

# トラクリア錠 62.5 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、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に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

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

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ボセンタンは経口デュアルエンドセリン (ET) 受容体拮抗薬であり、WHO 機能分類 (WHO FC) III 及び IV の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療薬として、米国で 2001 年 11 月、欧州で 2002 年 5 月にそれぞれ承認された。2013 年 11 月時点で本剤は世界 66 カ国で承認されており、これまでに 13 万例以上の患者に使用されている。本邦では WHO FC III 及び IV の PAH の治療薬として 2005 年 4 月に承認され、WHO FC II に対する追加効能を 2012 年 11 月に取得している。

一方、PAH [全身性強皮症 (SSc) に伴う PAH を含む] を対象とした海外の治験において、ボセンタンは症状、運動能力及び血行動態に対する一貫性のある持続的な効果を示し、臨床的悪化の割合を有意に低下させた[Rubin 2002]。また、ボセンタンが投与された SSc 患者数例で、PAH 症状だけでなく虚血性指趾潰瘍の改善も認められた。同様の所見は、市販後の症例報告でも得られている[竹原 2008][Nagai 2012][Funauchi 2009]。

海外では SSc に伴う手指潰瘍を有する患者を対象とした臨床試験 (AC-052-401/RAPIDS-1 試験及び AC-052-331/RAPIDS-2 試験) が行われ、SSc に伴う DU 患者におけるボセンタンの有効性、安全性及び忍容性が確認された。本成績をもって「全身性強皮症に伴う手指潰瘍の新規潰瘍数の発現を減少する」の効能で、2007 年に EU で承認された。

本邦では日本皮膚科学会からの未承認薬・適応外薬の開発要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて医療上の必要性の検討がなされ、ボセンタンの SSc に伴う皮膚潰瘍の予防を対象疾患として開発要請 (要望番号: II-220) が発出された (平成 24 年 4 月 6 日付、医政研発 0406 第 1 号、薬食審査発 0406 第 1 号)。以上を踏まえ、本邦での開発に着手した。今般、国内の AC-052-335 試験の結果が得られ、SSc に伴う DU 患者に対する本剤の有効性及び安全性が明らかになったため、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

なお、本剤は 2014 年 12 月 8 日付にて全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に対する希少疾病用医薬品に指定されている。

### 1.5.1 SSc に伴う DU の疾患の背景及び治療法

#### 1.5.1.1 SSc に伴う DU の疾患の背景

SSc は皮膚及び内臓の線維化、血管障害、免疫異常を特徴とする発症機序不明の自己免疫疾患である。SSc は経過中に見られる皮膚硬化の範囲に基づき分類されている。すなわち、肘関節より近位に至るものがびまん皮膚硬化型 (diffuse cutaneous SSc : dcSSc)、遠位に留まるものが限局皮膚硬化型 (limited cutaneous SSc : lcSSc) である[Hachulla 2011]。皮膚潰瘍は dcSSc 及び lcSSc の何れにも発症する合併症である。SSc は難病であり、厚生労働省による特定疾患に指定されている。

皮膚潰瘍は膠原病の中でも SSc の血管障害により特に高頻度に発症する疾患である。SSc に見られる血管障害の初発症状としてレイノー現象が認められ[Charles 2006]、その後小血管の閉塞性血管障害に基づく結合組織の構造上の不可逆的変化をもたらす[竹原 2004][茂木 2012]。その現象は、内皮及び末梢神経系の異常によって生じる血管拡張機能不全の臨床症状と考えられている[Belch 1989]。小血管の内膜層の線維化が皮膚動脈管腔及び全身の末梢動脈管腔並びに末梢細動脈

管腔の狭窄の原因となり[Rodnan 1980]、小血管の閉塞性血管障害が指の先端部などに潰瘍を引き起こす[O'Hanlon 1984]。一般的には皮膚硬化の強い抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性患者に潰瘍は頻発するが、比較的軽度の抗セントロメア抗体陽性患者でも発症する[竹原 2004]。潰瘍はしばしば激しい痛みを伴い、入院加療を必要とする。指や足の切断に至る症例もあり、日常生活に著しい影響を及ぼし、QOL の極度の低下をもたらす。創部の細菌感染から敗血症を呈し、生命予後を左右することもあるため、SSc に伴う皮膚潰瘍に対する早期の適切な治療が重要となる。

### 1.5.1.2 PAH の治療法及び本剤の臨床的位置づけ

SSc に伴う皮膚潰瘍の治療としては外用薬による治療や患部を除去するデブリドマンといった局所治療に加え、経口薬や注射薬による全身治療が行われるが、現在、本邦では SSc に伴う皮膚潰瘍の治療や予防といった効能又は効果を有する薬剤はない。

#### (1) 局所治療

局所治療は各種外用剤や処置により表 1 を目標として治療が行われる。過去には創部を解放して乾燥させる方法が主流であったが、現在では創部を湿潤状態に保ち、治癒を促進させる閉鎖処置が主流となっている。閉鎖療法では感染に対する抗菌薬の外用剤及び肉芽形成や表皮形成促進剤の軟膏や線維芽細胞成長因子が用いられる。

外用治療は有効な場合もあるが、難治性の場合も多く、潰瘍のコントロールが不能となると、組織の壊死を招く。その場合は組織を取り除くデブリドマンを行う。デブリドマンには化学的デブリドマンと外科的デブリドマンがある。前者は壊死組織融解作用をもつ軟膏などを用いるもので、患者への侵襲がない反面、壊死組織の軟化や融解に時間がかかる。患者の状態が許すのであれば外科的デブリドマンが推奨される[竹原 2004]。

表 1 皮膚潰瘍の局所治療の原則 [竹原 2004]

|               |            |            |
|---------------|------------|------------|
| 1. 創及び周囲組織の保護 | 2. 壊死組織の除去 | 3. 細菌増殖の抑制 |
| 4. 肉芽組織形成の促進  | 5. 上皮化の促進  | 6. 乾燥からの回避 |
| 7. 感染の防止      | 8. 疼痛の緩和   |            |

#### (2) 全身治療

皮膚潰瘍に対しては局所治療を中心に治療が行われるが、レイノー現象の段階あるいは皮膚潰瘍の初期の段階で全身治療を開始することが重要である。しかし、全身治療に用いられる薬剤のうち、皮膚潰瘍の治療に対して、国内のガイドラインで科学的根拠を以って推奨されている薬剤はボセンタン（皮膚潰瘍新生予防）及び PGE<sub>1</sub> 製剤のアルプロスタジル静注（レイノー減少及び指趾尖潰瘍）のみである。また、海外ではイロprost 静注（PGI<sub>2</sub> 製剤）が皮膚潰瘍の治療に対して推奨されているが、本邦では販売されていない。ボセンタンは国内外のガイドラインともに推奨されており、国内のガイドラインでは皮膚潰瘍新生予防に有用とされており（モジュール 2.5 表 2）、ボセンタンは経口薬では唯一エビデンスに基づいた治療が提供できる薬剤である。

なお、本邦にて皮膚潰瘍に対する治療又は予防の効能をもつ薬剤はない。

## 1.5.2 開発の経緯

### 1.5.2.1 非臨床試験

ボセンタンの手指潰瘍に関連した非臨床試験結果として、血管内膜過形成の抑制作用[Porter 1998]及びアセチルコリンによる血管拡張の増強作用[Verma 2001][Dumont 2001]が報告されており、ボセンタンによる血管内皮機能の改善が示されている。

ボセンタンは血管収縮抑制作用[Clozel 1994]、血管平滑筋細胞増殖及び肥大抑制作用[Park 1997]及び皮膚線維化抑制作用[Akamata 2014]を示すことは周知の事実であり、加えて強皮症患者における皮膚において ET-1 量の増加が認められること[Vancheeswaran 1994]、さらに SSc 患者由来線維芽細胞からのコラーゲン産生を抑制すること[佐藤 2012]からもボセンタンの手指潰瘍に対する有効性が十分期待される。

### 1.5.2.2 海外臨床試験

ボセンタンの SSc に伴う手指潰瘍を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験が 2 試験行われた (AC-052-401/RAPIDS-1 試験及び AC-052-331/RAPIDS-2 試験)。AC-052-401 試験は米国リウマチ学会の基準による dcSSc 又は lcSSc 患者のうち、SSc に伴う手指潰瘍の病歴が確認され、レイノー現象を認めた患者を対象として 16 週間の投与期間中の新規手指潰瘍の発現に対する予防効果を確認することを目的として実施された。一方、AC-052-331 試験は SSc に伴う活動性手指潰瘍が少なくとも 1 カ所ある患者を対象として、24 週間の投与期間中における既存の皮膚潰瘍に対する治療効果と新規手指潰瘍の発現に対する予防効果を確認することを目的に実施された。投与期間中の新規潰瘍数は両試験とも主要評価項目としたが、AC-052-331 試験では指標潰瘍の完全治癒までの時間も併せて主要評価項目とした。

AC-052-401 試験では 16 週間の投与期間中に認められた新規手指潰瘍数の平均はプラセボ 2.7 カ所 (95%CI : 1.6~3.8)、ボセンタン 1.4 カ所 (95%CI : 1.0~1.9) であり、ボセンタンにおいて発現数が有意に少なかった ( $p=0.0042$ /無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定)。また、投与開始前に手指潰瘍があった治癒評価 ITT 集団 (76 例) の新規手指潰瘍発現数は、プラセボ 3.6 カ所 (95%CI : 2.2~5.0)、ボセンタン 1.8 カ所 (95%CI : 1.2~2.4) であり、同様にボセンタンで発現数が有意に少なかった ( $p=0.0391$ /無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定)。一方、AC-052-331 試験では 24 週後までに認められた新規手指潰瘍数はプラセボ 2.7 カ所 (95%CI : 2.0~3.4)、ボセンタン 1.9 カ所 (95%CI : 1.4~2.3) であり、ボセンタンで発現数が有意に少なかった ( $p=0.0351$ /Pitman の並べ替え検定)。両試験において特徴的な有害事象として、「感染性皮膚潰瘍」及び「皮膚潰瘍-疾患進行」などの手指潰瘍の疾患進行に関連した有害事象が認められたが、これら以外は PAH 患者の安全性プロファイルと大きな違いはなかった。

このように、ボセンタンが新規の潰瘍を抑制する効果を示したことを踏まえ、欧州において「全身性強皮症に伴う手指潰瘍の新規潰瘍数の発現を減少する」の効能を取得している。なお、海外

ではボセンタン以外に本効能を有する薬剤はない。

### 1.5.2.3 国内臨床試験

ボセンタンは海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において SSc 患者における新規手指潰瘍発現の抑制効果が証明され、国内の複数の症例報告において SSc 患者における潰瘍に対する治療効果が報告されている。このような科学的根拠に基づき国内外でのガイドラインにおいて、ボセンタンの SSc に伴う皮膚潰瘍に対する使用が推奨されている。

ボセンタンは本邦における全身性強皮症診療ガイドライン (2010 年) [ガイドライン 2010] で科学的根拠があり治療を行うことが勧められる薬剤と位置付けられている。このような現状を踏まえ、日本皮膚科学会からの未承認薬・適応外薬の開発要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて医療上の必要性の検討がなされ、ボセンタンの SSc に伴う皮膚潰瘍の予防を対象疾患として開発要請 (要望番号: II-220) が発出された (平成 24 年 4 月 6 日付、医政研発 0406 第 1 号、薬食審査発 0406 第 1 号)。以上のことから本邦での早急な開発が必要と判断し、20 年 月 日に医薬品 相談を経て、SSc に伴う手指潰瘍患者を対象としたボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討する前向き、非対照、単群、多施設共同、オープンラベル第 III 相試験 (AC-052-335) を実施した (20 年 月 日に治験計画届出)。

AC-052-335 試験では投与後 16 週までに 75% (21/28 例) の患者で新規手指潰瘍の発現を認めず、新規手指潰瘍の平均個数は  $0.39 \pm 0.79$  ヲ所であった。また、投与開始時に指標潰瘍\*を有した患者 8 例のうち治験薬の投与を中止した 2 例を除いた 6 例の全ての指標潰瘍\*が完全に治癒した。手指潰瘍の総数は、投与開始 16 週後で  $0.57 \pm 1.91$  ヲ所減少した。SSc に伴う手指潰瘍患者に特徴的な有害事象は強皮症関連指潰瘍のみであり、肝機能値異常や末梢性浮腫等に関連した安全性プロファイルは PAH 患者に対するものと大きな違いはなかった。

以上の結果から、海外の皮膚潰瘍患者と同様に日本人の皮膚潰瘍患者でもボセンタンの 1 回 62.5 ~ 124 mg 1 日 2 回投与による新規潰瘍の抑制効果等が確認され、当該患者における有効性及び安全性が確認された。これら国内外の臨床試験成績を受け、本薬の製造販売承認事項一部変更申請に至った。

なお、本剤は 2014 年 12 月 8 日付にて全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に対する希少疾病用医薬品に指定されている。

\*: 指標潰瘍: 治癒の評価が可能な潰瘍のうち 1 つを評価の対象として予め選択したもの。

図 1 開発の経緯図



### 1.5.3 引用文献

- [Akamata 2014] Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, et al. Bosentan reverses the pro-fibrotic phenotype of systemic sclerosis dermal fibroblasts via increasing DNA binding ability of transcription factor Fli1. *Arthritis Res Therapy* 2014;16:R86.
- [Belch 1989] Belch JJ. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol.* 1989 ;1(4):490-8.
- [Charles 2006] Charles C1, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet.* 2006;367(9523):1683-91.
- [Clozel 1994] Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalina B, Loffler BM, Burri K, et al. Pharmacological Characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J Pharm Exp Ther* 1994;270:228-35.
- [Dumont 2001] Dumont AS, Lovren F, McNeill JH, Sutherland GR, Triggle CR, Anderson TJ, et al. Augmentation of endothelial function by endothelin antagonism in human saphenous vein conduits. *J Neurosurg* 2001;94:281-6.
- [Funauchi 2009] Funauchi M, Kishimoto K, Shimazu H, Nagare Y, Hino S, Yano T, et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int.* 2009 ;29(7):769-75.
- [Hachulla 2011] Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(2):78-83.
- [Nagai 2012] Nagai Y, Hasegawa M, Hattori T, Okada E, Tago O, Ishikawa O. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2012 ;39(1):48-51.
- [O'Hanlon 1984] O'Hanlon DP. Digital ulcerations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27(11):1314.
- [Park 1997] Park SH, Saleh D, Giaid A, Michel RP. Increased Endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:600-8.
- [Porter 1998] Porter KE, Olojugba DH, Masood I, Pemberton M, Bell PR, and London NJ. Endothelin-B receptors mediate intimal hyperplasia in an organ culture of human saphenous vein. *J Vasc Surg* 1998;28:695-701.
- [Rodnan 1980] Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud's phenomenon. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59(6):393-408.
- [Rubin 2002] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galien N, Black CM, Keogi A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12):896-903.
- [Vancheeswaran 1994] Vancheeswaran R, Azam A, Black C, Dashwood MR. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *J Rheumatol* 1994;21:1268-76.
- [Verma 2001] Verma S, Lovren F, Dumont AS, Mather KJ, Maitland A, Kieser TM, et al. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in human internal mammary arteries. *Cardiovasc Res* 2001;49:146-51.
- [ガイドライン 2010] 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会. 全身性強皮症診療ガイドライン. 2010年
- [佐藤 2012] 佐藤伸一ら 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病

- 因解明と根治的治療法の開発 平成 23 年度 総括・分担研究報告書、平成 24 年 3 月
- [竹原 2004]竹原 和彦 よくわかる強皮症の全て. 永井書店 2004 年; 第 1 版
- [竹原 2008]竹原 和彦ら 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 (平成 17 年度～平成 19 年度) 総合研究報告書
- [茂木 2012]茂木 精一郎、石川治. レイノー現象と指尖部循環障害の治療の進歩. リウマチ科 2012; 48(4); 394-9.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における承認状況

ボセンタン水和物の Digital Ulcers に関する外国における承認状況を表 1 に示す。

表 1 外国における承認状況 (2015 年 4 月現在)

| 国名        | 承認               |
|-----------|------------------|
| EU        | 2007 年 6 月 7 日   |
| アイスランド    | 2007 年 7 月 6 日   |
| リヒテンシュタイン | 2007 年 7 月 6 日   |
| ノルウェー     | 2007 年 7 月 6 日   |
| スイス       | 2007 年 7 月 6 日   |
| イスラエル     | 2008 年 5 月 6 日   |
| チリ        | 2008 年 10 月 27 日 |
| クウェート     | 2009 年 2 月 8 日   |
| 韓国        | 2009 年 3 月 27 日  |
| ブラジル      | 2009 年 4 月 13 日  |
| レバノン      | 2009 年 5 月 15 日  |
| クロアチア     | 2009 年 6 月 5 日   |
| セルビア      | 2009 年 6 月 29 日  |
| タイ        | 2009 年 11 月 11 日 |
| カザフスタン    | 2010 年 1 月 26 日  |
| コロンビア     | 2010 年 3 月 24 日  |
| アルゼンチン    | 2010 年 4 月 9 日   |
| ロシア       | 2010 年 6 月 28 日  |
| トルコ       | 2010 年 12 月 23 日 |
| メキシコ      | 2011 年 5 月 31 日  |
| ペルー       | 2011 年 6 月 21 日  |
| イラン       | 2011 年 7 月 19 日  |
| エクアドル     | 2011 年 10 月 3 日  |
| ドミニカ共和国   | 2013 年 8 月 3 日   |
| フィリピン     | 2013 年 8 月 22 日  |
| エルサルバドル   | 2013 年 9 月 18 日  |
| アルジェリア    | 2013 年 9 月 30 日  |
| シンガポール    | 2014 年 2 月 12 日  |
| 香港        | 2014 年 4 月 10 日  |

### **1.6.2 欧州添付文書**

次ページに欧州の添付文書を示す。

### 1.6.2.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (欧州原文)

#### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tracleer 62.5 mg film-coated tablets

#### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 62.5 mg bosentan (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

#### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablets):

Orange-white, round, biconvex, film-coated tablets, embossed with “62,5” on one side.

#### 4. CLINICAL PARTICULARS

##### 4.1 Therapeutic indications

Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) to improve exercise capacity and symptoms in patients with WHO functional class III. Efficacy has been shown in:

- Primary (idiopathic and heritable) pulmonary arterial hypertension
- Pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma without significant interstitial pulmonary disease
- Pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger’s physiology

Some improvements have also been shown in patients with pulmonary arterial hypertension WHO functional class II (see section 5.1).

Tracleer is also indicated to reduce the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis and ongoing digital ulcer disease (see section 5.1).

##### 4.2 Posology and method of administration

###### Method of administration

Tablets are to be taken orally morning and evening, with or without food. The film-coated tablets are to be swallowed with water.

###### Posology

### Pulmonary arterial hypertension

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of pulmonary arterial hypertension.

#### Adults

In adult patients, Tracleer treatment should be initiated at a dose of 62.5 mg twice daily for 4 weeks and then increased to the maintenance dose of 125 mg twice daily. The same recommendations apply to re-introduction of Tracleer after treatment interruption (see section 4.4).

#### Paediatric population

In children, the optimal maintenance dose has not been defined in well-controlled studies. However, paediatric pharmacokinetic data have shown that bosentan plasma concentrations in children were on average lower than in adult patients and were not increased by increasing the dose of Tracleer above 2 mg/kg body weight twice daily (see section 5.2). Based on these pharmacokinetic results, higher doses are unlikely to be more effective, and greater adverse reaction rates cannot formally be excluded in young children if the dose is increased. When used in children 2 years and older, the recommended starting and maintenance dose is therefore 2 mg/kg morning and evening. No clinical study has been conducted to compare the efficacy/safety ratio of 2 mg/kg to 4 mg/kg body weight twice daily in children.

There is only limited clinical experience in paediatric patients under 2 years of age.

#### *Management in case of clinical deterioration of PAH*

In the case of clinical deterioration (e.g., decrease in 6-minute walk test distance by at least 10% compared with pre-treatment measurement) despite Tracleer treatment for at least 8 weeks (target dose for at least 4 weeks), alternative therapies should be considered. However, some patients who show no response after 8 weeks of treatment with Tracleer may respond favourably after an additional 4 to 8 weeks of treatment.

In the case of late clinical deterioration despite treatment with Tracleer (i.e., after several months of treatment), the treatment should be re-assessed. Some patients not responding well to 125 mg twice daily of Tracleer may slightly improve their exercise capacity when the dose is increased to 250 mg twice daily. A careful benefit/risk assessment should be made, taking into consideration that the liver toxicity is dose dependent (see sections 4.4 and 5.1).

#### *Discontinuation of treatment*

There is limited experience with abrupt discontinuation of Tracleer in patients with pulmonary arterial hypertension. No evidence for acute rebound has been observed. However, to avoid the possible occurrence of harmful clinical deterioration due to potential rebound effect, gradual dose reduction (halving the dose for 3 to 7 days) should be considered. Intensified monitoring is recommended during the discontinuation period.

If the decision to withdraw Tracleer is taken, it should be done gradually while an alternative therapy is

introduced.

#### Systemic sclerosis with ongoing digital ulcer disease

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of systemic sclerosis.

#### Adults

Tracleer treatment should be initiated at a dose of 62.5 mg twice daily for 4 weeks and then increased to the maintenance dose of 125 mg twice daily. The same recommendations apply to re-introduction of Tracleer after treatment interruption (see section 4.4).

Controlled clinical study experience in this indication is limited to 6 months (see section 5.1).

The patient's response to treatment and need for continued therapy should be re-evaluated on a regular basis. A careful benefit/risk assessment should be made, taking into consideration the liver toxicity of bosentan (see sections 4.4 and 4.8).

#### Paediatric population

There are no data on the safety and efficacy in patients under the age of 18 years. Pharmacokinetic data are not available for Tracleer in young children with this disease.

#### Special populations

##### *Patients with hepatic impairment*

Tracleer is contraindicated in patients with moderate to severe liver dysfunction (see sections 4.3, 4.4 and 5.2). No dose adjustment is needed in patients with mild hepatic impairment (i.e., Child-Pugh class A) (see section 5.2).

##### *Patients with renal impairment*

No dose adjustment is required in patients with renal impairment. No dose adjustment is required in patients undergoing dialysis (see section 5.2).

##### *Elderly population*

No dose adjustment is required in patients over the age of 65 years.

#### **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- Moderate to severe hepatic impairment, i.e., Child-Pugh class B or C (see section 5.2)

- Baseline values of liver aminotransferases, i.e., aspartate aminotransferases (AST) and/or alanine aminotransferases (ALT), greater than 3 times the upper limit of normal (see section 4.4)
- Concomitant use of cyclosporine A (see section 4.5)
- Pregnancy (see sections 4.4 and 4.6)
- Women of child-bearing potential who are not using reliable methods of contraception (see sections 4.4, 4.5 and 4.6)

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

The efficacy of Tracleer has not been established in patients with severe pulmonary arterial hypertension. Transfer to a therapy that is recommended at the severe stage of the disease (e.g., epoprostenol) should be considered if the clinical condition deteriorates (see section 4.2).

The benefit/risk balance of bosentan has not been established in patients with WHO class I functional status of pulmonary arterial hypertension.

Tracleer should only be initiated if the systemic systolic blood pressure is higher than 85 mmHg.

Tracleer has not been shown to have a beneficial effect on the healing of existing digital ulcers.

#### Liver function

Elevations in liver aminotransferases, i.e., aspartate and alanine aminotransferases (AST and/or ALT), associated with bosentan are dose dependent. Liver enzyme changes typically occur within the first 26 weeks of treatment but may also occur late in treatment (see section 4.8). These increases may be partly due to competitive inhibition of the elimination of bile salts from hepatocytes but other mechanisms, which have not been clearly established, are probably also involved in the occurrence of liver dysfunction. The accumulation of bosentan in hepatocytes leading to cytolysis with potentially severe damage of the liver, or an immunological mechanism, are not excluded. Liver dysfunction risk may also be increased when medicinal products that are inhibitors of the bile salt export pump, e.g., rifampicin, glibenclamide and cyclosporine A (see sections 4.3 and 4.5), are co-administered with bosentan, but limited data are available.

**Liver aminotransferase levels must be measured prior to initiation of treatment and subsequently at monthly intervals for the duration of treatment with Tracleer. In addition, liver aminotransferase levels must be measured 2 weeks after any dose increase.**

**Recommendations in case of ALT/AST elevations**

| <b>ALT/AST levels</b>       | <b>Treatment and monitoring recommendations</b>   |
|-----------------------------|---|
| > 3 and $\leq 5 \times$ ULN | The result should be confirmed by a second liver test; if confirmed, a decision should be made on an individual basis to continue Tracleer, possibly at a reduced dose, or to stop Tracleer administration (see section 4.2). Monitoring of aminotransferase levels should be continued at least every 2 weeks. If the aminotransferase levels return to pre-treatment values continuing or re-introducing Tracleer according to the conditions described below should be considered. |
| > 5 and $\leq 8 \times$ ULN | The result should be confirmed by a second liver test; if confirmed, treatment should be stopped and aminotransferase levels monitored at least every 2 weeks. If the aminotransferase levels return to pre-treatment values re-introducing Tracleer according to the conditions described below should be considered.  |
| > 8 $\times$ ULN            | Treatment must be stopped and re-introduction of Tracleer is not to be considered.  |

**In the case of associated clinical symptoms of liver injury, i.e., nausea, vomiting, fever, abdominal pain, jaundice, unusual lethargy or fatigue, flu-like syndrome (arthralgia, myalgia, fever), treatment must be stopped and re-introduction of Tracleer is not to be considered.**

**Re-introduction of treatment**

Re-introduction of treatment with Tracleer should only be considered if the potential benefits of treatment with Tracleer outweigh the potential risks and when liver aminotransferase levels are within pre-treatment values. The advice of a hepatologist is recommended. Re-introduction must follow the guidelines detailed in section 4.2. **Aminotransferase levels must then be checked within 3 days after re-introduction, then again after a further 2 weeks, and thereafter according to the recommendations above.**

ULN = Upper Limit of Normal

**Haemoglobin concentration**

Treatment with bosentan has been associated with dose-related decreases in haemoglobin concentration (see section 4.8). In placebo-controlled studies, bosentan-related decreases in haemoglobin concentration were not progressive, and stabilised after the first 4–12 weeks of treatment. It is recommended that haemoglobin concentrations be checked prior to initiation of treatment, every month during the first 4 months, and quarterly thereafter. If a clinically relevant decrease in haemoglobin concentration occurs, further evaluation and investigation should be undertaken to determine the cause and need for specific treatment. In the post-marketing period, cases of anaemia requiring red blood cell transfusion have been reported (see section 4.8).

### Women of child-bearing potential

As Tracleer may render hormonal contraceptives ineffective, and taking into account the risk that pulmonary hypertension deteriorates with pregnancy as well as the teratogenic effects observed in animals:

- Tracleer treatment must not be initiated in women of child-bearing potential unless they practise reliable contraception and the result of the pre-treatment pregnancy test is negative
- Hormonal contraceptives cannot be the sole method of contraception during treatment with Tracleer
- Monthly pregnancy tests are recommended during treatment to allow early detection of pregnancy

For further information see sections 4.5 and 4.6.

### Pulmonary veno-occlusive disease

Cases of pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclins) when used in patients with pulmonary veno-occlusive disease. Consequently, should signs of pulmonary oedema occur when Tracleer is administered in patients with PAH, the possibility of associated veno-occlusive disease should be considered. In the post-marketing period there have been rare reports of pulmonary oedema in patients treated with Tracleer who had a suspected diagnosis of pulmonary veno-occlusive disease.

### Pulmonary arterial hypertension patients with concomitant left ventricular failure

No specific study has been performed in patients with pulmonary hypertension and concomitant left ventricular dysfunction. However, 1,611 patients (804 bosentan- and 807 placebo-treated patients) with severe chronic heart failure (CHF) were treated for a mean duration of 1.5 years in a placebo-controlled study (study AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In this study there was an increased incidence of hospitalisation due to CHF during the first 4–8 weeks of treatment with bosentan, which could have been the result of fluid retention. In this study, fluid retention was manifested by early weight gain, decreased haemoglobin concentration and increased incidence of leg oedema. At the end of this study, there was no difference in overall hospitalisations for heart failure nor in mortality between bosentan- and placebo-treated patients. Consequently, it is recommended that patients be monitored for signs of fluid retention (e.g., weight gain), especially if they concomitantly suffer from severe systolic dysfunction. Should this occur, starting treatment with diuretics is recommended, or the dose of existing diuretics should be increased. Treatment with diuretics should be considered in patients with evidence of fluid retention before the start of treatment with Tracleer.

### Pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection

There is limited clinical study experience with the use of Tracleer in patients with PAH associated with HIV infection, treated with antiretroviral medicinal products (see section 5.1). An interaction study between bosentan and lopinavir+ritonavir in healthy subjects showed increased plasma concentrations of bosentan, with the maximum level during the first 4 days of treatment (see section 4.5). When treatment with Tracleer

is initiated in patients who require ritonavir-boosted protease inhibitors, the patient's tolerability of Tracleer should be closely monitored with special attention, at the beginning of the initiation phase, to the risk of hypotension and to liver function tests. An increased long-term risk of hepatic toxicity and haematological adverse events cannot be excluded when bosentan is used in combination with antiretroviral medicinal products. Due to the potential for interactions related to the inducing effect of bosentan on CYP450 (see section 4.5), which could affect the efficacy of antiretroviral therapy, these patients should also be monitored carefully regarding their HIV infection.

#### Pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Safety and tolerability of bosentan was investigated in an exploratory, uncontrolled 12-week study in 11 patients with pulmonary hypertension secondary to severe COPD (stage III of GOLD classification). An increase in minute ventilation and a decrease in oxygen saturation were observed, and the most frequent adverse event was dyspnoea, which resolved with discontinuation of bosentan.

#### Concomitant use with other medicinal products

Concomitant use of Tracleer and cyclosporine A is contraindicated (see sections 4.3 and 4.5). Concomitant use of Tracleer with glibenclamide, fluconazole and rifampicin is not recommended. For further details please refer to section 4.5.

Concomitant administration of both a CYP3A4 inhibitor and a CYP2C9 inhibitor with Tracleer should be avoided (see section 4.5).

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Bosentan is an inducer of the cytochrome P450 (CYP) isoenzymes CYP2C9 and CYP3A4. *In vitro* data also suggest an induction of CYP2C19. Consequently, plasma concentrations of substances metabolised by these isoenzymes will be decreased when Tracleer is co-administered. The possibility of altered efficacy of medicinal products metabolised by these isoenzymes should be considered. The dosage of these products may need to be adjusted after initiation, dose change or discontinuation of concomitant Tracleer treatment.

Bosentan is metabolised by CYP2C9 and CYP3A4. Inhibition of these isoenzymes may increase the plasma concentration of bosentan (see ketoconazole). The influence of CYP2C9 inhibitors on bosentan concentration has not been studied. The combination should be used with caution.

*Fluconazole and other inhibitors of both CYP2C9 and CYP3A4:* Concomitant administration with fluconazole, which inhibits mainly CYP2C9, but to some extent also CYP3A4, could lead to large increases in plasma concentrations of bosentan. The combination is not recommended. For the same reason, concomitant administration of both a potent CYP3A4 inhibitor (such as ketoconazole, itraconazole or ritonavir) and a CYP2C9 inhibitor (such as voriconazole) with Tracleer is not recommended.

*Cyclosporine A:* co-administration of Tracleer and cyclosporine A (a calcineurin inhibitor) is contraindicated (see section 4.3). When co-administered, initial trough concentrations of bosentan were

approximately 30-fold higher than those measured after bosentan alone. At steady state, bosentan plasma concentrations were 3- to 4-fold higher than with bosentan alone. The mechanism of this interaction is most likely inhibition of transport protein-mediated uptake of bosentan into hepatocytes by cyclosporine. The blood concentrations of cyclosporine A (a CYP3A4 substrate) decreased by approximately 50%. This is most likely due to induction of CYP3A4 by bosentan.

*Tacrolimus, sirolimus:* co-administration of tacrolimus or sirolimus and Tracleer has not been studied in man but co-administration of tacrolimus or sirolimus and Tracleer may result in increased plasma concentrations of bosentan in analogy to co-administration with cyclosporine A. Concomitant Tracleer may reduce the plasma concentrations of tacrolimus and sirolimus. Therefore, concomitant use of Tracleer and tacrolimus or sirolimus is not advisable. Patients in need of the combination should be closely monitored for adverse events related to Tracleer and for tacrolimus and sirolimus blood concentrations.

*Glibenclamide:* co-administration of bosentan 125 mg twice daily for 5 days decreased the plasma concentrations of glibenclamide (a CYP3A4 substrate) by 40%, with potential significant decrease of the hypoglycaemic effect. The plasma concentrations of bosentan were also decreased by 29%. In addition, an increased incidence of elevated aminotransferases was observed in patients receiving concomitant therapy. Both glibenclamide and bosentan inhibit the bile salt export pump, which could explain the elevated aminotransferases. This combination should not be used. No drug-drug interaction data are available with the other sulfonylureas.

*Rifampicin:* co-administration in 9 healthy subjects for 7 days of bosentan 125 mg twice daily with rifampicin, a potent inducer of CYP2C9 and CYP3A4, decreased the plasma concentrations of bosentan by 58%, and this decrease could achieve almost 90% in an individual case. As a result, a significantly reduced effect of bosentan is expected when it is co-administered with rifampicin. Concomitant use of rifampicin and Tracleer is not recommended. Data on other CYP3A4 inducers, e.g., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and St. John's wort are lacking, but their concomitant administration is expected to lead to reduced systemic exposure to bosentan. A clinically significant reduction of efficacy cannot be excluded.

*Lopinavir+ritonavir (and other ritonavir-boosted protease inhibitors):* co-administration of bosentan 125 mg twice daily and lopinavir+ritonavir 400+100 mg twice daily for 9.5 days in healthy volunteers resulted in initial trough plasma concentrations of bosentan that were approximately 48-fold higher than those measured after bosentan administered alone. On day 9, plasma concentrations of bosentan were approximately 5-fold higher than with bosentan administered alone. Inhibition by ritonavir of transport protein-mediated uptake into hepatocytes and of CYP3A4, thereby reducing the clearance of bosentan, most likely causes this interaction. When administered concomitantly with lopinavir+ritonavir, or other ritonavir-boosted protease inhibitors, the patient's tolerability of Tracleer should be monitored.

After co-administration of bosentan for 9.5 days, the plasma exposures to lopinavir and ritonavir decreased to a clinically non significant extent (by approximately 14% and 17%, respectively). However, full induction by bosentan might not have been reached and a further decrease of protease inhibitors cannot be excluded. Appropriate monitoring of the HIV therapy is recommended. Similar effects would be expected with other ritonavir-boosted protease inhibitors (see section 4.4).

*Other antiretroviral agents:* no specific recommendation can be made with regard to other available antiretroviral agents due to the lack of data. Due to the marked hepatotoxicity of nevirapine, which could add to bosentan liver toxicity, this combination is not recommended.

*Hormonal contraceptives:* co-administration of bosentan 125 mg twice daily for 7 days with a single dose of oral contraceptive containing norethisterone 1 mg + ethinyl estradiol 35 mcg decreased the AUC of norethisterone and ethinyl estradiol by 14% and 31%, respectively. However, decreases in exposure were as much as 56% and 66%, respectively, in individual subjects. Therefore, hormone-based contraceptives alone, regardless of the route of administration (i.e., oral, injectable, transdermal or implantable forms), are not considered as reliable methods of contraception (see sections 4.4 and 4.6).

*Warfarin:* co-administration of bosentan 500 mg twice daily for 6 days decreased the plasma concentrations of both S-warfarin (a CYP2C9 substrate) and R-warfarin (a CYP3A4 substrate) by 29% and 38%, respectively. Clinical experience with concomitant administration of bosentan with warfarin in patients with pulmonary arterial hypertension did not result in clinically relevant changes in International Normalized Ratio (INR) or warfarin dose (baseline versus end of the clinical studies). In addition, the frequency of changes in warfarin dose during the studies due to changes in INR or due to adverse events was similar among bosentan- and placebo-treated patients. No dose adjustment is needed for warfarin and similar oral anticoagulant agents when bosentan is initiated, but intensified monitoring of INR is recommended, especially during bosentan initiation and the up-titration period.

*Simvastatin:* co-administration of bosentan 125 mg twice daily for 5 days decreased the plasma concentrations of simvastatin (a CYP3A4 substrate) and its active  $\beta$ -hydroxy acid metabolite by 34% and 46%, respectively. The plasma concentrations of bosentan were not affected by concomitant simvastatin. Monitoring of cholesterol levels and subsequent dosage adjustment should be considered.

*Ketoconazole:* co-administration for 6 days of bosentan 62.5 mg twice daily with ketoconazole, a potent CYP3A4 inhibitor, increased the plasma concentrations of bosentan approximately 2-fold. No dose adjustment of Tracleer is considered necessary. Although not demonstrated through *in vivo* studies, similar increases in bosentan plasma concentrations are expected with the other potent CYP3A4 inhibitors (such as itraconazole or ritonavir). However, when combined with a CYP3A4 inhibitor, patients who are poor metabolisers of CYP2C9 are at risk of increases in bosentan plasma concentrations that may be of higher magnitude, thus leading to potential harmful adverse events.

*Epoprostenol:* limited data obtained from a study (AC-052-356 [BREATHE-3]) in which 10 paediatric patients received the combination of bosentan and epoprostenol indicate that after both single- and multiple-dose administration, the C<sub>max</sub> and AUC values of bosentan were similar in patients with or without continuous infusion of epoprostenol (see section 5.1).

*Sildenafil:* co-administration of bosentan 125 mg twice daily (steady state) with sildenafil 80 mg three times a day (at steady state) concomitantly administered during 6 days in healthy volunteers resulted in a 63% decrease in the sildenafil AUC and a 50% increase in the bosentan AUC. Caution is recommended in

the case of co-administration.

*Digoxin*: co-administration for 7 days of bosentan 500 mg twice daily with digoxin decreased the AUC, C<sub>max</sub> and C<sub>min</sub> of digoxin by 12%, 9% and 23%, respectively. The mechanism for this interaction may be induction of P-glycoprotein. This interaction is unlikely to be of clinical relevance.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

Studies in animals have shown reproductive toxicity (teratogenicity, embryotoxicity, see section 5.3). There are no reliable data on the use of Tracleer in pregnant women. The potential risk for humans is still unknown. Tracleer is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).

##### Use in women of child-bearing potential

Before the initiation of Tracleer treatment in women of child-bearing potential, the absence of pregnancy should be checked, appropriate advice on reliable methods of contraception provided, and reliable contraception initiated. Patients and prescribers must be aware that due to potential pharmacokinetic interactions, Tracleer may render hormonal contraceptives ineffective (see section 4.5). Therefore, women of child-bearing potential must not use hormonal contraceptives (including oral, injectable, transdermal or implantable forms) as the sole method of contraception but must use an additional or an alternative reliable method of contraception. If there is any doubt about what contraceptive advice should be given to the individual patient, consultation with a gynaecologist is recommended. Because of possible hormonal contraception failure during Tracleer treatment, and also bearing in mind the risk that pulmonary hypertension severely deteriorates with pregnancy, monthly pregnancy tests during treatment with Tracleer are recommended to allow early detection of pregnancy.

##### Breast-feeding

It is not known whether bosentan is excreted into human breast milk. Breast-feeding is not recommended during treatment with Tracleer.

##### Fertility

Fertility studies in rats showed no effects on sperm parameters or fertility (see section 5.3).

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No specific studies have been conducted to assess the direct effect of Tracleer on the ability to drive and use machines. However, Tracleer may induce hypotension, with symptoms of dizziness or syncope that could affect the ability to drive or use machines.

#### 4.8 Undesirable effects

In 20 placebo-controlled studies, conducted in a variety of therapeutic indications, a total of 2,486 patients were treated with bosentan at daily doses ranging from 100 mg to 2000 mg and 1,838 patients were treated with placebo. The mean treatment duration was 45 weeks. Adverse reactions were defined as events occurring in at least 1% of patients on bosentan and at a frequency at least 0.5% more than on placebo. The most frequent adverse reactions are headache (11.5%), oedema/fluid retention (13.2%), abnormal liver function test (10.9%) and anaemia/haemoglobin decrease (9.9%).

Treatment with bosentan has been associated with dose-dependent elevations in liver aminotransferases and decreases in haemoglobin concentration (see section 4.4, Special warnings and precautions for use).

Adverse reactions observed in 20 placebo-controlled studies and post-marketing experience with bosentan are ranked according to frequency using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. No clinically relevant differences in adverse reactions were observed between the overall dataset and the approved indications.

| System organ class                   | Frequency              | Adverse reaction   |
|--------------------------------------|------------------------|--|
| Blood and lymphatic system disorders | Common                 | Anaemia, haemoglobin decrease, (see section 4.4)   |
|                                      | Not known <sup>1</sup> | <i>Anaemia or haemoglobin decreases requiring red blood cell transfusion</i>                   |
|                                      | Uncommon               | <i>Thrombocytopenia</i>  |
|                                      | Uncommon               | <i>Neutropenia, leukopenia</i>   |
| Immune system disorders              | Common                 | Hypersensitivity reactions (including dermatitis, pruritus and rash) <sup>2</sup>              |
|                                      | Rare                   | <i>Anaphylaxis and/or angioedema</i>   |
| Nervous system disorders             | Very common            | Headache <sup>3</sup> ,  |
|                                      | Common                 | <i>Syncope</i> <sup>4</sup>  |
| Cardiac disorders                    | Common                 | <i>Palpitations</i> <sup>4</sup>   |
| Vascular disorders                   | Common                 | Flushing   |
|                                      | Common                 | <i>Hypotension</i> <sup>4</sup>  |
| Gastrointestinal disorders           | Common                 | Gastrooesophageal reflux disease<br>Diarrhoea  |
| Hepatobiliary disorders              | Very common            | Abnormal liver function test , (see section 4.4)   |
|                                      | Uncommon               | <i>Aminotransferase elevations associated with hepatitis and/or jaundice</i> (see section 4.4) |
|                                      | Rare                   | <i>Liver cirrhosis, liver failure</i>  |

|  |             |                                      |
|--|-------------|--------------------------------------|
| Skin and subcutaneous disorders                      | Common      | Erythema                             |
| General disorders and administration site conditions | Very common | Oedema, fluid retention <sup>5</sup> |

<sup>1</sup> Data derived from post-marketing experience, frequencies based on statistical modelling of placebo-controlled clinical trial data.

<sup>2</sup> Hypersensitivity reactions were reported in 9.9% of patients on bosentan and 9.1% of patients on placebo.

<sup>3</sup> Headache was reported in 11.5% of patients on bosentan and 9.8% of patients on placebo.

<sup>4</sup> These types of reactions can also be related to the underlying disease.

<sup>5</sup> Oedema or fluid retention was reported in 13.2% of patients on bosentan and 10.9% of patients on placebo.

In the post-marketing period rare cases of unexplained hepatic cirrhosis were reported after prolonged therapy with Tracleer in patients with multiple co-morbidities and therapies with medicinal products. There have also been rare reports of liver failure. These cases reinforce the importance of strict adherence to the monthly schedule for monitoring of liver function for the duration of treatment with Tracleer (see section 4.4).

### Paediatric population

#### Uncontrolled studies in paediatric patients with PAH (AC-052-356 [BREATHE-3]; AC-052-365 [FUTURE 1])

The safety profile in this population (BREATHE-3: n = 19, bosentan 2 mg/kg twice daily; treatment duration 12 weeks; FUTURE 1: n = 36, bosentan 2 mg/kg twice daily for 4 weeks followed by 4 mg/kg twice daily; treatment duration 12 weeks) was similar to that observed in the pivotal trials in adult patients with PAH. In BREATHE-3, the most frequent adverse reactions were flushing (21%), headache, and abnormal liver function test (each 16%). In FUTURE 1, the most frequent adverse reactions were infections (33%) and abdominal pain/discomfort (19%). There were no cases of liver enzyme elevations in the FUTURE 1 study.

### Laboratory abnormalities

#### *Liver test abnormalities*

In the clinical programme, dose-dependent elevations in liver aminotransferases generally occurred within the first 26 weeks of treatment, usually developed gradually, and were mainly asymptomatic. In the post-marketing period rare cases of liver cirrhosis and liver failure have been reported.

The mechanism of this adverse effect is unclear. These elevations in aminotransferases may reverse spontaneously while continuing treatment with the maintenance dose of Tracleer or after dose reduction, but interruption or cessation may be necessary (see section 4.4).

In the 20 integrated placebo-controlled studies, elevations in liver aminotransferases  $\geq 3$  times the upper limit of normal (ULN) were observed in 11.2% of the bosentan-treated patients as compared to 2.4% of the placebo-treated patients. Elevations to  $\geq 8 \times$  ULN were seen in 3.6% of the bosentan-treated patients and 0.4% of the placebo-treated patients. Elevations in aminotransferases were associated with elevated

bilirubin ( $\geq 2 \times \text{ULN}$ ) without evidence of biliary obstruction in 0.2% (5 patients) on bosentan and 0.3% (6 patients) on placebo.

### *Haemoglobin*

A decrease in haemoglobin concentration to below 10 g/dL from baseline was reported in 8.0% of bosentan-treated patients and 3.9% of placebo-treated patients (see section 4.4).

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed below.

#### **United Kingdom**

Yellow Card Scheme

Website: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard)

#### **Ireland**

Pharmacovigilance Section

Irish Medicines Board

Kevin O'Malley House

Earlsfort Centre

Earlsfort Terrace

IRL - Dublin 2

Tel: +353 1 6764971

Fax: +353 1 6762517

Website: [www.imb.ie](http://www.imb.ie)

e-mail: [imbpharmacovigilance@imb.ie](mailto:imbpharmacovigilance@imb.ie)

#### **Malta**

ADR Reporting

The Medicines Authority

Post-Licensing Directorate

203 Level 3, Rue D'Argens

GŻR-1368 Gżira

Website: [www.medicinesauthority.gov.mt](http://www.medicinesauthority.gov.mt)

e-mail: [postlicensing.medicinesauthority@gov.mt](mailto:postlicensing.medicinesauthority@gov.mt)

#### **4.9 Overdose**

Bosentan has been administered as a single dose of up to 2400 mg to healthy subjects and up to 2000 mg/day for 2 months in patients with a disease other than pulmonary hypertension. The most common adverse reaction was headache of mild to moderate intensity.

Massive overdose may result in pronounced hypotension requiring active cardiovascular support. In the post-marketing period there was one reported overdose of 10,000 mg of Tracleer taken by an adolescent

male patient. He had symptoms of nausea, vomiting, hypotension, dizziness, sweating and blurred vision. He recovered completely within 24 hours with blood pressure support. Note: bosentan is not removed through dialysis.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antihypertensives, ATC code: C02KX01

#### Mechanism of action

Bosentan is a dual endothelin receptor antagonist (ERA) with affinity for both endothelin A and B (ETA and ETB) receptors. Bosentan decreases both pulmonary and systemic vascular resistance resulting in increased cardiac output without increasing heart rate.

The neurohormone endothelin-1 (ET-1) is one of the most potent vasoconstrictors known and can also promote fibrosis, cell proliferation, cardiac hypertrophy and remodelling, and is pro-inflammatory. These effects are mediated by endothelin binding to ETA and ETB receptors located in the endothelium and vascular smooth muscle cells. ET-1 concentrations in tissues and plasma are increased in several cardiovascular disorders and connective tissue diseases, including pulmonary arterial hypertension, scleroderma, acute and chronic heart failure, myocardial ischaemia, systemic hypertension and atherosclerosis, suggesting a pathogenic role of ET-1 in these diseases. In pulmonary arterial hypertension and heart failure, in the absence of endothelin receptor antagonism, elevated ET-1 concentrations are strongly correlated with the severity and prognosis of these diseases.

Bosentan competes with the binding of ET-1 and other ET peptides to both ETA and ETB receptors, with a slightly higher affinity for ETA receptors ( $K_i = 4.1\text{--}43$  nanomolar) than for ETB receptors ( $K_i = 38\text{--}730$  nanomolar). Bosentan specifically antagonises ET receptors and does not bind to other receptors.

#### Efficacy

##### *Animal models*

In animal models of pulmonary hypertension, chronic oral administration of bosentan reduced pulmonary vascular resistance and reversed pulmonary vascular and right ventricular hypertrophy. In an animal model of pulmonary fibrosis, bosentan reduced collagen deposition in the lungs.

##### *Efficacy in adult patients with pulmonary arterial hypertension*

Two randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled studies have been conducted in 32 (study AC-052-351) and 213 (study AC-052-352 [BREATHE-1]) adult patients with WHO functional class III–IV pulmonary arterial hypertension (primary pulmonary hypertension or pulmonary hypertension secondary mainly to scleroderma). After 4 weeks of bosentan 62.5 mg twice daily, the maintenance doses studied in these studies were 125 mg twice daily in AC-052-351, and 125 mg twice daily and 250 mg twice daily in AC-052-352.

Bosentan was added to patients' current therapy, which could include a combination of anticoagulants, vasodilators (e.g., calcium channel blockers), diuretics, oxygen and digoxin, but not epoprostenol. Control was placebo plus current therapy.

The primary endpoint for each study was change in 6-minute walk distance at 12 weeks for the first study and 16 weeks for the second study. In both studies, treatment with bosentan resulted in significant increases in exercise capacity. The placebo-corrected increases in walk distance compared to baseline were 76 metres ( $p = 0.02$ ; t-test) and 44 metres ( $p = 0.0002$ ; Mann-Whitney U test) at the primary endpoint of each study, respectively. The differences between the two groups, 125 mg twice daily and 250 mg twice daily, were not statistically significant but there was a trend towards improved exercise capacity in the group treated with 250 mg twice daily.

The improvement in walk distance was apparent after 4 weeks of treatment, was clearly evident after 8 weeks of treatment and was maintained for up to 28 weeks of double-blind treatment in a subset of the patient population.

In a retrospective responder analysis based on change in walking distance, WHO functional class and dyspnoea of the 95 patients randomised to bosentan 125 mg twice daily in the placebo-controlled studies, it was found that at week 8, 66 patients had improved, 22 were stable and 7 had deteriorated. Of the 22 patients stable at week 8, 6 improved at week 12/16 and 4 deteriorated compared with baseline. Of the 7 patients who deteriorated at week 8, 3 improved at week 12/16 and 4 deteriorated compared with baseline.

Invasive haemodynamic parameters were assessed in the first study only. Treatment with bosentan led to a significant increase in cardiac index associated with a significant reduction in pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance and mean right atrial pressure.

A reduction in symptoms of pulmonary arterial hypertension was observed with bosentan treatment. Dyspnoea measurement during walk tests showed an improvement in bosentan-treated patients. In the AC-052-352 study, 92% of the 213 patients were classified at baseline as WHO functional class III and 8% as class IV. Treatment with bosentan led to a WHO functional class improvement in 42.4% of patients (placebo 30.4%). The overall change in WHO functional class during both studies was significantly better among bosentan-treated patients as compared with placebo-treated patients. Treatment with bosentan was associated with a significant reduction in the rate of clinical worsening compared with placebo at 28 weeks (10.7% vs 37.1%, respectively;  $p = 0.0015$ ).

In a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled study (AC-052-364 [EARLY]), 185 PAH patients in WHO functional class II (mean baseline 6-minute walk distance of 435 metres) received bosentan 62.5 mg twice daily for 4 weeks followed by 125 mg twice daily ( $n = 93$ ), or placebo ( $n = 92$ ) for 6 months. Enrolled patients were PAH-treatment-naïve ( $n = 156$ ) or on a stable dose of sildenafil ( $n = 29$ ). The co-primary endpoints were percentage change from baseline in pulmonary vascular resistance (PVR) and change from baseline in 6-minute walk distance to Month 6 versus placebo. The table below illustrates the pre-specified protocol analyses.

|                           | PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> ) |                 | 6-Minute Walk Distance (m) |                 |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
|                           | Placebo (n=88)                 | Bosentan (n=80) | Placebo (n=91)             | Bosentan (n=86) |
| Baseline (BL); mean (SD)  | 802 (365)                      | 851 (535)       | 431 (92)                   | 443 (83)        |
| Change from BL; mean (SD) | 128 (465)                      | -69 (475)       | -8 (79)                    | 11 (74)         |
| Treatment effect          | -22.6%                         |                 | 19                         |                 |
| 95% CL                    | -34, -10                       |                 | -4, 42                     |                 |
| P-value                   | < 0.0001                       |                 | 0.0758                     |                 |

PVR = pulmonary vascular resistance

Treatment with bosentan was associated with a reduction in the rate of clinical worsening, defined as a composite of symptomatic progression, hospitalisation for PAH and death, compared with placebo (proportional risk reduction 77%, 95% CI 20%–94%,  $p = 0.0114$ ). The treatment effect was driven by improvement in the component symptomatic progression. There was one hospitalisation related to PAH worsening in the bosentan group and three hospitalisations in the placebo group. Only one death occurred in each treatment group during the 6-month double-blind study period, therefore no conclusion can be drawn on survival.

Long-term data were generated from all 173 patients who were treated with bosentan in the controlled phase and/or were switched from placebo to bosentan in the open-label extension phase of the EARLY study. The mean duration of exposure to bosentan treatment was  $3.6 \pm 1.8$  years (up to 6.1 years), with 73% of patients treated for at least 3 years and 62% for at least 4 years. Patients could receive additional PAH treatment as required in the open-label extension. The majority of patients were diagnosed with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension (61%). Overall, 78% of patients remained in WHO functional class II. Kaplan-Meier estimates of survival were 90% and 85% at 3 and 4 years after the start of treatment, respectively. At the same timepoints, 88% and 79% of patients remained free from PAH worsening (defined as all-cause death, lung transplantation, atrial septostomy or start of intravenous or subcutaneous prostanoid treatment). The relative contributions of previous placebo treatment in the double-blind phase and of other medications started during the open-label extension period are unknown.

In a prospective, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (AC-052-405 [BREATHE-5]), patients with pulmonary arterial hypertension WHO functional class III and Eisenmenger physiology associated with congenital heart disease received bosentan 62.5 mg twice daily for 4 weeks, then 125 mg twice daily for a further 12 weeks ( $n = 37$ , of whom 31 had a predominantly right to left, bidirectional shunt). The primary objective was to show that bosentan did not worsen hypoxaemia. After 16 weeks, the mean oxygen saturation was increased in the bosentan group by 1.0% (95% CI -0.7%–2.8%) as compared to the placebo group ( $n = 17$  patients), showing that bosentan did not worsen hypoxaemia. The mean pulmonary vascular resistance was significantly reduced in the bosentan group (with a predominant effect observed in the subgroup of patients with bidirectional intracardiac shunt). After 16 weeks, the mean placebo-corrected increase in 6-minute walk distance was 53 metres ( $p = 0.0079$ ), reflecting improvement in exercise capacity. Twenty-six patients continued to receive bosentan in the 24-week open-label extension phase (AC-052-409) of the BREATHE-5 study (mean duration of treatment =  $24.4 \pm 2.0$  weeks) and, in general, efficacy was maintained.

An open-label, non-comparative study (AC-052-362[BREATHE-4]) was performed in 16 patients with WHO functional class III PAH associated with HIV infection. Patients were treated with bosentan 62.5 mg twice daily for 4 weeks followed by 125 mg twice daily for a further 12 weeks. After 16 weeks' treatment, there were significant improvements from baseline in exercise capacity: the mean increase in 6-minute walk distance was 91.4 metres from 332.6 metres on average at baseline ( $p < 0.001$ ). No formal conclusion can be drawn regarding the effects of bosentan on antiretroviral drug efficacy (see also section 4.4).

There are no studies to demonstrate beneficial effects of Tracleer treatment on survival. However, long-term vital status was recorded for all 235 patients who were treated with bosentan in the two pivotal placebo-controlled studies (AC-052-351 and AC-052-352) and/or their two uncontrolled, open-label extensions. The mean duration of exposure to bosentan was 1.9 years  $\pm$  0.7 years (min: 0.1 years; max: 3.3 years) and patients were observed for a mean of 2.0  $\pm$  0.6 years. The majority of patients were diagnosed as primary pulmonary hypertension (72%) and were in WHO functional class III (84%). In this total population, Kaplan-Meier estimates of survival were 93% and 84% 1 and 2 years after the start of treatment with bosentan, respectively. Survival estimates were lower in the subgroup of patients with PAH secondary to systemic sclerosis. The estimates may have been influenced by the initiation of epoprostenol treatment in 43/235 patients.

#### *Study performed in children with pulmonary arterial hypertension*

One study has been conducted in children with pulmonary hypertension. Bosentan film-coated tablets were evaluated in an open-label non-controlled study in 19 paediatric patients with pulmonary arterial hypertension (AC-052-356 [BREATHE-3]: primary pulmonary hypertension, 10 patients, and pulmonary arterial hypertension related to congenital heart diseases, 9 patients). This study was primarily designed as a pharmacokinetic study (see section 5.2). Patients were divided into and dosed according to three body-weight groups for 12 weeks. Half of the patients in each group were already being treated with intravenous epoprostenol and the dose of epoprostenol remained constant for the duration of the study. The age range was 3–15 years. Patients were in WHO functional class II ( $n = 15$  patients, 79%) or class III ( $n = 4$  patients, 21%) at baseline.

Haemodynamics were measured in 17 patients. The mean increase from baseline in cardiac index was 0.5 L/min/m<sup>2</sup>, the mean decrease in mean pulmonary arterial pressure was 8 mmHg, and the mean decrease in PVR was 389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. These haemodynamic improvements from baseline were similar with or without co-administration of epoprostenol. Changes in exercise test parameters at week 12 from baseline were highly variable and none were significant.

#### *Combination with epoprostenol*

The combination of bosentan and epoprostenol has been investigated in two studies: AC-052-355 (BREATHE-2) and AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 was a multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group study of bosentan versus placebo in 33 patients with severe pulmonary arterial hypertension who were receiving concomitant epoprostenol therapy. AC-052-356 was an open-label, non-controlled study; 10 of the 19 paediatric patients were on concomitant bosentan and epoprostenol therapy during the 12-week study. The safety profile of the combination was not different from the one expected with each

component and the combination therapy was well tolerated in children and adults. The clinical benefit of the combination has not been demonstrated.

#### *Systemic sclerosis with digital ulcer disease*

Two randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled studies have been conducted in 122 (study AC-052-401 [RAPIDS-1]) and 190 (study AC-052-331 [RAPIDS-2]) adult patients with systemic sclerosis and digital ulcer disease (either ongoing digital ulcers or a history of digital ulcers within the previous year). In study AC-052-331, patients had to have at least one digital ulcer of recent onset, and across the two studies 85% of patients had ongoing digital ulcer disease at baseline. After 4 weeks of bosentan 62.5 mg twice daily, the maintenance dose studied in both these studies was 125 mg twice daily. The duration of double-blind therapy was 16 weeks in study AC-052-401, and 24 weeks in study AC-052-331.

Background treatments for systemic sclerosis and digital ulcers were permitted if they remained constant for at least 1 month prior to the start of treatment and during the double-blind study period.

The number of new digital ulcers from baseline to study endpoint was a primary endpoint in both studies. Treatment with bosentan resulted in fewer new digital ulcers for the duration of therapy, compared with placebo. In study AC-052-401, during 16 weeks of double-blind therapy, patients in the bosentan group developed a mean of 1.4 new digital ulcers vs 2.7 new digital ulcers in the placebo group ( $p = 0.0042$ ). In study AC-052-331, during 24 weeks of double-blind therapy, the corresponding figures were 1.9 vs 2.7 new digital ulcers, respectively ( $p = 0.0351$ ). In both studies, patients on bosentan were less likely to develop multiple new digital ulcers during the study and took longer to develop each successive new digital ulcer than did those on placebo. The effect of bosentan on reduction of the number of new digital ulcers was more pronounced in patients with multiple digital ulcers.

No effect of bosentan on time to healing of digital ulcers was observed in either study.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetics of bosentan have mainly been documented in healthy subjects. Limited data in patients show that the exposure to bosentan in adult pulmonary arterial hypertension patients is approximately 2-fold greater than in healthy adult subjects.

In healthy subjects, bosentan displays dose- and time-dependent pharmacokinetics. Clearance and volume of distribution decrease with increased intravenous doses and increase with time. After oral administration, the systemic exposure is proportional to dose up to 500 mg. At higher oral doses,  $C_{max}$  and AUC increase less than proportionally to the dose.

### Absorption

In healthy subjects, the absolute bioavailability of bosentan is approximately 50% and is not affected by food. The maximum plasma concentrations are attained within 3–5 hours.

### Distribution

Bosentan is highly bound (> 98%) to plasma proteins, mainly albumin. Bosentan does not penetrate into erythrocytes.

A volume of distribution ( $V_{ss}$ ) of about 18 litres was determined after an intravenous dose of 250 mg.

### Biotransformation and elimination

After a single intravenous dose of 250 mg, the clearance was 8.2 L/h. The terminal elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) is 5.4 hours.

Upon multiple dosing, plasma concentrations of bosentan decrease gradually to 50%–65% of those seen after single dose administration. This decrease is probably due to auto-induction of metabolising liver enzymes. Steady-state conditions are reached within 3–5 days.

Bosentan is eliminated by biliary excretion following metabolism in the liver by the cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C9 and CYP3A4. Less than 3% of an administered oral dose is recovered in urine.

Bosentan forms three metabolites and only one of these is pharmacologically active. This metabolite is mainly excreted unchanged via the bile. In adult patients, the exposure to the active metabolite is greater than in healthy subjects. In patients with evidence of the presence of cholestasis, the exposure to the active metabolite may be increased.

Bosentan is an inducer of CYP2C9 and CYP3A4 and possibly also of CYP2C19 and the P-glycoprotein. *In vitro*, bosentan inhibits the bile salt export pump in hepatocyte cultures.

*In vitro* data demonstrated that bosentan had no relevant inhibitory effect on the CYP isoenzymes tested (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Consequently, bosentan is not expected to increase the plasma concentrations of medicinal products metabolised by these isoenzymes.

### Pharmacokinetics in special populations

Based on the investigated range of each variable, it is not expected that the pharmacokinetics of bosentan will be influenced by gender, body weight, race, or age in the adult population to any relevant extent. No pharmacokinetic data are available in children under 2 years.

#### *Children*

The pharmacokinetics of single and multiple oral doses of the film-coated tablet formulation of bosentan were studied in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension who were dosed on the basis of body weight (see section 5.1, AC-052-356 [BREATHE-3]). The exposure to bosentan decreased with time in a manner consistent with the known auto-induction properties of bosentan. The mean AUC (CV%) values of bosentan in paediatric patients treated with 31.25, 62.5 or 125 mg twice daily were 3,496 (49),

5,428 (79), and 6,124 (27) ng·h/mL, respectively, and were lower than the value of 8,149 (47) ng·h/mL observed in adult patients with pulmonary arterial hypertension receiving 125 mg twice daily. At steady state, the systemic exposures in paediatric patients weighing 10–20 kg, 20–40 kg and > 40 kg were 43%, 67% and 75%, respectively, of the adult systemic exposure.

In a second pharmacokinetic study (AC-052-365 [FUTURE 1]), 36 paediatric patients aged 2–11 years with PAH were treated at 2 and 4 mg/kg twice daily with the dispersible tablet. No dose proportionality was observed. Steady-state bosentan plasma concentrations were similar at oral doses of 2 and 4 mg/kg. The AUC<sub>τ</sub> was 3,577 ng·h/mL for 2 mg/kg twice daily and 3,371 ng·h/mL for 4 mg/kg twice daily. The average exposure to bosentan in paediatric patients was about half the exposure in adult patients at the 125 mg twice daily maintenance dose but showed a large overlap with the exposures in adults. Based on the findings in studies BREATHE-3 and FUTURE 1, it appears that the exposure to bosentan reaches a plateau at lower doses in paediatric patients than in adults, and that doses higher than 2 mg/kg twice daily will not result in greater exposure to bosentan in paediatric patients.

The consequences of these findings regarding hepatotoxicity are unknown. Gender and the concomitant use of intravenous epoprostenol had no significant effect on the pharmacokinetics of bosentan.

#### *Hepatic impairment*

In patients with mildly impaired liver function (Child-Pugh class A) no relevant changes in the pharmacokinetics have been observed. The steady-state AUC of bosentan was 9% higher and the AUC of the active metabolite, Ro 48-5033, was 33% higher in patients with mild hepatic impairment than in healthy volunteers.

The impact of moderately impaired liver function (Child-Pugh class B) on the pharmacokinetics of bosentan and its primary metabolite Ro 48-5033 was investigated in a study including 5 patients with pulmonary hypertension associated with portal hypertension and Child-Pugh class B hepatic impairment, and 3 patients with pulmonary arterial hypertension from other causes and normal liver function. In the patients with Child-Pugh class B liver impairment, the mean (95% CI) steady-state AUC of bosentan was 360 (212-613) ng·h/mL, i.e., 4.7 times higher, and the mean (95% CI) AUC of the active metabolite Ro 48-5033 was 106 (58.4-192) ng·h/mL, i.e., 12.4 times higher than in the patients with normal liver function (bosentan: mean [95% CI] AUC : 76.1 [9.07-638] ng·h/mL; Ro 48-5033: mean [95% CI] AUC 8.57 [1.28-57.2] ng·h/ml). Though the number of patients included was limited and with high variability, these data indicate a marked increase in the exposure to bosentan and its primary metabolite Ro 48-5033 in patients with moderate liver function impairment (Child-Pugh class B).

The pharmacokinetics of bosentan have not been studied in patients with Child-Pugh class C hepatic impairment. Tracleer is contra-indicated in patients with moderate to severe hepatic impairment, i.e., Child-Pugh class B or C (see section 4.3).

#### *Renal impairment*

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15–30 mL/min), plasma concentrations of bosentan decreased by approximately 10%. Plasma concentrations of bosentan metabolites increased about 2-fold in these patients as compared to subjects with normal renal function. No dose adjustment is required

in patients with renal impairment. There is no specific clinical experience in patients undergoing dialysis. Based on physicochemical properties and the high degree of protein binding, bosentan is not expected to be removed from the circulation by dialysis to any significant extent (see section 4.2).

### 5.3 Preclinical safety data

A 2-year carcinogenicity study in mice showed an increased combined incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas in males, but not in females, at plasma concentrations about 2 to 4 times the plasma concentrations achieved at the therapeutic dose in humans. In rats, oral administration of bosentan for 2 years produced a small, significant increase in the combined incidence of thyroid follicular cell adenomas and carcinomas in males, but not in females, at plasma concentrations about 9 to 14 times the plasma concentrations achieved at the therapeutic dose in humans. Bosentan was negative in tests for genotoxicity. There was evidence of a mild thyroid hormonal imbalance induced by bosentan in rats. However, there was no evidence of bosentan affecting thyroid function (thyroxine, TSH) in humans.

The effect of bosentan on mitochondrial function is unknown.

Bosentan has been shown to be teratogenic in rats at plasma levels higher than 1.5 times the plasma concentrations achieved at the therapeutic dose in humans. Teratogenic effects, including malformations of the head and face and of the major vessels, were dose dependent. The similarities of the pattern of malformations observed with other ET receptor antagonists and in ET knock-out mice indicate a class effect. Appropriate precautions must be taken for women of child-bearing potential (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).

In fertility studies in male and female rats at plasma concentrations 21 and 43 times, respectively, the expected therapeutic level in humans, no effects on sperm count, motility and viability, or on mating performance or fertility were observed, nor was there any adverse effect on the development of the pre-implantation embryo or on implantation.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

#### Tablet core:

Maize starch  
Pregelatinised starch  
Sodium starch glycollate  
Povidone  
Glycerol dibehenate  
Magnesium stearate

#### Film coat:

Hypromellose  
Glycerol triacetate  
Talc

Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)  
Ethylcellulose

## **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

## **6.3 Shelf life**

4 years

## **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30 °C.

## **6.5 Nature and contents of container**

PVC/PE/PVDC/aluminium-blisters containing 14 film-coated tablets.  
Cartons contain 14, 56 or 112 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

No special requirements for disposal.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower, 13th Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
United Kingdom

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS**

EU/1/02/220/001  
EU/1/02/220/002  
EU/1/02/220/003

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 15 May 2002

Date of renewal: 15 May 2012

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

September 2013

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/>.

### 1.6.2.2 製品特性概要 (欧州和訳)

#### 1. 医薬品の名称

Tracleer 62.5 mg フィルムコート錠

#### 2. 成分・含有量

1 錠中ボセンタン 62.5 mg を含有する (ボセンタン水和物として)。  
添加物については、6.1 節を参照のこと。

#### 3. 剤型

フィルムコート錠：

橙白色、円筒形、両面凸、フィルムコート錠、片面に“62.5”の刻印。

#### 4. 臨床上的特徴

##### 4.1 効能・効果

WHO 機能分類クラス III の症状を有する患者における運動機能及び症状の改善を目的とした肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療。有効性は以下の疾患で示されている。

- 原発性 (特発性及び遺伝性) 肺動脈性肺高血圧症
- 重大な間質性肺疾患を有しない強皮症に続発する肺動脈性肺高血圧症
- 先天性体肺短絡及びアイゼンメンゲル症候群に伴う肺動脈性肺高血圧症

WHO 機能分類クラス II の症状を有する肺動脈性肺高血圧症患者の一部でも改善が認められている (5.1 節参照)。

Tracleer には手指潰瘍を有する全身性強皮症患者において、新規手指潰瘍数の発現を減少させる効果も示されている (5.1 節参照)。

##### 4.2 用法・用量

###### 投与方法

Tracleer 錠は、朝夕に食事の有無と関係なく経口投与する。フィルムコート錠は水と一緒に服用する。

###### 用法

肺動脈性肺高血圧症

投与の開始及びモニタリングは、肺動脈性肺高血圧症の治療経験のある医師のみが行うこと。

成人

成人患者では、Tracleer 62.5 mg 1 日 2 回を開始用量として 4 週間投与し、その後、125 mg 1 日 2 回の維持用量に増量する。休薬後の再投与時も同様にする (4.4 節参照)。

### 小児患者

小児における対照試験において最適な維持用量は定義されていない。しかし、小児の薬物動態データから、小児におけるボセンタンの平均血漿中濃度は成人患者より低く、2 mg/kg (体重) 1日2回を上回る用量に増量しても、血漿中濃度が上昇しないことが示された (5.2 節参照)。これらの薬物動態所見から、小児では増量しても効果が高くなるとは考えられないが、増量により副作用の発現率が上昇する可能性も除外できない。2歳以上の小児に使用する場合、推奨される開始用量及び維持用量は2 mg/mL 朝夕投与とする。小児に2~4 mg/kg (体重) 1日2回で投与した場合の有効性/安全性の比率を比較する試験は実施されていない。

2歳未満の小児患者における臨床経験は限られている。

### *肺動脈性肺高血圧症の臨床的増悪が認められた場合の管理*

Tracleer を8週間以上 (目標用量を4週間以上) 投与しても、臨床症状の悪化が認められた場合 (6分間歩行距離が投与前の値よりも10%以上減少するなど)、他の治療法を検討すべきである。しかし、Tracleer を8週間投与しても効果が認められなかった患者であっても、4~8週間の追加投与で良好な効果が得られることがある。

Tracleer の投与開始後しばらくしてから (投与開始数ヵ月後) 臨床症状の悪化がみられた場合は、治療方法を見直すべきである。Tracleer 125 mg 1日2回の投与で十分な効果が得られない患者で、投与量を250 mg 1日2回に増量すると、運動機能がやや改善することがある。肝毒性が用量依存性であることを考慮に入れて、リスク/ベネフィットの評価を慎重に行うこと (4.4 及び 5.1 節参照)。

### *投与の中止*

肺動脈性肺高血圧症患者において Tracleer を突然中止した経験は限られている。急性のリバウンドは観察されていない。しかし、リバウンドにより臨床症状が悪化する可能性を避けるために、用量の漸減 (3~7日間投与量を半減) を検討すること。中止期間中は観察を十分に行うこと。Tracleer の投与を中止する場合は、他の治療法を導入しながら Tracleer を徐々に減量すること。

### 進行中の手指潰瘍を有する全身性強皮症

投与の開始及びモニタリングは、全身性強皮症の治療経験のある医師のみが行うこと。

### 成人

成人患者では、Tracleer 62.5 mg 1日2回を開始用量として4週間投与し、その後、125 mg 1日2回の維持用量に増量する。休薬後の再投与時も同様にする (4.4 節参照)。

この適用における対照試験での投与経験は6ヵ月間のみである (5.1 節参照)。

患者における治療効果や継続治療の必要性について、定期的に再評価すること。肝毒性が用量依存性であることを考慮に入れて、リスク／ベネフィットの評価を慎重に行うこと (4.4 及び 4.8 節参照)。

#### 小児集団

18歳未満の患者における安全性及び有効性データはない。本疾患を有する小児における Tracleer の薬物動態データは得られていない。

### 特殊な集団

#### *肝障害を有する患者*

Tracleer は、中等度～重度の肝機能障害を有する患者には禁忌である (4.3、4.4、5.2 節参照)。軽度の肝機能障害を有する患者 (Child-Pugh 分類 A) には、用量調節は必要ない (5.2 節参照)。

#### *腎障害を有する患者*

腎機能障害を有する患者に対する用量調節は必要ない。腎透析を受けている患者にも、用量調節は必要ない (5.2 節参照)。

#### *高齢患者*

65 歳以上の患者に対する用量調節は必要ない。

### 4.3 禁忌

- ボセンタン又は 6.1 節に記載されている添加物すべてに対する過敏症
- 中等度～重度 (Child-Pugh 分類 B 又は C) の肝障害 (5.2 節参照)
- 肝アミノトランスフェラーゼ [アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)] のベースライン値が、基準値上限の 3 倍を超える患者 (4.4 節参照)
- シクロスポリン A との併用 (4.5 節参照)
- 妊娠 (4.4 及び 4.6 節参照)
- 確実な避妊法を使用していない妊娠する可能性のある婦人 (4.4、4.5 及び 4.6 節参照)

### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

重症の肺動脈性肺高血圧症患者における Tracleer の有効性は確立していない。臨床状態が悪化している場合、この疾患の重症病期に対して推奨されている治療への移行 (エポプロステノールなど) を検討すること (4.2 節参照)。

WHO 機能分類クラス I の肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンのリスク／ベネフィットは、確立していない。

Tracleer の投与開始は、収縮期血圧が 85 mmHg 以上の場合に限られる。

既存の手指潰瘍に対する Tracleer の治療効果は示されていない。

### 肝機能

ボセンタンに関連する肝アミノトランスフェラーゼ [アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (AST 及び/又は ALT)] の上昇は、用量依存性である。肝酵素の変動は、ほとんど投与開始から 26 週間以内に発現するが、これ以降に発現することもある (4.8 節参照)。これらの上昇は、肝細胞からの胆汁酸塩排泄の競合的阻害によるものと考えられるが、まだ明らかにされていない他の機序が、肝機能障害の発現に関連していると考えられる。肝細胞内にボセンタンが蓄積することにより、細胞が溶解して重度の肝障害にいたる可能性や、免疫学的機序の可能性を除外することはできない。リファンピシン、グリベンクラミド、シクロスポリン A などの胆汁酸塩の輸送ポンプ機能 (BSEP) を阻害する薬剤をボセンタンと併用投与すると、肝機能障害のリスクが増大する可能性がある (4.3 及び 4.5 節参照)。ただし、データは限られている。

肝酵素の検査は、投与の開始前並びに開始後は毎月行うこと。さらに、用量を増量した2週間後にも検査を行うこと。

#### ALT/AST 上昇の場合の推奨

| ALT/AST レベル  | 推奨される投与方法とモニタリング  |
|--------------|---|
| >3 及び ≤5×ULN | 2 回目の検査でこのような結果が確認された場合は、減量して投与を継続するか、投与を中止するかを個別に判断する (4.2 節参照)。その後は少なくとも2週間毎に肝酵素を測定し、投与前の値に回復した場合は、下記に従い、投与の継続又は再投与を検討する。 |
| >5 及び ≤8×ULN | 2 回目の検査でこのような結果が確認された場合は、投与を中止する。その後、少なくとも2週間毎に肝酵素を測定し、投与前の値に回復した場合は下記に従い再投与を検討する。  |
| >8×ULN       | 投与を中止する。再投与は行わない。   |

肝障害の臨床症状 [悪心 (nausea)、嘔吐 (vomiting)、発熱 (fever)、腹痛 (abdominal pain)、黄疸 (jaundice)、異常な嗜眠 (lethargy) 又は疲労 (fatigue)、インフルエンザ様症候群 ((関節痛 (arthralgia)、筋肉痛 (myalgia)、発熱 (fever)))] がみられる場合は、**投与を中止し再投与は行わない。**

#### 投与の再開

Tracleer 投与の再開は、Tracleer 投与によるベネフィットがリスクを上回ると考えられ、肝酵素が投与前の値の範囲内である場合にのみ検討すること。肝臓専門医に助言を求めることが望ましい。再投与は4.2 節に詳述した指針に従って行うこと。**肝酵素の検査は、投与再開後3日以内、その2週間後、その後は上記の推奨に従って行うこと。**

ULN = 基準値上限

#### ヘモグロビン濃度

ボセンタン投与により、ヘモグロビン濃度が用量依存的に低下した (4.8 節参照)。プラセボ対照試験において、ボセンタンに関連するヘモグロビン濃度の低下は進行性ではなく、投与開始4～12週間後に安定した。ヘモグロビン濃度は、投与開始前、投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は年4回検査することが推奨される。臨床的に重大なヘモグロビン濃度の低下が認められた場合は、原因の特定及び特別な治療の必要性を検討するための詳細な評価と検査を行うこと。市販後調査期間に赤血球輸血を要する貧血が報告されている (4.8 節参照)。

#### 妊娠する可能性のある婦人への投与

Tracleer はホルモン避妊薬を無効にする可能性があり、妊娠により肺高血圧が悪化するリスク及び動物において催奇性が認められる。

- Tracleer は、確実な避妊が実施され、投与前の妊娠検査の結果が陰性でない限り、妊娠する

可能性のある婦人に投与してはならない。

- Tracleer 投与中は、ホルモン避妊薬を単独の避妊法としない。Tracleer 投与中は、妊娠を早期発見するために妊娠検査を毎月行うことが推奨される。

詳細な情報については 4.5 及び 4.6 節参照。

### 肺静脈閉塞性疾患

肺静脈閉塞性疾患の患者に血管拡張剤（主にプロスタサイクリン）が投与された時に、肺水腫が報告されている。したがって、肺動脈性肺高血圧症患者に Tracleer を投与し、肺水腫の徴候が発現した場合は、肺静脈閉塞性疾患が関連する可能性を考慮すべきである。肺静脈閉塞性疾患の疑いのある患者に Tracleer を投与し、市販後調査期間に肺水腫が報告された例は稀である。

### 併発する左室不全を有する肺動脈性肺高血圧症患者

肺高血圧症及び併発する左室機能不全を有する患者を対象とした試験は実施されていない。しかし、プラセボ対照試験（AC-052-301/302 [ENABLE 1&2] 試験）において、重症の慢性心不全患者 1,611 例（ボセンタン投与患者 804 例、プラセボ投与患者 807 例）に対し平均 1.5 年間の治療が行われた。本試験では、ボセンタン投与開始後 4～8 週間に慢性心不全による入院加療の頻度が上昇したが、これは体液貯留（fluid retention）の結果であった可能性がある。本試験では、体液貯留の徴候として、早期の体重増加、ヘモグロビン濃度の低下及び下肢浮腫（leg oedema）の頻度増加が認められた。本試験の終了時には、ボセンタン投与患者とプラセボ投与患者の間で、心不全に対する入院加療又は死亡率における差はなかった。したがって、特に患者が重症の収縮機能障害（systolic dysfunction）を合併している場合は、体液貯留の徴候（体重増加など）の有無をモニタリングすることが推奨される。このような徴候が発現した場合は、利尿剤の投与を開始するか、投与している利尿剤の投与量を増量する。Tracleer の投与開始前に体液貯留が認められた患者では、利尿剤の投与を検討すること。

### HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症

HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症を有し、抗レトロウイルス薬を投与されている患者への臨床試験での Tracleer の使用経験は限られている（5.1 節参照）。健康成人を対象としたボセンタンとロピナビル+リトナビルの相互作用試験では、ボセンタンの血漿中濃度が上昇し、投与開始後 4 日間で最高値に達した（4.5 節参照）。リトナビルブーストプロアテーゼ阻害薬の投与が必要な患者で Tracleer の投与を開始する場合は、患者の Tracleer に対する忍容性を慎重にモニタリングし、投与初期には低血圧リスクと肝機能検査値に特に注意を払うこと。抗レトロウイルス薬とボセンタンの併用時には、長期的な肝毒性及び血液学的有害事象のリスクが上昇する可能性が除外できない。ボセンタンには CYP450 誘導作用に関連する相互作用の可能性があり（4.5 節参照）、抗レトロウイルス薬の有効性に影響を及ぼす可能性があるため、このような患者については、HIV 感

染に関する慎重なモニタリングが必要である。

#### 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に続発する肺高血圧症

重症の COPD (GOLD の重症度分類でステージ III) に続発する肺高血圧症を有する患者 11 例を対象とした探索的、非対照、12 週間試験において、ボセンタンの安全性及び忍容性を検討した。分時換気量増加と酸素飽和度低下が認められ、最もよくみられた有害事象は呼吸困難 (dyspnoea) で、ボセンタン投与中止により回復した。

#### 他の薬剤との併用投与

Tracleer とシクロスポリン A の併用投与は禁忌である (4.3 及び 4.5 節参照)。

Tracleer とグリベンクラミド、フルコナゾール及びリファンピシンの併用投与は推奨されない。詳細については 4.5 節参照。CYP3A4 阻害剤及び CYP2C9 阻害剤の両剤との併用投与は、避けるべきである (4.5 節参照)。

### 4.5 他の薬剤との相互作用

ボセンタンは、チトクローム P450 (CYP) アイソザイム CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導剤である。*In vitro* データでは、CYP2C9 の誘導も示唆されている。このため、これらのアイソザイムによって代謝される物質の血漿中濃度は、Tracleer を併用投与すると、低下することがある。したがって、これらのアイソザイムの代謝によって薬剤の有効性が変化する可能性を考慮する必要がある。Tracleer との併用投与の開始後や、併用中に Tracleer の用量を変更したり、Tracleer の併用を中止する場合は、これら薬剤の用量を調節する必要があると考えられる。

ボセンタンは、CYP2C9 及び CYP3A4 によって代謝される。これらアイソザイムが阻害されることにより、ボセンタンの血漿中濃度が上昇する可能性がある (ケトコナゾールの項参照)。CYP2C9 阻害剤がボセンタンの濃度に及ぼす影響を検討する試験は実施されていない。併用する場合は、慎重に行うこと。

**フルコナゾールと CYP2C9 及び CYP3A4 阻害剤:** 主に CYP2C9 を阻害し、CYP3A4 もある程度阻害するフルコナゾールと併用投与すると、ボセンタンの血漿中濃度が大幅に上昇する可能性がある。フルコナゾールとの併用投与は推奨されない。同様の理由で、ボセンタンと強力な CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビルなど) 及び CYP2C9 阻害剤 (ボリコナゾールなど) 両剤と Tracleer の併用投与は推奨されない。

**シクロスポリン A:** Tracleer とシクロスポリン A (カルシニューリン阻害剤) の併用投与は、禁忌である (4.3 節参照)。実際に、併用投与時のボセンタンの初期トラフ濃度は、ボセンタン単独投与後より約 30 倍高かった。定常状態におけるボセンタンの血漿中濃度は、ボセンタン単独投与の場合よりも 3~4 倍高かった。この相互作用の機序は、シクロスポリンが輸送タンパク質を介した

ボセンタンの肝細胞への取り込みを阻害するためである可能性が高いと考えられる。シクロスポリン A (CYP3A4 の基質) の血中濃度は、約 50%低下した。これはボセンタンによる CYP3A4 誘導によるものと考えられる。

タクロリムス、シロリムス: タクロリムス又はシロリムスを Tracleer と併用投与した臨床試験は実施されていないが、シクロスポリン A と併用投与した場合と同様に、タクロリムス又はシロリムスを併用投与すると、ボセンタンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。Tracleer の併用投与によりタクロリムス又はシロリムスの血漿中濃度が低下する可能性がある。したがって、Tracleer とタクロリムス又はシロリムスの併用投与は行うべきではない。併用投与が必要な患者については、Tracleer による有害事象、及びタクロリムス又はシロリムスの血漿中濃度を厳密にモニタリングすること。

グリベンクラミド: ボセンタン 125 mg 1 日 2 回を 5 日間併用投与すると、グリベンクラミド (CYP3A4 基質) の血漿中濃度が 40%低下し、血糖降下作用が大幅に低下した。ボセンタンの血漿中濃度も 29%低下した。また、併用投与した患者において、肝酵素上昇の発現率上昇が認められた。グリベンクラミド及びボセンタンは、胆汁酸塩の輸送ポンプを阻害するため、肝酵素が上昇すると考えられる。このような併用投与は行わないこと。他のスルホニル尿素系薬剤との薬物相互作用に関するデータはない。

リファンピシン: 健康成人 9 例に、強力な CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシンとボセンタン 125 mg 1 日 2 回 7 日間を併用したところ、ボセンタンの血漿中濃度が 58%低下し、約 90%低下した例も認められた。したがって、リファンピシンを併用すると、ボセンタンの有効性が大幅に低下することが予想される。リファンピシンと Tracleer の併用投与は推奨されない。他の CYP3A4 誘導剤 (カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、セントジョーンズワートなど) に関するデータは得られていないが、このような薬剤との併用投与により、ボセンタンの全身曝露量が減少することが予想され、臨床的に重大な有効性の低下の可能性は除外できない。

ロピナビル+リトナビル (及び他のリトナビルブーストプロテアーゼ阻害薬): 健康成人にボセンタン 125 mg 1 日 2 回とロピナビル+リトナビル 400+100 mg 1 日 2 回を 9.5 日間併用投与したところ、ボセンタンの初期トラフ濃度がボセンタン単剤投与時と比較して 48 倍高かった。併用投与 9 日目におけるボセンタンの血漿中濃度は、ボセンタン単剤投与時の約 5 倍高かった。この相互作用の機序としては、リトナビルが輸送タンパク質を介した肝細胞への取り込み及び CYP3A4 を阻害するため、ボセンタンのクリアランスが低下すると考えられる。ロピナビル+リトナビル又は他のリトナビルブーストプロテアーゼ阻害薬と併用投与する場合は、患者の Tracleer に対する忍容性をモニタリングすること。

9.5 日間のボセンタンとの併用後、ロピナビル+リトナビルの血漿中曝露量は臨床的に重要ではない程度の減少を示した (それぞれ約 14%及び 17%)。しかし、ボセンタンによる完全な誘導にはい

たっていないと考えられるため、プロアテゼ阻害薬の濃度がさらに低下する可能性は除外できない。HIV 療法に対する適切なモニタリングを行うことが推奨される。他のリトナビルブリストプロアテゼ阻害薬についても同様の影響が予想される (4.4 節参照)。

**その他の抗レトロウイルス薬:** データ不足により、他の抗レトロウイルス薬に関する提言はできない。ただし、ネビラピンには顕著な肝毒性があり、ボセンタンの肝毒性とともに蓄積する可能性があるため、併用投与は行わないこと。

**ホルモン避妊薬:** ノルエチステロン 1 mg + エチニルエストラジオール 35 µg を含む経口避妊薬の単回投与とボセンタン 125 mg 1 日 2 回 7 日間投与を併用すると、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの曝露量 (AUC) がそれぞれ 14% 及び 31% 減少した。しかし、個々の被験者における曝露量の減少率はそれぞれ 56% 及び 66% であった。したがって、ホルモン避妊薬は、投与経路 (経口、注射、経皮吸収及び埋め込み型) に関わらず、単独では確実な避妊法とはみなされない (4.4 及び 4.6 節参照)。

**ワルファリン:** ボセンタン 500 mg 1 日 2 回、6 日間の併用投与により、S-ワルファリン (CYP2C9 の基質) 及び R-ワルファリン (CYP3A4 の基質) の血漿中濃度がそれぞれ 29% 及び 38% 低下した。肺動脈性肺高血圧症患者にワルファリンとボセンタンを併用投与した臨床経験では、INR とワルファリンの用量 (ベースラインと臨床試験終了時の比較) に臨床的に重大な変動はみられなかった。また、INR の変動や有害事象により試験期間中にワルファリンの用量を変更した頻度は、ボセンタン投与患者及びプラセボ投与患者で同程度であった。ボセンタンの投与開始時に、ワルファリン及び類似の経口抗凝固薬の用量調節は必要ないが、特にボセンタンの投与開始時及び増量時には INR のモニタリングを慎重に行うことが推奨される。

**シンバスタチン:** ボセンタン 125 mg 1 日 2 回、5 日間の併用投与により、シンバスタチン (CYP3A4 の基質) 及びその活性 β-ヒドロキシ酸代謝物の血漿中濃度が、それぞれ 34% 及び 46% 低下した。ボセンタンの血漿中濃度は、シンバスタチンの併用による影響は受けない。コレステロール値のモニタリングを行い、必要な用量調節を検討すること。

**ケトコナゾール:** ボセンタン 62.5 mg 1 日 2 回 6 日間と強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを併用すると、ボセンタンの血漿中濃度が約 2 倍に上昇した。Tracleer の用量調節は不要である。In vivo 試験では明らかにされていないが、他の強力な CYP3A4 阻害剤 (イトラコナゾール及びリトナビルなど) との併用においても、ボセンタン血漿中濃度は同様に上昇すると考えられる。しかし、CYP3A4 阻害剤との併用は、CYP2C9 での代謝能力が低い患者においては、ボセンタンの血漿中濃度がより上昇し、有害事象が発現する可能性がある。

**エポプロステノール:** 試験 (AC-052-356、BREATHE-3) で得られたデータは少ないが、ボセンタン及びエポプロステノールを併用投与した小児患者 10 例において、単回投与及び反復投与後のボセンタンの C<sub>max</sub> 及び AUC 値はエポプロステノールの持続点滴投与の有無に関わらず、同程度で

あった (5.1 節参照)。

シルデナフィル：健康成人にボセンタン 125 mg 1 日 2 回 (定常状態) とシルデナフィル 80 mg 1 日 3 回 (定常状態) を 6 日間併用投与したところ、シルデナフィル及びボセンタンの AUC がそれぞれ 63%減少及び 50%増加した。併用投与する場合には慎重に行うこと。

ジゴキシン：ボセンタン 500 mg 1 日 2 回、7 日間の併用投与により、ジゴキシンの AUC、C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> がそれぞれ 12%、9%、23%減少した。この相互作用の機序は、P-糖蛋白の誘導によると考えられるが、臨床には特に重要ではない。

#### 4.6 生殖能、妊娠及び授乳

##### 妊娠

動物を用いた試験において、生殖毒性が認められている (催奇形性、胎児毒性、5.3 節参照)。妊娠している婦人における Tracleer の使用に関する確実なデータはない。ヒトに対する潜在的な危険性は不明である。Tracleer は、妊娠には禁忌である (4.3 節参照)。

##### 妊娠可能な婦人における使用

妊娠する可能性のある婦人に対しては、Tracleer の投与を開始する前に、妊娠していないことを確認し、確実な避妊法について適切な指導を行い、確実な避妊法が開始されたことを確認すること。患者及び処方医師は、薬物動態学的相互作用により、Tracleer がホルモン避妊薬を無効にする可能性があることに注意すること (4.5 節参照)。したがって、妊娠する可能性のある婦人は、ホルモン避妊薬 (経口、注射、経皮吸収、埋め込み型避妊薬) を単独の避妊法として使用するのではなく、他の確実な避妊法を併用又は代替の避妊法として使用すること。個々の患者に避妊法に関してどのような指導をするべきか不明な場合は、婦人科医と相談することが推奨される。Tracleer 投与中は、ホルモン避妊薬が無効になる可能性があることと、妊娠により肺高血圧が大幅に悪化するリスクがあることを考慮し、Tracleer の投与期間中は、妊娠を早期発見するために妊娠検査を毎月行うことが推奨される。

##### 授乳

ボセンタンが、ヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。Tracleer を服用中の授乳は推奨されない。

##### 生殖能

ラットを用いた生殖試験により、精子パラメータ及び生殖能に影響は認められなかった (5.3 節参照)。

#### 4.7 自動車の運転及び機械の操作能力に対する影響

自動車の運転及び機械の操作能力に対する Tracleer の直接的な影響に関する特別な試験は実施されていない。しかし、Tracleer により高血圧が発現することがあるので、浮動性めまい又は失神が自動車の運転及び機械の操作に影響を及ぼす可能性がある。

#### 4.8 好ましくない作用

さまざまな適応症を対象としたプラセボ対照試験 20 試験において、合計 2,486 例にボセンタン 100～2000 mg/日、1,838 例にプラセボを投与した。平均投与期間は 45 週間であった。副作用はボセンタン投与患者の 1%以上、プラセボ投与患者の 0.5%以上の頻度で発現した事象と定義した。最もよくみられた副作用は、頭痛 (headache) (11.5%)、浮腫 (oedema) / 体液貯留 (fluid retention) (13.2%)、肝機能異常 (abnormal liver function test) (10.9%)、及び貧血 (anaemia) / ヘモグロビン減少 (haemoglobin decrease) (9.9%) であった。ボセンタンの投与により、用量依存的な肝酵素上昇とヘモグロビン濃度低下が認められた (4.4 節「特別な警告及び使用上の注意」参照)。

ボセンタンのプラセボ対照試験 20 試験及び市販後の使用経験で発現した副作用を、以下のように頻度で分類した。

Very common ( $\geq 1/10$ )、Common ( $\geq 1/100$ 、 $< 1/10$ )、uncommon ( $\geq 1/1,000$ 、 $< 1/100$ )、rare ( $\geq 1/10,000$ 、 $< 1/1,000$ )、very rare ( $< 1/10,000$ )、not known (入手したデータから推定できず)。

副作用は、頻度分類毎に重症度の高いものから順に記載した。データセット全体で認められた副作用と承認された適応で認められた副作用の間に臨床的に重要な差はみられなかった。

| 器官別大分類  | 頻度          | 副作用   |
|---|-------------|---|
| 血液およびリンパ系障害<br>(Blood and lymphatic system disorders) | Common      | 貧血 (Anaemia)、ヘモグロビン減少 (haemoglobin decrease) (4.4 節参照)  |
|   | 不明          | 赤血球輸血を要する貧血 (Anaemia) 又はヘモグロビン減少 (haemoglobin decreases) <sup>1</sup>                             |
|   | Uncommon    | 血小板減少症 (Thrombocytopenia) <sup>1</sup>  |
|   | Uncommon    | 好中球減少症 (Neutropenia)、白血球減少症 (leukopenia) <sup>1</sup>   |
| 免疫系障害 (Immune system disorders)                       | Common      | 過敏症反応 (Hypersensitivity reaction) (皮膚炎 (dermatitis)、そう痒症 (pruritus) 及び発疹 (rash) を含む) <sup>2</sup> |
|   | Rare        | アナフィラキシー (Anaphylaxis) 及び / 又は血管浮腫 (angioedema) <sup>1</sup>                                      |
| 神経系障害 (Nervous system disorders)                      | Very common | 頭痛 (Headache) <sup>3</sup>  |
|   | Common      | 失神 (Syncope) <sup>1,4</sup>   |
| 心臓障害 (Cardiac disorders)                              | Common      | 動悸 (Palpitations) <sup>1,4</sup>  |

|  |             |   |
|--|-------------|---|
| 血管障害 (Vascular disorders)  | Common      | 潮紅 (Flushing)   |
|  | Common      | 低血圧 (Hypotension) <sup>1,4</sup>                              |
| 胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)  | Common      | 胃食道逆流性疾患 (Gastroesophageal reflux disease)、下痢 (Diarrhoea)     |
| 肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)   | Very common | 肝機能検査異常 (Abnormal liver function test) (4.4 節参照)              |
|  | Uncommon    | 肝炎 (hepatitis) 及び/又は黄疸 (jaundice) に伴うアミノトランスフェラーゼ上昇 (4.4 節参照) |
|  | Rare        | 肝硬変 (Liver cirrhosis)、肝不全 (liver failure) <sup>1</sup>        |
| 皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous Disorders)                            | Common      | 紅斑 (Erythema)   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 (General disorders and administration site conditions) | Very common | 浮腫 (Oedema) 又は体液貯留 (fluid retention) <sup>5</sup>             |

<sup>1</sup> 市販後の使用経験から得られたデータ。頻度はプラセボ対照臨床試験データの統計的モデリングに基づく。

<sup>2</sup> 過敏症反応はボセンタン投与患者の 9.9%、プラセボ投与患者の 9.1%で報告された。

<sup>3</sup> 頭痛はボセンタン投与患者の 11.5%、プラセボ投与患者の 9.8%で報告された。

<sup>4</sup> これらの副作用は基礎疾患に関連する可能性もある。

<sup>5</sup> 浮腫 (oedema) 又は体液貯留 (fluid retention) はボセンタン投与患者の 13.2%、プラセボ投与患者の 10.9%で報告された。

市販後調査期間中に、複数の併存疾患を有し、薬物治療を受けている患者において、Tracleer の長期投与後に原因不明の肝硬変が稀に認められた。稀ではあるが、肝不全の報告もある。このような症例があることから、Tracleer 投与期間中は肝機能検査を毎月確実に実施することの重要性を示している (4.4 節参照)。

### 小児集団

肺動脈性肺高血圧症を有する小児患者を対象とした非対照試験 (AC-052-356 [BREATHE-3]、AC-052-365 [FUTURE 1])

本試験対象集団 (BREATHE-3 : n = 19、ボセンタン 2 mg/kg 1 日 2 回、投与期間 12 週間 ; FUTURE 1 : n = 36、ボセンタン 2 mg/kg 1 日 2 回を 4 週間投与後、4 mg/kg 1 日 2 回に増量、投与期間 12 週間) における安全性プロファイルは、肺動脈性肺高血圧症の成人患者を対象としたピボタル試験と同様であった。BREATHE-3 試験で最もよくみられた有害事象は潮紅 (flushing) (21%)、頭痛 (headache) 及び肝機能検査異常 (abnormal liver function test) (各 16%) であった。FUTURE 1 試験で最もよくみられた有害事象は、感染 (infection) (33%) 及び腹痛/腹部不快感 (abdominal pain/discomfort) (19%) であった。FUTURE 1 試験では肝酵素上昇は認められなかった。

### 臨床検査異常

### 肝機能検査異常

臨床プログラムにおいて、肝アミノトランスフェラーゼの用量依存性の上昇はおおむね投与開始後 26 週間以内に発現し、徐々に進展するが、多くは無症候性であった。市販後調査期間中の肝硬変 (liver cirrhosis) 及び肝不全 (liver failure) の報告は稀であった。

この有害作用の機序は明らかではない。肝アミノトランスフェラーゼの上昇は、維持用量での Tracleer の投与継続中、又は用量減量後に自然に回復すると考えられるが、休薬又は中止が必要な場合もある (4.4 節参照)。

プラセボ対照試験 20 試験において、肝アミノトランスフェラーゼの基準値上限の 3 倍以上の上昇が、ボセンタン投与患者の 11.2%、プラセボ投与患者の 2.4% で認められた。基準値上限の 8 倍以上の上昇は、ボセンタン投与患者の 3.6%、プラセボ投与患者の 0.4% で認められた。ボセンタン投与患者の 0.2% (5 例) 及びプラセボ投与患者の 0.3% (6 例) でビリルビン上昇 (基準値上限の 2 倍以上) を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇が認められたが、胆管閉塞の徴候は認められなかった。

### ヘモグロビン

ボセンタン投与患者の 8.0%、プラセボ投与患者の 3.9% でヘモグロビン濃度がベースライン値から 10 g/dL 未満に低下した (4.4 節参照)。

### 副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いを報告することは重要である。それにより薬剤のベネフィット／リスクバランスのモニタリングが継続される。下記の全国報告システムを介して副作用の疑いを報告するよう医療従事者に依頼する。

#### 英国

イエローカード副作用報告システム

ウェブサイト : [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard)

#### アイルランド

ファーマコビジランスセクション

アイルランド医薬品委員会

Kevin O'Malley House

Earlsfort Centre

Earlsfort Terrace

IRL-ダブリン 2

電話番号 : +353 1 6764971

ファックス : +353 1 6762517

ウェブサイト : [www.imb.ie](http://www.imb.ie)

Eメール : [imbpharmacovigilance@imb.ie](mailto:imbpharmacovigilance@imb.ie)

#### マルタ

副作用報告

医薬品局

Post-Licensing Directorate

203 Level 3, Rue D'Argens

GZR-1368 Gzira

ウェブサイト : [www.medicinesauthority.gov.mt](http://www.medicinesauthority.gov.mt)

Eメール : [postlicensing.medicinesauthority@gov.mt](mailto:postlicensing.medicinesauthority@gov.mt)

## 4.9 過量投与

ボセンタンは健康成人に最大 2400 mg が単回投与され、肺高血圧症以外の患者に最大 2000 mg/日が 2 ヶ月間投与された。最もよくみられた副作用は、軽度～中等度の頭痛 (headache) であった。

大量の過量投与は、重大な低血圧を起こす可能性があり、心血管管理を必要とすることがある。市販後調査期間中に、青年期の男性患者 1 例が Tracleer 10,000 mg を服用したとの過量投与の報告があった。男性患者に、悪心 (nausea)、嘔吐 (vomiting)、低血圧 (hypotension)、浮動性めまい (dizziness)、発汗 (sweating)、霧視 (blurred vision) が発現した。患者は血圧管理により、24 時間以内に完全に回復した。注：ボセンタンは透析によって除去されない。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1 薬力学の特性

薬効分類：その他の抗高血圧薬、ATC コード：C02KX01

#### 作用機序

ボセンタンは、エンドセリン A 受容体及び B 受容体 (ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub>) の両受容体に親和性を持つ非選択的エンドセリン受容体拮抗剤 (ERA) である。ボセンタンは、肺及び全身血管抵抗をともに減少させ、その結果心拍数の上昇を伴わずに心拍出量を増大させる。

神経ホルモンエンドセリン-1 (ET-1) は、最も強力な血管収縮物質の一つであり、線維症、細胞増殖、心肥大、及びリモデリングを促進する。また、炎症誘発性を有している。これらの作用は、内皮及び平滑筋細胞に存在する ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体に結合するエンドセリンによって介在される。組織及び血漿におけるエンドセリン-1 濃度は、肺動脈性肺高血圧症、強皮症、急性及び慢性心不全、心筋虚血、全身性高血圧及びアテローム性動脈硬化症などの心血管障害及び結合組織疾患において上昇し、これらの障害や疾患の病因としてエンドセリン-1 が何らかの役割を果たしていることが示唆される。肺動脈性肺高血圧症及び心不全において、エンドセリン受容体拮抗作用が欠如している状態では、エンドセリン-1 濃度の上昇が疾患の重症度及び予後に強い相関性を示す。

ボセンタンは、ET-1 及びその他のエンドセリンペプチドが ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 両受容体に結合するのを競合的に阻害する。ET<sub>B</sub> 受容体 (K<sub>i</sub>=38~730 nM) より ET<sub>A</sub> 受容体 (K<sub>i</sub>=4.1~43 nM) に対する親和性の方がやや高い。ボセンタンは、エンドセリン受容体に特異的に拮抗し、他の受容体には結合しない。

#### 有効性

##### 動物モデル

肺動脈性肺高血圧症モデル動物において、ボセンタンの長期経口投与により、肺血管抵抗が減少し、肺血管の肥厚及び右室肥大が消失した。肺線維症モデル動物モデルにおいて、ボセンタンは肺におけるコラーゲン沈着を減少させた。

#### *肺動脈性肺高血圧症を有する成人患者における有効性*

WHO 機能分類クラス III～IV の肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症又は主に強皮症に伴う肺高血圧症）患者 32 例（AC-052-351 試験）及び 213 例（AC-052-352、BREATHE-1 試験）を対象とした無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験 2 試験が実施された。ボセンタンを 62.5 mg 1 日 2 回で 4 週間投与した後、維持用量として AC-052-351 試験では 125 mg 1 日 2 回、AC-052-352 試験では 125 mg 1 日 2 回投与及び 250 mg 1 日 2 回で投与された。

ボセンタンは患者に投与中の薬剤に追加して投与した。投与中の薬剤として、抗凝固剤、血管拡張剤（カルシウム拮抗薬など）、利尿薬、酸素、及びジゴキシンが併用投与されたが、エポプロステノールは併用しなかった。対照群には、投与中の薬剤にプラセボを追加投与した。

各試験の主要評価項目は、AC-052-351 試験では投与 12 週目、AC-052-352 試験では投与 16 週目における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化であった。両試験において、ボセンタンの投与により、運動機能の有意な改善が認められた。各試験の主要評価項目である 6 分間歩行距離のプラセボ補正後のベースラインからの変化量は、それぞれ 76 m（ $p = 0.02$ , t 検定）及び 44 m（ $p = 0.0002$ , Mann-Whitney U 検定）であった。125 mg 1 日 2 回投与と 250 mg 1 日 2 回投与の 2 群間に、統計的な有意差は認められなかったが、250 mg 1 日 2 回投与群では運動機能が改善する傾向がみられた。

歩行距離の改善は投与 4 週目に認められ、投与 8 週目には著明な変化がみられた。歩行距離の改善は、二重盲検治療を 28 週間受けた部分集団では 28 週目まで持続した。

これらのプラセボ対照試験 2 試験において、ボセンタン 125mg 1 日 2 回投与群に割り付けられた患者 95 例の歩行距離、WHO 機能分類及び呼吸困難における変化をレトロスペクティブに分析したところ、投与 8 週目で 66 例は改善、22 例は不変、7 例は悪化していた。投与 8 週目に不変であった 22 例中 6 例は投与 12 又は 16 週目にベースラインと比較して改善していたが、4 例は悪化していた。投与 8 週目に悪化していた 7 例中 3 例は投与 12 又は 16 週目にベースラインより改善したが、4 例は悪化した。

血行動態の侵襲的な検査は AC-052-351 試験でのみ実施された。ボセンタン投与により、肺動脈圧、肺血管抵抗及び平均右心房圧が有意に低下し、これに伴い心係数が有意に増加した。

ボセンタンの投与により肺動脈性肺高血圧症の症状の軽減が認められた。ボセンタン投与患者において、歩行試験中の呼吸困難指数の改善がみられた。AC-052-352 試験における投与開始前の WHO 機能分類は、患者 213 例中 92%がクラス III、8%がクラス IV であった。ボセンタン投与に

より患者の 42.4% (プラセボは 30.4%) で WHO 機能分類の改善が認められた。両試験期間中における WHO 機能分類の全体的な変化は、ボセンタン投与患者の方がプラセボ投与患者よりも有意に良好であった。28 週目のボセンタン投与患者における臨床症状の悪化率は、プラセボ投与患者に比して有意に低下した (それぞれ 10.7% 及び 37.1%、 $p = 0.0015$ )。

無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験 (AC-052-364 [EARLY]) では、WHO 機能分類クラス II の肺動脈性肺高血圧症患者 185 例 (ベースラインの 6 分間歩行距離は平均 435 m) に、ボセンタン 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間投与後、ボセンタン 125 mg 1 日 2 回 ( $n = 93$ ) 又はプラセボ ( $n = 92$ ) を 6 ヶ月間投与した。組み入れた患者は肺動脈性肺高血圧症が未治療の患者 ( $n = 156$ ) 又はシルデナフィルを安定用量で投与されている患者 ( $n = 29$ ) のいずれかであった。主要評価項目は、肺血管抵抗 (PVR) 及び 6 分間歩行距離のベースラインから 6 ヶ月目までの変化率 (プラセボとの比較) であった。以下の表に治験実施計画書で規定された解析の結果を示す。

|                          | 肺血管抵抗 (PVR)<br>(dyn.sec/cm <sup>5</sup> ) |                 | 6 分間歩行距離 (m)   |                 |
|--------------------------|---|-----------------|----------------|-----------------|
|                          | プラセボ<br>(n=88)                            | ボセンタン<br>(n=80) | プラセボ<br>(n=91) | ボセンタン<br>(n=86) |
| ベースライン (BL) の平均値<br>(SD) | 802 (365)                                 | 851 (535)       | 431 (92)       | 443 (83)        |
| BL からの平均変化量 (SD)         | 128 (465)                                 | -69<br>(475)    | -8 (79)        | 11 (74)         |
| 治療効果                     | -22.6%                                    |                 | 19             |                 |
| 95%信頼区間                  | -34, -10                                  |                 | -4, 42         |                 |
| P 値                      | < 0.0001                                  |                 | 0.0758         |                 |

PVR = 肺血管抵抗性

ボセンタン投与により、プラセボに比して臨床症状の悪化率の低下が認められた (相対リスク減少率 77%、95%信頼区間 20%~94%、 $p = 0.0114$ )。臨床症状の悪化率は、症状の悪化、肺動脈性肺高血圧症による入院及び死亡を総合的に評価した。治療効果は、症状悪化の改善で評価した。肺動脈性肺高血圧症の悪化による入院は、ボセンタン投与群の 1 例、プラセボ投与群の 3 例で認められた。6 ヶ月間の二重盲検期間中の死亡は各群 1 例ずつであり、生存率に関する結論は得られなかった。

EARLY 試験の二重盲検期でボセンタン投与あるいは非盲検延長期でプラセボからボセンタン投与に移行した全 173 例から長期データが得られた。ボセンタンの平均曝露期間は  $3.6 \pm 1.8$  年 (最長 6.1 年) で、患者の 73% が少なくとも 3 年間、62% が少なくとも 4 年間のボセンタン治療を受けていた。患者はオープンラベル期で必要に応じて追加の PAH 治療を受けることができた。大部分の患者 (61%) が特発性/家族性肺動脈性肺高血圧症と診断された。患者の 78% で WHO 機能分類クラス II が維持された。生存率の Kaplan-Meier 推定値は、投与開始 3 年後に 90%、4 年後に 85% であった。同じ時点で PAH 悪化 (死亡、肺移植、心房中隔裂開術あるいはプロスタノイドの静注又は皮下注開始として定義) が認められなかった患者は、それぞれ 88%、79% であった。二重盲

検期のプラセボ投与及び非盲検期に開始した他剤の影響は不明である。

プロスペクティブ、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (AC-052-405 [BREATHE-5]) では、先天性心疾患に伴うアイゼンメンゲル症候群に関連する WHO 機能分類クラス III の肺動脈性肺高血圧症を有する患者を対象に、ボセンタン 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間投与後、ボセンタン 125 mg 1 日 2 回 (n=37、うち 31 例のほとんどが右から左の両方向性短絡を有した) を 12 週間投与した。主要目的は、ボセンタン投与により、低酸素血症が悪化しないことを示すことであった。投与 16 週目の平均酸素飽和度は、プラセボ投与群 (n=17) と比較してボセンタン投与群で 1.0% 上昇し (95% 信頼区間 -0.7%~2.8%)、ボセンタンが低酸素血症を悪化させないことが示された。肺血管抵抗の平均値はボセンタン投与群で有意に低下した (この効果は双方向の心内短絡シャントのある部分集団で主に認められた)。投与 16 週目に、プラセボ補正した 6 分間歩行距離が平均 53 m 延長し (p=0.0079)、運動機能の改善が認められた。BREATHE-5 試験の非盲検期 (AC-052-409) において、26 例の患者で効果が維持され 24 週間 (平均 24.4±2.0 週間) のボセンタン投与を継続した。

非盲検非対照試験 (AC-052-362 [BREATHE-4]) は、HIV 感染に伴う WHO 機能分類クラス III の肺動脈性肺高血圧症を有する患者 16 例を対象に実施された。患者にボセンタン 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間投与後、ボセンタン 125 mg 1 日 2 回を 12 週間投与した。投与 16 週目に、運動機能のベースラインからの有意な改善が認められ、6 分間歩行距離はベースラインの平均 332.6 m から平均 91.4 m 延長した (p<0.001)。ボセンタンが抗レトロウイルス薬の効果にもたらす影響に関する正式な結論は得られなかった (4.4 節参照)。

Tracleer 投与の生存期間に対する効果を示す試験はない。しかし、ピボタルプラセボ対照試験 2 試験 (AC-052-351 及び AC-052-352) 及び/又はこれら 2 試験の非対照非盲検継続投与期においてボセンタンを投与した 235 例すべてについて、長期間にわたる生存状況が記録されている。ボセンタンの平均曝露期間は 1.9±0.7 年 (最短: 0.1 年、最長: 3.3 年) であり、患者の平均観察期間は 2.0±0.6 年であった。患者の大半は、原発性肺高血圧症 (72%) と診断され、WHO 機能分類クラス III (84%) であった。患者全体における Kaplan-Meier の推定生存率は、ボセンタン投与開始後 1 年目及び 2 年目でそれぞれ 93% 及び 84% であった。推定生存率は、全身性強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧患者の部分集団で低かった。235 例中 43 例でエポプロステノールの投与を開始したため、推定生存率に影響があった可能性がある。

#### *肺動脈性肺高血圧症を有する小児を対象とした試験*

肺動脈性肺高血圧症を有する小児を対象に実施された臨床試験は 1 試験である。本試験は、肺動脈性肺高血圧症を有する小児患者 19 例を対象としたボセンタンフィルムコート錠の非盲検非対照試験であった (AC-052-356 [BREATHE-3]: 原発性肺高血圧症患者 10 例、先天性心疾患に関連する肺動脈性肺高血圧症患者 9 例)。本試験は主にボセンタンの薬物動態を評価するためにデザインされた (5.2 節参照)。患者は体重に基づいて 3 群に分け、体重別の用量を 12 週間投与した。各群の患者の半数は、既にエポプロステノールの静脈内投与を受けており、エポプロステノールの用

量は、試験期間中、一定であった。患者の年齢範囲は、3～15歳であった。患者の投与開始前のWHO機能分類はクラスII（15例、79%）又はクラスIII（4例、21%）であった。

患者17例で肺血行動態を測定した。心係数はベースラインから平均0.5 L/分/m<sup>2</sup>増加し、肺動脈圧は平均8 mmHg減少し、肺血管抵抗は平均389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>減少した。このような肺血行動態のベースラインからの改善は、エポプロステノール併用の有無に関わらず同程度であった。ベースラインから投与12週目までの運動機能の変化量にはばらつきがあり、有意な結果は得られなかった。

#### エポプロステノールとの併用

ボセンタンとエポプロステノールの併用は、2試験（AC-052-355 [BREATHE-2] 及び AC-052-356 [BREATHE-3]）において検討されている。AC-052-355試験は、エポプロステノールを併用投与されている重症の肺動脈性肺高血圧症患者33例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験である。AC-052-356試験は、非盲検非対照試験であり、12週間の試験期間中、小児患者19例中10例にボセンタンとエポプロステノールを併用投与した。ボセンタンとエポプロステノールの併用投与の安全性プロファイルは、各薬剤の投与で予測されるものと差違はなく、両薬剤を併用投与したときの成人及び小児患者における忍容性は良好であった。併用投与による臨床上的ベネフィットは立証されていない。

#### 手指潰瘍を伴う全身性強皮症

全身性強皮症及び手指潰瘍（進行中の手指潰瘍又は1年以内の手指潰瘍の既往のいずれか）を有する成人患者122例（AC-052-401 [RAPIDS-1] 試験）及び190例（AC-052-331 [RAPIDS-2] 試験）を対象に、無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験2試験が実施された。AC-052-331試験では、すべての患者が最近発現した手指潰瘍を1つ以上有することとし、ベースライン時で両試験の85%の患者が進行中の手指潰瘍を有していた。両試験ともボセンタン62.5 mg 1日2回を4週間投与後、維持用量として125 mg 1日2回を投与した。二重盲検投与期間はAC-052-401試験で16週間、AC-052-331試験で24週間であった。

全身性強皮症及び手指潰瘍の基礎治療については、投与開始前1ヵ月以上及び二重盲検投与期間の用量が一定であれば許可された。

両試験ともに、ベースラインからの手指潰瘍の新規発現数を主要評価項目とした。投与期間中に新たに発現した手指潰瘍はボセンタン投与群でプラセボより少なかった。AC-052-401試験では、16週間の二重盲検投与期間中に新たに発現した手指潰瘍の数は、ボセンタン投与群で平均1.4、プラセボ投与群で平均2.7であった（ $p = 0.0042$ ）。AC-052-331試験では、24週間の二重盲検投与期間中に新たに発現した手指潰瘍の数は、ボセンタン投与群で1.9、プラセボ投与群で2.7であった（ $p = 0.0351$ ）。両試験とも、ボセンタン投与患者の方がプラセボ投与患者より試験期間中の手指潰瘍の発現率が低く、新たな手指潰瘍が発現するまでの期間が長かった。ボセンタン投与による手指潰瘍新規発現数の減少効果は、複数の手指潰瘍を有する患者の方が顕著であった。

いずれの試験においても、手指潰瘍が治癒するまでの期間に対するボセンタンの効果は認められなかった。

## 5.2 薬物動態の特性

ボセンタンの薬物動態は、主に健康成人において実証されている。データは限られているが、肺動脈性肺高血圧症を有する成人患者におけるボセンタンの曝露量は、健康成人の約2倍であることが示されている。

健康成人において、ボセンタンは用量依存性及び時間依存性の薬物動態を示している。クリアランス及び分布容積は、静脈投与量の増加に伴って減少し、時間とともに増加した。経口投与後の全身曝露量は、500 mg までは用量に比例して増加する。500 mg を超える用量を経口投与すると、 $C_{max}$  及び AUC の増加は用量比例を下回る。

### 吸収

健康成人において、ボセンタンの絶対的生物学的利用率は約 50% であり、食事による影響を受けない。また、3～5 時間で最高血漿中濃度に達する。

### 分布

ボセンタンは、血漿蛋白、主にアルブミンに高い結合率を示す (>98%)。ボセンタンは、赤血球に浸透しない。

250 mg 静脈投与後の分布容積 ( $V_{ss}$ ) は、約 18 L であった。

### 生体内変換及び消失

250 mg 単回静脈投与後のクリアランスは 8.2 L/h であった。終末相消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 5.4 時間である。

反復投与において、ボセンタンの血漿中濃度は単回投与後に認められた濃度の 50%～65% に徐々に低下する。これは、おそらく代謝に関わる肝酵素の自己誘導によるものである。3～5 日以内に定常状態に達する。

ボセンタンは、肝臓でチトクローム P450 アイソザイム (CYP2C9 及び CYP3A4) による代謝を受けた後、胆汁中に排泄される。尿中排泄率は経口投与量の 3% 未満である。

ボセンタンは 3 種類の代謝物を生成し、そのうちの 1 種類だけが薬理活性を有する。この代謝物は、未変化のまま主に胆汁中に排泄される。成人患者における活性代謝物の曝露量は、健康成人よりも大きい。胆汁うっ滞を有する患者において、活性代謝物の曝露量は増加する可能性がある。

ボセンタンは、CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導剤であり、また、CYP2C19 及び P-糖蛋白も誘導すると考えられる。ボセンタンは、肝細胞培養を用いた *in vitro* 試験において、胆汁酸塩排泄ポンプを阻害した。

*In vitro* のデータにより、ボセンタンには CYP アイソザイム (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4) に対する顕著な阻害作用がないことが示された。したがって、ボセンタンがこれらのアイソザイムにより代謝される薬物の血漿中濃度を増加させることはないと思われる。

#### 特殊な集団における薬物動態

各変数の範囲を検討した結果、ボセンタンの薬物動態は、成人集団における性別、体重、人種又は年齢によって問題となるような影響は受けないと予想される。2歳以下の小児における薬物動態に関するデータはない。

#### 小児

肺動脈性肺高血圧症を有する小児患者に、体重に基づいた用量でボセンタンのフィルムコート錠を単回及び反復経口投与したときの薬物動態を検討した (5.1 節 AC-052-356 [BREATHE-3] を参照)。ボセンタンの曝露量は時間と共に減少し、ボセンタンで知られている自己誘導作用との整合性が認められた。ボセンタン 31.25 mg、62.5 mg、125 mg を 1 日 2 回投与したときの小児患者における平均 AUC (CV%) 値は、それぞれ 3,496 (49)、5,428 (79)、及び 6,124 (27) ng·h/mL であり、肺動脈性肺高血圧症を有する成人患者に 125 mg を 1 日 2 回投与したときにみられた 8149 (47) ng·h/mL よりも低かった。定常状態における全身曝露量は、10~20kg、20~40kg、40kg 以上の小児患者において、それぞれ成人における全身曝露量の 43%、67%、75%であった。

2 番目の薬物動態試験 (AC-052-365 [FUTURE 1]) では、肺動脈性肺高血圧症の小児患者 (2~11 歳) 36 例を対象に、2 及び 4 mg/kg 1 日 2 回を口腔内崩壊錠で投与した。用量比例性は認められなかった。定常状態におけるボセンタンの血漿中濃度は、2 及び 4 mg の経口投与で同程度であった。AUC<sub>τ</sub> は 2 mg/kg 1 日 2 回の投与では 3,577 ng·h/mL、4 mg/kg 1 日 2 回の投与では 3,371 ng·h/mL であった。小児患者におけるボセンタンの平均曝露量は、成人患者に維持用量 125 mg 1 日 2 回を投与したときの約半分であったが、成人における曝露量との共通点が多かった。BREATH-3 試験及び FUTURE 1 試験の知見から、小児患者では成人よりも低用量でボセンタンの曝露量が横ばいになることが示され、小児患者では 2 mg/kg 1 日 2 回を超える用量を投与してもボセンタン曝露量は増加しないと考えられる。

これらの肝毒性に関する所見による影響は不明である。性別及びエポプロステノールの併用投与は、ボセンタンの薬物動態に有意な影響を与えなかった。

#### 肝障害

軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) を有する患者において、薬物動態に重大な変化は認められなかった。軽度の肝機能障害患者において、定常状態におけるボセンタンの AUC は健康成人よりも 9% 高く、活性代謝物 Ro 48-5033 の AUC は 33% 高かった。

門脈圧亢進症及び Child-Pugh 分類 B の肝障害を伴う肺高血圧症患者 5 例及び他の原因に起因する

肺動脈性肺高血圧症を有し、肝機能正常な患者3例を対象とした試験において、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) がボセンタン及び主要代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態に及ぼす影響について検討した。Child-Pugh 分類 B の肝障害患者では、ボセンタンの定常状態の平均 (95% CI) AUC は 360 (212~613) ng.h/mL、すなわち肝機能正常患者の 4.7 倍であり、活性代謝物 Ro 48-5033 の平均 (95% CI) AUC は 106 (58.4~192) ng.h/mL、すなわち 12.4 倍であった (ボセンタン: 平均 [95% CI] AUC : 76.1 [9.07~638] ng.h/mL ; Ro 48-5033 : 平均 [95% CI] AUC 8.57 [1.28~57.2] ng.h/mL)。対象となる患者数は限定的であり、ばらつきが大きかったが、これらのデータは、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) 患者ではボセンタン及び主要代謝物 Ro 48-5033 の曝露量が著明に増加することを示している。

Child-Pugh 分類 C の肝機能障害患者におけるボセンタンの薬物動態は検討されていない。中等度～重度の肝機能障害 (すなわち Child-Pugh 分類 B 又は C) 患者では Tracleer は禁忌である (4.3 節参照)。

#### 腎障害

重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 15~30 mL/分) を有する患者において、ボセンタンの血漿中濃度は、約 10%減少した。重度の腎機能障害患者において、ボセンタンの代謝物の血漿中濃度は、正常な腎機能を有する成人と比較して約 2 倍高かった。腎機能障害患者において、用量調節は必要ではない。透析を受けている患者に対する特別な臨床経験はない。物理化学的特性及び蛋白結合率が高いことを考慮すると、ボセンタンが透析によって体内循環から問題となる程度にまで除去されることは予想されない (4.2 節参照)。

### 5.3 非臨床安全性データ

マウスを用いた 2 年間がん原性試験では、ヒト治療用量における血漿中濃度の約 2~4 倍の血漿中濃度で、雄における肝細胞のアデノーマ (腺腫) 及びカルチノーマ (癌腫) を合わせた発現頻度が増加したが、雌ではこのような頻度の増加は認められなかった。ラットを用いた経口投与によるボセンタンの 2 年間がん原性試験において、ヒト治療用量における血漿中濃度の約 9~14 倍の血漿中濃度で、雄における甲状腺濾胞細胞のアデノーマ (腺腫) 及びカルチノーマ (癌腫) を合わせた発現頻度がわずかではあるが有意に増加したが、雌ではこのような発現頻度の増加は認められなかった。ボセンタンに遺伝毒性は認められなかった。ラットにおいて、ボセンタンにより誘発された軽度の甲状腺ホルモン失調が認められた。しかし、ヒトでは甲状腺機能 (サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン) に対する影響は認められなかった。

ミトコンドリア機能に対するボセンタンの影響は不明である。

ボセンタンは、ラットにおいてヒト治療用量における血漿中濃度の 1.5 倍以上の血漿中濃度で催奇形性があることが認められた。頭部、顔面及び大血管に対する催奇形性作用は用量依存性であった。ボセンタンでみられた奇形とボセンタン以外のエンドセリン受容体拮抗薬で認められた奇

形、及びエンドセリンノックアウトマウスにおいて観察された奇形のパターンが類似していたことから、ボセンタンで観察された奇形はエンドセリン受容体拮抗薬に共通してみられる奇形(class effect)であることが示された。妊娠する可能性のある婦人は適切な予防措置を行うこと(4.3、4.4、4.6節参照)。

ヒト治療用量における血漿中濃度の21及び43倍の血漿中濃度における雌雄ラットの生殖試験で、精子数、精子運動性、精子生存率、交尾、受胎能に対する影響はみられなかった。また、着床前の胚発生や着床に対する有害な作用も認められなかった。

## 6. 規格

### 6.1 添加物

#### 錠核：

トウモロコシデンブレン  
アルファー化デンブレン  
カルボキシメチルスターチナトリウム  
ポビドン  
グリセリン脂肪酸エステル  
ステアリン酸マグネシウム

#### フィルムコート：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース  
トリアセチン  
タルク  
酸化チタン  
黄色三二酸化鉄  
三二酸化鉄  
エチルセルロース

### 6.2 配合禁忌

該当なし

### 6.3 使用期限

4年

### 6.4 貯法

30°C 以上で保管しないこと。

### 6.5 包装

フィルムコート錠 14 錠を含む PVC/PE/PVDC/アルミブリスター包装  
1 箱中フィルムコート錠 14、56 又は 112 錠

すべての包装サイズが販売されるとは限らない。

### 6.6 取扱い及び廃棄の注意

規定要件なし。

## 7. 販売承認取得者

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower, 13th Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
United Kingdom

## 8. 販売承認番号

EU/1/02/220/001  
EU/1/02/220/002  
EU/1/02/220/003

## 9. 販売承認日／承認更新日

初回承認日：2002 年 5 月 15 日

承認更新日：2012 年 5 月 15 日

## 10. 改訂日

2013 年 9 月

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトより入手可能である  
(<http://www.ema.europa.eu/>)。

### 1.7. 同種同効品一覧表

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制治療薬として承認されている同種同効品はない。

## **1.8 添付文書（案）**

### **1.8.1 添付文書（案）**

次ページに添付文書（案）を示す。

## 最新の添付文書を参照すること

※※201X年XX月改訂（第9版）  
 ※2013年11月改訂

日本標準商品分類番号  
 8 7 2 1 9

## エンドセリン受容体拮抗薬

# トラクリア錠 62.5mg

## Tracleer® 62.5

ボセンタン水和物錠

規制区分：劇薬、処方箋医薬品  
 （注意－医師等の処方箋により  
 使用すること）  
 貯法：室温保存  
 使用期限：包装に表示

|       |                   |
|-------|-------------------|
| 承認番号  | 21700.AMY00170000 |
| 薬価収載  | 2005年6月           |
| 販売開始  | 2005年6月           |
| ※効能追加 | 201X年XX月          |
| 国際誕生  | 2001年 11月         |

## 【警告】

本剤投与により肝機能障害が発現するため、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。  
 [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (2) 中等度あるいは重度の肝障害のある患者〔肝障害を増悪させるおそれがある〕
- (3) シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (4) グリベンクラミドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

|        |   |          |           |
|--------|---|----------|-----------|
| 販売名    | トラクリア錠 62.5mg   |          |           |
| 成分・含量  | 1錠中ボセンタン62.5mg<br>(ボセンタン水和物として64.54mg)  |          |           |
| 添加物    | トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチNa、ポビドン、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、エチルセルロース |          |           |
| 性状     | 橙白色のフィルムコート錠  |          |           |
| 外形     |   |          |           |
| 識別コード  | 62.5  |          |           |
| 大きさ(約) | 直径:6.1mm  | 厚さ:3.1mm | 重さ:86.5mg |

## ※※【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）

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）

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

## 肺動脈性肺高血圧症

原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う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。

## 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

## 【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62.5mg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。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤投与中に、AST(GOT)又はALT(GPT)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。

| AST(GOT)/ALT(GPT)値 | 投与法と肝機能検査の実施時期   |
|--------------------|--|
| >3及び≤5×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*する。 |
| >5及び≤8×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*を考慮する。        |
| >8×ULN             | 投与を中止し再投与してはならない。  |

ULN: 基準値上限

\*: 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。

2. AST、ALT値の上昇が肝障害の臨床症状、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。
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。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 投与開始前のAST(GOT)、ALT(GPT)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〕
- (2) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (3) 低血圧の患者〔血圧を一層低下させるおそれがある〕
- (4) ワルファリンを投与中の患者〔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ので、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。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 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。〔「禁忌」、「相互作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (2) 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。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照〕

(3)副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、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。〔「慎重投与」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕

※※(4)肺動脈性肺高血圧症の患者に投与する場合は、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。

※※(5)全身性強皮症における手指潰瘍の患者に投与する場合は、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。

(6)本剤の投与によりヘモグロビン減少、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。

(7)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)重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者に本剤を投与する場合、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。

### 3. 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。主にCYP2C9、CYP3A4で代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で本剤はCYP2C9、CYP3A4の誘導物質であり、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤の血中濃度が低下することがある。また、*in vitro*試験において本剤はCYP2C19に誘導作用を示しており、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。

#### 【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（サンディエム、ネオーラル）、タクロリムス（プログラフ） | (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。<br>(2)本剤との併用により、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。<br>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。<br>(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（オイグルン、ダオニール）               | 本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が2倍に増加した。   | 本剤との併用により、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。   |

#### 【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           | 本剤との併用により、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*、フルコナゾール | 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。<br>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。 |

| 薬剤名等                                    | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子   |
|---|--|---|
| HMGCoA還元酵素阻害薬（シンバスタチン等）                 | 本剤との併用により、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。<br>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。<br>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。  |
| リファンピシン                                 | 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                                   | (1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。<br>(2)本剤との併用により、Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。   | (1)両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。<br>(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                                   | 本剤との併用により、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（ベラプロストナリウム、エボプロステノールナトリウム） | 本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。   | 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。   |
| PDE5阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）          | (1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。<br>(2)本剤との併用により、PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。<br>(3)本剤との併用により、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)両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。<br>(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。<br>(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。   |

\*経口剤、注射剤は国内未発売

### ※※4. 副作用

#### 肺動脈性肺高血圧症

国内臨床試験において、安全性解析対象例40例中26例（65.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛8例（20.0%）、肝機能異常7例（17.5%）、倦怠感3例（7.5%）、筋痛3例（7.5%）、貧血2例（5.0%）、便秘2例（5.0%）、肝機能検査異常2例（5.0%）、背部痛2例（5.0%）、浮動性めまい2例（5.0%）、体位性めまい2例（5.0%）、鼻出血2例（5.0%）、潮紅2例（5.0%）及びほてり2例（5.0%）であった（WHO機能分類クラスⅢ及びⅣの申請時及び効能追加申請時）。

海外臨床試験において、安全性評価対象例328例中172例（52.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛49例（14.9%）、浮動性めまい26例（7.9%）、肝機能障害25例（7.6%）、呼吸困難23例（7.0%）、潮紅18例（5.5%）、悪心14例（4.3%）、下肢浮腫12例（3.7%）、動悸10例（3.0%）、疲労10例（3.0%）、下痢10例（3.0%）及び鼻出血10例（3.0%）であった（WHO機能分類クラスⅢ及びⅣの申請時及び効能追加申請時）。

## 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

国内臨床試験において、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%)、 $\gamma$ -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 (申請時)。

海外臨床試験において、安全性評価対象症例 175 例中 68 例 (38.9%) で認められた主な副作用は、末梢性浮腫 14 例 (8.0%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 10 例 (5.7%) であった (申請時)。

### (1) 重大な副作用

1) 重篤な肝機能障害 (1.3%<sup>注1)</sup>) : AST (GOT)、ALT (GPT) 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ので、定期的な検査及び十分な観察を行い、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。[「警告」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

2) 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<sup>注2)</sup>) : 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ので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「重要な基本的注意」の項参照]

### ※3) 心不全、うっ血性心不全 (頻度不明<sup>注2)</sup>)

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を行い、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。

### ※(2) その他の副作用 (国内及び海外データ)

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量及び投与中止など適切な処置をとること。

|              | 10%以上  | 10%未満                          | 頻度不明 <sup>注2)</sup> |
|--------------|--|--------------------------------|---------------------|
| 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、胸部及び縦隔障害 |  |                                | 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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -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                |

注1) 海外臨床試験成績より算出した。

注2) 自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない]

### 7. 小児等への投与

低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない] (「臨床成績」(参考情報)の項参照)

### 8. 過量投与

過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。

### 9. 適用上の注意

#### 薬剤交付時

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報告されている]

### 10. その他の注意

(1) 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、受精能低下が認められた。

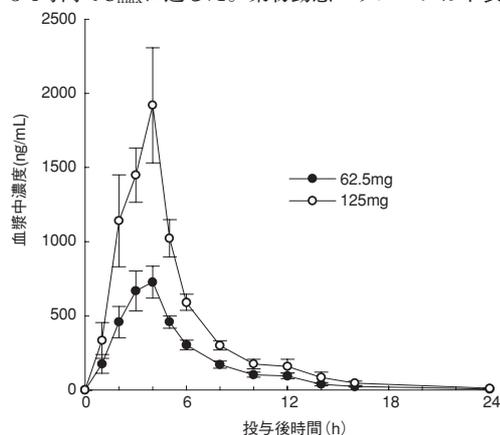
(2) 海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 単回投与<sup>1)</sup>

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<sub>max</sub>に達した。薬物動態パラメータは下表のとおりである。



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 <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|---------------|--------------------------|------------------------------|----------------------|
| 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)

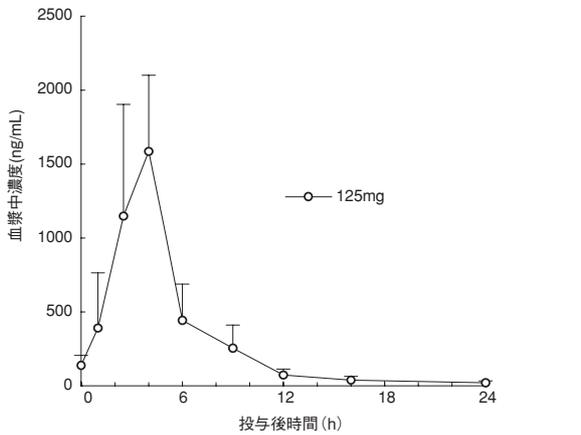
#### (2) 反復投与<sup>2)</sup>

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<sub>max</sub>1212ng/mL (95%信頼区間: 940-1564) に達した。また、AUC<sub>0-12</sub>は4640ng·h/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3日目に定常状態に達した。

#### (3) 肺動脈性肺高血圧症患者 (日本人及び外国人データ)

##### 1) 日本人データ<sup>3)</sup>

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を投与した時の血漿中ボセンタン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。



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 <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL) | t <sub>max</sub> (h) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|-------------|--------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| 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<sub>max</sub>は中央値 (最小値-最大値)

## 2) 外国人データ<sup>4)</sup>

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62.5mg1日2回を4週間経口反復投与後、引き続き125mg1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。

肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタンを62.5mg又は125mg1日2回反復投与時の薬物動態パラメータ

|               | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL) | t <sub>max</sub> (h) |
|---------------|--------------------------|-------------------------------|----------------------|
| 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<sub>max</sub>は中央値 (最小値-最大値)

## 2. 代謝・排泄 (外国人データ)<sup>5)</sup>

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。

## 3. 蛋白結合率<sup>6)</sup>

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=8)は、0.214~21.9μg/mLの濃度範囲で約98%であった。

## 4. 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。

## 5. 肝機能障害患者における体内動態 (外国人データ)<sup>7)</sup>

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。

## 6. 腎機能障害患者における体内動態 (外国人データ)<sup>8)</sup>

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<sub>max</sub>に達した。ボセンタンのC<sub>max</sub>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<sub>0-∞</sub>は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった。

## 7. 食事の影響 (外国人データ)<sup>9)</sup>

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<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>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. 薬物相互作用 (外国人データ)

### (1) シクロスポリン<sup>10)</sup>

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AUC<sub>0-12</sub>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。

### (2) グリベンクラミド<sup>11)</sup>

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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12</sub>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<sub>max</sub>、AUC<sub>0-12</sub>は単独投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した。

### (3) ワルファリン<sup>12)</sup>

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<sub>0-∞</sub>はそれぞれ平均38%及び29%減少した。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、本剤中止時にINR値の上昇が認められた。

### (4) ケトコナゾール<sup>13)</sup>

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200mg1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<sub>0-12</sub>及びC<sub>max</sub>はボセンタン単独投与時に比較して、約2倍に増加した。

### (5) シンバスタチン<sup>14)</sup>

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AUC<sub>0-12</sub>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。

### (6) リファンピシン<sup>15)</sup>

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<sub>τ</sub>は、単独投与時に比較して58%低下した。

### (7) 経口避妊薬<sup>16)</sup>

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AUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ14%及び31%減少した。

### (8) クエン酸シルデナフィル<sup>17)</sup>

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<sub>τ</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC<sub>τ</sub>及びC<sub>max</sub>は、それぞれ50%及び42%増加した。

## ※※ 【臨床成績】

### 1. 肺動脈性肺高血圧症

#### (1) 外国における臨床成績<sup>18), 19), 20)</sup>

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、本剤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、本剤による改善が認められた。

上記の臨床的有用性を踏まえ、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、本剤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。

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、本剤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。

#### (2) 国内における臨床成績<sup>21), 22)</sup>

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本剤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、本剤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。

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例を対象に本剤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。

### 2. 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

#### (1) 外国における臨床成績<sup>23), 24)</sup>

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本剤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)。本剤 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  $1.6 \pm 2.3$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) (中央値: 1.0) 個、プラセボ群で  $3.0 \pm 3.8$  (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)。しかしながら、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 ( $p = 0.0111$ 、poisson 回帰及び  $p = 0.0112$ 、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定)。

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本剤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)。本剤 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  $1.9 \pm 2.2$  (中央値: 1.0) 個、プラセボ群で  $2.7 \pm 3.3$  (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。

#### (2) 国内における臨床成績<sup>25)</sup>

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例を対象に本剤 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  $0.39 \pm 0.79$  (中央値: 0.00) 個であった。

#### <参考情報><sup>26)</sup>

海外で実施した小児のWHO機能分類クラスⅡ又はⅢの肺動脈性肺高血圧症患者における臨床試験 (n=19) で用いられた用法・用量を以下に示す。この試験は主に小児における薬物動態を検討する目的で行われており、有効性、安全性及び用法・用量は確立されていない。また低体重出生児、新生児、乳児についてのデータはない。

| 体重 (kg)     | 初期投与量 (4週間)    | 維持用量           |
|-------------|----------------|----------------|
| 10 ≤ ~ ≤ 20 | 1回31.25mg 1日1回 | 1回31.25mg 1日2回 |
| 20 < ~ ≤ 40 | 1回31.25mg 1日2回 | 1回62.5mg 1日2回  |
| > 40        | 1回62.5mg 1日2回  | 1回125mg 1日2回   |

31.25mgは62.5mg錠を分割している

## ※※ 【薬効薬理】

### 1. 血管収縮の阻害<sup>27)</sup>

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<sub>A</sub> 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<sub>B</sub> 受容体媒介性) を阻害し、その pA<sub>2</sub> はそれぞれ 7.2 及び 6.0 であった。

### 2. 細胞増殖の阻害<sup>28), 29)</sup>

ボセンタンは ET-1 の ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 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。

### 3. 血管内皮機能の改善<sup>30), 31), 32), 33), 34)</sup>

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。

### 4. コラーゲン産生の抑制<sup>35), 36)</sup>

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。

### 5. 病態モデルに対する作用

#### (1) 肺動脈高血圧動物モデル<sup>37)</sup>

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。

#### (2) 食塩高血圧動物モデル<sup>38)</sup>

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。

#### (3) 肺線維症動物モデル<sup>29), 36)</sup>

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。

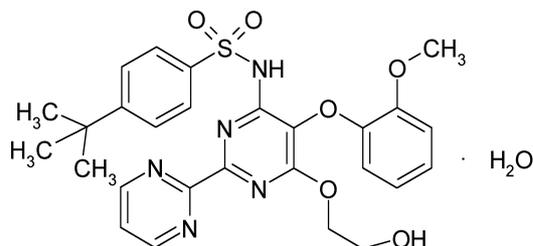
### 6. 作用機序

ボセンタンはエンドセリン ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 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。

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

構造式：



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：ボセンタン水和物は白色～やや黄色の粉末である。アセトニトリル、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## 【承認条件】

### 肺動脈性肺高血圧症

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。

## 【包装】

トラクリア<sup>®</sup>錠 62.5mg：60錠（10錠×6）PTP

## ※※【主要文献】

- 1) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2005; 45: 42-47.
- 2) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験
- 3) 社内資料：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
- 4) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした長期投与試験における薬物動態
- 5) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999; 27: 810-815.
- 6) 社内資料：In vitro血漿蛋白結合率の検討
- 7) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003; 43: 15-22.
- 8) Dingemans J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 310-316.
- 9) Dingemans J, et al. J Clin Pharmacol 2002; 42: 283-289.
- 10) Binet I, et al. Kidney International 2000; 57: 224-231.
- 11) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 253-262.
- 12) Weber C, et al. J Clin Pharmacol 1999; 39: 847-854.
- 13) Van Giersbergen PLM, et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 589-595.
- 14) Dingemans J, et al. Clin Pharmacokinetics 2003; 42: 293-301.
- 15) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 414-419.
- 16) Van Giersbergen PLM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2006; 44: 113-118.
- 17) Burgess G, et al. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 43-50.
- 18) Channick R, et al. Lancet 2001; 358: 1119-1123.
- 19) Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002; 346: 896-903.
- 20) Galie N, et al. Lancet 2008; 371: 2093-2100.
- 21) Sasayama S, et al. Circ J 2005; 69: 131-137.
- 22) Hatano M, et al. Heart Vessels. 2014 Jul 16.
- 23) 社内資料：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
- 24) Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 32-38.
- 25) 社内資料：日本人全身性強皮症に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討するオープンラベル第Ⅲ相試験
- 26) Barst RJ, et al. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 372-382.

- 27) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 228-235.
- 28) 社内資料：ラット血管平滑筋細胞を用いた検討
- 29) Park SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 600-608.
- 30) Wang QD, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: S445-S447.
- 31) Richard V, et al. Circulation 1995; 91: 771-775.
- 32) Porter KE, et al. J Vasc Surg 1998; 28: 695-701.
- 33) Verma S, et al. Cardiovasc Res 2001; 49: 146-151.
- 34) Dumont AS, et al. J Neurosurg 2001; 94: 281-286.
- 35) Sato S et al. 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治的治療法の開発（平成23年度）総括・分担研究報告書
- 36) Akamata K, et al. Arthritis Res Ther 2014; 16: R86.
- 37) Chen SJ, et al. J Appl Physiol 1995; 79: 2122-2131.
- 38) Karam H, et al. Cardiovascular Research 1996; 31: 287-295.

## 【文献資料請求先】

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  
学術情報部  
〒150-0012  
東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

## 【製品情報お問い合わせ先】

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  
DIセンター  
TEL：(03)5774-4716  
受付時間：9:00～17:30  
(土・日・祝日を除く)

製造販売元

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  
東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー



## 1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）

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）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

#### 肺動脈性肺高血圧症

原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う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。

#### 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

（下線部変更箇所）

### 1.8.2.2 設定根拠

全身性強皮症における手指潰瘍を有する患者を対象とした海外 AC-052-331 試験では、主要評価項目である投与後 24 週までの新規手指潰瘍の発現数はボセンタン群で平均  $1.9 \pm 2.2$  (中央値:1.0) 個、プラセボ群で  $2.7 \pm 3.3$  (中央値:1.4) 個であり、ボセンタン群はプラセボ群に比べ新規手指潰瘍の発現を有意に抑制した ( $p = 0.0351$ 、Pitman の並べ替え検定) (モジュール 2.5 表 5)。全身性強皮症における手指潰瘍を有する患者及び手指潰瘍の既往歴がある患者を対象とした国内 AC-052-335 試験では、投与後 16 週までの新規手指潰瘍の発現数は  $0.39 \pm 0.79$  (中央値:0.00) 個であり、海外臨床試験と同様に抑制効果があることが期待できた。また、以下に示すとおり効果は一貫したものであり、潰瘍による患者の負担軽減にも寄与したものであった。

- (1) 既に手指潰瘍を有する患者でも新たな潰瘍の抑制効果が示された (モジュール 2.5 第 4.2.1 項、第 4.2.3 項)。
- (2) 新規手指潰瘍の発現個数及び重症化を抑制することが示された (モジュール 2.5 第 4.2.2.1.1 項)。
- (3) SSc の疾患分類 (dcSSc 又は lcSSc) にかかわらず抑制効果が認められた (モジュール 2.5 第 4.2.3 項)。
- (4) 長期投与でも抑制効果は維持された (モジュール 2.5 第 4.2.4 項)。
- (5) 潰瘍の総数はボセンタン投与後に削減した (モジュール 2.5 第 4.2.2.3 項)。
- (6) AC-052-401 試験では手の能力などの生活の質を改善する効果が認められた (モジュール 2.5 第 4.2.2.4 項)。

以上より、追加の効能・効果は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既往歴のある場合に限る）とした。

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（モジュール 5.3.5.1.2 表 19）。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていないことを明記した。

### 1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法・用量（案）

変更なし

#### 1.8.3.2 設定根拠

全身性強皮症に伴う手指潰瘍患者を対象とした海外 AC-052-401 試験（モジュール 5.3.5.1.1）、海外 AC-052-331 試験（モジュール 5.3.5.1.2）及び国内 AC-052-335 試験（モジュール 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3）は、下記のとおり肺動脈性肺高血圧症で既承認の用法・用量と同一の用法・用量で実施した。

#### 【臨床試験時の用法・用量】

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 回経口投与した。投与 5 週目からは、ボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回経口投与した。用量は患者の症状、忍容性などに応じて最大 1 日 250 mg まで適宜増減を可能とした。体重が 40 kg 未満の患者は 5 週目以降もボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回経口投与した<sup>1)</sup>。

1) AC-052-401 試験及び AC-052-331 では体重が 40 kg 未満（又は 40 kg 未満）の患者は対象外であったため、この規定は設けなかった。

その結果、海外 AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験成績では、プラセボ群に比べボセンタン群で新規手指潰瘍の発現を有意に抑制することが示され、忍容性にも問題ないことが確認された（モジュール 5.3.5.1.1 及びモジュール 5.3.5.1.2）。また、国内 AC-052-335 試験も海外臨床試験と同様に新規手指潰瘍の発現を抑制することが期待できた。国内 AC-052-335 試験で発現頻度の高かった有害事象は、肝機能検査値の上昇に関連した事象及び浮腫に関連した事象であり、本剤を全身性強皮症患者に使用した場合の安全性プロファイルは肺動脈性肺高血圧症のものとは違いはなかった（モジュール 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3）。したがって、全身性強皮症患者でも現行の添付文書における用法・用量で差支えないと考えられた。

以上より、既承認の用法・用量を変更する必要はないと判断した。

#### 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は平成9年4月25日薬発第606号薬務局長通知「医療用医薬品の添付文書記載要領について」、同日薬発第607号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」及び同日薬安第59号薬務局安全課長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」に準拠し、本剤の国内、海外臨床試験成績及び毒性などの非臨床試験成績、欧米の添付文書を参考に設定した。

| 使用上の注意（案）   | 設定根拠   |
|---|--|
| <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>【変更前】</p> <p>(4)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。</p> <p>【変更後】</p> <p>(4)肺動脈性肺高血圧症の患者に投与する場合は、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。</p> <p>(5)全身性強皮症における手指潰瘍の患者に投与する場合は、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。</p> | <p>欧州の添付文書に合わせて定期的に再評価することが適切と判断し記載した。また、対象疾患が肺動脈性肺高血圧症か全身性強皮症における手指潰瘍のいずれか分かるように修正した。</p> |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>4.副作用</b></p> <p>【変更前】</p> <p>・肺動脈性肺高血圧症</p> <p>国内臨床試験において、安全性解析対象症例 21 例中 14 例（66.7%）36 件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 件（33.3%）、倦怠感 3 件（14.3%）、筋痛 3 件（14.3%）及び肝機能異常 3 件（14.3%）であった。また、21 例中 10 例（47.6%）33 件に臨床検査値異常が認められた。主な臨床検査値異常は、AST（GOT）上昇 5 件（23.8%）、ALT（GPT）上昇 5 件（23.8%）、<math>\gamma</math>-GT（GTP）上昇 3 件（14.3%）、ヘモグロビン減少 3 件（14.3%）及び白血球数減少 3 件（14.3%）であった（WHO 機能分類クラス III 及び IV の申請時）。また、WHO 機能分類クラス II 患者の国内臨床試験において、安全性解析対象症例 19 例中 12 例（63.2%）22 件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能異常 4 例(21.1%)5 件、肝機能検査異常 2 例(10.5%) 2 件及び頭痛 1 例(5.3%)4 件であった（効能追加申請時）。</p> <p>海外臨床試験において安全性評価対象症例 235 例中で認められた主な副作用は、頭痛 45 件（19.2%）、浮動性めまい 26 件（11.1%）、肝機能障害 25 件（10.6%）、呼吸困難 21 件（8.9%）、潮紅 16 件（6.8%）、嘔気 13 件（5.5%）、下肢浮腫 12 件（5.1%）、動悸 10 件（4.3%）、疲労 10 件（4.3%）、下痢 10 件（4.3%）、鼻出血 10 件（4.3%）、低血圧 9 件（3.8%）、胸痛 8 件（3.4%）及び肺高血圧症増悪 8 件（3.4%）であった。また、異常が認められた主な臨床検査値は、ALT（GPT）上昇 22 件、AST（GOT）上昇 17 件、ヘモグロビン減少 13 件、ALP 上昇 10 件及びヘマトクリット減少 6 件であった（WHO 機能分類クラス III 及び IV の申請時）。</p> <p>また、WHO 機能分類クラス II 患者の海外臨床試験において、安全性解析対象症例 93 例中 31 例（33.3%）55 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(7.5%)、末梢性浮腫 5 例（5.4%）、頭痛 4 例（4.3%）、ALT 増加 2 例（2.2%）、AST 増加 2 例（2.2%）、貧血 2 例（2.2%）、潮紅 2 例（2.2%）、体液貯留 2 例（2.2%）及び呼吸困難 2 例（2.2%）であった（効能追加申請時）。</p> | <p>WHO 機能分類クラス III 及び IV の申請時及びクラス II の効能追加時の発現頻度を統合し、情報を整理した。</p> |
|--|--|

|  |  |
|--|--|
| <p><b>【変更後】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肺動脈性肺高血圧症</li> </ul> <p>国内臨床試験において、安全性解析対象例 40 例中 26 例（65.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 8 例（20.0%）、肝機能異常 7 例（17.5%）、倦怠感 3 例（7.5%）、筋痛 3 例（7.5%）、貧血 2 例（5.0%）、便秘 2 例（5.0%）、肝機能検査異常 2 例（5.0%）、背部痛 2 例（5.0%）、浮動性めまい 2 例（5.0%）、体位性めまい 2 例（5.0%）、鼻出血 2 例（5.0%）、潮紅 2 例（5.0%）及びほてり 2 例（5.0%）であった（WHO 機能分類クラス III 及び IV の申請時及び効能追加申請時）。</p> <p>海外臨床試験において、安全性評価対象例 328 例中 172 例（52.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 49 例（14.9%）、浮動性めまい 26 例（7.9%）、肝機能障害 25 例（7.6%）、呼吸困難 23 例（7.0%）、潮紅 18 例（5.5%）、悪心 14 例（4.3%）、下肢浮腫 12 例（3.7%）、動悸 10 例（3.0%）、疲労 10 例（3.0%）、下痢 10 例（3.0%）及び鼻出血 10 例（3.0%）であった（WHO 機能分類クラス III 及び IV の申請時及び効能追加申請時）。</p> |  |
| <p><b>4.副作用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全身性強皮症における手指潰瘍</li> </ul> <p>国内臨床試験において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%）、<math>\gamma</math>-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（申請時）。</p> <p>海外臨床試験において安全性評価対象症例 175 例中 68 例（38.9%）で認められた主な副作用は、末梢性浮腫 14 例（8.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 10 例（5.7%）であった（申請時）。</p>  | <p>SSc に伴う手指潰瘍患者を対象とした国内 AC-052-335 試験の安全性成績（<a href="#">モジュール 2.7.4 第 2.1.2.2.4 項</a>）及び海外 AC-052-401 試験（二重盲検期間）及び AC-052-331 試験のボセンタン投与併合群の安全性成績（<a href="#">モジュール 2.7.4 第 2.1.2.2.1 項</a>）に基づき記載した。</p> |

### 1.8.5 【薬効薬理】

最新の情報に基づいて記載を整備した。

## 1.9. 一般的名称に係る文書

既承認申請時に報告済み

### **1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ**

既承認申請時に報告済み

## 1.12 添付資料一覧

## 第3部 品質に関する資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル     | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 |
|--------|----------|-----|--------|--------|-------|-----|-------|
| 3.2    | データ又は報告書 |     |        |        |       |     |       |
| 3.2.S  | 原薬       |     |        |        |       |     |       |
|        | 該当資料なし   | -   | -      | -      | -     | -   | -     |
| 3.2.P  | 製剤       |     |        |        |       |     |       |
|        | 該当資料なし   | -   | -      | -      | -     | -   | -     |
| 3.2.A  | その他      |     |        |        |       |     |       |
|        | 該当資料なし   | -   | -      | -      | -     | -   | -     |
| 3.2.R  | 各極の要求資料  |     |        |        |       |     |       |
|        | 該当資料なし   | -   | -      | -      | -     | -   | -     |
| 3.3    | 参考文献     |     |        |        |       |     |       |
|        | 該当資料なし   | -   | -      | -      | -     | -   | -     |

## 第4部 非臨床試験報告書

| 添付資料番号            | タイトル   | 著者名                     | 試験実施期間 | 試験実施場所                        | 国内/海外 | 掲載誌                                       | 評価/参考 |
|-------------------|--|-------------------------|--------|-------------------------------|-------|---|-------|
| 4.2 試験報告書         |  |                         |        |                               |       |   |       |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 |  |                         |        |                               |       |   |       |
| 4.2.1.1.1         | Anti-proliferative effects of bosentan are mediated via ET <sub>A</sub> and ET <sub>B</sub> receptors  | ■■■■■                   | -      | Actelion Pharmaceuticals Ltd. | 海外    | 社内資料 (Report No: B-00.005)                | 参考    |
| 4.2.1.1.2         | Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist.                                    | Clozel M, et al.        | -      | -                             | -     | J Pharm Exp Ther 1994;270:228-35.         | 参考    |
| 4.2.1.1.3         | Endothelin-B receptors mediate intimal hyperplasia in an organ culture of human saphenous vein.  | Porter KE, et al.       | -      | -                             | -     | J Vasc Surg 1998;28:695-701.              | 参考    |
| 4.2.1.1.4         | Endothelin receptor blockade improves endothelial function in human internal mammary arteries.   | Verma S, et al.         | -      | -                             | -     | Cardiovasc Res 2001;49:146-51.            | 参考    |
| 4.2.1.1.5         | Augmentation of endothelial function by endothelin antagonism in human saphenous vein conduits.  | Dumont AS, et al.       | -      | -                             | -     | J Neurosurg 2001;94:281-6.                | 参考    |
| 4.2.1.1.6         | Bosentan reverses the pro-fibrotic phenotype of systemic sclerosis dermal fibroblasts via increasing DNA binding ability of transcription factor Fli1. | Akamata K, et al.       | -      | -                             | -     | Arthritis Res Ther 2014;16:R86.           | 参考    |
| 4.3 参考文献          |  |                         |        |                               |       |   |       |
|                   | Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin.  | Vancheeswaran R, et al. | -      | -                             | -     | J Rheumatol 1994;21:1268-76.              | -     |
|                   | Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist.                                    | Park SH, et al.         | -      | -                             | -     | Am J Respir Crit Care Med 1997;156:600-8. | -     |
|                   | 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発   | 佐藤伸一                    | -      | -                             | -     | 平成23年度 総括・分担研究報告書, 平成24年3月.               | -     |

## 第5部 臨床試験報告書

| 添付資料番号    | タイトル  | 著者名          | 試験実施期間                | 試験実施場所                                      | 国内/海外 | 掲載誌                                 | 評価/参考 |
|-----------|---|--------------|-----------------------|---|-------|-------------------------------------|-------|
| 5.2       | 全臨床試験一覧表  | -            | -                     | -   | -     | -                                   | -     |
| 5.3       | 臨床試験報告書   |              |                       |   |       |                                     |       |
| 5.3.1     | 生物薬剤学試験報告書  |              |                       |   |       |                                     |       |
|           | 該当資料なし  | -            | -                     | -   | -     | -                                   | -     |
| 5.3.2     | ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書  |              |                       |   |       |                                     |       |
|           | 該当資料なし  | -            | -                     | -   | -     | -                                   | -     |
| 5.3.3     | 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書   |              |                       |   |       |                                     |       |
|           | 該当資料なし  | -            | -                     | -   | -     | -                                   | -     |
| 5.3.4     | 臨床薬力学 (PD) 試験報告書  |              |                       |   |       |                                     |       |
|           | 該当資料なし  | -            | -                     | -   | -     | -                                   | -     |
| 5.3.5     | 有効性及び安全性試験報告書   |              |                       |   |       |                                     |       |
| 5.3.5.1   | 申請する適応症に関する比較対照試験報告書  |              |                       |   |       |                                     |       |
| 5.3.5.1.1 | AC-052-401 FINAL STUDY REPORT: An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled study on the prevention of ischemic digital ulcers secondary to systemic sclerosis (RAPIDS-1)   | ■■■■ et al.  | 20■■年■■月ー<br>20■■年■■月 | Actelion<br>Pharmaceuticals<br>Ltd.         | 海外    | 社内資料 (Document<br>Number: D-05.149) | 評価    |
| 5.3.5.1.2 | AC-052-331 FINAL STUDY REPORT : A randomized, double-blind, placebo- controlled, multicenter study to assess the effect of bosentan on healing and prevention of ischemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis (RAPIDS-2) | ■■■■, et al. | 2003年10月ー<br>2005年5月  | Actelion<br>Pharmaceuticals<br>Ltd.         | 海外    | 社内資料 (Document<br>Number: D-05.150) | 評価    |
| 5.3.5.2   | 非対照試験報告書  |              |                       |   |       |                                     |       |
| 5.3.5.2.1 | AC-052-333 FINAL STUDY REPORT : Long-term bosentan open-label extension of the RAPIDS-2 study in systemic sclerosis patients with ischemic digital ulcers   | ■■■■ et al.  | 20■■年■■月ー<br>20■■年■■月 | Actelion<br>Pharmaceuticals<br>Ltd.         | 海外    | 社内資料 (文書番号: D-<br>12.281)           | 評価    |
| 5.3.5.2.2 | AC-052-335: 治験総括報告書 (投与後16週まで)<br>全身性強皮症に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討する前向き、非対照、単群、多施設共同、オープンラベル第III相試験   | ■■■■ら        | 20■■年■■月ー<br>20■■年■■月 | アクテリオン<br>ファーマシュー<br>ティカ<br>ルズ ジャパン株<br>式会社 | 国内    | 社内資料 (文書番号: D-<br>14.412)           | 評価    |
| 5.3.5.2.3 | AC-052-335: 治験総括報告書 (投与後24週まで)<br>全身性強皮症に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討する前向き、非対照、単群、多施設共同、オープンラベル第III相試験   | ■■■■ら        | 20■■年■■月ー<br>20■■年■■月 | アクテリオン<br>ファーマシュー<br>ティカ<br>ルズ ジャパン株<br>式会社 | 国内    | 社内資料 (文書番号: D-<br>14.413)           | 評価    |

| 添付資料番号                     | タイトル  | 著者名          | 試験実施期間              | 試験実施場所                                      | 国内/海外 | 掲載誌                                 | 評価/参考 |
|----------------------------|---|--------------|---------------------|---|-------|-------------------------------------|-------|
| 5.3.5.2.4                  | AC-052-335: 治験総括報告書(投与後52週まで)<br>全身性強皮症に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討する前向き、非対照、単群、多施設共同、オープンラベル第III相試験            | ■■■■■■ら      | 20■■年■月ー<br>20■■年■月 | アクテリオン<br>ファーマシュー<br>ティカ<br>ルズ ジャパン株<br>式会社 | 国内    | 社内資料 (文書番号: D-15.137)               | 評価    |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 |   |              |                     |   |       |                                     |       |
| 5.3.5.3.1                  | BOSENTAN (Ro 47-0203) IN ISCHEMIC DIGITAL<br>ULCERS SECONDARY TO SYSTEMIC SCLEROSIS<br>Integrated Summary of Efficacy | ■■■■, et al. | -                   | Actelion<br>Pharmaceuticals<br>Ltd.         | 海外    | 社内資料 (Document<br>Number: D-06.058) | 参考    |
| 5.3.5.3.2                  | BOSENTAN (Ro 47-0203) IN ISCHEMIC DIGITAL<br>ULCERS SECONDARY TO SYSTEMIC SCLEROSIS<br>Integrated Summary of Safety   | ■■■■, et al. | -                   | Actelion<br>Pharmaceuticals<br>Ltd.         | 海外    | 社内資料 (Doc No D-<br>06.059)          | 参考    |
| 5.3.5.4 その他の試験報告書          |   |              |                     |   |       |                                     |       |
|                            | 該当資料なし  | -            | -                   | -   | -     | -                                   | -     |
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書      |   |              |                     |   |       |                                     |       |
| 5.3.6.1                    | トラクリア®錠62.5mg第12回安全性定期報告 [調査単位<br>期間: 2013. 5~2014. 5]  | -            | -                   | アクテリオン<br>ファーマシュー<br>ティカ<br>ルズ ジャパン株<br>式会社 | 国内    | 社内資料                                | 参考    |
| 5.3.6.2                    | 19th PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT. ACTIVE<br>SUBSTANCE(S): BOSENTAN. [調査対象期間: 2012. 11. 20-<br>2013. 11. 19]         | -            | -                   | Actelion<br>Pharmaceuticals<br>Ltd.         | 海外    | 社内資料                                | 参考    |
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録       |   |              |                     |   |       |                                     |       |
| 5.3.7.1                    | 症例一覧表   | -            | -                   | -   | -     | -                                   | 参考    |
| 5.3.7.2                    | 患者ごとの副作用一覧表   | -            | -                   | -   | -     | -                                   | 参考    |
| 5.3.7.3                    | 重篤な有害事象一覧表  | -            | -                   | -   | -     | -                                   | 参考    |
| 5.3.7.4                    | 臨床検査値異常変動一覧表  | -            | -                   | -   | -     | -                                   | 参考    |
| 5.3.7.5                    | 臨床検査値変動図  | -            | -                   | -   | -     | -                                   | 参考    |
| 5.4 参考文献                   |   |              |                     |   |       |                                     |       |

| 添付資料番号 | タイトル   | 著者名                      | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌   | 評価/参考 |
|--------|--|--------------------------|--------|--------|-------|---|-------|
|        | Profile of Past and Current Clinical Trials Involving Endothelin Receptor Antagonists: The Novel “-Sentan” Class of Drug               | Battistini, et al.       | -      | -      | -     | Exp Biol Med (Maywood). 2006;231(6):653-95. | -     |
|        | Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan.   | Funauchi M, et al.       | -      | -      | -     | Rheumatol Int. 2009 ;29(7):769-75.          | -     |
|        | Diagnosis and classification of systemic sclerosis.  | Hachulla E, et al.       | -      | -      | -     | Clin Rev Allergy Immunol. 2011;40(2):78-83. | -     |
|        | EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). | Kowal-Bielecka O, et al. | -      | -      | -     | Ann Rheum Dis. 2009; 68(5): 620-8.          | -     |
|        | Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis.   | Nagai Y, et al.          | -      | -      | -     | J Dermatol. 2012 ;39(1):48-51.              | -     |
|        | Digital ulcerations in systemic sclerosis.   | O'Hanlon DP              | -      | -      | -     | Arthritis Rheum. 1984;27(11):1314.          | -     |
|        | Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud's phenomenon.    | Rodnan GP, et al.        | -      | -      | -     | Medicine (Baltimore). 1980 ;59(6):393-408.  | -     |
|        | Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.  | Rubin LJ, et al.         | -      | -      | -     | N Engl J Med 2002; 346(12):896-903.         | -     |
|        | Effects of bosentan on nondigital ulcers in patients with systemic sclerosis.  | Taniguchi T, et al.      | -      | -      | -     | Br J Dermatol. 2012;166(2):417-21.          | -     |
|        | 15.難治性皮膚潰瘍を治すスキル.  | 橋本 公二ら                   | -      | -      | -     | 皮膚科診療プラクティス. 2003年; 第1版: 2-7.               | -     |
|        | 全身性強皮症診療ガイドライン   | 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会      | -      | -      | -     | 全身性強皮症診療ガイドライン. 2010年                       | -     |
|        | よくわかる強皮症の全て  | 竹原 和彦                    | -      | -      | -     | 永井書店2004; 第1版: 130-4、212-8.                 | -     |
|        | 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根拠的治療法の開発 (平成17年度～平成19年度)   | 竹原 和彦ら                   | -      | -      | -     | 総合研究報告書                                     | -     |
|        | 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン   | 藤本 学ら                    | -      | -      | -     | 日皮会誌2011; 121(11):2187-223.                 | -     |
|        | レイノー現象と指尖部循環障害の治療の進歩   | 茂木 精一郎ら                  | -      | -      | -     | リウマチ科2012; 48(4): 394-                      | -     |
|        | Raynaud's phenomenon   | Belch JJ                 | -      | -      | -     | Curr Opin Rheumatol. 1989 ;1(4):490-8       | -     |
|        | Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies   | Charles C1, et al.       | -      | -      | -     | Lancet. 2006;367(9523):1683-91              | -     |