

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2018（2019更新版）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

ボセンタン水和物錠

ボセンタン錠 62.5mg「DSEP」

BOSENTAN TABLETS「DSEP」

剤形	素錠（割線入）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中ボセンタン水和物 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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2016年12月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2025年3月改訂（第4版、効能変更）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	23
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	23
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	24
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	25
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	25
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	25
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	27
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	30
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	31
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	31
1. 剤形	5	2. 毒性試験	31
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	1. 規制区分	32
4. 力価	5	2. 有効期間	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 取扱い上の注意	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	32
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	6. 同一成分・同効薬	32
9. 溶出性	9	7. 国際誕生年月日	32
10. 容器・包装	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	32
11. 別途提供される資材類	11	9. 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	33
12. その他	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
V. 治療に関する項目	12	11. 再審査期間	33
1. 効能又は効果	12	12. 投薬期間制限に関する情報	33
2. 効能又は効果に関連する注意	12	13. 各種コード	33
3. 用法及び用量	12	14. 保険給付上の注意	33
4. 用法及び用量に関連する注意	12	XI. 文 献	34
5. 臨床成績	13	1. 引用文献	34
VI. 薬効薬理に関する項目	16	2. その他の参考文献	35
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	XII. 参考資料	36
2. 薬理作用	16	1. 主な外国での発売状況	36
7. 排泄	23	2. 海外における臨床支援情報	36
VII. 薬物動態に関する項目	18	XIII. 備 考	37
1. 血中濃度の推移	18	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	37
2. 薬物速度論的パラメータ	22	2. その他の関連資料	38
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22		
4. 吸収	22		
5. 分布	22		
6. 代謝	23		
7. 排泄	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボセンタンは、エンドセリン ET_A 及び ET_B 受容体両方に拮抗するエンドセリン受容体拮抗薬であり、本邦では 2005 年 6 月に錠剤（ボセンタン 62.5mg 含有）が上市されている。

ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」は、後発医薬品として薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 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「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）」の効能又は効果で承認を取得（平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき申請）、2016 年 12 月より販売を開始した。

その後、2026 年 3 月に「全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）」に対する効能又は効果の一部変更の承認を取得している。

なお、本剤は後発医薬品として、第一三共エスファ株式会社と他の 2 社*で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

*記載されていない 2 社は販売中止等の関係で社名記載ができない企業

2. 製品の治療学的特性

(1) ボセンタンはエンドセリン ET_A 及び ET_B の両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、 $ET-1$ による血管収縮、細胞増殖及び肥大、細胞外マトリックス産生等を抑制する。（「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

(2) 重大な副作用として、重篤な肝機能障害、自己免疫性肝炎、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、うっ血性心不全が設定されている。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 錠剤の工夫

- ・ 分割が容易な空手錠（素錠）を採用し、割線に印字がかからないよう、割線の上に「製品名」、下に「有効成分の含量」「屋号」を表示する方向制御し、両面インクジェット印刷している。

(2) PTP シートの工夫

- ・ 血管を拡張するイメージをオリジナルシンボルとし、2 錠毎 PTP シート両面に表示している。
- ・ 薬剤取り違い防止の負担を軽減する目的で、PTP シートの裏面に 1 錠毎の GS1 データバーを表示している。
- ・ PTP シートの印刷色は先発製品の配色を踏襲している。
- ・ ピッチコントロール（定位置印刷）を行うことにより、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別しやすくしている。

(3) 個装箱の工夫

- ・ 切り離し可能な製品情報カード（製品名、製造番号、使用期限、GS1 データバー）を薬剤棚等、残シート管理に活用することができる。
- ・ 錠剤イメージを掲載し、開封前に錠剤の外観を確認することができる。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I.6.RMPの概要」の項を参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用と定期的な検査のお願い ・患者向け資材：ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」を服用される方へ （「XIII.2.その他の関連資料」の項を参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 〈全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制〉</p> <p>21.2 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。</p>

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害（自己免疫性肝炎を含む） 催奇形性 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、ヘモグロビン減少 心不全、うっ血性心不全 肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫 薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4）） 	<ul style="list-style-type: none"> 精巣障害及び男性不妊症（精子数減少） 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重患者（40kg 未満） 肝機能障害患者 原発性胆汁性肝硬変患者 腎機能障害患者 長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制に対する長期投与における有効性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・特定使用成績調査（長期使用）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・特定使用成績調査（長期使用）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・医療従事者向け資材の作成と提供
・患者向け資材の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」

(2)洋 名

BOSENTAN TABLETS 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

ボセンタン水和物（JAN）

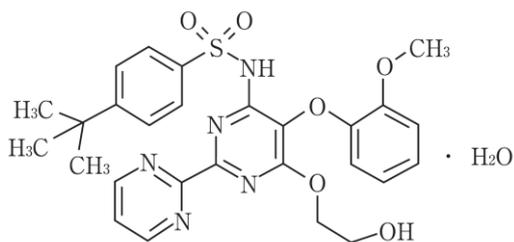
(2)洋 名（命名法）

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：C₂₇H₂₉N₅O₆S · H₂O

分子量：569.63

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

アセトンにやや溶けやすく、メタノール又は2-プロパノールに溶けにくい。

(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

pKa=5.1

(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、定量法

確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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

素錠（割線入）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」	素錠 (割線入)	白色			
			8.0	3.5	180

(3) 識別コード

ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」：ボセンタン 62.5 DSEP

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」	1錠中ボセンタン水和物 64.541mg (ボセンタンとして 62.5mg)	トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、 デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、乳 糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ス テアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質 I	4-tert-Butyl-N-[6-chloro-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzenesulfonamide	
類縁物質 II	4-tert-Butyl-N-[6-{2-[6-(4-tertbutylphenylsulfonylamino)-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]-ethoxy}-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzenesulfonamide	
類縁物質 III	4-tert-Butyl-N-[6-hydroxy-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzenesulfonamide	

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

1) 方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔）、ピロー（ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン・アルミニウムの積層フィルム）
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、純度試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

2) 結果

試験項目		試験開始時	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状		適	適	適	適	適
確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）		適	適	適	適	適
純度試験（類縁物質） （液体クロマトグラフィー）		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性（含量均一性試験）		規格内				規格内
溶出性		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）	Lot1	100.55	99.68	100.80	100.38	100.77
	Lot2	99.60	99.60	100.24	100.26	100.62
	Lot3	99.97	100.41	100.89	101.12	100.87

IV. 製剤に関する項目

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔）、ピロー（ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン・アルミニウムの積層フィルム）
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、純度試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後、36ヵ月後

2)結果

試験項目		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後
性状		適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験 (赤外吸収スペクトル測定法)		適	適	適	適	適	適	適	適
純度試験（類縁物質） (液体クロマトグラフィー)		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性 (含量均一性試験)		規格内	/	/	/	規格内	/	規格内	規格内
溶出性		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）	Lot1	100.55	100.16	100.23	100.75	100.61	101.23	99.18	100.91
	Lot2	99.60	100.05	100.11	100.52	100.47	100.71	98.50	100.08
	Lot3	99.97	101.23	100.55	100.67	100.40	100.82	99.02	100.44

3)結果

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36ヵ月）の結果、ボセンタン錠 62.5mg「DSEP」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、遮光、ガラス瓶（気密容器）

試験項目	試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状	適	適	適	適
純度試験（類縁物質） (液体クロマトグラフィー)	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法	99.6	98.4	98.5	100.0
硬度（N） (本製剤での規格未設定のため参考値)	77	79	76	76

IV. 製剤に関する項目

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、遮光、ガラス瓶、開放

試験項目	試験開始時	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
性状	適	適	適	適
純度試験（類縁物質） （液体クロマトグラフィー）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性	規格内	規格外（66%）	規格外（67%）	規格外（64%）
定量法	99.6	100.6	99.6	99.9
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	77	51	51	52

保存条件：25℃、60%RH、遮光、ガラス瓶、開放

試験項目	試験開始時	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
性状	適	適	適	適
純度試験（類縁物質） （液体クロマトグラフィー）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法	100.3	100.1	100.7	100.0
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	80	59	58	58

③光に対する安定性

保存条件：光照射（D65 ランプ、2000lx）、ガラス瓶（気密容器）

試験項目	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	適	適	適
純度試験（類縁物質） （液体クロマトグラフィー）	規格内	規格内	規格内
溶出性	規格内	規格内	規格内
定量法	99.6	97.9	100.1
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	77	78	76

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性²⁾

溶出挙動における類似性

「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 薬食審査発第 0229 第 10 号）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）	
試験回数	12 ベッセル	
検体	試験製剤（ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」） 標準製剤（トラクリア錠 62.5mg）	
試験液量	900mL	
試験液の温度	37±0.5℃	
試験液	pH1.2	日本薬局方溶出試験第 1 液
	pH6.5	薄めた McIlvaine の緩衝液
	pH7.5	薄めた McIlvaine の緩衝液
	水	日本薬局方精製水
回転数	50rpm（pH1.2、pH6.5、水、pH7.5）、100rpm（pH7.5）	
判定基準	「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 薬食審査発第 0229 第 10 号）の判定基準に従う。	

結果

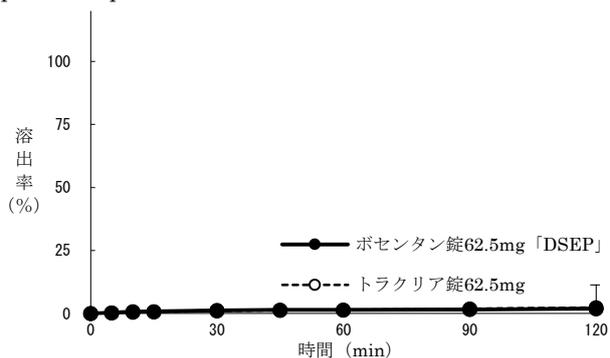
すべての試験条件において、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発第 0229 第 10 号）の判定基準に適合することが確認され、ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」と標準製剤（トラクリア錠 62.5mg）の溶出挙動は類似していると判定された。

平均溶出率における判定結果

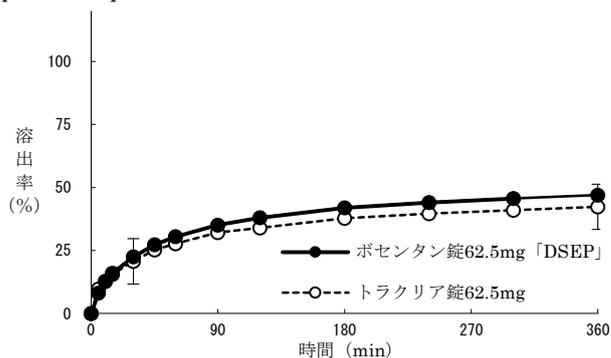
試験条件	採取時間 (分)	平均溶出率 (%)			f2 関数の値	判定基準 ^{*1}	判定	
		ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」	トラクリア錠 62.5mg	差 (絶対値)				
50 rpm	pH1.2	120	1.9	2.3	0.4	試験製剤の平均溶出率差が±9%	適	
		pH6.5	30	22.5	20.7			1.8
	360		47.0	42.3	4.7			
	水		10	7.9	9.1	1.2		
			360	21.2	17.9	3.3		
	pH7.5	5	32.4	32.8	0.4	試験製剤の平均溶出率差が±15% 又は f2 関数≥42	適	
60		77.4	85.2	7.8				
100 rpm	pH7.5	5	48.2	40.7	7.5		適	
		45	95.3	85.5	9.8			

溶出曲線

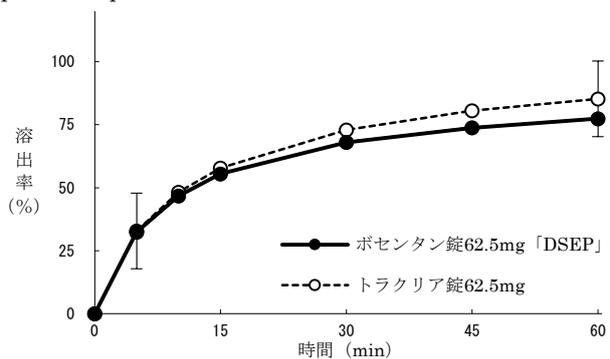
pH1.2/50rpm



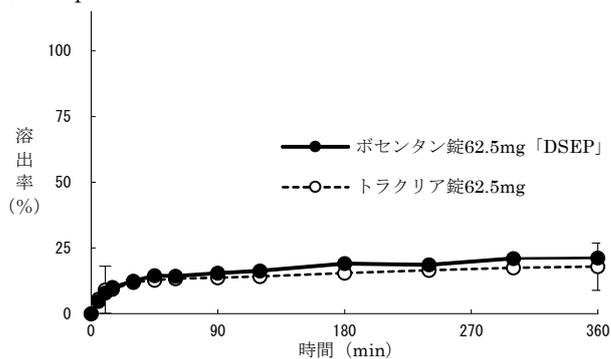
pH6.5/50rpm



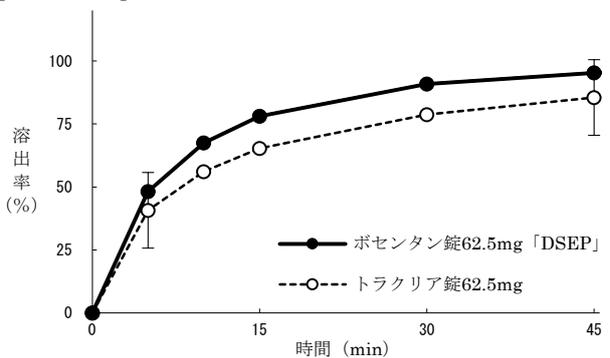
pH7.5/50rpm



水 /50rpm



pH7.5/100rpm



○ : 判定基準の適合範囲

※1 本試験の平均溶出率における判定基準

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、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。
	pH6.5		規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。
	水		
	pH7.5		規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、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 関数の値が 42 以上である。
100rpm	pH7.5		

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

(PTP) 60錠 (10錠×6)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

P T P : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー : ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン・アルミニウムの積層フィルム

個装箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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）
- 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈肺動脈性肺高血圧症〉

- 5.1 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。
- 5.2 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要否を検討すること。

〈全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制〉

- 5.3 既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 本剤投与中に、AST又はALT値が基準値上限の3倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。[1.、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1、11.1.2 参照]

AST/ALT 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 ^{注)} する。
>5 及び ≤8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開 ^{注)} を考慮する。
>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。

ULN：基準値上限

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

7.2 AST、ALT 値の上昇が肝障害又は自己免疫性肝炎の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状（関節痛、筋痛、発熱）などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の場合は投与を中止すること。〔1、7.1、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1、11.1.2 参照〕

7.3 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。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

7.4 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（ボセンタン水和物分散錠 64mg の本剤 62.5mg に対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 0.82 及び 0.87）。〔16.1.1 参照〕

7.5 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。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肺動脈性肺高血圧症〉

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ）

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

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

安全性解析対象例 21 例中 9 例（42.9%）20 件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 3 例（14.3%）、呼吸困難、関節痛及び胸痛がそれぞれ 2 例（9.5%）であった^{3) 4)}。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ）

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

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

有害事象が最低 1 件発現した症例は、ボセンタン群全体で 94.4%、プラセボ群で 92.8%であり、最も頻度の高かった有害事象は頭痛であった（ボセンタン群全体：20.8%、プラセボ群：18.8%）^{5) 6)}。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (WHO 機能分類クラスⅡ)

WHO 機能分類クラスⅡの肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した (n=185)。その結果、ボセンタン 125mg 1 日 2 回投与はプラセボに比べ、肺血行動態の有意な改善、6 分間歩行試験による歩行距離の改善及び臨床症状悪化の抑制が認められた⁷⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験 (WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ)

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

その結果、海外で認められた主要評価項目である肺血行動態及び 6 分間歩行試験において、ボセンタン 125mg 1 日 2 回投与で投与前と 12 週後の間に有意な改善が認められ、また、身体活動能力指数の有意な改善及び WHO 機能分類の重症度の有意な改善が認められた。

安全性解析対象例 21 例中 14 例 (66.7%) 35 件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 8 件 (38.1%)、倦怠感 4 件 (19.0%)、筋痛 3 件 (14.3%) であった。また、21 例中 10 例 (47.6%) 47 件に臨床検査値異常が認められた。主な臨床検査値異常は、AST 上昇及び ALT 上昇がそれぞれ 8 件 (38.1%)、 γ -GT (GTP) 上昇が 6 件 (28.6%)、ヘモグロビン減少及び白血球数減少がそれぞれ 3 件 (14.3%) であった^{8) 9)}。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験 (WHO 機能分類クラスⅡ)

WHO 機能分類クラスⅡの日本人肺動脈性肺高血圧症患者 19 例を対象にボセンタン 125mg 1 日 2 回を経口投与し、有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である投与開始 12 週後の肺血行動態 (肺血管抵抗) において投与前に比べ有意な改善が認められた¹⁰⁾。

<全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制>**17.1.6 海外第Ⅲ相試験**

全身性強皮症に伴う手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者を対象に手指潰瘍に対するボセンタンの有効性及び安全性を検討する無作為二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した (n=122)。ボセンタン 62.5~125mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与したとき、投与後 16 週までに発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群で 1.6 ± 2.3 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) (中央値: 1.0) 個、プラセボ群で 3.0 ± 3.8 (中央値: 1.0) 個であり、ボセンタン群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった (Mann-Whitney U 検定) が、過分散を調節した副次的な解析である Poisson 回帰では有意であった (p=0.0111、poisson 回帰)。また、一方でデータの基礎分布に左右されない並べ替え検定が最適な解析方法であると判断し、事後解析を行った結果、新規手指潰瘍の発現を有意に抑制した (p=0.0112、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定)。

投与開始後 16 週までに発現した有害事象は、ボセンタン群で 79 例中 71 例 (89.9%) であり、主な有害事象は、頭痛 14 例 (17.7%)、下痢 10 例 (12.7%) であった¹¹⁾。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

全身性強皮症における手指潰瘍を有する患者を対象に手指潰瘍に対するボセンタンの有効性及び安全性を検証する無作為二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した (n=190)。ボセンタン 62.5~125mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与したとき、投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群で平均 1.9 ± 2.2 (中央値: 1.0) 個、プラセボ群で 2.7 ± 3.3 (中央値: 1.4) 個であり、群間で有意差が認められた (p=0.0351、Pitman の並べ替え検定)。なお、指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間について、ボセンタン群のプラセボ群に対するハザード比は、0.909 (95%信頼区間: [0.613, 1.348]、log-rank p=0.6327) であり、ボセンタン群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

投与開始後 24 週までに発現した有害事象は、ボセンタン群で 96 例中 83 例 (86.5%) であり、主な有害事象は末梢性浮腫 18 例 (18.8%) 及び関節痛 10 例 (10.4%) であった^{12) 13)}。

17.1.8 国内第Ⅲ相試験

全身性強皮症における手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者 28 例を対象にボセンタン 62.5～125mg 1 日 2 回を投与したとき、投与後 16 週までに発現した新規手指潰瘍は 0.39 ± 0.79 (中央値: 0.00) 個であった。

安全性解析対象症例 28 例中 17 例 (60.7%) 40 件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能検査異常 7 例 (25.0%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫がそれぞれ 3 例 (10.7%) であった¹⁴⁾、¹⁵⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

18.1 作用機序

ボセンタンはエンドセリン ET_A 及び ET_B の両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、 $ET-1$ による血管収縮、細胞増殖及び肥大、細胞外マトリックス産生等を抑制する¹⁶⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 血管収縮の阻害

ボセンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈の $ET-1$ 刺激による収縮 (ET_A 受容体媒介性) 及び上皮剥離気管のサラフォトキシン $S6c$ 刺激による収縮 (ET_B 受容体媒介性) を阻害し、その pA_2 はそれぞれ 7.2 及び 6.0 であった¹⁷⁾。

18.3 細胞増殖の阻害

ボセンタンは $ET-1$ の ET_A 及び ET_B 両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞及び気管平滑筋細胞の $ET-1$ 刺激による細胞増殖を阻害した^{18)、19)}。

18.4 血管内皮機能の改善

ボセンタンはラット心臓において、虚血/再灌流時の冠血管におけるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩反応の低下を改善することにより内皮機能を高めた。また、ボセンタンは本モデルにおいて、左心室圧及び冠血流を改善することにより心筋機能を高めた。ボセンタンはヒト伏在静脈の組織培養系において、血管内膜過形成を抑制した。また、ボセンタンはヒト血管において、アセチルコリンによる血管拡張作用を増強した。また別のモデルでは、ボセンタンは一酸化窒素合成酵素阻害剤により誘発した昇圧を抑制した²⁰⁾⁻²⁴⁾。

18.5 コラーゲン産生の抑制

ボセンタンは全身性強皮症患者の線維芽細胞からのコラーゲン産生を抑制した^{25)、26)}。

18.6 病態モデルに対する作用

18.6.1 肺動脈高血圧動物モデル

ボセンタンは低酸素曝露により誘発した肺動脈高血圧動物モデルにおいて、全身血圧に影響せず平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発した右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内壁の肥厚を抑制した²⁷⁾。

18.6.2 食塩高血圧動物モデル

ボセンタンは $DOCA$ 食塩高血圧ラットにおいて、左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲン及び血管周囲のコラーゲン量を低下させた²⁸⁾。

18.6.3 肺線維症動物モデル

ボセンタンはブレオマイシンにより誘発した肺線維症動物モデルにおいて、結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した。また、ボセンタンは皮膚の線維化を抑制した^{26)、29)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

16.1.1 単回投与

健康成人 10 例にボセンタンとして 62.5mg 又は 125mg を食後単回経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、すみやかに上昇し、投与後 3-4 時間で Cmax に達した。薬物動態パラメータは下表のとおりである^{30)、31)}。

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

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

数値は幾何平均値 (95%信頼区間)

健康成人 16 例にボセンタン水和物錠 (ボセンタンとして 62.5mg) 又はボセンタン水和物分散錠 (小児用製剤) 64mg (32mg 錠を 2 錠) を空腹時に単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

また、ボセンタン水和物分散錠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、Cmax では 0.82 (90%信頼区間: 0.65~1.04)、AUC_{0-∞}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³²⁾ (外国人データ)。 [7.4 参照]

健康成人にボセンタン水和物錠又はボセンタン水和物分散錠を単回投与した時の薬物動態パラメータ

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
62.5mg (錠)	16	592 (453, 774)	3494 (2809, 4345)	4.0 (2.0-5.0)	8.3 (6.5, 10.4)
64mg (分散錠)	16	496 (395, 623)	3118 (2524, 3852)	4.0 (3.0-5.0)	9.3 (7.4, 11.5)

数値は幾何平均値 (95%信頼区間)

Tmax は中央値 (最小値-最大値)

2) 反復投与

16.1.2 反復投与

健康成人 12 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回 7.5 日間経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、投与後 3.0 時間（中央値、最小値・最大値：1.0-4.0）で C_{max} 1212ng/mL（95%信頼区間：940-1564）に達した。また、 AUC_{0-12} は 4640ng・hr/mL（95%信頼区間：3641-5914）、血漿中濃度半減期は 5.6 時間（95%信頼区間：4.6-6.9）であった。反復投与においては、投与開始初期に酵素誘導が誘発され、ボセンタンのトラフ濃度は減少するが、投与開始 5 日目に定常状態に達した³³⁾。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

WHO 機能分類クラス II 又は III の肺動脈性肺高血圧症患者 6 例にボセンタン 1 回 125mg を 1 日 2 回 2 週間以上反復経口投与した患者にボセンタン 125mg を投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁴⁾。

肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタン 125mg 投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
125mg (n=6)	1748 (1287, 2374)	6996 (6193, 7904)	4.0 (2.5-4.0)	5.0 (3.4, 7.2)

数値は幾何平均値（95%信頼区間）

T_{max} は中央値（最小値・最大値）

WHO 機能分類クラス III 又は IV の肺動脈性肺高血圧症患者 13 例にボセンタンとして 62.5mg 1 日 2 回を 4 週間経口反復投与後、引き続き 125mg 1 日 2 回に増量して 4 週間経口反復投与後のボセンタンの薬物動態パラメータは下表のとおりである³⁵⁾（外国人データ）。

肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタンを 62.5mg 又は 125mg 1 日 2 回反復投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)
62.5mg (n=12)	1187 (814, 1560)	6232 (4582, 7881)	3.0 (1.0-4.0)
125mg (n=11)	2286 (1234, 3337)	8912 (6296, 11531)	2.3 (1.0-6.0)

数値は算術平均値（95%信頼区間）

T_{max} は中央値（最小値・最大値）

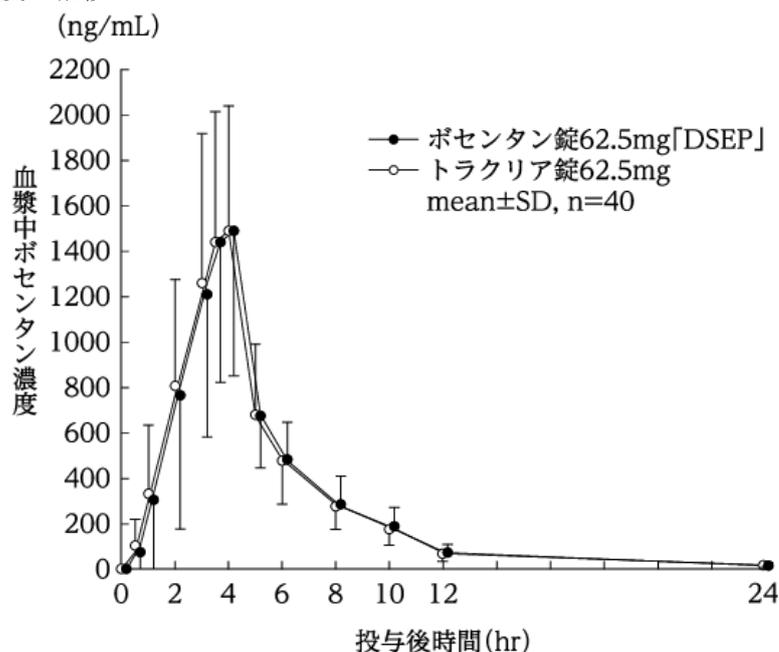
3) 生物学的同等性試験

「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 薬食審査発第 0229 第 10 号）に準じて、トラクリア錠 62.5mg を標準製剤とした生物学的同等性試験を実施した。

ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」とトラクリア錠 62.5mg 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）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中ボセンタン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（ AUC 、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁶⁾。

薬物動態パラメータ	対数値の平均値の差の 90%信頼区間
AUC_{0-12}	$\log(0.925) \sim \log(1.057)$
C_{max}	$\log(0.891) \sim \log(1.089)$

血漿中ボセンタン濃度の推移



薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」	6730±2200	1630±591	3.7±0.7	3.6±0.9
トラクリア錠 62.5mg	6770±2150	1650±607	3.5±0.7	3.7±0.9

(mean±SD, n=40)

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

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

16.2.1 食事の影響

健康成人 16 例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタンとして 125mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時、空腹時に比べ食後投与時の AUC_{0-∞}、C_{max} はそれぞれ 10%、22%上昇したが、臨床的影響はないと考えられた³⁷⁾ (外国人データ)。

2) 併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人にボセンタン 500mg 含有懸濁液を 1 日 2 回 7.5 日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が 200~250ng/mL で安定するように 1 日 2 回 7.0 日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投与後のボセンタンのトラフ濃度は約 30 倍、定常状態では約 3~4 倍に上昇した (各 n=8)。また、シクロスポリンの AUC₀₋₁₂ はシクロスポリン単独投与時 (n=9) と比較してボセンタン併用時 (n=8) には平均 49%減少した^{38)、39)} (外国人データ)。 [2.3、10.1 参照]

16.7.2 グリベンクラミド

健康成人 12 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回 9.5 日間反復投与し、6~10 日目の 4.5 日間についてグリベンクラミドとして 2.5mg を 1 日 2 回で併用投与した時、ボセンタンの C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は単独投与時に比較してそれぞれ 24%及び 29%有意に減少した。また、グリベンクラミドとして 2.5mg を 1 日 2 回 9.5 日間反復投与し、6~10 日目の 4.5 日間についてボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回で併用投与した時、グリベンクラミドの C_{max}、AUC₀₋₁₂ は単独投与時に比べ、それぞれ 22%及び 40%有意に減少した⁴⁰⁾ (外国人データ)。 [2.4、10.1 参照]

16.7.3 ワルファリン

健康成人 12 例にボセンタンとして 500mg 又はプラセボを 1 日 2 回 10 日間投与し、6 日目の朝のみ、ワルファリン 26mg を単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して (ボセンタン併用時は) R-ワルファリンと S-ワルファリンの AUC_{0-∞} はそれぞれ平均 38%及び 29%減少した⁴¹⁾ (外国人データ)。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用 14 例中 1 例に INR 値の低下が認められ、ボセンタン中止時に INR 値の上昇が認められた⁴²⁾。 [8.2、9.1.2、10.2 参照]

16.7.4 ケトコナゾール

健康成人 10 例にボセンタンとして 62.5mg を 1 日 2 回及びケトコナゾール 200mg 1 日 1 回を 5.5 日間併用にて反復投与した時、ボセンタンの AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} はボセンタン単独投与時に比較して、約 2 倍に増加した⁴³⁾ (外国人データ)。 [10.2 参照]

16.7.5 シンバスタチン

健康成人 9 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回 5.5 日間とシンバスタチンとして 40mg を 1 日 1 回 6 日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物 β-ヒドロキシ酸シンバスタチンの AUC₀₋₁₂ をそれぞれ 34%及び 46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった⁴⁴⁾ (外国人データ)。 [8.2、10.2 参照]

16.7.6 リファンピシン

健康成人 9 例にボセンタンとして 1 回 125mg を 1 日 2 回 6.5 日間及びリファンピシンとして 1 回 600mg を 1 日 1 回 6 日間併用にて反復投与した。併用開始後 6 日目のボセンタンの平均 AUC_τ は、単独投与時に比較して 58%低下した⁴⁵⁾ (外国人データ)。 [10.2 参照]

16.7.7 経口避妊薬

健康成人 19 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回及び経口避妊薬 (1mg ノルエチステロン及び 35µg エチニルエストラジオール含有) をボセンタン投与後 7 日目に併用にて単回投与した時、経口避妊薬単独投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの AUC_{0-∞} はそれぞれ 14%及び 31%減少した⁴⁶⁾ (外国人データ)。 [10.2 参照]

16.7.8 シルデナフィルクエン酸塩

健康成人 19 例にボセンタンとして 1 回 125mg を 1 日 2 回 6 日間及びシルデナフィルとして最初の 3 日間は 1 回 20mg を 1 日 3 回、引き続き 2 日間は 1 回 80mg を 1 日 3 回、最終日は 1 回 80mg を計 6 日間併用投与した。併用開始後 6 日目のシルデナフィルの AUC_τ 及び C_{max} はそれぞれ 63%及び 55%低下し、ボセンタンの AUC_τ 及び C_{max} は、それぞれ 50%及び 42%増加した⁴⁷⁾ (外国人データ)。 [10.2 参照]

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)消失速度定数

	ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」
Kel (/hr)	0.207±0.0680 (n=40)

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

「VII.1.(4) 1)食事の影響」の項を参照

5. 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

<参考；動物> 「VIII.6.(5)妊婦」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> 「VIII.6.(6)授乳婦」の項を参照

(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

(6)血漿蛋白結合率

16.3.1 蛋白結合率

ボセンタンの平衡透析法による *in vitro* における血漿蛋白との結合率 (n=28) は、0.211~21.94µg/mL の濃度範囲で約 98%であった⁴⁸⁾。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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。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⁴⁹⁾。
[10. 参照]

(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」及び「VIII.7.相互作用」の項を参照

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人 4 例に ¹⁴C-ボセンタン経口用懸濁液 500mg を単回経口投与した時、尿及び糞中の回収率は平均 97%で、投与量の 90%以上が糞中に排泄され、3%が尿中への排泄であった⁵⁰⁾（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

ボセンタンは血漿タンパクとの親和性が高く、透析により除去できないと考えられる。（「VIII.10.過量投与」の項を参照）

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者での体内動態

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

16.6.2 肝機能障害患者における体内動態

肝機能障害患者（Child-Pugh 分類で A）8 例にボセンタンとして 125mg を単回又は反復経口投与した時の薬物動態を健康成人と比較したが、体内動態に差はみられなかった。なお、忍容性は良好であった⁵¹⁾（外国人データ）。

16.6.3 腎機能障害患者における体内動態

重度腎機能障害患者（ $15 < \text{クレアチニンクリアランス} \leq 30 \text{ mL/min}$ ）8 例にボセンタンとして 125mg を単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した。両群ともに投与後約 4 時間で C_{\max} に達した。ボセンタンの C_{\max} は、健康成人に比し重度腎機能障害患者で約 37%低かったが、 $AUC_{0-\infty}$ は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった⁵²⁾（外国人データ）。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤投与により肝機能障害又は自己免疫性肝炎が発現することがあるため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。[7.1、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1、11.1.2 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5 参照]
- 2.2 中等度あるいは重度の肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.3 シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]
- 2.4 グリベンクラミドを投与中の患者 [10.1、16.7.2 参照]
- 2.5 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。[1、7.1、7.2、9.3.1、9.3.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[9.1.2、10.2、16.7.3、16.7.5 参照]
- 8.3 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。[11.1.3 参照]
- 8.4 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。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

- 8.5 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。

〈全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制〉

- 8.6 定期的に本剤の治療効果や継続治療の必要性を考慮すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

血圧を一層低下させるおそれがある。

9.1.2 ワルファリンを投与中の患者

本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ず INR 値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切な INR 値になるまでは 2 週に 1 回の検査が望ましい。本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがある。 [8.2、10.2、16.7.3 参照]

9.1.3 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者

体液貯留の徴候（例えば体重の増加）に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。

(2)腎機能障害患者

該当しない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度あるいは重度の肝障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害を増悪させるおそれがある。 [1.、2.2、7.1、7.2、8.1 参照]

9.3.2 投与開始前の AST、ALT 値のいずれか又は両方が基準値上限の 3 倍を超える患者

肝機能障害を増悪させるおそれがある。 [1.、7.1、7.2、8.1、11.1.1 参照]

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。 [2.1、9.5 参照]

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
動物実験で催奇形性が報告されている。 [2.1、9.4 参照]

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒトにおいて本剤が乳汁中に移行するとの報告がある。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児に対する有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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）の電子添文を参照すること。

(8)高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素チトクローム P450(CYP2C9、CYP3A4)で代謝される。一方で本剤は CYP2C9、CYP3A4 の誘導物質である。また、*in vitro* 試験において本剤は CYP2C19 に誘導作用を示した。 [16.4 参照]

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン、ネオオーラル）、タクロリムス（プログラフ） [2.3、16.7.1 参照]	(1) 本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2) シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	(1) シクロスポリンの CYP3A4 活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主に CYP3A4 で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2) 本剤の CYP3A4 誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。
グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール） [2.4、16.7.2 参照]	肝酵素値上昇の発現率が 2 倍に増加した。	胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。 一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの上昇をもたらす可能性がある。

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン [8.2、9.1.2、16.7.3 参照]	ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤の CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール ^{注)} 、フルコナゾール [16.7.4 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールの CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 フルコナゾールの CYP2C9 及び CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬（シンバスタチン等） [8.2、16.7.5 参照]	シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。 また、CYP3A4 又は CYP2C9 により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。 そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤の CYP3A4 又は CYP2C9 誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。
リファンピシン [16.7.6 参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンの CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
Ca 拮抗薬（アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム等）	(1) 血圧低下を助長するおそれがある。 (2) Ca 拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤の CYP3A4 誘導作用により、Ca 拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬 [16.7.7 参照]	経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、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、エポプロステノールナトリウム）	血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5 阻害薬(シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル) [16.7.8 参照]	(1) 血圧低下を助長するおそれがある。 (2) PDE5 阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3) シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤の CYP3A4 誘導作用により、この酵素で代謝される PDE5 阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3) 本剤の CYP3A4 誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV 感染症治療薬 (リトナビル等)	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

注) 経口剤、注射剤は国内未発売

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 重篤な肝機能障害 (1.3%) AST、ALT 等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。 [1、7.1、7.2、8.1、9.3.2 参照]</p> <p>11.1.2 自己免疫性肝炎 (頻度不明) 本剤の投与開始数ヵ月から数年後にあらわれることがある。 [1、7.1、7.2、8.1 参照]</p> <p>11.1.3 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血 (頻度不明) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血 (ヘモグロビン減少) があらわれることがある。 [8.3 参照]</p> <p>11.1.4 心不全、うっ血性心不全 (頻度不明) 心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候 (息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等) が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
--

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満	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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	10%以上	10%未満	頻度不明
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GT (GTP) 上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	ALP 上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
代謝及び栄養障害			体液貯留

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康男性にボセンタン 2400mg を単回経口投与した時、主な有害事象は、軽度から中等度の頭痛であった。市販後において、ボセンタン 10000mg を投与された 1 例の男性患者では、悪心、嘔吐、低血圧、浮動性めまい、発汗、霧視が発現したが、24 時間の血圧管理の下、回復した。

13.2 処置

ボセンタンは血漿タンパクとの親和性が高く、透析により除去できないと考えられる。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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)安全性薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(3)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)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

「VIII.6.(5)妊婦」及び「VIII.12.(2)非臨床試験に基づく情報」の項を参照

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：「XIII.2.その他の関連資料」の項を参照

6. 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（ヤンセンファーマ株式会社）

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

7. 国際誕生年月日

2001年11月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボセンタン錠 62.5mg「DSEP」	2016年8月15日	22800AMX00569000	2016年12月9日	2016年12月9日

X. 管理的事項に関する項目

9. 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

追加・変更年月日：2026年3月25日

追加・変更内容：

効能又は効果	用法及び用量
<p>○肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）</p> <p>○全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>

()：追加部分

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ボセンタン錠 62.5mg「DSEP」	2190026F1014	2190026F1030	1251098010101 (PTP) 60錠(10錠×6)	622510901

販売名	包装	GS1コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
ボセンタン錠 62.5mg「DSEP」	(PTP)60錠	04987081780891	14987081186058	24987081186055

14. 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) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) 社内資料：溶出性に関する資料
- 3) Channick R, et al. : Lancet 2001 ; 358 : 1119-1123
- 4) 海外第Ⅲ相試験 (WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ) (トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ト.1.3)
- 5) Rubin LJ, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 346 : 896-903
- 6) 海外第Ⅲ相試験 (WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ) (トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ト.1.4)
- 7) Galie N, et al. : Lancet 2008 ; 371 : 2093-2100
- 8) Sasayama S, et al. : Circ J. 2005 ; 69 : 131-137
- 9) 国内第Ⅲ相試験 (WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ) (トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ト.2.2、ト.総括)
- 10) Hatano M, et al. : Heart Vessels 2015 ; 30 : 798-804
- 11) 全身性強皮症に続発する虚血性手指潰瘍の予防に関する探索的二重盲検無作為化プラセボ対照試験 (トラクリア錠：2015年8月24日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 12) Matucci-Cerinic M, et al. : Ann Rheum Dis. 2011 ; 70 : 32-38
- 13) 設定根拠 (トラクリア錠：2015年8月24日承認、申請資料概要 1.8.2.2)
- 14) Hamaguchi Y, et al. : J Dermatol. 2017 ; 44 (1) : 13-17
- 15) 国内第Ⅲ相試験 (全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制) (トラクリア錠：2015年8月24日承認、申請資料概要 2.7.4.2)
- 16) 作用機序 (トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ホ.1.1)
- 17) Clozel M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1994 ; 270 : 228-235
- 18) ラット血管平滑筋細胞を用いた検討 (トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ホ.1.1)
- 19) ラット気管平滑筋細胞を用いた検討 (トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ホ.1.1)
- 20) Wang QD, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1995 ; 26 : S445-S447
- 21) Richard V, et al. : Circulation 1995 ; 91 : 771-775
- 22) Porter KE, et al. : J Vasc Surg. 1998 ; 28 : 695-701
- 23) Verma S, et al. : Cardiovasc Res. 2001 ; 49 : 146-151
- 24) Dumont AS, et al. : J Neurosurg. 2001 ; 94 : 281-286
- 25) 佐藤伸一ほか：難治性疾患克服研究事業 全身性強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 (平成 23 年度) 総括・分担研究報告書
- 26) Akamata K, et al. : Arthritis Res Ther. 2014 ; 16 : R86
- 27) Chen SJ, et al. : J Appl Physiol. 1995 ; 79 : 2122-2131
- 28) Karam H, et al. : Cardiovascular Research 1996 ; 31 : 287-295
- 29) Park SH, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 156 : 600-608
- 30) Van Giersbergen PLM, et al. : J Clin Pharmacol. 2005 ; 45 : 42-47
- 31) 単回投与試験 (トラクリア錠：2005年4月11日承認、申請資料概要ト.2.1.1)

- 32) Gutierrez MM, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 : 529-536
- 33) 健康成人を対象とした反復投与試験(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請資料概要ト.2.1、へ.3.1.6)
- 34) 日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした薬物動態試験(トラクリア錠:2017年9月28日 再審査報告書)
- 35) 肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした長期投与試験における薬物動態(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請資料概要ト.1.5、へ.3.7)
- 36) 社内資料:生物学的同等性に関する資料
- 37) Dingemans J, et al. : J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 : 283-289
- 38) Binet I, et al. : Kidney International 2000 ; 57 : 224-231
- 39) 薬物相互作用(シクロスポリン)(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請資料概要へ.3.8)
- 40) Van Giersbergen PLM, et al. : Clin Pharmacol Ther.2002 ; 71 : 253-262
- 41) Weber C, et al. : J Clin Pharmacol. 1999 ; 39 : 847-854
- 42) ワルファリンの薬力学・薬物動態に及ぼすボセンタンの影響(トラクリア錠:2005年4月11日 審査報告書)
- 43) Van Giersbergen PLM, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 : 589-595
- 44) Dingemans J, et al. : Clin Pharmacokinet. 2003 ; 42 : 293-301
- 45) Van Giersbergen PLM, et al. : Clin Pharmacol Ther.2007 ; 81 : 414-419
- 46) Van Giersbergen PLM, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther.2006 ; 44 : 113-118
- 47) Burgess G, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 : 43-50
- 48) *In vitro* 血漿蛋白結合率の検討(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請資料概要へ.2.2)
- 49) 代謝(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請資料概要へ.2.3)
- 50) Weber C, et al. : Drug Metab Disp. 1999 ; 27 : 810-815
- 51) Van Giersbergen PLM, et al. : J Clin Pharmacol. 2003 ; 43 : 15-22
- 52) Dingemans J, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 40 : 310-316

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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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)粉砕

1. 試験目的

ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」を粉砕し、下記条件下で保存した検体について、安定性を検討した。

保存条件	①加温条件	②加湿条件	③曝光条件
	40℃	25℃、75%RH	2000lx
保存形態	遮光・気密容器（ガラス瓶）	遮光・開放容器（ガラス瓶）	気密容器（ガラス瓶）
保存期間	3 ヶ月	3 ヶ月	25 日 (総照度 120 万 lx・hr 以上)

2. 試験項目

性状、純度試験（類縁物質）、定量法

3. 試験結果

①の条件下において、3 ヶ月時点で性状に変化が認められた（開始時：白色の粉末、3 ヶ月後：微黄色の粉末）。その他の試験項目に変化は認められなかった。

②、③の条件下では、すべての試験項目において変化は認められなかった。

注)

- ・本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
- ・製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
- ・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

(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

ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

- (1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に試験薬剤 1 錠をそのままピストンを戻し、ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をしばらく自然放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の観察する。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。
- (2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブを洗う時、注入器及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験結果

ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」は、崩壊懸濁試験において 5 分以内に崩壊・懸濁した。

また、通過性試験において 8Fr.チューブを通過した。

	(1) 崩壊懸濁試験：水（約 55℃）	(2) 通過性試験
ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」	5 分以内に崩壊・懸濁した	8Fr.のチューブを通過した

注)

- ・懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。
- ・製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討していません。
- ・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動に関連する資料〉

医療従事者向け資料

- ・適正使用と定期的な検査のお願い

患者向け資料

- ・ボセンタン錠 62.5mg 「DSEP」を服用される方へ

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601