**2025年11月改訂(第4版)

*2024年9月改訂(第3版)

貯法:室温保存 **有効期間**:3年

処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号 87219

承認番号	販売開始
22800AMX00606000	2016年12月

エンドセリン受容体拮抗薬 ボセンタン水和物錠 ボセンタン錠62.5mg「JG」

Bosentan Tablets

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

** 1. 警告

劇薬

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 (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. 組成·性状

3.1 組成

販売名	ボセンタン錠62.5mg「JG」
1錠中	
有効成分	ボセンタン水和物
有劝风刀	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、ポビドン、
添加剤	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
你加荆	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

3.2 製剤の性状

販売名		ボセンタン錠62.5mg「JG」
色調・剤形		橙白色のフィルムコーティング錠
外形		(JG) (C) (C)
大きさ	直径	6.2mm
人名召	厚さ	3.0mm
重	量	86mg
識別こ	1ード	JG E77

4. 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)

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う 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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

ULN:基準値上限

- 注) 再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT値は3日以内に確認し、2週間後に再度確認後、上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。
- **7.2 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 参昭]
 - 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。
 - 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C_{max}比及びAUC比の平均値はそれぞれ0.82及び0.87)。[16.1.1 参照]
 - 7.5 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、曝露量が変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

8. 重要な基本的注意

- **8.1 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。 [1.、7.1、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ので、 投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1 回の頻度で血液検査を行うこと。 [11.1.3 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。
 - 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 低血圧の患者

血圧を一層低下させるおそれがある。

9.1.2 ワルファリンを投与中の患者

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

9.1.3 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者

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

9.3 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]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

薬剤名等

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]

機序・危険因子

臨床症状・措置方法

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

采用有守	端外沚扒 拍直刀伝	
シクロスポリン (サ	(1) 本剤の血中濃度が	(1) シクロスポリンの
ンディミュン、ネ	急激に上昇し、本剤の副	CYP3A4活性阻害作用及
オーラル)、タク	作用が発現するおそれが	び輸送タンパク質阻害に
ロリムス(プログ	ある。	よる肝細胞への取込み阻
ラフ)	(2) シクロスポリン、	害により、本剤の血中濃
[2.3、16.7.1 参	タクロリムスの血中濃度	度を上昇させる。
照]	が低下し、効果が減弱す	タクロリムスは主に
	るおそれがある。	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	肝酵素値上昇の発現率が	胆汁酸塩の排泄を競合的
(オイグルコン、	2倍に増加した。	に阻害し、肝細胞内に胆
ダオニール)		汁酸塩の蓄積をもたら
[2.4、16.7.2 参		す。
照]		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。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

10.2 併用注意(1	#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	ワルファリンの血中濃度	本 剤 の CYP2C9 及 び
[8.2, 9.1.2,	が低下することがある。	CYP3A4誘導作用によ
16.7.3 参照]	そのため、ワルファリン	り、ワルファリンの血中
	を併用する際には、凝血	濃度を低下させる。
	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。	
ケトコナゾー	本剤の血中濃度が上昇	ケトコナゾールの
ル注)、フルコナ	し、本剤の副作用が発現	CYP3A4阻害作用によ
ゾール	しやすくなるおそれがあ	り、本剤の血中濃度を上
[16.7.4 参照]	る。	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	シンバスタチンの血中濃	本 剤 の CYP3A4 又 は
素阻害薬(シンバ	度が低下し、シンバスタ	CYP2C9誘導作用によ
スタチン等)	チンの効果が減弱する。	り、シンバスタチン及び
[8.2、16.7.5 参	また、CYP3A4又は	これらの酵素により代謝
[0.2、10.7.3 参	CYP2C9により代謝され	されるスタチン製剤の血
[///]		
	るスタチン製剤及びその	中濃度を低下させる。
	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。	
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下	リファンピシンの
[16.7.6 参照]	し、本剤の効果が減弱す	CYP2C9及びCYP3A4
[10.7.0] ///	るおそれがある。	誘導作用により、本剤の
	243 (417 80.28	血中濃度を低下させる。
Ca拮抗薬(アムロ	(1) 血圧低下を助長す	(1) 両剤の薬理学的な
ジピン、ニフェジ		
	るおそれがある。	相加作用等が考えられ
ピン、ジルチアゼ	(2) Ca拮抗薬の血中濃	る。 (2) ナガロのXD2 4 4手
ム等)	度が低下する可能性があ	(2) 本剤のCYP3A4誘
	る。	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	経口避妊薬の血中濃度が	本剤のCYP3A4誘導作用
[16.7.7 参照]	低下し、避妊効果が得ら	により、経口避妊薬の血
	れないおそれがある。	中濃度を低下させる。
グレープフルーツ	本剤の血中濃度が上昇	グレープフルーツジュー
ジュース	し、本剤の副作用が発現	スに含まれる成分の
	しやすくなるおそれがあ	CYP3A4阻害作用によ
	るので、本剤投与時はグ	り、本剤の血中濃度が上
	レープフルーツジュース	昇する可能性がある。
		升りるり配性がある。
	を摂取しないようにする	
1- / n - 1-1 10 - 1	こと。	1- / - 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1
セイヨウオトギリ	本剤の血中濃度が低下す	セイヨウオトギリソウに
ソウ (セントジョー	るおそれがあるので、本	含まれる成分のCYP3A4
ンズワート)含有	剤投与時はセイヨウオト	誘導作用により、本剤の
食品	ギリソウ含有食品を摂取	血中濃度が低下する可能
	しないようにすること。	性がある。
プロスタグランジ	血圧低下を助長するおそ	両剤の薬理学的な相加作
ン系薬物(ベラプ	れがある。	用等が考えられる。
ロストナトリウ		
ム、エポプロステ		
ノールナトリウ		
(4)		
PDE5阻害薬 (シル	(1) 血圧低下を助長す	(1) 両剤の薬理学的な
デナフィルクエン	(1) 皿圧低下を助長9 るおそれがある。	(1) 岡州の梁垤子的な 相加作用等が考えられ
/ / / イルソエン		
融作 バルデナフ・		
酸塩、バルデナフィ	(2) PDE5阻害薬の血中	る。
ル塩酸塩水和物、	(2) PDE5阻害薬の血中 濃度が低下する可能性が	る。 (2)本剤のCYP3A4誘
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル)	(2) PDE5阻害薬の血中 濃度が低下する可能性が ある。	る。 (2)本剤のCYP3A4誘 導作用により、この酵素
ル塩酸塩水和物、	(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	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
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル)	(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	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
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル)	(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	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。
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル)	(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	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
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル)	(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	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。
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル)	(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	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
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル)	(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	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
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル)	(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	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
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル)	(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	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
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル)	(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	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
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル) [16.7.8 参照]	(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。	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は下させる。また、機等には不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル) [16.7.8 参照]	(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。 本剤の血中濃度が上昇する	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、機停は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。これらの薬剤のCYP3A4
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル) [16.7.8 参照]	(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。 本剤の血中濃度が上昇する。 本剤の血中濃度が上昇 し、本剤の副作用が発現	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機序は下させる。また、機管には下いば本剤の血中濃度を上昇させる。 これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル) [16.7.8 参照]	(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。 本剤の血中濃度が上昇する。 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。 (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。 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
ル塩酸塩水和物、 タダラフィル) [16.7.8 参照]	(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。 本剤の血中濃度が上昇する。 本剤の血中濃度が上昇 し、本剤の副作用が発現	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機序は下させる。また、機管には下いば本剤の血中濃度を上昇させる。 これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の

注)経口剤、注射剤は国内未発売

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な肝機能障害 (1.3%)

AST、ALT等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。 [1.、7.1、7.2、8.1、9.3.2 参照]

**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]

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]

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。

11.2 その他の副作用

11.2 6 97 16 97	m311 713		
	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			呼吸困難
び縦隔障害			
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			皮膚炎、そう痒
組織障害			症、発疹
筋骨格系及び	筋痛	背部痛	
結合組織障害			
全身障害及び	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
投与局所様態			
臨床検査	AST上昇、ALT上	ALP上昇、赤血球	血小板数減
	昇、γ-GT(GTP)	数減少、好酸球数	少、ビリルビン
	上昇、白血球数減	増加、ヘマトクリッ	上昇
	少、ヘモグロビン	ト減少	
	減少		
代謝及び栄養			体液貯留
障害			

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。

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。

15. その他の注意

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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 C_{max} に達した。薬物動態パラメータは下表のとおりである $^{1)}$ 。

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

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
62.5mg (n=10)	772 (619, 964)	3721 (3182, 4351)	4.3 (3.7, 5.0)
	(- , , , - ,		
125mg (n=10)	1922	7996	3.6
(n=10)	(1364, 2710)	(6695, 9550)	(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)(ボセンタンとして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、 C_{\max} では0.82(90%信頼区間: $0.65 \sim 1.04$)、 $AUC_{0-\infty}$ では0.87(90%信頼区間: $0.78 \sim 0.97$)であり、生物学的同等性の基準範囲(90%信頼区間: $0.8 \sim 1.25$)から外れていた2)(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	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
62.5mg	16	592	3494	4.0	8.3
(錠)		(453, 774)	(2809, 4345)	(2.0-5.0)	(6.5, 10.4)
64mg	16	496	3118	4.0	9.3
(分散錠)		(395, 623)	(2524, 3852)	(3.0-5.0)	(7.4, 11.5)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)

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、AU C_{0-12} は4640ng・h/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 3)。

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を投与した時の血漿中ボセンタン濃度 推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである 4)。

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

	Cmax	AUC ₀₋₁₂	t _{max}	t _{1/2}
	(ng/mL)	(ng·h/mL)	(h)	(h)
125mg	1748	6996	4.0	5.0
(n=6)	(1287, 2374)	(6193, 7904)	(2.5-4.0)	(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 \square 又は \square V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⁵⁾(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

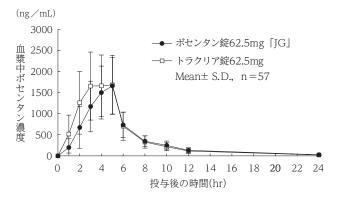
	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	t _{max} (h)
62.5mg	1187	6232	3.0
(n=12)	(814, 1560)	(4582, 7881)	(1.0-4.0)
125mg	2286	8912	2.3
(n=11)	(1234, 3337)	(6296, 11531)	(1.0-6.0)

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)

t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.1.3 生物学的同等性試験

ボセンタン錠62.5mg [JG] 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 6)。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄	Cmax	Tmax	t _{1/2}
	(ng·hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
ボセンタン錠	8563.00	1775.63	4.3 ± 0.9	4.4±0.9
62.5mg [JG]	±2554.96	±649.26	4.3 ±0.9	4.4 ± 0.9
トラクリア錠	9850.03	2017.95	3.8 ± 1.1	4.1 ± 1.1
62.5mg	±3141.36	±769.16	3.0 ± 1.1	4.1 ± 1.1

 $(Mean \pm S.D., n=57)$

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。

16.2 吸収

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 $AUC_{0-\infty}$ 、 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 $^{7)}$ (外国人データ)。

16.3 分布

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、0.211~21.94 μ g/mLの濃度範囲で約98%であった $^{8)}$ 。

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invitro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 9 。 [10.参照]

16.5 排泄

健康成人4例に 14 C-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 10 (外国人データ)。

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¹¹⁾ (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 < 7) レアチニンクリアランス ≤ 30 mL/min) 8例にポセンタンとして125 mg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 $^{12),13)}$ (外国人データ)。

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 $200\sim250$ ng/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 $3\sim4$ 倍に上昇した(各n=8)。また、シクロスポリンのAUC $_{0-12}$ 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 $^{14)$ 、 15 (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、グリベンクラミドの C_{\max} 及び AUC_{0-12} は単独投与時に比較してそれぞれ22%及び40%有意に減少した。また、ボセンタンの C_{\max} 、 AUC_{0-12} は単独投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した 16 (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 $_{0-\infty}$ はそれぞれ平均38%及び29%減少した。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用例のうち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 $^{17)$ 、18)(外国人データ)。 [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AUC $_{0-12}$ 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 19)(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 AUC_{0-12} 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200 (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 $_{\tau}$ は、単独投与時に比較して58%低下した $^{21)}$ (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35 μ g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 $_{0-\infty}$ はそれぞれ14%及び31%減少した $^{22)}$ (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 $_{\tau}$ 及び $_{\rm Cmax}$ はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC $_{\tau}$ 及び $_{\rm Cmax}$ は、それぞれ50%及び42%増加した 23 (外国人データ)。 [10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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 $^{24)$ 、 $^{25)}$ 。

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、用量相関効果を探索するために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%) 26 $^{(27)}$ 。

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²⁸⁾。

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^{29)、30)}。

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³¹⁾。

18. 薬効薬理

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 $^{32)}$ 。

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 $_{\rm A}$ 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 $_{\rm B}$ 受容体媒介性)を阻害し、その $_{\rm PA}$ 2はそれぞれ7.2及び6.0であった $_{\rm 33}$)。

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34)、35)。

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36)-40)。

18.5 病態モデルに対する作用

18.5.1 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41)。

18.5.2 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 42 。

18.5.3 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 $^{43)}$ 。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ボセンタン水和物(Bosentan Hydrate)

化学名: 4-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl) pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide

monohydrate 分子式:C₂₇H₂₉N₅O₆S・H₂O

分子量: 569.63

性状:白色~微黄白色の粉末である。

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。

構造式:

22. 包装

20錠 [10錠 (PTP) ×2]

23. 主要文献

- 1) Van Giersbergen PLM, et al. : J Clin Pharmacol. 2005; 45: 42-47
- 2) Gutierrez MM, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2013; 51: 529-536
- 3)日本人と白人における反復投与試験(トラクリア錠:2005年 4月11日承認、申請資料概要へ.3.1.6)
- 4)薬物動態試験(トラクリア錠:2017年9月28日承認、再審査 報告書)
- 5) 肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態(トラクリア錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要へ.3.7)
- 6)社内資料:生物学的同等性試験
- 7) Dingemanse J, et al.: J Clin Pharmacol. 2002; 42: 283-289
- 8)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)
- 9)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)
- 10) Weber C, et al.: Drug Metab Disp. 1999; 27:810-815

- 11) Van Giersbergen PLM, et al. : J Clin Pharmacol. 2003; 43:15-22
- 12) Dingemanse J, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2002; 40: 310-316
- 13)重度腎機能障害患者における薬物動態 (トラクリア錠: 2005 年4月11日承認、申請資料概要へ.3.5)
- 14) Binet I, et al.: Kidney International. 2000; 57: 224-231
- 15)シクロスポリンAとの薬物相互作用試験(トラクリア錠: 2005 年4月11日承認、申請資料概要へ.3.8.1.2)
- 16) Van Giersbergen PLM, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2002; 71: 253-262
- 17) Weber C, et al.: J Clin Pharmacol. 1999; 39:847-854
- 18) 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日承認、申請資料概要へ.3.8. 2.2)
- 19) Van Giersbergen PLM, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2002; 53:589-595
- 20) Dingemanse J, et al.: Clin Pharmacokinet. 2003; 42: 293-301
- 21) Van Giersbergen PLM, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2007; 81: 414-419
- 22) Van Giersbergen PLM, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2006; 44:113-118
- 23) Burgess G, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64: 43-50
- 24) Channick R, et al.: Lancet. 2001; 358: 1119-1123
- 25)第Ⅲ相無作為割付比較試験(トラクリア錠:2005年4月11日 承認、申請資料概要ト.1.3)
- 26) Rubin LJ, et al.: N Engl J Med. 2002; 346: 896-903
- 27)第Ⅲ相無作為割付比較試験(トラクリア錠:2005年4月11日 承認、申請資料概要ト.1.4)
- 28) Galie N, et al.: Lancet. 2008; 371: 2093-2100
- 29) Sasayama S, et al.: Circ. J 2005; 69: 131-137
- 30)第Ⅲ相一般試験(トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請 資料概要ト.2.2)
- 31) Hatano M, et al.: Heart Vessels. 2015; 30: 798-804
- 32)新しい作用機序 (トラクリア錠:2005年4月11日承認、申請 資料概要イ.4.1)
- 33) Clozel M, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1994; 270: 228-235
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) Wang QD, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1995; 26: \$445-\$447
- 37) Richard V, et al.: Circulation. 1995; 91:771-775
- 38) Porter KE, et al.: J Vasc Surg. 1998; 28:695-701
- 39) Verma S, et al.: Cardiovasc Res. 2001; 49: 146-151
- 40) Dumont AS, et al.: J Neurosurg. 2001; 94: 281-286
- 41) Chen SJ, et al.: J Appl Physiol. 1995; 79: 2122-2131
- 42) Karam H, et al.: Cardiovascular Research. 1996; 31: 287-295
- 43)Park SH, et al.: Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 600-608

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 〒108-0014 東京都港区芝五丁目33番11号 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Chosei 長生堂製薬株式会社

徳島市国府町府中92番地

*26.2 販売元

