

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ボトックス注用50単位、同注用100単位の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品マキユエイド硝子体内注用40 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品エルカルチンFF内用液10 %及び同FF静注1000 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品ビエース錠4mg、同錠8mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品モビプレップ配合内用剤の製造販売承認について
- 議題2 医薬品トラクリア錠62.5mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について

4. その他

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

5. 閉会

平成24年10月26日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	ボトックス注用50単位 同 注用100単位	グラクソ・スミスクライン㈱	製 販 製 販	一 変 一 変	A型ボツリヌス毒素	重度の原発性腋窩多汗症の効能・効果を追加とする新投与経路医薬品	—	6年	原体: 毒薬 製剤: 毒薬
審議	マキユエイド硝子体内注用40 mg	わかもと製薬㈱	製 販	一 変	トリアムシロンアセトニド	糖尿病黄斑浮腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	4年	原体: 毒薬 (※のみ該当) 製剤: 非該当
審議	エルカルチンFF内用液10% 同 FF静注1000 mg	大塚製薬㈱	製 販 製 販	承 認 承 認	レボカルニチン	カルニチン欠乏症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体: 非該当 製剤: 非該当
審議	トビエース錠4mg 同 錠8mg	ファイザー㈱	製 販 製 販	承 認 承 認	フェンテロジンフマル酸塩	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体: 劇薬 製剤: 非該当
報告	モビブレップ配合内用剤	味の素製薬㈱	製 販	承 認	医療用配合剤のため該当せず	大腸内視鏡検査、大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除を効能・効果とする類似処方医療用配合剤	—	—	原体: 非該当 製剤: 非該当
報告	トラクリア錠62.5mg	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン㈱	製 販	一 変	ボセンタン水和物	動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラスII)の効能・効果を追加とする新効能医薬品	【希少疾病用医薬品】	残余(平成27年4月10日まで)	原体: 劇薬 製剤: 劇薬

平成24年10月26日 医薬品第一部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
3	ヒュミラ皮下 注40mgシリン ジ0.8mL	アボット ジャ パン株式会社	アダリムマブ (遺伝子組換 え)	中等症又は重症 の活動期にあるク ローン病の寛解導 入及び維持療法 (既存治療で効果 不十分な場合に 限る)	通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え)として初回に 160mgを、初回投与2週間後に 80mgを皮下注射する。初回投 与4週間後以降は、40mgを2週 に1回、皮下注射する。	製造販売後、一定数の症例に 係るデータが蓄積されるまで 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。	平成22年10月27日

平成24年10月26日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
4	①ドルナー錠20 μ g ②プロサイリン錠20	① 東レ株式会社 ② 科研製薬株式会社	ベラプロストナトリウム	原発性肺高血圧症	10年	平成11年9月22日

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価が行われ、当該品目について公知申請を行って差し支えないとされた。

記

- ① 静注用マグネゾール、マグセント注及びマグセント注シリンジ（一般名：硫酸マグネシウム）

予定される適応：重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

1	販 売 名	モビプレップ配合内用剤
2	一 般 名	医療用配合剤のため該当しない
3	申 請 者 名	味の素製薬株式会社
4	成分・分量	大室： 塩化ナトリウム 5.382g、塩化カリウム 2.03g、無水硫酸ナトリウム 15.0g、マクロ ゴール 4000 200.0g 小室： アスコルビン酸 9.4g、L-アスコルビン酸ナトリウム 11.8g
5	用法・用量	本剤1袋を水に溶解して約2Lの溶解液とする。 通常、成人には溶解液を1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。溶解液を約1L 投与した後、水又はお茶を約0.5L飲用する。ただし、排泄液が透明になった時点で 投与を終了し、投与した溶解液量の半量の水又はお茶を飲用する。排泄液が透明に なっていない場合には、残りの溶解液を排泄液が透明になるまで投与し、その後、 追加投与した溶解液量の半量の水又はお茶を飲用する。なお、本剤1袋（溶解液と して2L）を超える投与は行わない。 大腸内視鏡検査前処置 検査当日の朝食は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約3時間以上前 から投与を開始する。 大腸手術前処置 手術前日の昼食後は絶食（水分摂取は可）とし、昼食後約3時間以上経過した後、 投与を開始する。
6	効 能 ・ 効 果	大腸内視鏡検査、大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除
7	備 考	

貯 法：室温保存（開封後は吸湿に注意して保管すること）
 使用期限：2年6ヵ月（製品及び外箱に表示の使用期限内に使用のこと）

日本標準商品分類番号

87799

経口腸管洗浄剤

処方せん医薬品^{注)}

モビプレップ[®]

MOVIPREP[®]

配合内用剤

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

1. 類薬において、腸管内圧上昇による腸管穿孔を起こすことが報告されているので、排便、腹痛等の状況を確認しながら、慎重に投与するとともに、腹痛等の消化器症状があらわれた場合は投与を中断し、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を行い、投与継続の可否について慎重に検討すること。特に、腸閉塞を疑う患者には問診、触診、直腸診、画像検査等により腸閉塞でないことを確認した後投与するとともに、腸管狭窄、高度な便秘、腸管憩室のある患者では注意すること（【禁忌】、〈用法・用量〉に関連する使用上の注意）及び「慎重投与」の項参照。
2. 類薬において、ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれることが報告されているので、自宅での服用に際し、特に副作用発現時の対応について、患者に説明すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 胃腸管閉塞症及び腸閉塞の疑いのある患者〔腸管穿孔を起こすおそれがある。〕
2. 腸管穿孔〔腹膜炎その他重篤な合併症を起こすおそれがある。〕
3. 胃排出不全〔穿孔を起こすおそれがある。〕
4. 中毒性巨大結腸症〔穿孔を引き起こし腹膜炎、腸管出血を起こすおそれがある。〕
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、大室（マクロゴール4000、電解質）と小室（アスコルビン酸類）とが隔壁で仕切られたプラスチック容器で構成される二室タイプの製剤である。使用時には二室の成分を混合・溶解し、1液として使用する。

	成分	1袋(244.212g) 中
大室 (A剤)	塩化ナトリウム	5.382g
	塩化カリウム	2.03g
	無水硫酸ナトリウム	15.0g
	マクロゴール4000	200.0g
小室 (B剤)	アスコルビン酸	9.4g
	L-アスコルビン酸ナトリウム	11.8g

添加物として、アセスルファミカリウム、サッカリンナ

トリウム水和物、香料を含有する。

2. 製剤の性状

- ①大室（A剤）
本剤は白色の粉末である。
- ②小室（B剤）
本剤は白色～黄白色の粉末である。

なおA剤及びB剤を混合・溶解後の水溶液は無色澄明で、pHは約4.3、浸透圧比は約1.9である。

【効能又は効果】

大腸内視鏡検査、大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除

【用法及び用量】

本剤1袋を水に溶解して約2Lの溶解液とする。
 通常、成人には溶解液を1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。溶解液を約1L投与した後、水又はお茶を約0.5L飲用する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、投与した溶解液量の半量の水又はお茶を飲用する。排泄液が透明になっていない場合には、残りの溶解液を排泄液が透明になるまで投与し、その後、追加投与した溶解液量の半量の水又はお茶を飲用する。なお、本剤1袋（溶解液として2L）を超える投与は行わない。

大腸内視鏡検査前処置

検査当日の朝食は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約3時間以上前から投与を開始する。

大腸手術前処置

手術前日の昼食後は絶食（水分摂取は可）とし、昼食後約3時間以上経過した後、投与を開始する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与すること。
2. 約1Lの溶解液を投与しても排便がない場合には、腹痛、嘔気、嘔吐のないことを必ず確認したうえで投与を継続し、排便が認められるまで十分観察すること。
3. 口渇時には、本剤の投与中でも水又はお茶を飲用してよいことを説明すること。特に、脱水を起こすおそれがある患者には、本剤の投与前や投与後にも、積極的に水分を摂取するよう指導すること。
4. 高齢者では特に時間をかけて投与すること（「4. 高齢者への投与」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腸管狭窄、高度な便秘の患者〔類薬において、腸閉塞及び腸管穿孔を起こしたとの報告がある。〕
- (2) 腸管憩室のある患者〔類薬において、腸管穿孔を起こしたとの報告がある。〕
- (3) 腹部手術歴のある患者〔類薬において、腸閉塞を起こしたとの報告がある。〕
- (4) 高齢者〔「4. 高齢者への投与」の項参照〕
- (5) グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症〔溶血を起こすおそれがある。〕
- (6) 嘔吐反射障害又は誤嚥を起こすおそれのある患者〔「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照〕
- (7) 腎機能障害のある患者〔体液/電解質異常を起こすおそれがある。〕
- (8) 心機能障害のある患者〔本剤投与時に電解質変動が起きた場合、不整脈を起こすおそれがある。〕
- (9) 狭心症、陳旧性心筋梗塞の患者〔類薬において、投与により体が冷えるため、まれに胸痛を起こしたとの報告がある。〕
- (10) 脱水を起こすおそれのある患者〔〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕
- (11) 重度の急性炎症性腸疾患患者〔病態を悪化させるおそれがある。〕
- (12) 腎機能に影響を及ぼす薬剤（利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬等）を使用している患者〔体液/電解質異常を起こすおそれがある。〕
- (13) 痙攣発作の既往がある患者及び痙攣発作のリスクが高い患者（三環系抗うつ薬など発作の閾値を低下させる薬剤を使用している患者、アルコールやベンゾジアゼピンの禁断症状がある患者、低ナトリウム血症の既往又は疑いのある患者）〔本剤投与時に電解質変動が起きた場合、痙攣発作を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 類薬において、まれに腸管穿孔、腸閉塞、虚血性大腸炎及びマロリー・ワイス症候群を起こすことが報告されている。腸管穿孔及び虚血性大腸炎は腸管内圧上昇により発症し、マロリー・ワイス症候群は胃内圧上昇あるいは嘔吐、嘔気により発症するので、投与に際しては次の点に留意すること。特に高齢者の場合は十分観察しながら投与すること（「4. 高齢者への投与」の項参照）。
 - 1) 患者の日常の排便の状況を確認し、本剤投与前日あるいは投与前にも通常程度の排便があったことを確認した後投与すること。
 - 2) 短時間での投与は避ける（1L/時間をめどに投与すること）とともに、腸管の狭窄あるいは便秘等で腸管内に内容物が貯溜している場合には注意して投与すること（【警告】及び〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）。
 - 3) 本剤の投与により排便があった後も腹痛、嘔吐が継続する場合には、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を行い、腸管穿孔等がないか確認すること。
 - 4) 本剤を投与中、重篤な鼓腸、腹部膨満感、腹痛、嘔気、嘔吐等の徴候、あるいは処置の継続を困難にするようなその他の何らかの反応が発現した場合には、投与を中断し、投与継続の可否につ

て慎重に検討すること。

- (2) 電解質異常のある患者に投与する場合は、投与前に電解質補正を行うこと。また、本剤を投与中、体液/電解質の変化を示す何らかの症候（浮腫、息切れ、疲労増加、心不全等）を発現した場合は、電解質濃度を測定し、必要に応じて適切に処置すること。
- (3) 本剤の溶解液に他成分や香料を添加した場合、浸透圧や電解質濃度が変化したり、腸内細菌により可燃性ガスが発生したりする可能性があるため添加しないこと。
- (4) 自宅で服用させる場合は、次の点に留意すること。
 - 1) 患者の日常の排便の状況を確認させるとともに、前日あるいは服用前に通常程度の排便があったことを確認させ、排便がない場合は相談するよう指導すること。
 - 2) 副作用があらわれた場合、対応が困難な場合があるので、一人での服用は避けるよう指導すること。
 - 3) 飲み始めのコップ2～3杯目までは、特にゆっくり服用させ、アナフィラキシー様症状の徴候に注意するよう指導すること。
 - 4) 消化器症状（腹痛、嘔気、嘔吐等）やショック、アナフィラキシー様症状等の副作用についての説明をし、このような症状があらわれた場合は、服用を中止し、直ちに受診する旨を伝えること。また、服用後についても、同様の症状があらわれるおそれがあるので、あらわれた場合には、直ちに受診する旨を伝えること。
 - 5) 脱水を起こすおそれがある患者には、本剤の投与前（例えば検査前日夜や検査当日の朝など）や投与後にも、水分を摂取するよう指導すること。
- (5) 誤嚥により、嚥下性肺炎、呼吸困難等を起こすことがあるので、誤嚥を起こすおそれのある患者（高齢者、嚥下が困難な患者、意識障害のある患者等）に投与する際には注意すること。
- (6) インスリン、経口血糖降下剤を投与中の患者への投与：インスリン、経口血糖降下剤により血糖をコントロールしている患者については、検査前日の本剤投与は避け、検査当日に十分観察しながら本剤を投与すること。また、インスリン、経口血糖降下剤の投与は検査当日の食事摂取後より行うこと。〔食事制限により低血糖を起こすおそれがある。〕
- (7) 薬剤の吸収に及ぼす影響：本剤による腸管洗浄が経口投与された薬剤の吸収を妨げる可能性があるため、投与時間等に注意すること。また、薬剤の吸収阻害が臨床重大な問題となる薬剤を投与中の患者については、院内で十分観察しながら投与すること。

3. 副作用

臨床試験成績：

国内臨床試験で本剤を投与された被験者 280 例中 32 例（11.4%）に 40 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められ、主なものは悪心 7 例（2.5%）、AST(GOT) 増加 6 例（2.1%）、尿中蛋白陽性 5 例（1.8%）、ALT(GPT) 増加 3 例（1.1%）、腹痛、嘔吐、発疹、白血球数増加各 2 例（0.7%）であった（承認時）。

(1) 重大な副作用（類薬）

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことが報告されているので、観察を十分に行い、顔面蒼白、血圧低下、嘔吐、嘔気持続、気分不良、眩暈、冷感、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等があらわれた場合

には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、自宅で服用させる場合は、「2. 重要な基本的注意(4)」の項を参照し、指導すること。

2) 腸管穿孔、腸閉塞、峯径ヘルニア嵌頓…腸管穿孔、腸閉塞を起こすことが報告されているので、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し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を行い、適切な処置を行うこと。なお、自宅で服用させる場合は、「2. 重要な基本的注意(4)」の項を参照し、指導すること。

3) 低ナトリウム血症…嘔吐によって低ナトリウム血症をきたし、意識障害、痙攣等があらわれることが報告されているので、この様な症状があらわれた場合には、電解質補正等の適切な処置を行うこと。

なお、自宅で服用させる場合は、「2. 重要な基本的注意(4)」の項を参照し、指導すること。

4) 虚血性大腸炎…虚血性大腸炎を起こすことが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、自宅で服用させる場合は、「2. 重要な基本的注意(4)」の項を参照し、指導すること。

5) マロリー・ワイス症候群…嘔吐、嘔気に伴うマロリー・ワイス症候群を起こすことが報告されているので、観察を十分に行い、吐血、血便等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、自宅で服用させる場合は、「2. 重要な基本的注意(4)」の項を参照し、指導すること。

(2) その他の副作用

以下のような症状があらわ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。

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症	発疹	そう痒症、蕁麻疹、血管浮腫
精神神経系	頭痛	睡眠障害、痙攣、浮動性めまい
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部膨満、肛門不快感、消化不良、嚥下障害、鼓腸
循環器	血圧低下、徐脈	血圧上昇
肝臓	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中LDH増加、肝機能異常	
腎臓	尿中蛋白陽性	
血液	白血球数増加、好中球百分率増加、リンパ球百分率減少	
その他	口渇、血中コレステロール増加、血中CK(CPK)増加	倦怠感、悪寒、空腹、不快感、血中重碳酸塩減少、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症、血中クロール異常

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、投与速度を遅くし、水分補給を積極的に行うなど、十分観察しながら投与すること。特に高齢者において腸管穿孔、腸閉塞を起こした場合は、より重篤な転帰をたどることがあるため、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を行い、適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の

有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦及び授乳婦への使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) 各種の尿糖検査で、尿糖の検出を阻害することがある。[アスコルビン酸含有のため。]
- (2) 各種の尿検査(潜血、ビリルビン、亜硝酸塩)・便潜血反応検査で、偽陰性を呈することがある。[アスコルビン酸含有のため。]
- (3) 血糖測定結果に影響を及ぼす可能性がある。[アスコルビン酸含有のため。]

8. 過量投与

過量投与により、兆候及び症状を伴って、低ナトリウム血症、低カリウム血症、脱水、血液量減少などの重篤な電解質異常を引き起こすことが予想される。過量に服用した場合には、注意深く観察し適切に治療すること。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

本剤は1袋全量を水に溶解し、約2Lの溶解液とした後投与すること。また、隔壁が完全に開通し、小室の薬剤が残っていないことを確認した後投与すること。調製の際は、容器を外袋から取り出したのち、以下の図のように取り扱う。

① 上部のキャップを開けて★の目印まで水を入れる。

② キャップをきちんと閉め、バッグを寝かせて、大室(A剤)の上から両手で押して大室と小室(B剤)との隔壁を開通させる。

③ バッグを良く振り本剤を溶解する。

④ キャップを開けて2Lの目盛り線までさらに水を入れる。

⑤ キャップをしっかりと閉めて軽く振り、本剤が完全に溶解したことを確認する。

(2) 調製時

本剤の溶解液に他成分や香料の添加をしないこと
(「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照)。

(3) 保存時

溶解後速やかに使用することが望ましいが、やむを得ずすぐに使用できない場合には、冷蔵庫内に保存し、48時間以内に使用すること。

(4) 投与速度

溶解液(約180mL)をコップに移し、1時間にコップ6杯(約1L)をめどとすること。

(5) 投与时

投与は排泄液がほぼ透明になるまで続ける。ただし、2Lを上限とする。投与終了後も数回排便が生じることがある。

【薬物動態】¹⁾

本剤2Lを健康成人男性12例に投与した際の血清中アスコルビン酸濃度のC_{max}は47.43±7.32 μg/mL(平均値±標準偏差、以下同様)、AUC_{last}は993.44±177.64 μg·hr/mL、AUC_{inf}は2481.07±565.10 μg·hr/mLであった。T_{max}の中央値は3.0hr、T_{1/2}は108.367±33.181hrであった。

【臨床成績】²⁾

大腸内視鏡検査前処置に対する比較臨床試験の結果は次のとおりであり、本剤群のニフレック群に対する非劣性が検証された。なお、大腸手術前処置に対する臨床試験は実施していない。

	本剤群	ニフレック群
有効率(例数)	98.6%(215/218例)	96.8%(212/219例)

【薬効薬理】³⁾

腸管洗浄効果

ラットに本剤を経口投与した結果、腸管内水分量が増加するとともに水様便を排泄し、腸管内容物が有意に減少した。

【包装】

244.212g×5袋(プラスチックバッグ)

【主要文献】

- 1) 味の素製薬株式会社 社内資料
- 2) 味の素製薬株式会社 社内資料
- 3) 味の素製薬株式会社 社内資料

【文献請求先】

味の素製薬株式会社

くすり相談

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

フリーダイヤルマーク 0120-917-719

FAX 03-6280-9930

製造販売 **AJINOMOTO**
味の素製薬株式会社
 東京都中央区入船二丁目1番1号

「モビプレップ」及び「MOVIPREP」は、Norgineグループの登録商標です。

(新聞発表用)

1	販売名	トラクリア錠 62.5 mg
2	一般名	ボセンタン水和物
3	申請者名	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
4	成分・含量	1 錠中ボセンタン 62.5 mg (ボセンタン水和物として 64.54 mg)
5	用法・用量	通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 1 回 125mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。 なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 250mg までとする。
6	効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス <u>II</u> 、 <u>III</u> 及び <u>IV</u>) (下線部は今回追加)
7	備考	希少疾病用医薬品 (平成 15 年 1 月 31 日、指定番号 (15 薬) 第 161 号) ・「添付文書 (案)」は別紙として添付 本剤は、エンドセリンの ET _A 及び ET _B の両受容体に結合するエンドセリン受容体拮抗剤であり、今回、肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス II) に関する効能追加について申請した。

添付文書案

※※20XX年XX月改訂(第7版)

※2011年8月改訂

日本標準商品分類番号

87219

エンドセリン受容体拮抗薬

トラクリア錠 62.5mg

Tracleer® 62.5

ボセンタン水和物錠

規制区分：劇薬、処方せん医薬品
(注意－医師等の処方せんにより
使用すること)

貯法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	21700AMY00170000
薬価収載	2005年6月
販売開始	2005年6月
効能追加	20XX年XX月
国際誕生	2001年11月

【警告】

本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。

〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

販売名	トラクリア錠 62.5mg		
成分・含量	1錠中ボセンタン62.5mg (ボセンタン水和物として64.54mg)		
添加物	トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチNa、ポビドン、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、エチルセルロース		
性状	橙白色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	62.5		
大きさ(約)	直径:6.1mm	厚さ:3.1mm	重さ:86.5mg

※※【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症 (WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ)

WHO機能分類はNYHA (New York Heart Association) 心機能分類を肺高血圧症に準用したものである。〔末尾の「参考」の項参照〕

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1.本剤投与中に、AST(GOT)又はALT(GPT)値が基準値上限の3倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。

AST(GOT)/ALT(GPT)値	投与方法と肝機能検査の実施時期
>3及び≤5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。
>5及び≤8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。
>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。

ULN: 基準値上限

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

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

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)投与開始前のAST(GOT)、ALT(GPT)値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある〕
- (2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (3)低血圧の患者〔血圧を一層低下させるおそれがある〕
- (4)ワルファリンを投与中の患者〔本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ずINR値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切なINR値になるまでは2週に1回の検査が望ましい。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。〔「禁忌」、「相互作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (2)肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照〕
- (3)副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬(ワルファリンなど)の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。〔「慎重投与」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕
- (4)本剤の投与を少なくとも8週間(目標投与量に達してから最低4週間投与)行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。

※(5)本剤の投与によりヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。

(6)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。

(7)重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者に本剤を投与する場合、体液貯留の徴候（例えば体重の増加）に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。

3. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP2C9、CYP3A4）で代謝される。主にCYP2C9、CYP3A4で代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で本剤はCYP2C9、CYP3A4の誘導物質であり、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤の血中濃度が低下することがある。また、*in vitro*試験において本剤はCYP2C19に誘導作用を示しており、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。

【併用禁忌】（併用しないこと）

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

【併用注意】（併用に注意すること）

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

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	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
Ca拮抗薬	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1)両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウホトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウホトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウホ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（ペラプロスタナリウム、エボprostエナルナリウム）	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。
PDE5阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3)本剤との併用により、シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1)両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3)本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬（リナビル等）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

*経口剤、注射剤は国内未発売

※※4. 副作用

国内臨床試験において、安全性解析対象症例21例中14例（66.7%）36件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件（33.3%）、倦怠感3件（14.3%）、筋痛3件（14.3%）及び肝機能異常3件（14.3%）であった。また、21例中10例（47.6%）33件に臨床検査値異常が認められた。主な臨床検査値異常は、AST（GOT）上昇5件（23.8%）、ALT（GPT）上昇5件（23.8%）、 γ -GT（GTP）上昇3件（14.3%）、ヘモグロビン減少3件（14.3%）及び白血球数減少3件（14.3%）であった（WHO機能分類クラスⅢ及びⅣの申請時）。また、WHO機能分類クラスⅡ患者の国内臨床試験において、安全性解析対象症例19例中12例（63.2%）22件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能異常4例（21.1%）5件、肝機能検査異常2例（10.5%）2件及び頭痛1例（5.3%）4件であった（効能追加申請時）。

海外臨床試験において安全性評価対象症例235例中で認められた主な副作用は、頭痛45件（19.2%）、浮動性めまい26件（11.1%）、肝機能障害25件（10.6%）、呼吸困難21件（8.9%）、潮紅16件（6.8%）、嘔気13件（5.5%）、下肢浮腫12件（5.1%）、動悸10件（4.3%）、疲労10件（4.3%）、下痢10件（4.3%）、鼻出血10件（4.3%）、低血圧9件（3.8%）、胸痛8件（3.4%）及び肺高血圧症増悪8件（3.4%）であった。また、異常が認められた主な臨床検査値は、ALT（GPT）上昇22件、AST（GOT）上昇17件、ヘモグロビン減少13件、Al-P上昇10件及びヘマトクリット減少6件であった（WHO機能分類クラスⅢ及びⅣの申請時）。また、WHO機能分類クラスⅡ患者の海外臨床試験において、安全性解析対象症例93例中31例（33.3%）55件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能検査異常7例（7.5%）、末梢性浮腫5例（5.4%）、頭痛4例（4.3%）、ALT増加2例（2.2%）、AST増加2例（2.2%）、貧血2例（2.2%）、潮紅2例（2.2%）、体液貯留2例（2.2%）及び呼吸困難2例（2.2%）であった（効能追加申請時）。

(1) 重大な副作用

1) 重篤な肝機能障害 (1.3%^{注1)}) : AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「警告」、「用法・用量」に関連する使用上の注意]、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

※2) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血 (頻度不明^{注2)}) : 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血 (ヘモグロビン減少) があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「重要な基本的注意」の項参照]

※(2) その他の副作用 (国内及び海外データ)

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

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下	
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GT (GTP) 上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	Al-P 上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
代謝及び栄養障害			体液貯留

注1) 海外臨床試験成績より算出した。

注2) 自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形性が報告されている]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]

10. その他の注意

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

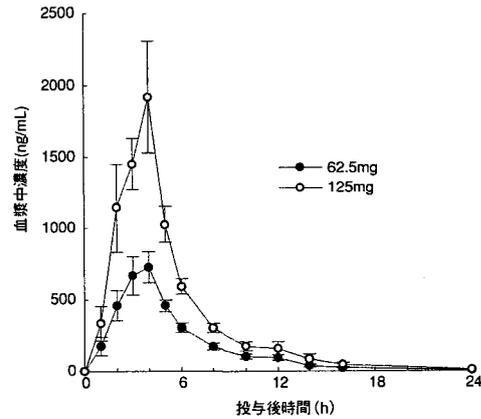
(2) 海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人10例にボセンタンとして62.5mg又は125mgを食後単回経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、すみやかに上昇し、投与後3-4時間でC_{max}に達した。薬物動態パラメータは下表のとおりである。



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

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
62.5mg (n=10)	772 (619, 964)	3721 (3182, 4351)	4.3 (3.7, 5.0)
125mg (n=10)	1922 (1364, 2710)	7996 (6695, 9550)	3.6 (3.0, 4.3)

数値は幾何平均値 (95%信頼区間)

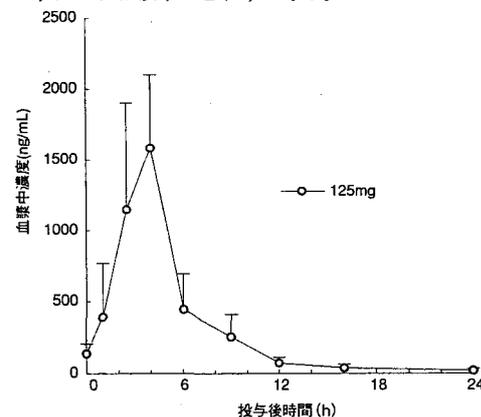
(2) 反復投与²⁾

健康成人12例にボセンタンとして125mgを1日2回7.5日間経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、投与後3.0時間 (中央値、最小値-最大値: 1.0-4.0) でC_{max}1212ng/mL (95%信頼区間: 940-1564) に達した。また、AUC₀₋₁₂は4640ng·h/mL (95%信頼区間: 3641-5914)、血漿中濃度半減期は5.6時間 (95%信頼区間: 4.6-6.9) であった。反復投与においては、投与開始初期に酵素誘導が誘発され、ボセンタンのトラフ濃度は減少するが、投与開始3日目に定常状態に達した。

※(3) 肺動脈性肺高血圧症患者 (日本人及び外国人データ)

1) 日本人データ³⁾

WHO機能分類クラスII又はIIIの肺動脈性肺高血圧症患者6例にボセンタン1回125mgを1日2回2週間以上反復経口投与した患者にボセンタン125mgを投与した時の血漿中ボセンタン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。



肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタン125mg投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
125mg (n=6)	1748 (1287, 2374)	6996 (6193, 7904)	4.0 (2.5-4.0)	5.0 (3.4, 7.2)

数値は幾何平均値 (95%信頼区間)

t_{max}は中央値 (最小値-最大値)

2) 外国人データ⁴⁾

WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者13例にボセンタンとして62.5mg1日2回を4週間経口反復投与後、引き続き125mg1日2回に増量して4週間経口反復投与後のボセンタンの薬物動態パラメータは下表のとおりである。

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

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	t _{max} (h)
62.5mg (n=12)	1187 (814, 1560)	6232 (4582, 7881)	3.0 (1.0-4.0)
125mg (n=11)	2286 (1234, 3337)	8912 (6296, 11531)	2.3 (1.0-6.0)

数値は算術平均値 (95%信頼区間)

t_{max}は中央値 (最小値-最大値)

2. 代謝・排泄 (外国人データ)⁵⁾

健康成人4例に¹⁴C-ボセンタン経口用懸濁液500mgを単回経口投与した時、尿及び糞中の回収率は平均97%で、投与量の90%以上が糞中に排泄され、3%が尿中への排泄であった。

3. 蛋白結合率⁶⁾

ボセンタンの平衡透析法による*in vitro*における血漿蛋白との結合率(n=8)は、0.214~0.219 µg/mLの濃度範囲で約98%であった。

4. 高齢者での体内動態

国内及び海外において、特に高齢者を対象とした薬物動態評価試験は実施されていない。

5. 肝機能障害患者における体内動態 (外国人データ)⁷⁾

肝機能障害患者 (Child-Pugh分類でA) 8例にボセンタンとして125mgを単回又は反復経口投与した時の薬物動態を健康成人と比較したが、体内動態に差はみられなかった。なお、忍容性は良好であった。

6. 腎機能障害患者における体内動態 (外国人データ)⁸⁾

重度腎機能障害患者 (15<クレアチニンクリアランス≤30mL/min) 8例にボセンタンとして125mgを単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した。両群ともに投与後約4時間でC_{max}に達した。ボセンタンのC_{max}は、健康成人に比し重度腎機能障害患者で約37%低かったが、AUC_{0-∞}は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった。

7. 食事の影響 (外国人データ)⁹⁾

健康成人16例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタンとして125mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、空腹時に比べ食後投与時のAUC_{0-∞}、C_{max}はそれぞれ10%、22%上昇したが、臨床的影響はないと考えられた。

8. 薬物相互作用 (外国人データ)

(1) シクロスポリン¹⁰⁾

健康成人にボセンタン500mg含有懸濁液を1日2回7.5日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が200~250ng/mLで安定するように1日2回7.0日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投与後のボセンタンのトラフ濃度は約30倍、定常状態では約3~4倍に上昇した (各n=8)。また、シクロスポリンのAUC₀₋₁₂はシクロスポリン単独投与時 (n=9) と比較してボセンタン併用時 (n=8) には平均49%減少した。

(2) グリベンクラミド¹¹⁾

健康成人12例にボセンタンとして125mgを1日2回9.5日間反復投与し、6~10日目の4.5日間についてグリベンクラミドとして2.5mgを1日2回で併用投与した時、グリベンクラミドのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は単独投与時に比較してそれぞれ22%及び40%有意に減少した。また、ボセンタンのC_{max}、AUC₀₋₁₂は単独投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した。

(3) ワルファリン¹²⁾

健康成人12例にボセンタンとして500mg又はプラセボを1日2回10日間投与し、6日目の朝のみ、ワルファリン26mgを単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して (ボセンタン併用時は) R-ワルファリンとS-ワルファリンのAUC_{0-∞}はそれぞれ平均38%及び29%減少した。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用14例中1例にINR値の低下が認められ、本剤中止時にINR値の上昇が認められた。

(4) ケトコナゾール¹³⁾

健康成人10例にボセンタンとして62.5mgを1日2回及びケトコナゾール200mg1日1回を5.5日間併用にて反復投与した時、ボセンタンのAUC₀₋₁₂及びC_{max}はボセンタン単独投与時に比較して、約2倍に増加した。

(5) シンバスタチン¹⁴⁾

健康成人9例にボセンタンとして125mgを1日2回5.5日間とシンバスタチンとして40mgを1日1回6日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物β-ヒドロキシ酸シンバスタチンのAUC₀₋₁₂をそれぞれ34%及び46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった。

(6) リファンピシン¹⁵⁾

健康成人9例にボセンタンとして1回125mgを1日2回6.5日間及びリファンピシンとして1回600mgを1日1回6日間併用にて反復投与した。併用開始後6日目のボセンタンの平均AUC_tは、単独投与時に比較して58%低下した。

(7) 経口避妊薬¹⁶⁾

健康成人19例にボセンタンとして125mgを1日2回及び経口避妊薬 (1mgノルエチステロン及び35 µgエチニルエストラジオール含有) をボセンタン投与後7日目に併用にて単回投与した時、経口避妊薬単独投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールのAUC_{0-∞}はそれぞれ14%及び31%減少した。

(8) クエン酸シルデナフィル¹⁷⁾

健康成人19例にボセンタンとして1回125mgを1日2回6日間及びシルデナフィルとして最初の3日間は1回20mgを1日3回、引き続き2日間は1回80mgを1日3回、最終日は1回80mgを計6日間併用投与した。併用開始後6日目のシルデナフィルのAUC_t及びC_{max}はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC_t及びC_{max}は、それぞれ50%及び42%増加した。

【臨床成績】

※※1. 外国における臨床成績^{18), 19), 20)}

WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの原発性肺高血圧症患者あるいは強皮症に合併する肺高血圧症患者を対象とし、運動耐容能、肺血行動態、呼吸困難指数、WHO機能分類に対する効果及び安全性を検討するためプラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した (n=32)。

その結果、本剤125mg 1日2回投与はプラセボに比べ、原発性肺高血圧症及び強皮症に合併する肺高血圧症患者の6分間歩行試験による歩行距離及び肺血行動態を有意に改善した。また、臨床症状の悪化、呼吸困難指数及びWHO機能分類によって評価した臨床症状についても、本剤による改善が認められた。

上記の臨床的有用性を踏まえ、WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した (n=213)。本試験において、用量相関効果を探るために125mg1日2回の比較群に加え、高用量群 (250mg 1日2回投与) を設定した。

その結果、本剤の低用量及び高用量の両群とプラセボ群との比較において、有意な運動耐容能の改善及び当該疾患の臨床症状悪化の抑制が認められた。

WHO機能分類クラスⅡの肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した (n=185)。その結果、本剤125mg1日2回投与はプラセボに比べ、肺血行動態の有意な改善、6分間歩行試験による歩行距離の改善及び臨床症状悪化の抑制が認められた。

※※2. 国内における臨床成績^{21),22)}

海外で実施した各種臨床試験及び日本人と白人を対象とした単回/反復投与試験による本剤の安全性並びに体内動態の類似性をもとに、WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの原発性肺高血圧症15例及び膠原病を合併した肺高血圧症6例の計21例を対象とし、肺動脈性肺高血圧症に対する有効性 (n=18) 及び安全性 (n=21) を検討した。

その結果、海外で認められた主要評価項目である肺血行動態及び6分間歩行試験において、本剤125mg1日2回投与で投与前と12週後の間に有意な改善が認められ、また、身体活動能力指数の有意な改善及びWHO機能分類の重症度の有意な改善が認められた。

WHO機能分類クラスⅡの日本人肺動脈性肺高血圧症患者19例を対象に本剤125mg1日2回を経口投与し、有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である投与開始12週後の肺血行動態(肺血管抵抗)において投与前に比べ有意な改善が認められた。

※※参考情報

海外で実施した小児のWHO機能分類クラスⅡ又はⅢの肺動脈性肺高血圧症患者における臨床試験(n=19)²³⁾で用いられた用法・用量を以下に示す。この試験は主に小児における薬物動態を検討する目的で行われており、有効性、安全性及び用法・用量は確立されていない。また低体重出生児、新生児、乳児についてのデータはない。

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

31.25mgは62.5mg錠を分割している

【薬効薬理】

1. 血管収縮の阻害²⁴⁾

ラットの内皮を剥離した大動脈リング標本(ET_A受容体を保持)において、ボセンタンはET-1による血管収縮を拮抗的に阻害し、pA₂は7.2であった。また上皮を剥離したラットの摘出気管リング標本(ET_B受容体を保持)において、ボセンタンはサラホトキシニンS6c(ET_B作動薬)の血管収縮作用を拮抗的に阻害し、そのpA₂は6.0であった。

2. 細胞増殖の阻害^{25),26)}

ボセンタンはET-1のET_AとET_B両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞(大部分はET_A受容体を保持)とラットの気管平滑筋細胞(ET_AとET_B受容体を保持)において、ET-1の細胞増殖促進作用を阻害した。

3. 血管内皮機能の改善

ボセンタンはラットの単離心臓標本において、虚血/再灌流時に冠血管に認められるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩機能の障害を抑制することにより、内皮機能を高めた²⁷⁾。このモデルにおいてボセンタンは左心室圧と冠血流の回復を改善することにより、心筋の機能を高めた。また別のモデルでは一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤によって誘発した昇圧を抑制した²⁸⁾。

4. 病態モデルに対する作用

(1) 肺動脈高血圧動物モデル²⁹⁾

ボセンタンは低酸素曝露で誘発される肺動脈高血圧動物モデルにおいて全身血圧に影響せず、平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発される右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内壁の肥厚を有意に抑制した。

(2) 食塩高血圧ラットモデル³⁰⁾

DOCA食塩高血圧ラットにおいて、ボセンタンは左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲンの割合と血管周囲コラーゲン量を低下させた。しかし、動脈圧への影響は小さかった。

(3) 肺線維症動物モデル²⁶⁾

プレオマイシン肺線維症動物モデルにおいて、ボセンタンは結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した。

5. 作用機序

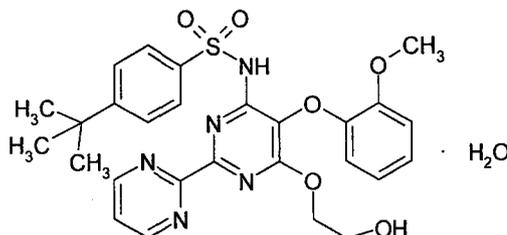
ボセンタンは、ヒトで知られているエンドセリンのET_AとET_Bの両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、ET-1の上昇に伴う種々の有害作用、特に血管収縮、細胞の増殖と肥大、細胞外マトリックスの形成等を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボセンタン水和物 Bosentan hydrate (JAN)

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

構造式：



分子式：C₂₇H₂₉N₅O₆S · H₂O

分子量：569.63

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

【承認条件】

再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。

【包装】

トラクリア®錠 62.5mg：60錠(10錠×6) PTP

※※【主要文献】

- 1) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2005; 45: 42-47.
- 2) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験
- 3) 社内資料：日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした薬物動態試験
- 4) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした長期投与試験における薬物動態
- 5) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999; 27: 810-815.
- 6) 社内資料：In vitro血漿蛋白結合率の検討
- 7) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003; 43: 15-22.
- 8) Dingemans J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 310-316.
- 9) Dingemans J, et al. J Clin Pharmacol 2002; 42: 283-289.
- 10) Binet I, et al. Kidney International 2000; 57: 224-231.
- 11) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 253-262.
- 12) Weber C, et al. J Clin Pharmacol 1999; 39: 847-854.
- 13) Van Giersbergen PLM, et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 589-595.
- 14) Dingemans J, et al. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 293-301.
- 15) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 414-419.
- 16) Van Giersbergen PLM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2006; 44: 113-118.
- 17) Burgess G, et al. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64 : 43-50.
- 18) Channick R, et al. Lancet 2001; 358: 1119-1123.
- 19) Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002; 346: 896-903.
- 20) Galie N, et al. Lancet 2008; 371: 2093-2100.
- 21) Sasayama S, et al. Circ J 2005; 69: 131-137.
- 22) 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
- 23) Barst RJ, et al. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 372-382.
- 24) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 228-235.
- 25) 社内資料：ラット血管平滑筋細胞を用いた検討
- 26) Park SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 600-608.
- 27) Wang QD, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: S445-S447.
- 28) Richard V, et al. Circulation 1995; 91: 771-775.
- 29) Chen SJ, et al. J Appl Physiol 1995; 79: 2122-2131.
- 30) Karam H, et al. Cardiovascular Research 1996; 31: 287-295.

【文献資料請求先】

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
 医薬・学術情報部
 〒150-0012
 東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

【製品情報お問い合わせ先】

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
 DIセンター
 TEL : (03) 5774-4716
 受付時間 : 9:00~12:00 13:00~17:30
 (土・日・祝日を除く)

製造販売元
 アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
 東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー



参考

WHOによる肺高血圧症の機能分類^{注)}

クラスⅠ	身体活動に制限のない肺高血圧症患者： 普通の身体活動では過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。
クラスⅡ	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
クラスⅢ	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
クラスⅣ	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者： これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも、呼吸困難及び/又は疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪が起こる。

^{注)} Rich S, editor. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium -Primary Pulmonary Hypertension 1998.