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®小児用分散錠32mg

Tracleer® 32mg dispersible tablets for pediatric

剤形	分散錠
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32mg（ボセンタン水和物として33.045mg）
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：2015年9月28日 薬価基準収載年月日：2015年11月26日 発売年月日：2016年1月12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 （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。
最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。

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。

②IF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］

①IF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。

②IF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があり、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 ……6
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 ……7
14. その他 ……7

Ⅴ．治療に関する項目
1. 効能又は効果 ……8
2. 効能又は効果に関連する注意 ……8
3. 用法及び用量 ……8
4. 用法及び用量に関連する注意 ……9
5. 臨床成績 ……10

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……16
2. 薬理作用 ……16

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移・測定法 ……18
2. 薬物速度論的パラメータ ……23
3. 吸収 ……23
4. 分布 ……23
5. 代謝 ……24
6. 排泄 ……25
7. トランスポーターに関する情報 ……25
8. 透析等による除去率 ……25

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 ……26
2. 禁忌内容とその理由 ……26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ……26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ……26
5. 重要な基本的注意とその理由 ……26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ……27
7. 相互作用 ……29
8. 副作用 ……31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……36
10. 過量投与 ……36
11. 適用上の注意 ……37
12. その他の注意 ……37

目次

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…… 38
2. 毒性試験…… 38

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…… 40
2. 有効期間…… 40
3. 貯法・保存条件 …… 40
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 40
5. 承認条件等 …… 40
6. 包装 …… 40
7. 容器の材質 …… 40
8. 同一成分・同効薬 …… 40
9. 国際誕生年月日 …… 40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 40
11. 薬価基準収載年月日 …… 40
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 … 41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 41
14. 再審査期間 …… 41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 … 41
16. 各種コード …… 41
17. 保険給付上の注意 …… 41

Ⅺ. 文献

1. 引用文献…… 42
2. その他の参考文献 …… 43

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 …… 44
2. 海外における臨床支援情報…… 46

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…… 48
2. その他の関連資料 …… 48

Ⅰ．概要に関する項目

1.　開発の経緯

ボセンタン（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。
トラクリア®錠は、米国では2001年11月にWHO機能分類クラス（WHO-FC）Ⅲ及びⅣの肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬として、欧州では2002年5月にWHO-FCⅢのPAH治療薬として承認され、日本においても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、生命予後改善の観点から早期治療開始が考慮されたため、WHO-FCⅡのPAH患者への効能追加が、EUで2008年7月、米国で2009年8月、日本では2012年11月に承認された。
さらに、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たことから、海外でSScに伴う手指潰瘍を有する患者を対象とした臨床試験が実施され、2007年にEUで、2015年にはわが国でも「全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制」が追加承認された。
トラクリア®錠は2019年11月時点で、世界70の国や地域で承認されている。

一方、小児のPAHは成人と同様若しくは成人よりも急速に病態が進行し予後不良[1,2]であるにもかかわらず、日本ではそのエビデンスが確立されていない。そのため、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議から、トラクリア®錠の小児PAH治療薬として開発要請が発出され、臨床試験が開始された。
まず海外において、トラクリア®錠（既存製剤）を用いた、小児PAH患者に対する臨床試験（BREATHE-3：AC-052-356試験）が実施され、有効性と安全性が確認された。その後、服用性と利便性を向上させたトラクリア®小児用分散錠を開発し、小児製剤を用いた臨床試験（FUTURE-1：AC-052-365試験）及びその継続試験（FUTURE-2：AC-052-367試験）などが実施され、欧州で2009年7月に小児用製剤が承認された。日本では、日本人小児PAH患者を対象とした臨床試験（AC-052-377試験、AC-052-378試験）を実施し、有効性及び安全性が確認されたため、国内外の臨床試験成績を基に2015年9月に乳児、幼児又は小児における肺動脈性肺高血圧症について承認が認められた。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。
特定使用成績調査（安全性解析対象症例201例）、製造販売後臨床試験（安全性解析対象症例3例）を実施し、再審査申請を行った結果、2022年12月、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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 乳児、幼児又は小児における肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応を有する薬剤である。
（p8）［V. 治療に関する項目、1. 効能又は効果、2. 用法及び用量］

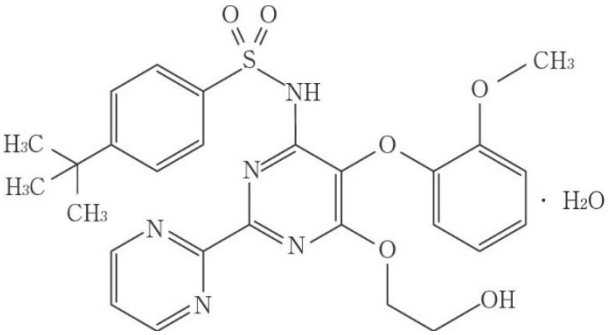
2. 小児が服用しやすいよう考慮した体重毎に用量調節可能な分散錠製剤である。
製剤は十字の割線により4分割することが可能であり、服用時はスプーン等に水を入れ、そこに分散させて服用する。（p6～7）［Ⅳ. 製剤に関する項目、5. 調製法及び溶解後の安定性、14. その他］

3. 日本人小児PAH患者を対象とした臨床試験において安全性及び有効性が認められた。
日本人小児PAH患者を対象とした臨床試験において、主要評価項目である肺血管抵抗係数（PVRI）は、本剤投与開始前では907.7±494.9dyn・sec・m^2/cm^5、12週間後では903.7±468.4dyn・sec・m^2/cm^5であった。また、WHO機能クラス分類について、ベースライン時では全例（4例）クラスⅡであったが、投与24週後においても全例クラスⅡであった。（p12）［V. 治療に関する項目、5. 臨床成績、（2）臨床効果、3）国内第Ⅲ相試験AC-052-377、AC-052-378］

4. 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%以上注）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。
注）成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を含む。
［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®小児用分散錠32mg **(2) 洋名**：Tracleer® 32mg dispersible tablets for pediatric **(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：$C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$ 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
N, N-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	60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	60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）		

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）

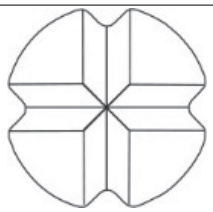
4. 有効成分の定量法

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：分散錠
外観、性状：表面に十字の割線を有する白色～淡黄色の素錠である。

販売名	トラクリア小児用分散錠32mg		
外形	裏	表	側面
			
大きさ（約）	長径：10mm、厚さ：3.4mm、質量：290mg		

(2) 製剤の物性
該当資料なし

(3) 識別コード
32

(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錠中ボセンタン32mgを含有（ボセンタン水和物として33.045mg）

(2) 添加物
結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酒石酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、プロピレングリコール、バニリン、トコフェロール

(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[55)]

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75％RH	PTP包装	6ヵ月	変化なし
長期試験	25℃、60％RH	PTP包装	60ヵ月	変化なし
苛酷試験（光）	120万lux・hr	無包装	―	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

服用時、スプーンなどに少量の水（錠剤を覆う程度の量）を入れ、これに本剤を加えて分散する。

〈参考：4分割品の安定性〉[1)]

本剤を4分割後密閉容器にて、25℃/60％RH及び30℃/75％RHの条件下で保存したとき、3ヵ月間安定であった。
また、4分割後密閉容器にて、総照度120万lux・hrの光に曝露後も安定であった。
測定項目：性状、含量、分解生成物、質量変化

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

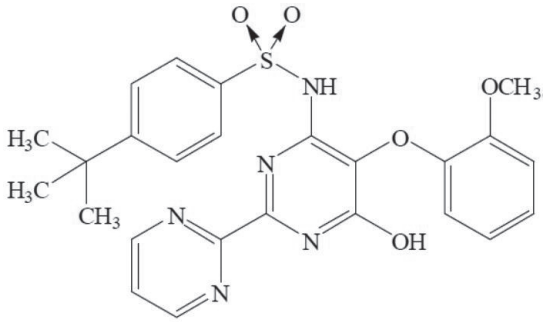
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある化合物は次の通りである。

化学式	構造式	起源
4-tert-Butyl-N-[6-hydroxy-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzenesulfonamide		分解物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

小児が容易に中身を取り出せないように、シート裏面のアルミフィルムの上に白色の保護フィルムを貼っている。

14. その他

（1）剤形

体重に合わせた用量調節が容易な、表面に十字の割線をいれ4分割が可能な錠剤である。

（2）味

ボセンタンは苦味をもつため、香料及び甘味料を添加した。

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患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及び安全性は確立していない。

5.2 小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。

5.3 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

〈解説〉

5.1 海外及び国内の小児PAH患者を対象とした臨床試験では、特発性PAH（原発性PH）、遺伝性PAH（家族性PAH）、先天性心疾患に伴うPAH患者がボセンタンの投与を受けたが、これら以外に分類されるPAH（薬物・毒物誘発性PAH、結合組織病に伴うPAH、エイズウイルス感染症に伴うPAH、門脈肺高血圧症に伴うPAH及び住血吸虫症に伴うPAH）を対象とした有効性及び安全性データはないため設定した。

5.2 国内外の臨床試験で検討された小児PAH患者の症例数は極めて少ないこと、小児PAH患者では成人よりも長期にわたって本剤を服用することが想定され、本剤の長期投与時の安全性情報は十分であるとはいえないこと等を考慮し、本剤の処方は小児のPAH治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われるべきと考えられるため設定した。

5.3 PAH治療に関する一般的注意事項として設定した。

3. 用法及び用量

通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は1回120mg、1日240mgとする。

（1）用法及び用量の解説

体重別の標準的な1回投与量の例は、下表のとおりである。

■体重別の標準的な1回投与量（例）

体重	1回投与量	錠剤数
4.0kg以上7.0kg未満	8mg	1/4錠
7.0kg以上11.0kg未満	16mg	2/4錠
11.0g以上15.0kg未満	24mg	3/4錠
15.0kg以上19.0kg未満	32mg	1錠
19.0kg以上23.0kg未満	40mg	1錠＋1/4錠
23.0kg以上27.0kg未満	48mg	1錠＋2/4錠
27.0kg以上31.0kg未満	56mg	1錠＋3/4錠
31.0kg以上35.0kg未満	64mg	2錠
35.0kg以上39.0kg未満	72mg	2錠＋1/4錠
39.0kg以上43.0kg未満	80mg	2錠＋2/4錠
43.0kg以上47.0kg未満	88mg	2錠＋3/4錠
47.0kg以上51.0kg未満	96mg	3錠
51.0kg以上55.0kg未満	104mg	3錠＋1/4錠
55.0kg以上59.0kg未満	112mg	3錠＋2/4錠
59.0kg以上	120mg	3錠＋3/4錠

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

7.2 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.、7.3、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]

AST/ALT値	投与法と肝機能検査の実施時期
＞3及び≦5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開[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、上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。

7.3 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.、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]

7.4 本剤とボセンタン水和物普通錠は生物学的に同等ではなく、本剤はボセンタン水和物普通錠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（本剤64mgのボセンタン水和物普通錠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 ボセンタン水和物普通錠から本剤への切り替えや本剤からボセンタン水和物普通錠への切り替えを行う場合、曝露量が変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

〈解説〉

7.1 国内外の臨床試験に組み入れられた1歳未満の小児PAH患者は少なく、有効性が十分に評価されたとまではいえないことから設定した。

7.2 トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。

7.3 トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。

7.4、7.5 本剤とボセンタン水和物普通錠（トラクリア®錠62.5mg）は生物学的に同等ではなく、本剤はボセンタン水和物普通錠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が変動することがある。互換使用は避け、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察が必要と考え設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外 第Ⅰ相 試験	AC-052-116	外国人 健康成人 16例			◎	オープンラベル クロスオーバー試験 ボセンタン既存製剤 vs ボセンタン小児用 製剤
海外 第Ⅲ相 試験	AC-052-356 (BREATHE3)	外国人 小児PAH患者 19例	◎	◎	◎	ボセンタン既存製剤 オープンラベル試験
海外 第Ⅲ相 試験	AC-052-365 (FUTURE1)	外国人 小児PAH患者 36例	◎	◎	◎	オープンラベル試験 2 mg/kg vs 4 mg/kg のPK比較
海外 第Ⅲ相 試験	AC-052-367 (FUTURE2)	外国人 小児PAH患者 36例	◎	◎		オープンラベル 長期投与試験 AC-052-365の継続試験
海外 第Ⅲ相 試験	AC-052-373 (FUTURE3)	外国人 小児PAH患者 64例	◎	◎	◎	オープンラベル試験 b.i.d. vs t.i.d.
国内 第Ⅲ相 試験	AC-052-377	日本人 小児PAH患者 6例	◎	◎	◎	オープンラベル試験
国内 第Ⅲ相 試験	AC-052-378	日本人 小児PAH患者 6例	◎	◎		オープンラベル 長期投与試験 AC-052-377の継続試験
海外 第Ⅲ相 試験	AC-052-391 (FUTURE4)	外国人新生児 遷延性肺高血 圧症患者23例		○		外国人新生児遷延性 肺高血圧に対する 二重盲検試験

◎：評価資料 ○：参考資料

(2) 臨床効果

1) 海外臨床試験

①ボセンタン水和物錠を用いた第Ⅲ相臨床試験[2] AC-052-356（BREATHE3）（海外データ）

外国人小児肺高血圧症患者を対象にボセンタン水和物錠を患者の体重に併せてボセンタンとして1回31.25mg、62.5mg又は125mgを1日1回又は2回12週間投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝19）。

その結果、肺血行動態パラメータを測定した17例における投与12週時のベースラインからの平均変化量は、肺血管抵抗係数で300 dyn・sec・m^2/cm^5低下し（p＝0.0026、paired signed-rank test）、平均肺動脈圧は8mmHg低下した（p＝0.0003、paired signed-rank test）。

■肺血行動態パラメータのベースラインからの変化量

	平均変化量	95%信頼区間
肺血管抵抗係数（dyn・sec・m^2/cm^5）	–300	–576, –24
平均肺動脈圧（mmHg）	–8.0	–12.2, –3.7
心係数（L/min/m^2）	0.50	–0.20, 1.21

注）本剤の小児肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は1回2mg/kgを1日2回である。

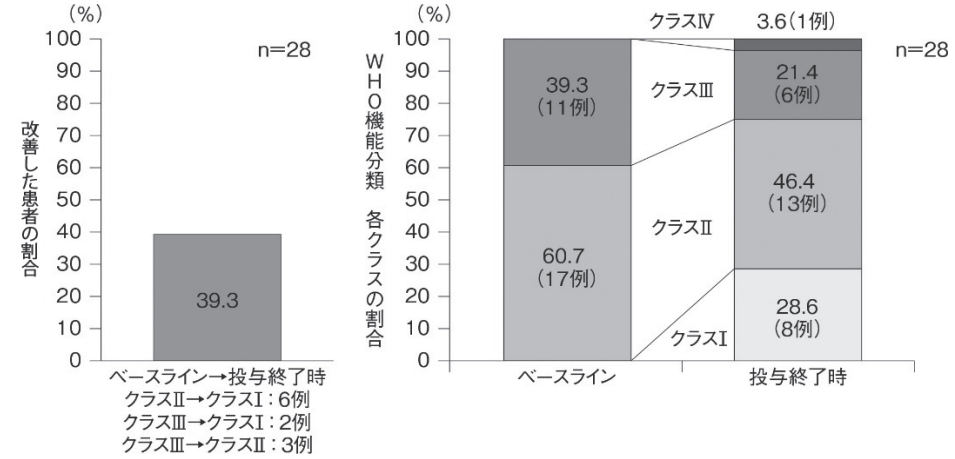
②本剤を用いた第Ⅲ相臨床試験（海外データ）

1）海外第Ⅲ相試験AC-052-365（FUTURE1）[3]、AC-052-367（FUTURE2）[4,5]

外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kg1日2回4週間投与後、4mg/kgに増量し12週まで投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝36）。その後継続試験を実施し、最大で約5年間（中央値：約2.3年）投与された。

その結果、死亡、移植又はPAH悪化による入院を発現しなかった小児患者のKaplan-Meierによる推定値は1年目で78.9%、3年目で73.6%であった。また、投与終了時のWHO機能分類（n＝28）は、39.3%が改善、53.6%が不変、悪化した症例は7.1%であった。副作用は41.7%（15/36例）に認められ、主な副作用は、腹痛11.1%（4/36例）、胸痛、頭痛及び鼻閉でそれぞれ8.3%（3/36例）であった。また、ASTが基準値上限の3倍以上、ALTが基準値上限の7倍以上に増加した患者が1例で認められた。

■WHO機能分類の変化



注）本剤の小児肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は1回2mg/kgを1日2回である。

2）海外第Ⅲ相試験AC-052-373（FUTURE3）[6)]
外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回又は3回、24週まで投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝64）。
その結果、 投与終了時のWHO機能分類は、1日2回投与群（n＝33） で21.2％が改善、75.8％が不変、3.0％が悪化であり、1日3回投与群（n＝31）で9.7％が改善、87.1％が不変、3.2％が悪化であった。副作用は1日2回投与群で9.1％（3/33例）、1日3回投与群で16.1％（5/31例）に認められ、主な副作用は血小板減少3.1％（2/64例）であった。

3）国内第Ⅲ相試験AC-052-377、AC-052-378[7)]
海外における臨床試験の結果を踏まえ、日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kg、1日2回12週間投与した際の有効性、薬物動態及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝6）。
その結果、投与12週時のベースラインからの肺血管抵抗係数（PVRI）の平均変化量±標準偏差は－4.0±258.6dyn・sec・m^2/cm^5（95％信頼区間：－275.4～267.4，p＝1.0000，Wilcoxonの符号付順位検定）であり、各症例の結果は下記（表）の通りであった。また、平均肺動脈圧及び心係数の平均変化量±標準偏差はそれぞれ－4.7±10.9mmHg（95％信頼区間：－16.1～6.8，p＝0.5625，Wilcoxonの符号付順位検定）、－0.40±0.71L/min/m^2（95％信頼区間：－1.15～0.35，p＝0.1875，Wilcoxonの符号付順位検定）であった。投与開始時に4歳以上であった症例（n＝4）におけるWHO機能分類は、ベースライン時では全例（4例）クラスⅡであったが、投与12週後においても全例クラスⅡであった。副作用は「血中リン増加」16.7％（1/6例）のみであった。
その後、全例引き続き継続試験として投与を継続したところ、24週においても全例クラスⅡであった。また、新たな副作用の発現も認められなかった。

■各症例のPVRIの推移

年齢（歳）	肺血管抵抗係数（dyn・sec・m^2/cm^5）	
	投与開始前	投与12週時
1	720	582
3	306	328
5	660	727
6	1200	1578
12	831	884
13	1729	1323

（3）臨床薬理試験

1）単回投与[8)]（海外データ）
外国人健康成人16例に本剤64mg（32mg錠を2錠）又はボセンタン水和物錠62.5mgを空腹時に単回経口投与した。ボセンタン水和物錠を単回経口投与した際、有害事象は発現しなかったが、本剤を単回経口投与した際には12.5％（2/16例）に3件の有害事象として頭痛2件及び下痢1件が発現した。頭痛2件は中等度、下痢は軽度であり、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。なお、いずれの有害事象も治験終了よりも前に消失した。また、治験期間中、多くの被験者で基準値を逸脱する臨床検査項目が散見されたが、臨床上問題となる変動はなかった。

注）本剤の小児肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は1回2mg/kgを1日2回である。

2）反復投与
「Ⅴ-5. 臨床成績（2）臨床効果 1）海外臨床試験 ② 及び 3）国内第Ⅲ相試験AC-052-377、AC-052-378」の項参照

(4) 探索的試験

1) 用量設定試験

①海外第Ⅲ相試験AC-052-365（FUTURE1）2mg/kg vs 4mg/kg[3]（外国人データ）

本剤の初期投与量（ボセンタンとして1回2mg/kg、4週間）投与時及び維持用量（ボセンタンとして1回4mg/kg、5～12週）投与時の血漿中濃度が測定できた外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者11例のデータを用い、薬物動態パラメータを比較したところ、ボセンタンの血漿中濃度は2mg/kg及び4mg/kgの両投与量で、いずれも投与3時間後（中央値）に最高血漿中濃度に達した。本剤1回2mg/kg投与時のAUC_{τ}は3577ng・h/mL、1回4mg/kg投与時のAUC_{τ}は3371ng・h/mLと類似しており、本剤を倍量投与しても血漿中濃度の増加はみられなかった。

投与量	n	C_{max}（ng/mL）	AUC_{τ}（ng·h/mL）	t_{max}（h）
2mg/kg 1日2回	11	583（354, 961）	3577（2294, 5577）	3.0（1.0 - 7.5）
4mg/kg 1日2回	11	649（444, 949）	3371（2344, 4849）	3.0（0.0 - 7.5）

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）
AUC_{τ}：1投与区間における血漿中濃度 - 時間曲線下面積
注）本剤の小児肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は1回2mg/kgを1日2回である。

②海外第III相試験AC-052-373（FUTURE3）1日2回投与 vs 1日3回投与[6]（外国人データ）

外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者33例に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回で、31例に1日3回で24週間投与した。その結果、体内動態に関しては、1日2回投与群（n＝31）と1日3回投与群（n＝27）の$AUC_{0\text{-}24}$はそれぞれ8535.4ng·h/mL、7275.1ng·h/mLでC_{max}はそれぞれ742.8ng/mL、527.9ng/mLであった。$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}の幾何平均比（1日3回投与/1日2回投与）は、それぞれ0.85（95％信頼区間：0.61～1.20）、0.71（95％信頼区間：0.48～1.05）で、1日の投与回数を2回から3回に増やしても、1日の血漿中ボセンタン濃度が増加することはなかった。また、安全性に関しては、副作用は1日2回投与群で9.1％（3/33例）、1日3回投与群で16.1％（5/31例）であり、主な副作用は血小板減少3.1％（2/64例）であった。なお、有効性に関しては、本剤投与終了時のWHO機能分類は1日2回投与群で21.2％（7/33例）（95％信頼区間：12.6～51.1）が改善、75.8％（25/33例）で変化なく、悪化した症例は3.0％（1/33例）（95％信頼区間：0.1～3.0）であり、1日3回投与群では9.7％（3/31例）（95％信頼区間：3.0～36.3）が改善、87.1％（27/31例）で変化なく、悪化した症例は3.2％（1/31例）（95％信頼区間：0.1～16.7）であった。

注）本剤の小児肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は1回2mg/kgを1日2回である。

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

「Ⅴ-5. 臨床成績（2）臨床効果 1）海外臨床試験 ② 及び 3）国内第Ⅲ相試験AC-052-377、AC-052-378」の項参照

(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）

■製造販売後臨床試験の概要［小児PAH、治験からの継続］

目的	小児PAH患者における本剤の長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、オープンラベル試験
実施期間	平成25年9月～平成28年3月※1
対象患者	国内第Ⅲ相試験を完了し、その継続試験である長期投与試験に参加した患者のうち、本剤の製造販売承認日時点で当該試験に参加している患者
用法・用量	ボセンタン1回2mg/kgを1日2回経口投与する。なお、1回120mgを超える用量は投与しないこととする。
観察期間	製造販売後臨床試験としては、製造販売承認から市販薬への切り替えまで
予定症例数	製造販売後臨床試験：3例
評価項目	安全性： ・治験薬/製造販売後臨床試験薬投与終了（中止）後30日までに発現した有害事象及び重篤な有害事象 等 有効性： ・ベースライン※2から投与12週ごとのWHO機能分類の変化
投与症例数	3例※3
安全性解析対象症例数	3例※3
有効性解析対象症例数	3例（1例※4）
備考	※1 承認前の長期投与試験の期間を含む。平成27年9月28日より製造販売後臨床試験に移行した。 ※2 ベースラインは、国内第Ⅲ相試験における治験薬の初回投与前直近に行った評価と定義した。 ※3 平成27年9月28日以降の製造販売後臨床試験に移行した症例数。 ※4 国内第Ⅲ相試験の投与開始時に4歳以上であったWHO機能分類の評価のあった症例数

＜安全性＞

本剤承認日（平成27年9月28日）以降に認められた副作用は血中リン増加1件であった。

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

安全性の結果は「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目　8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照

■特定使用成績調査の概要［小児PAH長期使用］

目的	使用実態下において、本剤を使用した15歳未満のPAH患者に対し、安全かつ有効に使用するための情報の検出又は確認を行う。
安全性検討事項	＜重要な特定されたリスク＞ ・肝機能障害 ・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 ・心不全、うっ血性心不全 ・肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫 ・薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP2C9、CYP3A4）） ＜重要な潜在的リスク＞ ・精巣障害及び男性不妊症（精子数減少） ＜重要な不足情報＞ ・低体重患者（40kg未満） ・肝機能障害患者 ・腎機能障害患者 ・長期投与における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での小児肺動脈性肺高血圧症に対する長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤を使用した15歳未満のPAH患者※
実施期間	平成28年1月～令和3年3月
目標症例数	125例（安全性解析対象として120例）
観察期間	本剤の投与開始から52週間
実施施設数	66施設
収集症例数	209例
安全性解析対象症例数	201例
有効性解析対象症例数	152例
備考	※契約締結日前に本剤を投与された患者を含む

＜有効性＞

有効性解析対象症例のうち、本剤投与52週後におけるWHO機能分類の評価がある107例の改善率※は15.9%（17/107例）、改善率+維持率※は93.5%（100/107例）、悪化率※は6.5%（7/107例）であった。

■WHO機能分類の評価（投与52週後）及び改善率

開始時	投与52週後のWHO機能分類				死亡	合計	改善率	改善率＋維持率	悪化率
	Class I	Class II	Class III	Class IV					
Class I	29	−	−	−	−	29	−	100%	0%
Class II	7	41	−	−	1	49	14.3%	98.0%	2.0%
Class III	3	3	10	−	2	18	33.3%	88.9%	11.1%
Class IV	1	3	−	3	4	11	36.4%	63.6%	36.4%
合計	40	47	10	3	7	107	15.9%	93.5%	6.5%

※肺高血圧症に対する本剤投与前後のWHO機能分類評価について、投与開始前と比較し1段階以上改善した症例を「改善」、変化がなかった症例を「不変」、1段階以上悪化した症例及び死亡した症例を「悪化」として、「改善」の症例の割合を「改善率」、「不変」の症例の割合を「維持率」、及び「悪化」の症例の割合を「悪化率」とした。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アンブリセンタン、マシテンタン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

1）ET_A及びET_B受容体への結合親和性（*in vitro*）[9)]

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^{125}I-ET-1、^{125}I-BQ-3020（ET_B受容体選択的作動薬）あるいは^{125}I-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^{125}I-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^{125}I-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*）[10)]

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0.3～3μMの濃度でET-1誘発血管収縮反応を競合的に拮抗し、そのpA_2*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～3μM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3～10μMの濃度でSarafotoxin S6c誘発血管収縮反応を競合的に拮抗し、そのpA_2は5.94±0.04であった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）ET-1誘発細胞増殖の阻害（*in vitro*）[11,12)]

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誘発細胞増殖を阻害した。

2）血管内皮機能に対する作用（ラット）[13)]

Wistar系雄性ラットの左頚動脈に血圧測定用カテーテルを、右頚静脈に薬物投与用のカテーテルを挿入した。ボセンタン（3mg/kg）又は生理食塩水（0.2mL）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。L-NAME累積投与量3mg/kg時の平均動脈圧の上昇率±標準誤差は、生理食塩液投与群では25±5%、ボセンタン投与群では13±3%であり、生理食塩液投与群と比較して、平均動脈圧上昇の抑制が認められた（n＝12、p<0.05、ANOVA）。

3）DOCA－食塩高血圧ラットに対する作用（ラット）[14)]

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。その結果、薬剤を含まない餌投与を行ったコントロール群（n＝11）では左室壁の厚さ/体重×100の平均値±標準誤差は0.67±0.06mm/gに対し、ボセンタン投与群（n＝11）では0.44±0.06mm/gで、左室壁肥厚の有意な低下が認められた（p＜0.01、Fischer's PLSD test）。

心内膜下の間質コラーゲン含量（%）及び血管周囲のコラーゲン総エリア面積（mm^2）について、それぞれの平均値±標準誤差は、コントロール群（n＝12）で、5.66±0.78%、0.64±0.11mm^2に対し、ボセンタン投与群（n＝11）では、4.27±0.37%、0.42±0.06mm^2で、有意な低下が認められた（それぞれp＜0.05、Fischer's PLSD test）。

4）肺高血圧動物モデルに対する作用（ラット）[15)]

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、薬剤を含まない餌を投与したプラセボ群（n＝6）の平均肺動脈圧平均値±標準誤差は40±2mmHgであったのに対して、ボセンタン（100mg/kg/日）混餌投与群（n＝5）では、25±1mmHgであった。プラセボ群と比較して、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（p<0.001、Newman-Keuls test）が、平均全身動脈圧には変化は認められなかった。

また、ボセンタン投与群では、プラセボ群と比較して、低酸素曝露で誘発した右心室心筋重量比の増大の抑制が認められ（p<0.05、Newman-Keuls test）、小肺動脈内壁の肥厚の抑制も認められた（p<0.01、Newman-Keuls test）。

5）肺線維症動物モデルに対する作用[16)]

ラットにブレオマイシン（1.5U）を気管から肺内に投与し、ボセンタンを100mg/kg/日の用量で28日間混餌投与した結果、薬剤を含まない餌を投与したコントロール群（n＝6）と比較して、ボセンタン投与群（n＝6）では、肺組織における結合組織の体積分率上昇の抑制が認められ（p＜0.05、unpaired t test）、また、気腔の体積分率低下の抑制も認められた（p＜0.05、unpaired t test）。

（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

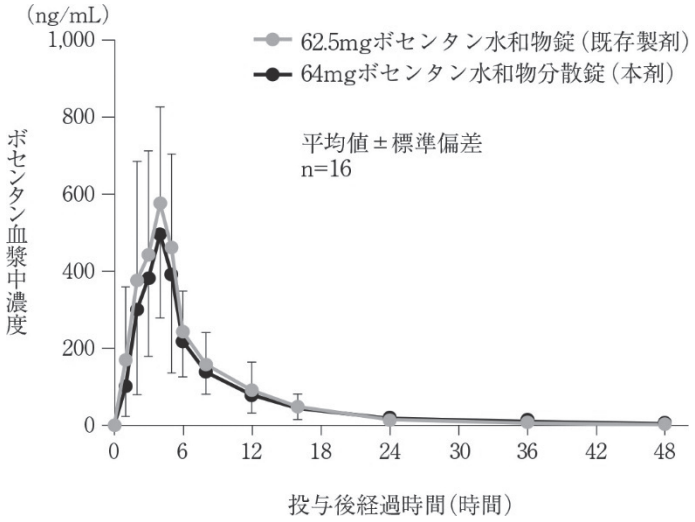
「Ⅶ -1. 血中濃度の推移・測定法（3）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与[8]（外国人成人データ）

健康成人16例に本剤64mg（32mg錠を2錠）又はボセンタン水和物錠62.5mg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、本剤の薬物動態パラメータのボセンタン水和物錠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。

■ボセンタンを単回投与したときの血漿中濃度推移



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

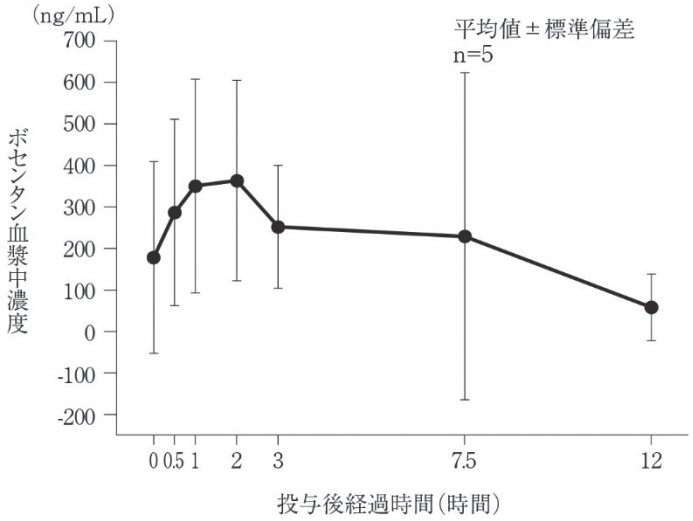
数値は幾何平均値（95％信頼区間）、t_{max}は中央値（最小値 - 最大値）

2）反復投与

①日本人データ[7)]

日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者5例に本剤を1回2mg/kg、1日2回12週間投与した時、ボセンタンのC_{max}の幾何平均は313.10ng/mL（95％信頼区間：119.3～821.4）、AUCτの幾何平均は1458.31ng･h/mL（95％信頼区間：554.7～3833.7）、t_{max}（中央値）は2時間であった。ボセンタンは赤血球中への移行性が低いことが確認されていることから、症例ごとの全血中薬物濃度と投与12週のヘマトクリット値（％）を用いて追加解析として血漿中薬物濃度推定を行ったところ、C_{max}の幾何平均は493.75ng/mL（95％信頼区間：187.4～1301.1）、AUC_{τ}の幾何平均は2299.74ng･h/mL（95％信頼区間：886.9～5963.2）であった。

■小児PAH患者に本剤を投与したときの血漿中濃度推移



投与量	n	C_{max}（ng/mL）	AUC_{τ}（ng･h/mL）	t_{max}（h）
2mg/kg 1日2回	5	493.75 （187.4 - 1301.1）	2299.74 （886.9 -5963.2）	2.00 （1.0 - 7.5）

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）
AUC_{τ}：1投与区間における血漿中濃度 - 時間曲線下面積
全血中のボセンタン濃度をヘマトクリット値で補正し、血漿中ボセンタン濃度を算出した。

②外国人データ

「Ⅴ-5. 臨床成績（4）探索的試験 1）用量設定試験」の項参照

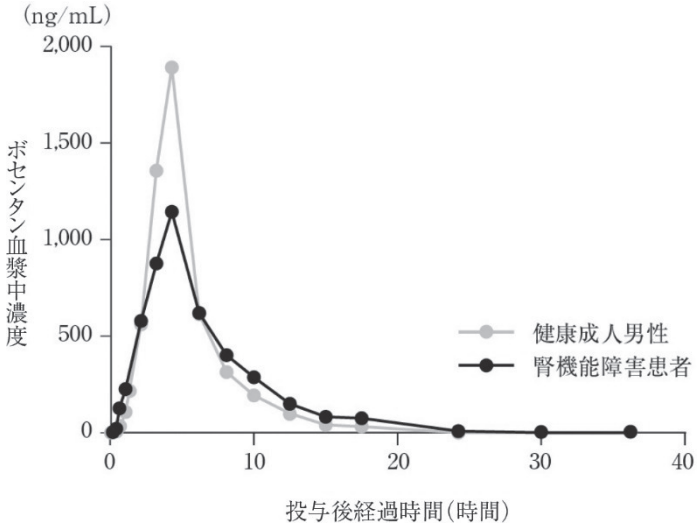
3）肺動脈性肺高血圧症患者における血漿中濃度推移

「Ⅶ -1. 血中濃度の推移・測定法（3）臨床試験で確認された血中濃度 2）反復投与」の項参照

4）腎機能障害患者における血漿中濃度推移（外国人データ）[17)]

成人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）にボセンタン水和物錠（ボセンタンとして125mg）を単回経口投与し、体内薬物動態を比較検討した。その結果、血漿中ボセンタン濃度は、腎機能障害患者と健康成人とも、投与後約4時間でC_{max}に達した。腎機能障害患者のC_{max}は健康成人男性に比べ約37％低かったが、消失半減期は両群とも5～6時間で、$AUC_{0-\infty}$も腎機能障害患者と健康成人男性で類似した数値を示した。

■腎機能障害患者及び健康成人における血漿中濃度推移



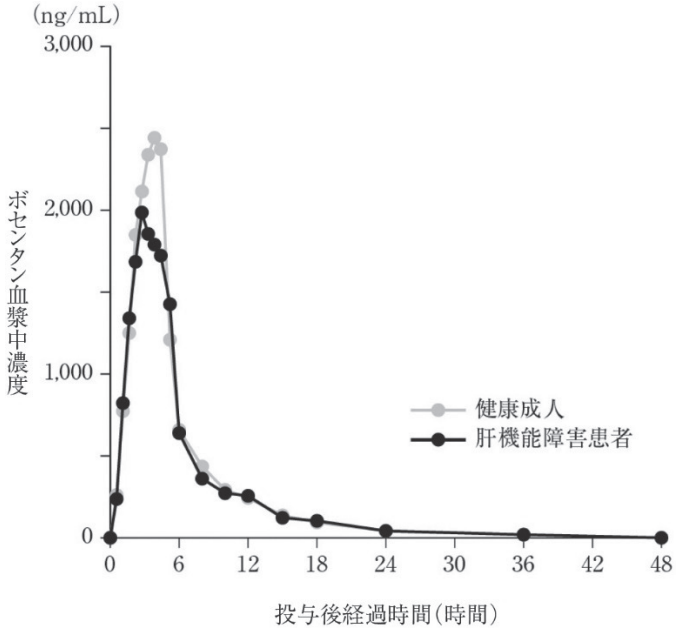
被験者群	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
健康成人男性 (n＝8)	1763 (1182, 2771)	7182 (5095, 10374)	6.01 (4.99, 7.26)
腎機能障害患者 (n＝8)	1112 (737, 1684)	6427 (3391, 11241)	5.12 (4.43, 5.95)

幾何平均値（95％信頼区間）

5）肝機能障害患者における血漿中濃度推移（外国人データ）[18)]

成人肝機能障害患者（Child-Pugh分類でA）と健康成人各8例（外国人）に、ボセンタン水和物錠（ボセンタンとして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



被験者群	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
肝機能障害患者 (n＝8)	1980 (1348, 2909)	10781 (8028, 14479)	6.4 (5.6, 7.3)
健康成人 (n＝8)	2534 (1968, 3263)	11957 (9062, 15776)	6.2 (4.9, 7.9)

幾何平均値（95％信頼区間）

（4）中毒域

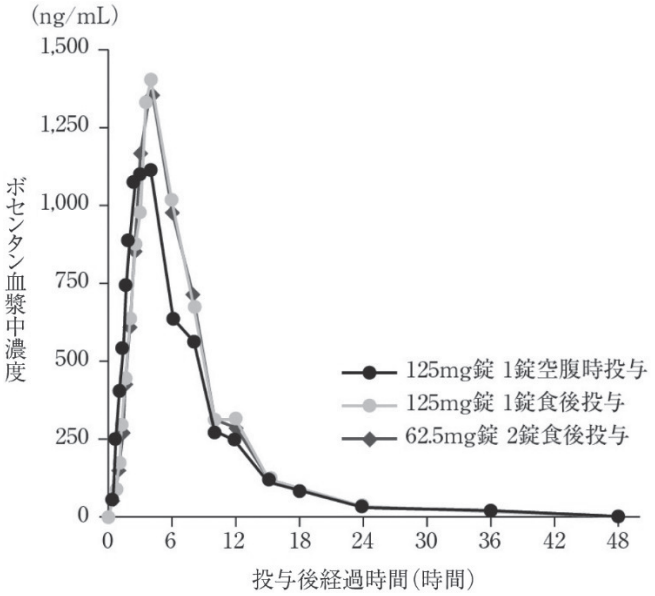
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）[19]

健康成人男性16例（外国人）に、ボセンタン水和物錠（ボセンタンとして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



投与方法	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
125mg錠 空腹時投与（n＝16）	1317 (1062, 1855)	7983 (6499, 11200)	5.38 (4.73, 6.44)
125mg錠 食後投与（n＝16）	1612 (1294, 2343)	8791 (6946, 12670)	5.19 (4.36, 6.80)
62.5mg錠 2錠食後投与（n＝16）	1573 (1321, 2024)	8926 (7251, 12240)	6.01 (5.06, 7.68)

幾何平均値（95％信頼区間）

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	**〈参考：外国人データ〉**[19,20] 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。
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	**〈参考：外国人データ〉**[20] 健康成人男性4例に［^{14}C］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。
(6) 分布容積	**〈参考：外国人データ〉**[20] 健康成人男性4例に［^{14}C］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。
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし **〈参考：*in vitro*〉**[21] 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＝28）は、0.211～21.94μg/mLの濃度範囲で約98％であった。
3. 吸収	該当資料なし **〈参考：ラット〉**[22,23] ラットに［^{14}C］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。
4. 分布	該当資料なし
(1) 血液ー脳関門通過性	〈参考：ラット〉[24] ラットに［^{14}C］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。
(2) 血液ー胎盤関門通過性	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：ラット〉**[24] 雌雄白色ラットに［^{14}C］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

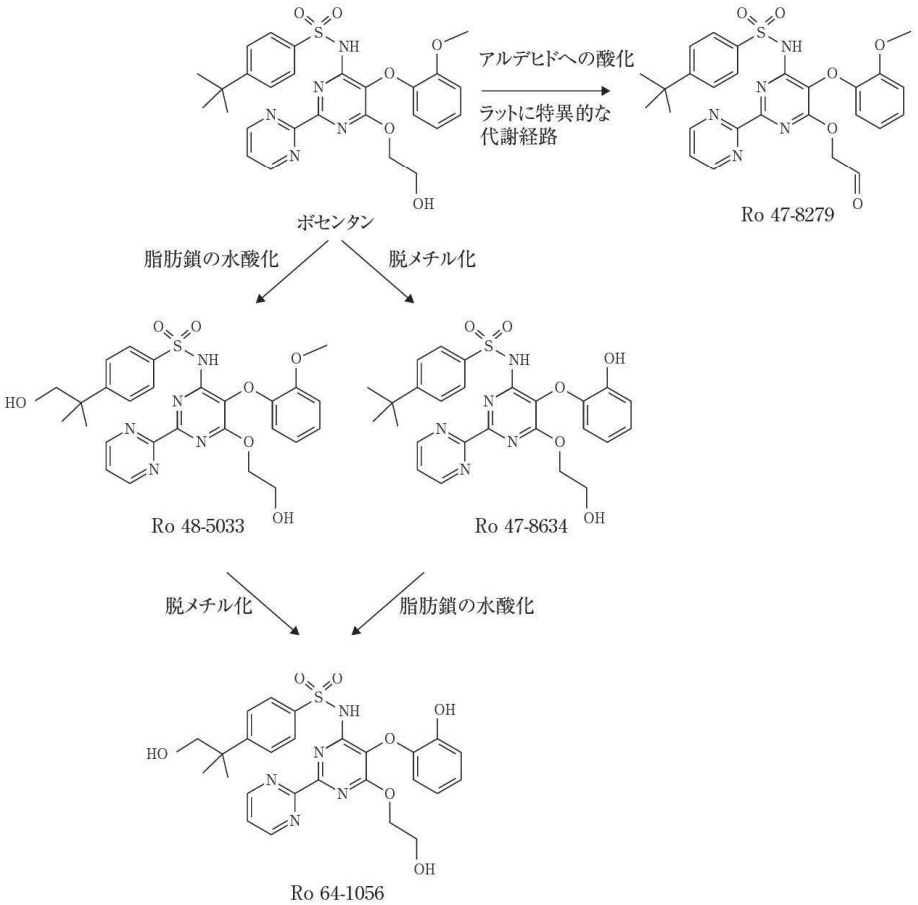
該当資料なし

〈参考：外国人データ〉[25)]

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［^{14}C］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（*in vitro*）[26)]

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) 代謝物活性の有無及び比率

該当資料なし

〈参考：*in vitro*〉[27)]

*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[28]

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％信頼区間）

6. 排泄[29]

（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［^{14}C］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［^{14}C］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。

■［^{14}C］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

［^{14}C］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[30]

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。[7.2、7.3、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]

〈解説〉

トラクリア®錠62.5mg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、国内臨床試験で38.1％、海外臨床試験で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％に認められたため設定した。

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〉

トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。

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

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.、7.2、7.3、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 本剤の投与を少なくとも8週間行ったにも拘らず、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。

8.4 ヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるので、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］

8.5 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。

〈解説〉
トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
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 対象疾患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。
8.4 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。
8.5 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。

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。

9.1.4 フェニルケトン尿症の患者

症状を増悪させるおそれがある。本剤は1錠中3.7mgのアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する。

〈解説〉
トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
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。
9.1.4 本剤はアスパルテームを含有するため、フェニルケトン尿症を増悪させるおそれがあることから設定した。

(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、7.2、7.3、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.、7.2、7.3、8.1、11.1.1参照]

〈解説〉
トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
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〉
トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
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〉
トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
本剤がラット胎児の催奇形性と関連すると考えられる報告があること、並びに米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。

(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〉
トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
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
低出生体重児又は新生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。

〈解説〉
小児を対象とした臨床試験において、低出生体重児及び新生児に対する使用経験がないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

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、ネオーラル）、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〉

トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。

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[56]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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、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（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）	血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。
PDE5阻害薬（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)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3)本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬（リトナビル等）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が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〉
トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
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[57]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[58]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[59]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[60]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）は、いずれの薬剤も薬理学的に血圧低下作用があり、本剤との併用により、血圧低下を助長することが考えられることから相互作用にその旨を記載した。
Ca拮抗薬については、CYP3A4で代謝されることから、ボセンタンのCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性があることから記載した。
PDE5阻害薬については本剤とシルデナフィルの相互作用を検討した臨床試験[61]において、併用開始後6日目のシルデナフィル及びボセンタンのC_{max}は、単独投与時と比較して、シルデナフィルは55％低下し、一方、ボセンタンは42％上昇したことが報告されている。したがって、PDE5阻害薬の併用により、PDF阻害薬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[62]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〉
国内小児臨床試験の安全性解析集団での因果関係を否定できない有害事象の発現割合を記載した。
海外小児臨床試験の小児用製剤を用いた3つの臨床試験（AC-052-365試験、AC-052-367試験、AC-052-373試験）の安全性解析集団（100例）での因果関係を否定できない有害事象の発現割合を記載した。副作用の詳細については、「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」に記載した。

(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.、7.2、7.3、8.1、9.3.2参照]

〈解説〉

トラクリア®錠62.5mg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。

11.1.2 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。[8.4参照]

〈解説〉

トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。

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

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

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〉

トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。

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[注1)]	10%未満[注1)]	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

注1)成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を含む。

〈解説〉

トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。

本剤及びボセンタン水和物錠の国内臨床試験、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、注意が必要を考えられるものを「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

ボセンタン分散錠を用いた外国人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験（FUTURE-1、FUTURE-2、FUTURE-3）の併合解析

評価対象例数	100例
副作用発現例数（%）	23例（23.0%）
副作用発現件数	61件

副作用一覧

副作用名		例数（%）
胃腸障害	腹痛	4（4.0%）
	上腹部痛	2（2.0%）
	嘔吐	2（2.0%）
	悪心	1（1.0%）
	食欲減退	1（1.0%）
	下痢	1（1.0%）
	変色歯	1（1.0%）
一般・全身障害及び投与部位の状態	胸痛	3（3.0%）
	無力症	2（2.0%）
	顔面浮腫	1（1.0%）
	疲労	1（1.0%）
神経系障害	頭痛	3（3.0%）
	浮動性めまい	1（1.0%）
	精神運動亢進	1（1.0%）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻閉	4（4.0%）
	鼻出血	1（1.0%）
	鼻乾燥	1（1.0%）
	肺動脈性肺高血圧症	1（1.0%）
	肺高血圧症	1（1.0%）
心臓障害	動悸	2（2.0%）
	チアノーゼ	1（1.0%）
臨床検査	血小板減少	2（2.0%）
	ヘマトクリット減少	2（2.0%）
	ヘモグロビン減少	2（2.0%）
	白血球減少	1（1.0%）
	AST増加	1（1.0%）
	ALT増加	1（1.0%）
	血中ビリルビン増加	1（1.0%）
	心電図QT延長	1（1.0%）
	心電図QRS延長	1（1.0%）
精神障害	攻撃性	1（1.0%）
	睡眠障害	1（1.0%）
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	1（1.0%）
	アレルギー性皮膚炎	1（1.0%）
	痂皮	1（1.0%）
血管障害	潮紅	3（3.0%）
眼障害	霧視	1（1.0%）
	アレルギー性結膜炎	1（1.0%）
肝胆道系障害	肝機能検査異常	1（1.0%）
	自己免疫性肝炎	1（1.0%）
感染症及び寄生虫症	上気道感染	1（1.0%）
代謝及び栄養障害	鉄欠乏	1（1.0%）

＜特定使用成績調査（長期使用）＞
安全性解析対象症例201例中15例（7.5%）に副作用が認められ、発現した副作用は貧血、赤血球増加症、肝機能異常及び頭痛各2例（1.0%）等であった。

製造販売後調査等における副作用・感染症発現状況

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	201
副作用等の発現症例数	15
副作用等の発現割合	7.46%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）
血液およびリンパ系障害	4（1.99%）
貧血	2（1.00%）
赤血球増加症	2（1.00%）
心臓障害	2（1.00%）
心不全	1（0.50%）
心肺停止	1（0.50%）
胃腸障害	3（1.49%）
下痢	1（0.50%）
胃炎	1（0.50%）
嘔吐	1（0.50%）
肝胆道系障害	3（1.49%）
肝機能異常	2（1.00%）
肝障害	1（0.50%）
臨床検査	4（1.99%）
心電図QT延長	1（0.50%）
国際標準比増加	1（0.50%）
好中球数減少	1（0.50%）
血小板数減少	1（0.50%）
代謝および栄養障害	2（1.00%）
代謝性アシドーシス	1（0.50%）
高アルカリホスファターゼ血症	1（0.50%）
神経系障害	3（1.49%）
頭痛	2（1.00%）
傾眠	1（0.50%）
腎および尿路障害	1（0.50%）
急性腎障害	1（0.50%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（0.50%）
急性呼吸不全	1（0.50%）
低酸素症	1（0.50%）
皮膚および皮下組織障害	1（0.50%）
紅斑	1（0.50%）
血管障害	1（0.50%）
循環虚脱	1（0.50%）

MedDRA/J version 24.0

重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況を下表に示す。

重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	201例	
安全性検討事項	重篤 発現症例数 （発現割合）	非重篤 発現症例数 （発現割合）
重要な特定されたリスク		
肝機能障害※1	1（0.5%）	2（1.0%）
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※2	2（1.0%）	2（1.0%）
心不全、うっ血性心不全※3	1（0.5%）	0
肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫※4	0	0
薬剤相互作用［薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP2C9、CYP3A4）］※5	0	0
重要な潜在的リスク		
精巣障害及び男性不妊症（精子数減少）※6	0	0

※1：薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）と下位のSMQ に該当するPT。ただし、肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）は除く。また、PT腹水、細菌感染腹水、胆汁性腹水、血性腹水は除く。

※2：造血障害による血球減少症（SMQ）に該当するPT。PT用語に「貧血」を含むPT。PT用語に「血小板減少症」又は「血小板減少性」を含むPT。

※3：心不全（SMQ）に該当するPT。ただし、PTに「肺水腫」を含むものは除く。

※4：有害事象又は治療歴（原疾患、合併症又は既往歴）に「肺静脈閉塞性疾患」、「肺静脈狭窄」、「静脈閉塞性疾患」、「肺静脈閉塞」のPTがあり、有害事象のPT用語に「肺水腫」を含むPT。

※5：HLT「相互作用」に該当するPT。

※6：生殖能障害（SMQ）に該当するPT。ただし、男性又は性別不明。

MedDRA/J version 24.0

重要な不足情報として収集した低体重患者（40kg未満）、肝機能障害患者及び腎機能障害患者はそれぞれ194例、10例及び10例であった。体重が40kg以上の患者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者はいずれも少数であり、各背景因子なしの患者との比較検討は症例数が少なく困難であったが、低体重患者（40kg未満）、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における新たなリスクは認められなかった。

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〉
トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
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
14.1.1 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。
14.1.2 本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されているため、PTPシートから取り出す際には、裏面の目印箇所から保護フィルムを剥がした後、ゆっくりと指の腹で錠剤を押し出すようにして取り出すよう指導すること。
14.1.3 本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、3ヵ月以内に使用すること。
14.2 薬剤投与時の注意
スプーン等に少量の水（錠剤を覆う程度の量）を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーン等に再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。本剤の分散には、水以外を使用しないこと。

〈解説〉
14.1.1、14.1.2 一般的な薬剤交付時の注意を記載した。本剤のPTPシートは小児の誤飲防止用であり、薬剤の取り出し方が一般のPTPシートとは異なるため、情報提供が必要と考え設定した。
14.1.3 分割後の本剤の残片の取り扱いについて情報提供が必要と考え設定した。なお、4分割後の製剤は、温度/相対湿度が25℃/60％及び30℃/75％の条件下で3ヵ月間安定であった[1)]。
14.2 本剤は分散錠であり、服用しやすいように少量の水に分散する必要があるため、服用時の注意事項として設定した。

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〉
トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
ボセンタン水和物錠の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〉
トラクリア®錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
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（*in vitro*）[31)]

各種受容体に対する結合親和性を選択的な放射性リガンドを用いたバインディングアッセイにより検討した結果、39種類の神経伝達物質、脳腸ペプチド、プロスタグランジン受容体及びイオンチャネルに対して、ボセンタンは10μM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10μMの濃度において約50％阻害した。

(3) 安全性薬理試験（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ）[32)]

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は認められなかった。ラットを用いた水・電解質代謝試験では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。

(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（ラット、イヌ）[33,34)]

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より多いことが示された。

(2) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）[35)-40)]

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、三燐酸塩の増加、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。
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、尿細管に黄褐色色素の増加がみられ、180mg/kg/日以上の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。

(3) 生殖発生毒性試験（ラット）[41)-43)]

ラット経口投与による受胎能試験（0，60，300，1500mg/kg/日）では、交尾率及び受胎率、雄の精巣重量、精子（数及び運動性）、雌の性周期、黄体数、着床数、胎児数、生存児数、死亡児数、着床前胚死亡率、着床後胚死亡率及び胎児体重に影響は認められなかった。出生前・出生後発生毒性試験（0，60，300，1500mg/kg/日）において、生後4日生存率は60mg/kg/日群で87.9％、300mg/kg/日群で63.5％、1500mg/kg/日群で22.9％であり、溶媒を投与した対照群で86.3％であったのに対して、300mg/kg/日並びに1500mg/kg/日群で有意な低下が認められた（p<0.001、Fisher's exact test）。ラットの胚・胎児毒性試験（0，60，300，1500mg/kg/日）においては、1500mg/kg/日群で内臓所見異常55/95例（主に口蓋裂）や骨格所見異常83/108例（鼓室輪を伴う翼状突起融合など）が見られ、溶媒を投与した対照群の内臓所見異常の数が0/101例、骨格所見異常の数が5/112例に対して有意な増加が認められた（p<0.001、Fisher's exact test）。

(4) その他の特殊毒性

1）遺伝毒性（*in vitro*）[44)-48)]

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（マウス、ラット）[49,50)]

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/日以上を投与した群の雄で肝臓腫瘤の増加が認められ、病理組織学的検査では、腫瘍性病変が肝細胞腺腫及び肝細胞癌として見られ、肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計発症数が450mg/kg/日投与群の雄で26/50例で、ボセンタンを含まない餌を投与した対照群の発症数10/50例と比較して有意に増加した（p<0.01、pairwise comparison）。雌マウスではこれらの腫瘍病変は観察されず、発現数が増加する腫瘍は認められなかった。ラットを用いた2年間の混餌投与がん原性試験（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合計発生数が18/50例で、ボセンタンを含まない餌を投与した対照群での発生数11/50例と比較して、有意な増加が認められた（p<0.01、pairwise comparison）。雌マウスではこれらの腫瘍病変は観察されず、発生数が増加する腫瘍は認められなかった。

3）抗原性試験（モルモット、マウス、イヌ）[51)-53)]

モルモットを用いた抗原性試験（1，3，30mg/animal）において、アジュバントと共に処置をした場合、30mg/animal群で免疫原性やアナフィラキシー誘発性が認められ、血清中抗体も陽性であったが、マウス（15，150，1500μg/animal）では認められなかった。イヌ（60，180，500mg/日）の52週間反復経口投与試験において、抗体陽性反応は認められなかった。

4）幼若ラットを用いた毒性試験（ラット）[54)]

4群の幼若ラットに生後4日目から69日目又は交尾（約84日目）までボセンタン0（溶媒）、15、45、135mg/kg/日を1日1回反復経口投与し検討した。ボセンタン45mg/kg/日以上を投与した群において、生後21日目に体重増加量の抑制、生後69日目には135mg/kg/日投与群の雌において摂餌量及び体重増加量の抑制が認められたが、一般状態、発育、学習、記憶、病理、組織学的所見及び生殖能に影響は認められなかった。また、成熟ラットと比較して、新たな毒性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®小児用分散錠32mg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) 薬局での取り扱いについて	該当しない
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	**14.1 薬剤交付時の注意** **14.1.1** 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。 **14.1.2** 本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されているため、PTPシートから取り出す際には、裏面の目印箇所から保護フィルムを剥がした後、ゆっくりと指の腹で錠剤を押し出すようにして取り出すよう指導すること。 **14.1.3** 本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、3ヵ月以内に使用すること。 「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 11．適用上の注意」の項参照 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	設定されていない
6. 包装	28錠［14錠（PTP）×2］
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®錠62.5mg、ボセンタン錠62.5mg「サワイ」、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：マシテンタン、アンブリセンタン、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、エポプロステノールナトリウム、ベラプロストナトリウム、トレプロスチニル、リオシグアト、イロプロスト、セレキシパグ
9. 国際誕生年月日	2001年11月20日（米国）
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	2015年9月28日 22700AMX01006000
11. 薬価基準収載年月日	2015年11月26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	該当しない
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日：2022年12月7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	6年1日（2015年9月28日～2021年9月28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	

厚生労働省 薬価基準収載医薬品コード	HOT（13桁）番号	レセプト電算コード
2190026X1028	1246452010101	622464501

17. 保険給付上の注意	該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1）社内資料：4分割品の安定性 （J9X0897）
2）Barst RJ, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2003；73：372-382（PMID：12709727） （J111488）
3）Beghetti M, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2009；68：948-955（PMID：20002090） （J111513）
4）Berger RM, et al.：Int J Cardiol. 2016；202：52-58（PMID：26386921） （J110687）
5）社内資料：ボセンタン分散錠を用いた外国人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験（FUTURE-2） （J9X0751）
6）社内資料：ボセンタン分散錠を用いた外国人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験（FUTURE3）（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2） （J9X0750）
7）社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2） （J9X0749）
8）Gutierrez MM, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2013；51：529-536（PMID：23611572） （J110351）
9）社内資料：ET_A及びET_B受容体への結合親和性（*in vitro*） （J9X0824）
10）Clozel M, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1994；270：228-235（PMID：8035319） （J111481）
11）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）
12）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）
13）Richard V, et al.：Circulation. 1995；91：771-775（PMID：7828305） （J110081）
14）Karam H, et al.：Cardiovascular Research. 1996；31：287-295（PMID：8730406） （J111478）
15）Chen SJ, et al.：J Appl Physiol. 1995；79：2122-2131（PMID：8847282） （J110080）
16）Park SH, et al.：Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：600-608（PMID：9279246） （J110079）
17）Dingemanse J, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2002；40：310-316（PMID：12139208） （J111495）
18）Van Giersbergen PLM, et al.：J Clin Pharmacol. 2003；43：15-22（PMID：12520623） （J111499）
19）Dingemanse J, et al.：J Clin Pharmacol. 2002；42：283-289（PMID：11865964） （J111498）
20）社内資料：^{14}C標識化合物における成績（吸収・分布） （J9X0792）
21）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）
22）社内資料：ラットにおける尿糞中排泄 （J9X0826）
23）社内資料：ラットにおける胆汁排泄 （J9X0827）
24）社内資料：ラットにおける組織内分布 （J9X0828）
25）社内資料：ヒトにおける成績 代謝・排泄 （J9X0794）
26）社内資料：ヒト肝ミクロソームにおける代謝に関与する酵素、CYP分子種の相互作用 （J9X0829）
27）社内資料：ヒトET_A及びET_B受容体への結合親和性 （J9X0830）
28）社内資料：日本人と白人における単回投与試験 （J9X0834）
29）Weber C, et al.：Drug Metab Disp. 1999；27：810-815（PMID：10383925） （J111465）
30）社内資料：トランスポーターに関する情報 （J9X0849）
31）社内資料：各種受容体に対する結合親和性 （J9X0832）
32）社内資料：安全性薬理試験 （J9X0833）

33）社内資料：ラット単回投与毒性試験 （J9X0796）
34）社内資料：イヌ単回投与毒性試験 （J9X0796）
35）社内資料：ラット4週間投与試験（強制経口投与） （J9X0797）
36）社内資料：ラット4週間投与試験（混餌投与） （J9X0798）
37）社内資料：ラット6ヵ月間投与試験 （J9X0799）
38）社内資料：イヌ4週間投与試験 （J9X0800）
39）社内資料：イヌ6ヵ月間投与試験 （J9X0801）
40）社内資料：イヌ12ヵ月間投与試験 （J9X0802）
41）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）
42）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）
43）社内資料：ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 （J9X0817）
44）社内資料：復帰突然変異試験 （J9X0803）
45）社内資料：ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 （J9X0804）
46）社内資料：V79細胞を用いる遺伝子突然変異試験 （J9X0805）
47）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）
48）社内資料：マウスにおける小核試験 （J9X0807）
49）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）
50）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）
51）社内資料：モルモットにおける抗原性試験 （J9X0818）
52）社内資料：マウスにおける抗原性試験 （J9X0819）
53）社内資料：イヌの血漿中抗体 （J9X0820）
54）社内資料：幼若ラットを用いた毒性試験 （J9X0821）
55）社内資料：トラクリア小児用分散錠32mgの製剤の安定性 （J901496）
56）Binet I, et al.：Kidney International. 2000；57：224-231（PMID：10620203）（J111494）
57）Weber C, et al.：J Clin Pharmacol. 1999；39：847-854（PMID：10434238） （J111497）
58）Van Giersbergen PLM, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53：589-595（PMID：12047483） （J111492）
59）Dingemanse J, et al.：Clin Pharmacokinet. 2003；42：293-301（PMID：12603176） （J111491）
60）Van Giersbergen PLM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2007；81：414-419（PMID：17251982） （J111489）
61）Burgess G, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2008；64：43-50（PMID：18040672） （J111490）
62）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®小児用製剤（分散錠32mg）は2020年7月時点で、EEA（European Economic Area）及び米国、スイス、メキシコ、ロシア、中国など37ヵ国で承認されている。

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り、外国での承認状況とは異なる。
［効能又は効果］
肺動脈性肺高血圧症
［用法及び用量］
通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は1回120mg、1日240mgとする。

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3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

米国添付文書の概要

販売名	Tracleer® 32 mg tablets for oral suspension
会社名	Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
承認年月	2017年9月
剤形・規格	32 mg tablets for oral suspension: clover-shaped, quadrisected, pale yellow to off-white tablets, debossed with identification marking “32” on the side opposite the quadrisection lines
効能又は効果	Tracleer is indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) (WHO Group 1): ・in pediatric patients aged 3 years and older with idiopathic or congenital PAH to improve pulmonary vascular resistance (PVR), which is expected to result in an improvement in exercise ability.
用法及び用量	

	Initial 4 weeks	Maintenance (after 4 weeks)
Patients ≤12 years of age		
≥4-8 kg	16 mg twice daily	16 mg twice daily
>8-16 kg	32 mg twice daily	32 mg twice daily
>16-24 kg	48 mg twice daily	48 mg twice daily
>24-40 kg	64 mg twice daily	64 mg twice daily

（2024年3月時点）

欧州添付文書の概要

販売名	Tracleer 32 mg dispersible tablets
会社名	Janssen-Cilag International N.V.
承認年月	2002年5月
剤形・規格	Each dispersible tablet contains 32 mg bosentan (as monohydrate). Pale yellow to off-white, clover-shape tablets, quadrisected on one side and debossed with “32” on the other side. The dispersible tablet can be divided into four equal parts.
効能又は効果	Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) to improve exercise capacity and symptoms in patients with WHO functional class III. Efficacy has been shown in: ・Primary (idiopathic and heritable) pulmonary arterial hypertension ・Pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma without significant interstitial pulmonary disease ・Pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger’s physiology Some improvements have also been shown in patients with pulmonary arterial hypertension WHO functional class II. Tracleer is also indicated to reduce the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis and ongoing digital ulcer disease.
用法及び用量	The dispersible tablets should be added to a little water on a spoon, and the liquid stirred to aid dissolution, before swallowing. A little more water should be added to the spoon and swallowed by the patient, to make sure all of the medicine has been administered. If possible, a glass of water should be taken to ensure that all the medicine has been ingested. If necessary, the dispersible tablet can be divided by breaking it along the lines cut into the surface. The dispersible tablet has been studied only in paediatric patients. A bioavailability comparison between dispersible tablets and film-coated tablets performed in adult subjects indicated lower exposure to bosentan with the dispersible tablet. Thus its use in adults should be reserved for patients who cannot take the film-coated tablet. <u>Pulmonary arterial hypertension</u> 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. <u>*Paediatric population*</u> Paediatric pharmacokinetic data have shown that bosentan plasma concentrations in children with PAH aged from 1 year to 15 years were on average lower than in adult patients and were not increased by increasing the dose of Tracleer above 2 mg/kg body weight or by increasing the dosing frequency from twice daily to three times daily. Increasing the dose or the dosing frequency will likely not result in additional clinical benefit. Based on these pharmacokinetic results, when used in children with PAH aged 1 year and older, the recommended starting and maintenance dose is 2 mg/kg morning and evening. In neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), the benefit of bosentan has not been shown in the standard-of-care treatment. No recommendation on a posology can be made.

（2024年3月時点）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

＜米国添付文書（2024年3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/m^2 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 （The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）	X（2024年3月時点）

〈参考：分類の概要〉

オーストラリアの分類:（The Australian categorisation system for prescribing medicines 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、米国添付文書の記載、オーストラリアの分類とは異なる。

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。

(2) 小児等への投与に関する情報

「Ⅻ. 参考資料　1. 主な外国での発売状況」の項参照

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) 粉砕	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

©Janssen Pharmaceutical K.K. 2016-2024