

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
劇薬
処方箋医薬品^注 **ボセンタン錠62.5mg「JG」**
(ボセンタン水和物錠)

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 ボセンタン水和物 64.541mg を含有 (ボセンタンとして 62.5mg)
一般名	和名：ボセンタン水和物 洋名：Bosentan Hydrate
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：2016年12月9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)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 PMDA 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, PMDA 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 PMDA ホームページで確認する。

なお, 適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり, その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし, 薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により, 製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて, 当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから, 記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は, IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり, インターネットでの公開等も踏まえ, 薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………6

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………7
2. 一般名……………7
3. 構造式又は示性式……………7
4. 分子式及び分子量……………7
5. 化学名(命名法) ……8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………8
7. CAS 登録番号……………8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………9
2. 有効成分の各種条件下における
安定性……………9
3. 有効成分の確認試験法……………9
4. 有効成分の定量法……………9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………10
2. 製剤の組成……………10
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する
注意……………10
4. 製剤の各種条件下における安定性…11
5. 調製法及び溶解後の安定性……………12
6. 他剤との配合変化(物理化学的
変化) ……12
7. 溶出性……………12
8. 生物学的試験法……………14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…14
10. 製剤中の有効成分の定量法……………14
11. 力価……………14
12. 混入する可能性のある夾雑物……………15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊
な容器に関する情報……………15
14. その他……………15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………16
2. 用法及び用量……………16
3. 臨床成績……………17

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……………19
2. 薬理作用……………19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………20
2. 薬物速度論的パラメータ……………21
3. 吸収……………21
4. 分布……………21
5. 代謝……………22
6. 排泄……………22
7. トランスポーターに関する情報…22
8. 透析等による除去率……………22

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……………23
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌
を含む)……………23
3. 効能又は効果に関連する使用上
の注意とその理由……………23
4. 用法及び用量に関連する使用上
の注意とその理由……………23
5. 慎重投与内容とその理由……………23
6. 重要な基本的注意とその理由及
び処置方法……………24
7. 相互作用……………24
8. 副作用……………28
9. 高齢者への投与……………30
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与……………30
11. 小児等への投与……………30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………30
13. 過量投与……………30
14. 適用上の注意……………30

15. その他の注意	31
16. その他	31

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	32
2. 毒性試験	32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
11. 薬価基準収載年月日	34
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	34
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	34
14. 再審査期間	34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	35

X I. 文献

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37

X III. 備考

その他の関連資料	38
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ボセンタン水和物を有効成分とするエンドセリン受容体拮抗薬である。長生堂製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 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、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 8 月に承認を得て、2016 年 12 月発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、エンドセリン受容体拮抗薬である。
- (2) 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。なお、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。([VIII.8. (2) 重大な副作用と初期症状]の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

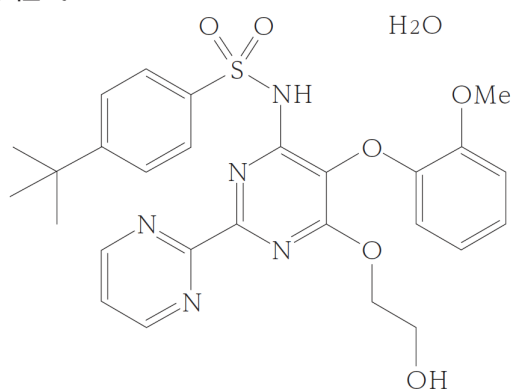
1. 販売名

- (1) 和名：
ボセンタン錠 62.5mg 「JG」
- (2) 洋名：
Bosentan Tablets 62.5mg “JG”
- (3) 名称の由来：
一般名＋剤形＋含量＋「JG」

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：
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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

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：

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性：

ジメチルスルホキシドに溶けやすく, 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測定法(臭化カリウム錠剤法)

波数 3635cm^{-1} , 2963cm^{-1} , 1581cm^{-1} , 1559cm^{-1} , 1505cm^{-1} , 1384cm^{-1} , 1342cm^{-1} , 1253cm^{-1} , 1172cm^{-1} , 1112cm^{-1} 及び 753cm^{-1} 付近に吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

剤形・性状 : 橙白色のフィルムコーティング錠

外形 :

表	裏	側面	直径	6.2 mm
			厚さ	3.0 mm
			重量	86 mg

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

JG E77

(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 ボセンタン水和物 64.541mg 含有
(ボセンタンとして 62.5mg)

(2) 添加物 :

トウモロコシデンプン, アルファー化デンプン, ポビドン, デンプングリコール酸ナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, トリアセチン, 黄色三二酸化鉄, 三二酸化鉄, タルク

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験¹⁾

加速試験(40℃, 相対湿度 75%, 6 ヶ月)の結果, 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。

保存形態	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
PTP 包装	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	製剤 均一性試験	1.2%	—	—	1.4%
	溶出試験	93.8%	90.7%	89.4%	90.7%
	定量試験	98.7%	100.2%	101.1%	100.4%

(2) 無包装状態での安定性試験²⁾

保存条件

- ① 温度：40±2℃ 3 ヶ月〔遮光・気密容器〕
- ② 湿度：25±2℃/75±5%RH 3 ヶ月〔遮光・開放〕
- ③ 光：120 万 lux・hr (2000lux) 25±2℃/60±5%RH〔密閉容器〕

	性状	溶出試験	定量試験	硬度試験	評価
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり※ (規格内)	○
③光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎

※1 週間時点において, 規格内の変化が認められた。

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日(社)日本病院薬剤師会学術第 5 小委員会)の評価分類基準に準じる(一部改変)。

- ◎：全ての試験項目で変化を認めない
(性状：外観上の変化をほとんど認めない。溶出試験：規格値内。定量試験：含量低下が 3%未満。硬度試験：硬度変化が 30%未満。)
- ：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認める
(性状：わずかな色調変化(退色等)等を認めるが, 品質上, 問題とならない程度の変化であり, 規格を満たしている。定量試験：含量低下が 3%以上で, 規格値内。硬度試験：硬度変化が 30%以上で, 硬度が 2kg 重以上。)

△：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認める

(性状：形状変化や著しい変化を認め、規格を逸脱している。溶出試験：規格値外。定量試験：規格値外。硬度試験：硬度変化が30%以上で、硬度が2kg重未満。)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

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

(1) 溶出規格

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液 1%ラウリル硫酸ナトリウム溶液

結 果：45 分間 80%以上

(2) 生物学的同等性試験における溶出試験結果³⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に従い、標準製剤との溶出挙動の類似性を判定した結果、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された。

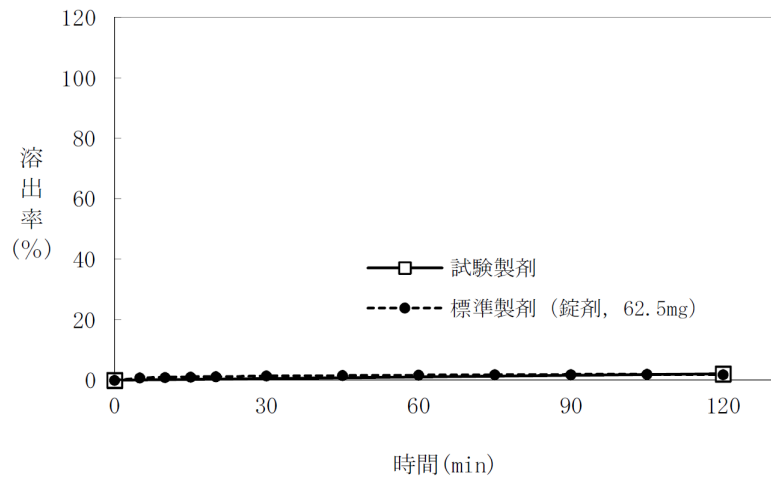
試験法	試験液/回転数
パドル法	①pH1.2/50rpm
	②pH5.0/50rpm
	③pH6.8/50rpm
	④水/50rpm
	⑤pH6.8/100rpm

[判定基準]

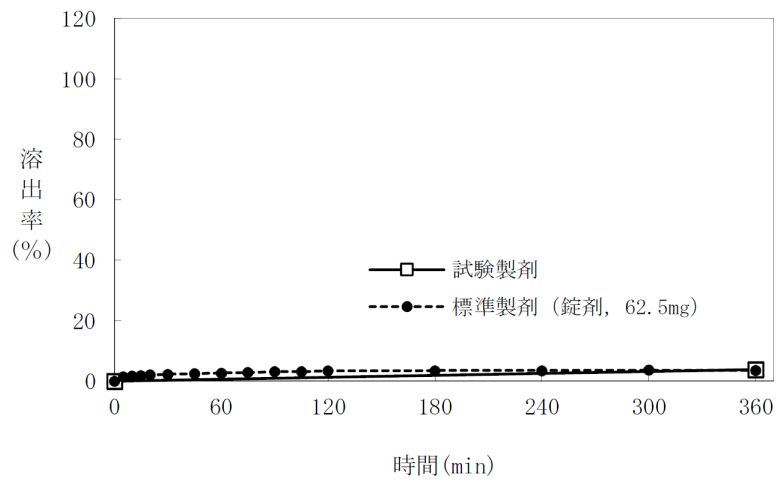
①②④：規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

③⑤：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

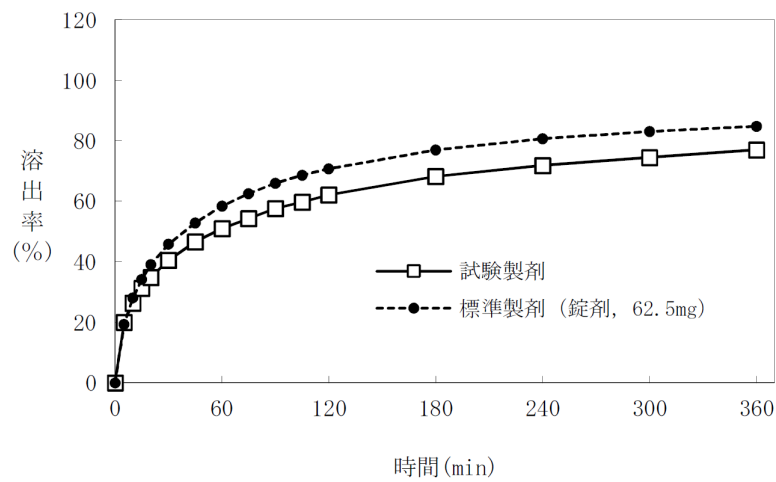
①pH1.2, 50rpm



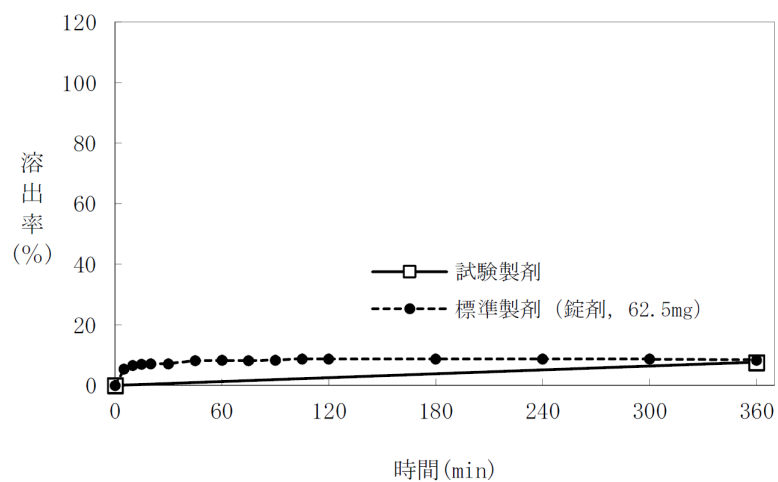
②pH5.0, 50rpm



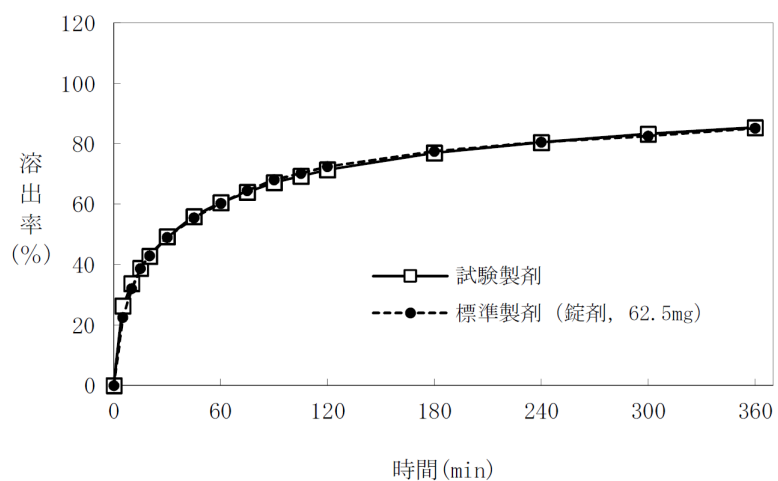
③pH6.8, 50rpm



④ 水, 50rpm



⑤ pH6.8, 100rpm



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

極大吸収波長：216 ~ 220nm

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

該当しない

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

通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして1回62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして1回125mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。

なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日250mgまでとする。

<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1)} 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1)} 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1) 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。

- (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 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：

[X.5.承認条件等]の項参照

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entan, マシテンタン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾ :

ボセンタンは最初に開発された ET 拮抗薬であり, ET_A および ET_B 受容体両方の拮抗薬である。エンドセリン-1 (ET-1)は強力な肺血管攣縮物質であり,それは PAH (肺動脈性肺高血圧症)では産生量が増加している。ET-1 は,主に ET_A 受容体を介して血管平滑筋細胞を攣縮させ,増殖を引き起こす。ET_B 受容体は内皮細胞からのプロスタサイクリンと NO の放出を介在する。

(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

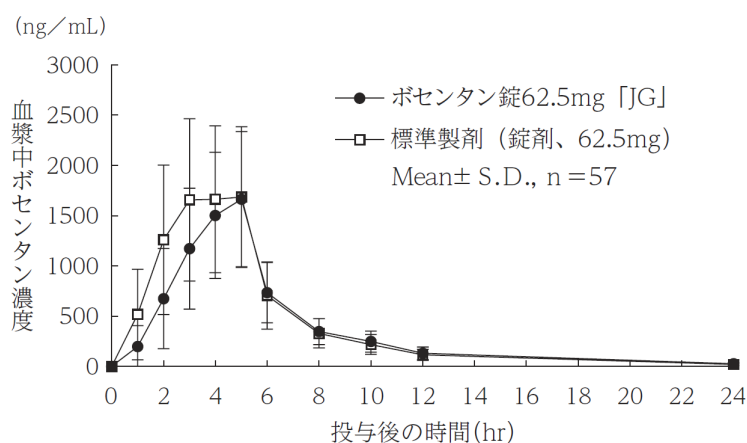
(2) 最高血中濃度到達時間：

〔(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：

生物学的同等性試験⁵⁾

ボセンタン錠 62.5mg 「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ボセンタンとして62.5mg)健康成人男子に空腹時単回経口投与して血漿中ボセンタン濃度を測定し、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。



	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)
ボセンタン錠62.5mg 「JG」	8563.00 ± 2554.96	1775.63 ± 649.26	4.3 ± 0.9	4.4 ± 0.9
標準製剤 (錠剤、62.5mg)	9850.03 ± 3141.36	2017.95 ± 769.16	3.8 ± 1.1	4.1 ± 1.1

(Mean ± S.D., n=57)

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：

健康成人空腹時単回投与(1錠, n=57)

kel (hr⁻¹) : 0.1626±0.0324

(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：

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

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 :

[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。〔V.2.用法及び用量〕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〔10.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〔7.相互作用〕の項参照)
- (4) グリベンクラミドを投与中の患者〔7.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.治療に関する項目〕を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔V.治療に関する項目〕を参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (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〔9.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。〔7.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

- (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。([2.禁忌内容とその理由],[7.相互作用]及び[10.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。([1.警告内容とその理由],[V.2.用法及び用量]及び[5.慎重投与内容とその理由]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。([5.慎重投与内容とその理由],[7.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：

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：

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 ^{注2)} 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ため、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ(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ため、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 エボ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。

<p>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</p>	<p>(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。</p>	<p>(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。</p>
<p>HIV 感染症治療薬 リトナビル等</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

注 2) 経口剤, 注射剤は国内未発売

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(以下、全て頻度不明)：

- 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。([1.警告内容とその理由], [V.2.用法及び用量], [5.慎重投与内容とその理由]及び[6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法]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。([6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法]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 :
〔2.禁忌内容とその理由〕
〔8.副作用〕の項参照

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いない。〕

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

薬剤交付時 : PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔をお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。)

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、ボセンタン水和物製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

該当しない

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〕参照）：
- (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

- (1) 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
- (2) 有効成分：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) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

- (2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

[Ⅷ.14.適用上の注意]の項参照

患者指導箋：

日本ジェネリック医療関係者向けホームページ：製品情報ページ[患者指導箋]参照

<http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html>

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

該当しない

6. 包装

PTP：20錠(10錠×2)

7. 容器の材質

PTP (ポリプロピレンフィルム, アルミニウム箔), 紙箱

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

同効薬：アンブリセンタン, マシテンタン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ボセンタン錠 62.5mg 「JG」	2016年8月15日	22800AMX00606000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
ボセンタン錠 62.5mg 「JG」	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

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

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
ボセンタン錠 62.5mg 「JG」	125250701	2190026F1014	622525001

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 長生堂製薬株式会社 社内資料(ボセンタン錠 62.5mg 「JG」の安定性試験(加速))
- 2) 長生堂製薬株式会社 社内資料(ボセンタン錠 62.5mg 「JG」の安定性試験(無包装))
- 3) 長生堂製薬株式会社 社内資料(ボセンタン錠 62.5mg 「JG」の溶出試験)
- 4) グッドマン・ギルマン薬理書 上巻：第 12 版, 廣川書店, 1360 (2013)
- 5) 長生堂製薬株式会社 社内資料(ボセンタン錠 62.5mg 「JG」の生物学的同等性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎：

1. 試験目的

ポセタン錠62.5mg「JG」について、粉碎した検体を下記条件にて保存し、安定性を確認した。

2. 保存条件

- ・温度に対する安定性試験：40±2℃ 4週間〔遮光・気密容器〕
- ・湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH 4週間〔遮光・開放〕
- ・光に対する安定性試験：120万lux・hr(2000lux) 25±2℃/60±5%RH〔密閉容器〕

3. 試験項目

性状、定量試験

4. 試験結果

		製剤の規格(参考) (粉碎前の状態)		試験開始時	2週間後	4週間後	
温度	性状	橙白色のフィルムコーティング錠		微細なフィルムコーティング片を含む黄白色の粉末	変化なし	変化なし	
	定量試験(%)	95.0～105.0%	実測値 残存率	98.9 100 ⁽¹⁾	98.9 100.0	98.6 99.7	
湿度	性状	橙白色のフィルムコーティング錠		微細なフィルムコーティング片を含む黄白色の粉末	変化なし	変化なし	
	定量試験(%)	95.0～105.0%	実測値 残存率	98.9 100 ⁽¹⁾	98.5 99.6	98.7 99.8	
		製剤の規格(参考) (粉碎前の状態)		試験開始時	30万lux・hr	60万lux・hr	120万lux・hr
光	性状	橙白色のフィルムコーティング錠		微細なフィルムコーティング片を含む黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
	定量試験(%)	95.0～105.0%	実測値 残存率	98.9 100 ⁽¹⁾	98.5 99.6	98.3 99.4	98.4 99.5

(1) 試験開始時を100とした残存率で表示

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1. 試験目的

ポセタン錠 62.5mg「JG」について、崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性を確認するため試験を実施した。

2. 試験製剤

ポセタン錠 62.5mg「JG」(フィルムコーティング錠)

3. 試験方法

・崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55°Cの温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を破壊して上記と同様の操作を行う。

・通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管投与チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。チューブサイズは 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.、と通過するまで変更する。

4. 試験結果

●崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ポセタン錠 62.5mg「JG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。

●通過性試験結果

品目名	通過性
ポセタン錠 62.5mg「JG」	8Fr.のチューブを通過した。