

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

劇薬、処方箋医薬品^(注)

ボセンタン水和物錠

承認番号 販売開始
22800AMX00569 2016年12月

ボセンタン錠62.5mg「DSEP」

BOSENTAN TABLETS「DSEP」

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

*1. 警告

本剤投与により肝機能障害又は自己免疫性肝炎が発現することがあるため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。
[7.1、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1、11.1.2 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.4、9.5 参照]
- 2.2 中等度あるいは重度の肝障害のある患者[9.3.1 参照]
- 2.3 シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者[10.1、16.7.1 参照]
- 2.4 グリベンクラミドを投与中の患者[10.1、16.7.2 参照]
- 2.5 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ボセンタン錠62.5mg「DSEP」	1錠中 ボセンタン水和物 64.541mg (ボセンタンとして 62.5mg)	トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径(mm)	厚さ(mm)	質量(mg)
ボセンタン錠62.5mg「DSEP」	素錠(割線入)	白色			

4. 効能又は効果

○ 肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ)

**○ 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制(ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈肺動脈性肺高血圧症〉

5.1 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。

5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

〈全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制〉

**5.3 既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

6. 用法及び用量

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62.5mg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125mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。

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250mgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与中に、AST又はALT値が基準値上限の3倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。[1.、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1、11.1.2 参照]

AST/ALT値	投与法と肝機能検査の実施時期
>3及び $\leq 5 \times \text{ULN}$	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開 ^(注) する。
>5及び $\leq 8 \times \text{ULN}$	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開 ^(注) を考慮する。
>8 $\times \text{ULN}$	投与を中止し再投与してはならない。

ULN：基準値上限

注)再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT値は3日以内に確認し、2週間後に再度確認後、上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考に投与する。

*7.2 AST、ALT値の上昇が肝障害又は自己免疫性肝炎の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状(関節痛、筋痛、発熱)などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の2倍以上の場合は投与を中止すること。[1.、7.1、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1、11.1.2 参照]

7.3 体重40kg未満の患者では忍容性を考慮し、投与5週目以降もボセンタンとして1回62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与することを考慮するなど、増量は慎重に検討すること。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

7.4 本剤とボセンタン水和物分散錠(小児用製剤)は生物学的に同等ではなく、ボセンタン水和物分散錠は本剤と比較してバイオアベイラビリティが低いため、互換使用を行わないこと(ボセンタン水和物分散錠64mgの本剤62.5mgに対する C_{max} 比及びAUC比の平均値はそれぞれ0.82及び0.87)。[16.1.1 参照]

7.5 本剤からボセンタン水和物分散錠(小児用製剤)への切り替えやボセンタン水和物分散錠から本剤への切り替えを行う場合、曝露量が変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。[1.、7.1、7.2、9.3.1、9.3.2、11.1.1、11.1.2 参照]

- 8.2 本剤投与を中止する場合には、併用薬(ワルファリンなど)の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[9.1.2、10.2、16.7.3、16.7.5 参照]
- 8.3 ヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.4 本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。
(肺動脈性肺高血圧症)
- 8.5 本剤の投与を少なくとも8週間(目標投与量に達してから最低4週間投与)行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。
(全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制)
- **8.6 定期的に本剤の治療効果や継続治療の必要性を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

血圧を一層低下させるおそれがある。

9.1.2 ワルファリンを投与中の患者

本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ず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。適切なINR値になるまでは2週に1回の検査が望ましい。本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがある。[8.2、10.2、16.7.3 参照]

9.1.3 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者

体液貯留の徴候(例えば体重の増加)に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度あるいは重度の肝障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害を増悪させるおそれがある。[1、2.2、7.1、7.2、8.1 参照]

9.3.2 投与開始前のAST、ALT値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者

肝機能障害を増悪させるおそれがある。[1、7.1、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。[2.1、9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

動物実験で催奇形性が報告されている。[2.1、9.4 参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒトにおいて本剤が乳汁中に移行するとの報告がある。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児に対する有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等へボセンタンを投与する場合には、ボセンタン水和物分散錠(小児用製剤)の電子添文を参照すること。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP2C9、CYP3A4)で代謝される。一方で本剤はCYP2C9、CYP3A4の誘導物質である。また、*in vitro*試験において本剤はCYP2C19に誘導作用を示した。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン(サンディミュン、ネオオラル)、タクロリムス(プログラフ) [2.3、16.7.1 参照]	(1)本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2)シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	(1)シクロスポリンのCYP3A4活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主にCYP3A4で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。
グリベンクラミド(オイグルコン、ダオニール) [2.4、16.7.2 参照]	肝酵素値上昇の発現率が2倍に増加した。	胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。 一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの上昇をもたらす可能性がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン [8.2、9.1.2、16.7.3 参照]	ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール ^(注) 、フルコナゾール [16.7.4 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
HMG-CoA還元酵素阻害薬(シンバスタチン等) [8.2、16.7.5 参照]	シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。 また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。 そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン [16.7.6 参照]	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。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
Ca拮抗薬(アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム等)	(1)血圧低下を助長するおそれがある。 (2)Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬 [16.7.7 参照]	経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ(セントジョーンズワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロスタグランジン系薬物(ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム)	血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。
PDE5阻害薬(シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィルクエン酸塩水和物、タダラフィル) [16.7.8 参照]	(1)血圧低下を助長するおそれがある。 (2)PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3)シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3)本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬(リトナビル等)	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

注)経口剤、注射剤は国内未発売

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な肝機能障害(1.3%)

AST、ALT等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。[1.、7.1、7.2、8.1、9.3.2 参照]

*11.1.2 自己免疫性肝炎(頻度不明)

本剤の投与開始数ヶ月から数年後にあらわれることがある。[1.、7.1、7.2、8.1 参照]

11.1.3 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(頻度不明)

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン減少)があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 心不全、うっ血性心不全(頻度不明)

心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST上昇、ALT上昇、 γ -GT(GTP)上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	ALP上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
代謝及び栄養障害			体液貯留

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康男性にボセンタン2400mgを単回経口投与した時、主な有害事象は、軽度から中等度の頭痛であった。市販後において、ボセンタン10000mgを投与された1例の男性患者では、悪心、嘔吐、低血圧、浮動性めまい、発汗、霧視が発現したが、24時間の血圧管理の下、回復した。

13.2 処置

ボセンタンは血漿タンパクとの親和性が高く、透析により除去できないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人10例にボセンタンとして62.5mg又は125mgを食後単回経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、すみやかに上昇し、投与後3-4時間でC_{max}に達した。薬物動態パラメータは下表のとおりである^{1), 2)}。

健康成人10例にボセンタンを62.5mg又は125mg単回投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
62.5mg (n=10)	772 (619, 964)	3721 (3182, 4351)	4.3 (3.7, 5.0)
125mg (n=10)	1922 (1364, 2710)	7996 (6695, 9550)	3.6 (3.0, 4.3)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)

健康成人16例にボセンタン水和物錠(ボセンタンとして62.5mg)又はボセンタン水和物分散錠(小児用製剤)64mg(32mg錠を2錠)を空腹時に単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである。また、ボセンタン水和物分散錠の薬物動態パラメータのボセンタン水和物錠に対する幾何平均比は、C_{max}では0.82(90%信頼区間:0.65~1.04)、AUC_{0-∞}では0.87(90%信頼区間:0.78~0.97)であり、生物学的同等性の基準範囲(90%信頼区間:0.8~1.25)から外れていた³⁾(外国人データ)。^[7.4 参照]

健康成人にボセンタン水和物錠又はボセンタン水和物分散錠を単回投与した時の薬物動態パラメータ

	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
62.5mg (錠)	16	592 (453, 774)	3494 (2809, 4345)	4.0 (2.0-5.0)	8.3 (6.5, 10.4)
64mg (分散錠)	16	496 (395, 623)	3118 (2524, 3852)	4.0 (3.0-5.0)	9.3 (7.4, 11.5)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)

T_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

健康成人12例にボセンタンとして125mgを1日2回7.5日間経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、投与後3.0時間(中央値、最小値-最大値:1.0-4.0)でC_{max}1212ng/mL(95%信頼区間:940-1564)に達した。また、AUC₀₋₁₂は4640ng・hr/mL(95%信頼区間:3641-5914)、血漿中濃度半減期は5.6時間(95%信頼区間:4.6-6.9)であった。反復投与においては、投与開始初期に酵素誘導が誘発され、ボセンタンのトラフ濃度は減少するが、投与開始5日目に定常状態に達した⁴⁾。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

WHO機能分類クラスⅡ又はⅢの肺動脈性肺高血圧症患者6例にボセンタン1回125mgを1日2回2週間以上反復経口投与した患者にボセンタン125mgを投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである⁵⁾。

肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタン125mg投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
125mg (n=6)	1748 (1287, 2374)	6996 (6193, 7904)	4.0 (2.5-4.0)	5.0 (3.4, 7.2)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)

T_{max}は中央値(最小値-最大値)

WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者13例にボセンタンとして62.5mg 1日2回を4週間経口反復投与後、引き続き125mg 1日2回に増量して4週間経口反復投与後のボセンタンの薬物動態パラメータは下表のとおりである⁶⁾(外国人データ)。

肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタンを62.5mg又は125mg 1日2回反復投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)
62.5mg (n=12)	1187 (814, 1560)	6232 (4582, 7881)	3.0 (1.0-4.0)
125mg (n=11)	2286 (1234, 3337)	8912 (6296, 11531)	2.3 (1.0-6.0)

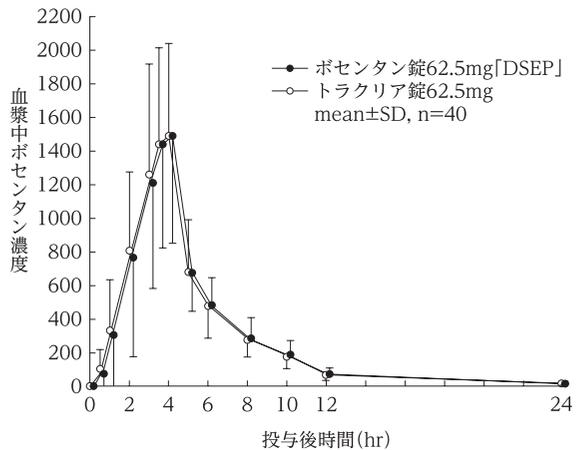
数値は算術平均値(95%信頼区間)

T_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.1.3 生物学的同等性試験

ボセンタン錠62.5mg[DSEP]とトラクリア錠62.5mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ボセンタンとして62.5mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中ボセンタン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

血漿中ボセンタン濃度の推移
(ng/mL)



薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ボセンタン錠 62.5mg[DSEP]	6730±2200	1630±591	3.7±0.7	3.6±0.9
トラクリア錠 62.5mg	6770±2150	1650±607	3.5±0.7	3.7±0.9

(mean±SD, n=40)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタンとして125mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、空腹時に比べ食後投与時のAUC_{0-∞}、C_{max}はそれぞれ10%、22%上昇したが、臨床的影響はないと考えられた⁸⁾(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ボセンタンの平衡透析法による*in vitro*における血漿蛋白との結合率(n=28)は、0.211~2.194μg/mLの濃度範囲で約98%であった⁹⁾。

16.4 代謝

ボセンタンは主に肝臓で代謝され、その代謝物のほとんどが胆汁(糞)中に代謝物の形で排泄された。ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝され、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対し弱い阻害活性を示し、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4を誘導した¹⁰⁾。^[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人4例に¹⁴C-ボセンタン経口用懸濁液500mgを単回経口投与した時、尿及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%が尿中への排泄であった¹¹⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者での体内動態

国内及び海外において、特に高齢者を対象とした薬物動態評価試験は実施されていない。

16.6.2 肝機能障害患者における体内動態

肝機能障害患者(Child-Pugh分類でA)8例にボセンタンとして125mgを単回又は反復経口投与した時の薬物動態を健康成人と比較したが、体内動態に差はみられなかった。なお、忍容性は良好であった¹²⁾(外国人データ)。

16.6.3 腎機能障害患者における体内動態

重度腎機能障害患者(15<クレアチニンクリアランス≤30mL/min)8例にボセンタンとして125mgを単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した。両群ともに投与後約4時間でC_{max}に達した。ボセンタンのC_{max}は、健康成人に比し重度腎機能障害患者で約37%低かったが、AUC_{0-∞}は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった¹³⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人にボセンタン500mg含有懸濁液を1日2回7.5日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が200~250ng/mLで安定するように1日2回7.0日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投与後のボセンタンのトラフ濃度は約30倍、定常状態では約3~4倍に上昇した(各n=8)。また、シクロスポリンのAUC₀₋₁₂はシクロスポリン単独投与時(n=9)と比較してボセンタン併用時(n=8)には平均49%減少した^{14)、15)}(外国人データ)。[2.3、10.1 参照]

16.7.2 グリベンクラミド

健康成人12例にボセンタンとして125mgを1日2回9.5日間反復投与し、6~10日目の4.5日間についてグリベンクラミドとして2.5mgを1日2回で併用投与した時、ボセンタンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は単独投与時に比較してそれぞれ24%及び29%有意に減少した。また、グリベンクラミドとして2.5mgを1日2回9.5日間反復投与し、6~10日目の4.5日間についてボセンタンとして125mgを1日2回で併用投与した時、グリベンクラミドのC_{max}、AUC₀₋₁₂は単独投与時に比べ、それぞれ22%及び40%有意に減少した¹⁶⁾(外国人データ)。[2.4、10.1 参照]

16.7.3 ワルファリン

健康成人12例にボセンタンとして500mg又はプラセボを1日2回10日間投与し、6日目の朝のみ、ワルファリン26mgを単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して(ボセンタン併用時は)R-ワルファリンとS-ワルファリンのAUC_{0-∞}はそれぞれ平均38%及び29%減少した¹⁷⁾(外国人データ)。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用14例中1例にINR値の低下が認められ、ボセンタン中止時にINR値の上昇が認められた¹⁸⁾。[8.2、9.1.2、10.2 参照]

16.7.4 ケトコナゾール

健康成人10例にボセンタンとして62.5mgを1日2回及びケトコナゾール200mg 1日1回を5.5日間併用にて反復投与した時、ボセンタンのAUC₀₋₁₂及びC_{max}はボセンタン単独投与時に比較して、約2倍に増加した¹⁹⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.5 シンバスタチン

健康成人9例にボセンタンとして125mgを1日2回5.5日間とシンバスタチンとして40mgを1日1回6日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物β-ヒドロキシ酸シンバスタチンのAUC₀₋₁₂をそれぞれ34%及び46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった²⁰⁾(外国人データ)。[8.2、10.2 参照]

16.7.6 リファンピシン

健康成人9例にボセンタンとして1回125mgを1日2回6.5日間及びリファンピシンとして1回600mgを1日1回6日間併用にて反復投与した。併用開始後6日目のボセンタンの平均AUC_τは、単独投与時に比較して58%低下した²¹⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.7 経口避妊薬

健康成人19例にボセンタンとして125mgを1日2回及び経口避妊薬(1mgノルエチステロン及び35μgエチニルエストラジオール含有)をボセンタン投与後7日目に併用に単回投与した時、経口避妊薬単独投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールのAUC_{0-∞}はそれぞれ14%及び31%減少した²²⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.8 シルデナフィルクエン酸塩

健康成人19例にボセンタンとして1回125mgを1日2回6日間及びシルデナフィルクエン酸塩として最初の3日間は1回20mgを1日3回、引き続き2日間は1回80mgを1日3回、最終日は1回80mgを計6日間併用投与した。併用開始後6日目のシルデナフィルクエン酸塩のAUC_τ及びC_{max}はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC_τ及びC_{max}は、それぞれ50%及び42%増加した²³⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(肺動脈性肺高血圧症)

17.1.1 海外第Ⅲ相試験(WHO機能分類クラスⅢ又はⅣ)

WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの原発性肺高血圧症患者あるいは強皮症に合併する肺高血圧症患者を対象とし、運動耐容能、肺血行動態、呼吸困難指数、WHO機能分類に対する効果及び安全性を検討するためプラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した(n=32)。

その結果、ボセンタン125mg 1日2回投与はプラセボに比べ、原発性肺高血圧症及び強皮症に合併する肺高血圧症患者の6分間歩行試験による歩行距離及び肺血行動態を有意に改善した。また、臨床症状の悪化、呼吸困難指数及びWHO機能分類によって評価した臨床症状についても、ボセンタンによる改善が認められた。

安全性解析対象例21例中9例(42.9%)20件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛3例(14.3%)、呼吸困難、関節痛及び胸痛がそれぞれ2例(9.5%)であった^{24)、25)}。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(WHO機能分類クラスⅢ又はⅣ)

WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した(n=213)。本試験において、用量相関効果を探索するために125mg 1日2回の比較群に加え、高用量群(250mg 1日2回投与)を設定した。

その結果、ボセンタンの低用量及び高用量の両群とプラセボ群との比較において、有意な運動耐容能の改善及び当該疾患の臨床症状悪化の抑制が認められた。

有害事象が最低1件発現した症例は、ボセンタン群全体で94.4%、プラセボ群で92.8%であり、最も頻度の高かった有害事象は頭痛であった(ボセンタン群全体：20.8%、プラセボ群：18.8%)^{26)、27)}。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(WHO機能分類クラスⅡ)

WHO機能分類クラスⅡの肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した(n=185)。その結果、ボセンタン125mg 1日2回投与はプラセボに比べ、肺血行動態の有意な改善、6分間歩行試験による歩行距離の改善及び臨床症状悪化の抑制が認められた²⁸⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(WHO機能分類クラスⅢ又はⅣ)

海外で実施した各種臨床試験及び日本人と白人を対象とした単回/反復投与試験によるボセンタンの安全性並びに体内動態の類似性をもとに、WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの原発性肺高血圧症15例及び膠原病を合併した肺高血圧症6例の計21例を対象とし、肺動脈性肺高血圧症に対する有効性(n=18)及び安全性(n=21)を検討した。

その結果、海外で認められた主要評価項目である肺血行動態及び6分間歩行試験において、ボセンタン125mg 1日2回投与で投与前と12週後の間に有意な改善が認められ、また、身体活動能力指数の有意な改善及びWHO機能分類の重症度の有意な改善が認められた。

安全性解析対象例21例中14例(66.7%)35件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛8件(38.1%)、倦怠感4件(19.0%)、筋痛3件(14.3%)であった。また、21例中10例(47.6%)47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上昇及びALT上昇がそれぞれ8件(38.1%)、γ-GT(GTP)上昇が6件(28.6%)、ヘモグロビン減少及び白血球数減少がそれぞれ3件(14.3%)であった^{29)、30)}。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(WHO機能分類クラスⅡ)

WHO機能分類クラスⅡの日本人肺動脈性肺高血圧症患者19例を対象にボセンタン125mg 1日2回を経口投与し、有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である投与開始12週後の肺血行動態(肺血管抵抗)において投与前に比べ有意な改善が認められた³¹⁾。

(全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制)

** 17.1.6 海外第Ⅲ相試験

全身性強皮症に伴う手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者を対象に手指潰瘍に対するボセンタンの有効性及び安全性を検討する無作為二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した(n=122)。ボセンタン62.5~125mg又はプラセボを1日2回投与したとき、投与後16週までに発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群で1.6±2.3(平均値±標準偏差、以下同様)(中央値:1.0)個、プラセボ群で3.0±3.8(中央値:1.0)個であり、ボセンタン群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった(Mann-Whitney U検定)が、過分散を調節した副次的な解析であるPoisson回帰では有意であった(p=0.0111, poisson回帰)。また、一方でデータの基礎分布に左右されない並べ替え検定が最適な解析方法であると判断し、事後解析を行った結果、新規手指潰瘍の発現を有意に抑制した(p=0.0112、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定)。

投与開始後16週までに発現した有害事象は、ボセンタン群で79例中71例(89.9%)であり、主な有害事象は、頭痛14例(17.7%)、下痢10例(12.7%)であった³²⁾。

** 17.1.7 海外第Ⅲ相試験

全身性強皮症における手指潰瘍を有する患者を対象に手指潰瘍に対するボセンタンの有効性及び安全性を検証する無作為二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した(n=190)。ボセンタン62.5~125mg又はプラセボを1日2回投与したとき、投与後24週までに発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群で平均1.9±2.2(中央値:1.0)個、プラセボ群で2.7±3.3(中央値:1.4)個であり、群間で有意差が認められた(p=0.0351、Pitmanの並べ替え検定)。なお、指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間について、ボセンタン群のプラセボ群に対するハザード比は、0.909(95%信頼区間:[0.613, 1.348]、log-rank p=0.6327)であり、ボセンタン群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。投与開始後24週までに発現した有害事象は、ボセンタン群で96例中83例(86.5%)であり、主な有害事象は末梢性浮腫18例(18.8%)及び関節痛10例(10.4%)であった^{33)、34)}。

** 17.1.8 国内第Ⅲ相試験

全身性強皮症における手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者28例を対象にボセンタン62.5~125mg 1日2回を投与したとき、投与後16週までに発現した新規手指潰瘍は0.39±0.79(中央値:0.00)個であった。安全性解析対象症例28例中17例(60.7%)40件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能検査異常7例(25.0%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫がそれぞれ3例(10.7%)であった^{35)、36)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボセンタンはエンドセリンET_A及びET_Bの両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、ET-1による血管収縮、細胞増殖及び肥大、細胞外マトリックス産生等を抑制する³⁷⁾。

18.2 血管収縮の阻害

ボセンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のET-1刺激による収縮(ET_A受容体媒介性)及び上皮剥離気管のサラフトキシンS6c刺激による収縮(ET_B受容体媒介性)を阻害し、そのpA₂はそれぞれ7.2及び6.0であった³⁸⁾。

18.3 細胞増殖の阻害

ボセンタンはET-1のET_A及びET_B両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞及び気管平滑筋細胞のET-1刺激による細胞増殖を阻害した^{39)、40)}。

18.4 血管内皮機能の改善

ボセンタンはラット心臓において、虚血/再灌流時の冠血管におけるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩反応の低下を改善することにより内皮機能を高めた。また、ボセンタンは本モデルにおいて、左心室圧及び冠血流を改善することにより心筋機能を高めた。ボセンタンはヒト伏在静脈の組織培養系において、血管内膜過形成を抑制した。また、ボセンタンはヒト血管において、アセチルコリンによる血管拡張作用を増強した。また別のモデルでは、ボセンタンは一酸化窒素合成酵素阻害剤により誘発した昇圧を抑制した⁴¹⁾⁻⁴⁵⁾。

** 18.5 コラーゲン産生の抑制

ボセンタンは全身性強皮症患者の線維芽細胞からのコラーゲン産生を抑制した^{46)、47)}。

18.6 病態モデルに対する作用

18.6.1 肺動脈高血圧動物モデル

ボセンタンは低酸素曝露により誘発した肺動脈高血圧動物モデルにおいて、全身血圧に影響せず平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発した右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内壁の肥厚を抑制した⁴⁸⁾。

18.6.2 食塩高血圧動物モデル

ボセンタンはDOCA食塩高血圧ラットにおいて、左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲン及び血管周囲のコラーゲン量を低下させた⁴⁹⁾。

18.6.3 肺線維症動物モデル

ボセンタンはプレオマイシンにより誘発した肺線維症動物モデルにおいて、結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した。また、ボセンタンは皮膚の線維化を抑制した^{47)、50)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ボセンタン水和物(Bosentan Hydrate)

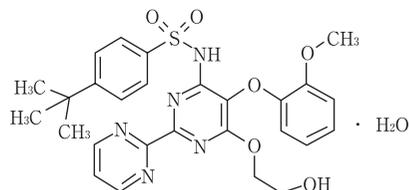
化学名:4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide monohydrate

分子式: C₂₇H₂₉N₅O₆S · H₂O

分子量: 569.63

性状: 白色~微黄色の粉末である。アセトンにやや溶けやすく、メタノール又は2-プロパノールに溶けにくい。

構造式:



** 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制)

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

(PTP) 60錠(10錠×6)

23. 主要文献

- 1) Van Giersbergen PLM, et al.: J Clin Pharmacol. 2005; 45: 42-47
- 2) 単回投与試験(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請資料概要ト.2.1.1)
- 3) Gutierrez MM, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2013; 51: 529-536
- 4) 健康成人を対象とした反復投与試験(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請資料概要ト.2.1、へ.3.1.6)
- 5) 日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした薬物動態試験(トラクリア錠:2017年9月28日 再審査報告書)

- 6) 肺動脈性肺高血圧患者を対象とした長期投与試験における薬物動態(トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ト.1.5、へ.3.7)
- 7) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 8) Dingemanse J, et al. : J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 : 283-289
- 9) *In vitro*血漿蛋白結合率の検討(トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要へ.2.2)
- 10) 代謝(トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要へ.2.3)
- 11) Weber C, et al. : Drug Metab Disp. 1999 ; 27 : 810-815
- 12) Van Giersbergen PLM, et al. : J Clin Pharmacol. 2003 ; 43 : 15-22
- 13) Dingemanse J, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 40 : 310-316
- 14) Binet I, et al. : Kidney International 2000 ; 57 : 224-231
- 15) 薬物相互作用(シクロスポリン)(トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要へ.3.8)
- 16) Van Giersbergen PLM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71 : 253-262
- 17) Weber C, et al. : J Clin Pharmacol. 1999 ; 39 : 847-854
- 18) ワルファリンの薬力学・薬物動態に及ぼすボセンタンの影響(トラクリア錠：2005年4月11日 審査報告書)
- 19) Van Giersbergen PLM, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 : 589-595
- 20) Dingemanse J, et al. : Clin Pharmacokinet. 2003 ; 42 : 293-301
- 21) Van Giersbergen PLM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2007 ; 81 : 414-419
- 22) Van Giersbergen PLM, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 44 : 113-118
- 23) Burgess G, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 : 43-50
- 24) Channick R, et al. : Lancet 2001 ; 358 : 1119-1123
- 25) 海外第Ⅲ相試験(WHO機能分類クラスⅢ又はⅣ)(トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ト.1.3)
- 26) Rubin LJ, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 346 : 896-903
- 27) 海外第Ⅲ相試験(WHO機能分類クラスⅢ又はⅣ)(トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ト.1.4)
- 28) Galie N, et al. : Lancet 2008 ; 371 : 2093-2100
- 29) Sasayama S, et al. : Circ J. 2005 ; 69 : 131-137
- 30) 国内第Ⅲ相試験(WHO機能分類クラスⅢ又はⅣ)(トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ト.2.2、ト.総括)
- 31) Hatano M, et al. : Heart Vessels 2015 ; 30 : 798-804
- ** 32) 全身性強皮症に続発する虚血性手指潰瘍の予防に関する探索的二重盲検無作為化プラセボ対照試験(トラクリア錠：2015年8月24日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- ** 33) Matucci-Cerinic M, et al. : Ann Rheum Dis. 2011 ; 70 : 32-38
- ** 34) 設定根拠(トラクリア錠：2015年8月24日承認、申請資料概要1.8.2.2)
- ** 35) Hamaguchi Y, et al. : J Dermatol. 2017 ; 44(1) : 13-17
- ** 36) 国内第Ⅲ相試験(全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制)(トラクリア錠：2015年8月24日承認、申請資料概要2.7.4.2)
- 37) 作用機序(トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ホ.1.1)
- 38) Clozel M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1994 ; 270 : 228-235
- 39) ラット血管平滑筋細胞を用いた検討(トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ホ.1.1)
- 40) ラット気管平滑筋細胞を用いた検討(トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ホ.1.1)
- 41) Wang QD, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1995 ; 26 : S445-S447
- 42) Richard V, et al. : Circulation 1995 ; 91 : 771-775
- 43) Porter KE, et al. : J Vasc Surg. 1998 ; 28 : 695-701
- 44) Verma S, et al. : Cardiovasc Res. 2001 ; 49 : 146-151
- 45) Dumont AS, et al. : J Neurosurg. 2001 ; 94 : 281-286
- ** 46) 佐藤伸一ほか：難治性疾患克服研究事業 全身性強皮症における病因解明と根拠的治療法の開発(平成23年度)総括・分担研究報告書
- 47) Akamata K, et al. : Arthritis Res Ther. 2014 ; 16 : R86
- 48) Chen SJ, et al. : J Appl Physiol. 1995 ; 79 : 2122-2131
- 49) Karam H, et al. : Cardiovascular Research 1996 ; 31 : 287-295
- 50) Park SH, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 156 : 600-608

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋2-13-12
TEL : 0120-100-601

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

26.2 販売提携



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1