新薬紹介総説

経口ベラプロストナトリウム徐放性製剤 (ケアロード® LA錠 60 µg, ベラスス® LA錠 60 µg) の特徴および臨床試験成績

車谷 元

要約：ケアロード® LA錠 60 µg, ベラスス® LA錠 60 µg は、プロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体であるベラプロストナトリウム (BPS) を有効成分とする経口徐放性製剤であり、2007 年 10 月、「肺動脈性肺高血圧症」(PAH) を効能・効果として承認を取得した。BPS は東レ株式会社で創製された経口投与可能なプロスタサイクリン誘導体であり、その通常錠であるドルナー®錠 20 µg, プロサイリン®錠 20 は 1992 年の発売以降広く臨床応用されている。本剤は、有効血漿中濃度の持続化、C_{max} の抑制による服用回数の低減とともに、1 日服用量の増加による治療効果の向上を目的としたものである。通常錠での知見や *in vitro* での薬理作用から設定した目標血漿中濃度推移を達成することは、BPS の血漿中半減期が約 1 時間と短いために困難であったが、独自のハイドロゲルマトリックス製剤とすることでこれをクリアし、プロスタグランジン (PG) 製剤としては世界に類のない経口徐放性製剤を完成させた。本剤は、肺動脈性肺高血圧症に対して、肺血管の選択的な拡張作用、抗血小板作用、血管平滑筋細胞の増殖抑制作用などによってその病態を改善する。血小板凝集抑制作用が本剤投与後 12 時間持続すること、他の作用も血小板凝集抑制作用に類似した濃度-作用関係を示すことから、1 日 2 回投与とした。健康成人における第 I 相試験で良好な徐放特性が確認されたため、「原発性肺高血圧症および膠原病に伴う肺高血圧症」の患者を対象とし、漸増法を用いた第 II 相試験によって、本剤の有効性および安全性を評価した。その結果、主要評価項目である「6 分間歩行距離の差」に加え、「平均肺動脈圧」や「全肺血管抵抗」での効果が示された。本剤は、WHO 機能分類 I 度、II 度の軽度患者からの投与が認められている

こと、CYP で代謝される薬物との併用によって互いに血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が低いと推察されることなど、使用にあたっての利便性が高いことから、今日なお難治性疾患である肺動脈性肺高血圧症治療に、新たな選択肢を提供するものとしてその将来が期待される。

1. はじめに

ケアロード® LA錠 60 µg, ベラスス® LA錠 60 µg (本剤：ケアロード LA錠, ベラスス LA錠) は、プロスタサイクリン誘導体であるベラプロストナトリウム (BPS) (図 1) を有効成分とする経口徐放性製剤である。BPS は東レ株式会社で創製された経口投与可能なプロスタサイクリン誘導体であり (1, 2), 各種薬理試験において、プロスタサイクリンと同様の強力な血管拡張作用、抗血小板作用、平滑筋細胞増殖抑制さらには血管内皮細胞保護作用などを有することが確認されている (3)。BPS の通常錠であるドルナー®錠 20 µg (東レ株式会社/アステラス製薬株式会社), プロサイリン®錠 20 (科研製薬株式会社) (BPS 通常錠) は、世界初の経口投与可能なプロスタサイクリン製剤として、

図 1 ベラプロストナトリウム (BPS) の構造式

キーワード：ケアロード LA錠, ベラスス LA錠, ベラプロストナトリウム, プロスタサイクリン, 肺動脈性肺高血圧症 東レ株式会社 医薬研究所¹⁾, 医薬事業部²⁾

(¹⁾ 〒248-8555 神奈川県鎌倉市手広 6 丁目 10 番 1 号, (²⁾ 〒279-8555 千葉県浦安市美浜 1 丁目 8 番 1 号)

E-mail: Hajimu_Kurumatani@nts.toray.co.jp 原稿受領日：2008 年 8 月 3 日, 依頼原稿

Title: Pharmacological profiles and clinical effects of oral sustained release beraprost sodium (Careload® LA Tablets 60 µg, Berasus® LA Tablets 60 µg). Author: Hajimu Kurumatani

1992年1月に「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善」を適応症として承認されている。さらに、1999年9月には、「原発性肺高血圧症」の効能追加が承認され、現在では広く臨床において使用されている。

東レ株式会社ではBPS通常錠に引き続いて、有効血漿中濃度の持続化、 C_{max} の抑制による服用回数の低減とともに、1日服用量の増加による治療効果の向上を目的とした徐放性製剤の開発に取り組んだ。BPSは血漿中消失半減期が約1時間と短いために、その開発は困難であったが、独自のハイドロゲルマトリックス製剤とすることで、1日2回投与で有効性を示す製剤を開発し、2007年10月、ケアロードLA錠（東レ株式会社／アステラス製薬株式会社）、ベラススLA錠（科研製薬株式会社）として、「肺動脈性肺高血圧症」（PAH）を効能・効果に承認を取得した。

2. プロスタサイクリンについて

プロスタグランジン（PG）は、生体内で産生される生理活性物質であり、各種刺激によって細胞膜リン脂質より切り出されるアラキドン酸がその原料となる。生理的に重要なPGにはPGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂があり、それぞれに特徴的で多彩な生理活性を有している。PGI₂とはほぼ逆の生理活性を有するトロンボキサンA₂も生体内でアラキドン酸から合成される(4)。

このうちPGI₂はその構造的な特徴からプロスタサイクリンともよばれ、1976年Vaneらによって発見された(5)。主として血管内皮細胞で合成され、細胞膜表面上のプロスタサイクリン特異的なレセプター（IP）を介して作用を発現する。プロスタサイクリンレセプターは血小板、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞、単球/マクロファージなどに分布しており、プロスタサイクリンは、主に細胞内のcAMPを上昇させることで、

それぞれの細胞に特徴的な機能を発現する(3)。

プロスタサイクリンは生体内で多彩な作用を担っている。主な作用として、血管拡張作用、抗血小板作用、平滑筋増殖抑制作用、内皮細胞保護作用がある。さらに近年では、血管内皮細胞からのNO産生増加作用(6)、血管内皮前駆細胞の骨髄から流血中や虚血障害部位への動員作用(7)なども明らかにされているが、こうした作用は全て、疾患において低下した組織血流を回復させるという共通の方向性を有している。このため、発見当初から各種循環器疾患の薬物療法に新たな手段を提供するものとして期待された。しかしながらプロスタサイクリンは化学的に極めて不安定であり、その血漿中消失半減期が非常に短いこと、経口投与が不可能であることなどの問題から、その使用はごく限られた疾患にとどまっていた。BPSは、これらの欠点を克服するために合成された、経口投与可能なプロスタサイクリン誘導体である(1, 2)。

3. 肺動脈性肺高血圧症とは

肺高血圧症は、肺動脈圧が異常高値を示す疾患の総称であり、このうち肺動脈性肺高血圧症は肺動脈に病変の首座があるものをいう（図2）(8, 12)。

肺動脈性肺高血圧症のうち原発性肺高血圧症（PPH）は、厚生労働省の定める特定疾患治療研究事業における対象疾患（難病）に指定された希少疾患であり、年齢にかかわらず発症するが、若年層では女性に多く認められ、その予後は極めて不良である。PPHの成因は未だ不明であるが、病変は主に毛細血管前の動脈にあり（前毛細血管性）、原因不明の肺血管攣縮と肺血管中膜の筋性肥大、さらには二次的な血栓形成によって肺血管抵抗の著明な増大が認められる。また肺血管の器質的な肥厚が不可逆的に進行するため、肺血管抵抗の増加による右室への後負荷が持続的かつ進行性に増大する。これに対し、右室筋は肥大することにより収縮力を強め右室拍出量を維持しようとするが、後負荷の増大が右室の限界に達したり進行が急速な場合、右室は適応できなくなり、右室および右房の拡張をきたし右心不全におちいる。

一方、膠原病に伴う肺高血圧症（CPH）もPPHと同様に前毛細血管性であり、PPHと病態や進行の過程が類似している。膠原病患者において、肺高血圧症がある場合に予後が悪いことが、混合性結合組織病（MCTD）（図3）とならんで(9)、強皮症患者でも報告されている(10)。肺動脈性肺高血圧症には、他にも、先天性心疾患、門脈高血圧、HIV感染症などに伴うものや、新生児持続性肺高血圧症などが含まれる（図2）。

図2 肺動脈性肺高血圧症の分類（ヴェニス分類）
（文献12より改変）

図3 混合性結合組織病 (MCTD) 患者の予後に対する肺高血圧症合併の影響 (文献9より改変)

4. 肺動脈性肺高血圧症の治療とプロスタサイクリン療法

肺動脈性肺高血圧症は極めて予後の悪い疾患であったため、1976年のプロスタサイクリン発見後、既に1980年代前半には肺高血圧症に使用する試みが報告されている(11)。当初肺移植へのつなぎと考えられていたプロスタサイクリン静注療法は、長期予後の改善やQOLの改善などの効果が次々に明らかにされ、今日では、本邦も含む各国で標準的治療法として位置づけられている(12)。

しかしながら、生体内において極めて速やかに分解するプロスタサイクリンそのものを用いる限りは、投与方法として24時間の連続静脈内投与によるほかなかった。このため、インフュージョンポンプの操作の問題、冷却による薬液の安定性確保の問題、カテーテル挿入部位の感染の問題など、患者負担の面で改善の余地が大きかったことも事実である(13)。

このような状況下で、経口投与可能なプロスタサイクリン誘導体であるBPSの肺高血圧症への展開が期待された。BPS通常錠については、多施設共同の臨床試験によって有効性が示され(14)、1999年9月に「原発性肺高血圧症」の効能追加承認を取得した。BPS通常錠の使用により、肺血行動態(14)をはじめ、運動耐容能(15)さらには長期予後の改善(16)が示されている。現在では、「肺高血圧症治療ガイドライン(2006年改訂版)」(12)にも記載されている。

5. BPSの薬理学的特徴と作用メカニズム(17)

肺動脈性肺高血圧症の発症および進行機序の詳細は、現在なお不明な点が多いものの、その進行に、肺細動脈壁における血管作動性物質の相互作用が複雑に関与することが明らかになっている(18)。BPSは、①肺動脈選択的な拡張作用、②血小板凝集抑制作用などの抗血小板作用、③肺動脈平滑筋細胞の増殖抑制作用などの薬理作用により、肺動脈性肺高血圧症に効果を示す。BPSの本症に対する作用メカニズムを図4に要約する。

1) 作用メカニズム

①肺血管選択的な拡張作用

肺動脈性肺高血圧症において、肺細動脈の慢性的な攣縮が肺動脈圧上昇の主因のひとつであることが広く認められている(19)。肺高血圧症の血管拡張療法において、体血圧の低下は好ましくないため、肺高血圧症治療に用いる血管拡張薬は、より肺血管に選択的であることが望ましい。BPSの血管拡張作用を、セロトニンによって収縮させたイヌ摘出動脈(内皮剥離標本)を用いてin vitroで検討した。BPSは肺動脈を1 nmol/Lから濃度依存的に弛緩させ、比較に用いた他の部位の動脈に比べ、肺動脈のEC₅₀値が最も小さくなった(図5)。また最大弛緩率も肺動脈が最も大き

図4 肺動脈性肺高血圧症に対するBPSの作用メカニズム

血管の由来	EC ₅₀ ($\times 10^{-8}$ mol/L) ^{註)} ($-\log EC_{50} \pm$ 標準誤差) (例数)	最大弛緩率 (%)
冠	3.42 (7.47 $\pm$ 0.11*) (9)	71 $\pm$ 6**
腎	3.39 (7.47 $\pm$ 0.14*) (8)	77 $\pm$ 4*
大腿	2.66 (7.58 $\pm$ 0.04) (7)	68 $\pm$ 5**
肺	1.21 (7.92 $\pm$ 0.11) (21)	91 $\pm$ 2

図5 イヌ摘出動脈のセロトニン収縮に対する弛緩作用

左：データは 10^{-4} mol/L のバパベリンによる弛緩反応を 100 としたときの割合を、平均値 $\pm$ 標準誤差で示した (セロトニン収縮の腎動脈：n = 8, 冠状動脈：n = 9, 肺動脈：n = 21, 大腿動脈 n = 7, 例数は標本数を示す)。(文献 17 より引用)

右：* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 肺動脈 (Dunnett 検定)。註) 各血管の最大弛緩率を 100% としたとき、50% 弛緩させる BPS の濃度を示した。(文献 17 より引用)

図6 イヌ肺高血圧症モデルにおける各種血管拡張薬の肺血管選択性

データは平均値 $\pm$ 標準誤差で示した。用量の後の () 内の数値は例数を示した。*： $P < 0.05$, **： $P < 0.01$ vs. 各血管拡張薬投与前値 (対応のある t 検定) (文献 17 より引用)

くなった (図 5)。さらに、麻酔したイヌにトロンボキサンアゴニストを持続投与することで作成した急性肺高血圧症モデルを用いて、BPS の肺血管に対する選択性を *in vivo* で検討した。BPS は、肺血管抵抗/体血管抵抗比を低下させ、肺血管により選択的な拡張作用を有することが確認された (20)。一方比較に用いた血管拡張薬の PGI₂, PGE₁, ニトログリセリン、ニフェジピンでは肺血管への選択性は認められなかった (図 6)。このように BPS は、肺血管により選択的な血管拡張作用という、肺高血圧症治療に好ましい性質を有している。

②抗血小板作用

肺高血圧症患者の肺組織には高率に微小血栓が存在

することから、本症の発症および進行における、肺微小血栓による血管閉塞の重要性が指摘されている (19)。血栓形成には血小板が極めて重要な役割を果たすが、BPS は広範な抗血小板作用によって、肺細血管における血栓形成を抑制する。プロスタサイクリンの抗血小板作用は、全血中で増加する (21)。そこで、全血中に BPS を添加した後に多血小板血漿を調製し次いで凝集惹起剤の ADP を添加するという、血小板凝集の評価法 (22) を構築した。この、生体内環境を反映させた *in vitro* 評価系によって BPS の凝集抑制作用を評価したところ、BPS は ADP 1.5 μ mol/L 刺激時には 0.048 nmol/L (約 20 pg/mL, BPS 分子量 約 420), ADP 2.5 μ mol/L 刺激時には 0.095 nmol/L (約 40 pg/mL) 以上の濃度で凝集を抑制した (図 7)。

さらに、本剤の抗血小板作用を *ex vivo* で評価するため、健康成人男子を対象として、本剤 120 μ g あるいはプラセボを食後単回経口投与したときの血小板凝集抑制作用を、単盲検クロスオーバー法で比較した。本剤 120 μ g の食後投与によって、血小板凝集抑制作用は少なくとも 12 時間持続すること、12 時間後の BPS の血漿中濃度が、上述した *in vitro* における最小有効濃度にはほぼ相当することが確認された (図 7)。

③血管平滑筋細胞増殖抑制作用

肺高血圧症患者では、肺高血圧状態の持続や肺血管内皮細胞の障害が原因となる肺細動脈の器質的な狭窄が、病態の不可逆的な悪化に重要であり、ヒト剖検例でも高率に認められる (23)。この変化には、肺高血圧の持続だけでなく、血管内皮細胞の障害や、血小板から放出される血小板由来増殖因子 (PDGF) などによる血管平滑筋細胞の増殖の亢進が深く関与している

図7 ヒト血小板凝集抑制作用 (in vitro), および本剤 120 μ g またはプラセボ投与時の血小板凝集抑制作用 (ex vivo)

左: データは無処理時の凝集に対する抑制率を, 平均値 $\pm$ 標準誤差で示した ($n = 9$). **: $P < 0.005$ (VS. ベラプロストナトリウム 0 nmol/L) (Shirley-Williams 検定). (文献 32 より引用)

右: データは投与直前の血小板凝集抑制率を 0 としたときの割合を, 平均値 $\pm$ 標準偏差で示した ($n = 16$). 投与後 12 時間目の血小板凝集率. プラセボ $6.7 \pm 36.6\%$, 本剤 120 μ g, $22.6 \pm 26.8\%$. $P = 0.014$ (t 検定). (文献 32 より引用)

図8 ヒト血管平滑筋細胞増殖抑制作用 (in vitro)

データは平均値 $\pm$ 標準誤差で示した ($n = 3-4$).

**: $P < 0.01$ vs. 対照群 (Dunnett 検定) (文献 17 より引用)

(24). 後述するように, モノクロタリン誘発ラット肺高血圧症モデルにおいて, BPS の慢性投与により, 肺細動脈の器質的な狭窄が抑制されることが確認されているが, この効果には, BPS が肺血管拡張作用によって肺動脈圧を低下させるだけでなく, 抗血小板作用によって血小板からの PDGF 放出を抑制すること, 血管平滑筋細胞増殖を直接抑制することが寄与している. BPS の血管平滑筋細胞増殖抑制作用を確認するため, PDGF (10 ng/mL) の刺激によるヒト肺動脈血管平滑筋細胞の増殖に対する効果を, 5-プロモ-2'-デオキシ-ウリジン (BrdU) の取り込みによって評価した. BPS は 0.3 nmol/L から増殖を抑制し, 本剤の臨床血漿中濃度範囲で抑制効果が認められた (図 8).

2) 病態モデルに対する作用

①ラットモノクロタリン誘発肺高血圧症モデル

肺高血圧症モデルとして汎用される, モノクロタリ

ン誘発ラットを用いて BPS の効果を検討した. 本モデルは, モノクロタリンを投与することによって, 肺の内皮細胞に障害を引き起こすもので, この障害が引き金となって血小板の活性化, 肺血管の血管収縮物質に対する反応性の亢進, 肺血管の器質的な狭窄などが生じる. その後, 肺動脈圧の急激な上昇, 右心肥大や肺細血管の閉塞性病変が進行し, 最終的に全個体が死亡するなど, ヒトの病態を良く反映している (25).

本モデルにおいて, BPS の経口投与により右室収縮期圧の上昇が用量依存的に抑制され, 0.1 mg/kg/日投与群では対照群に比べて有意であった (図 9). また本モデルに BPS を 6 μ g/mL 3 週間飲水投与 (投与量: $354 \pm 17 \mu$ g/kg/日, 平均値 $\pm$ 標準偏差) したところ, 肺動脈圧の上昇が抑制された. また, 3 μ g/mL, 6 μ g/mL それぞれ 1 週間飲水投与 ($244 \pm 7 \mu$ g/kg/日, $415 \pm 19 \mu$ g/kg/日) あるいは 3 週間飲水投与 ($205 \pm 27 \mu$ g/kg/日, $354 \pm 17 \mu$ g/kg/日) によって, 肺血管中膜の筋性肥大が抑制された (17). また別に, BPS の投与によって生存率が改善するとの報告もなされている (26).

②ラット塞栓誘発肺高血圧症モデル

肺高血圧症の増悪に肺微小血栓が寄与することから, コラーゲンを静脈内に投与して肺塞栓を惹起した塞栓誘発ラット肺高血圧症モデルにおける BPS の効果を検討した. BPS の十二指腸内投与により, 0.03 mg/kg から右室収縮期圧上昇の抑制が認められた (図 9).

③イヌトロンボキサン誘発肺高血圧症モデル

肺動脈性肺高血圧症の発症や増悪の原因となる肺細動脈の持続的な攣縮に, トロンボキサンの関与が指摘されている (27). そこで, トロンボキサンアゴニスト

図9 モノクロタリンおよび塞栓誘発肺高血圧症モデルラットの右室収縮期圧上昇に対する作用

左：データは平均値±標準誤差で示した (n = 16-17). *: $P < 0.05$ vs. 対照群 (Dunnett 検定) (文献 17 より引用)

右：データは平均値±標準誤差で示した (n = 15). **: $P < 0.01$ vs. 対照群 (Dunnett 検定) (文献 17 より引用)

図10 トロンボキサノアゴニスト誘発肺高血圧症モデルイヌの肺動脈圧および肺血管抵抗に対する作用

データは平均値±標準誤差で示した (n = 7). *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ BPS 投与前との比較 (対応のある t 検定). (文献 32 より引用)

を持続注入することでイヌ肺高血圧症モデルを作成した。本モデルに BPS を静脈内持続投与したところ、100 ng/kg/min より肺動脈圧および肺血管抵抗の低下が認められた (図 10) (17)。

6. BPS 徐放性製剤の目標血漿中濃度推移

プロスタサイクリン注射剤や BPS 通常錠などを用いた肺高血圧症患者のプロスタサイクリン療法においては、病態の重篤性も考慮し、通常忍容できる最大用量を投与することが治療の基本となっている。BPS 通常錠における 1 回最大投与量は、主に頭痛、顔面紅潮、ほてりなど BPS の血管拡張作用に基づく C_{max} 依存的な副作用によって規定され、1 回用量は 60 μ g が

最大であった。また、BPS の血漿中からの消失半減期が約 1 時間と短いことから、肺高血圧患者の治療には、BPS 通常錠を 1 日 3～4 回投与することが必要であり、1 日 6 回投与での治療例も報告されている (28)。このため、患者の利便性の向上とともに、治療効果の向上を期待する徐放性製剤が求められていた。

本剤の目標とする血漿中濃度推移は、まず有効性の面から、次のように設定した。

上述したように、肺高血圧症の治療効果に結びつく BPS の主な薬理作用としては、肺血管拡張作用、血小板凝集抑制作用などの抗血小板作用、肺血管平滑筋細胞の増殖抑制作用があげられる。In vitro におけるヒトの肺血管拡張作用 (イヌでの結果 (図 5) と、プ

ロスタサイクリンのヒト肺血管拡張作用の EC_{50} 値がイヌの約 0.14 倍である (29) (ことからの推定値), 血小板凝集抑制作用ならびに平滑筋細胞増殖抑制作用は, いずれも通常錠投与時の血漿中 BPS 濃度範囲内では飽和することなく濃度依存的に増加した。

また, 肺高血圧症患者に BPS 通常錠を投与した際の肺血管抵抗の低下 (BPS の肺血管拡張作用を反映すると考えられる) の時間推移 (30) が, BPS 通常錠投与後の BPS の血漿中濃度推移と並行して認められることから, BPS の血小板凝集抑制作用および肺血管拡張作用と薬物濃度との関係は, *in vitro* と *ex vivo* あるいは *in vivo* でほぼ同様であると考えられた。この点は, ヒトに本剤を投与した際の血漿中 BPS 濃度と血小板凝集抑制作用の関係が, *in vitro* での関係とほぼ同様であったことから確認された。

以上の知見から, BPS の有効性を向上させるためには, 本剤の最小有効濃度以上のできるだけ高い血漿中濃度を 24 時間持続させることが重要であると考えた。

In vitro での最小有効濃度は, ヒト血小板凝集抑制作用で約 0.05-0.1 nmol/L (20-40 pg/mL) である (図 7)。肺血管拡張作用 (上述したイヌでの結果からのヒト推定値), ヒトでの平滑筋細胞増殖抑制作用 (図 8) もほぼ同様の濃度から認められることから, 本濃度を BPS の治療域の下限に設定した。

上述したように BPS 製剤の投与量は, 主に血管拡張作用に基づく C_{max} 依存的な副作用によって規定される。このため, BPS 通常錠での 1 回最大投与量である 60 g 投与時の C_{max} を超えなければ安全性の確保が可能であると判断し, 約 400 pg/mL を治療域の上限に設定した。

以上より, 本剤の安全性を確保しつつ有効性を向上させるためには, 血漿中濃度を 20 から 400 pg/mL の治療域範囲内で, できるだけ高く維持することが重要であると考え, 目標とする血漿中濃度推移とした。

7. BPS 徐放性製剤の製剤設計

プロスタグランジン類は, 物理・化学的, ならびに生物学的特性を改善した各種の誘導体や製剤が開発され, 臨床応用されている。しかしながら, いずれも血漿中半減期が 0.5 ~ 1 時間前後と一般の薬剤に比べ短いことや, 消化管内での安定性や吸収性が十分でない薬剤が多いことから, 世界的にもプロスタグランジン系薬剤の経口徐放性製剤の例はない。

BPS は, その物理・化学的特性として, 水に対する高い溶解性と広範囲の pH における良好な安定性を有している。また, *in situ* 下のラットにおける吸収部

位特性の評価において, 胃での吸収性は低いが, 十二指腸および空腸において良好な吸収性を示す。したがって, このような BPS の特性を利用すれば, 消化管内での製剤からの薬物溶出を制御することにより, 任意の血漿中薬物濃度範囲を維持できると判断した。しかしながら, BPS のヒトでの血漿中消失半減期は約 1 時間と短いことから, 製剤の消化管移動時間も考慮し, 1 日 2 回型製剤を目標とした。

まず, 既存の徐放化システムとして知られている各種剤型を, *in vitro* およびヒトを含む *in vivo* で評価し, 水溶性高分子を使用したハイドロゲルマトリックス処方有望と判断した。本処方は, ゲル中の拡散とゲルの浸食溶解 (エロージョン) により吸収を制御するため, 短時間でゲル化する処方とすることができれば, 製剤からの安定した薬物放出と製剤の利用率向上が期待できる。他方, 消化管下部に移動するにつれて, 薬物溶出に必要な消化液水分量が少なくなるため, 消化管下部での溶出性や生物学的利用率が低下するおそれがある。この点についても考慮し, BPS に必要とされる消化管内での安定した徐放性および吸収性を長時間維持するために, ①消化液の pH に影響を受けにくい溶出, ②消化管内での速やかなゲル化, ③消化管内の移動にともなうゲル中の拡散とゲルの浸食溶解による薬物溶出, という特徴を有する 1 日 2 回型ハイドロゲルマトリックス徐放性製剤とすることとした。本目的を達成するため, ポリエチレンオキシド 5000K を基材とし, マクロゴール 6000, L-グルタミン酸を含有する製剤とした。

次に, この設計コンセプトを満足する製剤処方を, *in vitro* (溶出性, ゲル化能, 安定性) および *in vivo* (イヌ) での特性評価に基づいて設定した。最終的に, 錠剤中のポリエチレンオキシド 5000K 配合量の異なる 2 種類の候補製剤を治験薬として試作し, ヒトにおける製剤スクリーニング試験を実施して開発処方を決定することとした。試験は, 健康成人男子 16 名を対象として, 120 μ g の空腹時単回経口投与で実施した。本検討の結果, 両処方共に目標に近い溶出パターンを示し, 消化管内において pH 変動の影響を受けにくく, 安定した溶出速度を有することが明らかになった。このうち, 生物学的利用能ならびに持続性の面でより目標の性能に近い処方を選択し, 開発コード TRK-100STP として以下の臨床開発を行った。図 11 に本剤の徐放メカニズムを, 図 12 に本剤と BPS 通常錠を比較した際の, 血漿中濃度の模式図を反復投与時の実測値に基づいて示した。

図 11 本剤の徐放メカニズム

8. 臨床試験

1) 第Ⅰ相臨床試験

①単回投与

健康成人に、本剤 120 μg または 180 μg を食後経口単回投与した際の、BPS の血漿中濃度は、 C_{max} の平均値がそれぞれ 178.5, 264.5 pg/mL, T_{max} は 3.2, 3.9 時間であった。

②反復投与

健康成人を対象として、本剤 1 回 120 μg を 1 日 2 回 7 日間食後反復投与時の薬物動態と、BPS 通常錠 1 回 40 μg を 1 日 3 回 7 日間食後反復投与時の薬物動態をクロスオーバー法で比較した。本剤 1 回 120 μg を 1 日 2 回 7 日間食後反復投与時の血漿中濃度は、投与 3 日目には定常状態に達し、蓄積性は認められなかった (図 13, 表 1)。

本剤と BPS 通常錠の薬物動態を比較したところ、本剤投与群の 7 日目の C_{max} は BPS 通常錠群に比べて有意に低く、血漿中濃度の変動を示す C_{max} と C_{min} の差は有意に小さく、AUC は BPS 通常錠に比べ 2 倍程度大きかった。本剤の BPS 通常錠に対する相対的バイオアベイラビリティは、初回投与時で 59.1%, 投与 7 日目で 75.9% であった。以上のことから、本剤の良好な徐放特性が確認された。

2) 第Ⅱ相臨床試験 (31, 32)

①概要

原発性肺高血圧症 (PPH) および膠原病に伴う肺高血圧症 (CPH) の患者における本剤の有効性および安全性を第Ⅱ相試験で評価した。対象は PPH 25 例, CPH 19 例であり、心機能の重症度を示す WHO 機能分類ではクラスⅠ～Ⅲ (Ⅰ:6 例, Ⅱ:28 例, Ⅲ:10 例) であった。また BPS 通常錠の治療歴ありの被験者は 35 例, 平均肺動脈圧 (44 例) は 46.8 ± 14.2 mmHg (平

図 12 本剤および BPS 通常錠反復投与時の血漿中濃度推移 (第Ⅰ相試験結果に基づく模式図)

※通常錠でのベラプロストナトリウム活性成分の C_{max} を 1 とした時の相対比較

図 13 本剤 120 μg , 1 日 2 回および、BPS 通常錠 40 μg , 1 日 3 回反復投与時の血漿中濃度推移

データは平均値±標準偏差で示した (各 $n = 12$)。 (文献 32 より引用)

表 1 本剤および BPS 通常錠反復投与時の血漿中濃度パラメータ

		$C_{\max}$ (pg/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-t}^* (pg · h/mL)	$C_{\min}$ (pg/mL)
1 日目	本剤 (120 μ g × 2 回 / 日)	170.4 ± 63.1	4.2 ± 2.6	810 ± 295	34.9 ± 23.1
	通常錠 (40 μ g × 3 回 / 日)	228.4 ± 94.6	1.3 ± 0.6	462 ± 144	9.0 ± 7.5
7 日目	本剤 (120 μ g × 2 回 / 日)	214.7 ± 89.1	3.0 ± 1.0	1225 ± 344	68.4 ± 39.6
	通常錠 (40 μ g × 3 回 / 日)	242.2 ± 81.4	1.2 ± 0.5	550 ± 148	14.9 ± 6.7

データは平均値 ± 標準偏差で示した (各 n = 12). * 本剤 AUC_{0-12h} , 通常錠 AUC_{0-6h} を示す. (文献 32 より引用)

表 2 6 分間歩行距離の 0 週に対する 12 週 (または中止時) の差に対する本剤の効果

解析対象	例数	6分間歩行距離(m)		
		測定時期		0週に対する12週 (または中止時)の差
		0週	12週(または中止時)	
全症例	44	402.1 ± 124.6 [364.2, 440.0]	435.6 ± 121.0 [398.8, 472.4]	33.4 ± 66.0 [13.4, 53.5]*
PPH	25	428.2 ± 119.3 [378.9, 477.4]	442.6 ± 123.4 [391.6, 493.5]	14.4 ± 49.8 [-6.2, 35.0]
CPH	19	367.9 ± 126.3 [307.0, 428.8]	426.4 ± 120.5 [368.3, 484.5]	58.5 ± 77.0 [21.4, 95.6]*

CPH : 膠原病に伴う肺高血圧症, PPH : 原発性肺高血圧症. データは平均値 ± 標準偏差および [95% 信頼区間] で示した.
*: 95% 信頼区間において 0 を含まないため有意 ($P < 0.05$) とみなした. (文献 32 より引用)

表 3 右心カテーテル検査による肺血行動態に対する本剤の効果

	測定時期		投与開始前に対する 投与終了後 (または中止時)の差
	投与開始前	投与終了後 (または中止時)	
平均肺動脈圧 (mmHg)	46.8 ± 14.2 [42.5, 51.1]	44.0 ± 14.3 [39.3, 48.6]	-2.8 ± 5.5 [-4.6, -1.0]*
全肺血管抵抗 (mmHg/L · min)	12.97 ± 6.85 [10.87, 15.08]	11.26 ± 5.27 [9.55, 12.97]	-0.92 ± 2.63 [-1.78, -0.05]*
肺血管抵抗係数 (mmHg/L · min · m ²)	15.0 ± 7.6 [12.6, 17.4]	13.3 ± 7.6 [10.8, 15.8]	-1.2 ± 3.9 [-2.5, 0.1]

データは平均値 ± 標準偏差および [95% 信頼区間] で示した.
*: 95% 信頼区間において 0 を含まないため有意 ($P < 0.05$) とみなした. (文献 32 より引用)

95%信頼区間 [13.4, 53.5]* [-6.2, 35.0] [21.4, 95.6]*

図 14 6 分間歩行距離の 0 週に対する 12 週 (または中止時) の差に対する本剤の効果

PPH : 原発性肺高血圧症, CPH : 膠原病に伴う肺高血圧症.
データは平均値 ± 標準偏差および [95% 信頼区間] で示した.
*: 95% 信頼区間において 0 を含まないため有意 ($P < 0.05$) とみなした. (文献 32 より引用)

均値 ± 標準偏差) であった.

投与方法としては, 本剤を 1 日 120 μ g (60 μ g × 2 回) から投与開始し, 1 週間毎に 1 日 240 μ g (120 μ g × 2 回), 1 日 360 μ g (180 μ g × 2 回) と増量した. ただし, 投与を継続できない場合は, 1 段階減量し維持用量とした. 投与期間は 85 日間とした.

②結果

有効性解析対象は 44 例, 安全性解析対象は 46 例であった. 主要評価項目の「6 分間歩行距離の差」は, 投与開始前に比べ平均 33.4 m 延長した. 95% 信頼区間の下限は 0 を上回り, この変化は有意であった. このうち膠原病に伴う肺高血圧症では延長は平均 58.5 m, 原発性肺高血圧症での延長は平均 14.4 m であった (図 14, 表 2).

副次評価項目として, 肺血行動態に対する効果を右

図 15 WHO 心機能分類に対する本剤の効果
グラフ内の数値は例数

図 16 長期投与時における BNP 値の患者別推移

心カテーテル検査によって検討した（表 3）。肺動脈圧の平均値は、投与前 46.8 mmHg であったが、本剤投与終了後（または中止時）には 44.0 mmHg に低下した。投与開始前との差は平均 -2.8 mmHg であり、この変化は有意であった。全肺血管抵抗は本剤投与終了後（または中止時）、投与開始前に比べ平均 0.92 (mmHg/L・min) 低下し、この変化は有意であった。肺血管抵抗係数は改善の傾向は認めたものの、有意ではなかった。

心機能を示す WHO 機能分類においては、本剤の投与により、クラス I の割合が増加し、クラス III の割合が減少する傾向が認められた（図 15）。

ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は右心負荷の良い指標であり、その上昇は肺高血圧症患者の予後の悪化と関係する(33)。本剤の長期投与における BNP の患者ごとの変化を示す（図 16）。第 II 相臨床試験症例(46 例)のうち、4 例は 183 日～364 日、4 例は 365 日～546 日、31 例は 547 日以上継続投与されたが、これらの症例の多くは、投与期間中 BNP が低値に維持されていることが明らかになった。

安全性については、安全性解析対象の全 45 例で副作用が認められた。主な副作用は頭痛が 34 例(73.9%)、潮紅が 31 例(67.4%)、ほてりが 26 例(56.5%)などの血管拡張薬によくみられる副作用であった。

9. 代謝

肺高血圧症は難治性であり、BPS とボセンタン(34)あるいはシルデナフィル(35)との併用による有効性の向上の報告もあることから、単剤での効果が不十分な場合、他の経口肺高血圧症治療剤との併用による治療がおこなわれる可能性がある。このため、BPS の

CYP に対する効果を検討した。

BPS の代謝に関与する CYP 分子種の同定を *in vitro* で行った結果、BPS は CYP2C8 で約 3% とわずかに代謝されたが、その他の分子種では代謝されなかった(36)。また、ヒト肝細胞において CYP 分子種を誘導せず、ヒト肝ミクロソームを用いた検討において CYP 分子種の阻害作用を示さなかった(36)。BPS の代謝は主として β 酸化、15 位水酸基の酸化および 13 位二重結合の水素化、ならびにグルクロン酸抱合であることから(37)、ヒトにおいて BPS と CYP で代謝される薬物との併用によって、互いに血漿中濃度に影響を及ぼす可能性は低いと推察された。

10. 本剤の臨床における使用方法

本剤の適応症は肺動脈性肺高血圧症であり、治験の対象となった原発性肺高血圧症、膠原病に伴う肺高血圧症以外に病態が類似する疾患も含まれる（図 2）。また本剤は、WHO 機能分類 I 度あるいは II 度といった軽度患者から投与できるという特徴を有する。膠原病患者のうち強皮症や混合性結合組織病で肺高血圧症を合併する比率は、それぞれ 11%、16% と決して低くない(38)。上述したように、肺高血圧症は膠原病患者の予後を規定する最も重要な合併症のひとつであることから、心電図や心エコーなどで確実にフォローし肺高血圧の早期発見に努める必要があるとされている(12)。本剤は経口剤であり患者への負担が少ないこと、副作用も頭痛、潮紅、ほてりなどのプロスタサイクリン製剤や血管拡張薬に共通のもので、コントロール可能であることが多い。このため本剤は特に、WHO 機能分類 II 度の第 1 選択薬のひとつとして、あるいは II-III 度における併用薬としての使用が期待されている(39)。

11. おわりに

近年プロスタサイクリン合成酵素のノックアウトマウス(40), プロスタサイクリン受容体ノックアウトマウス(41)において, 血栓形成の促進がみられたり, 心筋梗塞, 動脈硬化などの病態が増悪することが明らかにされてきた。ヒトにおいても, プロスタサイクリン合成酵素の変異でプロスタサイクリンの産生が低くかったり(42), 受容体からのシグナル伝達に異常がある遺伝子多型では(43), 高血圧, 循環器障害, 動脈硬化などのリスクの高まることが報告されている。こうした例からも示されているように, 生体内においてプロスタサイクリンは循環系を健全に保つ上で重要な役割を担っており, その低下が循環器疾患のリスクを高めることが, プロスタサイクリン発見後 30 年以上になる今日になって, いっそう明確になってきている。低下したプロスタサイクリンを無理なく補完できるケアロード LA 錠, ベラサス LA 錠による治療は理にかなったものであり, 今回適応を取得した肺動脈性肺高血圧症だけでなく, 今後広範な循環器疾患への展開が期待できると考えている。

文 献

- 1) Ohno K, et al. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res. 1987;15:279-281.
- 2) 大野清隆, 他. Medchem News. 1993;3:37-41.
- 3) 西尾伸太郎, 他. 日薬理誌. 2001;117:123-130.
- 4) 牛首文隆. 炎症. 1998;18:393-404.
- 5) Moncada S, et al. Nature. 1976;263:663-665.
- 6) Niwano K, et al. Circ Res. 2003;93:523-530.
- 7) Miyahara Y, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2006;349:1242-1249.
- 8) Galie N, et al. Eur Heart. 2004;25:2243-2278.
- 9) 近藤啓文, 他. Jpn J Clin Immun. 2002;25:215-226.
- 10) Koh ET, et al. Br J Rheumatol. 1996;35:989-993.
- 11) Rubin LJ. Circulation. 1982;66:334-348.
- 12) 日本循環器学会, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2006 年改訂版).
- 13) 福本義弘. Prog Med. 2004;24:314-316.
- 14) 国枝武義, 他. 臨床と研究. 1997;74:2611-2629.
- 15) Galie N, et al. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1496-1502.
- 16) Nagaya N, et al. J Am Coll Cardiol. 1999;34:1188-1192.
- 17) 車谷元, 他. 血栓と循環. 1999;7:185-196.
- 18) Chan S, et al. J Mol Cell Cardiol. 2008;44:14-30.
- 19) Rubin LJ. Chest. 1993;104:236-250.
- 20) Tamura M, et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2001;64:197-202.
- 21) Nicolini FA, et al. Thromb Res. 1990;60:337-342.
- 22) 安納重康, 他. 血栓と循環. 2001;9:298-302.
- 23) Rubin LJ. Am J Cardiol. 1995;75:51A-54A.
- 24) Rubin LJ. Chest. 1993;104:236-250.
- 25) 小野寺杜吉, 他. 医薬のあゆみ. 1989;148:572-575.
- 26) 寺尾岳. 金沢大学十全医薬会雑誌. 1997;106:311-318.
- 27) Christman BW, et al. N Engl J Med. 1992;327:70-75.
- 28) 大谷秀雄, 他. Therapeutic Res. 2001;22:2058-2060.
- 29) Hadhazy P, et al. Prostaglandins. 1985;29:673-688.
- 30) Ikeda D, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2005;45:286-289.
- 31) ケアロード®LA 錠 60 μ g, ベラサス®LA 錠 60 μ g 総合製品情報概要.
- 32) ケアロード®LA 錠 60 μ g, ベラサス®LA 錠 60 μ g 申請資料概要. 平成 19 年 10 月承認分.
- 33) Nagaya N, et al. Circulation. 2000;102:865-870.
- 34) 小野文明, 他. Therapeutic Res. 2007;28:1997-1999.
- 35) Itoh T, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:34-38.
- 36) Fukazawa T, et al. YAKUGAKU ZASSHI. 2008;128:1459-1465.
- 37) 加藤隆一, 他. 臨床薬理. 1989;20:515-517.
- 38) 深谷修作, 他. Heart View. 2006;10:866-869.
- 39) 田邊信宏, 日本臨床. 2008;66:2133-2138.
- 40) Yokoyama C, et al. Circulation. 2002;106:2397-2403.
- 41) Murata T, et al. Nature (Lond). 1997;388:678-682.
- 42) Nakayama T, et al. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents. 2005;3:157-164.
- 43) Arehart E, et al. Circ Res. 2008;102:986-993.