

## エンドセリン受容体拮抗薬

劇薬  
処方箋医薬品\*

## トラクリア錠 62.5mg

Tracleer® 62.5  
ボセンタン水和物錠

\*注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21700AMY00170000
薬価収載	2005年6月
販売開始	2005年6月
再審査結果	2017年9月
効能追加	2015年8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 (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、エチルセルロース水分散液		
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り)

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

## 肺動脈性肺高血圧症

- (1) 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。
- (2) 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の可否を検討すること。

## 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

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	投与方法と肝機能検査の実施時期
>3及び $\leq 5 \times \text{ULN}$	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。
>5及び $\leq 8 \times \text{ULN}$	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*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、上記の投与方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週日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。
4. 本剤とボセンタン水和物分散錠(小児用製剤)は生物学的に同等ではなく、ボセンタン水和物分散錠は本剤と比較してバイオアベイラビリティが低いため、互換使用を行わないこと(ボセンタン水和物分散錠64mgの本剤62.5mgに対する $C_{\text{max}}$ 比及びAUC比の平均値はそれぞれ0.82及び0.87)〔「薬物動態」の項参照〕。
5. 肺動脈性肺高血圧症患者において、本剤からボセンタン水和物分散錠(小児用製剤)への切り替えやボセンタン水和物分散錠から本剤への切り替えを行う場合、曝露量の変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

## 【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ため、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。

### 1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン(サンディミュン、ネオラル)、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。 (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。 タクロリムスは主にCYP3A4で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2) 本剤のCYP3A4誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グリベンクラミド(オイグルコン、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。

### 2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	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。フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
HMG-CoA還元酵素阻害薬(シンバスタチン等)	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。また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。
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。 (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。 (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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウオトギリソウ(セントジョーンズワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロスタグランジン系薬物(ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム)	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学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、タダラフィル)	(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。 (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。 (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) 両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3) 本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬(リトナビル等)	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が顕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・Ⅳの申請時及びクラスⅡの効能追加申請時)。

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・Ⅳの申請時及びクラスⅡの効能追加申請時)。

特定使用成績調査において、安全性解析対象例5,647例中1,468例(26.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能異常406件(7.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加196件(3.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加177件(3.1%)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加176件(3.1%)、肝障害113件(2.0%)、頭痛109件(1.9%)、血中アルカリホスファターゼ増加97件(1.7%)、肝酵素上昇80件(1.4%)、血小板数減少78件(1.4%)、貧血64件(1.1%)、白血球数減少62件(1.1%)であった(再審査終了時)。

##### 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、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST(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	Al-P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

副作用の頻度は臨床試験に基づき算出した。

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

- 1) 低出生体重児、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]
- 2) 小児等へボセンタンを投与する場合には、ボセンタン水和物分散錠(小児用製剤)の添付文書を参照すること。

## 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

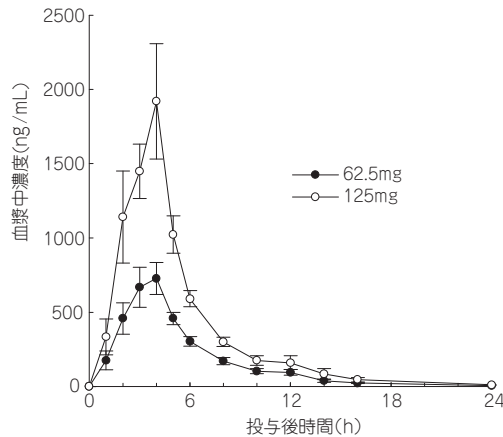
- 1) エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。
- 2) 海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

## 【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。



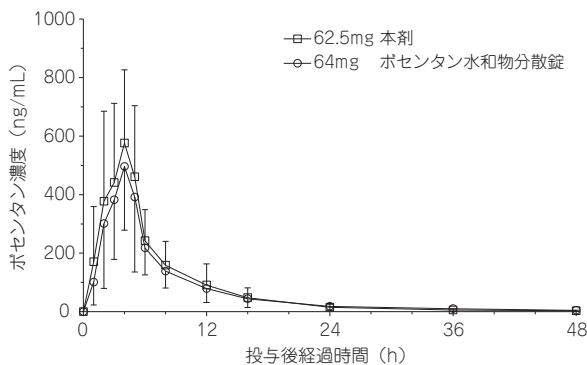
健康成人10例にボセンタンを62.5mg又は125mg単回投与時の薬物動態パラメータ

	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) 単回投与(外国人データ)<sup>2)</sup>

健康成人16例に本剤62.5mg又はボセンタン水和物分散錠(小児用製剤)64mg(32mg錠を2錠)を空腹時に単回経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。また、ボセンタン水和物分散錠の薬物動態パラメータの本剤に対する幾何平均比は、C<sub>max</sub>では0.82(90%信頼区間:0.65~1.04)、AUC<sub>0-∞</sub>では0.87(90%信頼区間:0.78~0.97)であり、生物学的同等性の基準範囲(90%信頼区間:0.8~1.25)から外れていた。



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

	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
62.5mg (本剤)	16	592 (453, 774)	3494 (2809, 4345)	4.0 (2.0-5.0)	8.3 (6.5, 10.4)
64mg (分散錠)	16	496 (395, 623)	3118 (2524, 3852)	4.0 (3.0-5.0)	9.3 (7.4, 11.5)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)

t<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)

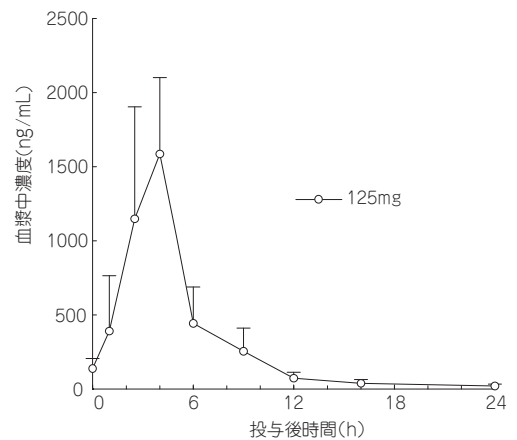
### 3) 反復投与<sup>3)</sup>

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。

### 4) 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>4)</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>5)</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>6)</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>7)</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>8)</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>9)</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>10)</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>11)</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>12)</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>13)</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>14)</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>15)</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>16)</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>17)</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>18)</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日間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>19)</sup>、<sup>20)</sup>、<sup>21)</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125mg1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125mg1日2回の比較群に加え、

高用量群(250mg1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125mg1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>22)</sup>、<sup>23)</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125mg1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125mg1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>24)</sup>、<sup>25)</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±2.3(平均値±標準偏差、以下同様)(中央値:1.0)個、プラセボ群で3.0±3.8(中央値:1.0)個であり、ボセンタン群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった(Mann-Whitney U検定)が、過分散を調節した副次的な解析であるPoisson回帰では有意であった(p=0.0111、poisson回帰)。また、一方でデータの基礎分布に左右されない並べ替え検定が最適な解析方法であると判断し、事後解析を行った結果、新規手指潰瘍の発現を有意に抑制した(p=0.0112、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定)。

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±2.2(中央値:1.0)個、プラセボ群で2.7±3.3(中央値:1.4)個であり、群間で有意差が認められた(p=0.0351、Pitmanの並べ替え検定)。なお、指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間について、ボセンタン群のプラセボ群に対するハザード比は、0.909(95%信頼区間:[0.613, 1.348]、log-rank p=0.6327)であり、ボセンタン群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

#### 2) 国内における臨床成績<sup>26)</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62.5~125mg1日2回を投与したとき、投与後16週までに発現した新規手指潰瘍は0.39±0.79(中央値:0.00)個であった。

## 【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)</sup>、<sup>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)</sup>、<sup>31)</sup>、<sup>32)</sup>、<sup>33)</sup>、<sup>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量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、血管内皮過形成を抑制した。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)</sup>、<sup>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>34)</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>

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

## 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】

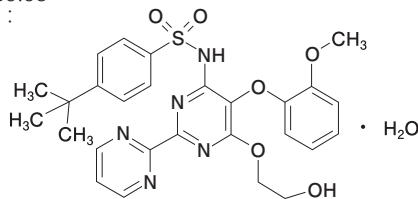
一般名：ボセンタン水和物 Bosentan Hydrate(JAN)

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

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

化学構造式：



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】

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)

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

## 【包装】

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

## 【主要文献及び文献請求先】

### (主要文献)

- 1) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2005 ; 45 : 42-47.
- 2) Gutierrez MM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2013 ; 51 : 529-536.
- 3) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999 ; 27 : 810-815.
- 7) 社内資料：In vitro血漿蛋白結合率の検討
- 8) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003 ; 43 : 15-22.
- 9) Dingemans J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002 ; 40 : 310-316.
- 10) Dingemans J, et al. J Clin Pharmacol 2002 ; 42 : 283-289.
- 11) Binet I, et al. Kidney International 2000 ; 57 : 224-231.
- 12) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2002 ; 71 : 253-262.
- 13) Weber C, et al. J Clin Pharmacol 1999 ; 39 : 847-854.
- 14) Van Giersbergen PLM, et al. Br J Clin Pharmacol 2002 ; 53 : 589-595.
- 15) Dingemans J, et al. Clin Pharmacokinet 2003 ; 42 : 293-301.
- 16) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2007 ; 81 : 414-419.
- 17) Van Giersbergen PLM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2006 ; 44 : 113-118.
- 18) Burgess G, et al. Eur J Clin Pharmacol 2008 ; 64 : 43-50.
- 19) Channick R, et al. Lancet 2001 ; 358 : 1119-1123.
- 20) Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002 ; 346 : 896-903.
- 21) Galie N, et al. Lancet 2008 ; 371 : 2093-2100.
- 22) Sasayama S, et al. Circ J 2005 ; 69 : 131-137.
- 23) Hatano M, et al. Heart Vessels. 2014 Jul 16.
- 24) 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2重盲検無作為化プラセボ対照試験
- 25) Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 2011 ; 70 : 32-38.
- 26) Hamaguchi Y, et al. J Dermatol. 2017 ; 44(1) : 13-17.
- 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 S.J, et al. J Appl Physiol 1995 ; 79 : 2122-2131.

38) Karam H, et al. Cardiovascular Research 1996 ; 31 : 287-295.

### ※(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

www.janssenpro.jp

製造販売元

※ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

JP503098BN