 1 ~ 100 mg/kg で用量依存的な抑制作用を示した (図 6)。また、ET-1 の静脈内投与によって誘発される一過性の降圧反応とそれ

に続く昇圧反応は、本薬 3 ~ 30 mg/kg の静脈内投与により用量依存的に抑制された (図 7)。本薬の単独投与では血圧に影響を及ぼさなかった (9)。

4. 細胞増殖抑制作用

ET-1 は強力な細胞分裂促進補助因子であり、他の成長因子と併用することにより成長因子として作用することが知られている (12)。そこで、血管平滑筋および気管平滑筋細胞を用いて ET-1 誘発細胞増殖に対するボセンタンの作用を検討した。

1) ラット血管平滑筋細胞

自然発症高血圧ラットより採取した血管平滑筋細胞の ET-1 + PDGF 誘発細胞増殖をボセンタンは 3×10^{-6} M から 10^{-4} M で濃度依存的に抑制した (図 8)。

2) ラット気管平滑筋細胞

雄性自然発症高血圧ラットより採取した気管平滑筋細胞において、ET-1 は PDGF と同時添加により気管平滑筋細胞の増殖を促進し、ボセンタンは 10^{-5} M の濃度で ET-1+PDGF 誘発細胞増殖を有意に抑制した。

5. 一酸化窒素産生阻害による昇圧に対する抑制作用

血管内皮細胞における一酸化窒素の合成障害は、肺高血圧症等の病態に関連することが示唆されている。そこで、ラットにおいて一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害薬誘発昇圧反応に及ぼすボセンタンの作用を検討した結果、本薬 (3 mg/kg) は平均動脈圧に対して影響を示さなかったが、L-NAME 誘発昇圧反応を抑制した (図 9) (13)。ET_A 受容体選択的拮抗薬である

図6 脊髄破壊ラットにおける Big ET-1 誘発昇圧反応の抑制作用

静脈内投与：ボセンタン投与 5 分後から Big ET-1 を累積的に投与。経口投与：ボセンタン投与 60 ~ 65 分後から Big ET-1 を累積的に投与。
** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs 対照群, (): 検体数, 平均値±標準誤差。(文献 9 より改変)

図7 脊髄破壊ラットにおける ET-1 誘発血圧反応の抑制作用

ET-1 投与後 1～2 分以内に観察される血圧下降と引き続いておこる血圧上昇 (ET-1 投与約 15 分後で安定した上昇血圧が得られる) を最初の ET-1 投与前値に対する血圧の下降率と上昇率をそれぞれ求めた。ET-1 は最初に 0.03 nmol/kg を静脈内投与後約 15 分間隔で 0.07, 0.2, 0.7 nmol/kg の順で静脈内投与した。■: 対照群, ▲: ボセンタン 3 mg/kg, i.v., ◆: ボセンタン 10 mg/kg, i.v., □: ボセンタン 30 mg/kg, i.v., * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, (): 検体数, 平均値±標準誤差。(文献 9 より改変)

図8 ET と PDGF による血管平滑筋細胞増殖の抑制作用

雄性自然発症高血圧ラットから採取した血管平滑筋細胞を 10% 牛胎児血清を含む DMEM 培地中で培養した。細胞をゼラチンコートした 24 穴プレートに播種し, 3 日間培養した。静止培地に交換した後, 24 時間後に血小板由来増殖因子 (PDGF) 50 ng/mL および ET-1 10^{-8} M を添加し, 7 日後までの細胞数の変化を測定した。ボセンタンは PDGF および ET-1 と同時に添加した。平均値±標準誤差 (n = 3)

BQ-123 においても同様の作用が認められ, この作用は ET_A 受容体を介した作用であることが示唆された。

6. 肺高血圧動物モデルにおける効果

1) 低酸素曝露誘発肺高血圧動物モデルでの効果

肺が慢性的に低酸素状態に曝露されると肺高血圧が惹起されることおよび原発性肺高血圧症と慢性低酸素曝露ラットで観察される機能変化に共通性が認められることが知られている (14, 15)。そこで, ボセンタン

図9 ラットの L-NAME 誘発昇圧反応の抑制作用

Wistar 系雄性ラットを人工呼吸下, 被験物質を静脈内投与 15 分後から 15 分間隔で L-NAME (NOS 阻害薬) を累積的に投与し, 血圧の変化を測定した。平均値±標準誤差。(文献 13 より改変)

の慢性低酸素曝露誘発肺高血圧ラットにおける効果を検討した (16)。

④急性低酸素曝露誘発肺高血圧ラットにおける効果

SD 系雄性ラットを麻酔下, 大腿動脈および大静脈にカテーテルを挿入し, さらに非開胸下で右頸静脈より肺動脈内にカテーテルを挿入して留置し, 無麻酔無拘束下で 90 分間低酸素曝露 (10% 酸素, 大気圧) を行い, 平均肺動脈圧, 平均全身動脈圧および心拍数の変化を 90 分間測定した。ボセンタンは低酸素曝露開始前 2 日間経口投与 (100 mg/kg/ 日) した。平均肺動脈圧は低酸素曝露の直後から上昇し, 曝露前 (17 ± 1 mmHg) に比べ, 90 分後の平均肺動脈圧 (29 ± 1 mmHg) は有意に上昇した。この上昇は本薬の投与

図 10 慢性低酸素曝露誘発肺高血圧ラットにおける予防効果

9週齢のSD系雄性ラットに低酸素曝露（10%酸素，大気圧）を2週間行った後，麻酔下で大腿動脈および肺動脈内にカテーテルを挿入して留置し，再び低酸素曝露を行った．術後3時間後から90分間，無麻酔無拘束下で平均肺動脈圧，平均全身動脈圧および心拍数を測定した．試験終了後，心臓および肺を摘出し，心臓は分割して右室心筋重量比〔右室/（左室+中隔）〕を測定した．肺はホルマリン固定した後，組織切片を作製し，ヘマトキシリン・エオジン染色して肺小動脈の内壁の厚さを測定した．被験物質を低酸素曝露開始2日前から試験日まで混餌投与した．* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ vs プラセボ対照群， $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta\Delta P < 0.01$ vs 各々の大気曝露対照群，（ ）：動物数，平均値±標準誤差．（文献16より改変）

により消失し，その平均肺動脈圧（ 14 ± 2 mmHg）は非低酸素曝露（大気）群の平均肺動脈圧（ 16 ± 1 mmHg）と同等であった．平均全身動脈圧は低酸素曝露の直後から低下し，本薬はこの低下を減弱させたが，非低酸素曝露（大気）群の平均全身動脈圧のレベルまでには回復させなかった．本薬は低酸素曝露期間90分を通して，低酸素曝露前および非低酸素曝露（大気）群に比べ心拍数を有意に上昇させた(16)．

⑩慢性低酸素曝露誘発肺高血圧ラットにおける予防効果

慢性低酸素曝露誘発肺高血圧ラットモデルを用いて肺高血圧症の予防効果を検討した．ボセンタンを低酸素曝露開始2日前から試験日まで100 mg/kg/日混餌投与し，低酸素曝露（10%酸素，大気圧）を2週間行った後，再び急性低酸素曝露を行いボセンタンの予防効果を検討した．その結果，慢性低酸素曝露による平均肺動脈圧の上昇を有意に抑制した．平均全身動脈圧および心拍数には影響を示さなかった．また，本薬は慢性低酸素曝露による右室心筋重量比の増大および肺

小動脈の内壁の肥厚を有意に抑制した（図10）．

⑪慢性低酸素曝露誘発肺高血圧ラットにおける治療効果

SD系雄性ラットに低酸素曝露（10%酸素，大気圧）を2週間行い，本薬を100 mg/kg/日を混餌投与しながらさらに4週間低酸素曝露を行い本薬の治療効果を検討した．慢性低酸素曝露により上昇した平均肺動脈圧を，本薬は100 mg/kg/日の4週間混餌投与により有意に改善させた（図11）．平均全身動脈圧および心拍数には影響を示さなかった．また，慢性低酸素曝露により増大した右室心筋重量比および肺小動脈の内壁の肥厚を有意に改善させた．

2) モノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおける効果

モノクロタリンはピロリジン系アルカロイドであり，動物に投与することにより肺動脈炎に続く肺高血圧症および右室肥大というような原発性肺高血圧症と類似した病態を発症することが知られている．モノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおいて，ボセンタンは200 mg/kg/日の用量でモノクロタリンによって誘発され

図 11 慢性低酸素曝露誘発肺高血圧ラットにおける治療効果

9週齢のSD系雄性ラットに低酸素曝露(10%酸素, 大気圧)を6週間行った後, 麻酔下で大腿動脈および肺動脈内にカテーテルを挿入して留置し, 再び低酸素曝露を行った。術後3時間後から90分間, 無麻酔無拘束下で平均肺動脈圧, 平均全身動脈圧および心拍数を測定した。試験終了後, 心臓および肺を摘出し, 心臓は分割して右室心筋重量比[右室/(左室+中隔)]を測定した。肺はホルマリン固定した後, 組織切片を作製し, ヘマトキシリン・エオジン染色して肺小動脈の内壁の厚さを測定した。ボセンタンは低酸素曝露開始2週間後から試験日まで混餌投与した。■A: 大気曝露対照群(n=6), ■B: 低酸素曝露6週間+ボセンタン100 mg/kg, 2週間後から4週間投与群(n=5), ▨C: 低酸素曝露2週間群(n=13), ▨D: 低酸素曝露6週間群(n=6), △(P<0.05), △△(P<0.01): Aとの比較, * (P<0.05), ** (P<0.01): Dとの比較, # (P<0.05), ## (P<0.01): Cとの比較, 平均値±標準誤差。(文献16より改変)

図 12 モノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおけるボセンタンの効果

SD系雄性ラットにモノクロタリン105 mg/kg投与し, 同時にボセンタンの100および200 mg/kgを21日間経口投与し, 21日後に右室収縮期圧を測定した。また投与終了後, 心臓および肺を摘出し, 心臓は分割して右室心筋重量比[右室/(左室+中隔)]を測定した。肺はホルマリン固定した後, 組織切片を作製し, 弾性組織を染色して肺小動脈の中膜の厚さおよび血管径を測定した。*P<0.05 vs 生理食塩液, *P<0.05 vs モノクロタリン群, 平均値±標準誤差(n=13-28)。(文献17より改変)

る右室収縮期圧の上昇および右室心筋重量比の増大を抑制した(図12)。さらに肺小動脈の中膜の肥厚抑制効果を検討した結果, その抑制効果は血管径25~50 μmの肺小動脈で明確にみられた。

このように肺高血圧動物モデルにおいてボセンタンは予防的および治療的に投与することにより肺動脈圧を低下させ, 肺動脈壁肥厚および右室肥大等の慢性的

な構造変化を改善することが示唆された(17)。

II 薬理試験成績と薬理学的特性のまとめ

ボセンタンはラット胸部大動脈においてET_A受容体を介したET-1誘発収縮を抑制し, ウサギ上腸間膜動脈およびラット気管において, ET_B受容体作動薬であるサラホトキシンS6c誘発弛緩および収縮反応をそれぞれ抑制した。本薬はET-1の静脈内投与による降圧作用とそれに続く昇圧作用を抑制した。さらに, ET-1の前駆体であるBig ET-1による昇圧作用に対しても抑制作用を示したが, 単独では血圧に影響を及ぼさなかった。

ET-1は強力な細胞分裂促進補助因子であり, 他の成長因子と併用することにより成長因子として作用する。自然発症高血圧ラットの大動脈平滑筋細胞および気管平滑筋細胞において本薬はET-1の細胞分裂促進作用を抑制した。

ボセンタンはNOS阻害薬により血管内皮依存性弛緩機能を障害した時, その昇圧反応を抑制した。このことから肺高血圧症のような血管内皮機能障害に関連した疾患において, 本薬は血管内皮機能を改善し, 血管緊張を低下させる可能性が示唆された。

また, 低酸素曝露およびモノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおいて上昇した肺動脈圧が, 本薬の予防的投与および発症後の治療的投与により有意に低下した。肺高血圧ラットにおいて, 本薬は肺動脈壁の肥厚および右室の肥大を軽減させ, 慢性的な構造変化に対しても改善作用を示した。このように本薬は肺動脈圧を低下させ, 慢性的な肺動脈および心臓のリモデリングを改善することにより, 肺高血圧症の進行を抑制する可能性が示唆された。

ET_A受容体はET-1の血管収縮, 細胞増殖などの作

図 13 内皮関連疾患における内皮細胞と平滑筋細胞の ET_A と ET_B の発現とボセンタン作用の模式図

用発現に関与することが知られている(18, 19). 一方, ET_B 受容体は当初は血管拡張に関与すると考えられていた(20, 21) が, 近年の報告では ET_A と ET_B 受容体間のクロストークの存在(22-24) が示されており, ET_B 受容体単独または ET_A 受容体と協調して, $ET-1$ の血管収縮, 細胞増殖線維化, 核内因子 $NF-\kappa B$ の活性化, アルドステロン分泌などの作用の発現に介在していることが示されている(23-40). 内皮の障害に関連した疾患において ET_B 受容体の発現パターンに変化がみられ, 内皮細胞の ET_B 受容体の発現は低下(down-regulate)している(41) が, 平滑筋細胞の ET_B 受容体は誘導(up-regulate)されていることが示されている(28, 42, 43). これらの成績から, 内皮細胞と平滑筋細胞での ET_A と ET_B 受容体を対象としたボセンタンの作用様式として図 13 に示した模式図が考えられる. 即ち, 内皮の障害に関連する疾患においては, 内皮細胞の ET_B 受容体は低下しており, 平滑筋細胞の ET_B 受容体は増加している結果, ET による平滑筋細胞での血管収縮, 細胞増殖, 細胞肥大の有害作用が亢進している(図 13 の中図) が, 本薬投与により ET の両受容体への結合が阻害される結果, その亢進が抑制され, ET の有害作用を抑制することを示している(図 13 の右図). このようにボセンタンは ET_A および ET_B 両受容体に対して非特異的に拮抗する薬剤であることから, ET が介在する疾患の治療薬として合目的な薬剤であると考えられる.

一方, 本薬は中枢神経系, 自律神経系, 呼吸・循環器系および消化器系には影響を及ぼさず, 中～高用量で尿量および尿中電解質排泄量を一過性に低下させたのみであり, ET_A と ET_B 受容体との拮抗作用以外には特異な薬理作用を示さなかった. 本薬は主代謝物として動物およびヒトで 3 種が同定されているが, ET_A 受容体に対するその親和性は, 本薬の約 $1/2 \sim 1/3$ (1 種) および約 $1/200 \sim 1/500$ (他の 2 種) であり,

ET_B 受容体に対しては, 約 $1/2 \sim 1/3$ (1 種) および約 $1/20 \sim 1/50$ (他の 2 種) であった. それら代謝物の血漿中での濃度はいずれも微量であることから, 本薬の薬理作用への寄与は小さいと考えられる.

III 毒性学的特性

ラットおよびイヌを用いた単回および反復投与試験, 遺伝毒性, マウスおよびラットにおけるがん原性試験においては特記すべき毒性作用はみられなかった. ラットの胚・胎児毒性試験においては, 用量相関的に催奇形性(大動脈からの動脈起始変異, 口蓋無形成および頭蓋顔面骨異常等)が認められた. これらのボセンタン投与により観察された奇形の型と $ET-1$ ノックアウトマウスにみられる奇形の型が類似している(44) ことから, 本薬の催奇形性作用は, 本来 ET が器官形成期に担っている生理作用が本薬による拮抗作用により正常に発現し得なかったことに基づくものであり, この種の拮抗薬に共通した作用によるものと考えられた.

IV 臨床試験成績

1. 薬物動態

日本人健康成人男女 10 例に食後にボセンタン 62.5 mg および 125 mg を単回投与し, 血漿中ボセンタン濃度を測定した結果, C_{max} および血漿中濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は用量依存的に増加し, 半減期は 3.6～4.3 時間であった(図 14). また, 日本人健康成人男女 12 例にボセンタン 125 mg を 1 日 2 回 7.5 日間反復投与したところ, 最終回投与後の血漿中ボセンタン濃度は投与 3 時間で最高血漿中濃度に達した. 白人での C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ を日本人と比べたとき, やや高値を示したが, 有意差は認められず, 日本人と白人の体内動態は類似していることが確認さ

図 14 健康成人にボセンタン単回経口投与後の血漿中濃度推移
平均値±標準誤差 (n = 10)

れた。

PAH 患者 13 例（外国人）にボセンタン 1 回 62.5 mg, 1 日 2 回を 4 週間経口反復投与後、引き続き 1 回 125 mg, 1 日 2 回に増量して 4 週間経口反復投与したところ、 t_{max} は 2～3 時間にみられ、 C_{max} および AUC_{0-12} は健康成人での値に比べ約 2 倍高値であった。健康成人男性 16 例（外国人）にボセンタン 125 mg を空腹又は食後に単回経口投与し、食事の影響を検討したが、食事の影響は認められなかった。さらに、重度腎機能障害（ $15 < \text{クレアチニンクリアランス} \leq 30 \text{ mL/min}$ ）および軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類で A）の血漿中濃度は健康成人とほぼ同等であった。

^{14}C 標識ボセンタン 500 mg（経口）を投与した時、尿および糞中の回収率は平均 97% で、投与量の 90% 以上が糞中に排泄され、3% が尿中に排泄された。糞中排泄のほとんどは水酸化および脱メチル化された代謝物であった。

2. 薬物相互作用

ボセンタンは主に薬物代謝酵素チトクロム P_{450} (CYP2C9, CYP3A4) で代謝される。したがって、CYP2C9, CYP3A4 で代謝される薬物と併用することにより、本薬の代謝が競合的に阻害され、本薬の血中濃度を上昇させることがある。また、本薬は CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4 を誘導することから、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤

の血中濃度を低下させる可能性がある。併用禁忌薬剤としては、シクロスポリンとタクロリムスとされており、併用により本薬の血中濃度が上昇し、本薬の副作用が発現するおそれがある。また、グリベンクラミドとの併用により、肝酵素値上昇の発現率が 2 倍に増加したことから、併用禁忌とされた。ワルファリンを投与中の患者は慎重投与とされ、併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本薬投与開始時、増量・減量時および中止時には必ず INR 値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこととされている。その他、ケトコナゾール、シンバスタチン、経口避妊薬等との使用にあたっては注意が必要である。

3. 臨床効果（国外と国内）

欧米において、原発性肺高血圧症患者および強皮症に合併する肺高血圧症患者 32 例を対象とし、有効性および安全性をプラセボ対照無作為二重盲検試験により検討した。本薬 125 mg 1 日 2 回投与において、12 週目における 6 分間歩行距離をプラセボに比べ 75.9 m 有意に増加した。また肺血行動態（肺動脈圧、心係数、肺血管抵抗等）を有意に改善し、臨床症状の悪化、呼吸困難指数および NYHA 分類の重症度にも、本薬による改善を認めた(45)。

PAH 患者 213 例を対象に、プラセボ対照無作為二重盲検試験を実施した。本試験では、用量相関を検討するために 125 mg 1 日 2 回群に加え、高用量群（250 mg 1 日 2 回投与）を設定した。ボセンタン投与群とプラセボ群との比較において、6 分間歩行距離では 44.2 m の有意な増加がみられ、臨床症状の悪化（図 15、死亡、入院又は肺高血圧症の症状悪化による投与の中止、エポプロステノール治療の開始等）では、16 週および 28 週のいずれでもボセンタン投与群で抑制を認め、また、QOL の改善にも貢献していることが確認された(46)。

国内臨床試験では、原発性肺高血圧症 15 例および膠原病を合併した肺高血圧症 6 例の計 21 例を対象に、本薬 125 mg 1 日 2 回投与の有効性および安全性を検討した。その結果、海外における主要臨床試験の主要評価項目である肺血行動態および 6 分間歩行試験（図 16）において、本薬投与前と 12 週後の間に有意な改善を認め、また、身体活動能力指数の有意な改善および NYHA 分類の重症度の有意な軽減が認められた(47)。

表 2 に、PAH 患者を対象にしたボセンタンの国内外試験における臨床効果をまとめた。原発性肺高血圧症についてボセンタンを長期投与した際の生存率を検討したところ、図 17 に示すように 1 年で 96%、2 年

図 15 ボセンタン投与による臨床症状悪化を認めるまでの期間
臨床症状悪化までの時間：死亡，入院，PAH 悪化による中止，エ
ポプロステノール治療開始，肺移植又は切開に至るまでの期間

図 16 6 分間歩行試験の投与前からの推移

P 値：符号付順位検定，()：n 数，平均値±標準偏差

で 89% であり，NIH の予測値は 1 年で 69%，2 年で 57% であり，生存率を延長させることが示された。さらに，ボセンタン投与では 1 年，2 年においてそれぞれ 85%，70% の患者で単独投与を継続していた (48)。また，本薬投与により，表 2 に示すように，臨床症状悪化までの時間，6 分間歩行距離，肺血行動態，NYHA 分類，および QOL などの臨床指標を改善した。原発性肺高血圧症をはじめとする各種疾患に対して

本薬投与を行った場合，いずれの疾患に対しても臨床的有効性を示している。(表 3)

4. 臨床効果のまとめ

PAH を対象としたプラセボ対照無作為二重盲検試験 (45) では，主要評価項目である 6 分間歩行距離はプラセボに比べ有意に延長し，その効果は少なくとも 28 週目まで持続することが示された。また，肺血行動態（平均肺動脈圧，心係数，肺血管抵抗，右心房圧および肺毛細管楔入圧）においてもプラセボに比べ有意な改善を認めた。規模を拡大した同様なプラセボ対照無作為二重盲検試験 (46) では，6 分間歩行距離において，4 週目（1 回 62.5 mg 1 日 2 回投与）の歩行距離は投与前に比べ有意な改善がみられ，その改善は 8 週から 16 週目まで有意に維持され，歩行距離と用量間に相関性が認められた。日本人の PAH 患者を対象とした臨床試験でも，12 週後までの観察において，肺血管抵抗，平均肺動脈圧，心拍出量，心係数および 6 分間歩行試験で有意な改善又は延長を認めた (47)。本薬による肺血行動態パラメータの改善が，患者の運動耐容能および全般的な臨床症状の改善に寄与し，患者の生活の質の改善に貢献していることが確認された。さらに，海外で実施されたボセンタンの 2 つのプラセボ対照無作為二重盲検試験と継続投与試験での 24 ヶ月投与時の生存率を検討したところ，NYHA 分類 III の原発性肺高血圧症でボセンタンは旧来治療の予測値に比べ，生存率を改善することが確認された (48)。以上の臨床効果は，本薬の血管収縮抑制，血管壁肥厚抑制，右室肥大抑制，並びに肺線維化の抑制などの作用によるものと考えられた。

また，2003 年のイタリアでのシンポジウムでは PAH における臨床試験およびエビデンスに基づいた治療アルゴリズムが公表され，その中でボセンタンは NYHA 分類 III の患者には第一選択薬として推奨され

表 2 ボセンタンによる PAH 患者に対する臨床効果

臨床指標	海外試験		国内試験	
	P 値	文献	P 値	文献
長期生存率の延長	有意に改善 ^{a)}	48	—	—
臨床症状悪化までの時間 ^{d)}	0.0015 ^{b)}	46	—	—
6 分間歩行距離の延長	< 0.001 ^{b)}	46	< 0.0001 ^{d)}	47
肺血行動態の改善	< 0.001 ^{c)}	45	< 0.01 ^{e)}	47
NYHA 分類の改善	0.04 ^{b)}	46	0.001 ^{d)}	47
QOL	< 0.0001 ^{d)}	50	—	—

^{a)} 99.9% 信頼区間，^{b)} vs placebo，^{c)} vs placebo，CI，PVR，RAP，^{d)} vs baseline，^{e)} vs baseline，CI，PVR，PAP，^{f)} 臨床症状悪化までの時間は死亡，入院，PAH 悪化による中止，エポプロステノール治療開始，肺移植又は切開に至るまでの期間

図 17 原発性肺高血圧症に対する長期投与における生存率

ている。NYHA 分類 IV の原発性肺高血圧症患者に対しては、持続的静脈内投与のエポプロステノールが第一選択薬であるが、ボセンタンは第二選択薬とされている (49)。1990 年代にエポプロステノール持続静注が導入されて以来、重症 PAH に対する予後は著しく改善された。しかしこの製剤は調製や管理が煩雑で、注入ポンプの故障やカテーテル感染症に留意しなければならない。ボセンタンは 1 日 2 回の経口投与で、中等～重症の PAH に有効で、患者の身体的、精神的あるいは看護者等の負担が大幅に軽減され、日常生活行動の改善が期待できる。

V 安全性（国外と国内）

海外および国内の使用における主な副作用としては、頭痛、肝機能異常、筋痛および倦怠感が各 10% 以上の頻度で発現した。また、主な臨床検査値異常として、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GT (GTP) 上昇、白血球数減少およびヘモグロビン減少が認められた。また、重大な副作用として、重篤な肝機能障害と貧血であった。

国内臨床試験においては、ボセンタンを投与された 21 例中 14 例 (66.7%) 36 件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 件 (33.3%)、倦怠感 3 件 (14.3%)、

筋痛 3 件 (14.3%) および肝機能異常 3 件 (14.3%) であった。また、21 例中 10 例 (47.6%) 33 件に臨床検査値異常が認められた。主な臨床検査値異常は、AST (GOT) 上昇 5 件 (23.8%)、ALT (GPT) 上昇 5 件 (23.8%)、 γ -GT (GTP) 上昇 3 件 (14.3%)、ヘモグロビン減少 3 件 (14.3%) および白血球数減少 3 件 (14.3%) であった。

安全性の留意事項として、肝機能異常が 10% 以上に認められ、また、重篤な肝機能障害も報告されていることから、添付文書では投与前と投与中の定期的な肝機能検査の実施が警告されている。また、中等度あるいは重度の肝障害のある患者に対する投与は禁忌である。なお、ラットの胚・胎児毒性試験において、本薬の ET 拮抗作用により内因性 ET の器官形成期の本来の生理作用を修飾する結果として、催奇形作用が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とされた。また、授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから、授乳中の婦人には投与しないことが望ましいとされている。

おわりに

エンドセリンは強力な血管収縮物質として 1988 年に Yanagisawa らにより発見され、数多くのエンドセ

表 3 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症に対する有効性

肺高血圧症	臨床指標	文献
原発性肺高血圧症	長期生存率、臨床悪化までの時間、6 分間歩行距離、肺血行動態、NYHA 分類、QOL	45-48
強皮症に伴う肺高血圧症	長期生存率、臨床悪化までの時間、6 分間歩行距離、NYHA 分類	51
HIV に伴う肺高血圧症	臨床悪化までの時間、6 分間歩行距離、肺血行動態、NYHA 分類、QOL	52
Eisenmenger に伴う肺高血圧症	6 分間歩行距離、肺血行動態、NYHA 分類	53
小児肺高血圧症	長期生存率、肺血行動態	54

リン拮抗薬が開発されたが、いずれも医薬品として承認されるまでに至っていない。一方、ET_A/ET_B 非選択的受容体拮抗薬であるボセンタンも当初、高血圧、慢性心不全などの疾患に試みられたが有用性を見出し得なかった。その後の研究で、本薬が血管収縮抑制のみならず血管壁肥厚抑制、左室肥大抑制並びに肺線維化抑制などの作用を有すること、さらに肺高血圧動物モデルの肺動脈圧を低下することから、中等～重症の肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験が行われ、6 分間歩行距離、肺血行動態を有意に改善すること、さらに患者の生存率も旧来の治療法に比べ延長することが明らかとなった。本薬は 1 日 2 回の経口投与で、中等～重症の PAH に有効で、同様な適応症を有する持続静注のエポプロステノールに比べ、製剤の調製や煩雑な管理、さらに注入ポンプの故障やカテーテル感染症の心配もなく、患者および医療従事者の負担も軽減されることが期待される。

さらに、本薬の血管収縮抑制作用、細胞増殖抑制作用、細胞肥大抑制作用および線維化抑制作用など、ET_A および ET_B 両受容体に対して非特異的に拮抗する薬剤特性に注目して、強皮症に伴う指先潰瘍、肺線維症などの患者を対象とした幾つかの臨床試験が進行中である。

文 献

- 1) Yanagisawa M, et al. Nature. 1988;332:411-415.
- 2) Arai H, et al. Nature. 1990;348:730-732.
- 3) Sakurai T, et al. Nature. 1990;348:732-735.
- 4) Miyauchi T, et al. Circ Res. 1993;73:887-897.
- 5) Stewart DJ, et al. Ann Intern Med. 1991;114:464-469.
- 6) 吉田俊治, 他. 日本臨床. 2001;59:1164-1167.
- 7) 疾病対策研究会 編. 難病の診断と治療指針 1. 2001. p. 410-423.
- 8) 1999-2000 年度合同研究班報告. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 肺高血圧症治療ガイドライン. Jpn Circ J. 2001;65:1077-1118.
- 9) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1994;270:228-235.
- 10) Turner AJ, et al. Biochem Pharmacol. 1996;51:91-102.
- 11) Giannessi D, et al. Pharmacol Res. 2001;43:111-126.
- 12) Weissberg PL, et al. Atherosclerosis. 1990;85:257-262.
- 13) Richard V, et al. Circulation. 1995;91:771-775.
- 14) Weir EK, et al. Chest. 1998;114:17S-22S.
- 15) Smirnov SV, et al. Am J Physiol. 1994;266:H365-H370.
- 16) Chen SJ, et al. J Appl Physiol. 1995;79:2122-2131.
- 17) Hill NS, et al. J Appl Physiol. 1997;83:1209-1215.
- 18) Bonvallet ST, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22:39-43.
- 19) Ohlstein EH, et al. Eur J Pharmacol. 1992;225:347-350.
- 20) Takayanagi R, et al. FEBS Lett. 1991;282:103-106.
- 21) Tsukahara H, et al. J Biol Chem. 1994;269:21778-21785.
- 22) Clozel M, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1995;26 Suppl 3: S262-S264.
- 23) Davie N, et al. Am J Resp Crit Care Med. 2002;165:398-405.
- 24) Shi-Wen X, et al. J Invest Dermatol. 2001;116:417-425.
- 25) Shi-Wen X, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1998;31 Suppl 1: S360-S363.
- 26) Filep JG, et al. Br J Pharmacol. 1995;115:227-236.
- 27) Belloni AS, et al. Hypertension. 1996;27:1153-1159.
- 28) Adner M, et al. Acta Physiol Scand. 1998;163:121-129.
- 29) Clozel M, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1992;186: 867-873.
- 30) Sato K, et al. Am J Physiol. 1995;269 5 Pt 1:L668-L672.
- 31) Haynes WG, et al. Circulation. 1995;92:357-363.
- 32) Strachan FE, et al. Br J Clin Pharmacol. 2000;50:27-30.
- 33) Cowburn PJ, et al. J Am Coll Cardiol. 1999;33:932-938.
- 34) Wendel-Wellner M, et al. Histochem Cell Biol. 2002;118:361-369.
- 35) Davenport AP, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22 Suppl 8:S22-S25.
- 36) McCulloch KM, et al. Br J Pharmacol. 1996;119:1125-1130.
- 37) Porter KE, et al. J Vasc Surg. 1998;28:695-701.
- 38) Yang Z, et al. Circulation. 1999;100:5-8.
- 39) Wilson SH, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2001;286: 968-972.
- 40) Gomez-Sanchez CE, et al. Hypertension. 1990;15:744-747.
- 41) Clozel M, et al. Am J Physiol. 1993;265 1 Pt 1:C188-C192.
- 42) Möller S, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1998;25:788-794.
- 43) Uddman E, et al. Eur J Pharmacol. 2002;452:215-222.
- 44) Kurihara Y, et al. Nature. 1994;368:703-710.
- 45) Channick RN, et al. Lancet. 2001;358:1119-1123.
- 46) Rubin LJ, et al. N Eng J Med. 2002;346:896-903.
- 47) Sasayama S. Circulation J. 2005;69:131-137.
- 48) McLaughlin V, et al. Eur Respir J. 2005;25:244-249.
- 49) Galie N, et al. J Am Coll Cardiol. 2004;43:81S-88S.
- 50) Gabbay E, et al. Am J Resp Crit Care Med. 2004;169:A175.
- 51) Denton C, et al. Anal Rheum Dis. 2005;64:294.
- 52) Sitbon O, et al. Am J Resp Crit Care Med. 2004;170:1212-1217.
- 53) Christensen DD, et al. Am J Cardiol. 2004;94:261-263.
- 54) Barst RJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 2003;73:372-382.

著者プロフィール

藤本 和巳 (ふじもと かずみ)

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン(株), コーポレート リサーチセンター, センター長, 薬学博士.

◇1964 年北大薬学部卒業後, 大日本製薬(株), ヘキスト・ジャパン(株)および HMR (株)の研究所で新薬開発のための非臨床試験業務に従事, '02 年 9 月以降現職. ◇趣味: 魚釣り (海と川), 動画撮影と編集, 映画と映画音楽鑑賞.

池谷 理 (いけのや さとる)

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン(株), 臨床開発本部, 臨床開発本部長, 薬学博士.

◇大阪大学大学院 薬学研究科卒, '73-'03 年エーザイ(株)臨床研究センター等で新薬開発に従事, '03 年以降現職. ◇研究テーマ: 臨床開発全般. ◇趣味: ドライブ, 絵画. ◇主な著書: 抗肥満薬の開発の現状 (ファルマシア Vol36, No9, 2000)