\*2024年3月改訂(第2版)

貯法:室温保存 有効期間:3年 日本標準商品分類番号 87219

承認番号 販売開始 22800AMX00569 2016年12月

## エンドセリン受容体拮抗薬

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup> ボセンタン水和物錠

# ボセンタン錠62.5mg「DSEP」

BOSENTAN TABLETS DSEPJ

注)注意一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 昭]
- 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」	ポセンタン水和物 64 541mg	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

				外形	
販売名	剤形	色	直径	厚さ	質量
			(mm)	(mm)	(mg)
ボセンタン 錠62.5mg	素錠 (割線入)	白色	62.5 Part of the state of the	62.5 03.5	
[DSEP]	(11111)		8.0	3.5	180

## 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)

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 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。

## 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

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
	減量又は投与を中止する。その後少なく
>3及び≦5×ULN	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。
	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
/J/XU ≧O \ ULIN	療前値に回復した場合は、投与の再開注を
	考慮する。
>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。
	I.

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して投与する。
- \*\*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。
  - 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

- 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 ので、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。
- 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。

## 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
213714 1134		
シクロスポリン	(1)本剤の血中濃度が	
(サンディミュ	急激に上昇し、本	CYP3A4活性阻害
ン、ネオーラ	剤の副作用が発現	作用及び輸送タン
ル)、タクロリム	するおそれがあ	パク質阻害による
ス(プログラフ)	る。	肝細胞への取込み
[2.3、16.7.1 参	(2)シクロスポリン、	阻害により、本剤
照]	タクロリムスの血	の血中濃度を上昇
	中濃度が低下し、	させる。
	効果が減弱するお	タクロリムスは主
	それがある。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グリベンクラミ	肝酵素値上昇の発現	胆汁酸塩の排泄を競
ド(オイグルコ	率が2倍に増加した。	合的に阻害し、肝細
ン、ダオニール)		胞内に胆汁酸塩の蓄
[2.4、16.7.2 参		積をもたらす。
照]		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)

	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
	ワルファリンの血中	
[8.2, 9.1.2,	濃度が低下すること	CYP3A4誘導作用に
16.7.3 参照]	がある。そのため、	より、ワルファリン
, <b>.</b>		の血中濃度を低下さ
	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	
2 2 - 2 - 8	用量を調整すること。	2 2 - 2 - 3 - 3 - 5
	本剤の血中濃度が上	
	昇し、本剤の副作用	
ゾール		より、本剤の血中濃
[16.7.4 参照]	おそれがある。	度を上昇させる。
		フルコナゾールの
		C Y P 2 C 9 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	シンバスタチンの血	本剤のCYP3A4又は
	中濃度が低下し、シ	
	ンバスタチンの効果	
[8.2、16.7.5 参		ン及びこれらの酵素
照]		により代謝されるス
327		タチン製剤の血中濃
	されるスタチン製剤	· ·
		及を低下させる。
	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。	
リファンピシン		リファンピシンの
[16.7.6 参照]		CYP2C9及び
		CYP3A4誘導作用に
	る。	より、本剤の血中濃
		度を低下させる。
Ca拮抗薬(アム	(1)血圧低下を助長す	
ロジピン、ニ	るおそれがある。	相加作用等が考え
	(2)Ca拮抗薬の血中	
ルチアゼム等)	濃度が低下する可	
ルナノビム守)		
	能性がある。	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		本剤のCYP3A4誘導
[16.7.7 参照]		作用により、経口避
	果が得られないおそ	妊薬の血中濃度を低
	れがある。	下させる。
-		•

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルー	本剤の血中濃度が上	
ツジュース	昇し、本剤の副作用	
	が発現しやすくなる	
	おそれがあるので、	作用により、本剤の
	本剤投与時はグレー	血中濃度が上昇する
	プフルーツジュース	可能性がある。
	を摂取しないように すること。	
セイヨウオトギ	本剤の血中濃度が低	セイヨウオトギリソ
	下するおそれがある	
ジョーンズワー	ので、本剤投与時は	
ト)含有食品	セイヨウオトギリソ	
	ウ含有食品を摂取し	度が低下する可能性
	ないようにすること。	がある。
プロスタグラン	血圧低下を助長する	両剤の薬理学的な相
ジン系薬物(ベラ	おそれがある。	加作用等が考えられ
プロストナトリ		る。
ウム、エポプロ		
ステノールナト		
リウム)		
	(1)血圧低下を助長す	( ) ( ) ( ) ( ) ( )
ルデナフィルク	るおそれがある。	相加作用等が考え
	(2)PDE5阻害薬の血	
デナフィル塩酸	中濃度が低下する	. , , , , , ,
塩水和物、タダ	可能性がある。	導作用により、この <b>登</b> 事で公割され
ラフィル) [16.7.8 参照]	(3)シルデナフィルの 血中濃度が低下	の酵素で代謝され るPDE5阻害薬の
[州《 0.1.01]		
	し、本剤の血中濃 度が上昇する。	世る可能性があ
	及が上升する。	とる可能圧がある。
		(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。
	本剤の血中濃度が上	
	昇し、本剤の副作用	
等)	が発現しやすくなる	より、本剤の血中濃
	おそれがある。	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)

本剤の投与開始数ヵ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

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			呼吸困難
郭及び縦隔			
障害			
胃腸障害			悪心、嘔吐、
			下痢
肝胆道系障	肝機能異常		
害			
皮膚及び皮			皮膚炎、そう
下組織障害			痒症、発疹
筋骨格系及	筋痛	背部痛	
び結合組織			
障害			
全身障害及	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
び投与局所			
様態			
臨床検査	AST上昇、ALT上	ALP上昇、赤血	血小板数減
	昇、γ-GT(GTP)	球数減少、好酸	少、ビリルビ
	上昇、白血球数減	球数増加、ヘマ	ン上昇
	少、ヘモグロビン	トクリット減少	
	減少		
代謝及び栄			体液貯留
養障害			

#### 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輪精管の萎縮、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 $^{1)}$ 。

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

	Cmax	AUC <sub>0-∞</sub>	t <sub>1/2</sub>
	(ng/mL)	(ng⋅hr/mL)	(hr)
62.5mg	772	3721	4.3
(n=10)	(619, 964)	(3182, 4351)	(3.7, 5.0)
125mg	1922	7996	3.6
(n=10)	(1364, 2710)	(6695, 9550)	(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)(ボセンタンとして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: $0.65\sim1.04$ )、 $AUC_{0.\infty}$ では0.87(90%信頼区間: $0.78\sim0.97$ )であり、生物学的同等性の基準範囲(90%信頼区間: $0.8\sim1.25$ )から外れていた $^{2}$ (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	Cmax	AUC <sub>0-∞</sub>	Tmax	t <sub>1/2</sub>
	n	(ng/mL)	(ng⋅hr/mL)	(hr)	(hr)
62.5mg	16	592	3494	4.0	8.3
(錠)	16	(453, 774)	(2809, 4345)	(2.0-5.0)	(6.5, 10.4)
64mg	16	496	3118	4.0	9.3
(分散錠)	10	(395, 623)	(2524, 3852)	(3.0-5.0)	(7.4, 11.5)

数値は幾何平均値(95%信頼区間) Tmax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、 $AUC_{0-12}$ 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 $^{3)$ - $^{4}$ 。

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 $^{51}$ 。

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

	Cmax	AUC <sub>0-12</sub>	T <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>
	(ng/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(hr)
125mg	1748	6996	4.0	5.0
(n=6)	(1287, 2374)	(6193, 7904)	(2.5-4.0)	(3.4, 7.2)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)

Tmax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62.5 mg 1日2回を4週間経口反復 投与後、引き続き125 mg 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 <sub>max</sub>	AUC <sub>0-12</sub>	$T_{\text{max}}$
	(ng/mL)	(ng⋅hr/mL)	(hr)
62.5mg	1187	6232	3.0
(n=12)	(814, 1560)	(4582, 7881)	(1.0-4.0)
125mg	2286	8912	2.3
(n=11)	(1234, 3337)	(6296, 11531)	(1.0-6.0)

数値は算術平均値(95%信頼区間)

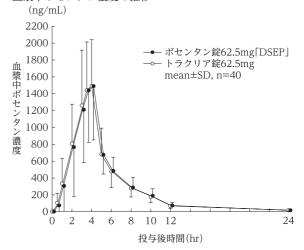
Tmaxは中央値(最小値-最大値)

#### 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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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



#### 薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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	$3.5 \pm 0.7$	$3.7 \pm 0.9$

 $(mean \pm SD, n=40)$ 

血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>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 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 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、 $0.211\sim21.94\,\mu\,g/mL$ 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<sup>14</sup>C-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<sup>11)</sup>(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<sup>12)</sup>(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 $\leq$ 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Cmaxに達した。ボセンタンのCmax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、 $AUC_0$ - $\infty$ 

は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった $^{13}$ 、 $^{14}$ (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  $200\sim250$ ng/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 $\sim$ 4倍に上昇した(8n=8)。また、シクロスポリンのAUC $_{0-12}$ 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 $_{15}$ (n=9)。[2.3、n=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、グリベンクラミドの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-12}$ は単独投与時に比較してそれぞれ 22%及び40%有意に減少した。また、ボセンタンの $C_{max}$ 、 $AUC_{0-12}$ は単独投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した17(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  $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ平均38%及び29%減少した $I^{8)}$ (外国人データ)。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用例のうち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 $I^{9)}$ 。[8.2、9.1.2、 $I^{9}$ 0.2 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AUC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 $^{20)}$ (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  $\beta$ -ヒドロキシ酸シンバスタチンの  $AUC_{0-12}$ 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 $^{21}$ (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AU $C_\tau$ は、単独投与時に比較して58%低下した $^{22)}$ (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35 $\mu$ gエチニルエストラジオール含有)をボセンタン投与後7日目に併用にて単回投与した時、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AUC0- $\infty$ はそれぞれ14%及び31%減少した<sup>23)</sup>(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のAUC  $\tau$ 及び $C_{max}$ はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC  $\tau$ 及び $C_{max}$ は、それぞれ50%及び42%増加した $^{24}$ (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

## 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 $^{25),26}$ 。

## 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%)  $^{27)$ ,  $^{28}$ 。

## 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<sup>29)</sup>。

#### 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%)、 $\gamma$ -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301、311。

## 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<sup>32)</sup>。

## 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 $^{33}$ )。

## 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ォトキシンS6c刺激による収縮( $ET_B$ 受容体媒介性)を阻害し、その $pA_2$ はそれぞれ7.2及び6.0であった $^{34}$ )。

## 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 $^{35)-37)}$ 。

## 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した。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した。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381-421。

#### 18.5 病態モデルに対する作用

#### 18.5.1 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<sup>43)</sup>。

#### 18.5.2 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 $^{44}$ 。

## 18.5.3 肺線維症動物モデル

ボセンタンはブ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<sup>36)、45)</sup>。

## 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: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S・H<sub>2</sub>O

分子量:569.63

性 状: 白色~微黄色の粉末である。アセトン、アセトニトリル及びテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール(99.5)及び酢酸エチルにやや溶けやすく、メタノール及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## 構造式:

$$\begin{array}{c|c} O, O \\ S & NH \\ H_3C & CH_3 \\ N & O \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} O, CH_3 \\ N & O \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} O, CH_3 \\ N & O \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} O, CH_3 \\ O & O \\ \end{array}$$
\\ \\ \begin{array}{c} O, CH\_3 \\ O & O \\ \end{array}

## 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) Gutierrez MM, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2013; 51:529-536
- 3)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.2.1.2)
- 4)日本人と白人における反復投与試験(トラクリア錠:2005年4月 11日承認、申請資料概要へ.3.1.6)
- 5) 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.2.2.3.1)
- 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) 重度腎機能障害患者における薬物動態(トラクリア錠: 2005年4 月11日承認、申請資料概要へ、3.5)
- 15) Binet I, et al.: Kidney International 2000; 57: 224-231
- 16) シクロスポリンAとの薬物相互作用試験(トラクリア錠: 2005 年4月11日承認、申請資料概要へ.3.8.1.2)
- 17) Van Giersbergen PLM, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2002; 71: 253-262
- 18) Weber C, et al.: J Clin Pharmacol. 1999; 39:847-854
- 19) 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日承認、申請資料概要へ、3.8.2.2)
- 20) Van Giersbergen PLM, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2002; 53:589-595
- 21) Dingemanse J, et al.: Clin Pharmacokinet. 2003; 42: 293-301
- 22) Van Giersbergen PLM, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2007; 81: 414-419
- 23) Van Giersbergen PLM, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2006; 44:113-118
- 24) Burgess G, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64: 43-50
- 25) Channick R, et al.: Lancet 2001; 358: 1119-1123
- 26) 第Ⅲ相無作為割付比較試験(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請資料概要ト.総括1.(3))
- 27) Rubin LJ, et al.: N Engl J Med. 2002; 346: 896-903
- 28) 第Ⅲ相無作為割付比較試験(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請資料概要ト.総括1.(4))
- 29) Galie N, et al.: Lancet 2008; 371: 2093-2100
- 30) Sasayama S, et al.: Circ J. 2005; 69: 131-137
- 31) 第Ⅲ相一般臨床試験(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請資料概要ト.総括2.(3))
- 32) Hatano M, et al.: Heart Vessels 2015; 30: 798-804
- 33) 起源又は発見の経緯(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申 請資料概要イ.3.1)
- 34) Clozel M, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1994; 270: 228-235
- 35) 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.1.1.3)
- 36) Park SH, et al.: Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 600-608
- 37) 効力を裏付ける薬理試験(トラクリア錠:2005年4月11日承認、 申請資料概要ホ.総括(1))
- 38) Wang QD, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1995; 26: S445-S447
- 39) Richard V, et al.: Circulation 1995; 91:771-775
- 40) Porter KE, et al.: J Vasc Surg. 1998; 28:695-701
- 41) Verma S, et al.: Cardiovasc Res. 2001; 49: 146-151
- 42) Dumont AS, et al.: J Neurosurg. 2001; 94: 281-286
- 43) Chen SJ, et al. : J Appl Physiol. 1995; 79: 2122-2131
- 44) Karam H, et al.: Cardiovascular Research 1996; 31: 287-295
- 45) Akamata K, et al.: Arthritis Res Ther. 2014; 16: R86

## 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



## 第一三共エスファ株式会社

Daiichi-Sankyo

東京都中央区日本橋本町3-5-1

## 26.2 販売提携



## 第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1