

## 再審査報告書

平成 29 年 7 月 12 日  
医薬品医療機器総合機構

|                                    |                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販 売 名                              | トラクリア錠 62.5 mg                                                                                                                                                                                                               |
| 有 効 成 分 名                          | ボセンタン水和物                                                                                                                                                                                                                     |
| 申 請 者 名                            | 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                                                                                                                                                                                                 |
| 承 認 の<br>効 能 ・ 効 果 *               | 肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）                                                                                                                                                                                                 |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量 **              | 通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。<br>なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 250 mg までとする。                                                       |
| 承 認 年 月 日<br>承認事項一部変更<br>承 認 年 月 日 | ① 平成 17 年 4 月 11 日*<br>② 平成 21 年 4 月 15 日**（用法・用量の変更）<br>③ 平成 24 年 11 月 21 日（効能・効果の追加）                                                                                                                                       |
| 再 審 査 期 間                          | ① 10 年間<br>② 平成 21 年 4 月 15 日～平成 27 年 4 月 10 日（①の残余期間）<br>③ 平成 24 年 11 月 21 日～平成 27 年 4 月 10 日（①の残余期間）                                                                                                                       |
| 備 考                                | *承認時の効能・効果<br>肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る）<br>**変更前の用法・用量<br>通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 125 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。<br>なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 250 mg までとする。 |

## 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、トラクリア錠 62.5 mg（以下、「本剤」）の長期使用実態下での副作用発現状況の把握、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的として、承認条件\*\*\*に基づき、標準観察期間を 2 年間として、全例調査方式にて平成 17 年 6 月から平成 26 年 7 月まで実施され、809 施設から 5,671 例が収集された。

製造販売後臨床試験として、一般臨床試験（継続投与試験）及び薬物動態試験が実施された。一般臨床試験（継続投与試験）は、本剤初回承認申請時に実施されていたオープンラベル試験の継続試験であり、平成 17 年 4 月 11 日（承認日）から 8 月 30 日までの試験期間で実施され、8 施設から 12 例が収集された。薬物動態試験は、日本人の肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者におけるボセンタン及びその代謝物の薬物動態を検討することを目的として、平成 18 年 12 月から平成 20 年 3 月までの試験期間で実施され、6 例が組み入れられた。

なお、使用成績調査は実施されていない。

## \*\*\*承認条件：

再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

#### 2-1-1 副作用発現状況

収集された 5,671 例から、24 例（本剤の投与歴あり 8 例、重複症例 6 例、安全性評価なし 5 例、治験症例 3 例、未投与 1 例及び調査票 1（12 週）未回収 1 例）を除外した 5,647 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 26.0%（1,468/5,647 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験 2 試験）における副作用発現率 85.0%（34/40 例）に比べて高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、「臨床検査」10.8%（608/5,647 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加 196 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加 177 件、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 176 件等）、「肝胆道系障害」8.8%（495/5,647 例、肝機能異常 406 件、肝障害 113 件等）、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.9%（161/5,647 例、倦怠感 45 件、薬物相互作用 33 件、浮腫 28 件等）、「神経系障害」2.7%（150/5,647 例、頭痛 109 件、浮動性めまい 44 件等）であり、承認時までの臨床試験と比べて異なる傾向は認められなかった。なお、安全性解析対象除外症例 24 例のうち、4 例（重複症例を除く）に 8 件の副作用（重篤な副作用として悪心、下痢及び血小板数減少各 1 件、非重篤な副作用として肝機能異常 2 件、浮動性めまい、関節痛及び動悸 各 1 件）が発現した。

#### 2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢<sup>1)</sup>、体重、入院・外来、本剤使用理由の原因疾患（PAH の臨床分類、PAH 以外）、膠原病に伴う PAH については膠原病の種類、本剤投与開始時の WHO 機能分類、合併症の有無及び各合併症（肝疾患、腎疾患、その他）の有無、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、診断確定日からの年数、発病日からの年数、1 日投与量<sup>2)</sup>、1 日最大投与量、体重あたりの 1 日投与量<sup>2)</sup>、投与期間（休薬期間を除く）、総投与量、併用薬剤の有無及び各併用薬剤（フロセミド、ベラプロストナトリウム（以下、「ベラプロスト」）、ワルファリンカリウム（以下、「ワルファリン」）、ジゴキシン、カルシウム（以下、「Ca」）拮抗薬、エポプロステノールナトリウム（以下、「エポプロステノール」）、胆汁酸トランスポーター（以下、「BSEP」）阻害の示唆される薬物、アスピリン、ホスホジエステラーゼ 5（以下、「PDE5」）阻害薬、セフェム系抗菌薬、ペニシラミン、抗 HIV 薬、その他）（重複集計）の有無、並びに本剤投与開始時の PAH 治療薬の組合せ（ボセンタン、ボセンタン+ベラプロスト、ボセンタン+エポプロステノール、ボセンタン+PDE5 阻害薬、ボセンタン+ベラプロスト+エポプロステノール、ボセンタン+ベラプロスト+PDE5 阻害薬、ボセンタン+エポプロステノール+PDE5 阻害薬、ボセンタン+ベラプロスト+エポプロステノール+PDE5 阻害薬）（重複なし）の有無が検討された。その結果、性別、年齢、体重、原因疾患及び膠原病に伴う PAH の膠原病の種類、本剤投与開始時の WHO 機能分類、合併症の有無及び各合併症（肝疾患、その他）の有無、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、1 日投与量、1 日最大投与量、体重あたりの 1 日投与量（本剤投与開始日）、投与期間、総投与量、各併用薬剤（フロセミド、Ca 拮抗薬、エポプロステノール、アスピリン、PDE5 阻害薬、セフェム系抗菌薬、その他）の有無並びに本剤投与開始時の PAH 治療薬の組合せ（ボセンタン+ベラプロスト、ボセンタン+エポプロステノール、ボセンタン+PDE5 阻害薬）の有無により副作用発現率に有意差が

<sup>1)</sup> 10 歳未満、10 歳～20 歳未満（同様に 80 歳までは 10 歳区切り）、80 歳以上の集計と、15 歳未満、15 歳～65 歳未満、65 歳以上の 3 区分での集計を実施した。

<sup>2)</sup> 本剤投与開始日、投与 12 週目、投与 6 カ月目、投与 12 カ月目、投与 24 カ月目の時期の 1 日投与量について、それぞれ検討した。

認められた ( $\chi^2$  検定)。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

性別について、女性患者の副作用発現率は 29.0% (1,099/3,795 例) であり、男性患者の 19.8% (367/1,849 例) に比べて高かった。性別により副作用発現率に差が認められた理由を特定することはできず、女性患者で発現した副作用の種類に特段の傾向は認められなかった。

年齢が「15 歳未満」の患者の副作用発現率は 10.7% (111/1,042 例) であり、「15 歳以上 65 歳未満」の患者の 29.2% (775/2,654 例) 及び「65 歳以上」の患者の 29.8% (581/1,950 例) に比べて低かった。「15 歳未満」の患者の副作用発現率が低かった理由を特定することはできず、各区分において発現した副作用の種類に特段の傾向は認められなかった。また、10 歳区切りで行った解析においても、年齢が「10 歳未満」及び「10 歳以上 20 歳未満」の患者の副作用発現率はそれぞれ 9.6% (85/886 例) 及び 19.8% (61/308 例) であり、20 歳以上の各区分と比較して低かったが、「15 歳未満」の患者の副作用発現率が低かったことによる影響と考える。

体重が「40 kg 未満」、「40 kg 以上 50 kg 未満」、「50 kg 以上 60 kg 未満」、「60 kg 以上 70 kg 未満」及び「70 kg 以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 16.4% (223/1,359 例)、35.0% (442/1,264 例)、31.9% (342/1,071 例)、28.2% (150/532 例) 及び 20.2% (56/277 例) であり、「40 kg 未満」を除き、体重が少ないほど副作用発現率が高い傾向があった。このような傾向がみられた理由を特定することはできなかったが、体重が「40 kg 未満」の患者の副作用発現率が低かった理由としては、副作用発現率が低かった「15 歳未満」の患者の 87.1% (908/1,042 例) が当該区分に該当していることが考えられた。

原因疾患について、「原発性 PAH」、「膠原病に伴う PAH」、「先天性心疾患に伴う PAH」、「その他の PAH」、「その他の肺高血圧症」及び「肺高血圧症以外」の患者における副作用発現率はそれぞれ 29.0% (334/1,153 例)、32.6% (606/1,859 例)、16.6% (229/1,380 例)、17.2% (5/29 例)、23.7% (231/976 例) 及び 25.2% (63/250 例) であり、「先天性心疾患に伴う PAH」及び「その他の PAH」の患者で比較的lowかったが、原因疾患の種類により、発現した副作用の種類に特段の傾向は認められなかった。「先天性心疾患に伴う PAH」及び「その他の PAH」の患者では、副作用発現率が低かった「15 歳未満」の患者の割合がそれぞれ 56.9% (785/1,380 例) 及び 27.6% (8/29 例) と高かったことが影響したと考える。また、膠原病に伴う PAH の膠原病の種類別では、「強皮症」、「混合性結合組織病」、「多発性筋炎／皮膚筋炎」、「全身性エリテマトーデス」及び「その他の膠原病」の患者における副作用発現率はそれぞれ 32.9% (379/1,151 例)、32.4% (80/247 例)、41.3% (31/75 例)、24.6% (50/203 例) 及び 36.1% (66/183 例) であり、膠原病の種類により、発現した副作用の種類に特段の傾向は認められなかった。

投与開始時 WHO 機能分類が「クラスⅠ」、「クラスⅡ」、「クラスⅢ」及び「クラスⅣ」の患者の副作用発現率はそれぞれ 17.3% (28/162 例)、20.4% (107/525 例)、28.1% (1,022/3,641 例) 及び 24.4% (209/857 例) であり、「クラスⅢ」及び「クラスⅣ」の患者で比較的高かったが、これは PAH の重症度に起因する全身状態の影響によるものと考ええる。

合併症「有」の患者の副作用発現率は 26.6% (1,348/5,070 例) であり、「無」の患者の 20.8% (120/577 例) に比べて高かった。肝疾患の合併症「有」の患者の副作用発現率は 37.8% (309/817 例) であり、「無」の患者の 24.0% (1,159/4,830 例) に比べて高く、肝疾患の合併症「有」の患者では、肝機能異常等の肝機能障害関連の副作用及びそれらに随伴して生じた可能性も考えられる副作用の発現率が高くなっていた。本剤は「中等度あるいは重度の肝障害のある患者」への投与は禁忌であり、添付文書の「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項等において、定期的な肝機能検査の実施及び肝機能検査値に異常が認められた場合の処置について注意喚起している。現時点で新たな注意喚起は不要と考えるが、本剤の減量・中止基準等を含めた医療機関向けの情報提供資料の配布も継続し、今後も適正使用の推進に努める。また、肝疾患及び腎疾患以外

のその他の合併症「有」の患者の副作用発現率は 26.5% (1,324/5,005 例) で、「無」の患者の 22.4% (144/642 例) に比べて高かった。主なその他の合併症 (右室不全、高血圧、胃食道逆流性疾患、間質性肺疾患、骨粗鬆症、高脂血症) について、各合併症を有する患者で発現した副作用を検討したが、発現傾向が大きく異なる副作用は認められなかった。

アレルギー歴「有」の患者の副作用発現率 30.0% (168/560 例) は、「無」の患者の 25.6% (1,300/5,087 例) に比べて高かった。アレルギー歴の種類が「薬物」、「食物」及び「その他」の患者の副作用発現率はそれぞれ 31.0% (117/377 例)、27.2% (22/81 例) 及び 27.5% (39/142 例) であった。アレルギー歴「無」の患者と比較して、特にアレルギー歴の種類が「薬物」の患者では発疹や薬疹を含む器官別大分類別で「皮膚および皮下組織障害」の副作用発現率が高くなっていたことから、患者のアレルギー体質の影響もアレルギー歴「有」の患者における副作用発現率が高かった一因と考える。

既往歴「有」の患者の副作用発現率は 30.5% (567/1,856 例) であり、「無」の患者の 23.8% (901/3,791 例) に比べて高かったが、その理由を明確にすることはできなかった。主な既往歴は虫垂炎、脳梗塞、子宮平滑筋腫であったが、各既往歴「有」の患者において、当該既往症に関連する特定の副作用が増加する傾向は認められなかった。

1 日投与量 (本剤投与開始日) が「62.5 mg 未満」、「62.5 mg」、「62.5 mg 超 125 mg 未満」、「125 mg」、「125 mg 超 250 mg 未満」及び「250 mg」の患者 (「250 mg 超」の患者は認められなかった) における副作用発現率はそれぞれ 16.9% (204/1,208 例)、29.4% (458/1,560 例)、16.7% (2/12 例)、28.7% (767/2,677 例)、15.4% (2/13 例) 及び 19.8% (35/177 例) であった。1 日投与量 (本剤投与開始日) が 125 mg 未満の区分における 15 歳未満の患者及び体重 40 kg 未満の患者の割合はそれぞれ 35.9% (999/2,780 例) 及び 40.8% (1,135/2,780 例) で、他の区分より高くなっており、小児及び体重が比較的低い患者に対しては副作用の発現リスクを考慮して低用量から慎重な投与が行われていたものとする。投与 12 週目、投与 6 カ月目、投与 12 カ月目及び投与 24 カ月目における 1 日投与量別の副作用発現率にも有意差が認められたが、いずれも高用量になるにつれて副作用発現率が高くなる等の明確な傾向はみられなかった。また、体重あたりの 1 日投与量 (本剤投与開始日) が「1 mg/kg 未満」、「1 mg/kg 以上 2 mg/kg 未満」、「2 mg/kg 以上 3 mg/kg 未満」、「3 mg/kg 以上 4 mg/kg 未満」、「4 mg/kg 以上 5 mg/kg 未満」及び「5 mg/kg 以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 23.8% (173/727 例)、26.4% (443/1,675 例)、30.4% (456/1,499 例)、27.7% (96/347 例)、16.4% (12/73 例) 及び 18.1% (15/83 例) で有意差が認められたが、投与 12 週目、投与 6 カ月目、投与 12 カ月目及び投与 24 カ月目における体重あたりの 1 日投与量別の副作用発現率には有意差は認められなかった。

1 日最大投与量が「62.5 mg 未満」、「62.5 mg」、「62.5 mg 超 125 mg 未満」、「125 mg」、「125 mg 超 250 mg 未満」、「250 mg」及び「250 mg 超」の患者における副作用発現率はそれぞれ、11.5% (87/758 例)、24.4% (122/499 例)、25.8% (16/62 例)、28.2% (547/1,937 例)、37.6% (106/282 例)、27.9% (587/2,104 例) 及び 60.0% (3/5 例) であった。各区分における、投与 24 カ月後までに本剤が中止された症例の割合及び 24 カ月時点での用量が 1 日最大投与量より低かった症例 (投与中に本剤が減量されたと考えられる症例) の割合に一定の傾向はなく、1 日最大投与量別の副作用発現率に有意差が認められた理由は明らかでないが、高用量になるにつれて副作用発現率が高くなる等の明確な傾向はみられなかった。

投与期間が「1 から 84 日 (12 週)」、「85 から 183 日 (6 カ月)」、「184 から 365 日 (1 年)」、「366 から 730 日 (2 年)」及び「731 日以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 42.5% (449/1,057 例)、26.1% (212/812 例)、22.3% (126/565 例)、28.3% (232/820 例) 及び 18.8% (449/2,393 例) であった。投与期間別の投与中止例の割合は、投与期間が「1 から 84 日 (12 週)」で最も高く、全

投与中止例の 43.4% (1,044/2,404 例) であったことから、「1 から 84 日 (12 週)」の患者には、副作用による投与中止例が他の区分より多く含まれていることにより副作用発現率が高くなったと考える。

総投与量が「50 g 未満」、「50 g 以上 100 g 未満」、「100 g 以上 150 g 未満」、「150 g 以上 200 g 未満」及び「200 g 以上」の患者 (以下同順) における副作用発現率はそれぞれ 27.9% (892/3,195 例)、25.1% (292/1,164 例)、30.2% (121/401 例)、18.4% (156/848 例) 及び 17.9% (7/39 例) であった。総投与量別の副作用発現率に有意差が認められた理由は明らかでないが、総投与量が増えるにつれて副作用発現率が高くなる等の明確な傾向はみられなかった。

併用薬剤の有無別の副作用発現率には有意差がみられなかったが、フロセミド、Ca 拮抗薬、エポプロステノール、アスピリン、PDE5 阻害薬、セフェム系抗菌薬、その他の併用薬の有無別の副作用発現率に有意差がみられ、Ca 拮抗薬、エポプロステノール、セフェム系抗菌薬及びその他の併用薬に関しては、併用「有」の患者の副作用発現率が「無」の患者より高かった。これらの併用例で副作用発現率が高くなった理由はいずれも明確ではないが、併用「有」の患者に特徴的な副作用の発現は認められなかった。

本剤投与開始時の PAH 治療薬の組合せが「ボセンタン+PDE5 阻害薬」であった患者における副作用発現率は 17.8% (81/454 例) であり、それ以外の患者の 26.7% (1,387/5,193 例) より低かった。一方、「ボセンタン+ベラプロスト」であった患者の副作用発現率は 27.8% (551/1,984 例) で、それ以外の患者の 25.0% (917/3,663 例) より高く、「ボセンタン+エポプロステノール」であった患者の副作用発現率は 40.4% (57/141 例) で、それ以外の患者の 25.6% (1,411/5,506 例) より高かった。「ボセンタン+ベラプロスト」の患者及び「ボセンタン+エポプロステノール」の患者で、対応するそれ以外の PAH 治療薬の組合せで併用していた患者と比較して副作用発現率が高くなった理由は明らかでないが、いずれについても特徴的な副作用の発現は認められなかった。

### 2-1-3 重点調査項目

本調査では、肝機能検査値、併用薬剤、ワルファリン併用時の血液凝固能及び血液学検査の 4 点が重点調査項目に設定された。申請者は、以下のように説明した。

#### 2-1-3-1 肝機能検査値

肝機能障害関連の副作用は 860 例に 1,311 件認められた。副作用の初回発現時に AST 又は ALT 値が基準値上限 (以下、「ULN」、35 IU/L と設定) の「3 倍以下」であった症例の割合は 51.6% (444/860 例) で、「3 倍超から 5 倍以下」、「5 倍超から 8 倍以下」及び「8 倍超」であった症例はそれぞれ 21.2% (182/860 例)、13.6% (117/860 例) 及び 12.1% (104/860 例) であった。AST 又は ALT 値が ULN の「3 倍超から 5 倍以下」であった症例のうち、本剤の減量を行った症例及び本剤を中止・中断した症例の割合はそれぞれ 34.1% (62/182 例) 及び 43.4% (79/182 例) であり、「5 倍超から 8 倍以下」及び「8 倍超」の症例のうち、本剤を中止・中断した症例の割合はそれぞれ 62.4% (73/117 例) 及び 74.0% (77/104 例) であった。また、肝機能障害関連の副作用 1,311 件の転帰について、本剤を継続した 492 件及び本剤を減量又は中止・中断した 819 件のうち、それぞれ 86.4% (425/492 件) 及び 95.6% (783/819 件) の転帰が回復又は軽快であった。

以上より、本剤投与によって肝機能障害関連の副作用がみられるが、副作用発現時の投与処置の目安等を添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項等で注意喚起することにより、肝機能障害関連の副作用は適切に対処されており、現時点で特段の対応は不要と考えた。今後も適正使用の推進のため、注意喚起に努める。

### 2-1-3-2 併用薬剤

ワルファリン、フロセミド、Ca 拮抗薬、ジゴキシン、PDE5 阻害薬、BSEP 阻害が示唆される薬物、セフェム系抗菌薬、ペニシラミン、抗 HIV 薬、アスピリン及び肺高血圧症治療薬（ベラプロスト、エポプロステノール）について、副作用発現率への影響を検討したところ、「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、Ca 拮抗薬、セフェム系抗菌薬及びエポプロステノールの併用「有」の患者で、それぞれの併用「無」の患者より副作用発現率が有意に高かった。

安全性解析対象症例のうち副作用を発現した症例において、報告医師により相互作用が疑われた薬剤が記載されたのは 85 例で、主に薬理的相加作用又は薬物動態学的相互作用（薬物代謝酵素チトクローム P450（以下、「CYP」）2C9、CYP3A4 の影響）と考えられる副作用であり、特定事象の重篤化等の新たに問題となる報告や薬剤はみられなかったため、現時点で特段の対応は不要と考えた。

### 2-1-3-3 ワルファリン併用時の血液凝固能

本調査では 40.0%（2,256/5,647 例）の症例でワルファリンの併用が確認され、プロトロンビン時間に関して、併用例では、本剤投与開始前と比べて投与開始後に有意な PT-INR の低下、PT (%) の増加及び PT（秒）の短縮がみられたが、臨床的に問題となるような変化ではなく、血液凝固能検査に関連する重篤な副作用の報告はなかった。添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項等においてワルファリンを投与中の患者に対する注意喚起を行っており、現時点で新たな注意喚起は不要と考えた。

### 2-1-3-4 血液学検査

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の推移を検討したところ、いずれも投与開始時に比べ投与後に減少がみられた。すべての血球成分が減少していることから、この減少は本剤投与による循環血漿量の増加による可能性が考えられたが、その変化量は血液関連の副作用発現時の変化量と比較して小さく、臨床的に意義のある変化ではなかったことから、現時点で新たな注意喚起は不要と考えた。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応は必要ないと考えると説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

## 2-2 有効性

### 2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例 5,647 例から、2,109 例（適応外使用 [PAH 以外] 1,226 例、WHO 機能分類クラス I の PAH 145 例、WHO 機能分類クラス II の PAH 404 例<sup>3)</sup> 及び本剤投与前又は後の WHO 機能分類の評価なし 334 例）を除外した 3,538 例が有効性解析対象とされた。

本調査における有効性は、本剤投与開始時（開始前）を基準として、肺高血圧症の WHO 機能分類が 1 段階以上改善した症例を「改善」、変化がない症例を「不変」、1 段階以上悪化した症例及び死亡した症例を「悪化」として、本剤投与 12 週後及び投与 24 カ月後の改善率（「改善」と判断された症例の割合）で評価された。

<sup>3)</sup> PAH の WHO 機能分類クラス II の適応を取得（平成 24 年 11 月 21 日）前に使用された症例

本剤投与開始時と投与 12 週後の WHO 機能分類が評価された 2,697 例において、投与開始時 WHO 機能分類がクラスⅢ及びⅣの症例での改善率は 44.0% (1,168/2,657 例)、クラスⅡの症例での改善率は 12.5% (5/40 例) であった。承認時までの臨床試験では、WHO 機能分類がクラスⅢ及びⅣの症例における改善率は 61.1% (11/18 例)、クラスⅡの症例における改善率は 5.3% (1/19 例) であり、クラスⅢ及びⅣの症例に関しては、本調査での改善率が低かった。申請者は、承認時までの臨床試験と患者背景を合わせるために、年齢 (20 歳～60 歳未満)、体重 40 kg 以上、原因疾患 (原発性 PAH、膠原病に伴う PAH)、WHO 機能分類Ⅲ又はⅣ、罹病期間 (5 年未満) の条件の患者を本調査より抽出したところ、当該集団における改善率は 60.5% (121/200 例) であり、承認時までの臨床試験と大きく変わらなかったことから、65 歳以上の高齢者、種々の原因疾患を有する症例、罹病期間の長い症例等が含まれていたことにより本調査での改善率が低かったと考えると説明した。なお、WHO 機能分類クラスⅡの効能追加の承認前に本剤が使用された 404 例のうち、投与 12 週後の評価がある 268 例の評価は、改善 9.7% (26/268 例)、不変 86.6% (232/268 例) 及び悪化 3.7% (10/268 例) であり、有効性解析対象の WHO 機能分類クラスⅡの 40 例の評価 (改善 12.5%、不変 85.0% (34/40 例) 及び悪化 2.5% (1/40 例)) と大きな違いはなかった。

本剤投与開始時と投与 24 カ月後の WHO 機能分類が評価された 2,073 例において、投与開始時 WHO 機能分類がクラスⅢ及びⅣの症例での改善率は 48.4% (1,003/2,072 例)、クラスⅡの症例での改善率は 0% (0/1 例) であり、本剤の長期使用時の有効性について、申請者は以下のように説明した。PAH 患者の自然経過に関するデータは乏しいが、類薬のマシテンタンの治験におけるプラセボ投与群 (エンドセリン受容体拮抗薬非投与例) 249 例の悪化率 (プラセボ投与 6 カ月までの悪化症例数の割合) は全体集団で 21.3% (53/249 例) であり、WHO 機能分類がクラスⅡ、クラスⅢ及びクラスⅣの患者における悪化率はそれぞれ 17.1% (22/129 例)、26.7% (31/116 例) 及び 0% (0/4 例) であった。一方、本調査における本剤投与 12 週後の悪化率は、全体集団で 6.9% (187/2,697 例)、WHO 機能分類がクラスⅡ、クラスⅢ及びクラスⅣの患者における悪化率はそれぞれ 2.5% (1/40 例)、4.3% (95/2,197 例) 及び 19.8% (91/460 例) であり、24 カ月後の悪化率は全体集団で 22.8% (471/2,073 例)、WHO 機能分類がクラスⅡ、クラスⅢ及びクラスⅣの患者でそれぞれ 100% (1/1 例)、16.8% (286/1,702 例) 及び 49.7% (184/370 例) であった。患者背景等が異なることから比較は難しいものの、本剤の長期使用により、進行性疾患である PAH の病態進展が抑制されたと考えると説明した。

その他の有効性評価項目として、肺血行動態も検討された。投与開始時の各肺血行動態パラメータ (平均値±標準偏差) は、平均肺動脈圧 43.9±18.7 mmHg (1,172 例)、肺小動脈抵抗 (肺血管抵抗) 10.8±8.6 mmHg/L/min (603 例)、全肺血管抵抗 14.7±9.7 mmHg/L/min (488 例) で、いずれも投与 24 カ月後まで改善がみられた。

## 2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された各要因 (「併用薬剤の有無及び各併用薬剤の有無」を除く) が検討された。その結果、性別、年齢、体重、入院・外来別、原因疾患、膠原病に伴う PAH の膠原病の種類、本剤投与開始前の WHO 機能分類、合併症の有無及び各合併症 (肝疾患、腎疾患、その他) の有無、PAH の確定診断日からの年数、発病日からの年数、1 日投与量 (本剤投与開始日)、1 日最大投与量、体重あたりの 1 日投与量 (本剤投与開始日)、投与期間、総投与量並びに本剤投与開始時の PAH 治療薬の組合せ (ボセンタン+ベラプロスト+エポプロステノール、ボセンタン+ベラプロスト+エポプロステノール+PDE5 阻害薬) により投与 12 週後の改善率に有意差が認められた ( $\chi^2$  検定)。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

女性患者における改善率は45.3% (820/1,812 例) であり、男性患者 (40.0% (353/883 例)) より高かった。女性患者と男性患者では膠原病に伴う PAH の患者の改善率に大きな差があり (女性: 49.0% (436/890 例)、男性: 30.6% (52/170 例))、これは膠原病に伴う PAH の患者のうち、男性患者では、後述するとおり有効性評価に呼吸状態が影響したと考えられる肺疾患 (間質性肺疾患、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、肺塞栓症及び肺炎) の合併率が高かった (女性: 36.3% (323/890 例)、男性: 64.7% (110/170 例)) ことによる影響と考えた。

年齢が「15 歳以上 65 歳未満」の患者の改善率は47.7% (639/1,341 例) であり、「15 歳未満」の患者 (39.6% (204/515 例)) 及び「65 歳以上」の患者 (39.2% (330/841 例)) に比べて高かった。「15 歳未満」では、原因疾患別の検討で最も改善率の低かった先天性心疾患に伴う PAH の患者の割合が高かったこと (小児全体の 80.0% (412/515 例))、「65 歳以上」では合併症を有する患者の割合が高かったことが改善率が低かった一因と考える。なお、10 歳区切りで行った解析においても、年齢が「10 歳未満」、「10 歳以上 20 歳未満」、「70 歳以上 80 歳未満」及び「80 歳以上」の患者の改善率はそれぞれ 38.7% (165/426 例)、38.0% (70/184 例)、39.5% (169/428 例) 及び 32.7% (50/153 例) であり、20 歳以上 70 歳未満の 5 区分の患者と比較して低かった。

体重が「40 kg 未満」、「40 kg 以上 50 kg 未満」、「50 kg 以上 60 kg 未満」、「60 kg 以上 70 kg 未満」及び「70 kg 以上」の患者における改善率はそれぞれ 38.0% (269/707 例)、44.1% (284/644 例)、50.8% (256/504 例)、38.2% (102/267 例) 及び 51.0% (74/145 例) であり、「40 kg 未満」で最も低かったが、体重の増加に伴った一定の傾向はみられなかった。

入院・外来別では、「外来及び入院両方」の改善率 46.7% (434/929 例) が「外来」の 41.6% (393/945 例) 及び「入院」の 42.0% (346/823 例) よりも高かった。これは症状が改善した症例では結果的に入院から外来へと状態が変動したためと考えられた。

原因疾患について、「原発性 PAH」、「膠原病に伴う PAH」、「先天性心疾患に伴う PAH」及び「その他の PAH」の患者における改善率はそれぞれ 44.6% (357/801 例)、46.0% (488/1,062 例)、38.7% (315/814 例) 及び 65.0% (13/20 例) であり、「先天性心疾患に伴う PAH」の患者の改善率が最も低かった。「先天性心疾患に伴う PAH」の患者で改善率が低かった理由は明らかでないが、PAH の診断確定日からの年数が他の PAH と比べて長かったことが一因と考える。また、「膠原病に伴う PAH」の患者での膠原病の種類別の改善率は、「強皮症」の患者で 43.5% (275/632 例)、「混合性結合組織病」の患者で 53.9% (76/141 例)、「全身性エリテマトーデス」の患者で 60.4% (81/134 例)、「多発性筋炎/皮膚筋炎」の患者で 27.5% (11/40 例)、「その他の膠原病」の患者で 39.1% (45/115 例) であり、「多発性筋炎/皮膚筋炎」の患者で最も低かった。「多発性筋炎/皮膚筋炎」の患者では、後述するとおり有効性評価に呼吸状態が影響したと考えられる肺疾患 (間質性肺疾患、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、肺塞栓症及び肺炎) の合併率が 77.5% (31/40 例) と高かったことによる影響が考えられた。

投与開始時 WHO 機能分類が「クラスⅡ」、「クラスⅢ」及び「クラスⅣ」の患者の改善率はそれぞれ 12.5% (5/40 例)、42.7% (939/2,197 例) 及び 49.8% (229/460 例) で差が認められたものの、「2-2-1 有効性評価」の項で先述したように、投与開始時 WHO 機能分類がいずれのクラスの患者についても本剤の有効性が確認されたと考える。

合併症「有」の患者の改善率は42.9% (1,041/2,427 例) であり、「無」の患者 (48.9% (132/270 例)) に比べて低かった。肝疾患の合併症「有」の患者の改善率 49.6% (212/427 例) は「無」の患者 (42.3% (961/2,270 例)) に比べて高かったが、これは肝疾患の合併症「有」の患者では、改善率が低かった「先天性心疾患に伴う PAH」の患者の割合が低かった (肝疾患合併「有」では 20.4% (87/427 例)、「無」では 32.0% (727/2,270 例)) ことが一因と考える。腎疾患の合併症「有」の改善率は40.3% (83/206 例) であり、「無」の患者の 43.8% (1,090/2,491 例) に比べて低かった。こ

れは、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述するように、死亡例の比率に偏りが生じたことによる影響と考える。その他の合併症「有」の患者の改善率 42.6% (1,021/2,394 例) は「無」の患者 (50.2% (152/303 例)) に比べて低かった。その他の合併症のうち、主な合併症 (右室不全、高血圧、間質性肺疾患、胃食道逆流性疾患、高尿酸血症、骨粗鬆症) 毎に各合併症を有する患者における改善率を検討したところ、特に間質性肺疾患を有する患者で改善率が低かった (31.5% (129/409 例))。WHO 機能分類の評価は労作時の呼吸困難や疲労、胸痛等の発生状況を評価するものであることから、間質性肺疾患の合併が呼吸状態に影響して改善の評価が得られた症例の割合が比較的低くなった可能性があると考ええる。

PAH の診断確定日からの年数が「1 年未満」、「1 年以上 2 年未満」、「2 年以上 3 年未満」、「3 年以上 5 年未満」、「5 年以上 10 年未満」及び「10 年以上」の患者の改善率は、それぞれ 47.7% (646/1,353 例)、42.2% (95/225 例)、45.9% (68/148 例)、39.7% (73/184 例)、37.3% (88/236 例) 及び 35.3% (100/283 例) で、年数が増えるほど改善率が低下する傾向がみられた。発病日からの年数別でも同様の傾向がみられており、年数が増えるに伴って本剤投与開始時に PAH の病態が進行しており、改善しにくい状態の患者が多く含まれていたと考える。

本剤投与開始日の 1 日投与量が「62.5 mg 未満」、「62.5 mg」、「62.5 mg 超 125 mg 未満」、「125 mg」、「125 mg 超 250 mg 未満」及び「250 mg」の患者における改善率は、それぞれ 39.3% (237/603 例)、43.2% (308/713 例)、27.3% (3/11 例)、46.2% (595/1,287 例)、0% (0/1 例) 及び 36.6% (30/82 例) であり、有意差が認められたが、投与 12 週目の 1 日投与量による検討では有意差は認められなかった。体重あたりの 1 日投与量 (本剤投与開始日) が「1 mg/kg 未満」、「1 mg/kg 以上 2 mg/kg 未満」、「2 mg/kg 以上 3 mg/kg 未満」、「3 mg/kg 以上 4 mg/kg 未満」、「4 mg/kg 以上 5 mg/kg 未満」及び「5 mg/kg 以上」の患者における改善率はそれぞれ 42.1% (162/385 例)、43.5% (363/835 例)、47.2% (357/757 例)、33.3% (61/183 例)、40.6% (13/32 例) 及び 33.3% (12/36 例) であり、有意差が認められたが、投与 12 週目の体重あたりの 1 日投与量による検討では有意差は認められなかった。また、1 日最大投与量が「62.5 mg 未満」、「62.5 mg」、「62.5 mg 超 125 mg 未満」、「125 mg」、「125 mg 超 250 mg 未満」、「250 mg」及び「250 mg 超」の患者における改善率はそれぞれ 39.5% (161/408 例)、36.9% (93/252 例)、40.5% (15/37 例)、42.7% (432/1,011 例)、41.6% (42/101 例)、48.4% (429/887 例) 及び 100% (1/1 例) であり、最大投与量の増加に伴う明確な傾向は認められなかった。

投与期間が「1 から 28 日 (4 週)」、「29 から 56 日 (8 週)」及び「57 から 84 日 (12 週)」の患者における改善率は、それぞれ 2.3% (2/87 例)、19.4% (13/67 例) 及び 45.5% (1,158/2,543 例) であった。本剤を 12 週以上投与継続している症例がすべて「57 から 84 日 (12 週)」の区分に該当し、偏りが生じたことによる影響と考える。

総投与量が「10 g 未満」、「10 g 以上 20 g 未満」及び「20 g 以上 40 g 未満」の患者における改善率は、それぞれ 36.4% (430/1,180 例)、49.6% (711/1,433 例) 及び 38.1% (32/84 例) であった。総投与量「20 g 以上 40 g 未満」の患者は他の区分と比べて症例数が少なく、改善率が低かった理由は不明だが、「10 g 未満」の患者には死亡による投与中止例が 135 例 (11.4%) と多く含まれていたことによる影響と考える。

投与開始時の PAH 治療薬の組合せが「ボセンタン+ベラプロスト+エポプロステノール」であった患者における改善率 38.7% (12/31 例) は、それ以外の組合せの患者の 43.5% (1,161/2,666 例) より低かったが、「ボセンタン+ベラプロスト+エポプロステノール」の患者が 31 例と少数であったこと、及び 31 例中 6 例が死亡例であった (死亡例は「悪化」と評価される) ことによる影響と考える。また、「ボセンタン+ベラプロスト+エポプロステノール+PDE5 阻害薬」であった患者における改善率 68.8% (11/16 例) は、それ以外の組合せの患者の 43.3% (1,162/2,681 例) より

高かったが、「ボセンタン+ベラプロスト+エポプロステノール+PDE5 阻害薬」の患者が 16 例と少数で、偶発的に改善率が高くなったものとする。なお、投与開始時の PAH 治療薬の組合せ別の改善率は、「ボセンタン」の患者で 42.4% (458/1,080 例)、「ボセンタン+ベラプロスト」の患者で 45.0% (450/1,000 例)、「ボセンタン+エポプロステノール」の患者で 46.7% (43/92 例)、「ボセンタン+PDE5 阻害薬」の患者で 42.0% (84/200 例)、「ボセンタン+ベラプロスト+エポプロステノール」の患者で 38.7%、「ボセンタン+ベラプロスト+PDE5 阻害薬」の患者で 40.7% (92/226 例)、「ボセンタン+エポプロステノール+PDE5 阻害薬」の患者で 44.2% (23/52 例)、「ボセンタン+ベラプロスト+エポプロステノール+PDE5 阻害薬」の患者で 68.8%あり、有意差は認められなかった ( $\chi^2$  検定)。

### 2-2-3 患者生存率

安全性解析対象症例 5,647 例から、その他の肺高血圧症患者及び肺高血圧症以外の患者を除いた PAH 患者 4,421 例における 1 年生存率は 90.8%、2 年生存率は 86.4%であり、申請者は以下のように説明した。米国の国立衛生研究所による研究報告 (Annals of Internal Medicine 1991 Sep 1; 115(5): 343-349) によると、原発性 PAH 患者 194 例の 1 年生存率は 68%、3 年生存率は 48%であった。当該報告における 60 歳以上の患者の割合は 9% (本調査では 39%) と低く、WHO 機能分類がクラスⅢ又はⅣの患者の割合は 71% (133/187 例) であるのに対し、本調査では 82% (3,629/4,421 例) であったこと等の患者背景の違いを考慮しても、本剤投与により PAH 患者の生存率は改善したと考える。

投与開始時 WHO 機能分類別 (クラスⅡ : 458 例、クラスⅢ : 3,015 例、クラスⅣ : 614 例) の 2 年生存率は、「クラスⅡ」で 97.9%、「クラスⅢ」で 88.8%、「クラスⅣ」で 61.6%であった。年齢別 (15 歳未満 : 940 例、15~65 歳未満 : 2,129 例、65 歳以上 : 1,351 例) の 2 年生存率は、「15 歳未満」で 93.0%、「15~65 歳未満」で 90.3%、「65 歳以上」で 73.5%であった。PAH の原因疾患別 (先天性心疾患に伴う PAH : 1,380 例、その他の PAH : 29 例、原発性 PAH : 1,153 例、膠原病に伴う PAH : 1,859 例) の 2 年生存率は、「先天性心疾患に伴う PAH」(90.6%) で高く、次いで「その他の PAH」(90.5%)、「原発性 PAH」(84.6%)、「膠原病に伴う PAH」(84.0%) の順であった。「先天性心疾患に伴う PAH」で 2 年生存率が高かったのは、悪性新生物等の PAH 以外の疾患等による死亡が比較的少ない若年患者の割合が高かったこと (平均 19.5 歳、15 歳未満が 56.9%)、一方「膠原病に伴う PAH」で 2 年生存率が低かったのは、PAH 以外の疾患等による死亡も比較的多い 65 歳以上の患者の割合が高かった (44.9% (834/1,859 例)) ことによるものと考えた。

他の PAH 治療薬併用の有無別 (本剤単独 : 940 例、他剤併用 : 2,129 例) による 2 年生存率は、本剤単独で 93.0%、他剤併用で 90.3%であり、同程度であった。投与開始時の WHO 機能分類毎では、「クラスⅢ」の患者の 2 年生存率は、他の PAH 治療薬併用の有無でほぼ同じであり、「クラスⅣ」の患者では他の PAH 治療薬併用「有」の方が高かった (本剤単独 57.1%、他剤併用 63.6%) が、有意差は認められなかった (Log-rank 検定)。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点は認められていないと考えたと説明し、機構はこれを了承した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、本調査において収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。なお、本剤は妊産婦への投与は禁忌とされているが、本剤投与

開始 5 カ月後に妊娠が判明した症例が 1 例収集された。当該症例では妊娠判明から 1 カ月後に人工中絶を施行したが、本剤の投与は継続され副作用は認められなかった。

**小児（15 歳未満）：**安全性解析対象症例として 1,042 例が収集された。上述のとおり、小児における副作用発現率は 10.7%（111/1,042 例）であり、15 歳以上 65 歳未満の 29.2%（775/2,654 例）と比べ高くなかった。有効性解析対象症例として 667 例が収集され、投与 12 週後の改善率は 39.6%（204/515 例）、投与 24 カ月後の改善率は 53.1%（217/409 例）であった。15 歳以上 65 歳未満の患者における 12 週後の改善率 47.7%（639/1,341 例）、24 カ月後の改善率 54.0%（580/1,074 例）と比較して、12 週後は低かったが 24 カ月後には同程度となった。

**高齢者（65 歳以上）：**安全性解析対象症例として 1,950 例が収集された。高齢者における副作用発現率は 29.8%（581/1,950 例）であり、15 歳以上 65 歳未満の 29.2%（775/2,654 例）と大きな差はなく、副作用の種類にも特段の傾向はみられなかった。有効性解析対象症例として 1,151 例が収集され、投与 12 週後の改善率は 39.2%（330/841 例）、投与 24 カ月後の改善率は 34.9%（206/590 例）であった。15 歳以上 65 歳未満の患者における 12 週後及び 24 カ月後の改善率（47.7%及び 54.0%）と比較していずれも低かったが、これは高齢者において肺疾患を合併している患者の割合が高かった（15 歳未満：2.1%（11/515 例）、15 歳以上 65 歳未満：16.4%（220/1,341 例）、65 歳以上：38.3%（322/841 例））ことが一因と考える。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 395 例が収集された。腎機能障害「有」の患者における副作用発現率は 28.1%（111/395 例）であり、腎機能障害「無」の患者の 25.8%（1,357/5,252 例）との間に有意差は認められなかった。有効性解析対象症例として 273 例収集され、投与 12 週後の改善率は 40.3%（83/206 例）、投与 24 カ月後の改善率は 39.1%（63/161 例）であった。腎機能障害「無」の患者における投与 12 週後の改善率 43.8%（1,090/2,491 例）、投与 24 カ月後の改善率 49.2%（940/1,912 例）と比較していずれも低かった。本剤投与開始時の WHO 機能分類別では、クラスⅢの患者では腎機能障害の有無により改善率に大きな差はなかったが（腎機能障害「無」：42.8%（876/2,047 例）、「有」：42.0%（63/150 例））、クラスⅣの患者においては比較的差が大きかった（腎機能障害「無」：51.2%（210/410 例）、「有」：38.0%（19/50 例））。これは、クラスⅣの患者では死亡例の比率が高く、特に本剤投与開始前より状態の悪い腎機能障害「有」の患者で高かった（腎機能障害「無」：18.0%（74/410 例）、「有」：34.0%（17/50 例））ことが一因と考える。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 817 例が収集された。「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、肝機能障害「有」の患者において副作用発現率が高かった。有効性解析対象症例として 556 例が収集され、投与 12 週後の改善率は 49.6%（212/427 例）、24 カ月後の改善率は 52.1%（175/336 例）であった。肝機能障害「無」の患者における 12 週後の改善率 42.3%（961/2,270 例）、24 カ月後の改善率 47.7%（828/1,737 例）と比較していずれも高かった（2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子）。一方、WHO 機能分類の 2 年間の推移を LOCF（Last observation carried forward）法で補完した検討では、本剤投与開始時に WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣであった患者の割合は、肝機能障害「有」の患者（555 例）及び「無」の患者（2,975 例）のいずれも 98%以上であったが、24 カ月後にはそれぞれ 41%及び 44%に減少し、肝機能障害の有無によらず同様の推移であった。

以上より、申請者は特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）における本剤の有効性及び安全性について、現時点で新たな対応が必要な問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

### 3. 製造販売後臨床試験の概要

#### 3-1 一般臨床試験（継続投与試験）

本試験の被験者は、国内第Ⅲ相一般臨床試験に参加した WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣの PAH 患者のうち、12 週の評価期間を完了し、かつ本剤の継続投与を希望した患者であり、本剤承認後は市販薬への切替え終了までを製造販売後臨床試験として実施した。

製造販売後臨床試験に移行した 12 例のうち、2 例に 3 件（ヘモグロビン減少 2 件、ヘマトクリット減少 1 件）の副作用が製造販売後臨床試験の期間中に認められ、うち 1 件のヘモグロビン減少は重篤であったが、いずれも回復又は軽快した。申請者は、製造販売後臨床試験の期間を含む継続投与試験において、12 例の被験者は少なくとも本剤を 2 年半以上継続投与されており、安全性に問題はないと考えると説明した。

#### 3-2 薬物動態試験

本剤承認時、日本人 PAH 患者における薬物動態について、消失半減期を含めて十分なデータが得られていなかったことから、日本人 PAH 患者の薬物動態を検討することを目的とした製造販売後臨床試験が実施された。

申請者は、以下のように説明した。本剤 125 mg を 1 日 2 回、2 週間以上服用している WHO 機能分類クラスⅡ又はⅢの日本人 PAH 患者 6 例に、本剤 125 mg を食後経口投与したときのボセンタンの薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。当該試験成績は、平成 21 年 6 月に添付文書の「薬物動態」の項に追記した。

表 1：ボセンタンの薬物動態パラメータ

| 投与量    | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|--------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 125 mg | 1748<br>[1287, 2374]     | 6996<br>[6193, 7904]          | 4.0<br>(2.5-4.0)                   | 5.0<br>[3.4, 7.2]    |

幾何平均値 [95%信頼区間]

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-12</sub>：投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期

a) 中央値（最小値-最大値）

機構は、製造販売後臨床試験についての申請者の説明を了承した。

### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集され、機構に報告された重篤な副作用は 358 例 483 件（特定使用成績調査 272 例 372 件、製造販売後臨床試験 1 例 1 件、自発報告 85 例 110 件）であり、申請者は以下のよう

に説明した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 280 例 343 件で、転帰は回復 173 件、軽快 124 件、未回復 33 件及び不明 13 件であった。最も多く報告された副作用は、肝機能障害に関連する事象（肝機能異常 74 件、肝障害 36 件、AST 増加 16 件、ALT 増加 15 件、薬剤性肝障害 5 件等）であった。その他の主な副作用は、心不全関連の副作用 31 件（心不全 18 件、うっ血性心不全及び右室不全 各 4 件、左室不全 3 件、急性心不全 2 件）、血小板数減少等 30 件（血小板数減少 28 件、血小板減少症 2 件）、血圧低下等 23 件（血圧低下 12 件、低血圧 10 件、拡張期血圧低下 1 件）、貧血関連の副作用 10 件（貧血 4 件、ヘモグロビン減少 3 件、赤血球数減少 2 件、ヘマトクリット減少 1 件）であった。心不全については、重篤症例が集積されたことから、「使用上の注意」の改訂について」（平成 25 年 11 月 26 日付、薬食安発 1126 第 1 号）に基づき、「重大な副作用」の項へ追記した。また、血小板減少については、平成 18 年 7 月に「その他の副作用」

の項に追記し、その後、重篤症例が集積されたことから、平成 19 年 3 月 23 日付事務連絡に基づき「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項へ追記し、更なる注意喚起を行った。なお、肝機能障害、貧血、血小板減少及び心不全については、患者指導箋を配布して更なる注意喚起を行っており、現時点では添付文書の改訂等は特に行わないが、今後も同様の副作用の発現に留意し、必要に応じて対応する。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 113 例 140 件で、転帰は回復 56 件、軽快 48 件、未回復 7 件、死亡 25 件及び不明 4 件であった。このうち、再審査申請時の使用上の注意に記載はあるが、転帰死亡のため未知と評価した事象は 6 例 8 件（心不全 3 件、貧血、全身性浮腫、うっ血性心不全、右室不全及び低血圧 各 1 件）であった。心不全関連の副作用（心不全、うっ血性心不全及び右室不全）については、上述のとおり「重大な副作用」の項へ追記しており、その後、死亡例は報告されていない。また、その他に転帰が死亡であった副作用は、間質性肺炎及び死亡 各 3 件、多臓器不全及び呼吸不全 各 2 件、心嚢液貯留、薬物相互作用、慢性骨髄性白血病、急性呼吸不全、喀血、肺高血圧症及びショック 各 1 件であった。

主な再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤副作用は、肺出血関連の副作用 18 例 22 件（肺出血 10 件、喀血 10 件、肺胞出血及び気道出血 各 1 件）、低酸素関連の副作用 8 例 8 件（低酸素症 7 件及び酸素飽和度低下 1 件）、間質性肺疾患 7 例 7 件、腹水 6 例 6 件、肺高血圧症の悪化関連の副作用 5 例 5 件（肺高血圧症 3 件及び肺動脈圧上昇 2 件）、肺炎 4 例 4 件、呼吸不全関連の副作用 4 例 4 件（呼吸不全 3 件及び急性呼吸不全 1 件）、腎機能障害関連の副作用 4 例 4 件（急性腎不全 2 件、腎不全 1 件及び腎機能障害 1 件）であった。また、再審査申請期間中に集積された未知の副作用（重篤な副作用を含む）は 329 例 410 件であり、集積された主な副作用（薬物相互作用 31 例 34 件<sup>4)</sup>を除く）は、肺出血関連の副作用 22 例 26 件（肺出血 11 件、喀血 12 件、肺胞出血 2 件及び気道出血 1 件）、低酸素関連の副作用 15 例 15 件（低酸素症 11 件及び酸素飽和度低下 4 件）、白血球数増加 11 例 12 件、食欲減退 11 例 11 件及び鼻出血 10 例 10 件であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

肺出血関連の副作用のうち、重篤な副作用を発現した 18 例については、詳細不明の症例 2 例を除き、いずれも二次的赤血球増多に基づく出血傾向（喀血、肺出血）の発現が知られているアイゼンメンゲル症候群や、心不全、心室及び心房中隔欠損症等を基礎疾患に有する症例、併用被疑薬を認める症例及び本剤の投与を継続したまま軽快又は回復した症例であることから、本剤との因果関係を明確にすることは困難であった。また、非重篤な副作用を発現した 4 例は、いずれも併用薬及び基礎疾患の影響が考えられた症例であった。

低酸素関連の副作用のうち、重篤な副作用を発現した 8 例はいずれもチアノーゼを伴う基礎疾患（動脈管開存症、肺低形成、心房及び心室中隔欠損症、間質性肺炎、肺血栓塞栓症、慢性閉塞性肺疾患、単心室及びアイゼンメンゲル症候群）を有しており、8 例中 2 例は併用薬による影響が、もう 1 例は合併症（肺動静脈瘻）による影響がそれぞれ疑われる症例であった。また、非重篤な副作用を発現した 7 例は、時間経過より本剤の関与が否定できない症例はあるものの、多くは基礎疾患の影響や併用薬の影響が考えられる症例であった。

白血球数増加 11 例は、いずれも非重篤であり、時間的関連から因果関係を完全に否定することはできないものの、本剤投与継続中に回復した症例が大部分を占めていた。食欲減退 11 例（重篤 1 例）は、いずれも時間的関連から因果関係を完全に否定することはできないものの、肝機能異常

<sup>4)</sup> 特定使用成績調査及び自発報告の調査票における併用薬との関係欄に「相互作用による」とチェックされたものを事象名「薬物相互作用」として取り上げたものであり、報告医から有害事象名として「薬物相互作用」の報告はない。

や他の有害事象に伴う随伴症状的に発現した症例、あるいは原因疾患の悪化に伴い発現した可能性のある症例が大部分を占めていた。鼻出血 10 例のうち、重篤の 1 例は併用薬（アスピリン、ベラプロスト）の影響が考えられ、本剤との因果関係は明確ではなかった（転院のため転帰不明）。非重篤の 9 例は、併用薬や合併症の影響が考えられる症例及び本剤投与継続中に回復又は軽快した症例が大部分を占めていた。

間質性肺疾患 8 例（重篤 7 例）のうち、非重篤 1 例を含む 7 例は合併症の間質性肺炎が悪化したものであり、併用薬や他の基礎疾患の影響等も考えられる症例がほとんどであった。腹水 7 例（うち重篤 6 例）のうち、重篤 6 例はいずれも合併症として腹水を併発しやすい疾患（肝機能異常、肝不全、C 型肝炎、慢性肝障害、肝硬変、左室収縮能不全、右心不全、卵巣腫瘍、低アルブミン血症、心嚢水貯留及び自己免疫性肝炎）を有する患者での報告であり、非重篤の 1 例は本剤単独使用時には発現しなかったことから、併用薬（タダラフィル）の関与が考えられた。肺高血圧症の悪化関連の副作用は、非重篤な副作用（肺動脈圧上昇 3 件、肺高血圧症 2 件及び肺動脈楔入圧上昇 1 件）を含めていずれも原因疾患の進行等が考えられた。肺炎 4 例はすべて重篤であったが、いずれも抗菌薬投与により軽快しており、偶発的な感染であった可能性が考えられた。呼吸不全関連の副作用 4 例もすべて重篤であったが、3 例は手術や基礎疾患の影響が考えられる症例であった。なお、類似事象である呼吸困難については、副作用の集積により平成 25 年 11 月に「その他の副作用」の項に追記した。腎機能障害関連の副作用 5 例（重篤 4 例）のうち、非重篤の 1 例（クレアチニン増加）は本剤投与直前のクレアチニン値が不明であり、合併症に腎不全を有していたことから、本剤との因果関係を判断することは困難な症例であった。重篤な副作用を発現した 4 例は慢性腎不全や糖尿病等の合併症の影響、及び心不全等による低心機能に伴う体循環不良の関与も考えられる症例であった。

以上より、未知の副作用については、現時点で添付文書を改訂する必要はないと考えるものの、今後とも同様の副作用の発現に十分注意し、本剤の適正使用及び安全性確保のため情報収集に努める。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 相互作用

特定使用成績調査及び副作用等報告（自発報告）において、相互作用が疑われた症例がそれぞれ 85 例及び 3 例収集され、申請者は以下のように説明した。相互作用が疑われた症例における主な併用薬剤は、PAH 治療薬（エポプロステノール、ベラプロスト、シルデナフィル及びタダラフィル）、ワルファリン、降圧剤（フロセミド、アムロジピン、テルミサルタン、ロサルタン等）であった。医師により相互作用が疑われた事象と併用状況の分析及び副作用の種類及び重篤度に関する検討を行った結果、これらは主に薬理学的相加作用又は CYP2C9 及び CYP3A4 を介した相互作用の影響と考えられ、特定事象の重篤化等の新たに問題となる報告や薬剤はなかったため、現時点で新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

本剤は、平成 26 年 11 月現在、米国、英国、カナダ等世界 66 カ国で承認されている。再審査期間中に機構へ報告された安全性に関する国外の措置報告は 1 件であり、申請者は以下のように説明した。

海外市販後調査報告において、本剤との因果関係が否定できない肝硬変及び肝不全が認められたことから、2005 年（平成 17 年）12 月に米国添付文書の警告欄及び市販後副作用欄に「市販後まれに本剤の長期投与（12 カ月以上）において肝硬変や肝不全が発現した」等の記載を追記し、投与期間中には毎月の肝機能検査を継続して実施すること及び添付文書に記載されている推奨用量の調節を厳守することの必要性について注意喚起が行われた。本邦の添付文書では、「警告」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、毎月の肝機能検査の実施と、肝機能検査値に応じて減量及び投与中止等の処置を行うことについて注意喚起している。措置報告当時、国内においては肝硬変及び肝不全の報告例はなかったが、本措置情報に基づき、平成 18 年 7 月、添付文書の「その他の注意」の項に、海外において肝硬変及び肝不全が副作用として報告されている旨注意喚起を行った。なお、措置報告後、国内において肝硬変及び肝不全が各 1 件報告された。肝硬変の 1 例は、合併症として肝硬変及び心不全を有していたが悪化が認められた症例で、肝不全の 1 例は、合併症として右心不全によるうっ血肝を有していたが本剤を投与後に肝不全を発現した症例であり、いずれも患者の基礎疾患又は合併症による影響が考えられる症例であった。以上より、現時点では更なる添付文書の改訂等は行わないが、今後も同様の副作用の発現に留意し、必要により対応を行う予定である。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告された研究報告は 1 件であり、申請者は以下のように説明した。健康成人男性を対象に実施された臨床試験において、ボセンタン及びその代謝物に対するリファンピシン併用による薬物動態学的影響が評価され、リファンピシンとの併用により、ボセンタン及びその代謝物（Ro48-5033）の平均血中濃度がそれぞれ 58%及び 46%低下したとの報告がなされた。ボセンタンは CYP2C9 及び CYP3A4 の基質かつ誘導物質であるが、リファンピシンが CYP3A4 や他の CYP 分子種を強力に誘導したためにボセンタンの血中濃度が低下したと考えられた。リファンピシンとの併用により本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあることから、本研究報告に基づき、平成 18 年 7 月、添付文書の「相互作用」の「併用注意」の項にリファンピシンを追記し、注意喚起を行った。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 8. 承認条件

本剤の PAH（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る）及び WHO 機能分類クラスⅡの承認時に以下の承認条件が付された。

「再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。」

申請者は、承認条件への対応について、以下のとおり説明した。

特定使用成績調査の調査依頼を行った施設 1,951 施設のうち、契約施設は 953 施設（49%）であった。また、特定使用成績調査の対象患者を、新たに本剤を投与開始した症例と定めたことから、実際には契約依頼を行わなかった、投与歴のある患者のみの施設（667 施設）を除外した場合、契約施設の割合は 74%（953/1,284 施設）であった。契約不可理由としては、「担当医師の協力を得られず」68 件、「現在新規患者がいない」50 件、「非常勤医師は調査実施不可」22 件、「臨時採用品

のため」19 件等であった。調査協力を断られた施設については、医師に対して繰り返しの調査協力依頼を行うとともに、調査契約を締結していない施設においても自発報告として安全性情報の収集に努めた。特定使用成績調査では、安全性解析対象として 5,647 例、有効性解析対象として 3,538 例の情報を収集し、承認時に不足していた患者群の安全性及び有効性の検討を行うことができたと考える。再審査期間中に得られた安全性情報に基づき、添付文書の「使用上の注意」の改訂等は適宜行っており、現時点で対応が必要な問題点はないと考えているが、引き続き適正使用の促進に努めていく予定である。

機構は、以下のように考える。再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とすることが承認条件として付されていたにもかかわらず、一律に本剤投与歴のある患者を登録から除外していたこと、及び本剤納入施設に対する調査契約施設の割合が低かったことは問題があったと言わざるを得ない。しかしながら、調査協力を得られず、契約を締結できなかった施設においても自発報告として安全性情報が収集されており、再審査申請時までに特定使用成績調査において収集された症例における安全性及び有効性データから、現時点で新たな対応が必要な問題点は認められていないと判断することは可能である。また、本剤投与における安全性情報等が特定使用成績調査の中間成績も含めて安全性定期報告書により定期的に報告されていたことを踏まえ、機構は、本承認条件は概ね満たされているものと判断した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上