

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

エンドセリン受容体拮抗薬

トラクリア[®]小児用分散錠 32mg

Tracleer[®] 32mg dispersible tablets for pediatric

剤 型	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・重量	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 フリーダイヤル：0120-183-275 FAX：0120-275-831 (土・日・祝日・会社休日を除く) 医薬品情報サイト： www.janssenpro.jp

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

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

[IFの様式]

- ①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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	8
		3. 臨床成績	9
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 一般名	3	2. 薬理作用	14
3. 構造式又は示性式	3		
4. 分子式及び分子量	3	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	3	1. 血中濃度の推移・測定法	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	21
7. CAS 登録番号	3	3. 吸収	21
		4. 分布	21
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	22
1. 物理化学的性質	4	6. 排泄	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. トランスポーターに関する情報	23
3. 有効成分の確認試験法	5	8. 透析等による除去率	23
4. 有効成分の定量法	5		
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	24
1. 剤形	6	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
2. 製剤の組成	6	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 慎重投与内容とその理由	25
5. 調整法及び溶解後の安定性	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	7. 相互作用	27
7. 溶出性	7	8. 副作用	30
8. 生物学的試験法	7	9. 高齢者への投与	33
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	11. 小児等への投与	33
11. 力価	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
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		

目次

13. 過量投与	33	XI. 文献	
14. 適用上の注意	34	1. 引用文献	39
15. その他の注意	34	2. その他の参考文献	39
IX. 非臨床試験に関する項目		XII. 参考資料	
1. 薬理試験	35	1. 主な外国での発売状況	41
2. 毒性試験	35	2. 海外における臨床支援情報	42
X. 管理的事項に関する項目		XIII. 備考	
1. 規制区分	37	その他の関連資料	44
2. 有効期間又は使用期限	37		
3. 貯法・保存条件	37		
4. 薬剤取扱い上の注意点	37		
5. 承認条件等	37		
6. 包装	37		
7. 容器の材質	37		
8. 同一成分・同効薬	37		
9. 国際誕生年月日	37		
10. 製造販売承認年月日及び 承認番号	37		
11. 薬価基準収載年月日	37		
12. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	37		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	37		
14. 再審査期間	38		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38		
16. 各種コード	38		
17. 保険給付上の注意	38		

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・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2014年11月時点で、世界66ヵ国で承認されており、主に PAH を適応症として全世界で15万例以上の患者に使用されている。

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发出され、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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 日本初の乳児、幼児又は小児における肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬である。
国内及び海外で小児PAH患者を対象に臨床試験が実施され、安全性及び有効性が認められた。（p9～11、13）
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）
3. 日本人小児PAH患者において、肺血行動態が検討され、WHO機能分類の維持が認められた。
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投与12週後の肺血管抵抗係数（PVRI）がベースラインよりもわずかに低下した。また、投与24週後におけるWHO機能分類クラスⅡを維持した。（p11）

4. 国内臨床試験において、安全性解析対象例6例中1例（16.7%）に副作用が認められた。海外臨床試験において、安全性評価対象例100例中23例（23.0%）に副作用が認められた。

国内の小児肺動脈性肺高血圧症患者（1～13歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例6例中1例（16.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。

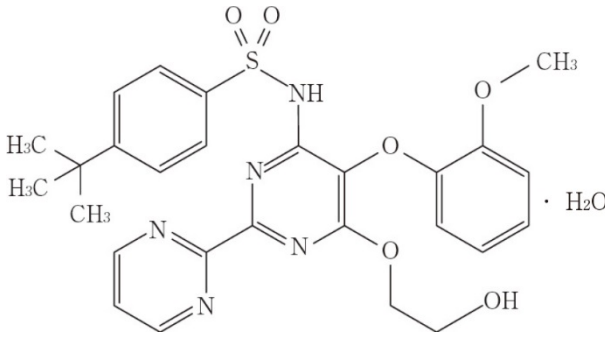
海外の小児肺動脈性肺高血圧症患者（0～11歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例100例中23例（23.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉4例（4.0%）、腹痛4例（4.0%）、胸痛3例（3.0%）、潮紅3例（3.0%）、頭痛3例（3.0%）であった（申請時）。

なお、重大な副作用として、重篤な肝機能障害（1.3%^{注1)}）、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、心不全、うっ血性心不全（頻度不明^{注2)}）等があらわれることがある。（p30～32）

注1) 成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内及び海外臨床試験成績より算出した。

注2) 自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。

Ⅱ. 名称に関する項目

- | | |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 販売名 | (1) 和名：トラクリア®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 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	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)


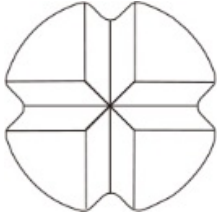

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：分散錠

規格、性状：表面に十字の割線、背面に 32 の刻印を有する白色の素錠である。

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

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. 調整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。

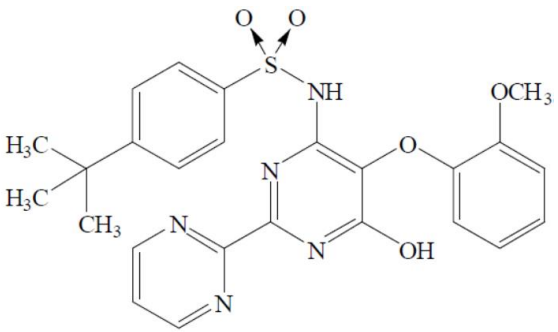
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性 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) 剤型
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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。
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。
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。

2. 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

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

ULN：基準値上限

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

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。
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）〔「薬物動態」の項参照〕。
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、曝露量の変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

3. 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	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	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	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	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	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¹⁾ (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・m²/cm⁵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・用量は1回2mg/kgを1日2回である。

1) Barst RJ, et al. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 372-382

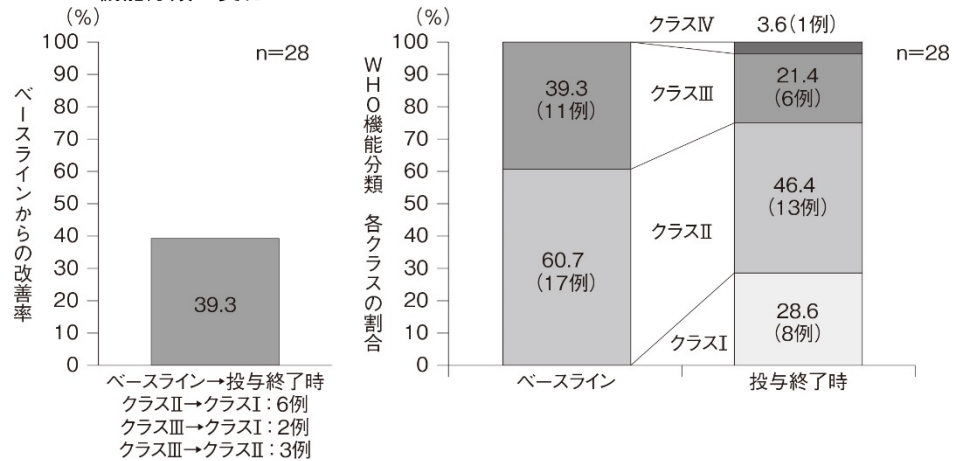
②本剤を用いた第Ⅲ相臨床試験²⁾⁻⁵⁾ (海外データ)

1) 試験 1

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 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・用量は 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回である。

2) Beghetti M, et al. Br J Clin Pharmacol 2009; 68: 948-955

3) Berger RM, et al. Int J Cardiol 2016; 202: 52-58

4) 承認申請時評価資料：社内資料

2) 試験 2

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。

5) 承認申請時評価資料：社内資料

2) 国内臨床試験⁶⁾

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 $-4.0 \pm 258.6 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2/\text{cm}^5$ 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 $-4.7 \pm 10.9 \text{ mmHg}$ 、 $-0.40 \pm 0.71 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ であった。投与開始時に4歳以上であった症例(n=4)における投与12週時のWHO機能分類は全例で不変であった。副作用は「血中リン増加」16.7%(1/6例)のみであった。各臨床検査値項目は、ベースラインと比べ治験薬投与期間を通して大きな変動を示さなかった。

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週まででWHO機能分類は全例クラスIIを維持しており、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

6) 承認申請時評価資料：社内資料

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与⁷⁾ (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・用量は1回2mg/kgを1日2回である。

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

2) 反復投与

「V-3. 臨床試験 (2) 臨床効果 1) 海外臨床試験 ② 及び 2) 国内臨床試験」の項参照

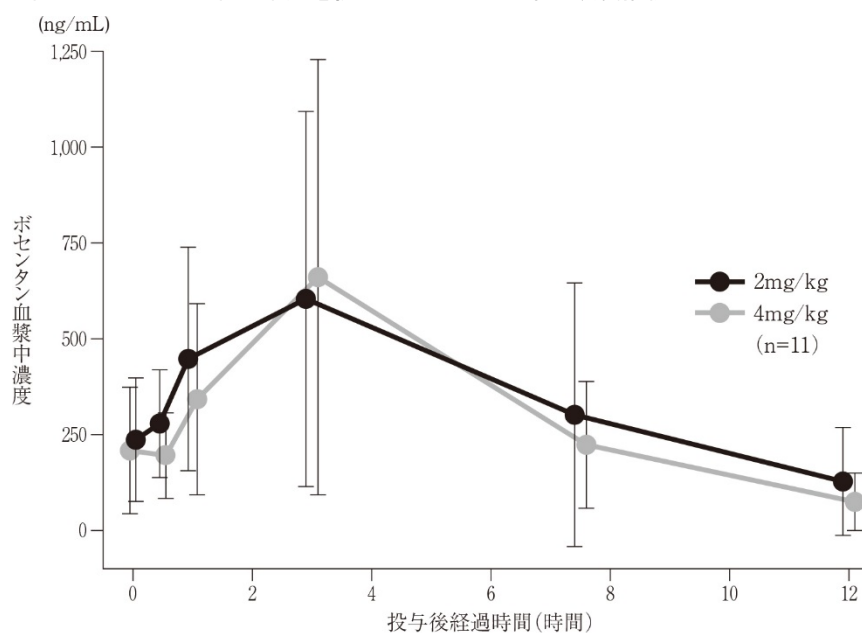
(4) 探索的試験

1) 用量設定試験

①2mg/kg vs 4mg/kg²⁾ (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、各投与量の血漿中濃度推移及び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推移は 2mg/kg 及び 4mg/kg の両投与量間で類似しており、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。

■外国人小児 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	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・用量は 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回である。

2) Beghetti M, et al. Br J Clin Pharmacol 2009; 68: 948-955

②1日2回投与 vs 1日3回投与⁵⁾ (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_{0-24} 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_{0-24} 、 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) 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) であり、1 日 3 回投与群では 9.7% (3/31 例) 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) 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・用量は 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回である。

5) 承認申請時評価資料: 社内資料

(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-3. 臨床試験 (2) 臨床効果 1) 海外臨床試験 ② 及び 2) 国内臨床試験」の項参照

(6) 治療的試験

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)

該当資料なし

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

承認条件

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

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*)⁸⁾

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。

8) 承認申請時評価資料：社内資料

2) ET_A 及び ET_B 受容体を介する作用試験 (*in vitro*)⁹⁾

① ET_A 受容体に対する作用

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

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

② ET_{B2} 受容体に対する作用

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

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ET-1 誘発細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)^{10)、11)}

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

10) 承認申請時評価資料：社内資料

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

2) 血管内皮機能の改善作用 (ラット)¹²⁾

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。

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

3) 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 (ラット)¹³⁾

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。

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

4) 肺高血圧動物モデルに対する作用 (ラット)¹⁴⁾

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。

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

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度
到達時間

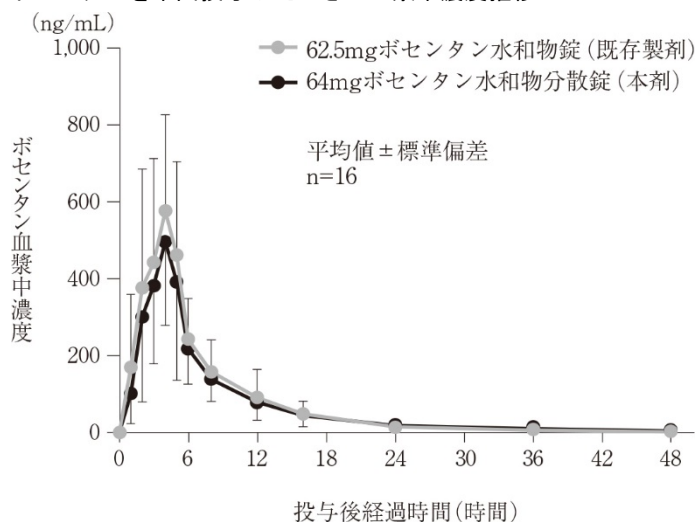
「VII -1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された
血中濃度

1) 単回投与⁷⁾ (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)

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

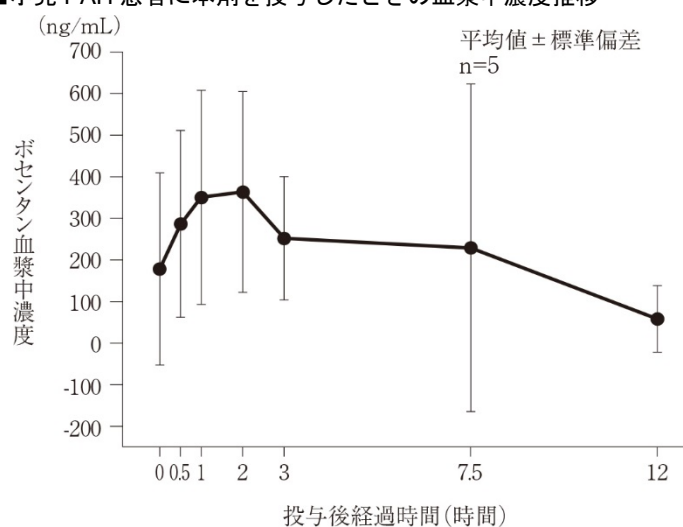
2) 反復投与

①日本人データ⁶⁾

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)、 AUC_{τ} 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。

6) 承認申請時評価資料: 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

②外国人データ

「V-3. 臨床試験 (4) 探索的試験 1) 用量設定試験」の項参照

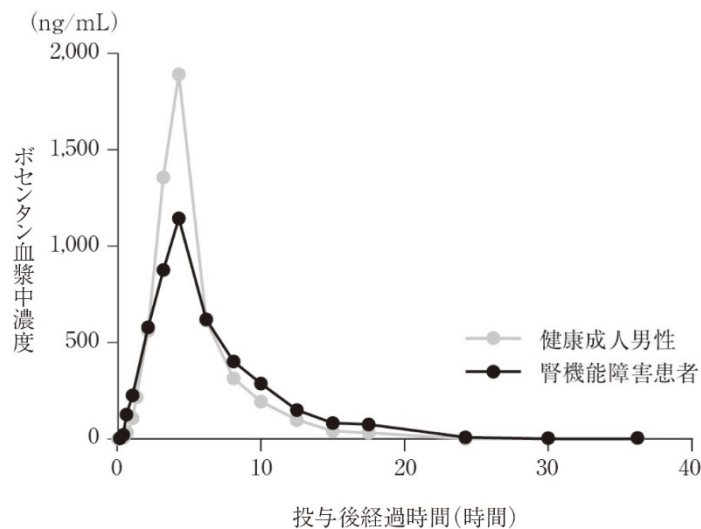
3) 肺動脈性肺高血圧症患者における血漿中濃度推移

「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) ¹⁵⁾

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-∞} 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-∞} (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)

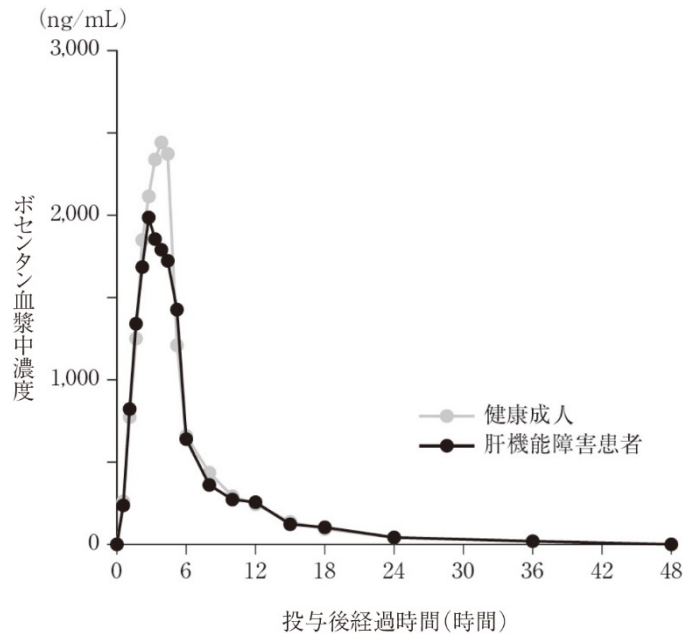
幾何平均値 (95%信頼区間)

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

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) ¹⁶⁾

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-∞} (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)

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

(4) 中毒域

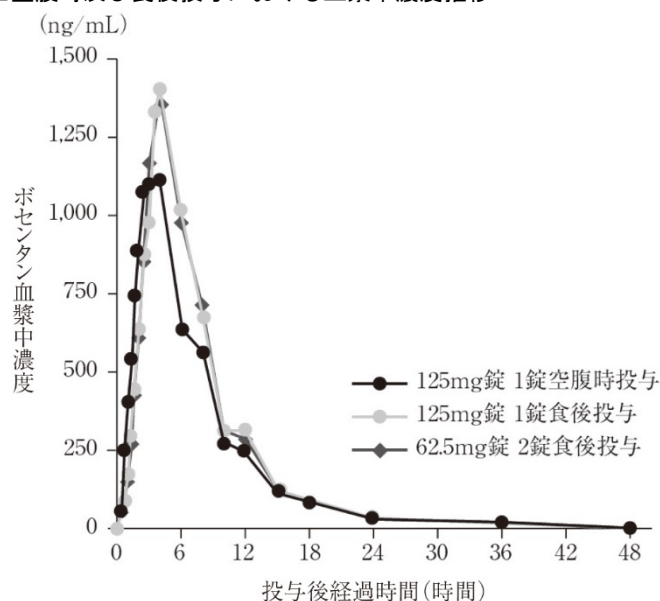
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)¹⁷⁾

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)

17) Dingemanse J, et al. J Clin Pharmacol 2002; 42: 283-289

2) 併用薬の影響

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

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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 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〉^{17) 18)} 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、食事の影響を受けない。</p> <p>17) Dingemans J, et al. J Clin Pharmacol 2002; 42: 283-289 18) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	<p>〈参考：外国人データ〉¹⁸⁾ 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> <p>18) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
(6) 分布容積	<p>〈参考：外国人データ〉¹⁸⁾ 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> <p>18) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
(7) 血漿蛋白結合率	<p>該当資料なし 〈参考：in vitro〉¹⁹⁾ 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> <p>19) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
3. 吸収	<p>該当資料なし 〈参考：ラット〉^{20) 21)} 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> <p>20) 21) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	<p>該当資料なし 〈参考：ラット〉²²⁾ 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> <p>22) 承認申請時評価資料：社内資料</p>
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	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	<p>該当資料なし 〈参考：ラット〉²²⁾ 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。</p> <p>22) 承認申請時評価資料：社内資料</p>

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

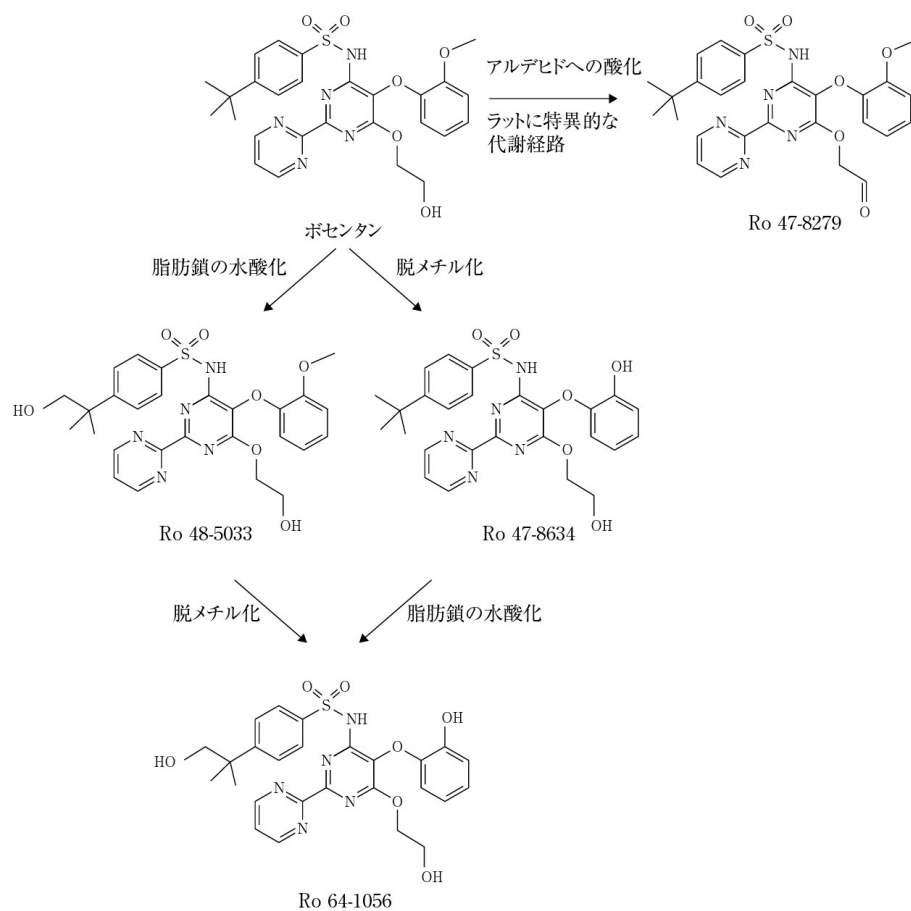
〈参考：外国人データ〉²³⁾

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。

23) 承認申請時評価資料：社内資料

■ 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*）²⁴⁾

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。

24) 承認申請時評価資料：社内資料

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物活性の有無及び比率

該当資料なし

〈参考：*in vitro*〉²⁵⁾

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。

25) 承認申請時評価資料：社内資料

(5) 活性代謝物の
速度論的パラメータ
26)

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)

26) 承認申請時評価資料：社内資料

6. 排泄²⁷⁾

(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。

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

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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

【警告】

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

〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

〈解説〉

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 (原則禁忌を含む)

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

〈解説〉

トラクリア[®]錠 62.5mg の添付文書を参考に設定した。

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

3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。
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。
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〉

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。
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。
3. PAH 治療に関する一般的留意事項として設定した。

4. 用法・用量に関連する
使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

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

- 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。
- 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）〔「薬物動態」の項参照〕。
- 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、曝露量の変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

＜解説＞

- 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。
- トラクリア錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
- トラクリア錠62.5mgの添付文書を参考に設定した。
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の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. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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〕
- 低血圧の患者〔血圧を一層低下させるおそれがある〕
- 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〕
- フェニルケトン尿症の患者〔症状を悪化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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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悪化させるおそれがあることから設定した。

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 妊娠可能な女性においては、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。

〈解説〉

トラクリア[®]錠 62.5mg の添付文書を参考に設定した。

- (1) 本剤と避妊薬（エストラジオール、ノルエチステロン等）との併用により、避妊薬の血中濃度が低下し、避妊薬の効果が十分に得られない可能性が考えられることから記載した。
- (2) 本剤が AST、ALT 値を上昇させることから、十分な注意喚起を行うとともに、症状があらわれた時に速やかに対処できるよう、米国及びヨーロッパの添付文書を参考に設定した。
- (3) 副作用又は妊娠が判明した際に、本剤を継続投与することによる副作用等の回復の遅延を避けるために設定した。また、併用薬が使用されている場合はその特性を考慮して中止する旨を記載した。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 重度の左心室機能不全を伴う肺動脈性肺高血圧症患者へ本剤を投与する場合は、体液貯留（体重増加など）が増悪する可能性を考慮し記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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

<解説>

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されていることから米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。

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

(2) 併用注意とその理由

[併用注意] (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。 そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール*、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
HMG-CoA還元酵素阻害薬 (シンバスタチン等)	本剤との併用により、シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。 また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。 そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
Ca拮抗薬	(1) 本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2) 本剤との併用により、Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (セントジョーンズワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロスタグランジン系薬物 (ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム)	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。
PDE5阻害薬 (クエン酸シルденаフィル、塩酸バルデナフィル、タダラフィル)	(1) 本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2) 本剤との併用により、PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3) 本剤との併用により、シルдена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дена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денаフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬 (リトナビル等)	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

*経口剤、注射剤は国内未発売

〈解説〉

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

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

フルコナゾールについては、ヨーロッパの添付文書を参考に記載した。

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

リファンピシンについては、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されており、併用により本剤の血中濃度が低下し効果が減弱するおそれがあることから記載した。

Ca 拮抗薬（ジヒドロピリジン系、ジルチアゼム、ベラパミル）、プロスタグランジン系薬物（ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム）及び PDE5 阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル、タダラフィル）は、いずれの薬剤も薬理的に血圧低下作用があり、本剤との併用により、血圧低下を助長することが考えられることから相互作用にその旨を記載した。

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

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

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

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

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

国内の小児肺動脈性肺高血圧症患者（1～13歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例6例中1例（16.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。

海外の小児肺動脈性肺高血圧症患者（0～11歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例100例中23例（23.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉4例（4.0%）、腹痛4例（4.0%）、胸痛3例（3.0%）、潮紅3例（3.0%）、頭痛3例（3.0%）であった（申請時）。

〈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（4）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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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]

〈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。

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

〈解説〉

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。

3) **心不全、うっ血性心不全**（頻度不明^{注2)}）：心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈解説〉

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。

注1) 成人および小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内及び海外臨床試験成績より算出した。

注2) 自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。

(3) その他の副作用

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 ^{注1)}	10%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、 血圧低下	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GT(GTP)上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	Al-P上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
代謝及び栄養障害			体液貯留

注1) 成人および小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内及び海外臨床試験成績より算出した。
注2) 自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。

〈解説〉

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、注意が必要と考えられるものを「その他の副作用」として記載した。

(4) 項目別副作用
発現頻度及び
臨床検査値異常一覧

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%)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
9. 高齢者への投与	該当せず
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<div data-bbox="480 629 1497 779" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形性が報告されている]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない]</p> </div> <p>〈解説〉 トラクリア錠 62.5mg の添付文書を参考に設定した。 (1) 本剤がラット胎児の催奇形性と関連すると考えられる報告があること、並びに米国及びヨーロッパの添付文書を参考に記載した。 (2) 本剤の乳汁中移行性について検討していないため記載した。</p>
11. 小児等への投与	<div data-bbox="480 1010 1497 1077" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児及び新生児に対する使用経験がない]</p> </div> <p>〈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。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
13. 過量投与	<div data-bbox="480 1335 1497 1361" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。</p> </div> <p>〈解説〉 トラクリア錠 62.5mg の添付文書を参考に設定した。 本剤の投与による重度の血圧低下は報告されていないが、重度の血圧低下を起こす可能性は否定できないことより設定した。</p>

14. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時
- 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報告されている]
 - 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。
- (2) 分割後
本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、3 ヶ月以内に使用すること。
- (3) 服用時
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〉

- (1) 1) 一般的な薬剤交付時の注意を記載した。
2) 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。
- (2) 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°C/60%及び 30°C/75%の条件下で 3 ヶ月間安定であった。
- (3) 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。

15. その他の注意

- (1) エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10 週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。
- (2) 海外において、ボセンタン水和物普通錠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。

- (1) ET_A 受容体拮抗薬の中に不可逆的な精巣への影響が認められている薬剤がある。本剤のヒトにおける精巣に対する影響は明らかになっていないが、その可能性は否定できないことから「その他の注意」に設定した。
- (2) 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 ヶ月を超える）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。

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*)²⁸⁾

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

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

28) 承認申請時評価資料：社内資料

(3) 安全性薬理試験 (マウス、ラット、 モルモット、 ウサギ、イヌ) 29)

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。

29) 承認申請時評価資料：社内資料

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (ラット、イヌ)³⁰⁾ 31)

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。

30) 31) 承認申請時評価資料：社内資料

(2) 反復投与毒性試験 (ラット、イヌ)³²⁾ -37)

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20mg/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、尿細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。

32)-37) 承認申請時評価資料：社内資料

(3) 生殖発生毒性試験
(ラット) ³⁸⁾⁻⁴²⁾

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後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。

38)-42) 承認申請時評価資料：社内資料

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性 (*in vitro*) ⁴³⁾⁻⁴⁷⁾

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。

43)-47) 承認申請時評価資料：社内資料

2) がん原性 (マウス) ^{48) 49)}

マウスを用いた2年間の混餌投与ががん原性試験（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。

48) 49) 承認申請時評価資料：社内資料

3) 抗原性試験 (モルモット、マウス、イヌ) ⁵⁰⁾⁻⁵²⁾

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ヵ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。

50)-52) 承認申請時評価資料：社内資料

4) 幼若ラットを用いた毒性試験 (ラット) ⁵³⁾

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。ボセンタンは生後4～20日目の離乳前において、主に高用量で体重増加量を抑制したが、一般状態、発育、病理/組織学的所見、生殖能などその他の評価項目には影響を及ぼさなかった。成熟ラットを用いた毒性試験と比較して、新たな標的臓器での毒性は認められなかった。

53) 承認申請時評価資料：社内資料

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：トラクリア*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. 有効期間又は使用期限	有効期間：5年（安定性試験結果に基づく）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1) 薬局での取り扱いについて	該当しない
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	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報告されている〕 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。 3) 本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、3 ヶ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 14. 適用上の注意」参照 患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
5. 承認条件等	・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
6. 包装	トラクリア*小児用分散錠 32mg：28 錠（14 錠×2）PTP
7. 容器の材質	該当資料なし
8. 同一成分・同効薬	同一成分：トラクリア*錠 62.5mg、ボセンタン錠 62.5mg「サワイ」、ボセンタン錠 62.5mg「タナベ」、ボセンタン錠 62.5mg「ファイザー」、ボセンタン錠 62.5mg「モチダ」、ボセンタン錠 62.5mg「DSEP」、ボセンタン錠 62.5mg「KN」、ボセンタン成人用 DS6.25%「モチダ」 同効薬：マシテンタン、アンプリセンタン、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
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・効果追加、
用法・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

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) Barst RJ, et al. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 372-382
- 2) Beghetti M, et al. Br J Clin Pharmacol 2009; 68: 948-955
- 3) Berger RM, et al. Int J Cardiol 2016; 202: 52-58
- 4) 承認申請時評価資料：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）
- 5) 承認申請時評価資料：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-3）
- 6) 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
- 7) Gutierrez MM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2013; 51: 529-536
- 8) 承認申請時評価資料：社内資料 ET_A及びET_B受容体への結合親和性（in vitro）
- 9) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 228-235.
- 10) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット血管平滑筋細胞を用いた検討
- 11) Park SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 600-608.
- 12) Richard V, et al. Circulation 1995; 91: 771-775.
- 13) Karam H, et al. Cardiovascular Research 1996; 31: 287-295.
- 14) Chen SJ, et al. J Appl Physiol 1995; 79: 2122-2131.
- 15) Dingemans J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 310-316
- 16) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003; 43: 15-22
- 17) Dingemans J, et al. J Clin Pharmacol 2002; 42: 283-289
- 18) 承認申請時評価資料：社内資料 ¹⁴C標識化合物における成績（吸収・分布）
- 19) 承認申請時評価資料：社内資料 ボセンタンの血漿蛋白結合率
- 20) 承認申請時評価資料：社内資料 動物における成績 吸収
- 21) 承認申請時評価資料：社内資料 動物における成績 排泄
- 22) 承認申請時評価資料：社内資料 動物における成績 分布
- 23) 承認申請時評価資料：社内資料 ヒトにおける成績 代謝・排泄
- 24) 承認申請時評価資料：社内資料 ヒトにおける成績 薬物相互作用
- 25) 承認申請時評価資料：社内資料 ヒトET_A及びET_B受容体への結合親和性
- 26) 承認申請時評価資料：社内資料 日本人と白人における単回投与試験
- 27) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999; 27: 810-815.
- 28) 承認申請時評価資料：社内資料 各種受容体に対する結合親和性
- 29) 承認申請時評価資料：社内資料 安全性薬理試験
- 30) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット単回投与毒性試験
- 31) 承認申請時評価資料：社内資料 イヌ単回投与毒性試験
- 32) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット4週間投与試験（強制経口投与）
- 33) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット4週間投与試験（混餌投与）
- 34) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット6ヵ月間投与試験
- 35) 承認申請時評価資料：社内資料 イヌ4週間投与試験
- 36) 承認申請時評価資料：社内資料 イヌ6ヵ月間投与試験
- 37) 承認申請時評価資料：社内資料 イヌ12ヵ月間投与試験
- 38) 承認申請時評価資料：社内資料 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 39) 承認申請時評価資料：社内資料 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験
- 40) 承認申請時評価資料：社内資料 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（追加試験）
- 41) 承認申請時評価資料：社内資料 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（同腹児交換試験）
- 42) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験
- 43) 承認申請時評価資料：社内資料 復帰突然変異試験
- 44) 承認申請時評価資料：社内資料 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

- 45) 承認申請時評価資料：社内資料 V79細胞を用いる遺伝子突然変異試験
- 46) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット肝細胞を用いるin vitro不定期DNA合成（UDS）試験
- 47) 承認申請時評価資料：社内資料 マウスにおける小核試験
- 48) 承認申請時評価資料：社内資料 マウスにおける2年間混餌投与におけるがん原性試験
- 49) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットにおける2年間固形混餌投与によるがん原性試験
- 50) 承認申請時評価資料：社内資料 モルモットにおける抗原性試験
- 51) 承認申請時評価資料：社内資料 マウスにおける抗原性試験
- 52) 承認申請時評価資料：社内資料 イヌの血漿中抗体
- 53) 承認申請時評価資料：社内資料 幼若ラットを用いた毒性試験

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 2015 年 3 月時点で、EU 諸国及びスイス、メキシコの 2 カ国で承認されている。

外国における承認状況（2015 年 3 月 16 日現在）

国名	承認日	適応
EU	2009年7月1日	肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ-Ⅲ）
スイス	2010年7月21日	肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ-Ⅳ）
メキシコ	2015年2月20日	肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ-Ⅳ）

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。

欧州の添付文書（2012 年 5 月作成）の概要

販売名	Tracleer 32 mg dispersible tablets
会社名	Actelion Registration Ltd
承認年月	2009年7月
剤形・規格	含量：1錠中ボセンタン32mgを含有する（ボセンタン水和物として） 剤型：薄黄色～オフホワイト、クローバー型錠剤、片面に四分割線があり、反対の面に“32”の刻印。分散錠は四等分することができる。
効能又は効果	WHO機能分類クラスⅢの症状を有する患者における運動機能及び症状の改善を目的とした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療。有効性は以下の疾患で示されている。 ・原発性（特発性及び遺伝性）肺動脈性肺高血圧症 ・重大な間質性肺疾患を有しない強皮症に続発する肺動脈性肺高血圧症 ・先天性体肺短絡及びアイゼンメンゲル症候群に伴う肺動脈性肺高血圧症 WHO機能分類クラスⅡの症状を有する肺動脈性肺高血圧の患者の一部でも改善が認められている。 Tracleerには手指潰瘍を有する全身性強皮症患者において、新規手指潰瘍の発現を低下させる効果も示されている。
用法及び用量	小児の薬物動態データから、肺動脈性肺高血圧症を有する1～15歳の小児におけるボセンタンの平均血漿中濃度は成人患者より低く、2mg/kg（体重）を上回る用量に増量、又は投与回数を1日2回から1日3回に増やしても、血漿中濃度は上昇しないことが示されている。用量または投与回数を増やすことによって、さらに臨床上のベネフィットが得られる可能性は低いと考えられる。 これらの薬物動態試験の結果から、肺動脈性肺高血圧症を有する1歳以上の小児に使用する場合、推奨される開始用量及び維持用量は朝夕の2mg/kg投与とする。

米国の添付文書（2017年9月作成）の概要

販売名	Tracleer® 32 mg tablets for oral suspension		
会社名	Actelion Registration Ltd.		
承認年月	2017年9月		
剤形・規格	含量：1錠中ボセンタン一水和物33.045mgを含有する（無水ボセンタン32mgと等量） 剤形：クローバー型、四等分線があり、薄黄色～オフホワイト、四等分線の反対の面に“32”の刻印がある。		
効能又は効果	Tracleer® 32mgは、肺動脈性肺高血圧症（PAH）（WHOグループ1）のうち、特発性又は遺伝性PAHを有する3歳以上の小児患者における、運動機能の改善を目的とした治療に適用する。		
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

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）

<米国の添付文書(2020年6月時点)>

Pregnancy

Risk Summary

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

Data

Animal Data

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

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	X (2012年7月)

〈参考：分類の概要〉

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

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

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

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形性が報告されている〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕

(2) 小児等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

その他の関連資料

特になし

