

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 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

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 当社製品について：0120-183-275 担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512 FAX：0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医療関係者向けサイト： https://www.janssenpro.jp

本IFは2024年2月改訂（第1版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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（<https://www.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 規格は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

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
7. 溶出性 7
8. 生物学的試験法 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 11

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 36
2. 薬理作用 36

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 39
2. 薬物速度論的パラメータ 46
3. 吸収 46
4. 分布 46
5. 代謝 47
6. 排泄 48
7. トランスポーターに関する情報 48
8. 透析等による除去率 48

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 49
2. 禁忌内容とその理由 49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 49
5. 重要な基本的注意とその理由 49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 50
7. 相互作用 51
8. 副作用 54
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 66
10. 過量投与 67
11. 適用上の注意 67
12. その他の注意 67

目次

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 68
2. 毒性試験 68

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 70
2. 有効期間 70
3. 貯法・保存条件 70
4. 薬剤取扱い上の注意点 70
5. 承認条件等 70
6. 包装 70
7. 容器の材質 70
8. 同一成分・同効薬 70
9. 国際誕生年月日 70
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 70
11. 薬価基準収載年月日 70
12. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 71
13. 再審査結果、再評価結果公表
年月日及びその内容 71
14. 再審査期間 71
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 71
16. 各種コード 71
17. 保険給付上の注意 71

XI. 文献

1. 引用文献 72
2. その他の参考文献 74

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 75
2. 海外における臨床支援情報 77

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 79
2. その他の関連資料 79

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、ET_A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-FCⅢ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）」を効能又は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-FCⅡ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-FCⅡ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-FCⅡのPAH患者への効能追加が承認された。

本邦においてもWHO-FCⅡ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-FCⅡ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）」が効能又は効果として追加承認された。

10年間の再審査期間を経て、2017年9月にカテゴリー1（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）との再審査結果を得た。

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」の効能又は効果で、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又は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）」が効能又は効果に追加承認された。

トラクリア[®]錠は2019年11月時点で世界70ヵ国で承認されている。

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。

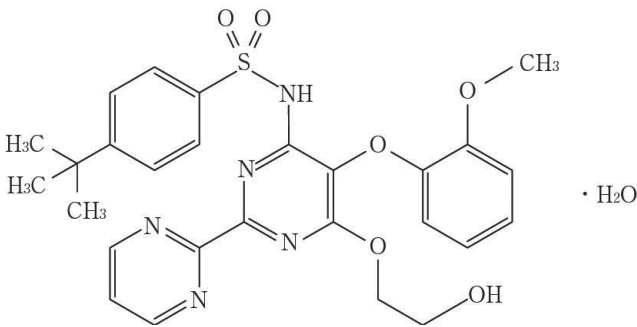
2020年7月に、アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社よりヤンセンファーマ株式会社に製造販売が承継された。

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

1. ET_A及びET_B受容体への結合親和性 (*in vitro*)¹⁶⁾
エンドセリン受容体 (ET_A及びET_B) に親和性 (ET_Aに対するKi値は4.1~43nM、ET_{B1}に対するKi値は95~730nM、ET_{B2}に対するKi値は38~69nM) を有するET_A及びET_B受容体の競合的拮抗薬である (ラット、*in vitro*)。[VI. 薬効薬理に関する項目、2. 薬理作用、(1) 作用部位・作用機序]
2. WHO機能分類Ⅲ、ⅣのPAH患者を対象に行われた海外プラセボ対照比較試験において、プラセボと比べて運動耐容能 (6分間歩行距離)、肺血行動態 (平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数及び心係数) の改善が認められた。[V. 治療に関する項目、3. 臨床試験]
3. WHO機能分類ⅡのPAH患者を対象に行われた海外プラセボ対照比較試験において、肺血管抵抗の有意な低下、臨床症状悪化までの時間の延長が認められた。[V. 治療に関する項目、3. 臨床試験]
4. 手指潰瘍を有する全身性強皮症 (SSc) 患者を対象にした海外プラセボ対照比較試験において、新たな潰瘍の発現個数を有意に抑制することが確認された。[V. 治療に関する項目、3. 臨床成績]
5. 重大な副作用として、重篤な肝機能障害 (1.3%)、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) 等があらわれることがある。その他の副作用 (10%以上) として、頭痛、肝機能異常、筋痛、倦怠感、AST上昇、ALT上昇、 γ -GT (GTP) 上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少があらわれることがある。[Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目、8. 副作用]

詳細は電子添文の副作用の項及び臨床試験の項の安全性の結果を参照すること。

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、外観及び性状

区別：錠剤

外観、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、エチルセルロース水分散液

(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

5. 調製法及び溶解後の安定性
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)
7. 溶出性
8. 生物学的試験法
9. 製剤中の有効成分の確認試験法
10. 製剤中の有効成分の定量法
11. 力価
12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

該当資料なし

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

該当しない

赤外吸収スペクトル法 (KBr錠剤法)

液体クロマトグラフ法

該当しない

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. 注意が必要な容器・外観 が特殊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. 効能又は効果

- 肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）
- 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈肺動脈性肺高血圧症〉

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

5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の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〉

5.3 既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

〈解説〉

〈肺動脈性肺高血圧症〉

5.1 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症については使用経験が少ないことから設定した。

5.2 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。

2. 用法及び用量

通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして1回62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして1回125mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日250mgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

AST/ALT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 ^{注)} 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 ^{注)} 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

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

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

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

〈肺動脈性肺高血圧症〉

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

7.5 本剤からボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）への切り替えやボセンタン水和物分散錠から本剤への切り替えを行う場合、曝露量の変動があるため、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。

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	<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） 	<p>外挿 ←</p>	<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）
臨床薬理試験		<p>外挿 ←</p>	<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） 	<p>用量設定根拠 ←</p> <p>ブリッジング →</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●第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）
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) 外国における臨床成績

①海外第Ⅲ相臨床試験（AC-052-351）¹⁾

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。

（試験概要については、「V. 3. (5) 検証的試験」参照）

②海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（AC-052-352）²⁾

上記の臨床試験（AC-052-351）の有用性を踏まえ、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。

（試験概要については、「V. 3. (5) 検証的試験」参照）

※本剤の承認されている用法及び用量は、「投与開始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週目からは、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。」である。

2) 国内における臨床成績

国内第Ⅲ相一般臨床試験（AC-052-363）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。

目的：本邦において日本人の肺動脈性肺高血圧症患者に対するボセンタンの有効性、安全性を確認する。

試験デザイン	多施設共同一般臨床試験
対象	肺動脈性肺高血圧症患者（21例）
主な登録基準	年齢20歳以上の男性及び妊娠していない、かつ妊娠の意思がない女性で以下に示す条件を満たす患者 (1) 20歳以上の原発性肺高血圧症（PPH）又は膠原病を合併している肺動脈性肺高血圧症の患者。なお、間質性肺疾患を伴う膠原病を合併している肺動脈性肺高血圧症は全肺気量が70%を超えなければならない。 (2) 1ヵ月以上の最適治療にもかかわらず、WHO機能分類がクラスⅢ又はⅣの患者 (3) 投与開始前の6分間歩行試験において、150m以上500m以下の患者

<p>主な除外基準</p>	<p>(1) 以下の肺高血圧症の患者 - 先天性心疾患 - 肺静脈性肺高血圧症（左室障害性心疾患など） - 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症（慢性閉塞性肺疾患、睡眠性無呼吸など） - 慢性塞栓性及び血栓性疾患による肺高血圧症 - 炎症に起因する肺高血圧症（HIV、住血吸虫症、サルコイドーシス） - 門脈圧亢進性肺高血圧症</p> <p>(2) 中等症、重症の間質性肺疾患を伴う膠原病、全肺気量が70%未満の間質性肺疾患を伴う膠原病</p> <p>(3) 収縮期血圧が100mmHg未満の低血圧である患者</p> <p>(4) ヘモグロビン又はヘマトクリット値が施設正常下限値を30%以上下回っている患者</p> <p>(5) AST (GOT) 又はALT (GPT) 値が施設正常上限値の3倍以上の患者</p>																									
<p>試験方法</p>	<p>• 投与開始時から1週間は、朝又は夕に1回1錠1日1回食後に経口投与する。2週目から3週間は、朝、夕にそれぞれ1回1錠1日2回食後に経口投与する。5週目から8週間は、朝、夕にそれぞれ1回2錠1日2回食後に経口投与する。</p> <p>• 13週目以降の継続投与期間においては、原則として朝、夕にそれぞれ1回2錠1日2回食後に経口投与する。</p> <p>• 投与1週後、4週後の増量時には、心不全の悪化徴候及び肝酵素検査値異常変動の有無を確認し、両所見に異常が認められないときに増量する。心不全の悪化徴候及び肝酵素検査値異常変動が認められたときには増量せずに用量を維持するか、又は減量しながら経過観察を行い、維持又は減量の必要がなくなった場合には増量する。</p> <p>また、維持あるいは減量によっても症状が持続する場合には投与を中止する。</p> <p>※本剤の承認されている用法及び用量は、「投与開始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週目からは、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。」である。</p>																									
<p>主要評価項目</p>	<p>肺血行動態（肺血管抵抗、平均肺動脈圧、心拍出量、心係数）の投与開始前から12週間後の変動</p>																									
<p>副次評価項目</p>	<p>6分間歩行試験、ボルグ呼吸困難指数、身体活動能力指数、WHO機能分類の投与開始前から12週間後の変動、副作用、臨床検査値異常変動</p>																									
<p>解析計画</p>	<p>対象はITT集団とし、肺血行動態の投与開始前から12週間後の変動について、符号付順位検定を主な検定法として用い、副次的に正規分布を仮定した投与前後差の95%信頼区間などで評価した。なお、有意水準はすべて両側5%とした。</p>																									
<p>結果</p>	<p>[主要評価項目] 肺血行動態</p> <p>本剤を12週間投与後、肺血管抵抗（平均値±S.D.）は1280.6±717.0dyn・sec/cm⁵から899.4±520.4dyn・sec/cm⁵に有意に減少した（符号付順位検定：p=0.0004）。また、平均肺動脈圧は52.4±13.8mmHgから46.8±13.8mmHgと有意な減少が認められ（符号付順位検定：p=0.0034）、心拍出量及び心係数は各々3.4±1.2L/min、2.2±0.7L/min/m²から4.0±1.2L/min、2.6±0.7L/min/m²と有意な増加が認められた（符号付順位検定：p=0.0047、p=0.0021）。</p> <p>■12週後の肺血行動態</p> <table border="1"> <caption>12週後の肺血行動態の主要評価項目</caption> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>単位</th> <th>開始前 (平均値±S.D.)</th> <th>12週後 (平均値±S.D.)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肺血管抵抗</td> <td>dyn・sec/cm⁵</td> <td>1280.6 ± 717.0</td> <td>899.4 ± 520.4</td> <td>0.0004</td> </tr> <tr> <td>平均肺動脈圧</td> <td>mmHg</td> <td>52.4 ± 13.8</td> <td>46.8 ± 13.8</td> <td>0.0034</td> </tr> <tr> <td>心拍出量</td> <td>L/min</td> <td>3.4 ± 1.2</td> <td>4.0 ± 1.2</td> <td>0.0047</td> </tr> <tr> <td>心係数</td> <td>L/min/m²</td> <td>2.2 ± 0.7</td> <td>2.6 ± 0.7</td> <td>0.0021</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±S.D. n=18 符号付順位検定</p>	項目	単位	開始前 (平均値±S.D.)	12週後 (平均値±S.D.)	p値	肺血管抵抗	dyn・sec/cm ⁵	1280.6 ± 717.0	899.4 ± 520.4	0.0004	平均肺動脈圧	mmHg	52.4 ± 13.8	46.8 ± 13.8	0.0034	心拍出量	L/min	3.4 ± 1.2	4.0 ± 1.2	0.0047	心係数	L/min/m ²	2.2 ± 0.7	2.6 ± 0.7	0.0021
項目	単位	開始前 (平均値±S.D.)	12週後 (平均値±S.D.)	p値																						
肺血管抵抗	dyn・sec/cm ⁵	1280.6 ± 717.0	899.4 ± 520.4	0.0004																						
平均肺動脈圧	mmHg	52.4 ± 13.8	46.8 ± 13.8	0.0034																						
心拍出量	L/min	3.4 ± 1.2	4.0 ± 1.2	0.0047																						
心係数	L/min/m ²	2.2 ± 0.7	2.6 ± 0.7	0.0021																						

結 果	<p>[副次評価項目] 6分間歩行距離</p> <p>本剤投与後の6分間歩行距離（平均値±S.D.）は、投与前が 410.1±89.5m、4週後が456.4±74.7m、8週後が505.8±84.0m、12週後が493.6±86.0mと経時的な増加が認められ、いずれにおいても有意に改善した。</p> <p>■6分間歩行距離の推移</p> <table border="1"> <caption>6分間歩行距離の推移データ</caption> <thead> <tr> <th>時期</th> <th>平均値 (m)</th> <th>S.D. (m)</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開始前</td> <td>410.1</td> <td>89.5</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>4週後</td> <td>456.4</td> <td>74.7</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>8週後</td> <td>505.8</td> <td>84.0</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>12週後</td> <td>493.6</td> <td>86.0</td> <td>17</td> </tr> </tbody> </table>	時期	平均値 (m)	S.D. (m)	n	開始前	410.1	89.5	17	4週後	456.4	74.7	17	8週後	505.8	84.0	16	12週後	493.6	86.0	17
	時期	平均値 (m)	S.D. (m)	n																	
開始前	410.1	89.5	17																		
4週後	456.4	74.7	17																		
8週後	505.8	84.0	16																		
12週後	493.6	86.0	17																		
<p>[安全性]</p> <p>副作用は21例中14例（66.7%）36件に認められ、いずれも軽度から中等度であった。主な副作用は、頭痛7件（33.3%）、倦怠感3件（14.3%）、筋痛3件（14.3%）及び肝機能異常3件（14.3%）であった。また、21例中10例（47.6%）33件に臨床検査値異常が認められた。主な臨床検査値異常は、AST上昇5件（23.8%）、ALT上昇5件（23.8%）、γ-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。</p>																					

<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) 外国における臨床成績

海外第Ⅲ相臨床試験（AC-052-364）⁴⁾

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。

（試験概要については、「V. 3. (5) 検証的試験」参照）

2) 国内における臨床成績

国内第Ⅲ相一般試験（AC-052-372）^{5) 6)}

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。

目的：WHO機能分類クラスⅡの肺動脈性肺高血圧症患者における肺血行動態に対する本剤の有効性の検証及び安全性の確認

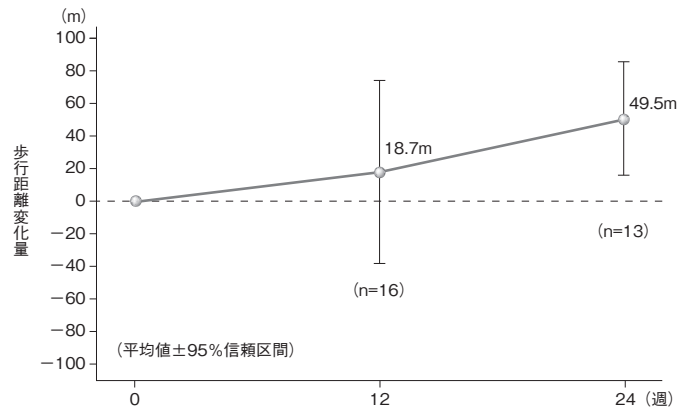
試験デザイン	多施設共同非対照オープンラベル試験
対 象	WHO機能分類クラスⅡ（WHO-FCⅡ）の肺動脈性肺高血圧症患者19例

主な登録基準	<p>以下のWHO-FCIIの肺動脈性肺高血圧症と診断された患者でPAH治療薬で未治療の患者あるいはベラプロストナトリウムで3ヵ月以上治療の患者で、治験責任（分担）医師により症状が安定していると判断された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> - 特発性肺動脈性肺高血圧症（iPAH） - 家族性肺動脈性肺高血圧症（fPAH） - CTD-PAH - 先天性心疾患（2cm未満の心房中隔欠損（ASD）、1cm未満の心室中隔欠損（VSD）あるいは動脈管開存症（PDA））に伴うPAH <p>投与開始時18歳以上75歳未満の男性及び妊娠しておらず、確実な避妊法に同意できる女性</p>									
主な除外基準	<p>(1) 選択基準で示した原因以外の疾患に伴うPAH患者 (2) 重症慢性閉塞性肺疾患でFEV1/FVC が0.5未満の患者 (3) 全肺気量が正常予測値の70%未満の患者 (4) ヘモグロビンが施設基準値下限の75%未満の患者 (5) AST又はALTが施設基準値上限の1.5倍以上の患者</p>									
試験方法	<p>投与開始から4週間は本剤を1回62.5mg1日2回朝夕食後に経口投与した。投与5週目から、本剤を1回125mg1日2回朝夕食後に経口投与した。忍容性に応じて1回62.5mgへの減量や1回125mgへの再増量をできることとした。なお、体重が40kg未満の患者には5週目以降も1回62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与した。</p>									
主要評価項目	<p>投与開始12週後の肺血行動態パラメータ（PVR）のベースラインからの変動</p>									
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • 投与開始12週後の肺血行動態パラメータ（PVRI、mRAP、mPAP、TPR、CI、SvO₂）のベースラインからの変動 • 投与開始12及び24週後の6MWDのベースラインからの変動 • 投与開始12及び24週後のボルグ呼吸困難指数のベースラインからの変動 • WHO機能分類の推移 • 身体活動能力指数（SAS）の変動 									
解析計画	<p>有効性の評価項目は、記述統計量で要約し、平均値及び中央値については95%信頼区間も算出した。Per Protocol Setなどを対象に12週後の変化量について、推定及び検定を行った。有意水準は両側0.05とした。安全性、その他の項目は記述統計量で示した。</p>									
結果	<p>[主要評価項目] 肺血管抵抗（PVR） 本剤投与開始12週後のPVRの値は、投与開始前に比べ平均で193.3dyn·sec/cm⁵低下（p=0.0063、符号付順位検定）した。</p> <p>■PVRのベースラインからの変化</p> <table border="1"> <caption>PVRのベースラインからの変化</caption> <thead> <tr> <th>時期</th> <th>平均値 (dyn·sec/cm⁵)</th> <th>S.D. (dyn·sec/cm⁵)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開始前</td> <td>791.5</td> <td>564.7</td> </tr> <tr> <td>12週後</td> <td>598.3</td> <td>558.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>p=0.0063</p> <p>n=16 平均値±S.D. 符号付順位検定 (vs ベースライン)</p>	時期	平均値 (dyn·sec/cm ⁵)	S.D. (dyn·sec/cm ⁵)	開始前	791.5	564.7	12週後	598.3	558.1
時期	平均値 (dyn·sec/cm ⁵)	S.D. (dyn·sec/cm ⁵)								
開始前	791.5	564.7								
12週後	598.3	558.1								

結果

[副次評価項目] 6分間歩行距離 (6MWD)
 本剤投与開始後の6MWDのベースラインからの平均変化量は12週後で+18.7m (95%信頼区間: -37.7~75.1)、24週後で+49.5m (95%信頼区間: 14.4~84.6) であった。

■6MWDのベースラインからの変化量



歩行距離 (平均 (SD))	442.7 (154.7)	485.8 (113.0) (m)
ベースラインからの変化量 (平均 (SD))	18.7 (105.8)	49.5 (58.1)

[安全性]

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例及び肝機能検査異常1例、1例はうっ血性心不全によるものであった。また、投与開始24週後までに死亡例は認められなかった。

<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) 外国における臨床成績

海外第Ⅲ相臨床試験 (AC-052-401) ^{6) 7)}

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)。

(試験概要については、「V. 3. (5) 検証的試験」参照)

海外第Ⅲ相臨床試験 (AC-052-331) 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。
(試験概要については、「V. 3. (5) 検証的試験」参照)

2) 国内における臨床成績

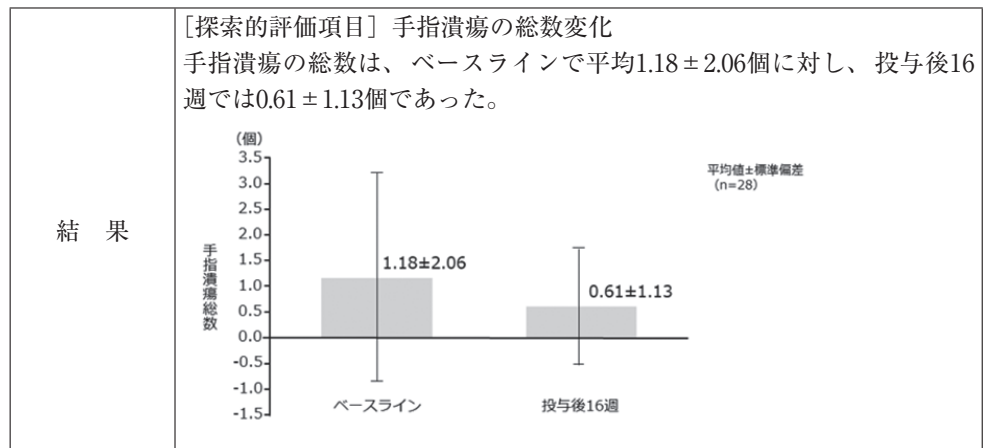
国内第Ⅲ相臨床試験 (AC-052-335) ^{9) 68)}

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。

目的: 全身性強皮症 (SSc) に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討する

試験デザイン	前向き、多施設共同、単群、オープンラベル試験
対 象	SScにおける手指潰瘍*を有する患者28例 *手指潰瘍 近位指節間関節及び母指指節間関節より末梢の手指潰瘍である (指節間関節を含む)。
主な登録基準	(1) 厚生労働省 強皮症新診断基準 (2003年) にて、SScと診断された患者 (2) 診察、問診等からレイノー現象を有すると治験責任 (分担) 医師が判断した患者 (3) 同意取得時に手指潰瘍を有する患者、もしくは過去5年以内に手指潰瘍の病歴がある患者 (4) 18歳以上の男性又は妊娠しておらず、確実な避妊方法を用いることに同意した女性
主な除外基準	(1) 全身性強皮症以外による手指潰瘍を有する患者 (2) 妊娠又は授乳中の患者 (3) 収縮期血圧が 85mmHg 未満の患者 (4) ヘモグロビン値が施設基準値下限の75%未満の患者 (5) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び/又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の1.5倍を超えている患者
試験方法	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した。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した。忍容性に応じて1回62.5mgを1日2回への減量又は1回125mgを1日2回への再増量を可能とした。なお、体重が40kg未満の患者には5週目以降も1回62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与した。

<p>評価項目</p>	<p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与後16週まで又は投与終了(中止)30日後までに発現した有害事象 投与後16週まで又は投与終了(中止)30日後までに発現した重篤な有害事象 投与中止に至った有害事象 等 <p>探索的評価項目 (投与16週後における有効性)</p> <ul style="list-style-type: none"> ベースラインから投与後16週までに発現した新規手指潰瘍数 ベースラインから投与後16週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合 投与後16週までの手指潰瘍総数の変化 等 																																																
<p>解析計画</p>	<p>臨床的に評価し、統計学的仮説検定は設定しなかった。ただし、補足的位置づけで安全性解析集団 (Safety set) 及び最大の解析対象集団 (Full analysis set) を対象に安全性や有効性を統計学的に検討した。本疾患は本邦で希少疾病として指定されており、集積可能な症例数として20例を設定した。連続値は、平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、四分位点、最小値及び最大値の記述統計量で要約した。平均値及び中央値については95%信頼区間も算出した。カテゴリカル値の場合は計数及び頻度で示した。</p>																																																
<p>結果</p>	<p>[安全性評価項目]</p> <p>投与後16週までに発現した有害事象は28例中24例 (85.7%) であり、主な有害事象は、強皮症関連指潰瘍7例 (25.0%)、肝機能検査異常7例 (25.0%)、鼻咽頭炎5例 (17.9%) であった。</p> <table border="1" data-bbox="692 1032 1474 1227"> <thead> <tr> <th>主な有害事象 (2例以上で発現)</th> <th>例数</th> <th>発現率</th> <th>主な有害事象 (2例以上で発現)</th> <th>例数</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>強皮症関連指潰瘍</td> <td>7</td> <td>25.0%</td> <td>便秘</td> <td>2</td> <td>7.1%</td> </tr> <tr> <td>肝機能検査異常</td> <td>7</td> <td>25.0%</td> <td>肝機能異常</td> <td>2</td> <td>7.1%</td> </tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td> <td>5</td> <td>17.9%</td> <td>インフルエンザ</td> <td>2</td> <td>7.1%</td> </tr> <tr> <td>末梢性浮腫</td> <td>4</td> <td>14.3%</td> <td>鉄欠乏性貧血</td> <td>2</td> <td>7.1%</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>3</td> <td>10.7%</td> <td>上気道の炎症</td> <td>2</td> <td>7.1%</td> </tr> <tr> <td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td> <td>3</td> <td>10.7%</td> <td>血中アルカリホスファターゼの増加</td> <td>2</td> <td>7.1%</td> </tr> <tr> <td>関節痛</td> <td>2</td> <td>7.1%</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>MedDRA/J ver.17.0</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、7.1% (2/28例) であった。 <div data-bbox="759 1339 1474 1397" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">治験薬と関連のある重篤な有害事象</p> <p>体液貯留、肝機能異常 各1例 (3.6%)</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象は、17.9% (5/28例) であった。 <div data-bbox="759 1473 1474 1550" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">治験薬の投与中止に至った有害事象</p> <p>体液貯留、肝機能異常、肝機能検査異常、末梢性浮腫、全身性エリテマトーデス 各1例 (3.6%)</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ■ 投与後16週までに治験薬と関連のある死亡は認められなかった。 <p>[探索的評価項目 (投与後16週における有効性)] 新規手指潰瘍の発現数と患者の割合</p> <p>投与後16週までに新規手指潰瘍の発現が無かった患者は28例中21例 (75%) であり、新規手指潰瘍の発現が1個だった患者は4/28例 (14.3%)、2個が2/27例 (7.1%)、3個が1/28例 (3.6%) で、新規手指潰瘍の平均は0.39 ± 0.79個であった。</p> <div data-bbox="715 1839 1436 2116"> <p style="text-align: right;">新規手指潰瘍数 0.39 ± 0.79個 (平均値 ± 標準偏差) 中央値 0.00</p> </div>	主な有害事象 (2例以上で発現)	例数	発現率	主な有害事象 (2例以上で発現)	例数	発現率	強皮症関連指潰瘍	7	25.0%	便秘	2	7.1%	肝機能検査異常	7	25.0%	肝機能異常	2	7.1%	鼻咽頭炎	5	17.9%	インフルエンザ	2	7.1%	末梢性浮腫	4	14.3%	鉄欠乏性貧血	2	7.1%	貧血	3	10.7%	上気道の炎症	2	7.1%	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	10.7%	血中アルカリホスファターゼの増加	2	7.1%	関節痛	2	7.1%			
主な有害事象 (2例以上で発現)	例数	発現率	主な有害事象 (2例以上で発現)	例数	発現率																																												
強皮症関連指潰瘍	7	25.0%	便秘	2	7.1%																																												
肝機能検査異常	7	25.0%	肝機能異常	2	7.1%																																												
鼻咽頭炎	5	17.9%	インフルエンザ	2	7.1%																																												
末梢性浮腫	4	14.3%	鉄欠乏性貧血	2	7.1%																																												
貧血	3	10.7%	上気道の炎症	2	7.1%																																												
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	10.7%	血中アルカリホスファターゼの増加	2	7.1%																																												
関節痛	2	7.1%																																															



(3) 臨床薬理試験

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。

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。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

<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>

海外第Ⅲ相臨床試験（AC-052-351）¹⁾

目的：原発性肺高血圧症（PPH）患者又は強皮症に合併する肺動脈性肺高血圧症（SSc/PAH）患者における運動耐容能、血行動態、呼吸困難指数及びWHO機能分類に対する本剤の有効性の検証及び安全性の確認

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検試験
対象	原発性肺高血圧症（PPH）患者あるいは強皮症に合併する肺動脈性肺高血圧症（SSc/PAH）患者（32例）
主な登録基準	<p>年齢18歳以上の男性及び妊娠していない女性で以下に示す条件を満たす患者</p> <p>(1) 経口血管拡張薬、強心配糖体、抗凝固薬、利尿薬及び/又は補助酸素による少なくとも1ヵ月間の最適治療にもかかわらずWHO機能分類クラスⅢ～Ⅳの原発性肺高血圧症又は強皮症に合併する肺動脈性肺高血圧症患者</p> <p>(2) ベースライン時の6分間歩行距離が150～500mの患者</p>

<p>主な除外基準</p>	<p>(1) PPH又はSSc/PAH以外の肺動脈性肺高血圧症の患者 (2) 中等度～高度の間質性肺疾患を伴うSSc/PAHの患者 (3) 収縮期血圧が85mmHg未満の低血圧である患者 (4) ヘモグロビン、ヘマトクリット又は白血球数が正常値の30%超を逸脱する患者（二次性多血症患者は可） (5) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及び/又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)値が正常値上限の3倍を超える患者</p>												
<p>試験方法</p>	<p>本剤62.5mg又はプラセボを1日2回4週間投与し、その後本剤125mg又はプラセボを1日2回投与。 ただし忍容性によっては、本剤62.5mg又はプラセボ1日2回の継続投与を可とした。 ※本剤の承認されている用法及び用量は、「投与開始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週目からは、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。」である。</p>												
<p>主要評価項目</p>	<p>12週目における6分間歩行試験による運動耐容能のベースラインからの変化(プラセボとの比較)</p>												
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 12週目における平均肺動脈圧(mPAP)、心係数(CI)、肺血管抵抗(PVR)、右心房圧(RAP)及び肺毛細血管楔入圧(PCWP)のベースラインからの変化(プラセボとの比較) 12週目におけるボルグ呼吸困難指数のベースラインからの変化(プラセボとの比較) 12週目におけるWHO機能分類のベースラインからの変化(プラセボとの比較) 死亡(死因を問わない)、肺移植又は肺動脈性肺高血圧症症状の悪化による投与中止と定義する臨床症状の悪化を認めるまでの期間等 												
<p>解析計画</p>	<p>主要評価項目については、ITT解析対象及び有効性解析対象をStudent t検定を用いて解析を行った。補足的にWilcoxon-Mann-Whitney U検定を用いてノンパラメトリック解析を実施した。副次評価項目については、記述統計量を用いて解析し、平均値、中央値及び95%信頼区間は可能な限り算出した。また、安全性のデータは頻度及び記述統計量を用いて表に要約した。なお、有意水準はすべて両側5%とした探索的解析結果である。</p>												
<p>結果</p>	<p>[主要評価項目] 6分間歩行距離</p> <p>ボセンタン群の投与12週後における歩行距離(平均値±S.E.)はベースラインに比べ70.1±12.3m(95%信頼区間:44.5~95.6)延長し(P<0.05[Student t検定])、プラセボ群では変化は認められなかった(-5.8±36.3m、95%信頼区間:-86.8~75.2)。</p> <p>投与12週後のプラセボ群に対する本剤のベースラインからの延長効果は75.9±31.0m(平均値±S.E.、95%信頼区間:12.5~139.2)と有意に延長し(P=0.0205[Student t検定])、ボセンタン群はプラセボ群に対して優越性が検証された。</p> <p>■12週後までの6分間歩行距離の推移</p> <table border="1"> <caption>6分間歩行距離の推移 (m)</caption> <thead> <tr> <th>投与前</th> <th>4週後</th> <th>8週後</th> <th>12週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボセンタン (n=21)</td> <td>44.5 (95% CI: 44.5, 95.6)</td> <td>70.1 (95% CI: 44.5, 95.6)</td> <td>70.1 (95% CI: 44.5, 95.6)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ (n=11)</td> <td>-5.8 (95% CI: -86.8, 75.2)</td> <td>-5.8 (95% CI: -86.8, 75.2)</td> <td>-5.8 (95% CI: -86.8, 75.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>歩行距離の変化 (m)</p> <p>— ボセンタン (n=21) — プラセボ (n=11)</p> <p>平均値 (95%信頼区間) Student t検定 (*: vs 投与前値, **: vs プラセボ)</p> <p>*P<0.05 75.9m **P=0.0205</p>	投与前	4週後	8週後	12週後	ボセンタン (n=21)	44.5 (95% CI: 44.5, 95.6)	70.1 (95% CI: 44.5, 95.6)	70.1 (95% CI: 44.5, 95.6)	プラセボ (n=11)	-5.8 (95% CI: -86.8, 75.2)	-5.8 (95% CI: -86.8, 75.2)	-5.8 (95% CI: -86.8, 75.2)
投与前	4週後	8週後	12週後										
ボセンタン (n=21)	44.5 (95% CI: 44.5, 95.6)	70.1 (95% CI: 44.5, 95.6)	70.1 (95% CI: 44.5, 95.6)										
プラセボ (n=11)	-5.8 (95% CI: -86.8, 75.2)	-5.8 (95% CI: -86.8, 75.2)	-5.8 (95% CI: -86.8, 75.2)										

結 果	<p>[副次評価項目] 肺血行動態</p> <p>投与12週後のプラセボ群に対する本剤の治療効果は、平均肺動脈圧が 6.7 ± 2.5 mmHg ($p=0.0134$)、心係数が 1.02 ± 0.18 L/min/m² ($p<0.0001$)、肺血管抵抗が -415 ± 94 dyn·sec·cm⁻⁵ ($p=0.0002$) で、各パラメータともプラセボに比べ有意に改善した [いずれも平均値±S.E. Student t 検定]。</p> <p>■12週後の肺血行動態の投与前からの変化</p>
	<p>[安全性]</p> <p>因果関係が否定できない有害事象は、ボセンタン群9例 (42.9%) 20件、プラセボ群7例 (63.6%) 19件で、重篤な有害事象はなかった。本剤群及びプラセボ群で2件以上発現した該当する有害事象は、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。</p>

海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (AC-052-352) ²⁾

目的：肺動脈性肺高血圧症患者の運動耐容能における本剤の有効性の検証と、高用量群 (本剤250mg1日2回) を追加設定し、用量相関効果の検証、及び安全性の評価

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検試験
対 象	WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者213例
主な登録基準	<p>年齢12歳以上の肺動脈性肺高血圧症の男性及び妊娠していない女性で以下に示す条件を満たす患者</p> <p>(1) 少なくとも1ヵ月間の治療 (経口抗凝固薬を含む) にもかかわらずWHO機能分類クラスⅢ～Ⅳの患者</p> <p>(2) ベースライン時の6分間歩行距離が150～450mの患者</p>
主な除外基準	<p>(1) PPH又は結合組織病以外に合併する肺高血圧症の患者</p> <p>(2) 中等度～高度の間質性肺疾患を伴うSSc/PAHの患者</p> <p>(3) 収縮期血圧が85mmHg未満の低血圧である患者</p> <p>(4) ヘモグロビン、ヘマトクリット又は白血球数が正常値の30%超を逸脱する患者 (二次性多血症患者は可)</p> <p>(5) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び/又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が正常値上限の3倍を超える患者</p>

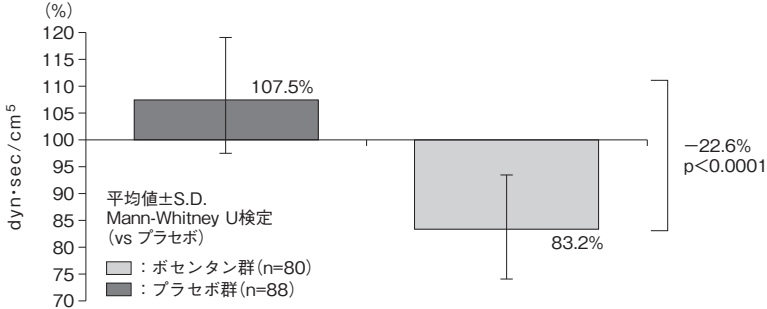
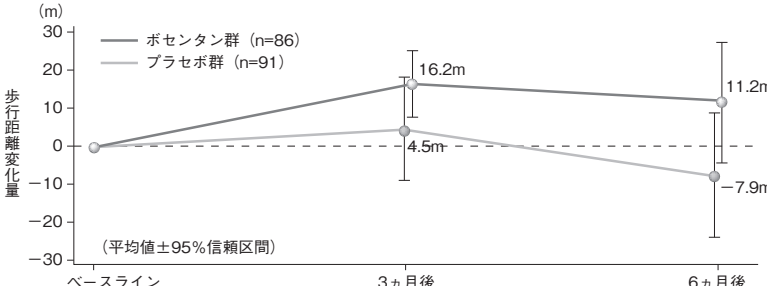
試験方法	<p>初期投与量：本剤62.5mg又はプラセボを1日2回朝夕食事とともに、又は食後30分以内に服用した。</p> <p>5週目以降：本剤125mg、250mg又はプラセボを1日2回朝夕に食事とともに、又は食後30分以内に服用した。ただし規定投与量を最低1週間投与した後は、忍容性を理由に投与量を半減してよいこととした。</p> <p>本剤125mg群：62.5mg錠1回2錠を1日2回 本剤250mg群：125mg錠1回2錠を1日2回 (125mg錠は本邦未承認)</p> <p>プラセボ群</p> <p>投与開始16週目までを第1期（主要評価期間）、17～28週目までを第2期（フォローアップ期間）とした。</p> <p>※本剤の承認されている用法及び用量は、「投与開始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週目からは、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。」である。</p>																																																				
主要評価項目	6分間歩行試験で評価した投与16週目における運動耐容能のベースラインからの変化（プラセボとの比較）																																																				
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • ボルグ呼吸困難指数のベースラインからの変化（プラセボとの比較） • WHO機能分類のベースラインからの変化（プラセボとの比較） • 無作為化から臨床症状の悪化を認めるまでの期間（治験期間）（プラセボとの比較）等 																																																				
解析計画	<p>主要評価項目については、投与群間の比較にMann-Whitney U検定 ($\alpha=0.05$、$\beta=0.1$の両側検定)を用い、平均値、中央値及びその95%信頼区間を表示した。副次評価項目については、ITT解析対象のみを対象に、記述統計量を用いて解析。16週目及び28週目データの平均値、中央値及び95%信頼区間を必要に応じて求めた。無作為化から臨床症状の悪化を認めるまでの期間をKaplan-Meier法を用いて解析し、Log-rank検定を用いて投与群間の差のp値を求めた。安全性データについては計量データには要約統計量、計数データには頻度を用いて要約した。</p>																																																				
結果	<p>[主要評価項目] 6分間歩行距離</p> <p>投与16週後のプラセボ群に対する本剤の治療効果は、125mg群で34.6m ($p=0.0107$)、250mg群で54.3m ($p=0.0001$)で、両群ともプラセボ群に比べ6分間歩行距離を有意に改善し [いずれもMann-Whitney U検定]、125mg、250mg群ともにプラセボ群に対して優越性が検証された。</p> <p>■16週後までの6分間歩行距離の推移</p> <table border="1"> <caption>6分間歩行距離の推移 (m)</caption> <thead> <tr> <th>投与前</th> <th>4週後</th> <th>8週後</th> <th>16週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>125mg: 26.8 (9.3, 44.2)</td> <td>125mg: 26.8 (9.3, 44.2)</td> <td>125mg: 26.8 (9.3, 44.2)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>250mg: 46.5 (31.7, 61.2)</td> <td>250mg: 46.5 (31.7, 61.2)</td> <td>250mg: 46.5 (31.7, 61.2)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>プラセボ: -7.8 (-30.9, 15.2)</td> <td>プラセボ: -7.8 (-30.9, 15.2)</td> <td>プラセボ: -7.8 (-30.9, 15.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[副次評価項目] 臨床症状悪化までの時間</p> <p>本剤はプラセボ群と比べ16週及び28週における臨床症状悪化[*]までの時間を有意に延長した ($p<0.05$、Log-rank検定)。</p> <table border="1"> <caption>臨床症状悪化までの時間 (Log-rank検定)</caption> <thead> <tr> <th>経過 (週)</th> <th>0</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>12</th> <th>16</th> <th>20</th> <th>24</th> <th>28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>69</td> <td>68</td> <td>63</td> <td>62</td> <td>48</td> <td>10</td> <td>7</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>本剤125mg群</td> <td>74</td> <td>72</td> <td>71</td> <td>70</td> <td>55</td> <td>18</td> <td>14</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>本剤250mg群</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>68</td> <td>48</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：臨床症状の悪化とは、死亡、入院、肺動脈性肺高血圧症の症状悪化による投与中止、エボプロステノール治療の開始、肺移植または中隔開口術に至ることと定義した。</p>	投与前	4週後	8週後	16週後	0	125mg: 26.8 (9.3, 44.2)	125mg: 26.8 (9.3, 44.2)	125mg: 26.8 (9.3, 44.2)	0	250mg: 46.5 (31.7, 61.2)	250mg: 46.5 (31.7, 61.2)	250mg: 46.5 (31.7, 61.2)	0	プラセボ: -7.8 (-30.9, 15.2)	プラセボ: -7.8 (-30.9, 15.2)	プラセボ: -7.8 (-30.9, 15.2)	経過 (週)	0	4	8	12	16	20	24	28	プラセボ群	69	68	63	62	48	10	7	3	本剤125mg群	74	72	71	70	55	18	14	7	本剤250mg群	70	70	70	68	48	13	11	6
投与前	4週後	8週後	16週後																																																		
0	125mg: 26.8 (9.3, 44.2)	125mg: 26.8 (9.3, 44.2)	125mg: 26.8 (9.3, 44.2)																																																		
0	250mg: 46.5 (31.7, 61.2)	250mg: 46.5 (31.7, 61.2)	250mg: 46.5 (31.7, 61.2)																																																		
0	プラセボ: -7.8 (-30.9, 15.2)	プラセボ: -7.8 (-30.9, 15.2)	プラセボ: -7.8 (-30.9, 15.2)																																																		
経過 (週)	0	4	8	12	16	20	24	28																																													
プラセボ群	69	68	63	62	48	10	7	3																																													
本剤125mg群	74	72	71	70	55	18	14	7																																													
本剤250mg群	70	70	70	68	48	13	11	6																																													

結果	[安全性] 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、主な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はボセンタン群全体で9.0%、プラセボ群で2.9%であった。
----	---

<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>
海外第Ⅲ相臨床試験（AC-052-364）⁴⁾

目的：WHO-FCIIの肺動脈性肺高血圧症患者における肺血行動態、運動耐容能に対する本剤の有効性の検証及び安全性の確認

試験デザイン	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
対象	WHO機能分類クラスⅡの肺動脈性肺高血圧症患者185例（ボセンタン群93例、プラセボ群92例）
主な登録基準	(1) 年齢12歳以上の男性及び妊娠しておらず、信頼できる避妊法を使用する女性 (2) 以下のいずれかを原因とするWHO-FCIIのPAHを有する患者 － 特発性／家族性（原発性肺高血圧症） － HIV（ヒト免疫不全ウイルス）に伴うPAH － 食欲抑制薬の服用に伴うPAH － 2cm未満の心房中隔欠損、1cm未満の心室中隔欠損又は動脈管開存症に伴うPAH － 結合組織病又は自己免疫疾患に伴うPAH (3) 6分間歩行距離（6MWD）が正常予測値の80%未満又は500m未満でボルグ呼吸困難スコアが2以上の患者
主な除外基準	(1) 選択基準で示した原因以外の疾患に伴うPAH患者 (2) 重度の閉塞性肺疾患（FEV1/FVCが0.5未満）の患者 (3) 全肺気量が正常予測値の80%未満の患者 (4) ヘモグロビン濃度が正常範囲下限（LLN）の75%未満の患者 (5) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び/又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）値が正常値上限の3倍を超える患者
試験方法	本剤又はプラセボを、投与開始後1ヵ月間は1回62.5mgを1日2回投与し、その後1回125mgを1日2回投与に増量した。体重が40kg未満では増量を行わず1回62.5mg1日2回を投与することとした。また、1回125mgに増量した場合は忍容性に依じて1回62.5mgへの減量や1回125mgへの再増量をできることとした。 ※本剤の承認されている用法及び用量は、「投与開始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週目からは、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。」である。
主要評価項目	投与開始6ヵ月後における安静時PVRのベースラインからの変化率（%）（プラセボとの比較） 投与開始6ヵ月後における6MWDのベースラインからの変動（プラセボとの比較）
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 臨床症状の悪化までの時間（プラセボとの比較） 投与開始6ヵ月後におけるWHO機能分類のベースラインからの変動（プラセボとの比較） 投与開始6ヵ月後におけるボルグ呼吸困難指数のベースラインからの変動（プラセボとの比較） 投与開始6ヵ月後における安静時の平均右房圧（mRAP）、mPAP、心係数（CI）、TPR及びSvO₂のベースラインからの変動（プラセボとの比較）

<p>解析計画</p>	<p>2つの主要評価項目は段階的に評価し、歩行距離の評価項目はPVRの評価項目が有意であった場合のみ検定した（いずれも第1種の過誤の確率は両側で0.05とした）。主要解析の対象は、無作為化した全例を解析集団とし、投与群間の比較は、Mann-Whitney U検定（両側）（主要解析）及び両側t検定（副次的解析）を用いた。副次評価項目については、Kaplan-Meier法を用いて、症状悪化までの期間を解析し、治療効果をボセンタン群とプラセボ群のハザード比とLog-rank検定を用いて表示した。また、全ての安全性データは記述的にまとめた。</p>																		
<p>結果</p>	<p>[主要評価項目] 肺血管抵抗（PVR）</p> <p>投与6ヵ月後のPVRの平均値は、プラセボ群で投与開始前に比べ128dyn・sec/cm⁵上昇（平均変化率107.5%）し、ボセンタン群では投与開始前に比べ69dyn・sec/cm⁵低下（平均変化率83.2%）した。ボセンタンのプラセボに対する治療効果が認められ(-22.6%)、その差は有意であった(p < 0.0001、Mann-Whitney U検定)。</p> <p>■PVRのベースラインからの変化</p>  <table border="1"> <caption>PVRのベースラインからの変化</caption> <thead> <tr> <th>群</th> <th>平均変化率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=88)</td> <td>107.5%</td> </tr> <tr> <td>ボセンタン群 (n=80)</td> <td>83.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±S.D. Mann-Whitney U検定 (vs プラセボ)</p> <ul style="list-style-type: none"> □ : ボセンタン群 (n=80) ■ : プラセボ群 (n=88) <p>[主要評価項目] 6分間歩行距離（6MWD）</p> <p>ボセンタン群では、投与開始3ヵ月後及び6ヵ月後の6MWDはそれぞれ16.2m（95%信頼区間：7.5～24.9）及び11.2m（95%信頼区間：-4.6～27.0）であった。プラセボ群では、投与開始3ヵ月後及び6ヵ月後の6MWDはそれぞれ4.5m（95%信頼区間：-9.2～18.1）及び-7.9m（95%信頼区間：-24.3～8.5）であった。投与開始6ヵ月後の6MWDの変化量は、プラセボ群及びボセンタン群で差はみられなかった（p=0.0758、Mann-Whitney U検定）。</p> <p>■6MWDのベースラインからの変化量</p>  <table border="1"> <caption>6MWDのベースラインからの変化量</caption> <thead> <tr> <th>時間点</th> <th>ボセンタン群 (n=86) [m]</th> <th>プラセボ群 (n=91) [m]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3ヵ月後</td> <td>16.2</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>6ヵ月後</td> <td>11.2</td> <td>-7.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>歩行距離変化量 (m)</p> <ul style="list-style-type: none"> — ボセンタン群 (n=86) — プラセボ群 (n=91) <p>(平均値±95%信頼区間)</p>	群	平均変化率 (%)	プラセボ群 (n=88)	107.5%	ボセンタン群 (n=80)	83.2%	時間点	ボセンタン群 (n=86) [m]	プラセボ群 (n=91) [m]	ベースライン	0	0	3ヵ月後	16.2	4.5	6ヵ月後	11.2	-7.9
群	平均変化率 (%)																		
プラセボ群 (n=88)	107.5%																		
ボセンタン群 (n=80)	83.2%																		
時間点	ボセンタン群 (n=86) [m]	プラセボ群 (n=91) [m]																	
ベースライン	0	0																	
3ヵ月後	16.2	4.5																	
6ヵ月後	11.2	-7.9																	

結果

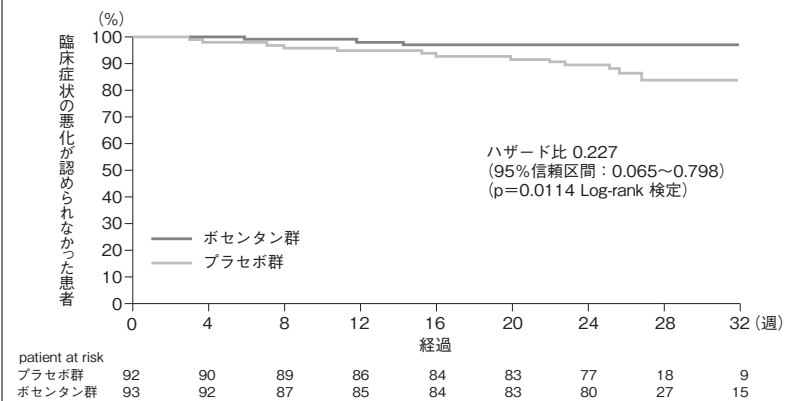
[副次評価項目] 臨床症状悪化^{*}の発現の割合
 6ヵ月後の臨床症状悪化の発現の割合では、プラセボ群に対するボセンタン群のハザード比は0.227 (95%信頼区間: 0.065~0.798) で、ボセンタン群で発現割合が有意に低いことが示された (p=0.0114, Log-rank検定)。

臨床症状の悪化の原因は、「PAHの症状の進行」がプラセボ群で13.0% (12/92例)、ボセンタン群で2.2% (2/93例) であり、「PAHの合併症による入院」がプラセボ群で3.3% (3/92例)、ボセンタン群で1.1% (1/93例) であった。死亡は各群1.1% (プラセボ群1/92例、ボセンタン群1/93例) で発現した。

※臨床症状の悪化の定義

- 死亡 (投与期間中の死亡又は治験薬投与の中止に至った有害事象の転帰としての死亡)
- PAHの合併症による入院
- PAHの症状の進行 (以下の1つが認められること)
 - 右心不全の発現又は悪化
 - 2週間以上間隔を空けて実施した2回の6MWDにおいて、ベースラインから10%以上減少
 - 2週間以上間隔を空けて実施した2回の6MWDにおいて、ベースラインから5%以上減少するとともに、ボルグ呼吸困難指数が2ポイント以上増加

■臨床症状悪化の発現の割合のKaplan-Meier推定値



[安全性]

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。

なお、ボセンタン群で基礎疾患である抗リン脂質抗体症候群及び全身性エリテマトーデスによると思われる死亡例がみられた。また、投与中止に至った有害事象は9.7% (9/93例) に認められ、主な有害事象は肝機能異常6例 (6.5%) であった。

<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>

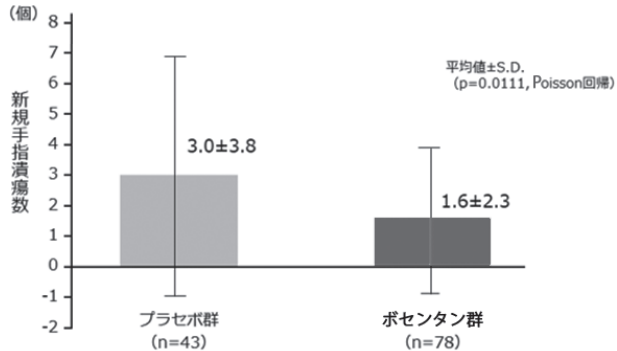
海外第Ⅲ相臨床試験 (AC-052-401) ^{6) 7)}

目的：全身性強皮症 (SSc) に続発する虚血性手指潰瘍の予防に関する本剤の効果を評価する

試験デザイン	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
対 象	SScにおける手指潰瘍*を有する患者又は過去1年以内に手指潰瘍の既往歴があるSSc患者122例 (ボセンタン群：79例、プラセボ群：43例) *手指潰瘍： • 表皮欠損を伴う幅1mm以上の皮膚深部剥落した手指潰瘍であること。 • 進行期の手指潰瘍、手指潰瘍による瘢痕、壊疽/切断の既往も手指潰瘍の既往に含まれる。 • 石灰化部の突出に付随する手指潰瘍（特にCREST症候群の患者）ではないこと。
主な登録基準	(1) 18歳以上で体重が40kgを超える男性又は女性（妊娠する可能性がない女性、あるいは妊娠する可能性がある女性の場合は決められた避妊方法を使用していること） (2) 過去1年以内に全身性強皮症による虚血性手指潰瘍（表皮欠損を伴う幅1mm以上の皮膚深部剥落）の既往を有する者。進行期の手指潰瘍、手指潰瘍による瘢痕、壊疽/切断の既往は許容した。ただし、石灰化部の突出に付随する手指潰瘍患者（特にCREST症候群の患者）は除外した。 (3) 米国リウマチ学会の基準を用いてレイノー現象及び限局型又はびまん型全身性強皮症と診断された者（大基準又は小基準2項を満たすこと）
主な除外基準	(1) 全身性強皮症以外による手指潰瘍を有する患者 (2) 妊娠中の患者 (3) 収縮期血圧が85mmHg未満の低血圧症を有する患者 (4) ヘモグロビン及び/又はヘマトクリットが基準値下限の30%を超えて低下している患者 (5) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び/又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の3倍を超えている患者
試験方法	ボセンタン62.5mg錠又はプラセボ錠を1日2回4週間経口投与し、その後ボセンタン125mg錠又はプラセボ錠を1日2回12週間経口投与した。なお、投与は食事の有無に関わらず、午前中及びそのおよそ12時間後に行った。 ※本剤の承認されている用法及び用量は、「投与開始4週間は、ボセンタンとして1回62.5mgを1日2回朝食後に経口投与する。投与5週目からは、ボセンタンとして1回125mgを1日2回朝食後に経口投与する。」である。
主要評価項目	投与後16週までの新規虚血性手指潰瘍の発現数
副次評価項目	• 投与後16週までに新規手指潰瘍を発現した患者の割合 • 投与後16週までに手指潰瘍が完治又は部分的に治癒した患者の割合 等
探索的評価項目	投与後16週までのSHAQ (Scleroderma Health Assessment Questionnaire) の機能障害指数の変化 等
解析計画	主要評価項目はITT集団を対象にMann-Whitney U検定（主解析： $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ ）及び過分散を調整するPoisson回帰を用いて解析した。副次及び探索的評価項目は、ITT集団及びそのうちのベースライン時に手指潰瘍を有していた患者を対象に算出した。頻度及び割合の95%信頼区間又は平均値と中央値を記述的に要約した。統計学的検定は探索的な目的であり、比較するための正式な仮説検定は計画しなかった。事象パラメータが起こるまでの期間は割合及び95%信頼区間のKaplan-Meier 推定による生存法を用いて評価し、群間差の検出にはLog-rank検定を用いた。

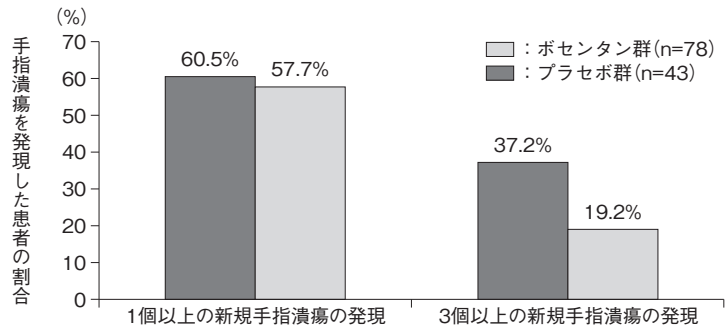
結 果

[主要評価項目] 新規手指潰瘍の発現数
 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 \pm 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)。



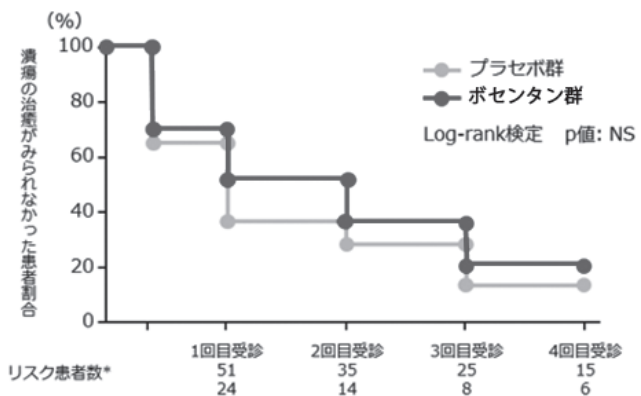
[副次評価項目] 新規手指潰瘍を発現した患者の割合
 投与後16週までに新規手指潰瘍を発現した患者の割合は、ボセンタン群で57.7%、プラセボ群で60.5%であった。また、手指潰瘍を3個以上発現した患者の割合は、ボセンタン群で19.2%、プラセボ群で37.2%であった。

■ 新規手指潰瘍を発現した患者の割合



[副次評価項目] 手指潰瘍が完治又は部分的に治癒した患者の割合
 手指潰瘍が完全治癒又は部分的治癒した患者の割合はボセンタン群で57.7% (30/52 例)、プラセボ群で58.3% (14/24 例) であり群間差はなかった。

■ 手指潰瘍が完治又は部分的に治癒した患者の割合



結 果	<p>[探索的評価項目] SHAQの機能障害指数の変化</p> <p>SHAQの手の機能指数はプラセボ群 -0.09に対してボセンタン群では0.20とボセンタン群で有意に改善した (p=0.0041: Mann-Whitney U検定)。</p> <p>■SHAQの機能障害指数の変化</p>
	<p>[安全性]</p> <p>投与後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。</p> <p>なお、投与の中止に至った症例は10例で、その内5例は肝機能検査異常、2例は胃食道逆流性疾患であった。死亡に至った症例はなかった。</p>

海外第Ⅲ相臨床試験 (AC-052-331) ⁸⁾

目的：全身性強皮症患者 (SSc) に発現する虚血性手指潰瘍の治癒及び予防に関するボセンタンの効果を評価する。

試験デザイン	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
対 象	SScにおける手指潰瘍 ^{*1} を有する患者190例 (ボセンタン群：100例、プラセボ群：90例)
主な登録基準	(1) 米国リウマチ学会の分類基準に従って、全身性強皮症と診断された者 (2) 無作為化3ヵ月前から1週間までに発現し、指標潰瘍 ^{*2} と判断される手指潰瘍をベースライン時に1つ以上有する者 (3) 18歳以上の男性又は妊娠しておらず信頼できる避妊法を使用する女性
主な除外基準	(1) 全身性強皮症以外による手指潰瘍を有する患者 (2) 妊娠中及び授乳中の患者 (3) 収縮期血圧が85mmHg未満の患者 (4) ヘモグロビンが基準値下限の75%未満の患者 (5) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び/又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の3倍を超えている患者
試験方法	ボセンタン錠又はプラセボを投与開始から4週間は、1回62.5mgを1日2回、投与5週目からは1回125mgを1日2回24～36週間経口投与した。なお、食事の有無とは関係なく、午前中及びそのおよそ12時間後に服用した。また、忍容性に関して問題が生じた場合はいつでも62.5mg錠1日2回に減量すること又は62.5mg錠1日2回を維持することを可能とした。 ※本剤の承認されている用法及び用量は、「投与開始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週目からは、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。」である。

主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与後24週までの患者1例あたりの新規手指潰瘍の発現数 投与後24週までで指標潰瘍が完全治癒^{*3}するのに要した時間（指標潰瘍の治癒状態が12週間持続した患者）
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与後24週までに新規手指潰瘍を発現しなかった患者の割合 投与後24週の時点ですべての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全に治癒していた患者の割合 等
探索的評価項目	投与後24週までに発現した新規手指潰瘍数ごとの患者の割合 等
解析計画	2つの主要評価項目の主要解析はAll treated setを対象とした。投与後24週までに発現した新規手指潰瘍の個数は95%信頼区間を求め、治療効果は非層別データを用いた2つの独立サンプルに対するPitmanの並べ替え検定によって解析した。指標潰瘍の治癒までの時間はKaplan-Meier推定と95%信頼区間による生存法を用いて解析し、漸近近似による非層別化Log-rank検定を用いて治療効果の差を検定した。副次評価項目はAll treated setを対象に、連続変数については位置及び尺度統計量、カテゴリ変数については頻度及び割合、並びに時間-事象変数についてはKaplan-Meier推定とCoxモデルのハザード比を記述的に要約した。安全性データに関しては、記述的にまとめた。

***1 手指潰瘍：**

視覚的に識別可能な被蓋表皮の陥凹及び欠損のある疼痛領域で、痂皮又は壊死組織による剥落あるいは被覆していることもある。表皮剥落が視覚的に不明確な場合は、上皮形成、表皮、及び真皮の欠損を治験責任医師が認めること。表皮剥落があれば、その潰瘍は活動性とする。痂皮や壊死組織の存在によって表皮剥落を認め難い場合は、その潰瘍は不確定とする。この定義には裂溝、爪周囲炎、石灰噴出、又は中手指節関節又は肘を覆う潰瘍は含まれない。近位指節間関節から末梢部への手指潰瘍のみを評価すること。

***2 指標潰瘍：**

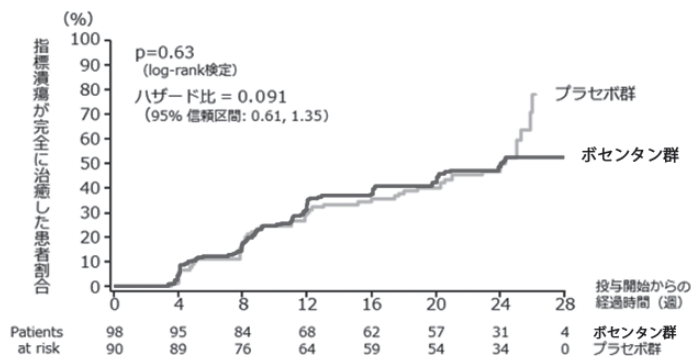
- 近位指節間関節より遠位で、手指の掌側にある手指潰瘍で、近位又は遠位指節間皮線に局在していないものであり、血管障害性で痛みを伴い、外傷によるものも含むが骨感染や石灰沈着を伴わないもの。
- 大きさは2mm以上であり、明らかな陥凹によって上皮がないもの（表皮及び真皮欠損）。

***3 完全治癒：**疼痛が残っているかどうかにかかわらず、手指潰瘍に完全な上皮形成（皮膚が潰瘍を覆った）が認められた場合。

結 果	<p>[主要評価項目] 新規手指潰瘍の発現数</p> <p>投与後24週までに発現した新規手指潰瘍の平均個数はボセンタン群で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（$p=0.0351$、Pitmanの並べ替え検定）、ボセンタン群はプラセボ群に比較して新規手指潰瘍の発現個数を有意に減少させた。</p>					
	<p>■新規手指潰瘍の発現数</p> <table border="1"> <caption>新規手指潰瘍の発現数</caption> <thead> <tr> <th>群</th> <th>平均値 ± S.D.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=89)</td> <td>2.7 ± 3.3</td> </tr> <tr> <td>ボセンタン群 (n=95)</td> <td>1.9 ± 2.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± S.D. ($p=0.0351$、Pitmanの並べ替え検定)</p>	群	平均値 ± S.D.	プラセボ群 (n=89)	2.7 ± 3.3	ボセンタン群 (n=95)
群	平均値 ± S.D.					
プラセボ群 (n=89)	2.7 ± 3.3					
ボセンタン群 (n=95)	1.9 ± 2.2					

[主要評価項目] 指標潰瘍が完全治癒するまでの時間
 投与後24週までで指標潰瘍が完全治癒するのに要する時間をKaplan-Meier法により解析した結果、ボセンタン群とプラセボ群の間に差はみられなかった。

■指標潰瘍が完全治癒するまでの時間



[副次評価項目] 新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合
 投与後24週までに新規手指潰瘍を発現しなかった患者の割合 (%) はプラセボ群29.2% (26/89例) に比べ、ボセンタン群33.7% (32/95例) と高かったが、差はわずかであった。

結果

	プラセボ群	ボセンタン群
例数 (例)	89	95
新規手指潰瘍が発現しなかった患者数と割合	26 (29.2%)	32 (33.7%)
95%信頼区間	20.1, 39.8	24.3, 44.1
治療効果		
相対リスク	1.15	
95% 信頼区間	0.75, 1.77	
p値Fisher直接法	0.5298	

[副次評価項目] すべての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合
 投与後24週の時点ですべての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合はプラセボ群39.3%、ボセンタン群で36.8%であり両群間に差はなかった。

	プラセボ群	ボセンタン群
例数 (例)	89	95
完全治癒した患者数と割合	35 (39.3%)	35 (36.8%)
95%信頼区間	29.1, 50.3	27.2, 47.4
治療効果		
相対リスク	0.94	
95% 信頼区間	0.65, 1.35	
p値Fisher直接法	0.7627	

結果	[探索的評価項目] 新規手指潰瘍数ごとの患者の割合 新規手指潰瘍の個数ごとの患者の割合は以下の表のとおりであった。			
	プラセボ群		ボセンタン群	
	例数	%	例数	%
新規手指潰瘍が発現しなかった患者	26	29.2	32	33.7
新規手指潰瘍が発現した患者				
1か所以上	63	70.8	63	66.3
2か所以上	44	49.4	41	43.2
3か所以上	32	36.0	29	30.5
4か所以上	26	29.2	18	18.9
5か所以上	23	25.8	10	10.5
6か所以上	16	18.0	6	6.3
7か所以上	9	10.1	3	3.2
8か所以上	8	9.0	2	2.1
9か所以上	6	6.7	2	2.1
10か所以上	4	4.5	2	2.1
11か所以上	3	3.4	-	-
12か所以上	2	2.2	-	-
13か所以上	2	2.2	-	-
14か所以上	2	2.2	-	-
15か所以上	1	1.1	-	-
16か所以上	1	1.1	-	-
	[安全性] 投与終了翌日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。重度の有害事象はボセンタン群で19例(19.8%)で、複数の患者に発現した重度の有害事象は頭痛2例及び皮膚潰瘍2例であった。投与の中止に至った症例は15例で、最も多かったのは肝機能検査異常であった。			

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ヵ月で96.4%、24ヵ月で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(\pm 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。

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候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。

<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ヵ月（範囲0.1～72.8ヵ月）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ヵ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。

<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。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

(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 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧、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)	
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 平均値 標準偏差	4,881 3.3 6.5	3,896 3.6 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+ベラプロスト	有	1,984 (35.13)	1,574 (35.60)
		無	3,663 (64.87)	2,847 (64.40)
	ボセンタン+エポプロステノール	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+ベラプロスト+ エポプロステノール	有	54 (0.96)	38 (0.86)
		無	5,593 (99.04)	4,383 (99.14)
ボセンタン+ベラプロスト+ 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+エポプロステノール +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+ベラプロスト+ エポプロステノール+PDE5阻害薬	有	25 (0.44)	20 (0.45)	
	無	5,622 (99.56)	4,401 (99.55)	

背景因子		全症例	PAH患者計
		症例数 (%)	症例数 (%)
投与期間 (休薬期間を 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	S D
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prost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。

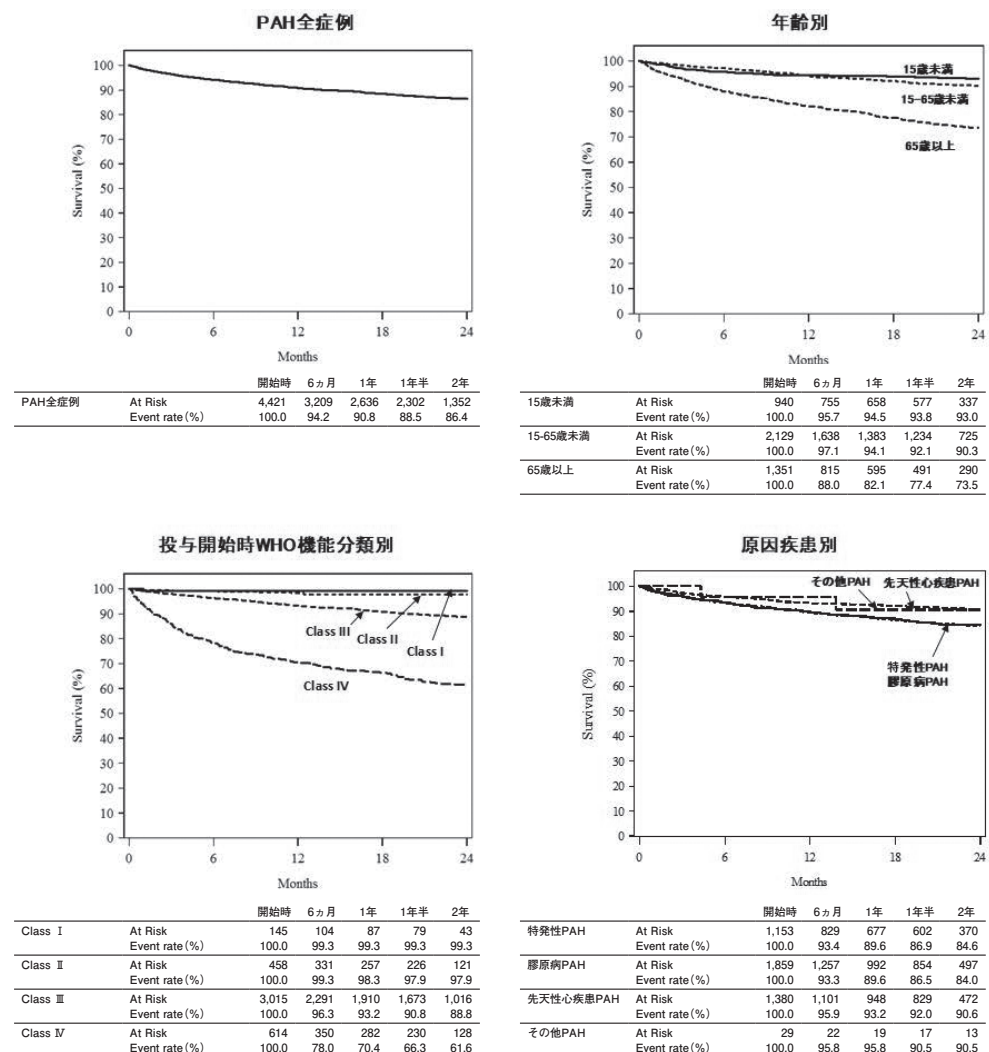
中止理由の内訳は、有害事象発現が53.7% (1,292/2,404例)、効果不十分7.9% (189/2,404例)、転院、改善及び患者都合などのその他の理由38.4% (923/2,404例) であった。有害事象発現による中止理由のうち肝機能障害関連の副作用が関与した中止例は13.0% (313/2,404例) であった。

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

アンプリセンタン、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。

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

①ET_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。

②ET_{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。

(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^{-8} M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^{-6} Mから 10^{-4} Mで濃度依存的に、また気管平滑筋は 10^{-5} Mの濃度でET-1+PDGF誘発細胞増殖を抑制した。

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。

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。

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。

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。

(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

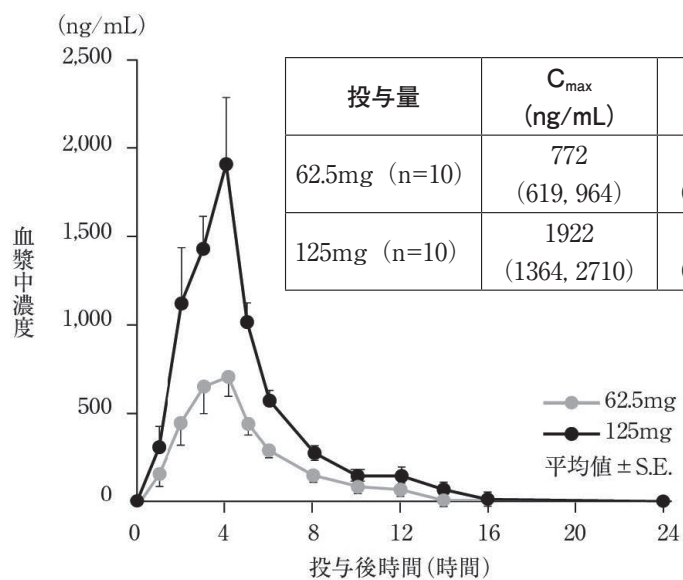
次項参照

(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。

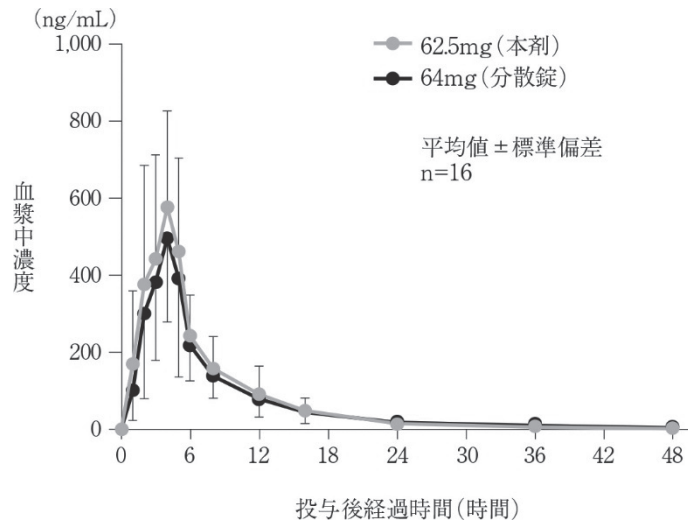
■ボセンタン単回投与時の血漿中濃度推移



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



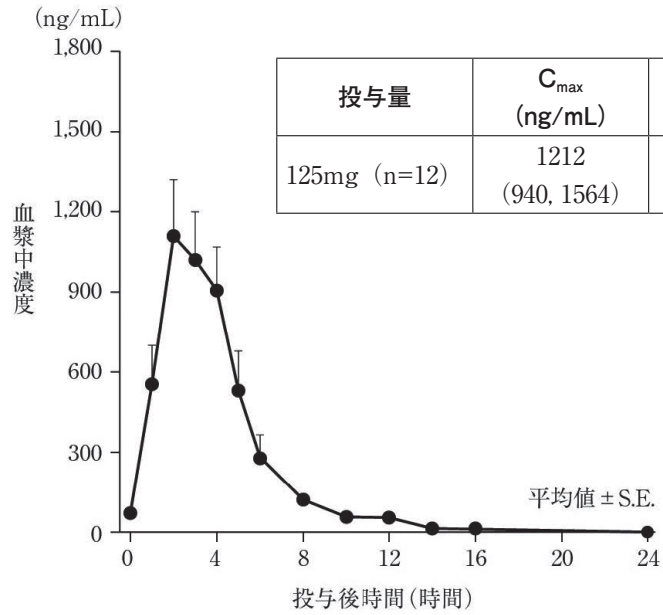
投与量	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
62.5mg (本剤)	16	592 (453, 774)	4.0 (2.0 - 5.0)	3494 (2809, 4345)	8.3 (6.5, 10.4)
64mg (分散錠)	16	496 (395, 623)	4.0 (3.0 - 5.0)	3118 (2524, 3852)	9.3 (7.4, 11.5)

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）

3) 反復投与¹⁾

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、 AUC_{0-12} 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

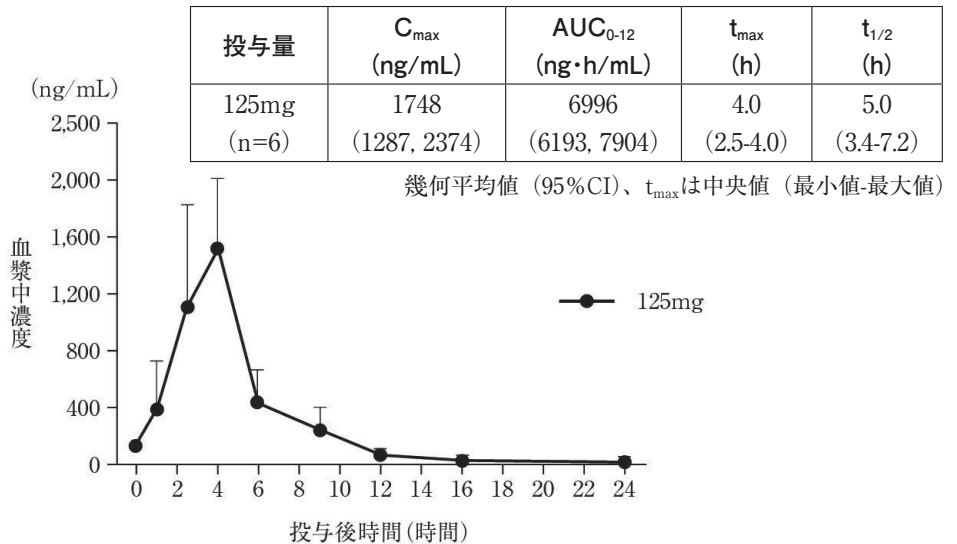


4) 肺動脈性肺高血圧症患者における血漿中濃度推移（日本人データ及び外国人データ）

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。

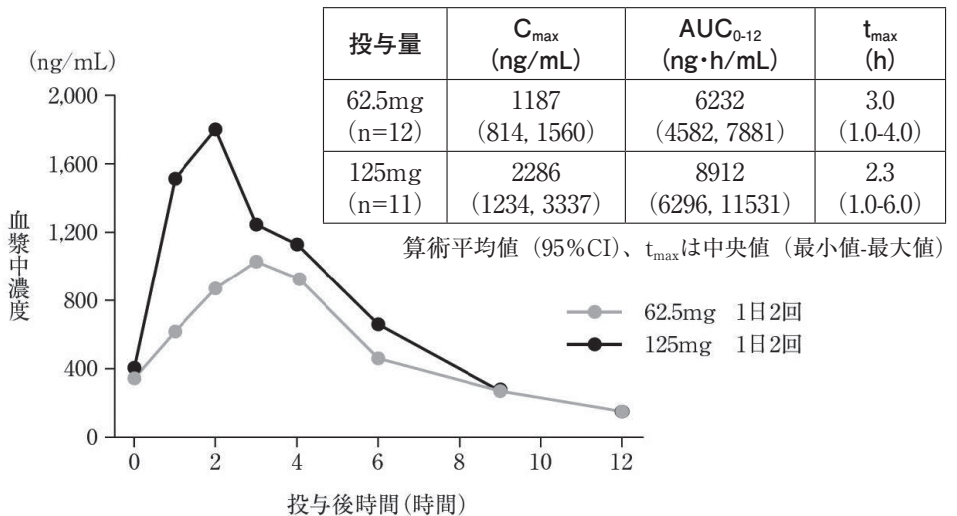
■日本人肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタンを2週間以上反復投与した後の血漿中濃度



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。

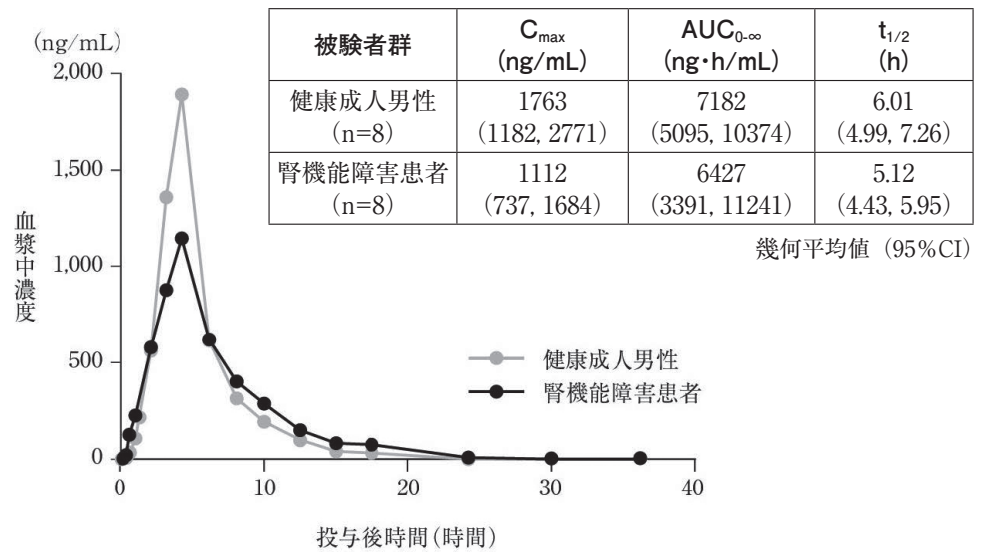
■肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタンを4週間以上反復投与した後の血漿中濃度



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<クレアチニンクリアランス≤30mL/min) 及び健康成人男性 (クレアチニンクリアランス>80mL/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-∞}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。

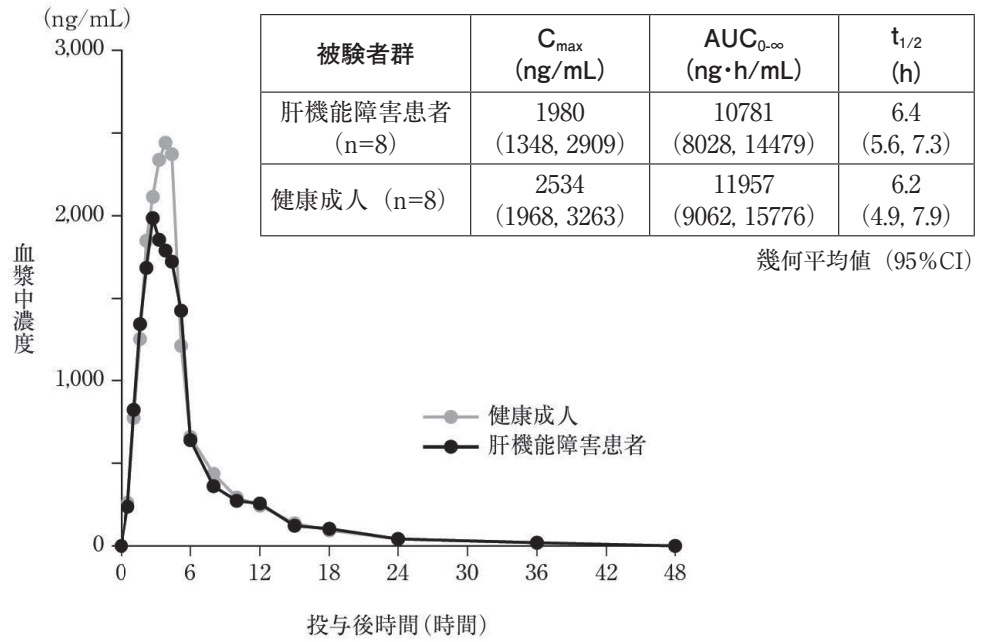
■ 重度腎機能障害患者及び健康成人における血漿中濃度推移



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



(4) 中毒域

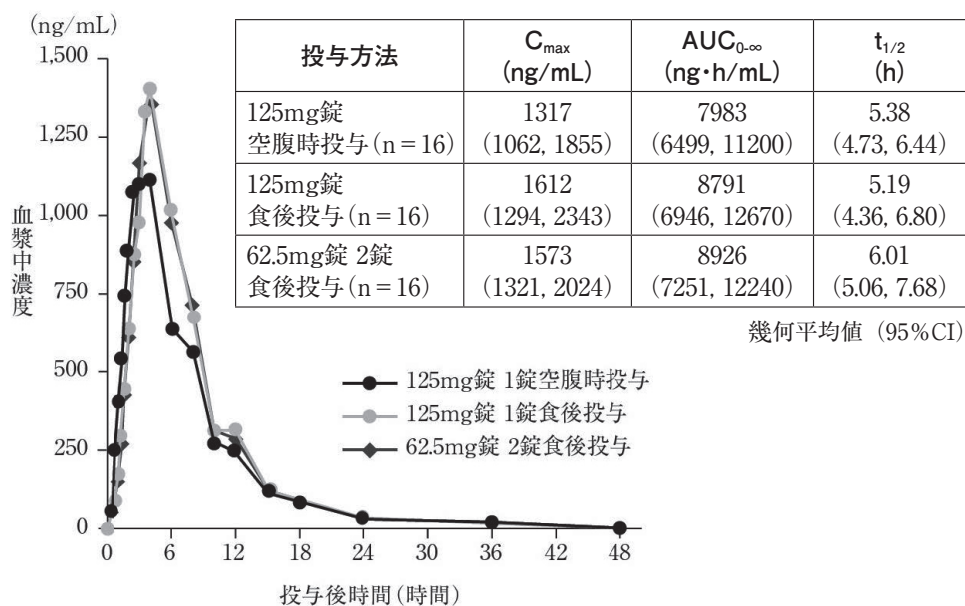
該当資料なし

(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



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) 解析方法	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。</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。</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。</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。</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。</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。</p>
(2) 血液—胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	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。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び
代謝経路

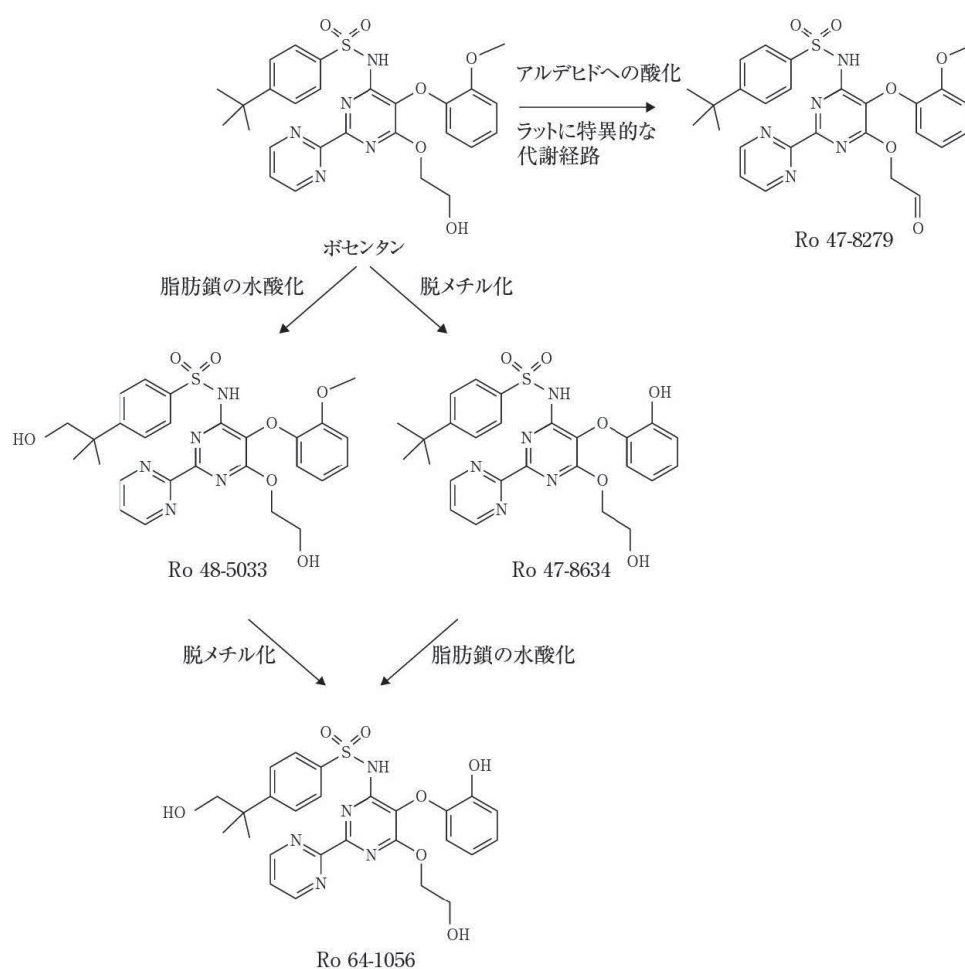
該当資料なし

〈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）



(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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の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。

(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)

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。

7. トランスポーターに関する情報⁶⁷⁾

有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP1) を発現させた卵母細胞において、ボセンタンの肝細胞への取り込みにOATP1が関与していることが示唆された。
胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP) を発現させた昆虫細胞から調製した膜ベシクルにおいて、ボセンタン及び主代謝物の1つである、Ro47-8634はタウロコール酸塩輸送を阻害した (*in vitro*試験)。

8. 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

1. 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。[7.1、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]

〈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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

〈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。

- 2.1 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。
- 2.2 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上昇、ALT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。
- 2.3、2.4 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。
- 2.5 一般的留意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。[1、7.1、7.2、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]
- 8.2 本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[9.1.2、10.2、16.7.3、16.7.5参照]
- 8.3 ヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。[11.1.2参照]
- 8.4 本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

- 8.5 本剤の投与を少なくとも8週間（目標投与量に達してから最低4週間投与）行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。

〈全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制〉

- 8.6 定期的には本剤の治療効果や継続治療の必要性を考慮すること。

〈解説〉

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。
- 8.6 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

血圧を一層低下させるおそれがある。

9.1.2 ワルファリンを投与中の患者

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

9.1.3 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者

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

〈解説〉

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度あるいは重度の肝障害のある患者

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

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

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

〈解説〉

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。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

〈解説〉

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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形性が報告されている。[2.1、9.4参照]

〈解説〉

本剤がラット胎児の催奇形性に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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

〈解説〉

本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であったが、本剤のヒト乳汁中への移行が報告されたことから、記載した。

(7) 小児等

9.7 小児等

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

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

〈解説〉

9.7.1 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。

9.7.2 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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

〈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。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

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

〈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⁶⁹⁾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

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン [16.7.6参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
Ca拮抗薬（アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム等）	(1) 血圧低下を助長するおそれがある。 (2) Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬 [16.7.7参照]	経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、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（バラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム）	血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。
PDE5阻害薬（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル） [16.7.8参照]	(1) 血圧低下を助長するおそれがある。 (2) PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3) シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3) 本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬（リトナビル等）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

注) 経口剤、注射剤は国内未発売

〈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⁷⁰⁾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⁷¹⁾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⁷²⁾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。

リファンピシンについては、本剤との相互作用を検討した臨床試験⁷³⁾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（アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム等）、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（シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、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денаフィルの相互作用を検討した臨床試験⁷⁴⁾において、併用開始後6日目のシルденаフィル及びボセンタンのCmaxは、単独投与時と比較して、シルдена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、PDE5阻害薬（シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、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⁷⁵⁾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

11. 副作用

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

〈解説〉

本剤の副作用発現頻度は、効能又は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 ◆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した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な肝機能障害（1.3%）

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

〈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。

11.1 重大な副作用

11.1.2 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）

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

〈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、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。

11.1 重大な副作用

11.1.3 心不全、うっ血性心不全（頻度不明）

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

〈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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

〈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。

◆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。

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。

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日 ～ 4日	4日 ～ 8日	8日 ～ 12日	12日 ～ 6ヵ月	6ヵ月 ～ 1年	1年 ～ 2年	2年<
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	2
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)							
* 肺動脈狭窄	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)								
* 胃炎	2 (0.04)				1		1		
* 胃腸出血	1 (0.02)	1 (0.02)			1				1
* 舌炎	1 (0.02)								
* 麻痺性イレウス	1 (0.02)	1 (0.02)		1					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≦4週	4週<≦8週	8週<≦12週	12週<≦6ヵ月	6ヵ月<≦1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	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						
* 炎症	1 (0.02)	1 (0.02)	1			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				
* シェント血流過剰	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-グロ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						
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)								
* 肺動脈圧上昇	5 (0.09)	2 (0.04)	2	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)							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～ 4日	4日～ 8日	8日～ 12日	12日～ 6ヵ月	6ヵ月～ 1年	1年～ 2年	2年～
* 血小板数増加	3 (0.05)			2		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						
* 筋痙縮	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 およびポリープを含む)	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					
* 不快感	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	
* 強皮症腎クリーゼ	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						
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		
* 肺出血	2 (0.04)	1 (0.02)		2					
* 肺出血	9 (0.16)	8 (0.14)	2	2	1	1	2	1	
* 肺高血圧症	4 (0.07)	3 (0.05)	1				1	2	
* 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						

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週間<	4週間< 1ヶ月≦	8週間< 2ヶ月≦	12週間< 3ヶ月≦	6ヶ月< 1年≦	1年< 2年≦	2年<
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)								
* 皮膚筋炎	1 (0.02)							1	
薬疹	7 (0.12)	2 (0.04)	4	1		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	1 (0.02)		1						
そう痒症	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					
* 中毒性皮膚疹	2 (0.04)		1				1		
* 色素沈着障害	1 (0.02)				1				
* 蝶形皮膚疹	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)
拘合ビリルビン増加	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ボセンタン処置（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%)

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)

◆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				
	未記入	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		78	16.0				
	不明・未記載	766	176	23.0		93	12.1				
	不明	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	23.5	
		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	844	15.3	p=0.3311			
	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*		
	無	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*		
	無	2,762	688	24.9	390		14.1				
	フルファリン	有	2,256	618	27.4	p=0.0508	382	16.9	p=0.0037**		
	無	3,391	850	25.1	478		14.1				
	ジゴキシシン	有	779	207	26.6	p=0.6928	109	14.0	p=0.3007		
	無	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***		
	無	4,677	1,148	24.5	660		14.1				
	エボプロステノール	有	429	146	34.0	p<0.0001***	82	19.1	p=0.0198*		
	無	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		
	無	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*		
	無	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**		
無	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*			
無	5,280	1,351	25.6	787		14.9					
ペニシラミン	有	47	15	31.9	p=0.3529	8	17.0	p=0.7313			
無	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			
無	5,646	1,468	26.0	860		15.2					

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

〈解説〉

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

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

〈解説〉

一般的な薬剤交付時の注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

〈解説〉

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

〈解説〉

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。

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」の項参照

(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ンネルに対して、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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(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。

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。

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。

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	5年
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 該当しない (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」参照 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り (3) 調剤時の留意点について 該当しない
5. 承認条件等	21. 承認条件 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 〈全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制〉 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
6. 包装	60錠 [10錠 (PTP) × 6]
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」、ボセンタン錠62.5mg「JG」、ボセンタン錠62.5mg「VTRS」 同効薬（肺動脈性肺高血圧症）： アンプリセンタン、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、バ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、セレキシパグ
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. 効能又は効果追加、用法及び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る）
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
再審査結果：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 (PMID : 11597664) (J111485)
- 2) Rubin LJ, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 346 : 896-903 (PMID : 11907289) (J111493)
- 3) Sasayama S, et al. : Circ. J 2005 ; 69 : 131-137 (PMID : 15671601) (J111484)
- 4) Galie N, et al. : Lancet. 2008 ; 371 : 2093-2100 (PMID : 18572079) (J111486)
- 5) 効能追加承認時評価資料：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 (J9X0743)
- 6) 社内資料：全身性強皮症に続発する虚血性手指潰瘍の予防に関する探索的二重盲検無作為化プラセボ対照試験（2015年8月24日承認、CTD2.7.6.2） (J9X0744)
- 7) Korn JH, et al. : Arthritis and Rheumatism. 2004 ; 50 : 3985-3993 (PMID : 15593188) (J111476)
- 8) Matucci-Cerinic M, et al. : Ann Rheum Dis. 2011 ; 70 : 32-38 (PMID : 20805294) (J111483)
- 9) Hamaguchi Y, et al. : J Dermatol. 2017 ; 44 (1) : 13-17 (PMID : 27374274) (J111482)
- 10) Van Giersbergen PLM, et al. : J Clin Pharmacol. 2005 ; 45 : 42-47 (PMID : 15601804) (J111500)
- 11) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験（2005年4月11日承認、申請資料概要ト2.1） (J9X0745)
- 12) McLaughlin VV, et al. : Eur Respir J. 2005 ; 25 : 244-249 (PMID : 15684287) (J111474)
- 13) Sasayama S, et al. : Curr Med Res Opin. 2007 ; 23 : 395-400 (PMID : 17288693) (J111475)
- 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 (J9X0746)
- 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 (J9X0747)
- 16) 社内資料：ET_A及びET_B受容体への結合親和性 (*in vitro*) (J9X0824)
- 17) Clozel M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1994 ; 270 : 228-235 (PMID : 8035319) (J111481)
- 18) 社内資料：ラット血管平滑筋細胞を用いた検討（2005年4月11日承認、申請資料概要ホ1.1） (J9X0790)
- 19) 社内資料：ラット気管平滑筋細胞を用いた検討（2005年4月11日承認、申請資料概要ホ1.1） (J9X0852)
- 20) Richard V, et al. : Circulation. 1995 ; 91 : 771-775 (PMID : 7828305) (J110081)
- 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 (J111502)
- 22) Akamata K, et al. : Arthritis Res Ther. 2014 ; 16 : R86 (PMID : 24708674) (J110670)
- 23) Karam H, et al. : Cardiovascular Research. 1996 ; 31 : 287-295 (PMID : 8730406) (J111478)
- 24) Chen SJ, et al. : J Appl Physiol. 1995 ; 79 : 2122-2131 (PMID : 8847282) (J110080)
- 25) Gutierrez MM, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 : 529-536 (PMID : 23611572) (J110351)
- 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（2012年11月21日承認、CTD2.7.2.2） (J9X0748)
- 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（2005年4月11日承認、申請資料概要ト1.5） (J9X0825)
- 28) Dingemans J, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 40 : 310-316 (PMID : 12139208) (J111495)
- 29) Van Giersbergen PLM, et al. : J Clin Pharmacol. 2003 ; 43 : 15-22 (PMID : 12520623) (J111499)

- 30) Dingemans J, et al. : J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 : 283-289 (PMID : 11865964)
(J111498)
- 31) 社内資料 : ^{14}C 標識化合物における成績 (吸収・分布) (J9X0792)
- 32) 社内資料 : *In vitro* 血漿蛋白結合率の検討 (2005年4月11日承認、申請資料概要へ2.2)
(J9X0741)
- 33) 社内資料 : 動物における成績 吸収 (J9X0826)
- 34) 社内資料 : 動物における成績 排泄 (J9X0827)
- 35) 社内資料 : 動物における成績 分布 (J9X0828)
- 36) 社内資料 : ヒトにおけるボセンタンの推定代謝経路 (J9X0794)
- 37) 社内資料 : ヒトにおける成績 薬物相互作用 (J9X0829)
- 38) 社内資料 : ヒト ET_A 及び ET_B 受容体への結合親和性 (J9X0830)
- 39) 社内資料 : 日本人と白人における単回投与試験 (J9X0831)
- 40) Weber C, et al. : Drug Metab Disp. 1999 ; 27 : 810-815 (PMID : 10383925) (J111465)
- 41) 社内資料 : 各種受容体に対する結合親和性 (J9X0832)
- 42) 社内資料 : 安全性薬理試験 (J9X0833)
- 43) 社内資料 : ラット単回投与毒性試験 (J9X0796)
- 44) 社内資料 : イヌ単回投与毒性試験 (J9X0796)
- 45) 社内資料 : ラット4週間投与試験 (強制経口投与) (J9X0797)
- 46) 社内資料 : ラット4週間投与試験 (混餌投与) (J9X0798)
- 47) 社内資料 : ラット6ヵ月間投与試験 (J9X0799)
- 48) 社内資料 : イヌ4週間投与試験 (J9X0800)
- 49) 社内資料 : イヌ6ヵ月間投与試験 (J9X0801)
- 50) 社内資料 : イヌ12ヵ月間投与試験 (J9X0802)
- 51) 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 (J9X0813)
- 52) 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 (J9X0814)
- 53) 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)
(J9X0815)
- 54) 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)
(J9X0816)
- 55) 社内資料 : ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (J9X0817)
- 56) 社内資料 : 復帰突然変異試験 (J9X0803)
- 57) 社内資料 : ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (J9X0804)
- 58) 社内資料 : V79細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (J9X0805)
- 59) 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 (J9X0806)
- 60) 社内資料 : マウスにおける小核試験 (J9X0807)
- 61) 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 (J9X0809)
- 62) 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 (J9X0812)
- 63) 社内資料 : モルモットにおける抗原性試験 (J9X0818)
- 64) 社内資料 : マウスにおける抗原性試験 (J9X0819)
- 65) 社内資料 : イヌの血漿中抗体 (J9X0820)
- 66) Hatano M, et al. : Heart Vessels. 2015 ; 30 : 798-804 (PMID : 25028167) (J110543)
- 67) 社内資料 : トランスポーターに関する情報 (J9X0849)
- 68) 社内資料 : 日本人SSc-DUに対するボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討する
オープンラベル第Ⅲ相試験 (J9X0791)
- 69) Binet I, et al. : Kidney International. 2000 ; 57 : 224-231 (PMID : 10620203) (J111494)
- 70) Weber C, et al. : J Clin Pharmacol. 1999 ; 39 : 847-854 (PMID : 10434238) (J111497)
- 71) Van Giersbergen PLM, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 : 589-595 (PMID :
12047483) (J111492)

- 72) Dingemanse J, et al. : Clin Pharmacokinet. 2003 ; 42 : 293-301 (PMID : 12603176)
(J111491)
- 73) Van Giersbergen PLM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2007 ; 81 : 414-419 (PMID :
17251982) (J111489)
- 74) Burgess G, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 : 43-50 (PMID : 18040672)
(J111490)
- 75) Van Giersbergen PLM, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 44 : 113-118 (PMID :
16550733) (J111496)

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2019年11月時点で世界70ヵ国で承認されている。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2024年2月アクセス)

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021290>

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tracleer>

国名	米国									
会社名	Actelion Pharmaceuticals									
販売名	Tracleer [®]									
剤形・規格	62.5mg：フィルムコート錠 125mg：フィルムコート錠 32mg：分散錠									
発売年	2001年11月									
効能又は効果	TRACLEER is indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) (WHO Group 1): ・ in adults to improve exercise ability and to decrease clinical worsening. Studies establishing effectiveness included predominantly patients with WHO Functional Class II-IV symptoms and etiologies of idiopathic or heritable PAH (60%), PAH associated with connective tissue diseases (21%), and PAH associated with congenital heart disease with left-to-right shunts (18%).									
用法及び用量	Required Monitoring Healthcare professionals who prescribe TRACLEER must enroll in the Bosentan REMS Program and must comply with the required monitoring to minimize the risks associated with TRACLEER. Obtain a pregnancy test in females of reproductive potential prior to TRACLEER treatment, monthly during treatment and one month after stopping TRACLEER. Initiate treatment with TRACLEER in females of reproductive potential only after a negative pregnancy test. Measure liver aminotransferase levels prior to initiation of treatment and then monthly. Recommended Dosage Administer TRACLEER orally following the dosing recommendations in Table 1. Doses above 125 mg twice daily did not appear to confer additional benefit sufficient to offset the increased risk of hepatotoxicity. Table 1: Dosing Recommendations <table border="1"><thead><tr><th></th><th>Initial 4 weeks</th><th>Maintenance (after 4 weeks)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Patients >12 years of age and >40 kg</td><td>62.5 mg twice daily</td><td>125 mg twice daily</td></tr><tr><td>Patients >12 years of age and <40 kg</td><td>62.5 mg twice daily</td><td>62.5 mg twice daily</td></tr></tbody></table> Administration TRACLEER film-coated tablets and tablets for oral suspension (dispersible tablets) should be administered orally twice daily.		Initial 4 weeks	Maintenance (after 4 weeks)	Patients >12 years of age and >40 kg	62.5 mg twice daily	125 mg twice daily	Patients >12 years of age and <40 kg	62.5 mg twice daily	62.5 mg twice daily
	Initial 4 weeks	Maintenance (after 4 weeks)								
Patients >12 years of age and >40 kg	62.5 mg twice daily	125 mg twice daily								
Patients >12 years of age and <40 kg	62.5 mg twice daily	62.5 mg twice daily								

(2024年2月時点)

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 Tracleer 125mgフィルムコート錠
発売年	2002年5月
効能又は効果	<p>Therapeutic indications</p> <p>Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) to improve exercise capacity and symptoms in patients with WHO functional class III. Efficacy has been shown in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary (idiopathic and heritable) pulmonary arterial hypertension • Pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma without significant interstitial pulmonary disease • Pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's physiology <p>Some improvements have also been shown in patients with pulmonary arterial hypertension WHO functional class II.</p> <p>Tracleer is also indicated to reduce the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis and ongoing digital ulcer disease.</p>
用法及び用量	<p><u>Method of administration</u></p> <p>Tablets are to be taken orally morning and evening, with or without food. The film-coated tablets are to be swallowed with water.</p> <p>Patients should be advised not to swallow the desiccant found in the white high-density polyethylene bottles.</p> <p><u>Pulmonary arterial hypertension</u></p> <p>Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of PAH. A Patient Alert Card providing important safety information that patients need to be aware of before and during treatment with Tracleer is included in the pack.</p> <p><u>Adults</u></p> <p>In adult patients, Tracleer treatment should be initiated at a dose of 62.5 mg twice daily for 4 weeks and then increased to the maintenance dose of 125 mg twice daily. The same recommendations apply to re-introduction of Tracleer after treatment interruption.</p> <p><u>Systemic sclerosis with ongoing digital ulcer disease</u></p> <p>Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of systemic sclerosis.</p> <p>A Patient Alert Card providing important safety information that patients need to be aware of before and during treatment with Tracleer is included in the pack.</p> <p><u>Adults</u></p> <p>Tracleer treatment should be initiated at a dose of 62.5 mg twice daily for 4 weeks and then increased to the maintenance dose of 125 mg twice daily. The same recommendations apply to re-introduction of Tracleer after treatment interruption.</p> <p>Controlled clinical study experience in this indication is limited to 6 months.</p> <p>The patient's response to treatment and need for continued therapy should be re-evaluated on a regular basis. A careful benefit/risk assessment should be made, taking into consideration the liver toxicity of bosentan.</p>

(2024年2月時点)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

○肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

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

6. 用法及び用量

通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして1回62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして1回125mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日250mgまでとする。

2. 海外における 臨床支援情報

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(2024年2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.

Lactation

Risk Summary

Data from a case report describe the presence of bosentan in human milk. There is insufficient information about the effects of bosentan on the breastfed infant and no information on the effects of bosentan on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions, such as fluid retention and hepatotoxicity, in breastfed infants from TRACLEER, advise women not to breastfeed during treatment with TRACLEER.

Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating TRACLEER, monthly during treatment and one month after stopping treatment with TRACLEER. The patient should contact her physician immediately for pregnancy testing if onset of menses is delayed or pregnancy is suspected. If the pregnancy test is positive, the physician and patient must discuss the risks to her, the pregnancy, and the fetus.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	X (2024年2月時点)

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.

本邦の電子添文「9.4生殖能を有する者」、「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形性が報告されている。[2.1、9.4参照]

9.6 授乳婦

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

XIII. 備考

- | | |
|---|--------|
| 1. 調剤・服薬支援に際して
臨床判断を行うに
あたっての参考情報
(1) 粉碎 | 該当資料なし |
| (2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブの
通過性 | 該当資料なし |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

