

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

エンドセリン受容体拮抗薬

トラクリア錠[®] 62.5mg

Tracleer[®] 62.5

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	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)
規格・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)
一般名	和名：ボセンタン水和物 (JAN) 洋名：Bosentan Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2005年4月11日 薬価基準収載年月日：2005年6月 3日 発売年月日：2005年6月10日
開発・製造販売 (輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元 ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 フリーダイヤル：0120-183-275 FAX：0120-275-831 (土・日・祝日・会社休日を除く) 医薬品情報サイト：www.janssenpro.jp

本IFは2020年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ① 格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。

しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能・効果	9
2. 製品特性	2	2. 用法・用量	9
		3. 臨床成績	10
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	20
2. 一般名	3	2. 薬理作用	20
3. 構造式又は示性式	3	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	3	1. 血中濃度の推移・測定法	23
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	3. 吸収	30
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	30
		5. 代謝	31
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	32
1. 物理化学的性質	4	7. 透析等による除去率	32
2. 有効成分の各種条件下における 安定性	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
3. 有効成分の確認試験法	5	1. 警告内容とその理由	33
4. 有効成分の定量法	5	2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	33
		3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	33
IV. 製剤に関する項目		4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	34
1. 剤形	6	5. 慎重投与内容とその理由	34
2. 製剤の組成	6	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	35
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	7. 相互作用	36
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 副作用	39
5. 調整法及び溶解後の安定性	7	9. 高齢者への投与	51
6. 他剤との配合変化 （物理化学的変化）	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	52
7. 溶出性	7	11. 小児等への投与	52
8. 生物学的試験法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	13. 過量投与	52
10. 製剤中の有効成分の定量法	7		
11. 力価	7		
12. 混入する可能性のある夾雑物	7		
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8		
14. その他	8		

目次

14. 適用上の注意	52
15. その他の注意	52
16. その他	52

XIII. 備考	
その他の関連資料	62

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	53
2. 毒性試験	53

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	55
2. 有効期間又は使用期限	55
3. 貯法・保存条件	55
4. 薬剤取扱い上の注意点	55
5. 承認条件等	55
6. 包装	55
7. 容器の材質	55
8. 同一成分・同効薬	55
9. 国際誕生年月日	55
10. 製造販売承認年月日及び 承認番号	55
11. 薬価基準収載年月日	55
12. 効能・効果追加、用法・用量 変更追加等の年月日及びその内容	55
13. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	56
14. 再審査期間	56
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	56
16. 各種コード	56
17. 保険給付上の注意	56

XI. 文献

1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	57

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	60

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラクリア®錠は 1992 年にスイス連邦の Hoffmann-La Roche 社によって発見された、経口投与可能な非タンパク性の ET-1 レセプター拮抗物質で、ETA 及び ET_B 受容体に対する非選択的拮抗薬である。

海外におけるトラクリア®錠の開発は、初期には心不全を対象として行われたが、その後非臨床試験において肺高血圧動物モデルにおける肺動脈圧の低下、肺動脈肥厚及び右心室肥大の予防並びに毒性試験における安全性が確認されたことを受けて、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を対象とした臨床試験を実施し、WHO 機能分類クラス (WHO-FC) III 及び IV の PAH 治療薬として米国で 2001 年 11 月、欧州では WHO-FC III の PAH 治療薬として 2002 年 5 月に承認された。

本邦においても開発を開始し (第 I 相試験: AC-052-110 試験、AC-052-111 試験、第 III 相試験: AC-052-363 試験)、2005 年 4 月に「肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス III 及び IV に限る)」を効能・効果として承認された。

その後、PAH の治療研究が進み早期の段階で PAH 治療を開始した場合、疾患の進行を遅らせ、生命予後が改善することが示唆された。このような状況を踏まえ、欧米で WHO-FC II 患者を対象とした臨床試験 (AC-052-364 試験/EARLY) を開始した。その結果、WHO-FC II 患者に対する有効性及び安全性が確認され、EU で 2008 年 7 月、米国で 2009 年 8 月に WHO-FC II の PAH 患者への効能追加が承認された。

本邦においても WHO-FC II の PAH 患者を対象とした国内臨床試験 (AC-052-372 試験) を実施し、WHO-FC II の日本人 PAH 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認され、2012 年 11 月に「肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス II)」が効能・効果として追加承認された。

一方、トラクリア®錠が投与された全身性強皮症 (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、海外では SSc における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) が行われた。その結果、トラクリア®錠投与による新規手指潰瘍の発現数の抑制効果ならびに SSc における手指潰瘍患者におけるトラクリア®錠の安全性及び忍容性が確認され、本成績をもって「全身性強皮症における手指潰瘍の新規潰瘍数の発現を減少する」の効能・効果で、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が検討された結果、トラクリア®錠の強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防を効能・効果として開発要請が発出された。以上を踏まえ、国内の AC-052-335 試験の結果、SSc における手指潰瘍患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認され、2015 年 8 月に「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)」が効能・効果に追加承認された。

トラクリア®は 2014 年 11 月時点で世界 66 カ国で承認されており、これまでに約 15 万例の患者に使用されている。

なお、トラクリア®錠は 2003 年 1 月 31 日付けで肺動脈性肺高血圧症の治療薬として、2014 年 12 月 8 日付けで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。2020 年 7 月に、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よりヤンセンファーマ株式会社に製造販売が承継された。

2. 製品特性

1. 世界初の経口デュアルエンドセリン受容体拮抗薬である。
2. 肺動脈性肺高血圧症（PAH）の肺血行動態を改善し、身体機能を向上させた。
3. WHO機能分類クラスⅡのPAH患者において肺血行動態を改善し、臨床症状の悪化までの時間を延長した。
4. 海外臨床試験において、PAH患者の生存率を1年目で96.4%、2年目で88.5%維持することが確認された。
5. 海外臨床試験において、全身性強皮症（SSc）における手指潰瘍を有する患者で新規手指潰瘍の発現を有意に抑制することが確認された。

6. 国内臨床試験において、WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣのPAH患者に対する副作用発現率は65.0%（26/40例）であった。

WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣのPAH患者における主な副作用は、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の申請時及びクラスⅡの効能追加申請時）。

7. 国内臨床試験において、SScにおける手指潰瘍患者に対する副作用発現率は60.7%（17/28例）であった。

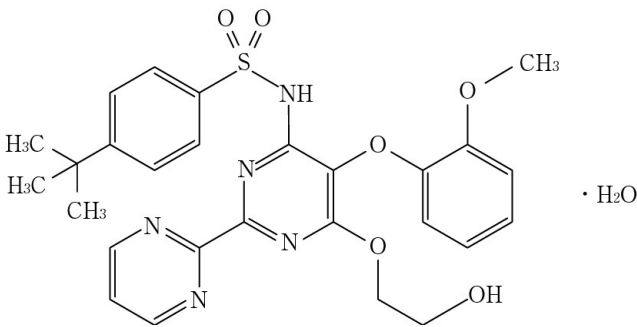
SScにおける手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者における主な副作用は、肝機能検査異常 7 例（25.0%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫がそれぞれ 3 例（10.7%）であった（申請時）。

なお、重大な副作用として、重篤な肝機能障害（1.3%^{注1)}、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、心不全、うっ血性心不全（頻度不明^{注2)}）等があらわれることがある。

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。

II. 名称に関する項目

- | | |
|-------------------|--|
| 1. 販売名 | (1) 和名：トラクリア®錠 62.5mg
(2) 洋名：Tracleer®62.5
(3) 名称の由来：特になし |
| 2. 一般名 | (1) 和名（命名法）：ボセンタン水和物（JAN）
(2) 洋名（命名法）：Bosentan Hydrate（JAN）
(3) ステム：-entan |
| 3. 構造式又は示性式 |  |
| 4. 分子式及び分子量 | 分子式：C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₆ S · H ₂ O
分子量：569.63 |
| 5. 化学名（命名法） | 化学名：4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl] benzenesulfonamide monohydrate |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 開発コード：Ro47-0203 |
| 7. CAS 登録番号 | 157212-55-0 |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ボセンタン水和物は白色～やや黄色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の溶解度表記
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	2	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	3	溶けやすい
アセトニトリル	8	溶けやすい
エタノール	19	やや溶けやすい
メタノール	200	溶けにくい

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性 (37℃)

液のPH	溶解度 (mg/100mL)	日本薬局方の溶解度表記
0.1N塩酸	0.1	ほとんど溶けない
pH4.0の緩衝液	0.1	ほとんど溶けない
pH5.0の緩衝液	0.2	ほとんど溶けない
pH7.5の緩衝液	43	極めて溶けにくい
pH8.0の緩衝液	53	極めて溶けにくい
pH8.5の緩衝液	93	極めて溶けにくい
水	1	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 136℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.1

(6) 分配係数

pH	解離状態logD (n-オクタノール/水)
3.0	3.7
4.0	3.6
5.0	3.4
6.0	2.7
7.0	1.8
8.0	1.1

(7) その他の主な示性値

1) ボセンタンに不斉炭素原子は存在しないため、旋光性は示さなかった。

2) pH：ボセンタン水和物の 1%懸濁液の pH は 6.0 であった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	金属性ドラムに入れたPE袋	6ヵ月	変化なし	
中間的試験	30℃	75%RH	暗所	金属性ドラムに入れたPE袋	6ヵ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	金属性ドラムに入れたPE袋	6ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	100℃	—	暗所	無色ガラスバイアル (密栓)	48時間	変化なし
					無色ガラスバイアル (開放)		融解、分解物のわずかな生成
	湿度	60℃	80%RH	暗所	無色ガラスバイアル (密栓)	2週間	変化なし
					無色ガラスバイアル (開放)		
	光	—	—	キセノンランプ	石英バイアル	24時間	変化なし
					石英バイアル (アルミ箔でしゃ光)	24時間	

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法 (ペースト法)

4. 有効成分の定量法

HPLC 法 (標準品とのピーク面積比較)




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：錠剤

規格、性状：本剤は橙白色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	形状 (mm)		
	表	裏	側面
トラクリア®錠62.5mg			
	大きさ(約)	直径:6.1mm 厚さ:3.1mm 重さ:86.5mg	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

62.5

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にボセンタン 62.5mg を含有（ボセンタン水和物として 64.54mg）

(2) 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、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、エチルセルロース

(3) その他 該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH 暗所	PTP包装	60ヵ月	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	PTP包装	6ヵ月	変化なし

測定項目：外観、確認試験、溶出試験、類縁物質、含量

<参照：無包装時の安定性>

トラクリア錠 62.5mg を無包装状態で開放ガラス瓶に入れ、温度 30℃、相対湿度 75%、光は恒温器窓からの自然光を受ける条件下で保存したとき、8週間安定であった。測定項目：外観、含量、分解物含量、溶出率

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

日局溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う

条件: 回転数 毎分 50 回転

試験液 1%ラウリル硫酸ナトリウム 900mL

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の
確認試験法

赤外吸収スペクトル法 (KBr 錠剤法)

10. 製剤中の有効成分の
定量法

液体クロマトグラフ法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある
夾雑物

混入する可能性のある化合物は次の通りである。

略号	化学名	構造式
I	4-tert-Butyl-N-[6-chloro-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzenesulfonamide	
II	4-tert-Butyl-N-[6-(2-[6-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzenesulfonamide	
III	4-tert-Butyl-N-[6-hydroxy-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzenesulfonamide	

13. 治療上注意が必要な
容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

- (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要否を検討すること。

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

2. 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≤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。

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣ）の申請時

試験区分	国内		海外
第Ⅰ相		外挿 ←	<ul style="list-style-type: none"> ●単回投与試験 B-162282（ト-1） ●反復投与試験 B-159037（ト-2）
	<ul style="list-style-type: none"> ●日本人/白人比較単回投与試験 AC-052-110（ト-8） ●日本人/白人比較反復投与試験 AC-052-111（ト-9） 		
臨床薬理試験		外挿 ←	<ul style="list-style-type: none"> ●腎機能障害患者対象安全性評価試験 AC-052-104（ト-6） ●肝機能障害患者対象安全性評価試験 AC-052-107（ト-7）
第Ⅱ/Ⅲ相	<ul style="list-style-type: none"> ●第Ⅲ相一般臨床試験 AC-052-363（ト-10） 	用量設定根拠 ← → ブリッジング	<ul style="list-style-type: none"> ●第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 AC-052-351（ト-3） ●第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 AC-052-352（ト-4）
長期投与			<ul style="list-style-type: none"> ●長期安全性評価試験 AC-052-357（ト-5）

肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ）の効能追加申請時

試験区分	国内（治験薬割付症例数）	海外（治験薬割付症例数）
臨床薬理試験	WHO-FCⅡ又はⅢ オープンラベル試験 AC-052-417（ボセンタン6例） 【参考資料】	
第Ⅲ相	WHO-FCⅡ対象 オープンラベル試験 AC-052-372（ボセンタン19例） 【評価資料】	WHO-FCⅡ対象 第Ⅲb相プラセボ対照二重盲検試験 AC-052-364（プラセボ92例、ボセンタン93例） 【評価資料】
		WHO-FCⅡ対象 第Ⅲb相オープンラベル試験 AC-052-364（ボセンタン173例） 【参考資料】
製造販売後	第9回安全性定期報告書（2051例）	第17回定期的安全性情報（PSUR）

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制の効能追加申請時

試験区分	国内（治験薬投与症例数）	海外（治験薬投与症例数）
第Ⅲ相		プラセボ対照二重盲検試験 AC-052-401（プラセボ43例、ボセンタン79例） 【評価資料】
		プラセボ対照二重盲検試験 AC-052-331（プラセボ90例、ボセンタン100例） 【評価資料】
	オープンラベル試験 AC-052-335（ボセンタン28例） 【評価資料】	オープンラベル試験 AC-052-333（ボセンタン116例） 【評価資料】

(2) 臨床効果

<肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣ）の申請時>

1) 海外臨床試験

①小規模第Ⅲ相臨床試験¹⁾

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、肺高血圧症 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、6 分間歩行試験では投与 12 週後において、ボセンタン 125mg1 日 2 回投与群の歩行距離はプラセボ群に比べ有意に延長した (p=0.0205 [Student t 検定])。また、肺血行動態、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。

副作用は、ボセンタン群 9 例 (42.9%) 20 件、プラセボ群 7 例 (63.6%) 19 件であった。本剤群及びプラセボ群で 2 件以上発現した副作用は、頭痛 (本剤群 : 3 例 [14.3%]、プラセボ群 : 2 例 [18.2%])、呼吸困難 (2 例 [9.5%]、1 例 [9.1%])、関節痛 (2 例 [9.5%]、0 例) 及び胸痛 (2 例 [9.5%]、0 例) であった。

1) Channick R, et al. Lancet 2001; 358: 1119-1123

②大規模第Ⅲ相臨床試験²⁾

上記臨床試験の有用性を踏まえ、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、用量相関効果を検証するためにボセンタン 125mg 1 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、6 分間歩行試験では投与 16 週後において、本剤投与群の歩行距離はプラセボ群に比べ有意に延長した (p=0.0002 [Mann-Whitney U 検定])。また、呼吸困難指数、臨床症状の悪化、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。

有害事象が最低 1 件発現した症例は、ボセンタン群全体で 94.4%、プラセボ群で 92.8% であり、最も頻度の高かった有害事象は頭痛であった (ボセンタン群全体 : 20.8%、プラセボ群 : 18.8%)。また肝機能異常の発現率及び上昇の程度はボセンタン 250mg 1 日 2 回投与群の方が 125mg 1 日 2 回投与群に比べて高く、用量相関性が認められた。

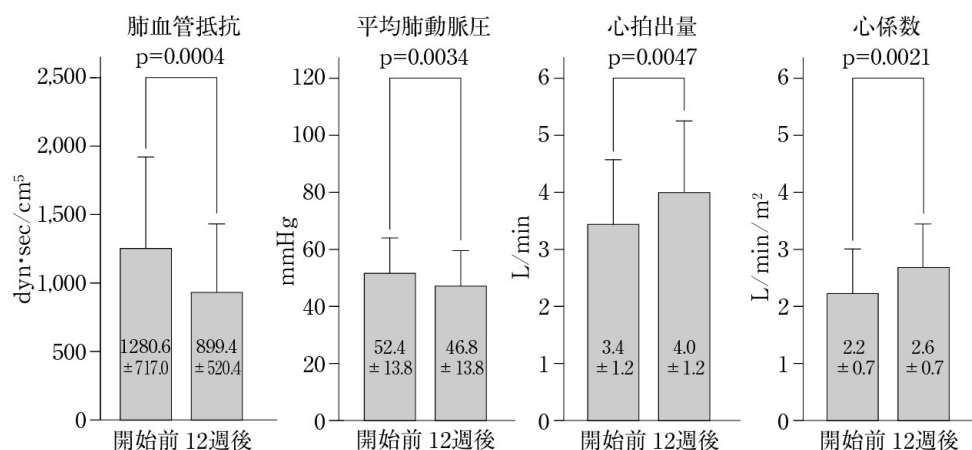
2) Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002; 346: 896-903

2) 国内第Ⅲ相試験³⁾

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/反復投与試験で認められた本剤の安全性並びに体内薬物動態の類似性に基づき、日本人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及び安全性を検討した。

その結果、肺血行動態、6 分間歩行試験、身体活動能力指数及び WHO 機能分類の重症度において、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た。

■ 投与 12 週後の肺血行動態



平均値 ± S.D.
各群 n=18
符号付順位検定

副作用は 21 例中 14 例 (66.7%) 36 件に認められ、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%)、 γ -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。

3) Sasayama S, et al. Circ J 2005; 69: 131-137

<肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス II) の効能追加申請時>

1) 海外臨床試験⁴⁾

AC-052-364 試験

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、無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同並行群間試験を実施した (n=185)。その結果、投与 6 ヶ月後の肺血管抵抗 (PVR) の変化率は、プラセボ群でベースライン値の 107.5%、ボセンタン 125mg 日 2 回投与群では 83.2% であり、プラセボ群に比べ投与 6 ヶ月後の PVR を有意に低下した (P<0.0001、Mann-Whitney U 検定)。

投与 6 ヶ月後の PVR のベースラインからの変化率

	ボセンタン ³⁾ (n=80)	プラセボ ³⁾ (n=88)
変化量 (dyn · sec/cm ⁵) 平均値 (95%CI) 〔最低値、最高値〕	-69 (-175, 36) [-868, 2349]	128 (30, 227) [-687, 1853]
変化率 (%) ¹⁾ 平均値 (95%CI)	83.2 (73.8, 93.7)	107.5 (97.6, 118.4)
治療効果 (95%CI) ²⁾ P値 (Mann-Whitney U 検定)	-22.6 (-33.5, -10.0) <0.0001	

- 1) 投与後値 / 投与前値 × 100
- 2) プラセボに対するボセンタンの治療効果 (幾何平均比)
- 3) All randomized set (All treated set と同一集団)

また、6 ヶ月後の臨床症状悪化の発現の割合において、プラセボ群に対するボセンタン群のハザード比は 0.227 (95%CI : 0.065~0.798) で、ボセンタン群で発現割合が有意に低かった (p=0.0114、log-rank test)。

副作用はボセンタン群で 33.3% (31/93 例) に認められ、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%) 及び頭痛 4 例 (4.3%) であった。

4) Galiè N, et al. Lancet 2008; 371: 2093-2100

2) 国内臨床試験⁵⁾

AC-052-372 試験

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、多施設共同非盲検オープンラベル非対照試験を実施した (n=19)。その結果、投与開始 12 週後の PVR の値は、ボセンタン 125mg 日 2 回投与で投与開始前に比べ 193.3dyn・sec/cm⁵ 低下 (平均変化率 84.4%) した。

投与 12 週後の PVR のベースラインからの変化率

		ボセンタン [※] (n=16)
変化量 (dyn・sec/cm ⁵)	平均値 (95%CI)	-193.3 (-568.2, -181.7)
変化率 (%)	平均値 (95%CI)	84.4 (45.5, 123.6)

※ : per protocol set

副作用は 63.2% (12/19 例) に認められ、主な副作用は、肝機能異常 4 例 (21.1%)、肝機能検査異常 2 例 (10.5%) 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例 (5.3%) 等の肝機能検査値の増加を伴った事象であった。また、出血関連の副作用として不正子宮出血及び鼻出血が 5.3% (各 1/19 例) 報告された。

なお、19 例中 4 例 (21.1%) が 24 週までに投与中止となり、そのうち 3 例は肝機能検査値の増加を伴った肝機能異常 2 例 (軽度、非重篤及び中等度、非重篤) 及び肝機能検査異常 1 例 (中等度、非重篤)、1 例はうっ血性心不全によるものであった。

5) 社内資料

<全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制の効能追加申請時>

1) 海外臨床試験

AC-052-401 試験^{6) 7)}

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を対象に手指潰瘍に対する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)。

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

6) 承認申請時評価資料: 社内資料

7) Korn JH, et al. Arthritis and Rheumatism 2004; 50:3985-3993

AC-052-331 試験⁸⁾

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。

投与開始後 24 週までに発現した有害事象は、ボセンタン群で 96 例中 83 例 (86.5%) であり、主な有害事象は末梢性浮腫 18 例 (18.8%) 及び関節痛 10 例 (10.4%) であった。

8) Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 32-38

2) 国内臨床試験

AC-052-335 試験⁹⁾

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±0.79 (中央値 : 0.00) 個であった。副作用は 28 例中 17 例 (60.7%) 40 件に認められた。主な副作用は、肝機能検査異常 7 例 (25.0%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫がそれぞれ 3 例 (10.7%) であった。

9) Hamaguchi Y, et al. J dermatol 2017; 44: 13-17

(3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験

1) 単回投与¹⁰⁾

日本人 10 例及び白人 10 例の健康成人に、ボセンタン 31.25mg、62.5mg、125mg 及び 250mg を低用量より順次単回経口投与し、5 回の投与期のうち 1 回プラセボを投与したところ、副作用は 12 件にみられたが、すべて軽度又は中等度であった。また血液学的検査、生化学的検査及び尿検査で正常範囲を多少逸脱した変動が認められたが臨床的に問題となるものではなかった。バイタルサインでは収縮期血圧の一過性の低下が日本人、白人ともに観察されたが、明確な用量依存性は認められなかった。その他臨床症状には異常所見は認められなかった。

10) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2005; 45: 42-47

2) 反復投与¹¹⁾

日本人 13 例及び白人 13 例の健康成人に、ボセンタン 125mg を 1 日 2 回 (食後)、8 日間 (計 15 回) 経口投与した。その結果、45 件 (日本人 26 件、白人 19 件) に副作用が認められた。主な副作用は頭痛と疲労であったが、いずれも軽度あるいは中等度で、試験期間中に処置を行わずに消失した。白人 1 例 (2 回の中等度筋肉痛)、日本人 1 例 (第 I 度の房室ブロック) が試験から脱落したが、いずれも投薬中止 2 日後に消失した。またヘモグロビンの低下、ALT (GPT) 上昇がみられたが、臨床的に問題となる所見ではなかった。バイタルサインにおいて収縮期血圧の低下が認められたが、その低下の程度は日本人 5mmHg、白人 7mmHg とわずかであった。

11) 社内資料

(4) 探索的試験 : 用量反応試験

「V-3 臨床成績 (2) 臨床効果 1) 海外臨床試験 ②大規模第Ⅲ相臨床試験」の項参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量比較試験

該当資料なし

2) 比較試験 (海外データ)

「V-3 臨床成績 (2) 臨床効果 1) 海外臨床試験」の項参照

3) 安全性試験

<肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣ）>

1) 海外長期投与成績¹²⁾

WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣの原発性肺高血圧症患者 169 例に、ボセンタン 1 回 125mg を 1 日 2 回経口投与した。投与期間は 2.1±0.5 年（範囲 0.1～3.3 年）であった。

その結果、ボセンタン投与による生存率（Kaplan-Meier 法）は、12 ヶ月で 96.4%、24 ヶ月で 88.5%であり、NIH が実施した疫学調査で使用した計算式で算出した予測生存率と比較すると、ボセンタンの長期投与により生存率が改善することが認められた。

有害事象の観察期間の平均は 78±28 週（±SD、中央値 77 週）であった。この観察期間中、14.9%の患者において ALT、AST 上昇（施設基準値上限の 3 倍以上）が認められ、その約 90%は、投与後 26 週までに発現した。

12) McLaughlin V V, et al. Eur Respir J 2005; 25: 244-249

2) 国内長期投与成績¹³⁾

12 週間のオープンラベル試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者 21 例のうち、長期試験に参加した 20 例を対象とした。ボセンタンは 1 回 125mg を 1 日 2 回経口投与した。投与期間の中央値は 2.7 年（範囲 0.4～3.0 年）であった。

主要評価項目は WHO 機能分類の変化をボセンタン投与前と比較した。副次評価項目はボセンタン治療開始後の臨床的症状の悪化及び安全性について検討した。

長期試験中 8 例がボセンタン投与を中止し、12 名の患者は少なくとも 2.5 年間ボセンタン単独投与であった。ベースラインと比べ WHO 機能分類が改善した症例は 12 例中 9 例(75%)であり、3 例(25%)は機能分類の変化はなく安定的に推移した。また、ベースラインに比べて悪化した症例はなかった。ボセンタンの長期治療は良好な忍容性を示した。

13) Sasayama S, et al. Curr Med Res Opin 2007; 23: 395-400

<肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ）>

海外長期投与成績¹⁴⁾

WHO 機能分類クラスⅡの肺動脈性肺高血圧症患者 173 例に、ボセンタン 1 回 125mg を 1 日 2 回経口投与した。投与期間の中央値は 51.4 ヶ月（範囲 0.1～72.8 ヶ月）であった。

試験開始当初 WHO-FCⅡであった PAH 症例は、ボセンタンを長期間投与することで運動耐容能及び WHO-FC を維持した。この期間に得られた安全性に関する所見は、6 ヶ月の投与期間で評価した二重盲検期間におけるボセンタンの安全性プロファイルと違いはなかった。これらの症例の長期追跡調査の結果、PAH の臨床的悪化が認められなかった症例はボセンタン投与開始後 3 年目では 87.8%、4 年目では 79.5%であり、それぞれの時点での生存率は 90.1%及び 84.8%であった。

14) 社内資料

<全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制>

海外長期投与成績¹⁵⁾

AC-052-331 試験の終了時に手指潰瘍を有する全身性強皮症患者 116 例に対し、本剤 62.5～125 mg 1 日 2 回を投与した。投与期間は最長 4 年間、平均 2.4 年間であった。

投与期間中に 95.7% (111/116 例) の患者が 1 件以上の有害事象を発現した。最も発現頻度の高い有害事象は皮膚潰瘍 24.1% (28/116 例) であった。有害事象の多くは手指潰瘍や全身性強皮症に関連するもの（皮膚潰瘍、感染性皮膚潰瘍、下痢、限局性感染、呼吸困難、関節痛、四肢痛、嚥下障害、腱炎）、長期試験でよく発現するもの（上気道感染、咳嗽、鼻咽頭炎）、あるいはボセンタン投与と関連して発現することが知られているもので頭痛 12.1% (14/116 例)、末梢性浮腫 11.2% (13/116 例)、ヘモグロビン減少を示す事象 16.4% (19/116 例)、肝機能異常を示す事象 29.3% (34/116 例) であった。

15) 承認申請時評価資料：社内資料

4) 患者・病態別試験

「V-3 臨床成績 (2) 臨床効果 1) 海外臨床試験」の項参照

(6) 治療的使用

1) 特定使用成績調査（長期）：肺動脈性肺高血圧症

特定使用成績調査（長期）は、肺動脈性肺高血圧症を対象に長期使用実態下での副作用発現状況の把握、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的として、承認条件に基づき、2005年6月10日から2014年7月31日まで全例調査方式にて実施された。中央登録により患者の登録を行い、調査票が回収された5,671例（809施設）のうち、24例を除く累計5,647例（807施設）を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例のうち、本剤使用理由が適応外であった「PAH以外」1,226例、「WHO機能分類：クラスⅠ」145例、効能追加承認（2012年11月21日）以前に使用された「WHO機能分類：クラスⅡ」404例を合わせた「適応外使用症例」1,775例と、「投与前又は投与後のWHO機能分類評価なし」334例の合計2,109例を有効性解析対象除外症例とし、3,538例を有効性解析対象症例とした。安全性解析対象例の患者背景（a）、ボセンタン1日投与量の推移（b）、PAH治療薬との併用状況の推移（c）、WHO機能分類クラスの推移（d）、投与開始後の生存率（e）を以下に示す。副作用発現状況については、「VIII.安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧、（5）基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」の項参照。

a) 患者背景

背景因子		全症例		PAH患者計	
		症例数	(%)	症例数	(%)
患者数		5,647		4,421	
性別	男	1,849	(32.74)	1,412	(31.94)
	女	3,795	(67.20)	3,006	(67.99)
	未記載	3	(0.05)	3	(0.07)
年齢	15歳未満	1,042	(18.45)	940	(21.26)
	15-65歳未満	2,654	(47.00)	2,129	(48.16)
	65歳以上	1,950	(34.53)	1,351	(30.56)
	不明・未記載	1	(0.02)	1	(0.02)
	例数 平均値 標準偏差	5,646 47.3 26.5		4,420 44.4 26.9	
使用理由 (膠原病PAH)	特発性PAH	1,153	(20.42)	1,153	(26.08)
	膠原病PAH	1,859	(32.92)	1,859	(42.05)
	先天性心疾患PAH 注1)	1,380	(24.44)	1,380	(31.21)
	その他PAH 注2)	29	(0.51)	29	(0.66)
	その他PH 注3)	976	(17.28)	0	(0.00)
	PH以外 注4)	250	(4.43)	0	(0.00)
	強皮症(SSc) 注5)	1,151	(20.38)	1,151	(26.03)
	混合性結合組織病(MCTD) 注6)	247	(4.37)	247	(5.59)
	多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)	75	(1.33)	75	(1.70)
	全身性エリテマトーデス(SLE)	203	(3.59)	203	(4.59)
その他の膠原病 注7)	183	(3.24)	183	(4.14)	
投与開始時(投与前)のWHO機能分類	Class I	162	(2.87)	145	(3.28)
	Class II	525	(9.30)	458	(10.36)
	Class III	3,641	(64.48)	3,015	(68.20)
	Class IV	857	(15.18)	614	(13.89)
	不明・未記載	462	(8.18)	189	(4.28)

背景因子		全症例		PAH患者計		
		症例数	(%)	症例数	(%)	
合併症	有	5,070 (89.78)		3,949 (89.32)		
	無	577 (10.22)		472 (10.68)		
	肝疾患	有	817 (14.47)		654 (14.79)	
		無	4,830 (85.53)		3,767 (85.21)	
	腎疾患	有	395 (6.99)		307 (6.94)	
		無	5,252 (93.01)		4,114 (93.06)	
その他	有	5,005 (88.63)		3,894 (88.08)		
	無	642 (11.37)		527 (11.92)		
確定診断日からの年数	1年未満	2,907 (51.48)		2,257 (51.05)		
	1-2年未満	426 (7.54)		329 (7.44)		
	2-3年未満	274 (4.85)		217 (4.91)		
	3-5年未満	346 (6.13)		288 (6.51)		
	5-10年未満	439 (7.77)		350 (7.92)		
	10年以上	489 (8.66)		455 (10.29)		
	不明・未記載	766 (13.56)		525 (11.88)		
		例数	4,881		3,896	
	平均値	3.3		3.6		
	標準偏差	6.5		7.0		
ボセンタン投与開始時のPAH治療薬の組合せ(重複なし)	ボセンタン	有	2,455 (43.47)		1,890 (42.75)	
		無	3,192 (56.53)		2,531 (57.25)	
	ボセンタン+ヘパロプロスト	有	1,984 (35.13)		1,574 (35.60)	
		無	3,663 (64.87)		2,847 (64.40)	
	ボセンタン+エホプロステノール	有	141 (2.50)		132 (2.99)	
		無	5,506 (97.50)		4,289 (97.01)	
	ボセンタン+PDE5阻害薬	有	454 (8.04)		343 (7.76)	
		無	5,193 (91.96)		4,078 (92.24)	
	ボセンタン+ヘパロプロスト+エホプロステノール	有	54 (0.96)		38 (0.86)	
		無	5,593 (99.04)		4,383 (99.14)	
ボセンタン+ヘパロプロスト+PDE5阻害薬	有	448 (7.93)		349 (7.89)		
	無	5,199 (92.07)		4,072 (92.11)		
ボセンタン+エホプロステノール+PDE5阻害薬	有	86 (1.52)		75 (1.70)		
	無	5,561 (98.48)		4,346 (98.30)		
ボセンタン+ヘパロプロスト+エホプロステノール+PDE5阻害薬	有	25 (0.44)		20 (0.45)		
	無	5,622 (99.56)		4,401 (99.55)		
投与期間(休業期間を除く)	1-84日(12週)	1,057 (18.72)		747 (16.90)		
	85-183日(6ヵ月)	812 (14.38)		596 (13.48)		
	184-365日(1年)	565 (10.01)		429 (9.70)		
	366-730日(2年)	820 (14.52)		651 (14.73)		
	731日以上	2,393 (42.38)		1,998 (45.19)		
		例数	5,647		4,421	
		平均値	439.1		459.2	
		標準偏差	311.8		310.6	
	最小値	1.0		1.0		
	中央値	435.0		547.0		
	最大値	1992.0		1992.0		

注1) 心室中隔欠損症 397例、心房中隔欠損症 256例、単心室 148例、房室中隔欠損症123例等であり、アイゼンメンゲル症候群を136例含む。

注2) 門脈圧亢進症 25例、HIV感染症 4例。

注3) 肺血栓塞栓症 548例、間質性肺炎・肺線維症 119例等。

注4) 皮膚潰瘍 187例、レイノー現象 32例、末梢循環障害・末梢循環不全 12例等。

注5) SSc + SLE 43例、SSc + シェーグレン症候群 37例等。

注6) MCTD + SLE 14例、MCTD + シェーグレン症候群 10例等。

注7) 関節リウマチ 71例、シェーグレン症候群 61例、膠原病に伴う間質性肺炎・肺線維症14例等。

b) ボセンタン 1 日投与量の推移

	時期	ボセンタン1日投与量(mg)		
		例数	平均値	SD
全症例	開始時	5,647	88.78	52.59
	3ヵ月後	4,323	139.34	82.51
	6ヵ月後	3,772	146.54	84.21
	12ヵ月後	3,211	150.61	85.05
	18ヵ月後	2,679	152.97	84.73
	24ヵ月後	2,487	155.28	84.41

c) PAH 治療薬との併用状況の推移 (重複集計)

	時期	例数	ボセンタン単独 症例数 (%)	ベラプロスト併用 症例数 (%)	エボプロステノール併用 症例数 (%)	PDE5阻害薬併用 症例数 (%)
全PAH	開始時	4,421	1,890 (42.8%)	1,981 (44.8%)	265 (6.0%)	787 (17.8%)
	3ヵ月後	3,534	1,435 (40.6%)	1,603 (45.4%)	214 (6.1%)	728 (20.6%)
	6ヵ月後	3,107	1,203 (38.7%)	1,438 (46.3%)	191 (6.1%)	706 (22.7%)
	12ヵ月後	2,672	976 (36.5%)	1,253 (46.9%)	182 (6.8%)	703 (26.3%)
	18ヵ月後	2,243	797 (35.5%)	1,065 (47.5%)	170 (7.6%)	634 (28.3%)
	24ヵ月後	2,080	718 (34.5%)	997 (47.9%)	154 (7.4%)	637 (30.6%)

安全性解析対象症例 5,647 例中、中止症例数は 2,404 例 (42.6%) であった。

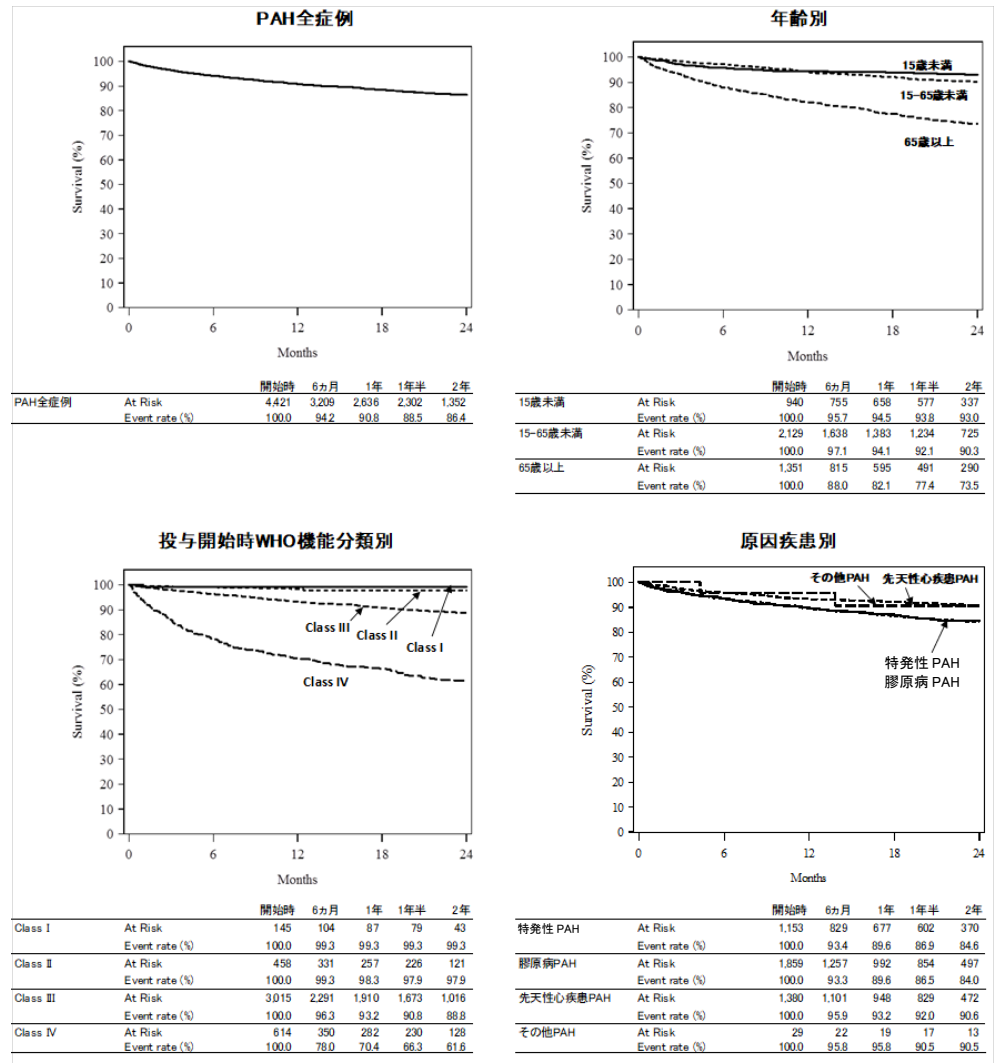
中止理由の内訳は、有害事象発現が 53.7% (1,292/2,404 例)、効果不十分 7.9% (189/2,404 例)、転院、改善及び患者都合などのその他の理由 38.4% (923/2,404 例) であった。有害事象発現による中止理由のうち肝機能障害関連の副作用が関与した中止例は 13.0% (313/2,404 例) であった。

d) WHO 機能分類クラスの推移

ボセンタン投与開始時に WHO 機能分類クラス (WHO-FC) が評価されていた PAH 患者 3,530 例 (FC II に対して承認を得る前に登録されていた FC II の患者は含めず) について、WHO 機能分類の推移を示した。中止又は脱落症例は Last observation carried forward (LOCF) 法でデータを補完した。

時期	例数	Class I		Class II		Class III		Class IV		死亡	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
開始時	3,530	0	(0.0)	51	(1.4)	2,895	(82.0)	584	(16.5)	0	(0.0)
4週後	2,765	76	(2.7)	768	(27.8)	1,652	(59.7)	252	(9.1)	17	(0.6)
8週後	2,621	109	(4.2)	842	(32.1)	1,391	(53.1)	223	(8.5)	56	(2.1)
12週後	2,995	159	(5.3)	1,008	(33.7)	1,495	(49.9)	236	(7.9)	97	(3.2)
4ヵ月後	2,805	162	(5.8)	1,023	(36.5)	1,281	(45.7)	202	(7.2)	137	(4.9)
5ヵ月後	2,693	162	(6.0)	981	(36.4)	1,187	(44.1)	199	(7.4)	164	(6.1)
6ヵ月後	3,126	215	(6.9)	1,151	(36.8)	1,351	(43.2)	214	(6.8)	194	(6.2)
8ヵ月後	2,973	215	(7.2)	1,108	(37.3)	1,222	(41.1)	201	(6.8)	227	(7.6)
10ヵ月後	2,918	217	(7.4)	1,074	(36.8)	1,172	(40.2)	195	(6.7)	260	(8.9)
12ヵ月後	3,364	271	(8.1)	1,246	(37.0)	1,355	(40.3)	194	(5.8)	298	(8.9)
16ヵ月後	3,128	278	(8.9)	1,111	(35.5)	1,204	(38.5)	198	(6.3)	337	(10.8)
20ヵ月後	3,114	278	(8.9)	1,113	(35.7)	1,149	(36.9)	192	(6.2)	382	(12.3)
24ヵ月後	3,530	321	(9.1)	1,271	(36.0)	1,314	(37.2)	202	(5.7)	422	(12.0)

e) 投与開始後の生存率



2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

肺動脈性肺高血圧症：

承認条件：再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。
承認条件に基づき上記特定使用成績調査を実施した。上記1)に概要を記載した。

全身性強皮症における手指潰瘍の抑制：

承認条件に基づき、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、全症例を対象に特定使用成績調査（長期）を実施し、本薬の安全性、有効性を確認する。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンブリセンタン、マシテンタン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エンドセリン-1 (ET-1) は神経ホルモンであり、その作用は内皮細胞の ET_B 受容体及び血管平滑筋の ET_A 並びに ET_B 受容体との結合により発揮される。肺高血圧症患者の血漿と肺組織で ET-1 濃度が上昇しており、このことは、ET-1 が肺高血圧症の病因的な役割を果たしていることを示唆している。ボセンタンは、エンドセリン受容体 ET_A と ET_B の両受容体に非選択的に結合する拮抗薬である。

1) ET_A 及び ET_B 受容体への結合親和性 (*in vitro*)¹⁶⁾

ボセンタン存在下で、ET_A 及び ET_B 受容体を発現した細胞又は膜標品に ¹²⁵I-ET-1、¹²⁵I-BQ-3020 (ET_B 受容体選択的作動薬) あるいは ¹²⁵I-His-sarafotoxin S6c (ET_B 受容体選択的作動薬) を反応させ、放射活性より K_i 値を算出した。ボセンタンは、ET_{B1} 受容体を発現した細胞への ¹²⁵I-ET-1 結合を濃度依存的に阻害した。また、ET_{B1} あるいは ET_{B2} 受容体が存在する組織から得られた膜標品への ¹²⁵I-ET-1 結合に対し濃度依存的に阻害した。

ET_A に対する K_i 値は 4.1~43nM、ET_{B1} に対する K_i 値は 95~730nM、ET_{B2} に対する K_i 値は 38~69nM であった。さらに、Scatchard プロットの結果から、ボセンタンは ET_A 及び ET_B 受容体の競合的拮抗薬であることが示された。

16) 承認申請時評価資料：社内資料

2) ET_A 及び ET_B 受容体を介する作用試験 (*in vitro*)¹⁷⁾

① ET_A 受容体に対する作用

ET_A 受容体の存在する Wistar-Kyoto 系雄性ラットの胸部大動脈を懸垂し、ボセンタン添加 10 分後から ET-1 を累積的に添加して、誘発される収縮反応を測定した。また、ET-1500pM で予め収縮させた標本での弛緩作用も検討した。その結果、ボセンタンは 0.3~3 μM の濃度で ET-1 誘発血管収縮反応を競合的に拮抗し、その pA₂*は 7.28±0.04 であった。また、ET-1 で予め収縮させた標本に対し、100nM~3 μM の濃度で用量依存的な弛緩作用を示した。

*：受容体に対する選択性を示す指標。アゴニスト単独時の用量反応曲線を 2 倍だけ高用量側へ平行移動させるのに必要な競合的拮抗薬のモル濃度の negative logarithm。

② ET_{B2} 受容体に対する作用

ET_{B2} 受容体が存在する Wistar-Kyoto 系雄性ラットの気管を懸垂し、ボセンタン添加 10 分後から Sarafotoxin S6c を累積的に添加し、誘発される収縮反応を測定した。その結果、ボセンタンは 3~10 μM の濃度で Sarafotoxin S6c 誘発血管収縮反応を競合的に拮抗し、その pA₂は 5.94±0.04 であった。

17) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 228-235.

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1) ET-1 誘発細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)^{18) 19)}

雄性の自然発症高血圧ラットより血管平滑筋細胞及び気管平滑筋細胞を採取して 3 日間培養し、静止培地に交換後 24 時間に血小板由来増殖因子 (PDGF) 50ng/mL、ET-1 10⁻⁸M 及びボセンタンを添加し、7 日後までの細胞数の変化を測定した。その結果、ET-1 は PDGF と同時添加することにより平滑筋細胞の増殖を促進させたが、ボセンタンは、血管平滑筋は 3×10⁻⁶M から 10⁻⁴M で濃度依存的に、また気管平滑筋は 10⁻⁵M の濃度で ET-1+PDGF 誘発細胞増殖を抑制した。

18) 承認申請時評価資料：社内資料

19) Park SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 600-608.

2) 血管内皮機能の改善作用 (ラット)²⁰⁾

Wistar 系雄性ラットの左頸動脈に血圧測定用カテーテルを、右頸静脈に薬物投与用のカテーテルを挿入した。被験物質を静脈内投与した後、15 分後から 15 分間隔で NOS 阻害薬である L-NAME を累積的に投与し、血圧の変化を測定した。その結果、ボセンタンは 3mg/kg の用量で一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害による昇圧反応を抑制したが、平均動脈圧に対する影響は示さなかった。このことから肺高血圧症のような血管内皮機能障害に関連した疾患において、ボセンタンは血管内皮機能を改善し、血管緊張を低下させることが示唆された。

20) Richard V, et al. Circulation 1995; 91: 771-775.

3) コラーゲン産生の抑制^{21) 22)}

全身性強皮症患者の前腕皮膚から単離・培養した強皮症線維芽細胞を、ボセンタンで 24 時間処理した結果、I 型コラーゲン蛋白の発現量が用量依存性に抑制された。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。

21) 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

22) Akamata K, et al. Arthritis Res Ther 2014; 16: R86.

4) DOCA-食塩高血圧ラットにおける心臓のリモデリング抑制効果²³⁾

右腎臓を摘出し DOCA40mg ペレットを皮下に埋め込んで、1%生理食塩液を 4 週間飲水させた尾動脈の収縮期血圧 190mmHg 以上の Wistar 系雄性ラット (6 週齢) に、ボセンタン 100mg/kg/日を 5 週間混餌投与後、心臓を拡張期で停止させて摘出した。組織切片を作製し、シリウスレッド F3BA でコラーゲンを染色した後、左室壁の厚さ、間質及び血管周囲コラーゲンの割合を測定した。なお、DOCA ペレットは 2 週間間隔で新しいものを埋め込んだ。ボセンタンは、DOCA-食塩高血圧ラットにおける左室壁の厚さを低下させ、心内膜下の間質コラーゲンの割合を低下させ、血管周囲コラーゲン量を低下させた。

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

5) 肺高血圧動物モデルに対する作用 (ラット)²⁴⁾

①慢性低酸素曝露誘発肺高血圧ラットにおける予防効果

9 週齢の SD 系雄性ラットに低酸素曝露 (10%酸素、大気圧) を 2 週間行った後、大腿動脈及び肺動脈内にカテーテルを挿入し再び低酸素曝露を行った。術後 3 時間後から 90 分間、無麻酔無拘束下で平均肺動脈圧、平均全身動脈圧及び心拍数を測定した。試験終了後、心臓及び肺を摘出し、心臓は分割して右室心筋重量比 [右室 / (左室 + 中隔)] を測定した。肺は組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色して小肺動脈の内壁の厚さを測定した。被験物質は、低酸素曝露開始 2 日前から試験日まで混餌投与した。

その結果、ボセンタン 100mg/kg/日混餌投与により、慢性低酸素曝露による平均肺動脈圧の上昇を有意に抑制したが、平均全身動脈圧及び心拍数には影響を示さなかった。

また、ボセンタンは慢性低酸素曝露による右室心筋重量比の増大及び小肺動脈の内壁の肥厚を有意に抑制した。

②慢性低酸素曝露誘発肺高血圧ラットにおける治療効果

9 週齢の SD 系雄性ラットに低酸素曝露 (10%酸素、大気圧) を 6 週間行った後、大腿動脈及び肺動脈内にカテーテルを挿入し、再び低酸素曝露を行った。術後 3 時間後から 90 分間、無麻酔無拘束下で平均肺動脈圧、平均全身動脈圧及び心拍数を測定した。試験終了後、心臓及び肺を摘出し、心臓は分割して右室心筋重量比 [右室 / (左室 + 中隔)] を測定した。肺は組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色して小肺動脈の内壁の厚さを測定した。被験物質は低酸素曝露開始の 2 週間後から試験日まで 4 週間混餌投与した。その結果、ボセンタンは、平均全身動脈圧及び心拍数には影響を与えずに、慢性低酸素曝露により上昇した平均肺動脈圧を有意に改善した。また、慢性低酸素曝露により増大した右室心筋重量比及び小肺動脈の内壁の肥厚を有意に改善した。

24) Chen SJ, et al. J Appl Physiol 1995; 79: 2122-2131.

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度
到達時間

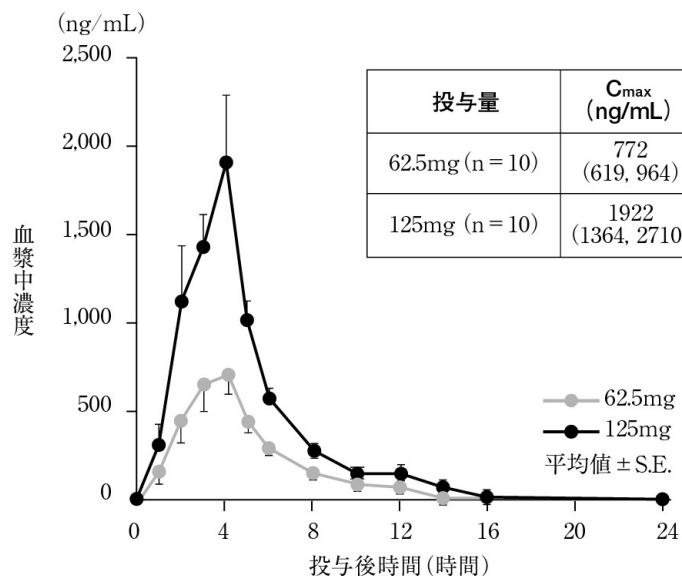
次項参照

(3) 臨床試験で
確認された血中濃度

1) 単回投与（外国人データ）¹⁰⁾

健康成人 10 例にボセンタン 62.5mg 又は 125mg を食後単回経口投与したところ、血漿中ボセンタン濃度はすみやかに上昇し、投与後 3～4 時間で最高血漿中濃度はそれぞれ 772ng/mL、1,922ng/mL に達した。血漿中濃度消失半減期はそれぞれ 4.3 時間、3.6 時間であった。

■ボセンタン単回投与時の血漿中濃度推移

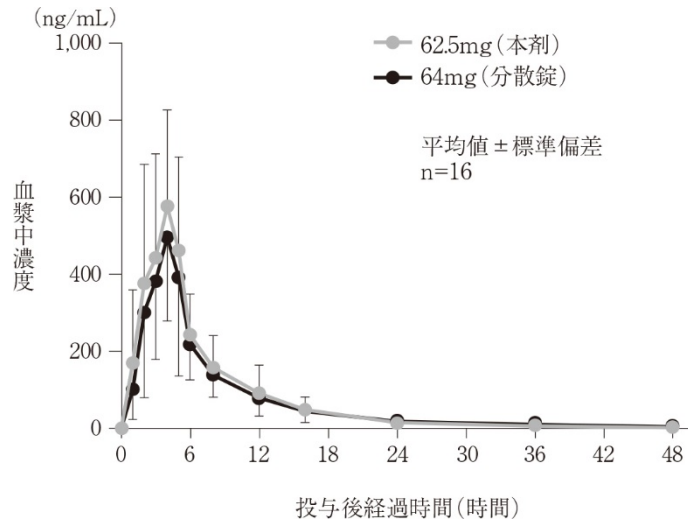


10) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2005; 45: 42-47

2) 単回投与（小児用分散錠）（外国人データ）²⁵⁾

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_{max} では 0.82（90%信頼区間：0.65～1.04）、 $AUC_{0-\infty}$ 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。

■本剤又はボセンタン水和物分散錠単回投与時の血漿中濃度推移



投与量	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
62.5mg (本剤)	16	592 (453, 774)	4.0 (2.0 - 5.0)	3494 (2809, 4345)	8.3 (6.5, 10.4)
64mg (分散錠)	16	496 (395, 623)	4.0 (3.0 - 5.0)	3118 (2524, 3852)	9.3 (7.4, 11.5)

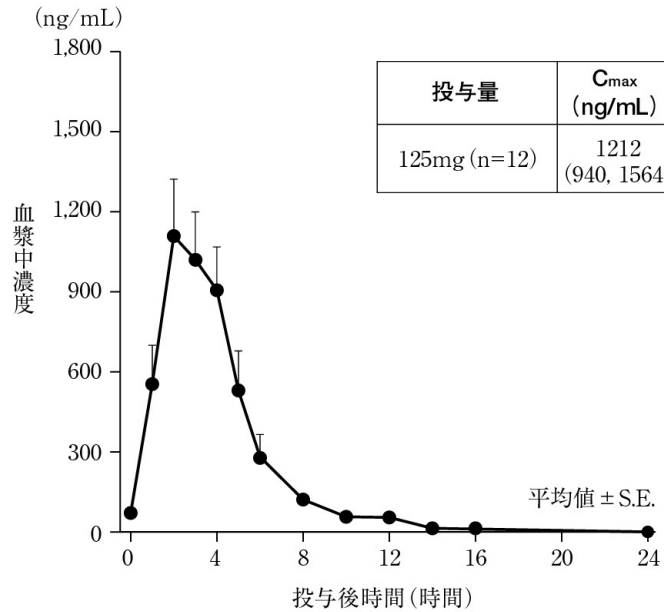
数値は幾何平均値（95%信頼区間）、 t_{max} は中央値（最小値・最大値）

25) Gutierrez MM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2013; 51: 529-536

3) 反復投与¹¹⁾

健康成人 12 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回 7.5 日間経口投与したとき、血漿中ボセンタン濃度は、投与後、3.0 時間で最高血漿中濃度 1,212ng/mL に達した。また、AUC₀₋₁₂ は 4,640ng・h/mL、血漿中濃度消失半減期は 5.6 時間であった。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、ボセンタンの平均血漿中濃度（トラフ濃度）は減少したが、投与開始 3 日目に定常状態に達した。

■ボセンタン反復投与における最終回投与時の血漿中濃度推移



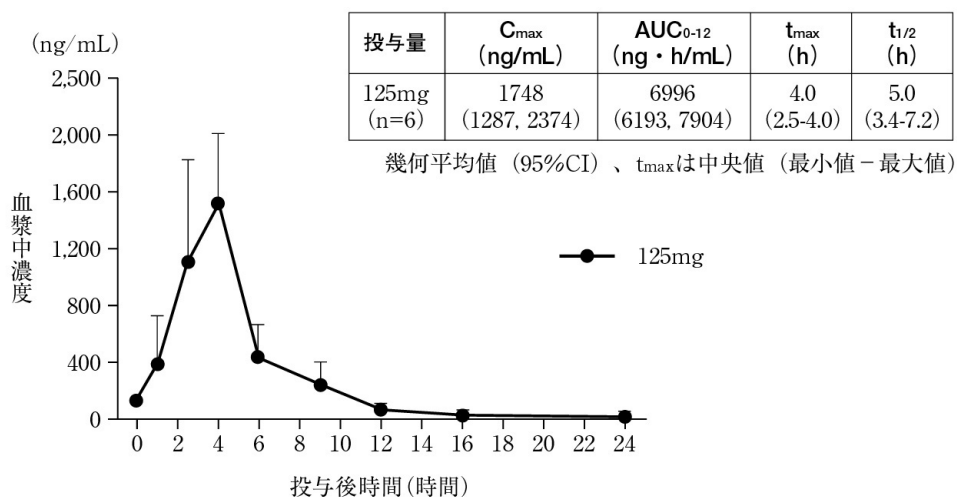
11) 社内資料

4) 肺動脈性肺高血圧症患者における血漿中濃度推移（日本人データ及び外国人データ）

①日本人データ²⁶⁾

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 を投与したところ、血漿中ボセンタン濃度は約 4 時間後に C_{max} に達した。 C_{max} および AUC_{0-12} の平均値はそれぞれ、1748ng/mL、6996ng・h/mL であった。

■日本人肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタンを 2 週間以上反復投与した後の血漿中濃度

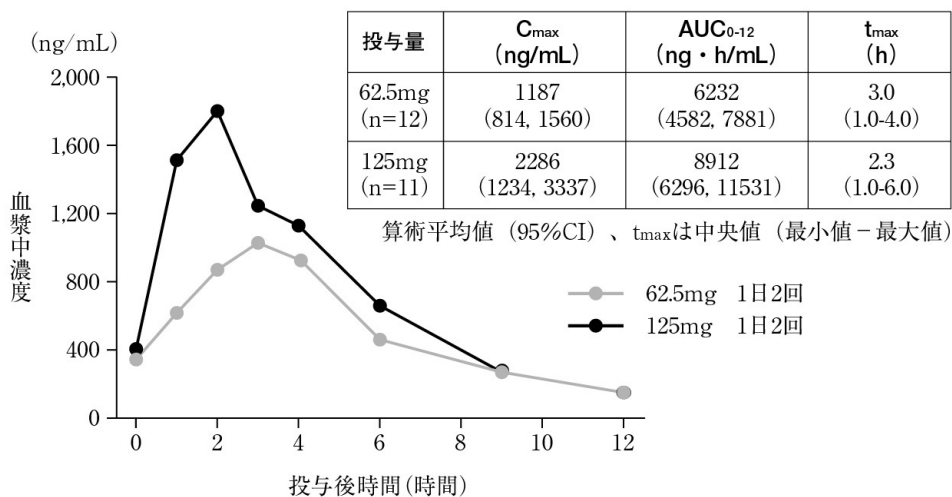


26) 社内資料

②外国人データ²⁷⁾

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 62.5mg 1 日 2 回を 4 週間経口反復投与後、引き続き 125mg 1 日 2 回に増量して 4 週間経口反復投与したところ、血漿中ボセンタン濃度は約 2~3 時間後に C_{max} に達した。 C_{max} および AUC_{0-12} の平均値はそれぞれ、2286ng/mL、8912ng・h/mL であった。

■肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタンを 4 週間以上反復投与した後の血漿中濃度

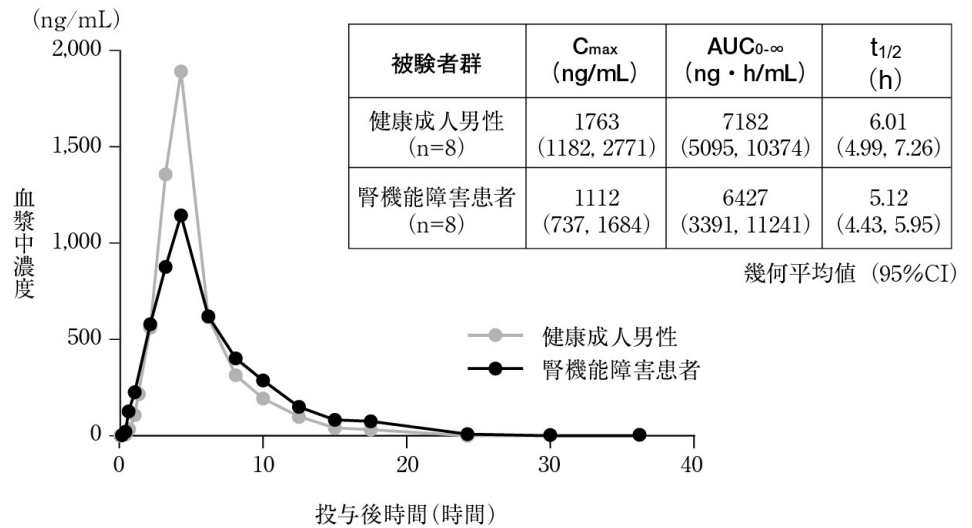


27) 社内資料

5) 腎機能障害患者における血漿中濃度推移 (外国人データ)²⁸⁾

重度腎機能障害患者 ($15 < \text{クレアチニンクリアランス} \leq 30 \text{ mL/min}$) 及び健康成人男性 ($\text{クレアチニンクリアランス} > 80 \text{ mL/min}$) 各 8 例 (外国人) にボセンタン 125mg を単回経口投与し、体内薬物動態を比較検討した。その結果、血漿中ボセンタン濃度は、腎機能障害患者と健康成人とも、投与後約 4 時間で C_{\max} に達した。腎機能障害患者の C_{\max} は健康成人男性に比べ約 37% 低かったが、消失半減期は両群とも 5~6 時間で、 $AUC_{0-\infty}$ も腎機能障害患者と健康成人男性ではほぼ同等であった。

■ 重度腎機能障害患者及び健康成人における血漿中濃度推移

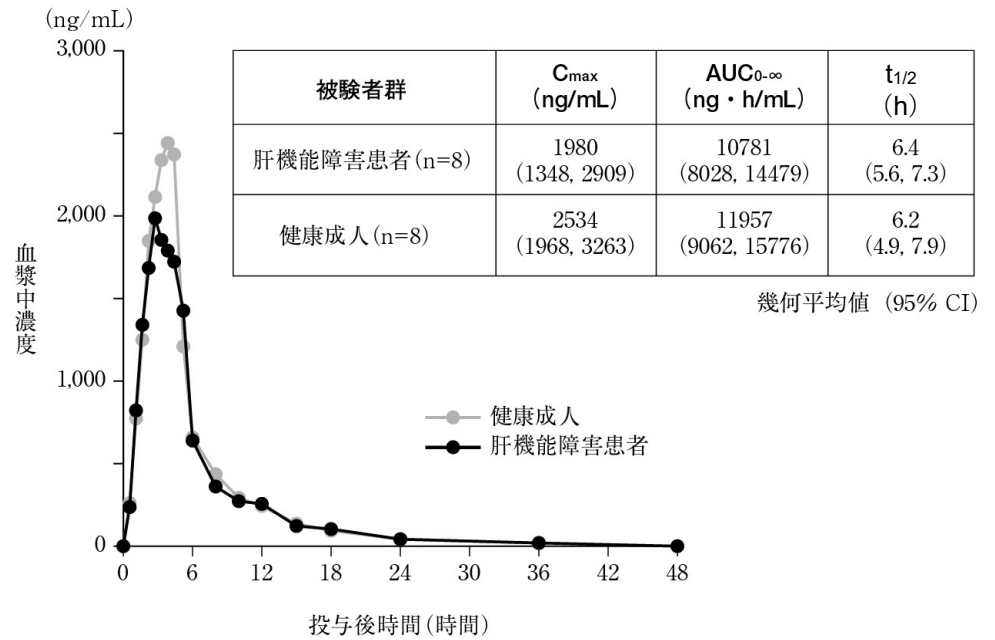


28) Dingemans J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 310-316

6) 肝機能障害患者における血漿中濃度推移 (外国人データ)²⁹⁾

肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類で A) と健康成人各 8 例 (外国人) に、ボセンタン 125mg を空腹時単回経口投与し、体内薬物動態を比較検討した。その結果、ボセンタンの血漿中濃度は肝機能障害患者と健康成人との間に有意な差はみられなかった。また、いずれの薬物動態パラメータにおいても両群間で差はみられなかった。

■肝機能障害患者及び健康成人における血漿中濃度推移



29) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003; 43: 15-22

(4) 中毒域

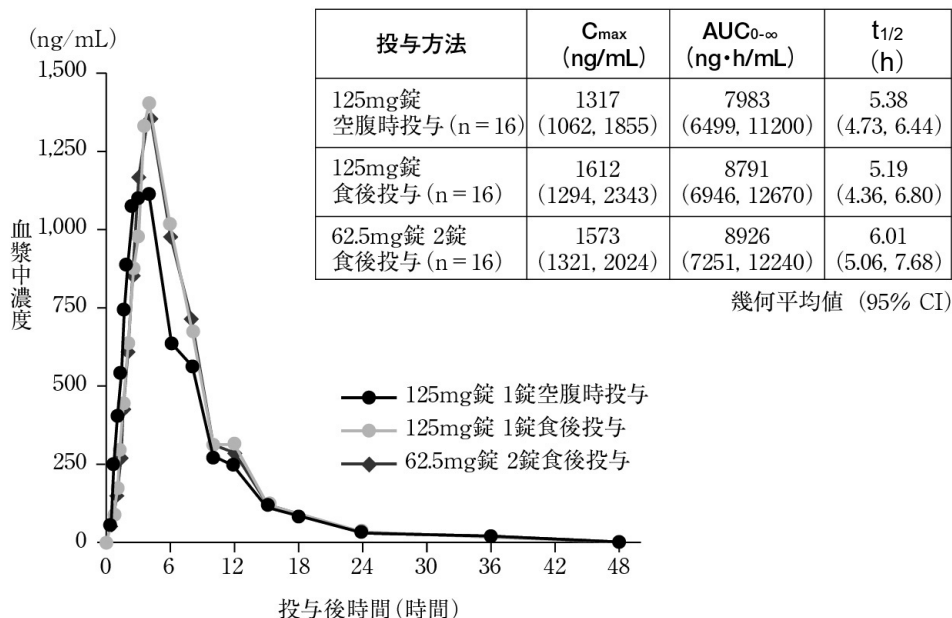
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)³⁰⁾

健康成人男性 16 例 (外国人) に、ボセンタン 125mg を、クロスオーバー法により空腹時又は食後にそれぞれ単回経口投与し、血漿中濃度推移を検討した。その結果、空腹時投与に比べ、食後投与の方が C_{max} 値は約 22% 高く $AUC_{0-\infty}$ も 10% 高かったが、ボセンタンの薬物動態の変動係数は通常 30~40% の水準にあることから、食事は、臨床上重要な影響を及ぼさないと考えられた。

■空腹時及び食後投与における血漿中濃度推移



30) Dingemans J, et al. J Clin Pharmacol 2002; 42: 283-289

2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) コンパートメントモデル	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	<p>〈参考：外国人データ〉^{30) 31)} 健康成人においてボセンタンの絶対的バイオアベイラビリティは約 50%であり、食事の影響をうけない。 30) Dingemans J, et al. J Clin Pharmacol 2002; 42: 283-289 31) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	<p>〈参考：外国人データ〉³¹⁾ 健康成人男性 4 例に [¹⁴C] ボセンタン 250mg を単回静脈内投与したとき、血漿クリアランスは 9.3L/h であった。 31) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
(6) 分布容積	<p>〈参考：外国人データ〉³¹⁾ 健康成人男性 4 例に [¹⁴C] ボセンタン 250mg を単回静脈内投与したとき、分布容積は 23.9L であった。 31) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
(7) 血漿蛋白結合率	<p>該当資料なし 〈参考〉³²⁾ ボセンタンの平衡透析法による <i>in vitro</i> における血漿蛋白との結合率 (n=28) は、0.211~21.94 μg/mL の濃度範囲で約 98% であった。 32) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
3. 吸収	<p>該当資料なし 〈参考〉^{33) 34)} ラットに [¹⁴C] ボセンタン 5mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに、胆汁中に 68.7%、糞中に 30.1%、尿中に 0.54% 排泄されたことから、ボセンタンの吸収率は約 69% と推察された。 33) 34) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	<p>該当資料なし 〈参考〉³⁵⁾ ラットに [¹⁴C] ボセンタン 5mg/kg を単回経口投与したところ、脳における放射能濃度は、投与 48 時間後までのいずれの時点においても検出限界以下であった。 35) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし

(5) その他の組織への
移行性

該当資料なし

〈参考〉³⁵⁾

雌雄白色ラットに [14C] ボセンタンを 5mg/kg 単回経口投与したところ、放射能は肝臓で最も高く、またエンドセリン受容体の分布が知られている大動脈壁、心臓、肺、腎臓及び副腎にも比較的高い放射能が確認された。肝臓及び小腸内容物での放射能は血漿よりも高いことから、ボセンタンの排泄は胆汁を介した経路が主要であると考えられた。

35) 承認申請時評価資料：社内資料

5. 代謝

(1) 代謝部位及び
代謝経路

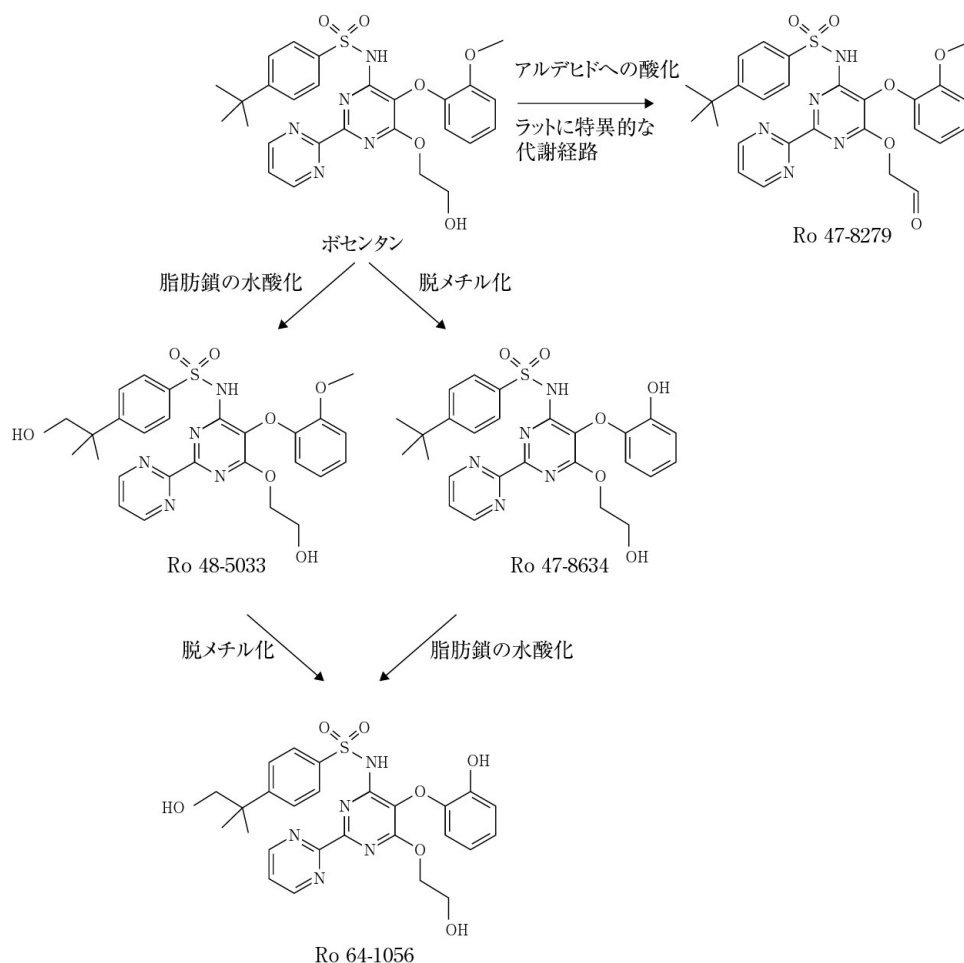
該当資料なし

〈参考：外国人データ〉³⁶⁾

ボセンタンは主に肝臓で代謝され、その代謝物のほとんどが胆汁（糞）中に代謝物の形で排泄された。ボセンタンの代謝に、腎臓はあまり関与しないものと考えられた。

健康成人男性に [14C] ボセンタンを単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、血漿中に検出される放射能のほとんどは未変化体、水酸化物である Ro48-5033 及び脱メチル体である Ro47-8634 であった。

■ 推定代謝経路（ヒト、マウス、ラット、イヌ）



36) 承認申請時評価資料：社内資料

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種³⁷⁾ 本剤はヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、CYP2C9 及び CYP3A4 によって代謝され、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対し弱い阻害活性を示し、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導した。
37) 承認申請時評価資料：社内資料

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし

(4) 代謝物活性の有無及び比率 該当資料なし
〈参考〉³⁸⁾

in vitro 試験において、ボセンタンの主代謝物である Ro48-5033 は、ET_A 及び ET_B 受容体に対して結合親和性を示し、その活性はボセンタンの 1/2～1/3 であった。また、他の主代謝物である Ro47-8634 及び Ro64-1056 の結合親和性は弱く、その活性はボセンタンの約 1/20 から 1/720 であった。
38) 承認申請時評価資料：社内資料

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ³⁹⁾ 日本人健康成人 10 例に、ボセンタン 62.5mg を食後単回投与したところ、Ro48-5033 の血漿中濃度はボセンタンの約 1/10 であった。

■ 活性代謝物 Ro48-5033 の速度論的パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
62.5mg (n=10)	65.0 (49.5, 85.5)	550 (449, 675)	7.4 (5.2, 10.6)

幾何平均値 (95%CI)

39) 承認申請時評価資料：社内資料

6. 排泄⁴⁰⁾

(1) 排泄部位及び経路 主に胆汁（糞）中に排泄される。

(2) 排泄率 健康成人男性 4 例に [¹⁴C] ボセンタン経口用懸濁液 500mg を単回経口投与又は健康成人男性 4 例に [¹⁴C] ボセンタン 250mg 含有溶液を単回静脈内投与したとき、尿中に検出された放射能は 10%未満であり、大部分は糞中に排泄された。

■ [¹⁴C] ボセンタン及び主要代謝物の尿・糞中排泄

	排泄放射能 (投与量に対する%)			
	静脈内投与		経口投与	
	尿	糞	尿	糞
総放射能	5.2	92.9	2.8	94.5
ボセンタン	0.9	3.7	0.1	30.2
Ro48-5033	1.9	47.5	1.1	34.6

(3) 排泄速度 [¹⁴C] ボセンタンの 250mg (静脈内) 又は 500mg (経口) を投与した時、静脈内投与後 5 日以内、経口投与後 3.5 日以内に排泄された。

40) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999; 27: 810-815.

7. 透析等による除去率 該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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]

〈解説〉

本剤投与により、国内臨床試験 38.1%、海外臨床試験 10.6%の肝機能障害が報告されている。また、海外において重篤な肝機能障害が 1.3%に認められており、米国の添付文書を参考に設定した（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣの申請時）。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

〈解説〉

主に米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。

- (1) ラットにおいて本剤に起因すると考えられる催奇形性が報告されていることから設定した。
- (2) 本剤は主に肝臓で代謝され、また、副作用として肝機能異常、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等の肝酵素値の上昇が認められている。中等度及び重度の肝障害患者に投与した場合、肝障害が悪化する可能性があると考えられることから設定した。
- (3)、(4) 本剤との相互作用を検討した臨床試験の結果を基に設定した。
- (5) 一般的留意事項として設定した。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

＜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要否を検討すること。

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

〈解説〉

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ついては使用経験が少ないことから設定した。
- (2) 肺動脈性肺高血圧症においてはエビデンスや治療法が更新されていくため、治療ガイドラインにて最新の知見を参照することが適切と考え設定した。

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

国内臨床試験及び海外臨床試験において示された有効性は、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全身性強皮症患者における新規手指潰瘍の発症抑制であり、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から設定した。

4. 用法・用量に関連する
使用上の注意とその理由

＜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。

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

〈解説〉

本剤が AST、ALT 値を上昇させることがあり、AST、ALT 値の上昇を認めた患者に対しては、本剤の用量調節、中止などの措置を講じる必要があると考えられたことから、米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。また、体重 40kg 未満の患者については、本剤の過量投与による副作用発現の安全性を考慮して設定した。

本剤とボセンタン水和物分散錠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、切り替えにより曝露量の変動することから記載した。

5. 慎重投与内容とその理由

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〕

〈解説〉

(1) 本剤の投与開始前に AST、ALT 値のいずれか又は両方が高い患者に対しては、本剤の投与によりさらに AST、ALT 値を上昇させる可能性があることから設定した。

(2) 一般的留意事項として設定した。

(3) 低血圧患者に対しては、本剤の投与によりさらに血圧を低下させる可能性があることから設定した。

(4) ワルファリンは対象疾患の治療において抗凝固療法として本剤と併用される可能性が高いこと及び本剤との相互作用と考えられるワルファリンの顕著な作用減弱がみられたことから設定した。

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

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。

〈解説〉

- (1) 本剤と避妊薬（エストラジオール、ノルエチステロン等）との併用により、避妊薬の血中濃度が低下し、避妊薬の効果が十分に得られない可能性が考えられることから記載した。
- (2) 本剤がAST、ALT値を上昇させることから、十分な注意喚起を行うとともに、症状があらわれた時に速やかに対処できるよう、米国及びヨーロッパの添付文書を参考に設定した。
- (3) 副作用又は妊娠が判明した際に、本剤を継続投与することによる副作用等の回復の遅延を避けるために設定した。また、併用薬が使用されている場合はその特性を考慮して中止する旨を記載した。
- (4) 肺動脈性肺高血圧症の症状増悪時には他剤による速やかな治療が必要になる場合も想定されることから、ヨーロッパの添付文書を参考に記載した。
- (5) 本剤の手指潰瘍に対する有効性は、新規手指潰瘍の発症抑制であり、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踏まえ、定期的に本剤の治療効果を確認の上、継続治療の必要性を検討する旨を記載した。
- (6) 本剤投与の際にヘモグロビン減少、血小板減少、白血球減少等がみられることがあることから記載した。
- (7) 肺静脈閉塞を有する肺動脈性肺高血圧症の患者では、本剤投与により肺水腫が増悪する可能性があるため記載した。
- (8) 重度の左心室機能不全を伴う肺動脈性肺高血圧症患者へ本剤を投与する場合は、体液貯留（体重増加など）が増悪する可能性を考慮し記載した。

7. 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) 併用禁忌とその理由

[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、 ネオール)、 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。
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。

〈解説〉

本剤とシクロスポリン又はタクロリムスを併用することにより、シクロスポリン又はタクロリムスの血中濃度が低下し、シクロスポリン又はタクロリムスの効果が減弱するおそれがある。また、シクロスポリンについてはシクロスポリン併用時に本剤の血中濃度 (トラフ値) が定常状態では 3~4 倍に上昇し、8 例中 1 例において 30 倍になった症例が報告されていることから米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。

タクロリムスに関しては、ラットを用いて本剤との相互作用を検討した非臨床試験において、シクロスポリンと同様に本剤の血中濃度を上昇させる可能性が示唆されたことから記載した。グリベンクラミドに関しては、グリベンクラミドとボセンタンを併用している患者では肝酵素値上昇の発現率が 2 倍に増加したことが報告されていることから、米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。

(2) 併用注意とその理由

[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ので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (セントジョーンズワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、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) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3) 本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬 (リトナビル等)	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

*経口剤、注射剤は国内未発売

〈解説〉

ワルファリンについては、本剤との相互作用を検討した臨床試験において、本剤の CYP2C9 及び CYP3A4 誘導により S-ワルファリンの血中濃度が 29%減少、R-ワルファリンにおいては 38%減少したこと、並びに海外及び国内臨床試験において本剤との相互作用と考えられるワルファリンの作用減弱がみられたことから米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。

ケトコナゾールについては、本剤との相互作用を検討した臨床試験において、本剤の血中濃度が上昇したこと、並びに米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。

フルコナゾールについては、ヨーロッパの添付文書を参考に記載した。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (シンバスタチン等) については、本剤との相互作用を検討した臨床試験において、本剤との併用により、シンバスタチン及びβ-ヒドロキシ酸シンバスタチンの血中濃度が低下したこと、並びに米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。

リファンピシシについては、本剤との相互作用を検討した臨床試験において、平均 AUC が単独投与時に比較して 58%低下したことが報告されており、併用により本剤の血中濃度が低下し効果が減弱するおそれがあることから記載した。

Ca 拮抗薬（ジヒドロピリジン系、ジルチアゼム、ベラパミル）、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）及び 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）はいずれの薬剤も薬理的に血圧低下作用があり、本剤との併用により、血圧低下を助長することが考えられることから相互作用にその旨を記載した。

Ca 拮抗薬については、CYP3A4 で代謝されることから、ボセンタンの CYP3A4 誘導作用により、Ca 拮抗薬の血中濃度が低下する可能性があることから記載した。

PDE5 阻害薬については本剤とシルデナフィルの相互作用を検討した臨床試験において、併用開始後 6 日目のシルデナフィル及びボセンタンの C_{max} は、単独投与時と比較して、シルデナフィルは 55%低下し、一方、ボセンタンは 42%上昇したことが報告されている。したがって、PDE5 阻害薬の併用により、PDF 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）の血中濃度が低下し、また、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから記載した。

経口避妊薬については、本剤との相互作用を検討した臨床試験において、本剤の CYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度が減少したことから記載した。

グレープフルーツジュース、セントジョーンズワートについては、様々な薬剤との相互作用の報告があり、グレープフルーツジュース含有成分の CYP3A4 阻害作用による本剤の血中濃度の上昇、セイヨウオトギリソウ含有成分の CYP3A4 誘導作用による本剤の血中濃度の減少が考えられることから記載した。

HIV 感染症治療薬（リトナビル等）については、本剤との併用の可能性は少ないものの、CYP3A4 阻害作用があることから本剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性が否定できないことから記載した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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 (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%)、 γ -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%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫がそれぞれ 3 例 (10.7%) であった (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)。

〈解説〉

本剤の副作用発現頻度は、効能・効果ごとに申請時の国内臨床試験、海外臨床試験および特定使用成績調査における安全性成績に基づき記載した。国内臨床試験で認められた副作用については、「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8.副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス II、III 及び IV) の特定使用成績調査の結果に基づき、副作用発現状況の概要を追記致しました。

(2) 重大な副作用と
初期症状

1) 重篤な肝機能障害 (1.3%^{注1)}) : 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]

〈解説〉

WHO機能分類クラスⅢ及びⅣの承認時までに、海外臨床試験において重篤な肝機能異常が1.3%認められたことから記載した。

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^{注2)}) : 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]

〈解説〉

貧血 (ヘモグロビン減少) についてはWHO機能分類クラスⅢ及びⅣの承認時までに、海外臨床試験において5例 (2.1%) 認められ、そのうち重篤とされたのが3例報告されていることから記載した。

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少については、国内において重篤な副作用が集積されたため追記した。

3) 心不全、うっ血性心不全 (頻度不明^{注2)}) : 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。

〈解説〉

国内において心不全、うっ血性心不全、右室不全、左室不全の増悪等の重篤な副作用が集積されたため追記した。

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。

(3) その他の副作用

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 ^{注2)}
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、 γ -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。

〈解説〉

国内臨床試験、海外臨床試験及び国内外の製造販売後の自発報告等から報告された副作用及び臨床検査値異常のうち、「重大な副作用」には該当しないものの、注意が必要と考えられるものを「その他の副作用」として記載した。

(4) 項目別副作用
発現頻度及び
臨床検査値異常一覧

肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ）の効能追加申請時
[国内第Ⅱ相臨床試験（AC-052-372試験）] ⁵⁾

1) 副作用

評価対象例数	19
副作用発現例数 (%)	12 (63.2)
副作用発現件数	22

副作用の種類	発現例数 (%)	発現件数
血液およびリンパ系障害 貧血	1 (5.3%)	1
胃腸障害 便秘	1 (5.3%)	1
肝胆道系障害 肝機能異常	4 (21.1%)	5
臨床検査 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.3%)	1
INR減少	1 (5.3%)	1
肝機能検査異常	2 (10.5%)	2
筋骨格系および結合組織障害 全身性エリテマトーデス	1 (5.3%)	1
神経系障害 浮動性めまい	1 (5.3%)	1
頭痛	1 (5.3%)	4
精神障害 不眠症	1 (5.3%)	1
生殖系および乳房障害 不正子宮出血	1 (5.3%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 鼻出血	1 (5.3%)	1
皮膚および皮下組織障害 発疹	1 (5.3%)	1
血管障害 潮紅	1 (5.3%)	1

MedDRA/J ver14.0

2) 臨床検査値異常変動

安全性評価対象例数	19
-----------	----

臨床検査項目		発現例数 (%)
白血球数	LL	1 (5.3)
ヘモグロビン	LL	1 (5.3)
ヘマトクリット	LL	1 (5.3)
血小板数	LL	1 (5.3)
AST (GOT)	HH	4 (21.1)
ALT (GPT)	HH	6 (31.6)
ALP	HH	1 (5.3)
血清クレアチニン	HH	1 (5.3)
尿素窒素 (BUN)	HH	2 (10.5)
アルブミン	LL	1 (5.3)

HH 及び LL は基準を著しく上回るか下回り、それが臨床的に重要な変化である値を示す。

5) 社内資料

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制の効能追加申請時

[国内第Ⅲ相臨床試験 (AC-502-335試験)]⁹⁾

1) 副作用

評価対象例数	28
副作用発現例数 (%)	17 (60.7)
副作用発現件数	40

副作用の種類	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	
貧血	2 (7.1)
鉄欠乏性貧血	1 (3.6)
心臓障害	
動悸	1 (3.6)
眼障害	
結膜充血	1 (3.6)
胃腸障害	
下痢	1 (3.6)
口腔内潰瘍形成	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	
末梢性浮腫	3 (10.7)
肝胆道系障害	
肝機能異常	2 (7.1)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	1 (3.6)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (7.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (10.7)
肝機能検査異常	7 (25.0)
代謝および栄養障害	
体液貯留	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	2 (7.1)
神経系障害	
頭痛	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻出血	1 (3.6)
胸水	1 (3.6)

MedDRA/J ver17.0

2) 臨床検査値異常変動

国内臨床試験

安全性評価対象例数	28
-----------	----

臨床検査項目		発現例数(%)
ヘモグロビン	LL	8 (28.6)
ヘマトクリット	LL	2 (7.1)
好中球	LL	1 (3.6)
好酸球	HH	2 (7.1)
アルブミン	LL	2 (7.1)
AST (GOT)	HH	6 (21.4)
ALT (GPT)	HH	4 (14.3)
ALP	HH	3 (10.7)

HH および LL は基準値を著しく上回るか下回り、それが臨床的に重要な変化である値を示す。

9) Hamaguchi Y, et al. J dermatol 2017; 44: 13-17

副作用の発現状況と発現時期 [肺動脈性肺高血圧症：特定使用成績調査（長期）]

調査症例数	5,647例
副作用の発現症例数	1,468例
副作用の発現件数	2,586件
副作用等の発現症例率(%)	26.0%
重篤な副作用の発現症例数	272例
重篤な副作用の発現件数	372件
重篤な副作用等の発現症例率(%)	4.8%

副作用等の種類 (SOC/PT)	特定使用成績調査(累計)		発現時期(ボセンタン投与開始後)						
	<全副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)	<重篤副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)	1ヶ月 未満	1ヶ月 ～ 3ヶ月 未満	3ヶ月 ～ 6ヶ月 未満	6ヶ月 ～ 1年 未満	1年 ～ 2年 未満	2年 以上	
血液およびリンパ系障害	74 (1.31)	8 (0.14)							
貧血	64 (1.13)	3 (0.05)	17	12	4	10	9	10	
好酸球増加症	1 (0.02)				1				
低色素性貧血	1 (0.02)					1			
鉄欠乏性貧血	7 (0.12)		1			1	3	2	
好中球減少症	1 (0.02)							1	
汎血球減少症	8 (0.14)	5 (0.09)	4	1	1	1		1	
血小板減少症	3 (0.05)	2 (0.04)	1			1		1	
心臓障害	66 (1.17)	34 (0.60)							
* 不整脈	1 (0.02)			1					
* 徐脈	2 (0.04)		1	1					
心不全	22 (0.39)	19 (0.34)	9	5	1	4	2	1	
急性心不全	2 (0.04)	2 (0.04)	1					1	
うっ血性心不全	3 (0.05)	3 (0.05)	2				1		
* 心サルコイドーシス	1 (0.02)	1 (0.02)				1			
* チアノーゼ	3 (0.05)			1			1	1	
* 期外収縮	1 (0.02)			1					
左室不全	3 (0.05)	3 (0.05)	1	1	1				
動悸	20 (0.35)		10	3	2	3	2		
* 心嚢液貯留	2 (0.04)	1 (0.02)	2						
* 心膜炎	1 (0.02)	1 (0.02)					1		
右室不全	6 (0.11)	4 (0.07)	1	1	1	1	2		
* 上室性期外収縮	1 (0.02)							1	
* 上室性頻脈	2 (0.04)	1 (0.02)	1				1		
* 心室性頻脈	2 (0.04)	1 (0.02)	1				1		
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.02)	1 (0.02)							
* 肺動静脈瘻	1 (0.02)	1 (0.02)						1	
内分泌障害	2 (0.04)	1 (0.02)							
* 甲状腺機能亢進症	1 (0.02)	1 (0.02)						1	
* 甲状腺機能低下症	1 (0.02)							1	
眼障害	9 (0.16)	1 (0.02)							
* 複視	2 (0.04)			1			1		
* 眼痛	1 (0.02)						1		
* 眼瞼浮腫	2 (0.04)	1 (0.02)	1			1			
* 眼瞼下垂	1 (0.02)			1					
* 眼充血	1 (0.02)					1			
* 光視症	1 (0.02)		1						
* 霧視	1 (0.02)		1						
* 視力障害	1 (0.02)					1			
* 結膜充血	1 (0.02)					1			
胃腸障害	75 (1.33)	15 (0.27)							
* 腹部不快感	4 (0.07)		2			2			
* 腹部膨満	4 (0.07)	1 (0.02)	3	1					
* 腹痛	4 (0.07)	2 (0.04)	2				1	1	
* 上腹部痛	3 (0.05)		2	1					
* 腹水	5 (0.09)	4 (0.07)	2	1		1		1	
* 慢性胃炎	2 (0.04)					1		1	
* 便秘	2 (0.04)	1 (0.02)	2						
下痢	24 (0.43)	3 (0.05)	12	3	1	1	4	3	
* 消化不良	1 (0.02)							1	
* 嚥下障害	1 (0.02)				1				
* 胃炎	2 (0.04)				1		1		
* 胃腸出血	1 (0.02)	1 (0.02)						1	
* 舌炎	1 (0.02)			1					
* 痙攣性イレウス	1 (0.02)	1 (0.02)						1	
* 口唇乾燥	1 (0.02)		1						
* メレナ	2 (0.04)	1 (0.02)	2						
悪心	28 (0.50)	3 (0.05)	19	3	1	3	1	1	
嘔吐	5 (0.09)	1 (0.02)	4					1	

副作用等の種類 (SOC/PT)	特定使用成績調査(累計)		発現時期(ボセンタン投与開始後)							
	<全副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)	<重篤副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)	1日 1日以内	4日 1日～4日	8日 4日～8日	12日 8日～12日	6か月 12日～6か月	1年 6か月～1年	2年 1年～2年	2年<
一般・全身障害および投与部位の状態	161 (2.85)	22 (0.39)								
無力症	2 (0.04)		1	1						
* 胸部不快感	3 (0.05)		2	1						
* 胸痛	3 (0.05)		3							
* 悪寒	1 (0.02)		1							
* 死亡	3 (0.05)	3 (0.05)		1				2		
* 薬物相互作用	33 (0.58)	3 (0.05)	27	1	1	2	2			
* 顔面浮腫	6 (0.11)		3		1	1	1			
疲労	7 (0.12)	1 (0.02)	1	2		2	2			
* 異常感	5 (0.09)	1 (0.02)	4	1						
熱感	2 (0.04)		1	1						
全身性浮腫	4 (0.07)	3 (0.05)	2	2						
* 足のもつれ	1 (0.02)		1							
倦怠感	45 (0.80)	5 (0.09)	27	10	2	2	3	1		
* 多臓器不全	1 (0.02)	1 (0.02)			1					
浮腫	28 (0.50)	1 (0.02)	13	2	7	4	1	1		
末梢性浮腫	19 (0.34)	3 (0.05)	14	3		1	1			
発熱	18 (0.32)	5 (0.09)	10	4	2		1	1		
* リバウンド効果	1 (0.02)						1			
* 口渇	1 (0.02)		1							
* 末梢腫脹	2 (0.04)		1			1				
* 炎症	1 (0.02)	1 (0.02)	1							
肝胆道系障害	495 (8.77)	98 (1.74)								
* 原発性胆汁性肝硬変	1 (0.02)						1			
* 胆管炎	1 (0.02)	1 (0.02)	1							
* 胆汁うっ滞	1 (0.02)					1				
* 肝硬変	1 (0.02)	1 (0.02)			1					
* 肝臓うっ血	2 (0.04)			1			1			
肝機能異常	406 (7.19)	60 (1.06)	82	97	82	74	48	22	1	
* 急性肝炎	1 (0.02)	1 (0.02)			1					
* 肝腫大	2 (0.04)	1 (0.02)	1			1				
黄疸	2 (0.04)	1 (0.02)		1			1			
肝障害	113 (2.00)	29 (0.51)	34	28	17	20	10	4		
* 門脈圧亢進症	1 (0.02)	1 (0.02)	1							
薬物性肝障害	8 (0.14)	5 (0.09)	1	2	2	2		1		
免疫系障害	1 (0.02)	1 (0.02)								
* 抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (0.02)	1 (0.02)				1				
感染症および寄生虫症	6 (0.11)	6 (0.11)								
* 大腸菌性胃腸炎	1 (0.02)	1 (0.02)						1		
* 肺炎	4 (0.07)	4 (0.07)	1		1		2			
* ブドウ球菌性敗血症	1 (0.02)	1 (0.02)					1			
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.05)	1 (0.02)								
* 皮下血腫	1 (0.02)							1		
* 処置後出血	1 (0.02)	1 (0.02)			1					
* シヤント血流過剰	1 (0.02)		1							
臨床検査	608 (10.77)	67 (1.19)								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	196 (3.47)	13 (0.23)	46	42	31	35	27	11	4	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	177 (3.13)	13 (0.23)	41	39	32	29	24	10	2	
抱合ビリルビン増加	2 (0.04)	1 (0.02)			1			1		
血中ビリルビン増加	14 (0.25)	2 (0.04)	4	2	3	1	2	2		
* 血中クレアチニン増加	1 (0.02)					1				
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.04)			1	1					
血圧低下	43 (0.76)	9 (0.16)	27	3	5	4		4		
* 血圧上昇	1 (0.02)		1							
収縮期血圧低下	1 (0.02)		1							
薬物濃度減少	1 (0.02)	1 (0.02)				1				
好酸球数増加	9 (0.16)	1 (0.02)	4	3		1		1		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	176 (3.12)	5 (0.09)	32	50	32	34	13	13	2	
ヘマトクリット減少	17 (0.30)	1 (0.02)	8	1		4	3	1		
ヘモグロビン減少	40 (0.71)	1 (0.02)	14	6	1	13	4	2		
国際標準比減少	24 (0.43)		12	7	2	1	2			
国際標準比増加	9 (0.16)		5				3	1		
肝機能検査異常	23 (0.41)	2 (0.04)	6	5	7	4		1		
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	2 (0.04)			1	1					
平均赤血球ヘモグロビン減少	1 (0.02)					1				
平均赤血球容積減少	2 (0.04)					2				
平均赤血球容積増加	1 (0.02)						1			
好中球数減少	2 (0.04)	1 (0.02)	1			1				
酸素飽和度低下	2 (0.04)		2							
血小板数減少	78 (1.38)	20 (0.35)	25	8	11	12	14	7	1	
* プロトロンビン量増加	2 (0.04)		1				1			
プロトロンビン時間延長	1 (0.02)						1			
プロトロンビン時間短縮	4 (0.07)		2	1				1		

副作用等の種類 (SOC/PT)	特定使用成績調査(累計)		発現時期(ポセタン投与開始後)							
	<全副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)	<重篤副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)	1日 1回	4週 1回	8週 1回	12週 1回	6か月 1回	1年 1回	1年 1回	2年 1回
* 肺動脈圧上昇	5 (0.09)	2 (0.04)	1	1	1	1	1	1		
赤血球数減少	17 (0.30)	2 (0.04)	7	3	1	2	4			
* ドップラー超音波異常	2 (0.04)	1 (0.02)	1		1					
体重増加	5 (0.09)	1 (0.02)	5							
白血球数減少	62 (1.10)	7 (0.12)	22	7	3	11	13	4	2	
* 白血球数増加	12 (0.21)			3		5	1	3		
* 心室前負荷増加	1 (0.02)									
* 血小板数増加	3 (0.05)			2		1		1		
* 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	7 (0.12)			2	1	4				
* 脳性ナトリウム利尿ペプチド減少	1 (0.02)					1				
* 脳性ナトリウム利尿ペプチド異常	1 (0.02)		1							
血中アルカリホスファターゼ増加	97 (1.72)	2 (0.04)	18	29	20	13	9	7	1	
* 尿量減少	4 (0.07)		4							
* 右室収縮期圧上昇	1 (0.02)	1 (0.02)							1	
肝酵素上昇	80 (1.42)	7 (0.12)	23	17	10	13	11	3	3	
* 便潜血	1 (0.02)									1
* 握力低下	1 (0.02)		1							
肝酵素異常	4 (0.07)	1 (0.02)			1	2	1			
国際標準比変動	1 (0.02)						1			
凝固検査異常	6 (0.11)		2	2	1		1			
代謝および栄養障害	14 (0.25)	1 (0.02)								
* 高カリウム血症	2 (0.04)	1 (0.02)				1		1		
* 高尿酸血症	1 (0.02)								1	
高アルカリホスファターゼ血症	2 (0.04)		1		1					
* 食欲減退	9 (0.16)		5	1	2	1				
筋骨格系および結合組織障害	15 (0.27)	1 (0.02)								
* 関節痛	3 (0.05)		1	1	1					
背部痛	2 (0.04)		2							
* 関節腫脹	1 (0.02)		1							
* 筋痙攣	1 (0.02)				1					
* 筋力低下	1 (0.02)					1				
筋肉痛	7 (0.12)		4	1	1			1		
* 頸部痛	1 (0.02)		1							
* 四肢痛	1 (0.02)		1							
* 多発性関節炎	1 (0.02)	1 (0.02)		1						
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびホリブを含む)	1 (0.02)	1 (0.02)								
* 慢性骨髄性白血病	1 (0.02)	1 (0.02)							1	
神経系障害	150 (2.66)	4 (0.07)								
浮動性めまい	44 (0.78)		26	4		5	6	3		
体位性めまい	3 (0.05)		2				1			
* 味覚異常	2 (0.04)					2				
頭痛	109 (1.93)	3 (0.05)	75	16	4	6	4	4		
* 肝性脳症	1 (0.02)	1 (0.02)			1					
* 感覚鈍麻	3 (0.05)		1	1	1					
* 振戦	1 (0.02)			1						
精神障害	8 (0.14)	2 (0.04)								
* うつ病	3 (0.05)	1 (0.02)	2	1						
* 不快気分	2 (0.04)		1			1				
* 不眠症	2 (0.04)		2							
* 抑うつ症状	1 (0.02)	1 (0.02)					1			
腎および尿路障害	7 (0.12)	5 (0.09)								
* 排尿困難	1 (0.02)								1	
* 腎不全	1 (0.02)	1 (0.02)	1							
* 急性腎不全	2 (0.04)	2 (0.04)	2							
* 尿失禁	1 (0.02)		1							
* 腎機能障害	1 (0.02)	1 (0.02)							1	
* 強皮症腎クレーゼ	1 (0.02)	1 (0.02)	1							
生殖系および乳房障害	1 (0.02)									
* 不規則月経	1 (0.02)			1						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	70 (1.24)	36 (0.64)								
* 急性呼吸不全	1 (0.02)	1 (0.02)		1						
* 咳嗽	3 (0.05)		2					1		
呼吸困難	17 (0.30)	2 (0.04)	5		4	3	3	1	1	
労作性呼吸困難	1 (0.02)		1							
* 好酸球性肺炎	1 (0.02)	1 (0.02)			1					
* 鼻出血	7 (0.12)	1 (0.02)	3	2	1				1	
* 喀血	10 (0.18)	9 (0.16)	2			2	2	4		
* 低酸素症	10 (0.18)	7 (0.12)	4	2	3			1		
* 間質性肺疾患	4 (0.07)	4 (0.07)	3						1	
* 鼻閉	2 (0.04)		1			1				
胸水	4 (0.07)	3 (0.05)	1	2			1			

副作用等の種類 (SOC/PT)	特定使用成績調査(累計)		発現時期(ボセンタン投与開始後)						
	<全副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)	<重篤副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)	4週 ~ 14週	4週 ~ 8週	8週 ~ 12週	12週 ~ 6か月	6か月 ~ 1年	1年 ~ 2年	2年 ~ 3年
* 肺出血	2 (0.04)	1 (0.02)		2					
* 肺出血	9 (0.16)	8 (0.14)	2	2					
* 肺高血圧症	4 (0.07)	3 (0.05)	1		1				
* 肺水腫	2 (0.04)	2 (0.04)	1		1				
* 呼吸不全	2 (0.04)	2 (0.04)	1					1	
* 鼻漏	1 (0.02)		1						
* 乳び胸	1 (0.02)	1 (0.02)	1						
* 閉塞性気道障害	1 (0.02)		1						
皮膚および皮下組織障害	59 (1.04)	4 (0.07)							
* 脱毛症	1 (0.02)		1						
皮膚炎	1 (0.02)								1
* 皮膚筋炎	1 (0.02)					1			
薬疹	7 (0.12)	2 (0.04)	4	1		2			
湿疹	3 (0.05)		3						
貨幣状湿疹	1 (0.02)					1			
紅斑	4 (0.07)		3			1			
* 皮下出血	1 (0.02)	1 (0.02)				1			
* 光線過敏性反応 そう痒症	1 (0.02)		1						
	8 (0.14)		6	1			1		
* 紫斑	1 (0.02)		1						
発疹	21 (0.37)		10	2		5	3	1	
* 皮膚潰瘍	3 (0.05)	1 (0.02)				1	1	1	
* 顔面腫脹	1 (0.02)		1						
* 蕁麻疹	2 (0.04)		1	1					
全身性そう痒症	2 (0.04)			1		1			
* 中毒性皮疹	2 (0.04)		1				1		
* 色素沈着障害	1 (0.02)				1				
* 線形皮疹	1 (0.02)		1						
血管障害	88 (1.56)	12 (0.21)							
潮紅	33 (0.58)		24	5	1	3			
* 血腫	1 (0.02)	1 (0.02)	1						
* 高血圧	1 (0.02)							1	
低血圧	27 (0.48)	10 (0.18)	15	5	1	3	1	2	
* レイノー現象	1 (0.02)			1					
* ショック	1 (0.02)	1 (0.02)	1						
* 深部静脈血栓症	1 (0.02)	1 (0.02)						1	
ほてり	26 (0.46)		22	2				2	
計(件数)	2586件	372件	914	490	326	387	279	170	20
%			(35.3%)	(18.9%)	(12.6%)	(15.0%)	(10.8%)	(6.6%)	(0.8%)
累積(件数)			914	1404	1730	2117	2396	2566	2586
%			(35.3%)	(54.3%)	(66.9%)	(81.9%)	(92.7%)	(99.2%)	(100.0%)

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version (17.1)

肝機能障害関連の副作用の発現状況 [肺動脈性肺高血圧症：特定使用成績調査（長期）]

調査症例数	5,647例
副作用の発現症例数	860例
副作用の発現件数	1,311件
副作用等の発現症例率(%)	15.2%
重篤な副作用の発現症例数	122例
重篤な副作用の発現件数	145件
重篤な副作用等の発現症例率(%)	2.2%

副作用等の種類 (SOC/PT)	特定使用成績調査(累計)	
	<全副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)	<重篤副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)
肝胆道系障害	494 (8.75)	97 (1.72)
* 原発性胆汁性肝硬変	1 (0.02)	
* 胆管炎	1 (0.02)	1 (0.02)
* 胆汁うっ滞	1 (0.02)	
* 肝硬変	1 (0.02)	1 (0.02)
* 肝臓うっ血	2 (0.04)	
肝機能異常	406 (7.19)	60 (1.06)
* 急性肝炎	1 (0.02)	1 (0.02)
* 肝腫大	2 (0.04)	1 (0.02)
黄疸	2 (0.04)	1 (0.02)
肝障害	113 (2.00)	29 (0.51)
薬物性肝障害	8 (0.14)	5 (0.09)
臨床検査	393 (6.96)	27 (0.48)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	196 (3.47)	13 (0.23)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	177 (3.13)	13 (0.23)
抱合ビリルビン増加	2 (0.04)	1 (0.02)
血中ビリルビン増加	14 (0.25)	2 (0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.04)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	176 (3.12)	5 (0.09)
肝機能検査異常	23 (0.41)	2 (0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	97 (1.72)	2 (0.04)
肝酵素上昇	80 (1.42)	7 (0.12)
肝酵素異常	4 (0.07)	1 (0.02)
代謝および栄養障害	2 (0.04)	
高アルカリホスファターゼ血症	2 (0.04)	
計(件数)	1311件	145件

* :「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version (17.1)

肝機能障害関連の副作用の初回発現時のポセタン処置（AST又はALT最悪値別）

[肺動脈性肺高血圧症：特定使用成績調査（長期）]

AST/ALT値 (IU/L)	継続		減量		中止・中断		総計		860例中	5,647例中
	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	(%)	(%)
≤105	228	(51.4%)	106	(23.9%)	110	(24.8%)	444	(100.0%)	(51.6%)	(7.9%)
105< - ≤175	41	(22.5%)	62	(34.1%)	79	(43.4%)	182	(100.0%)	(21.2%)	(3.2%)
175< - ≤280	13	(11.1%)	31	(26.5%)	73	(62.4%)	117	(100.0%)	(13.6%)	(2.1%)
280<	11	(10.6%)	16	(15.4%)	77	(74.0%)	104	(100.0%)	(12.1%)	(1.8%)
不明	5	(38.5%)	2	(15.4%)	6	(46.2%)	13	(100.0%)	(1.5%)	(0.2%)
合計	298	(34.7%)	217	(25.2%)	345	(40.1%)	860	(100.0%)	(100.0%)	(15.2%)

肝機能障害関連の副作用の発現時のAST/ALT最悪値別のボセンタンの処置と転帰
 [肺動脈性肺高血圧症：特定使用成績調査（長期）]

AST/ALT値 (IU/L)	転帰/処置	継続		減量/中止・中断		総計		1,311件中 (%)
		発現件数	(%)	発現件数	(%)	発現件数	(%)	
≤105	回復/軽快	330	(87.3%)	300	(97.4%)	630	(91.8%)	(48.1%)
	未回復	38	(10.1%)	7	(2.3%)	45	(6.6%)	(3.4%)
	不明	10	(2.6%)	1	(0.3%)	11	(1.6%)	(0.8%)
	計	378	(100.0%)	308	(100.0%)	686	(100.0%)	(52.3%)
105< - ≤175	回復/軽快	64	(87.7%)	197	(96.1%)	261	(93.9%)	(19.9%)
	未回復	7	(9.6%)	6	(2.9%)	13	(4.7%)	(1.0%)
	不明	2	(2.7%)	2	(1.0%)	4	(1.4%)	(0.3%)
	計	73	(100.0%)	205	(100.0%)	278	(100.0%)	(21.2%)
175< - ≤280	回復/軽快	15	(83.3%)	144	(94.7%)	159	(93.5%)	(12.1%)
	未回復	3	(16.7%)	7	(4.6%)	10	(5.9%)	(0.8%)
	不明	0	(0.0%)	1	(0.7%)	1	(0.6%)	(0.1%)
	計	18	(100.0%)	152	(100.0%)	170	(100.0%)	(13.0%)
280<	回復/軽快	13	(92.9%)	136	(95.1%)	149	(94.9%)	(11.4%)
	未回復	1	(7.1%)	6	(4.2%)	7	(4.5%)	(0.5%)
	不明	0	(0.0%)	1	(0.7%)	1	(0.6%)	(0.1%)
	計	14	(100.0%)	143	(100.0%)	157	(100.0%)	(12.0%)
不明	回復/軽快	3	(33.3%)	6	(54.5%)	9	(45.0%)	(0.7%)
	未回復	4	(44.4%)	0	(0.0%)	4	(20.0%)	(0.3%)
	不明	2	(22.2%)	5	(45.5%)	7	(35.0%)	(0.5%)
	計	9	(100.0%)	11	(100.0%)	20	(100.0%)	(1.5%)
総計	回復/軽快	425	(86.4%)	783	(95.6%)	1,208	(92.1%)	(92.1%)
	未回復	53	(10.8%)	26	(3.2%)	79	(6.0%)	(6.0%)
	不明	14	(2.8%)	10	(1.2%)	24	(1.8%)	(1.8%)
	計	492	(100.0%)	819	(100.0%)	1,311	(100.0%)	(100.0%)

転帰日が欠損の場合は最悪値を導出できないため、AST/ALT値は不明のカテゴリで集計した。また、調査実施施設のAST及びALT値の基準値上限（ULN）を収集していないため、ULNを35 IU/Lと仮定し、肝機能障害関連の副作用発現時のAST又はALT値の高い方の値が、ULNの3倍以下（105 IU/L以下）、ULNの3倍～5倍以下（106～175 IU/L）、ULNの5倍～8倍以下（176～280 IU/L）、ULNの8倍超（280 IU/L超）とした。

血液関連の副作用の発現状況 [肺動脈性肺高血圧症：特定使用成績調査（長期）]

調査症例数	5,647例
副作用の発現症例数	218例
副作用の発現件数	331件
副作用等の発現症例率(%)	3.9%
重篤な副作用の発現症例数	34例
重篤な副作用の発現件数	43件
重篤な副作用等の発現症例率(%)	0.6%

副作用等の種類 (SOC/PT)	特定使用成績調査(累計)	
	<全副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)	<重篤副作用> SOC: [例数](%) PT: [件数](%)
血液およびリンパ系障害	74 (1.31)	8 (0.14)
貧血	64 (1.13)	3 (0.05)
好酸球増加症	1 (0.02)	
低色素性貧血	1 (0.02)	
鉄欠乏性貧血	7 (0.12)	
好中球減少症	1 (0.02)	
汎血球減少症	8 (0.14)	5 (0.09)
血小板減少症	3 (0.05)	2 (0.04)
臨床検査	162 (2.87)	26 (0.46)
好酸球数増加	9 (0.16)	1 (0.02)
ヘマトクリット減少	17 (0.30)	1 (0.02)
ヘモグロビン減少	40 (0.71)	1 (0.02)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	2 (0.04)	
平均赤血球ヘモグロビン減少	1 (0.02)	
平均赤血球容積減少	2 (0.04)	
* 平均赤血球容積増加	1 (0.02)	
好中球数減少	2 (0.04)	1 (0.02)
血小板数減少	78 (1.38)	20 (0.35)
赤血球数減少	17 (0.30)	2 (0.04)
白血球数減少	62 (1.10)	7 (0.12)
* 白血球数増加	12 (0.21)	
* 血小板数増加	3 (0.05)	

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version (17.1)

血液学検査値の推移 [肺動脈性肺高血圧症：特定使用成績調査（長期）]

項目	時期	前後データのある症例のみの集計									Wilcoxonの 1標本検定
		例数	前(開始時)		後(各時期)		差(後-前)		変化率(差/前*100)		
			平均	S.D.	平均	S.D.	平均	S.D.	平均	S.D.	
赤血球数 (10 ⁹ /mm ³)	開始時										
	4週後	3,642	449	92	429	91	-19	43	-3.8	10.2	p<0.0001***
	8週後	3,002	450	89	429	88	-20	47	-4.0	11.1	p<0.0001***
	12週後	3,050	452	90	433	88	-19	52	-3.5	12.3	p<0.0001***
	6ヵ月後	2,493	453	90	439	91	-14	54	-2.5	13.0	p<0.0001***
	8ヵ月後	2,230	459	89	444	88	-15	55	-2.5	12.8	p<0.0001***
	10ヵ月後	1,936	458	87	445	87	-13	56	-2.1	13.4	p<0.0001***
	12ヵ月後	2,392	460	90	446	92	-13	56	-2.1	13.6	p<0.0001***
	16ヵ月後	1,838	462	92	449	92	-13	56	-2.1	13.6	p<0.0001***
24ヵ月後	1,937	466	93	448	93	-17	59	-3.0	13.8	p<0.0001***	
白血球数 (/mm ³)	開始時										
	4週後	3,654	7,257	3,231	6,730	3,046	-527	2,803	-2.4	35.7	p<0.0001***
	8週後	3,014	7,141	3,108	6,683	2,885	-458	2,633	-1.5	32.8	p<0.0001***
	12週後	3,076	7,170	3,045	6,693	2,793	-476	2,679	-1.5	34.3	p<0.0001***
	6ヵ月後	2,505	7,081	2,980	6,606	2,921	-476	2,866	-1.4	38.6	p<0.0001***
	8ヵ月後	2,230	7,142	2,929	6,602	2,815	-540	2,721	-1.9	41.3	p<0.0001***
	10ヵ月後	1,940	7,137	3,020	6,639	3,016	-498	2,916	-1.1	45.0	p<0.0001***
	12ヵ月後	2,400	7,114	2,911	6,556	2,849	-558	2,715	-2.4	36.6	p<0.0001***
	16ヵ月後	1,853	7,119	2,889	6,532	2,818	-587	2,916	-2.3	39.8	p<0.0001***
24ヵ月後	1,948	7,104	2,829	6,381	2,632	-724	2,736	-4.6	36.0	p<0.0001***	
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	開始時										
	4週後	3,622	22.4	10.1	21.9	9.9	-0.5	6.9	2.8	40.7	p<0.0001***
	8週後	2,975	22.3	10.1	21.9	10.0	-0.4	7.1	2.9	38.1	p<0.0001***
	12週後	3,049	22.3	9.9	21.6	9.5	-0.7	7.0	2.1	42.0	p<0.0001***
	6ヵ月後	2,472	22.6	9.9	21.5	9.2	-1.2	7.4	0.5	48.1	p<0.0001***
	8ヵ月後	2,209	22.7	10.1	21.3	8.9	-1.4	7.5	0.8	56.0	p<0.0001***
	10ヵ月後	1,921	22.6	9.8	21.2	8.7	-1.4	7.4	0.8	59.5	p<0.0001***
	12ヵ月後	2,361	22.6	10.0	21.2	8.6	-1.4	7.3	-0.1	47.1	p<0.0001***
	16ヵ月後	1,833	22.8	10.2	20.8	8.2	-1.9	7.6	-1.6	44.4	p<0.0001***
24ヵ月後	1,923	22.6	9.9	20.9	8.8	-1.7	8.0	-0.7	49.3	p<0.0001***	
ヘモグロビン (g/dL)	開始時										
	4週後	3,634	13.2	2.7	12.7	2.7	-0.6	1.5	-3.8	11.7	p<0.0001***
	8週後	2,995	13.3	2.6	12.7	2.6	-0.6	1.5	-3.9	11.5	p<0.0001***
	12週後	3,044	13.4	2.6	12.8	2.6	-0.6	1.6	-3.5	12.9	p<0.0001***
	6ヵ月後	2,490	13.3	2.6	12.8	2.6	-0.5	1.6	-3.1	13.2	p<0.0001***
	8ヵ月後	2,213	13.5	2.6	12.9	2.6	-0.6	1.7	-3.2	13.7	p<0.0001***
	10ヵ月後	1,935	13.5	2.6	13.0	2.5	-0.5	1.8	-2.7	14.2	p<0.0001***
	12ヵ月後	2,386	13.5	2.7	13.0	2.6	-0.5	1.8	-2.7	14.3	p<0.0001***
	16ヵ月後	1,841	13.6	2.7	13.1	2.7	-0.5	1.9	-2.5	15.3	p<0.0001***
24ヵ月後	1,942	13.6	2.7	13.0	3.2	-0.6	2.7	-3.2	23.2	p<0.0001***	
ヘマトクリット (%)	開始時										
	4週後	3,630	40.4	7.7	38.6	7.5	-1.8	3.9	-3.8	10.6	p<0.0001***
	8週後	2,988	40.4	7.5	38.7	7.4	-1.8	4.3	-3.8	11.6	p<0.0001***
	12週後	3,031	40.7	7.6	39.0	7.4	-1.7	4.5	-3.5	12.4	p<0.0001***
	6ヵ月後	2,474	40.6	7.5	39.1	7.4	-1.5	4.6	-2.9	12.8	p<0.0001***
	8ヵ月後	2,203	41.1	7.5	39.5	7.3	-1.6	4.9	-3.1	12.4	p<0.0001***
	10ヵ月後	1,923	41.0	7.4	39.6	7.2	-1.4	5.0	-2.7	12.8	p<0.0001***
	12ヵ月後	2,368	41.1	7.6	39.7	7.4	-1.4	5.0	-2.6	13.8	p<0.0001***
	16ヵ月後	1,829	41.3	7.8	39.8	7.6	-1.5	5.1	-2.7	13.3	p<0.0001***
24ヵ月後	1,922	41.5	7.7	39.7	7.7	-1.8	5.4	-3.5	13.3	p<0.0001***	
MCV (μm ³)	開始時										
	4週後	3,462	90.5	8.2	90.6	7.7	0.1	3.8	0.5	17.6	p=0.2462
	8週後	2,842	90.5	8.1	90.6	7.9	0.2	4.8	0.6	17.1	p=0.0144*
	12週後	2,880	90.5	7.8	90.5	7.7	0.1	4.9	0.2	5.6	p=0.9441
	6ヵ月後	2,328	90.1	8.1	89.8	7.9	-0.3	6.0	-0.1	7.7	p<0.0001***
	8ヵ月後	2,131	90.0	8.0	89.7	7.8	-0.3	6.0	-0.1	7.9	p<0.0001***
	10ヵ月後	1,858	90.0	8.0	89.6	7.9	-0.4	6.5	-0.1	8.6	p<0.0001***
	12ヵ月後	2,204	90.0	7.9	89.6	8.1	-0.4	6.4	-0.1	7.5	p<0.0001***
	16ヵ月後	1,770	89.8	7.9	89.4	7.9	-0.3	6.8	0.0	9.0	p<0.0001***
24ヵ月後	1,788	89.6	8.1	89.3	8.2	-0.3	7.5	0.1	9.5	p=0.0224*	
MCH (pg)	開始時										
	4週後	3,455	29.7	3.3	29.7	3.0	0.0	1.5	0.1	4.5	p=0.0680
	8週後	2,838	29.6	3.1	29.7	2.9	0.0	1.6	0.3	5.9	p=0.3690
	12週後	2,876	29.7	3.1	29.7	3.0	0.0	2.0	0.2	7.2	p=0.0115*
	6ヵ月後	2,324	29.5	3.2	29.4	3.1	-0.2	2.5	-0.2	9.3	p<0.0001***
	8ヵ月後	2,127	29.5	3.2	29.3	3.1	-0.2	2.5	-0.2	9.3	p<0.0001***
	10ヵ月後	1,854	29.5	3.1	29.4	3.4	-0.2	3.0	-0.1	11.2	p<0.0001***
	12ヵ月後	2,200	29.5	3.2	29.4	3.4	-0.2	3.0	0.0	11.0	p<0.0001***
	16ヵ月後	1,767	29.5	3.2	29.3	3.1	-0.2	2.8	-0.1	10.7	p<0.0001***
24ヵ月後	1,785	29.4	3.2	29.2	3.2	-0.2	3.0	-0.1	11.1	p<0.0001***	
MCHC (%)	開始時										
	4週後	3,450	32.7	1.8	32.7	2.0	0.0	1.9	0.1	5.8	p=0.0199*
	8週後	2,834	32.7	1.8	32.7	1.6	-0.1	1.6	-0.1	4.7	p=0.0004***
	12週後	2,870	32.8	1.8	32.7	1.6	-0.1	1.7	0.0	5.3	p=0.0079**
	6ヵ月後	2,321	32.8	1.9	32.7	1.5	-0.1	1.8	-0.2	5.2	p=0.0001***
	8ヵ月後	2,123	32.8	1.5	32.6	1.7	-0.1	1.5	-0.3	4.7	p=0.0004***
	10ヵ月後	1,851	32.8	1.5	32.7	1.5	-0.1	1.4	-0.2	4.3	p=0.0022**
	12ヵ月後	2,197	32.8	1.5	32.7	2.0	-0.1	1.9	-0.1	6.3	p=0.0010***
	16ヵ月後	1,765	32.8	1.5	32.7	1.5	-0.1	1.4	-0.1	4.3	p=0.0380*
24ヵ月後	1,778	32.8	1.6	32.7	1.6	-0.2	1.5	-0.3	5.1	p<0.0001***	

*p<0.05 **p<0.01 ***<0.001

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別の副作用発現状況〔肺動脈性肺高血圧症：特定使用成績調査（長期）〕

背景因子	症例数	全副作用			肝機能障害関連の副作用						
		発現例数	発現症例率(%)	χ ² 検定	発現例数	発現症例率(%)	χ ² 検定				
全症例	5,647	1,468	26.0		860	15.2					
性別	男	1,849	367	19.8	p<0.0001***	200	10.8	p<0.0001***			
	女	3,795	1,099	29.0		659	17.4				
	未記載	3	2	66.7		1	33.3				
年齢	15歳未満	1,042	111	10.7	p<0.0001***	56	5.4	p<0.0001***			
	15-65歳未満	2,654	775	29.2		448	16.9				
	65歳以上	1,950	581	29.8		355	18.2				
	不明・未記載	1	1	100.0		1	100.0				
原因疾患	特発性PAH	1,153	334	29.0	p<0.0001***	198	17.2	p<0.0001***			
	膠原病PAH	1,859	606	32.6		372	20.0				
	先天性心疾患PAH	1,380	229	16.6		112	8.1				
	その他PAH	29	5	17.2		2	6.9				
	その他PH	976	231	23.7		138	14.1				
	PH以外	250	63	25.2		38	15.2				
投与開始時(投与前)のWHO機能分類	Class I	162	28	17.3	p<0.0001***	15	9.3	p<0.0002***			
	Class II	525	107	20.4		63	12.0				
	Class III	3,641	1,022	28.1		615	16.9				
	Class IV	857	209	24.4		110	12.8				
	不明・未記載	462	102	22.1		57	12.3				
合併症	有	5,070	1,348	26.6	p=0.0027**	788	15.5	p=0.0523			
	無	577	120	20.8		72	12.5				
	肝疾患	有	817	309		37.8	p<0.0001***		185	22.6	p<0.0001***
		無	4,830	1,159		24.0			675	14.0	
	腎疾患	有	395	111		28.1	p=0.3226		59	14.9	p=0.8667
		無	5,252	1,357		25.8			801	15.3	
その他	有	5,005	1,324	26.5	p=0.0287*	770	15.4	p=0.3645			
無	642	144	22.4	90		14.0					
確定診断日からの年数	1年未満	2,907	734	25.2	p=0.0980	456	15.7	p=0.6467			
	1-2年未満	426	110	25.8		63	14.8				
	2-3年未満	274	70	25.5		48	17.5				
	3-5年未満	346	100	28.9		46	13.3				
	5-10年未満	439	132	30.1		76	17.3				
	10年以上	489	146	29.9		76	16.0				
	不明・未記載	766	176	23.0		93	12.1				
	ボセンタン1日投与量(mg/day) (投与開始日)	<62.5mg/day	1,208	204		16.9	p<0.0001***		107	8.9	p<0.0001***
62.5mg/day (1錠)		1,560	458	29.4	249	16.0					
62.5<<125mg/day		12	2	16.7	0	0.0					
125mg/day (2錠)		2,677	767	28.7	482	18.0					
125<<250mg/day		13	2	15.4	2	15.4					
250mg/day (4錠)		177	35	19.8	20	11.3					
250mg/day (4錠)<		0	0	0.0	0	0.0					
(投与12週目)		<62.5mg/day	749	74	9.9	p<0.0001***		41	5.5	p<0.0001***	
		62.5mg/day (1錠)	552	152	27.5			97	17.6		
		62.5<<125mg/day	51	19	37.3			12	23.6		
		125mg/day (2錠)	1,707	394	23.1			239	14.0		
		125<<250mg/day	199	61	30.7			37	18.6		
		250mg/day (4錠)	1,311	300	22.9			200	15.3		
		250mg/day (4錠)<	2	2	100.0			1	50.0		
		併用薬剤	有	5,516	1,442			26.1	p=0.1045		
無		131	26	19.8	16	12.2					
観察期間中の併用薬剤 (重複集計)	フロセミド	有	2,830	688	24.3	p=0.0038**	398	14.1	p=0.0145*		
	有	2,817	780	27.7	462		16.4				
	ベラプロスト	有	2,885	780	27.0	p=0.0685	470	16.3	p=0.0232*		
	有	2,762	688	24.9	390		14.1				
	ワルファリン	有	2,256	618	27.4	p=0.0508	382	16.9	p=0.0037**		
	有	3,391	850	25.1	478		14.1				
	ジゴキシン	有	779	207	26.6	p=0.6928	109	14.0	p=0.3007		
	有	4,868	1,261	25.9	751		15.4				
	Ca拮抗薬	有	970	320	33.0	p<0.0001***	200	20.6	p<0.0001***		
	有	4,677	1,148	24.5	660		14.1				
	エボprostエノール	有	429	146	34.0	p<0.0001***	82	19.1	p=0.0198*		
	有	5,218	1,322	25.3	778		14.9				
	BSEP阻害薬	有	1,021	260	25.5	p=0.6692	156	15.3	p=0.9610		
	有	4,626	1,208	26.1	704		15.2				
	アスピリン	有	1,065	247	23.2	p=0.0206*	135	12.7	p=0.0100*		
	有	4,582	1,221	26.6	725		15.8				
	PDE5阻害薬	有	1,714	402	23.5	p=0.0040**	229	13.4	p=0.0099**		
有	3,933	1,066	27.1	631	16.0						
セフェム系抗生物質	有	367	117	31.9	p=0.0079**	73	19.9	p=0.0102*			
有	5,280	1,351	25.6	787		14.9					
ベニシラミン	有	47	15	31.9	p=0.3529	8	17.0	p=0.7313			
有	5,600	1,453	25.9	852		15.2					
抗HIV薬	有	1	0	0.0	p=0.5534	0	0.0	p=0.6716			
有	5,646	1,468	26.0	860		15.2					

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 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。

〈解説〉

国内臨床試験では使用経験はないが、一般的に高齢者では生理機能の低下がみられることが多いことから、安全性に対する注意が必要と考え記載した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(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〕</p> <p>(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〕</p>
	<p>〈解説〉</p> <p>(1) 本剤がラット胎児の催奇形性と関連すると考えられる報告があること、並びに米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。</p> <p>(2) 本剤の乳汁中移行性について検討していないため記載した。</p>
11. 小児等への投与	<p>(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〕</p> <p>(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。</p>
	<p>〈解説〉</p> <p>(1) 本剤については国内臨床試験では使用経験はなく、また海外においても使用経験が限られていることから一般的留意事項として設定した。</p> <p>(2) ボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）の発売に伴い記載した。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
13. 過量投与	<p>過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。</p> <p>〈解説〉</p> <p>米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。本剤の投与により、重度の血圧低下を起こす可能性は否定できないことより設定した。</p>
14. 適用上の注意	<p>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〕</p> <p>〈解説〉</p> <p>一般的な薬剤交付時の注意を記載した。</p>
15. その他の注意	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>〈解説〉</p> <p>(1) ET_A受容体拮抗薬の中に不可逆的な精巣への影響が認められている薬剤がある。本剤のヒトにおける精巣に対する影響は明らかになっていないが、その可能性は否定できないことから「その他の注意」に設定した。</p> <p>(2) 海外市販後において、合併症や併用薬剤の多い長期投与（12ヵ月を超える）患者で原因不明の肝硬変・肝不全が発現したことが報告されたことから、「その他の注意」として設定した。</p>
16. その他	該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験⁴¹⁾

各種受容体に対する結合親和性を選択的な放射性リガンドを用いたバインディングアッセイにより検討した結果、39種類の神経伝達物質、脳腸ペプチド、プロスタグランジン受容体及びイオンチャネルに対して、ボセンタンは10 μ Mの濃度でもほとんど結合親和性を示さなかった。

ニューロキニンAの受容体結合に対して、ボセンタンは10 μ Mの濃度において約50%阻害したが、その親和性はET_A受容体に対する親和性と比較して非常に弱いものであった。

41) 承認申請時評価資料：社内資料

(3) 安全性薬理試験⁴²⁾

ボセンタンの一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いて検討したところ、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系及び消化器系には影響を及ぼさなかった。水・電解質代謝に及ぼす影響では3mg/kg投与では作用はみられなかったが、30mg/kg投与では尿量の低下傾向とNa⁺、K⁺及びCl⁻の排泄低下がみられた。300mg/kg投与時には尿量の低下とNa⁺、K⁺、Cl⁻の排泄低下がみられた。30～300mg/kg投与時Na⁺/K⁺比の軽度の増加がみられた。これらの作用は主として投与後3時間で発現し、投与24時間でほぼ消失した。これらの作用は、本剤の血管拡張作用による灌流圧低下に起因した二次的な影響によるものと考えられた。

42) 承認申請時評価資料：社内資料

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴³⁾

44)

ラット及びイヌにおける経口投与試験（2000mg/kg）において、本剤の特記すべき毒性は認められず、両種における致死量は2000mg/kgより多かった。

43) 44) 承認申請時評価資料：社内資料

(2) 反復投与毒性試験⁴⁵⁾

-50)

ラット4週間強制経口投与試験（20, 200, 2000mg/kg/日）において、薬物投与に起因した死亡例はなく、200及び2000mg/kg/日群の雄で一過性の下痢、総ビリルビンの低下、尿蛋白量の増加、腎臓と甲状腺の重量増加が、2000mg/kg/日群で軟便、一過性の鎮静、チロキシンの増加、三リン酸塩の増加、肝臓の重量増加がみられた。ラット4週間粉末餌料の混餌投与毒性試験（200, 600, 1500mg/kg/日）において死亡例はなく、600, 1500mg/kg/日群で軟便、灰色便が観察された。ラット6ヵ月間混餌投与毒性試験（40, 200, 1000mg/kg/日）では死亡例はなく、1000mg/kg/日で体重増加抑制、平均赤血球色素濃度の増加、肝臓重量及び副腎重量の増加がみられた。ラットでの反復投与毒性試験を通して、赤血球パラメータの生理値内の軽度な低下がみられたが、この軽度な低下はボセンタンの薬理作用の一つである血管透過性の低下と血漿容量の増加作用に基づいたものと考えられた。ラットの反復投与毒性の無毒性量は20/mg/kg/日と考えられた。

イヌ4週間投与試験（500, 1000mg/kg/日）において、体重増加抑制、摂餌量の低下、赤血球パラメータの軽度低下、ALT及びAl-P上昇がみられ、肝臓、腎臓、胸腺及び副腎重量が増加し、卵巣重量が低下した。臓器重量が増加した肝臓では胆管増生、単細胞壊死/肉芽腫像がみられた。イヌ6ヵ月間投与試験（10, 60, 400mg/kg/日）では、400mg/kg/日投与群でAl-Pの上昇、肝臓の肥大と重量増加、肝小葉周囲の肝細胞の肥大像がみられた。イヌ12ヵ月間投与試験（60, 180, 500mg/kg/日）では、薬物投与群で胆嚢の粘膜上皮空胞形成、尿管管に黄褐色色素の増加がみられ、180mg/kg/日以上投与群でコレステロール、胆汁酸及びリン脂質の低下、無機リンの上昇、肝臓重量及び腎臓重量の増加がみられ、500mg/kg/日投与群では肝臓の毛細胆管内に黄褐色色素の沈着がみられた。イヌの反復投与試験における無毒性量は60mg/kg/日と考えられた。

45)-50) 承認申請時評価資料：社内資料

(3) 生殖発生毒性試験⁵¹⁾
-55)

ラット経口投与による受胎能試験では、交尾行動及び受胎能にボセンタンの影響はみられず、着床前胚及び着床への影響も認められなかった。更に、精子の数、運動率及び生存率、精巣重量にボセンタンによると考えられる変化はみられなかった。出生前・出生後発生毒性試験において、出生後の生存率の低下が観察されたが、同腹児交換哺育試験により、妊娠中の子宮内での影響が出生児生存率の低い原因であることが示唆された。ラットの胚・胎児毒性試験においては、用量相関的に催奇形性（口蓋無形成及び頭蓋顔面骨異常等）が認められた。ボセンタン投与により観察された奇形の型とET-1ノックアウトマウスにみられる奇形の型が類似していることから、本剤の催奇形作用はこの種の薬剤に共通した作用によるものと考えられた。

51)-55) 承認申請時評価資料：社内資料

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性⁵⁶⁾⁻⁶⁰⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びV79培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成（UDS）試験並びにマウスを用いた小核試験において、ボセンタンの遺伝毒性は認められなかった。

56)-60) 承認申請時評価資料：社内資料

2) がん原性^{61) 62)}

マウスを用いた2年間の混餌投与がん原性試験（0, 100, 450, 2000, 4500mg/kg/日）において、450mg/kg/日以上投与群で肝臓の腫瘍例が増加し、肝細胞腺腫と肝細胞がんの増加が雄でのみ有意に観察された。雌マウスではこれらの腫瘍は観察されず、その他の器官において腫瘍の有意な増加は認められなかった。マウスの肝細胞腫瘍は、肝臓の小胞体酵素を誘導する薬物に関連して生じることが知られており、今回みられた肝細胞腫瘍は、通常バルビツール酸などの薬剤でも認められている腫瘍であり、ボセンタンの遺伝毒性や発がん作用により発現したものではないと考えられた。

ラットを用いた2年間の固形飼料混餌がん原性試験（0, 125, 500, 2000, 3000mg/kg/日）において、3000mg/kg/日群の雄ラットで甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞がんの発現頻度が僅かであるが有意に増加した。一般にラットは二次的なホルモンアンバランス等による甲状腺腫瘍発生の感受性が高いことが知られており、この感受性には種差・性差が大きく、ラットでは霊長類と比較して甲状腺の生化学的及び生理学的に特異であること、またボセンタンは遺伝毒性を有しないことから、雄ラットにみられた甲状腺腫瘍はボセンタンの直接的な発がん作用に基づくものではないと考えられた。

61) 62) 承認申請時評価資料：社内資料

3) 抗原性試験⁶³⁾⁻⁶⁵⁾

モルモットをアジュバントと共に処置をした場合、弱い免疫原性を示した。しかし、マウスでは認められず、ボセンタンがアレルギー反応を誘発する可能性は低いと考えられた。イヌの52週間反復経口投与試験において、投与後3カ月の時点で採取した血漿について、イヌでの抗体の検出を試みたが、抗体陽性反応は認められなかった。

63)-65) 承認申請時評価資料：社内資料

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：トラクリア®錠62.5mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ボセンタン水和物
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：5年（安定性試験結果に基づく）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱いについて 該当しない (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） 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] 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照
5. 承認条件等	(1) 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） ・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じること。 (2) 本剤は希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）として指定されている。
6. 包装	トラクリア®錠62.5mg：60錠（PTP）
7. 容器の材質	該当資料なし
8. 同一成分・同効薬	同一成分：トラクリア小児用分散錠32mg、ボセンタン錠62.5mg「サワイ」、ボセンタン錠62.5mg「タナベ」、ボセンタン錠62.5mg「ファイザー」、ボセンタン錠62.5mg「モチダ」、ボセンタン錠62.5mg「DSEP」、ボセンタン錠62.5mg「KN」、ボセンタン成人用DS6.25%「モチダ」 同効薬（肺動脈性肺高血圧症）： アンブリセンタン、マシテンタン、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、リオシグアト、ベラプロストナトリウム、トレプロスチニル、エポプロステノールナトリウム、イロプロスト、セレキシバグ
9. 国際誕生年月日	2001年11月
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	2005年4月11日 21700AMY00170000
11. 薬価基準収載年月日	2005年6月3日
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	2012年11月21日（肺動脈性肺高血圧症WHO機能分類クラスⅡ） 2015年8月24日（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）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
再審査結果公表年月：2017年9月28日
審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。
14. 再審査期間
肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）：10年（2005年4月11日～2015年4月10日）（終了）
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）：10年（2015年8月24日～2025年8月23日）
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
該当しない
16. 各種コード
- | 販売名 | HOT（9桁）番号 | 厚生労働省薬価基準収載
医薬品コード | レセプト電算コード |
|----------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| トラクリア [®] 錠62.5mg | 116656901 | 2190026F1022 | 620002492 |
17. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Channick R, et al. Lancet 2001; 358: 1119-1123
- 2) Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002; 346: 896-903
- 3) Sasayama S, et al. Circ J 2005; 69: 131-137
- 4) Galiè N, et al. Lancet 2008; 371: 2093-2100
- 5) 社内資料：日本人WHO機能分類クラスII肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした有効性及び安全性の検討
- 6) 承認申請時評価資料：社内資料
- 7) Korn JH, et al. Arthritis and Rheumatism 2004; 50:3985-3993
- 8) Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 32-38
- 9) Hamaguchi Y, et al. J dermatol 2017; 44: 13-17
- 10) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2005; 45: 42-47
- 11) 社内資料：日本人及び白人の健康成人を対象とした反復投与試験
- 12) McLaughlin V V, et al. Eur Respir J 2005; 25: 244-249
- 13) Sasayama S, et al. Curr Med Res Opin 2007; 23: 395-400
- 14) 社内資料：WHO-FCIIのPAH患者を対象とした継続投与期間からなるプラセボ対照無作為化二重盲検試験
- 15) 社内資料：虚血性手指潰瘍を伴う全身性強皮症患者を対象としたRAPIDS-2試験のボセンタンオープンラベル長期拡大投与試験
- 16) 承認申請時評価資料：社内資料 ET_A及びET_B受容体への結合親和性 (*in vitro*)
- 17) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 228-235.
- 18) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット血管平滑筋細胞を用いた検討
- 19) Park SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 600-608.
- 20) Richard V, et al. Circulation 1995; 91: 771-775.
- 21) 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
- 22) Akamata K, et al. Arthritis Res Ther 2014; 16: R86.
- 23) Karam H, et al. Cardiovascular Research 1996; 31: 287-295.
- 24) Chen SJ, et al. J Appl Physiol 1995; 79: 2122-2131.
- 25) Gutierrez MM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2013; 51: 529-536
- 26) 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
- 27) 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
- 28) Dingemanse J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 310-316
- 29) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003; 43: 15-22
- 30) Dingemanse J, et al. J Clin Pharmacol 2002; 42: 283-28931)
- 31) 承認申請時評価資料：社内資料 ¹⁴C標識化合物における成績 (吸収・分布)
- 32) 承認申請時評価資料：社内資料 ボセンタンの血漿蛋白結合率
- 33) 承認申請時評価資料：社内資料 動物における成績 吸収
- 34) 承認申請時評価資料：社内資料 動物における成績 排泄
- 35) 承認申請時評価資料：社内資料 動物における成績 分布
- 36) 承認申請時評価資料：社内資料 ヒトにおける成績 代謝・排泄
- 37) 承認申請時評価資料：社内資料 ヒトにおける成績 薬物相互作用
- 38) 承認申請時評価資料：社内資料 ヒトET_A及びET_B受容体への結合親和性
- 39) 承認申請時評価資料：社内資料 日本人と白人における単回投与試験
- 40) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999; 27: 810-815.
- 41) 承認申請時評価資料：社内資料 各種受容体に対する結合親和性
- 42) 承認申請時評価資料：社内資料 安全性薬理試験
- 43) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット単回投与毒性試験
- 44) 承認申請時評価資料：社内資料 イヌ単回投与毒性試験
- 45) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット4週間投与試験 (強制経口投与)

- 46) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット4週間投与試験（混餌投与）
- 47) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット6ヵ月間投与試験
- 48) 承認申請時評価資料：社内資料 イヌ4週間投与試験
- 49) 承認申請時評価資料：社内資料 イヌ6ヵ月間投与試験
- 50) 承認申請時評価資料：社内資料 イヌ12ヵ月間投与試験
- 51) 承認申請時評価資料：社内資料 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 52) 承認申請時評価資料：社内資料 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験
- 53) 承認申請時評価資料：社内資料 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（追加試験）
- 54) 承認申請時評価資料：社内資料 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（同腹児交換試験）
- 55) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験
- 56) 承認申請時評価資料：社内資料 復帰突然変異試験
- 57) 承認申請時評価資料：社内資料 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験
- 58) 承認申請時評価資料：社内資料 V79細胞を用いる遺伝子突然変異試験
- 59) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット肝細胞を用いるin vitro不定期DNA合成（UDS）試験
- 60) 承認申請時評価資料：社内資料 マウスにおける小核試験
- 61) 承認申請時評価資料：社内資料 マウスにおける2年間混餌投与におけるがん原性試験
- 62) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットにおける2年間固形混餌投与によるがん原性試験
- 63) 承認申請時評価資料：社内資料 モルモットにおける抗原性試験
- 64) 承認申請時評価資料：社内資料 マウスにおける抗原性試験
- 65) 承認申請時評価資料：社内資料 イヌの血漿中抗体

2. その他の参考文献

該当なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

トラクリア®は2014年1月時点で世界66ヵ国で承認されており、これまでに約15万例の患者に使用されている。

国名	米国
会社名	Actelion Pharmaceuticals
販売名	Tracleer®
剤形・規格	62.5mg錠：円筒形、両面凸、橙白色で「62.5」の刻印があるフィルムコート錠 125mg錠：円筒形、両面凸、橙白色で「125」の刻印があるフィルムコート錠
発売年	2001年11月
効能又は効果	Tracleer®は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）（WHOグループ1）における、運動機能の改善、及び臨床症状悪化の抑制を目的とした治療に適用する。有効性が確立された試験では、主としてNYHA機能分類クラスⅡ～Ⅳの症状を有する、特発性又は遺伝性PAH患者（60%）、結合組織疾患に伴うPAH患者（21%）、並びに先天性体肺短絡に伴うPAH患者（18%）を対象とした。 使用上の注意 WHOクラスⅡの症状を有す患者において、臨床症状の悪化率の低下及び歩行距離の改善傾向が示された。医師は、WHOクラスⅡの患者に対するこれらのベネフィットが肝障害のリスクに十分見合うものであるか検討すること。肝障害は疾患進行時の本剤の使用を妨げる可能性がある。
用法及び用量	開始用量を62.5mg1日2回として4週間投与し、その後、維持用量の125mg1日2回へ増量する。125mg1日2回を超える用量を投与しても、肝障害のリスク上昇に十分見合う付加的効果は得られないと考えられる。錠剤は朝夕に食事の有無に関係なく投与する。

国名	欧州
会社名	Actelion Pharmaceuticals
販売名	Tracleer®
剤形・規格	Tracleer 62.5mg フィルムコート錠
発売年	2002年5月
効能又は効果	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。 Tracleerには手指潰瘍を有する全身性強皮症患者において、新規手指潰瘍の発現数を減少させる効果も示されている。
用法及び用量	<u>肺動脈性肺高血圧症</u> 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。 成人患者では、Tracleer 62.5mg 1日2回を開始用量として4週間投与し、その後、125mg 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行う。 <u>進行中の手指潰瘍を有する全身性強皮症</u> 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行う。 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。 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。

2. 海外における
臨床支援情報

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

【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）

【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。

1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリア分類）

<米国の添付文書(2020年6月時点)>

Pregnancy

Risk Summary

Based on data from animal reproduction studies, Tracleer may cause fetal harm, including birth defects and fetal death, when administered to a pregnant female and is contraindicated during pregnancy. There are limited data on Tracleer use in pregnant women. In animal reproduction studies, oral administration of bosentan to pregnant rats at 2 times the maximum recommended human dose (MRHD) on a mg/m² basis caused teratogenic effects in rats, including malformations of the head, mouth, face, and large blood vessels. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Bosentan was teratogenic in rats given oral doses two times the MRHD (on a mg/m² basis). In an embryo-fetal toxicity study in rats, bosentan showed dose-dependent teratogenic effects, including malformations of the head, mouth, face and large blood vessels. Bosentan increased stillbirths and pup mortality at oral doses 2 and 10 times the MRHD (on a mg/m² basis). Although birth defects were not observed in rabbits given oral doses of up to the equivalent of 10.5 g/day in a 70 kg person, plasma concentrations of bosentan in rabbits were lower than those reached in the rat. The similarity of malformations induced by bosentan and those observed in endothelin-1 knockout mice and in animals treated with other endothelin receptor antagonists indicates that embryo-fetal toxicity is a class effect of these drugs.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	X (2016年2月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類: (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

X: Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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〕

2) 小児等に関する記載

出典	分類
米国の添付文書 (2015年12月)	USE IN SPECIFIC POPULATIONS Safety and efficacy in pediatric patients have not been established.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

- (1) 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）
- (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。

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし

