



日本標準商品分類番号  
87219

医薬品リスク管理計画  
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です

手指潰瘍の発症抑制に  
本剤を使用する医療従事者の皆様へ

## 適正使用と定期的な検査のお願い

### 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り

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)

エンドセリン受容体拮抗薬

薬価基準収載

# トラクリア錠<sup>®</sup> 62.5mg

一般名：ボセンタン水和物 / Bosentan Hydrate

本剤を全身性強皮症における手指潰瘍の患者様にご使用いただく際は、定期的  
に本剤の治療効果や継続治療の必要性を考慮し、個々の患者様の本剤投与におけ  
るリスク・ベネフィットを検討の上、ご使用をお願い致します。また本剤使用にあたっては、  
必ず最新の添付文書を熟読の上、ご使用ください。

#### 1. 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。

[7.1、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1 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

ヤンセンファーマ株式会社



2024年3月改訂

# 本剤の適応は、全身性強皮症における 手指潰瘍の発症抑制です

「効能又は効果」、その他の詳細については、D1ページまたは製品添付文書をご参照ください。

国内および海外臨床試験において、既に発現している手指潰瘍の改善および治癒効果は明確に示されていません。本剤は、新たな手指潰瘍の発症の抑制のために使用されます。

## 「効能又は効果」より抜粋

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)

## 「効能又は効果に関連する注意」より抜粋

既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

なお、国内臨床試験では以下の基準で患者の組み入れを行いました。本剤使用にあたって参考にしてください。

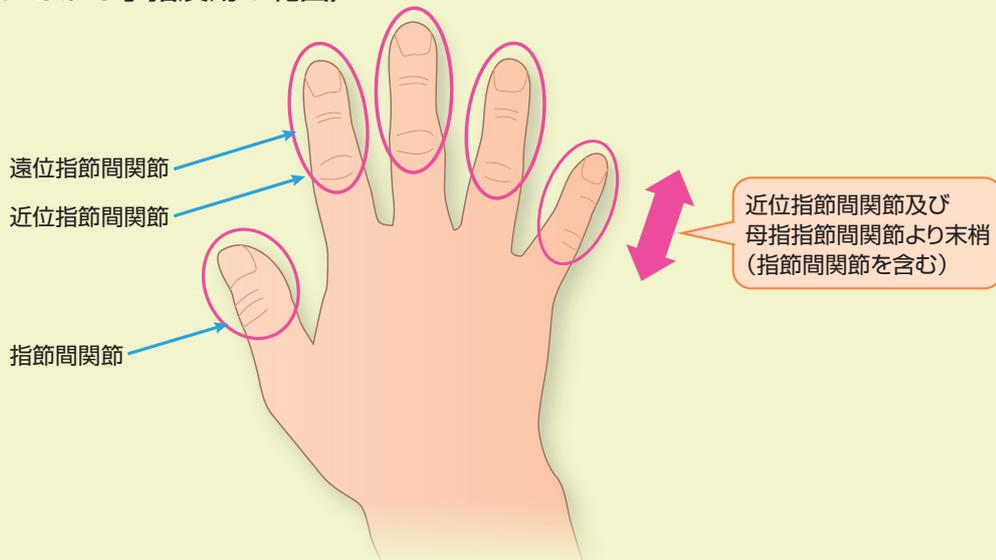
### 手指潰瘍の定義

- 近位指節間関節及び母指指節間関節より末梢の手指潰瘍であること(指節間関節を含む)。
- 上皮による被覆の連続性が失われており肉眼的に認められる深さがあること。なお、露出している場合、痂皮もしくは、壊死組織で覆われている場合も含める。
- 露出が明確に認められない(痂皮もしくは、壊死組織で覆われている)場合には、表皮及び真皮が失われていることを治験責任(分担)医師が判断できること。
- 爪周囲炎、亀裂、手指陥凹性瘢痕ではないこと。
- 石灰化部の突出に付随するものではないこと。

### 対象患者の選択

- 同意取得時に手指潰瘍を有する患者、もしくは過去5年以内に手指潰瘍の病歴がある患者

### 〈国内臨床試験における手指潰瘍の範囲〉

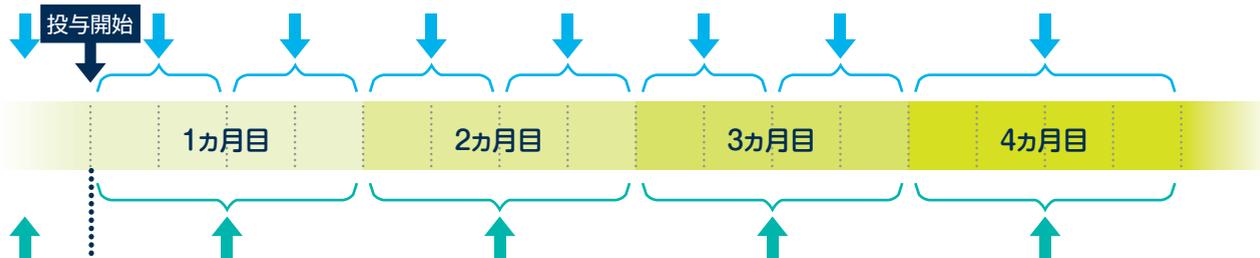


# 定期的な肝機能検査・妊娠検査の実施をお願いします

## 検査スケジュール

### 肝機能検査 AST, ALT の実施

※少なくとも毎月1回実施する。投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。



### 妊娠検査の実施

※毎月実施してください

## — 本剤をご使用になる全患者様に対して —

### 肝機能検査

臨床試験において、肝機能検査異常が多く報告され、本剤投与により肝機能障害が発現する可能性があるため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中は少なくとも1ヵ月に1回、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましいとされています。

#### ■国内臨床試験における有害事象

国内臨床試験では、有害事象（因果関係なしを含む）は投与後52週までに100.0%（28/28例）に認められ、主な有害事象は鼻咽頭炎35.7%（10/28例）、肝機能検査異常28.6%（8/28例）、強皮症関連指潰瘍25.0%（7/28例）、末梢性浮腫14.3%（4/28例）でした。

#### 1. 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。

[7.1、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]

## — 妊娠可能な女性患者様に対して —

### 妊娠検査

動物実験で催奇形性が報告されており、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は「禁忌」となっています。避妊薬単独での避妊はさけ、本剤投与前および投与期間中は毎月妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認してください。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）より抜粋

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]

# トラクリア錠 62.5mg

一般名：ボセンタン水和物 / Bosentan Hydrate

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）  
貯法：室温保存  
有効期間：5年

日本標準商品分類番号	87219
承認番号	21700AMY00170000
薬価収載	2005年6月
販売開始	2005年6月
再審査結果	2017年9月
効能追加	2015年8月
国際誕生	2001年11月

## 1. 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。

[7.1、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]

## 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	トラクリア錠62.5mg
有効成分	(1錠中) ボセンタン62.5mg(ボセンタン水和物として64.54mg)
添加剤	トモロコシデンプン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチNa、ポビドン、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、エチルセルロース水分散液

### 3.2 製剤の性状

色・剤形	橙白色のフィルムコート		
外形			
大きさ	直径(mm) 約6.1	厚さ(mm) 約3.1	重さ(mg) 約86.5
識別コード	62.5		

## 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）
- 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り）

## 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可否を検討すること。  
〈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。

## 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

### （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 <sup>注</sup> 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 <sup>注</sup> 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、筋肉痛、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<sub>max</sub>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

### （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。[11.1.2参照]

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。

## 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。

### 9.2 肝機能障害患者

#### 9.2.1 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]

#### 9.2.2 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]

### 9.3 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]

### 9.4 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

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]

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、ネオール)、タクロリムス (プログラフィ) [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。

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 <sup>(注)</sup> 、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 (ペラプロストナトリウム、エゴ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。
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

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 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]

11.1.3 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、胸部膨大、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

	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
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、 $\gamma$ -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

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1000mg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。

21. 承認条件

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)

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。

22. 包装

60錠 [10錠 (PTP) × 6]

●詳細は電子添文をご参照ください。●電子添文の改訂にご留意ください。

●最新の電子添文はこちらをご参照ください。

\*2024年2月改訂 (第1版)



製造販売元 (文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

<https://www.janssen.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp> (医療関係者向けサイト)



製造販売元（文献請求先・製品情報お問い合わせ先）

**ヤンセンファーマ株式会社**

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

<https://www.janssen.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp>（医療関係者向けサイト）

©Janssen Pharmaceutical K.K. 2015-2024

TRA-0001  
TRAPug1MAF6P1