

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

ボセンタン成人用DS 6.25%「モチダ」

Bosentan DS 6.25% MOCHIDA

(ボセンタン水和物ドライシロップ)

剤形	ドライシロップ剤
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	1g中 ボセンタン水和物 64.541mg (ボセンタンとして62.5mg)
一般名	和名：ボセンタン水和物（JAN） 洋名：Bosentan Hydrate（JAN） bosentan（INN）
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：2016年 8月15日 薬価基準収載年月日：2016年12月 9日 発売年月日：2017年 3月 1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬販売株式会社 販 売：持田製薬株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.mochida.co.jp/dis/index.html

本IFは2020年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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/>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るべきである。

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
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名.....	2
2. 一般名.....	2
3. 構造式又は示性式.....	2
4. 分子式及び分子量.....	2
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	4
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.....	4
3. 有効成分の確認試験法.....	4
4. 有効成分の定量法.....	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成.....	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
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）	6
7. 溶出性.....	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	6
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	8
1. 効能又は効果.....	8
2. 用法及び用量.....	8
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10

Ⅶ. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	12
4. 分布	13
5. 代謝	13
6. 排泄	13
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7. 相互作用	16
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	21
16. その他	21
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	22
1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	22
Ⅹ. 管理的事項に関する項目	23
1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24
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	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	24

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	24
16. 各種コード.....	24
17. 保険給付上の注意.....	24
X I. 文献	25
1. 引用文献.....	25
2. その他の参考文献.....	25
X II. 参考資料	26
1. 主な外国での発売状況.....	26
2. 海外における臨床支援情報.....	26
X III. 備考	33
1. その他の関連資料.....	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボセンタンは ET_A 及び ET_B 受容体の両方に拮抗するデュアルエンドセリン受容体拮抗薬であり、肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）の効能・効果で、本邦では平成 17 年に上市されている。

ボセンタン成人用 DS 6.25%「モチダ」は後発医薬品として開発を企画し、薬発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき規格及び試験方法を設定、長期保存試験、加速試験、生物学的同等性試験を実施した。ボセンタン成人用 DS 6.25%「モチダ」は 2016 年 8 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ボセンタン成人用 DS 6.25%「モチダ」は、肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）の効能・効果を持つ。
- (2) ET_A 及び ET_B 受容体の両方に拮抗するデュアルエンドセリン受容体拮抗薬である。
- (3) ボセンタン成人用 DS 6.25%「モチダ」は、用量調整を考慮しドライシロップ化している。
- (4) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
重大な副作用として、重篤な肝機能障害、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、心不全、うっ血性心不全があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボセンタン成人用 DS 6.25% 「モチダ」

(2) 洋名

Bosentan DS 6.25% MOCHIDA

(3) 名称の由来

一般名による

(一般名+剤形+含量+「社名」)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ボセンタン水和物 (JAN)

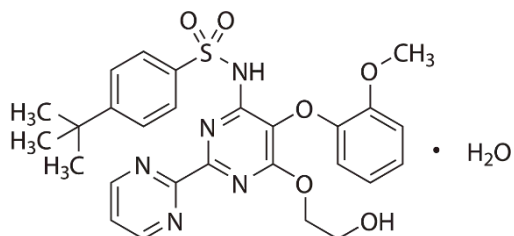
(2) 洋名 (命名法)

Bosentan Hydrate (JAN) bosentan (INN)

(3) ステム (Stem)

エンドセリン受容体拮抗薬：-entan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₂₉N₅O₆S · H₂O

分子量：569.63

5. 化学名 (命名法)

4-(1,1-Dimethylethyl)-*N*[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl] benzenesulfonamide monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

K12J1

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～淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

ボセンタン水和物は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ボセンタン成人用 DS 6.25% 「モチダ」
色調・剤形	白色の顆粒のドライシロップ剤

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(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

1g 中にボセンタン水和物 64.541mg（ボセンタンとして 62.5mg）を含有

(2) 添加物

白糖、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

(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

長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、2 年間）及び加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、「安定性データの評価に関連するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603004 号医薬局審査管理課長通知）により、ボセンタン成人用 DS 6.25%「モチダ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された^{1,2)}。

	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ポリエチレン瓶+ポリエチレンキャップ+乾燥剤（密栓）	25℃ 60%RH	2 年間	各測定項目に変化を認めず
加速試験	ポリエチレン瓶+ポリエチレンキャップ+乾燥剤（密栓）	40℃ 75%RH	6 ヶ月	各測定項目に変化を認めず

試験項目：性状、確認試験、溶出性、定量法

5. 調製法及び溶解後の安定性

ドライシロップ製剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁後は速やかに使用すること。

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

平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 4「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、種々の試験条件で溶出性を比較検討し、溶出挙動の類似性を評価した結果、溶出挙動は類似であると判断された³⁾。

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

紫外可視吸光度測定法

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

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

（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結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。
- （2）本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の可否を検討すること。

2. 用法及び用量

用時懸濁し、通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして1回 62.5mg（ドライシロップとして1g）を1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして1回 125mg（ドライシロップとして2g）を1日2回朝夕食後に経口投与する。

なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日 250mg（ドライシロップとして4g）までとする。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

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

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

ULN：基準値上限

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

2. AST、ALT値の上昇が肝障害の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状（関節痛、筋痛、発熱）などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の2倍以上の場合は投与を中止すること。
3. 体重40kg未満の患者では忍容性を考慮し、投与5週目以降もボセンタンとして1回 62.5mg（ドライシロップとして1g）を1日2回朝夕食後に経口投与することを考慮するなど、増量は慎重に検討すること。
4. 本剤とボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）は生物学的に同等ではなく、ボセンタン水和物分散錠は本剤と比較してバイオアベイラビリティが低いため、互換使用を行わないこと。
5. 本剤からボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）への切り替えやボセンタン水和物分散錠から本剤への切り替えを行う場合、曝露量の変動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

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンブリセンタン、マシテンタン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エンドセリン-1 (ET-1) は強力な肺血管攣縮物質である。ET-1 は、主に ET_A 受容体を介して血管平滑筋 (VSM) 細胞を攣縮させ、増殖を引き起こす。ET_B 受容体は内皮細胞からの VSM の弛緩因子であるプロスタサイクリンと一酸化窒素の放出を介在する。正常の肺動脈では VSM の攣縮と弛緩の影響が均衡しているが、肺動脈性肺高血圧症では ET-1 の産生量が増加しており、VSM の均衡が攣縮および増殖の方向へ傾く。ボセンタンはエンドセリン受容体拮抗薬であり、ET_A 及び ET_B 受容体両方を拮抗することでその均衡を回復させる⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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. (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

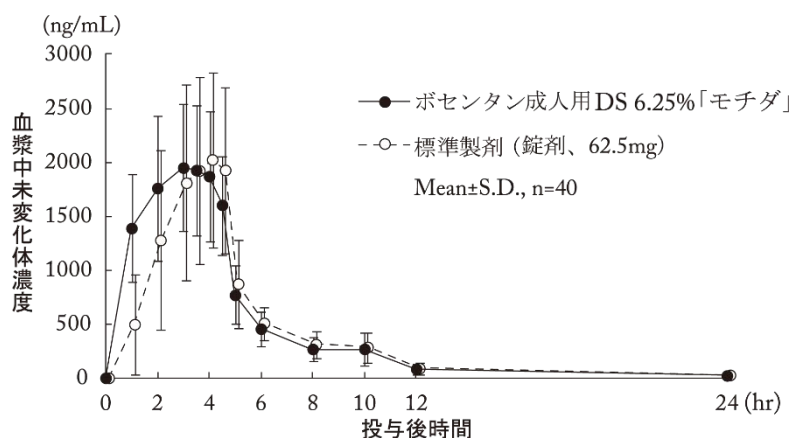
平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に従い、本剤と標準製剤の生物学的同等性試験を実施した。

ボセンタン成人用 DS 6.25%「モチダ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1g 又は 1 錠（ボセンタンとして 62.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ボセンタン成人用 DS 6.25%「モチ ダ」	10351±2858	2106±695	3.30±0.88	3.97±0.78
標準製剤 (錠剤、62.5mg)	9470±3307	2259±853	3.71±0.78	4.34±1.22

(Mean±S.D., n=40)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
「VIII-10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照
- (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

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種
主に薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4）で代謝される。
（「VIII-7. 相互作用」の項参照）
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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）

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V-1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。（「禁忌」、「相互作用」及び「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）
- (2) 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照）
- (3) 副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。（「慎重投与」及び「相互作用」の項参照）
- (4) 本剤の投与を少なくとも8週間（目標投与量に達してから最低4週間投与）行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。
- (5) 本剤の投与によりヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。
- (6) 本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。
- (7) 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者に本剤を投与する場合、体液貯留の徴候（例えば体重の増加）に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン サンディミュン ネオーラル 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。

(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。

*経口剤、注射剤は国内未発売

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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5 阻害薬 クエン酸シルデナ フィル 塩酸バルデナフィル タダラフィル	(1) 本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2) 本剤との併用により、PDE5 阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3) 本剤との併用により、シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤の CYP3A4 誘導作用により、この酵素で代謝される PDE5 阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3) 本剤の CYP3A4 誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV 感染症治療薬 リトナビル 等	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

1) 重篤な肝機能障害

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

2) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血

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）

3) 心不全、うっ血性心不全

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。

(3) その他の副作用

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

	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 (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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。

10. 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ない。]

11. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
- (2) 小児等へボセンタンを投与する場合には、ボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）の添付文書を参照すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。

14. 適用上の注意

調製時

ドライシロップ製剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁後は速やかに使用すること。

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、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。

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
該当資料なし

- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし

- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし

- (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
該当資料なし

- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：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 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3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) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

ドライシロップ製剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁後は速やかに使用すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

バラ包装：100g（ポリ容器）

7. 容器の材質

瓶：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トラクリア®錠 62.5mg、トラクリア®小児用分散錠 32mg、ボセンタン錠 62.5mg 「モチダ」

同効薬：アンブリセンタン、マシテンタン、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、リオシグアト、ベラプロストナトリウム、トレプロスチニル、エポプロステノールナトリウム

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

製造販売承認年月日：2016年8月15日

承認番号：22800AMX00572000

11. 薬価基準収載年月日

2016年12月9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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ボセンタン成人用 DS 6.25% 「モチダ」	125129601	2190026R1029	622512901

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 持田製薬販売社内資料（長期保存試験）
- 2) 持田製薬販売社内資料（加速試験）
- 3) 持田製薬販売社内資料（溶出挙動）
- 4) 高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（上）；第12版，1360-1362，廣川書店（2013）
- 5) 持田製薬販売社内資料（生物学的同等性試験）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報（オーストラリアの分類）

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り、オーストラリアの分類とは異なる。

【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。]

	分類
オーストラリアの分類：the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy	Category X

(2019年11月時点)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類（the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy）
Category 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.

(2) 小児等に関する記載

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

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

出典	記載内容
米国 TRACLEER®の Label (2019 年 5 月改訂) *1)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The efficacy of Tracleer in patients <18 years is supported by data from an uncontrolled trial in which 19 pediatric patients were treated with Tracleer. In this study, cardiopulmonary hemodynamic improvements were similar to those seen in adults treated with Tracleer [see <i>Pulmonary Arterial Hypertension (14.1)</i>]. Safety in pediatric patients is supported by data from 100 pediatric patients treated with Tracleer for a median of 17 months [see <i>Clinical Studies Experience (6.1)</i>, <i>Pulmonary Arterial Hypertension (14.1)</i>].</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>In a juvenile rat toxicity study, rats were treated from Day 4 postpartum to adulthood (Day 69 postpartum). Decreased body weights, absolute weights of testes and epididymides, and reduced number of sperm in epididymides were observed after weaning. No effect on testis histology or sperm morphology and function was seen. The NOAEL was 4 times (at Day 4 postpartum) and 2 times (Day 69 postpartum) the human therapeutic exposure, respectively.</p> <p>No effects on general development, sensory, cognitive function and reproductive performance were detected at the highest dose tested in juvenile rats, 7 times the therapeutic exposure in children with PAH.</p>
英国 Tracleer (bosentan) 62.5 mg and 125mg film-coated tablets の SPC (2020 年 3 月改訂) *2)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>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 (see section 5.2). Increasing the dose or the dosing frequency will likely not result in additional clinical benefit.</p> <p>Based on these pharmacokinetic results, when used in children</p>

	<p>with PAH 1 year and older, the recommended starting and maintenance dose is 2 mg/kg morning and evening.</p> <p>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 (see sections 5.1 and 5.2).</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p>Studies performed in children with pulmonary arterial hypertension</p> <p>BREATHE-3 (AC-052-356)</p> <p>Bosentan film-coated tablets were evaluated in an open-label uncontrolled study in 19 paediatric patients with PAH aged 3 to 15 years. This study was primarily designed as a pharmacokinetic study (see section 5.2). Patients had primary pulmonary hypertension (10 patients) or PAH related to congenital heart diseases (9 patients) and were in WHO functional class II (n = 15, 79%) or class III (n = 4, 21%) at baseline. Patients were divided into three body-weight groups and dosed with bosentan at approximately 2 mg/kg twice daily for 12 weeks. Half of the patients in each group were already being treated with intravenous epoprostenol and the dose of epoprostenol remained constant for the duration of the study.</p> <p>Haemodynamics were measured in 17 patients. The mean increase from baseline in cardiac index was 0.5 L/min/m², the mean decrease in mean pulmonary arterial pressure was 8 mmHg, and the mean decrease in PVR was 389 dyn·sec cm⁻⁵. These haemodynamic improvements from baseline were similar with or without co-administration of epoprostenol. Changes in exercise test parameters at week 12 from baseline were highly variable and none were significant.</p> <p>FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)</p> <p>FUTURE 1 was an open-label, uncontrolled study that was conducted with the dispersible tablet formulation of bosentan administered at a maintenance dose of 4 mg/kg twice daily to 36 patients from 2 to 11 years of age. It was primarily designed as a pharmacokinetic study (see section 5.2). At baseline, patients had idiopathic (31 patients [86%]) or familial (5 patients [14%]) PAH, and were in WHO functional class II (n = 23, 64%) or class III (n = 13, 36%). In the FUTURE 1 study, the median exposure to study treatment was 13.1 weeks (range: 8.4 to 21.1). 33 of these patients were provided with continued treatment with bosentan dispersible tablets at a dose of 4 mg/kg twice daily in the FUTURE 2 uncontrolled extension phase for a median overall treatment duration of 2.3 years (range: 0.2 to 5.0 years). At baseline in FUTURE 1, 9 patients were taking epoprostenol. 9 patients were newly initiated on PAH-specific medication during the study. The</p>
--	--

	<p>Kaplan-Meier event-free estimate for worsening of PAH (death, lung transplantation, or hospitalisation for PAH worsening) at 2 years was 78.9%. The Kaplan-Meier estimate of overall survival at 2 years was 91.2%.</p> <p>FUTURE 3 (AC-052-373)</p> <p>In this open-label randomised study with the bosentan 32 mg dispersible tablet formulation, 64 children with stable PAH from 3 months to 11 years of age were randomised to 24 weeks bosentan treatment 2 mg/kg twice daily (n = 33) or 2 mg/kg three times daily (n = 31). 43 (67.2%) were ≥ 2 years to 11 years old, 15 (23.4%) were between 1 and 2 years old, and 6 (9.4%) were between 3 months and 1 year old. The study was primarily designed as a pharmacokinetic study (see section 5.2) and efficacy endpoints were only exploratory. The aetiology of PAH, according to Dana Point classification, included idiopathic PAH (46%), heritable PAH (3%), associated PAH after corrective cardiac surgery (38%), and PAH related to congenital heart disease associated with systemic-to-pulmonary shunts, including Eisenmenger syndrome (13%). Patients were in WHO functional class I (n = 19, 29%), class II (n = 27, 42%) or class III (n = 18, 28%) at start of study treatment. At study entry, patients were treated with PAH medications (most frequently phosphodiesterase type-5 inhibitor [sildenafil] alone [35.9%], bosentan alone [10.9%], and a combination of bosentan, iloprost, and sildenafil [10.9%] and continued their PAH treatment during the study.</p> <p>At study start, less than half of the patients included (45.3% [29/64]) had bosentan treatment alone not combined with other PAH-medication. 40.6% (26/64) remained on bosentan monotherapy during the 24 weeks of study treatment without experiencing PAH worsening. The analysis on the global population included (64 patients) showed that the majority had remained at least stable (i.e., without deterioration) based on non-paediatric-specific WHO functional class assessment (97% twice daily, 100% three times daily) and physicians' global clinical impression (94% twice daily, 93% three times daily) during the treatment period. The Kaplan-Meier event-free estimate for worsening of PAH (death, lung transplantation, or hospitalisation for PAH worsening) at 24 weeks was 96.9% and 96.7% in the twice daily and three times daily groups, respectively.</p> <p>There was no evidence of any clinical benefit with 2 mg/kg three times daily as compared to 2 mg/kg twice daily dosing.</p> <p>Study performed in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN):</p> <p>FUTURE 4 (AC-052-391)</p> <p>This was a double-blind, placebo-controlled, randomised study in pre-term or term neonates (gestational age 36–42 weeks)</p>
--	---

	<p>with PPHN. Patients with suboptimal response to inhaled nitric oxide (iNO) despite at least 4 hours of continuous treatment were treated with bosentan dispersible tablets at 2 mg/kg twice daily (N = 13) or placebo (N = 8) via nasogastric tube as add-on therapy on top of iNO until complete weaning of iNO or until treatment failure (defined as need for extracorporeal membrane oxygenation [ECMO] or initiation of alternative pulmonary vasodilator) , and for a maximum of 14 days.</p> <p>The median exposure to study treatment was 4.5 (range: 0.5–10.0) days in the bosentan group and 4.0 (range: 2.5–6.5) days in the placebo group.</p> <p>The results did not indicate an additional benefit of bosentan in this population:</p> <ul style="list-style-type: none"> · The median time to complete weaning from iNO was 3.7 days (95% confidence limits[CLs] 1.17, 6.95) on bosentan and 2.9 days (95% CLs 1.26, 4.23) on placebo (p = 0.34). · The median time to complete weaning from mechanical ventilation was 10.8 days (95% CLs 3.21, 12.21 days) on bosentan and 8.6 days (95% CLs 3.71, 9.66 days) on placebo (p = 0.24). · One patient in the bosentan group had treatment failure (need for ECMO as per protocol definition), which was declared based on increasing Oxigenation Index values within 8 h after the first study drug dose. This patient recovered within the 60-day follow-up period. <p>Combination with epoprostenol</p> <p>The combination of bosentan and epoprostenol has been investigated in two studies: AC-052-355 (BREATHE-2) and AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 was a multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group study of bosentan versus placebo in 33 patients with severe PAH who were receiving concomitant epoprostenol therapy. AC-052-356 was an open-label, uncontrolled study; 10 of the 19 paediatric patients were on concomitant bosentan and epoprostenol therapy during the 12-week study. The safety profile of the combination was not different from the one expected with each component and the combination therapy was well tolerated in children and adults. The clinical benefit of the combination has not been demonstrated.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties</p> <p>Children</p> <p>Pharmacokinetics were studied in paediatric patients in 4 clinical studies (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 and FUTURE-4 see section 5.1). Due to limited data in children below 2 years of age, pharmacokinetics remain not well</p>
--	--

	<p>characterised in this age category.</p> <p>Study AC-052-356 (BREATHE-3) evaluated the pharmacokinetics of single and multiple oral doses of the film-coated tablet formulation of bosentan in 19 children aged from 3 to 15 years with PAH who were dosed on the basis of body weight with 2 mg/kg twice daily. In this study, the exposure to bosentan decreased with time in a manner consistent with the known auto-induction properties of bosentan. The mean AUC (CV%) values of bosentan in paediatric patients treated with 31.25, 62.5 or 125 mg twice daily were 3,496 (49), 5,428 (79), and 6,124 (27) ng·h/mL, respectively, and were lower than the value of 8,149 (47) ng·h/mL observed in adult patients with PAH receiving 125 mg twice daily. At steady state, the systemic exposures in paediatric patients weighing 10–20 kg, 20–40 kg and > 40 kg were 43%, 67% and 75%, respectively, of the adult systemic exposure.</p> <p>In study AC-052-365 (FUTURE 1), dispersible tablets were administered in 36 PAH children aged from 2 to 11 years. No dose proportionality was observed, as steady-state bosentan plasma concentrations and AUCs were similar at oral doses of 2 and 4 mg/kg (AUC: 3,577 ng·h/mL and 3,371 ng·h/mL for 2 mg/kg twice daily and 4 mg/kg twice daily, respectively). The average exposure to bosentan in these paediatric patients was about half the exposure in adult patients at the 125 mg twice daily maintenance dose but showed a large overlap with the exposures in adults.</p> <p>In study AC-052-373 (FUTURE 3), using dispersible tablets, the exposure to bosentan in the patients treated with 2 mg/kg twice daily was comparable to that in the FUTURE 1 study. In the overall population (n = 31), 2 mg/kg twice daily resulted in a daily exposure of 8,535 ng·h/mL; AUC was 4,268 ng·h/mL (CV: 61%). In patients between 3 months and 2 years, the daily exposure was 7,879 ng·h/mL; AUC was 3,939 ng·h/mL (CV: 72%). In patients between 3 months and 1 year (n=2), AUC was 5,914 ng·h/mL (CV: 85%) and in patients between 1 and 2 years (n=7), AUC was 3,507 ng·h/mL (CV: 70%). In the patients above 2 years (n = 22) the daily exposure was 8,820 ng·h/mL; AUC was 4,410 ng·h/mL (CV: 58%). Dosing bosentan 2 mg/kg three times daily did not increase exposure; daily exposure was 7,275 ng·h/mL (CV: 83%, n = 27).</p> <p>Based on the findings in studies BREATHE-3, FUTURE 1, and FUTURE-3, it appears that the exposure to bosentan reaches a plateau at lower doses in paediatric patients than in adults, and that doses higher than 2 mg/kg twice daily (4 mg/kg twice daily or 2 mg/kg three times daily) will not result in greater exposure to bosentan in paediatric patients.</p> <p>In study AC-052-391 (FUTURE 4) conducted in neonates, bosentan concentrations increased slowly and continuously over the first dosing interval, resulting in low exposure (AUC₀₋₁₂ in whole blood: 164 ng·h/mL, n = 11). At steady state, AUC</p>
--	---

	<p>was 6,165 ng·h/mL (CV: 133%, n = 7), which is similar to the exposure observed in adult PAH patients receiving 125 mg twice daily and taking into account a blood/plasma distribution ratio of 0.6.</p> <p>The consequences of these findings regarding hepatotoxicity are unknown. Gender and concomitant use of intravenous epoprostenol had no significant effect on the pharmacokinetics of bosentan.</p>
--	--

*1) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021290s039,209279s005lbl.pdf (2020/04/07 アクセス)

*2) <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20423> (2020/04/07 アクセス)

XⅢ. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし