トラクリア®小児用分散錠 32 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

トラクリア®小児用分散錠 32 mg
（ボセンタン水和物（Ro 47-0203））

CTD 第 1 部（モジュール 1）:

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ボセンタンは経口デュアルエンドセリン（ET）受容体拮抗薬（ERA）である。当初、ロシュ社で開発が進められたが、その後、アクテリオン社（スイス）が全世界での開発権及び販売権を取得し、ボセンタンの開発を進めた。WHO 機能分類（WHO FC） III 及び IV の肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療薬として、米国で 2001 年 11 月、欧州で 2002 年 5 月に承認された。日本においては、アクテリオンファーマシューティカルズジャパンがボセンタンの開発を行い、2005 年 4 月に肺動脈性肺高血圧を適応症として承認された。2015 年 7 月時点でボセンタンは世界 68 ヵ国で承認されており、主に PAH を適応症として、これまでに全世界で 140000 例以上の患者に使用されたと推定される。

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、肺血管の内腔狭窄による肺血管抵抗（PVR）の増加が右心不全をもたらし死に至る進行性の難病である[D'Alonzo 1991][Humbert 2004][McLaughlin 2004]。本邦では PAH 患者の総数は不明であるが、特定疾患医療受給者証の交付を受けている肺動脈性肺高血圧症患者は平成 24 年度で 2299 人と極めて少なく、小児 PAH の患者数はさらに少ないと考えられる。PAH の病態は成人と小児で類似しているが、小児では成人より速く病態が進行し予後不良となるため[Sandoval 1995][van Loon 2011]、早期の治療介入が必要である。小児 PAH に対する薬物治療は成人とほぼ同様であるが、欧州では小児 PAH に適応を持つ薬剤はボセンタン及びシルデナフィルのみであり、米国では小児 PAH に適応を持つ薬剤は承認されておらず、日本で承認された PAH 治療薬は小児 PAH 患者に対する用法・用量が確立していない。このため、ボセンタンは小児 PAH の治療薬として一刻も早い承認が望まれており、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で検討され、アクテリオンファーマシューティカルズジャパンに開発要請が発出された。この開発要請を受け、日本においてもボセンタンの小児適応取得のための臨床試験を開始することとした。

海外では、まず、既に販売されているボセンタンフィルムコート錠（ボセンタン既存製剤）を用いて、小児 PAH 患者に対する臨床試験（AC-052-356）を実施し、有効性及び安全性を確認した。その後、服用性や利便性を向上させたボセンタン分散錠（ボセンタン小児用製剤）を開発し、健康成人男性を対象とした AC-052-116 試験において両製剤の生物学的同等性を検討した。小児用製剤の AUC は既存製剤に比べ若干低かったため、既存製剤と小児用製剤の間で生物学的同等性は示せなかったものの、両製剤の薬物動態に大きな違いはなかった。さらに、小児用製剤を用いて小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験を実施し、小児 PAH 患者における有効性、安全性及び薬物動態（PK）を確認した。AC-052-356 試験、AC-052-365 試験及びその継続投与試験である AC-052-367 試験等の成績を基に、2009 年 7 月にボセンタン小児用製剤が欧州で承認された。欧州で承認された小児 PAH 患者に対するボセンタン小児用製剤の用法・用量は、2 mg/kg を 1 日 2 回（b.i.d.）投与である。

本邦では、欧州で承認された小児 PAH 患者に対する用法・用量を用いて、日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-377 試験を実施した。本試験により日本人小児 PAH 患者の PK、有効性及び安全性を確認できたため、国内外の臨床試験成績を基に製造販売承認申請に至った。

1.5.1 小児肺動脈性肺高血圧症とその治療

1.5.1.1 病態

PAH は、肺動脈の内腔狭窄による肺血管抵抗（PVR）の増加が右心不全をもたらし死に至る進行性の難病である[D'Alonzo 1991][Humbert 2004][McLaughlin 2004]。PAH は、肺血管系及び右心室双方の構造的変化を伴い、病理組織学的には血管内皮の損傷、内膜・中膜の肥厚及び肺動脈の叢状病変を認める。PAH が進行すると、高度の PVR 上昇に伴って右室負荷が増大し、右心不全から死に至る。PAH の病態は成人と小児で類似しているが、小児では成人より速く病態が進行し、予後不良となる[Sandoval 1995][van Loon 2011]。

PAH の診断基準は、右心カテーテル検査にて安静時肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上、PVR が 240 dyn·sec/cm^5 以上かつ肺毛細血管楔入圧（又は左心房圧）が正常（15 mmHg 以下）と定義され[Farber 2004]、成人及び小児で同様である。

1.5.1.2 現在の治療法

小児 PAH に対する臨床試験は少ないため、必ずしも十分なエビデンスはなく、成人での有効性や安全性を参考に臨床応用しているのが現状である。小児 PAH 治療には、成人と同様にエポプロステノール静注及びプロスタサイクリン誘導体、ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害剤、ERA といった血管拡張作用のある薬剤が主に使用されている[Ivy 2013]。

しかし、本邦において承認されたすべての PAH 治療薬は小児適応を有しておらず、小児 PAH 患者での有効性及び安全性を確認した治療薬が待望されている。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する概要

臨床試験では、ボセンタン既存製剤（フィルムコート錠 62.5 mg 又は 125 mg）及びボセンタン小児用製剤（分散錠 32 mg）を使用した。ボセンタン小児用製剤は、1 錠あたりボセンタンを 32 mg 含有する分散錠で、製剤には十字の割線があり 4 分割（1 分割あたりボセンタンとして 8mg）できる。服用時は、1 錠あたりスプーン一杯程度の水で分散する。ボセンタン小児用製剤は、ボセンタン既存製剤と違い体重ごとの用量調整が可能となり、小児患者に飲みやすい味及び剤形に改良した。*In vitro* で実施したボセンタン既存製剤とボセンタン小児用製剤の溶出挙動比較試験（モジュール 2.7.1）、及び生物学的同等性試験（モジュール 5.3.1.2）の結果は両製剤間で概ね同様であった。市販製剤は、本邦で実施した AC-052-377 試験で使用したボセンタン小児用製剤と同一の製剤を予定している。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

ボセンタンはデュアル ERA である。ボセンタンは *in vitro* 試験及び動物モデルにおいて、血管

収縮、細胞増殖、線維化及び炎症といった ET の作用を阻害することにより効力を示すと考えられる。

小児適応に関する薬理試験として新生児遷延性肺高血圧の動物モデルを用いてボセンタンの有効性を検討したところ、動脈管結紮により誘導される PVR の上昇を抑制した。また、幼若ラットを用いた毒性試験において特記すべき所見は認められず、成熟ラットを用いた毒性試験結果と違いはなかった。

以上、非臨床試験において小児 PAH 患者に対する有用性が示唆された。なお、ボセンタンの非臨床プロファイルについては既に公知の事実であることから、上述した非臨床試験以外に追加の試験は実施していない。

1.5.2.3 臨床薬理試験の概要

1.5.2.3.1 AC-052-116 試験

外国人健康成人男性 16 名に、ボセンタン既存製剤（62.5 mg 錠を 1 錠）及びボセンタン小児用製剤（ボセンタン分散錠 32mg 錠を 2 錠）を単回投与し、両製剤の生物学的同等性を検討した。

ボセンタン既存製剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 592 ng/mL 及び 3494 ng·h/mL であり、ボセンタン小児用製剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 496 ng/mL 及び 3118 ng·h/mL であった。

小児用製剤の既存製剤に対する幾何平均比は C_{max} は 0.82（90% CI：0.65～1.04）、$AUC_{0-\infty}$は 0.87（90% CI：0.78～0.97）であり、生物学的同等性は示せなかったものの、両製剤の薬物動態に大きな違いは認められなかった（モジュール 5.3.1.2）。

1.5.2.4 海外臨床試験の概要

1.5.2.4.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

小児 PAH 患者 19 例にボセンタン既存製剤を 12 週間投与し、有効性、安全性及び PK を検討した。男児が 9 例、女児が 10 例、年齢は 3～15 歳（中央値：10 歳）、原発性 PH が 10 例、先天性心疾患に伴う PAH が 9 例であった。本試験の用法・用量は、高体重群（40 kg 超）には、投与開始から 4 週間は 62.5 mg b.i.d.、5 週目からは 125 mg b.i.d.、中体重群（20 kg 超 40 kg）には、投与開始から 4 週間は 31.5 mg b.i.d.、5 週目以降は 62.5 mg b.i.d.、低体重群（10kg～20 kg）には投与開始から 4 週間は 31.25 mg q.d.（1 日 1 回）、5 週目からは 31.25 mg b.i.d.とした。

投与 12 週時の肺血管抵抗係数（PVRI）のベースラインからの変化量（平均 ± SD）は–300 ± 537 dyn·sec·m^2/cm^5、mPAP は–8.0 ± 8.6 mmHg であった。本試験の結果から、ボセンタンの投与により小児 PAH 患者の肺血行動態が改善することが確認された（モジュール 5.3.3.2.1）。

1.5.2.4.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

小児 PAH 患者 36 例に対し、ボセンタン小児用製剤を 12 週間投与し、有効性、安全性及び PK を検討した。男児が 21 例、女児が 15 例、年齢は 2～11 歳（中央値：7 歳）、体重は、9.5～42.0 kg（平均値：22.3 kg）であった。投与開始から 4 週間は 2 mg/kg b.i.d、5 週目以降は 4 mg/kg b.i.d と

した。

投与 12 週時の WHO FC は、ベースライン時に WHO FC II の患者 23 例中 2 例が WHO FC I へ改善し、1 例が WHO FC III へ悪化した。また、WHO FC III の患者 12 例中 3 例で WHO FC II へ改善し、悪化した患者はいなかった。

また、2 mg/kg b.i.d.及び 4 mg/kg b.i.d.投与における定常時の AUC_{τ} の幾何平均値はそれぞれ 3577 ng·h/mL（95% CI：2249～5577）及び 3371 ng·h/mL（95% CI：2344～4849）であり、b.i.d. 投与では、2 mg/kg を超える用量ではボセンタンの AUC は増加しなかった。

本試験の結果から、ボセンタン小児用製剤の有効性が確認され、また、b.i.d.投与においては、2 mg/kg を超える用量ではボセンタンの曝露量は増加しないことが示唆された（モジュール 5.3.3.2.2）。

1.5.2.4.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-365 試験を完了した小児 PAH 患者 33 例に対し、ボセンタン小児用製剤を継続して投与し、長期投与時の有効性及び安全性を検討した。AC-052-365 試験と AC-052-367 試験の両試験を通して投与期間の中央値は 119.9 週であった。

WHO FC は、ベースラインから試験中止又は終了時まで評価可能であった 28 例中 11 例（39.3%）で改善を認めた。悪化例は 2 例（7.1 %）であった。

本試験の結果から、ボセンタン長期投与時の有効性が示された（モジュール 5.3.5.2.1）。

1.5.2.4.4 AC-052-373 試験（FUTURE3）

小児 PAH 患者 64 例に対しボセンタン小児用製剤［2 mg/kg b.i.d.（n=33）又は 2 mg/kg t.i.d.（n=31）］を 24 週間投与し、有効性、安全性及び PK を検討した。男児が 36 例、女児が 28 例、年齢は 0.3～11.4 歳（中央値：3.8 歳）、体重は 3.6～32.6 kg（平均値：16.3 kg）であった。肺血行動態は 10 例（b.i.d.：4 例、 t.i.d.：6 例）で評価した。

投与 24 週時の PVRI のベースラインからの変化量（平均 ± SD）は b.i.d 群、t.i.d.群でそれぞれ –55.0 ± 77.71 dyn·sec·m^2/cm^5 及び–160.5 ± 226.98 dyn·sec·m^2/cm^5 であった。mPAP は b.i.d 群、t.i.d. 群でそれぞれ–15.9 ± 5.33 mmHg 及び–2.8 ± 2.3 mmHg であった。WHO FC は、投与 24 週時に 64 例中 10 例で改善を認めた。そのうち、WHO FC III から II への改善が 5 例（b.i.d.：5 例）で、WHO FC II から I への改善も 5 例（b.i.d.：2 例、t.i.d.：3 例）であった。

また、ボセンタンの $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均値は b.i.d.群で 8535.4 ng·h/mL（95% CI：6936.0～10503.7）、t.i.d.群で 7275.1 ng·h/mL（95% CI：5468.2～9679.0）であり、1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与でボセンタンの PK は同程度であった。

本試験の結果から、今までに実施した小児 PAH 試験と同様にボセンタンの有効性が示された。また、1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与ではボセンタンの PK に大きな違いは認められないことが示唆された（モジュール 5.3.3.2.3）。

1.5.2.5 国内臨床試験の概要

1.5.2.5.1 AC-052-377 試験

日本人小児 PAH 患者 6 例に対し、ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg b.i.d.を 12 週間投与し、有効性、安全性及び PK を検討した。男児が 4 例、女児が 2 例で、年齢は 1～13 歳（中央値：5.5 歳）、体重は、7.7～42.1 kg（平均値：23.5 kg）であった。WHO FC 評価可能症例は 4 例であり、ベースライン時は全例 WHO FC II であった。また、6 例中 5 例で PAH 治療薬を併用していた。

主要評価項目である投与 12 週時の PVRI のベースラインからの変化量（平均 ± SD）は– 4.0 ± 258.6 dyn·sec·m^2/cm^5 であり、PVRI はわずかに低下した。また、WHO FC は治験期間中を通して悪化せず、WHO FC II を維持していた。

また、日本人小児 PAH 患者での $C_{max\,(推定)}$ の幾何平均値は 493.8 ng/mL（95% CI：187.4～1301.1）、$AUC_{\tau\,(推定)}$ の幾何平均値は 2299.7 ng·h/mL（95% CI：886.9～5963.2）であった。なお、AC-052-377 試験では全血中のボセンタン濃度を測定しており、血漿中薬物濃度は全血中薬物濃度をヘマトクリットで補正した推定値であり、この推定血漿中薬物濃度から C_{max} 及び AUC_{τ} を算出している。

本試験の結果から、ボセンタン小児用製剤の投与により日本人小児 PAH 患者の病態を悪化させないことが示唆された。また、日本人小児 PAH 患者と海外小児 PAH 患者でのボセンタンの PK に大きな違いは認められなかった（モジュール 5.3.5.2.2）。

1.5.2.5.2 AC-052-378 試験

AC-052-377 試験を終了した小児 PAH 患者 6 例を対象に、ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg b.i.d.を長期継続投与し、有効性及び安全性を検討した。本試験は 20[redacted]年[redacted]月現在、継続中である。投与 24 週時の WHO FC は 4 例全例で WHO FC II を維持していた（モジュール 5.3.5.2.3）。

1.5.3 治験相談の概要

本邦ではボセンタンの小児適応の取得に関連して、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を行った。

AC-052-356 試験の結果から小児 PAH 患者がボセンタン既存製剤を服用した際の安全性及び薬物動態が成人 PAH 患者を対象とした試験と同様の結果であったこと、及びボセンタン既存製剤の特定使用成績調査で収集された小児データから、小児特有の考慮すべき副作用の発現を認めていないことを踏まえ、[redacted]を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行われた医薬品[redacted]相談（[redacted]）で、PMDA から以下理由により、[redacted]との見解を入手した。

- [redacted]こと
- [redacted]

[redacted]こと

よって、[redacted]との見解を得た。

その後、海外での小児 PAH 患者を対象とした臨床試験の実施状況や小児用製剤の開発状況等から[redacted]ことが最適と考えた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）を行い、PMDA から以下の助言を得た。

- [redacted]
- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]

以上の PMDA からの助言を基に AC-052-377 試験を計画した。

今般、日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-377 試験の結果が得られたため、海外臨床試験成績を加えた臨床データパッケージを構築し、本剤の製造販売承認申請に至った。

図 1 開発の経緯図



1.5.4 引用文献

[D'Alonzo 1991] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991; 115:343–9.

[Farber 2004] Farber HW, Loscalzo J. Mechanism of disease Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2004; 351:1655–65.

[Humbert 2004] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary arterial Hypertension. N Engl J Med. 2004; 351:1425–36.

[Ivy 2013]Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 ; 62 (25) : D117–26.

[McLaughlin 2004]McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004 Jul;126:78-92S.

[Sandoval 1995] Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martínez Guerra ML, Furuya ME, et al. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. J Am Coll Cardiol. 1995; 25(2): 466-74.

[van Loon 2011] van Loon RL, Roofthooft MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. Circulation. 2011; 124(16):1755-64.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

ボセンタン小児用製剤（分散錠 32 mg）の外国における承認状況を表 1 に示す。

表 1　外国における承認状況（2015 年 7 月 3 日現在）

国名	承認日	適応
EU	2009 年 7 月 1 日	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II-III）
スイス	2010 年 7 月 21 日	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II-IV）
メキシコ	2015 年 2 月 20 日	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II-IV）

1.6.2 欧州添付文書

次ページに欧州の添付文書を示す。

1.6.2.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS（欧州原文）

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tracleer 32 mg dispersible tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each dispersible tablet contains 32 mg bosentan (as monohydrate). Excipient: 3.7 mg of Aspartame (E951) are present in each dispersible tablet.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Dispersible tablet:

Pale yellow to off-white, clover-shape tablets, quadrisected on one side and debossed with “32” on the other side. The dispersible tablet can be divided into four equal parts.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) to improve exercise capacity and symptoms in patients with WHO functional class III. Efficacy has been shown in:

- Primary (idiopathic and heritable) pulmonary arterial hypertension
- Pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma without significant interstitial pulmonary disease
- Pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger’s physiology

Some improvements have also been shown in patients with pulmonary arterial hypertension WHO functional class II (see section 5.1).

Tracleer is also indicated to reduce the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis and ongoing digital ulcer disease (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Method of administration

Tablets are to be taken orally morning and evening, with or without food.

The dispersible tablets should be added to a little water on a spoon, and the liquid stirred to aid dissolution, before swallowing. A little more water should be added to the spoon and swallowed by the patient, to make sure all of the medicine has been administered. If possible, a glass of water should be taken to ensure that all the medicine has been ingested. If necessary the dispersible tablet can be divided by breaking it along the lines cut into the surface (see section 6.6).

The dispersible tablet has been studied only in paediatric patients. A bioavailability comparison between dispersible tablets and film-coated tablets performed in adult subjects indicated lower exposure to

bosentan with the dispersible tablet (see section 5.2). Thus its use in adults should be reserved for patients who cannot take the film-coated tablet.

Posology

Pulmonary arterial hypertension

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of pulmonary arterial hypertension.

Adults
In adult patients, Tracleer treatment should be initiated at a dose of 62.5 mg twice daily for 4 weeks and then increased to the maintenance dose of 125 mg twice daily. The same recommendations apply to re-introduction of Tracleer after treatment interruption (see section 4.4).

Paediatric population
Paediatric pharmacokinetic data have shown that bosentan plasma concentrations in children with PAH aged from 1 year to 15 years were on average lower than in adult patients and were not increased by increasing the dose of Tracleer above 2 mg/kg body weight or by increasing the dosing frequency from twice daily to three times daily (see section 5.2). Increasing the dose or the dosing frequency will likely not result in additional clinical benefit.

Based on these pharmacokinetic results, when used in children with PAH 1 year and older, the recommended starting and maintenance dose is 2 mg/kg morning and evening

In neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), the benefit of bosentan has not been shown in the standard-of-care treatment. No recommendation on a posology can be made (see sections 5.1 and 5.2).

Management in case of clinical deterioration of PAH

In the case of clinical deterioration (e.g., decrease in 6-minute walk test distance by at least 10% compared with pre-treatment measurement) despite Tracleer treatment for at least 8 weeks (target dose for at least 4 weeks), alternative therapies should be considered. However, some patients who show no response after 8 weeks of treatment with Tracleer may respond favourably after an additional 4 to 8 weeks of treatment.

In the case of late clinical deterioration despite treatment with Tracleer (i.e., after several months of treatment), the treatment should be re-assessed. Some patients not responding well to 125 mg twice daily of Tracleer may slightly improve their exercise capacity when the dose is increased to 250 mg twice daily. A careful benefit/risk assessment should be made, taking into consideration that the liver toxicity is dose dependent (see sections 4.4 and 5.1).

Discontinuation of treatment

There is limited experience with abrupt discontinuation of Tracleer in patients with pulmonary arterial hypertension. No evidence for acute rebound has been observed. However, to avoid the possible occurrence of harmful clinical deterioration due to potential rebound effect, gradual dose reduction (halving the dose for 3 to 7 days) should be considered. Intensified monitoring is recommended during the discontinuation period.
If the decision to withdraw Tracleer is taken, it should be done gradually while an alternative therapy is introduced.

Systemic sclerosis with ongoing digital ulcer disease

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of systemic sclerosis.

Adults
Tracleer treatment should be initiated at a dose of 62.5 mg twice daily for 4 weeks and then increased to the maintenance dose of 125 mg twice daily. The same recommendations apply to re-introduction of Tracleer after treatment interruption (see section 4.4).

Controlled clinical study experience in this indication is limited to 6 months (see section 5.1).

The patient's response to treatment and need for continued therapy should be re-evaluated on a regular basis. A careful benefit/risk assessment should be made, taking into consideration the liver toxicity of bosentan (see sections 4.4 and 4.8).

Paediatric population
There are no data on the safety and efficacy in patients under the age of 18 years. Pharmacokinetic data are not available for Tracleer in young children with this disease.

Special populations

Patients with hepatic impairment

Tracleer is contraindicated in patients with moderate to severe liver dysfunction (see sections 4.3, 4.4 and 5.2). No dose adjustment is needed in patients with mild hepatic impairment (i.e., Child-Pugh class A) (see section 5.2).

Patients with renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment. No dose adjustment is required in patients undergoing dialysis (see section 5.2).

Elderly population

No dose adjustment is required in patients over the age of 65 years.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- Moderate to severe hepatic impairment , i.e., Child-Pugh class B or C (see section 5.2)
- Baseline values of liver aminotransferases, i.e., aspartate aminotransferases (AST) and/or alanine aminotransferases (ALT), greater than 3 times the upper limit of normal (see section 4.4)
- Concomitant use of cyclosporine A (see section 4.5)
- Pregnancy (see sections 4.4 and 4.6)
- Women of child-bearing potential who are not using reliable methods of contraception (see sections 4.4, 4.5 and 4.6)

4.4 Special warnings and precautions for use

The efficacy of Tracleer has not been established in patients with severe pulmonary arterial hypertension. Transfer to a therapy that is recommended at the severe stage of the disease (e.g., epoprostenol) should be considered if the clinical condition deteriorates (see section 4.2).

The benefit/risk balance of bosentan has not been established in patients with WHO class I functional status of pulmonary arterial hypertension.

Tracleer should only be initiated if the systemic systolic blood pressure is higher than 85 mmHg.

Tracleer has not been shown to have a beneficial effect on the healing of existing digital ulcers.

Liver function

Elevations in liver aminotransferases, i.e., aspartate and alanine aminotransferases (AST and/or ALT),

associated with bosentan are dose dependent. Liver enzyme changes typically occur within the first 26 weeks of treatment but may also occur late in treatment (see section 4.8). These increases may be partly due to competitive inhibition of the elimination of bile salts from hepatocytes but other mechanisms, which have not been clearly established, are probably also involved in the occurrence of liver dysfunction. The accumulation of bosentan in hepatocytes leading to cytolysis with potentially severe damage of the liver, or an immunological mechanism, are not excluded. Liver dysfunction risk may also be increased when medicinal products that are inhibitors of the bile salt export pump, e.g., rifampicin, glibenclamide and cyclosporine A (see sections 4.3 and 4.5), are co-administered with bosentan, but limited data are available.

Liver aminotransferase levels must be measured prior to initiation of treatment and subsequently at monthly intervals for the duration of treatment with Tracleer. In addition, liver aminotransferase levels must be measured 2 weeks after any dose increase.

Recommendations in case of ALT/AST elevations

ALT/AST levels	**Treatment and monitoring recommendations**
> 3 and ≤ 5 × ULN	The result should be confirmed by a second liver test; if confirmed, a decision should be made on an individual basis to continue Tracleer, possibly at a reduced dose, or to stop Tracleer administration (see section 4.2). Monitoring of aminotransferase levels should be continued at least every 2 weeks. If the aminotransferase levels return to pre-treatment values continuing or re-introducing Tracleer according to the conditions described below should be considered.
> 5 and ≤ 8 × ULN	The result should be confirmed by a second liver test; if confirmed, treatment should be stopped and aminotransferase levels monitored at least every 2 weeks. If the aminotransferase levels return to pre-treatment values re-introducing Tracleer according to the conditions described below should be considered.
> 8 × ULN	Treatment must be stopped and re-introduction of Tracleer is not to be considered.

In the case of associated clinical symptoms of liver injury, i.e., nausea, vomiting, fever, abdominal pain, jaundice, unusual lethargy or fatigue, flu-like syndrome (arthralgia, myalgia, fever), **treatment must be stopped and re-introduction of Tracleer is not to be considered.**

Re-introduction of treatment

Re-introduction of treatment with Tracleer should only be considered if the potential benefits of treatment with Tracleer outweigh the potential risks and when liver aminotransferase levels are within re-treatment values. The advice of a hepatologist is recommended. Re-introduction must follow the guidelines detailed in section 4.2. **Aminotransferase levels must then be checked within 3 days after re-introduction, then again after a further 2 weeks, and thereafter according to the recommendations above.**

ULN = Upper Limit of Normal

Haemoglobin concentration

Treatment with bosentan has been associated with dose-related decreases in haemoglobin concentration (see section 4.8). In placebo-controlled studies, bosentan-related decreases in haemoglobin concentration were not progressive, and stabilised after the first 4–12 weeks of treatment. It is recommended that

haemoglobin concentrations be checked prior to initiation of treatment, every month during the first 4 months, and quarterly thereafter. If a clinically relevant decrease in haemoglobin concentration occurs, further evaluation and investigation should be undertaken to determine the cause and need for specific treatment. In the post-marketing period, cases of anaemia requiring red blood cell transfusion have been reported (see section 4.8).

Women of child-bearing potential

As Tracleer may render hormonal contraceptives ineffective, and taking into account the risk that pulmonary hypertension deteriorates with pregnancy as well as the teratogenic effects observed in animals:

- Tracleer treatment must not be initiated in women of child-bearing potential unless they practise reliable contraception and the result of the pre-treatment pregnancy test is negative
- Hormonal contraceptives cannot be the sole method of contraception during treatment with Tracleer
- Monthly pregnancy tests are recommended during treatment to allow early detection of pregnancy

For further information see sections 4.5 and 4.6.

Pulmonary veno-occlusive disease

Cases of pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclins) when used in patients with pulmonary veno-occlusive disease. Consequently, should signs of pulmonary oedema occur when Tracleer is administered in patients with PAH, the possibility of associated veno-occlusive disease should be considered. In the post-marketing period there have been rare reports of pulmonary oedema in patients treated with Tracleer who had a suspected diagnosis of pulmonary veno-occlusive disease.

Pulmonary arterial hypertension patients with concomitant left ventricular failure

No specific study has been performed in patients with pulmonary hypertension and concomitant left ventricular dysfunction. However, 1,611 patients (804 bosentan- and 807 placebo-treated patients) with severe chronic heart failure (CHF) were treated for a mean duration of 1.5 years in a placebo-controlled study (study AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In this study there was an increased incidence of hospitalisation due to CHF during the first 4–8 weeks of treatment with bosentan, which could have been the result of fluid retention. In this study, fluid retention was manifested by early weight gain, decreased haemoglobin concentration and increased incidence of leg oedema. At the end of this study, there was no difference in overall hospitalisations for heart failure nor in mortality between bosentan- and placebo-treated patients. Consequently, it is recommended that patients be monitored for signs of fluid retention (e.g., weight gain), especially if they concomitantly suffer from severe systolic dysfunction. Should this occur, starting treatment with diuretics is recommended, or the dose of existing diuretics should be increased. Treatment with diuretics should be considered in patients with evidence of fluid retention before the start of treatment with Tracleer.

Pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection

There is limited clinical study experience with the use of Tracleer in patients with PAH associated with HIV infection, treated with antiretroviral medicinal products (see section 5.1). An interaction study between bosentan and lopinavir+ritonavir in healthy subjects showed increased plasma concentrations of bosentan, with the maximum level during the first 4 days of treatment (see section 4.5). When treatment with Tracleer is initiated in patients who require ritonavir-boosted protease inhibitors, the patient's tolerability of Tracleer should be closely monitored with special attention, at the beginning of the initiation phase, to the risk of hypotension and to liver function tests. An increased long-term risk of hepatic toxicity and haematological adverse events cannot be excluded when bosentan is used in combination with antiretroviral medicinal products. Due to the potential for interactions related to the inducing effect of bosentan on CYP450 (see section 4.5), which could affect the efficacy of antiretroviral therapy, these patients should also be monitored carefully regarding their HIV infection.

Pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Safety and tolerability of bosentan was investigated in an exploratory, uncontrolled 12-week study in 11 patients with pulmonary hypertension secondary to severe COPD (stage III of GOLD classification). An increase in minute ventilation and a decrease in oxygen saturation were observed, and the most frequent adverse event was dyspnoea, which resolved with discontinuation of bosentan.

Concomitant use with other medicinal products

Concomitant use of Tracleer and cyclosporine A is contraindicated (see sections 4.3 and 4.5). Concomitant use of Tracleer with glibenclamide, fluconazole and rifampicin is not recommended. For further details please refer to section 4.5.

Concomitant administration of both a CYP3A4 inhibitor and a CYP2C9 inhibitor with Tracleer should be avoided (see section 4.5).

Tracleer 32 mg dispersible tablets contain a source of phenylalanine (Aspartame – E951). This may be harmful for people with phenylketonuria.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Bosentan is an inducer of the cytochrome P450 (CYP) isoenzymes CYP2C9 and CYP3A4. *In vitro* data also suggest an induction of CYP2C19. Consequently, plasma concentrations of substances metabolised by these isoenzymes will be decreased when Tracleer is co-administered. The possibility of altered efficacy of medicinal products metabolised by these isoenzymes should be considered. The dosage of these products may need to be adjusted after initiation, dose change or discontinuation of concomitant Tracleer treatment.

Bosentan is metabolised by CYP2C9 and CYP3A4. Inhibition of these isoenzymes may increase the plasma concentration of bosentan (see ketoconazole). The influence of CYP2C9 inhibitors on bosentan concentration has not been studied. The combination should be used with caution.

Fluconazole and other inhibitors of both CYP2C9 and CYP3A4: Concomitant administration with fluconazole, which inhibits mainly CYP2C9, but to some extent also CYP3A4, could lead to large increases in plasma concentrations of bosentan. The combination is not recommended. For the same reason, concomitant administration of both a potent CYP3A4 inhibitor (such as ketoconazole, itraconazole or ritonavir) and a CYP2C9 inhibitor (such as voriconazole) with Tracleer is not recommended.

Cyclosporine A: co-administration of Tracleer and cyclosporine A (a calcineurin inhibitor) is contraindicated (see section 4.3). When co-administered, initial trough concentrations of bosentan were approximately 30-fold higher than those measured after bosentan alone. At steady state, bosentan plasma concentrations were 3- to 4-fold higher than with bosentan alone. The mechanism of this interaction is most likely inhibition of transport protein-mediated uptake of bosentan into hepatocytes by cyclosporine. The blood concentrations of cyclosporine A (a CYP3A4 substrate) decreased by approximately 50%. This is most likely due to induction of CYP3A4 by bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: co-administration of tacrolimus or sirolimus and Tracleer has not been studied in man but co-administration of tacrolimus or sirolimus and Tracleer may result in increased plasma concentrations of bosentan in analogy to co-administration with cyclosporine A. Concomitant Tracleer may reduce the plasma concentrations of tacrolimus and sirolimus. Therefore, concomitant use of Tracleer and tacrolimus or sirolimus is not advisable. Patients in need of the combination should be closely monitored for adverse events related to Tracleer and for tacrolimus and sirolimus blood concentrations.

Glibenclamide: co-administration of bosentan 125 mg twice daily for 5 days decreased the plasma concentrations of glibenclamide (a CYP3A4 substrate) by 40%, with potential significant decrease of the hypoglycaemic effect. The plasma concentrations of bosentan were also decreased by 29%. In addition, an increased incidence of elevated aminotransferases was observed in patients receiving concomitant therapy. Both glibenclamide and bosentan inhibit the bile salt export pump, which could explain the elevated aminotransferases. This combination should not be used. No drug-drug interaction data are available with the other sulfonylureas.

Rifampicin: co-administration in 9 healthy subjects for 7 days of bosentan 125 mg twice daily with rifampicin, a potent inducer of CYP2C9 and CYP3A4, decreased the plasma concentrations of bosentan by 58%, and this decrease could achieve almost 90% in an individual case. As a result, a significantly reduced effect of bosentan is expected when it is co-administered with rifampicin. Concomitant use of rifampicin and Tracleer is not recommended. Data on other CYP3A4 inducers, e.g., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and St. John’s wort are lacking, but their concomitant administration is expected to lead to reduced systemic exposure to bosentan. A clinically significant reduction of efficacy cannot be excluded.

Lopinavir+ritonavir (and other ritonavir-boosted protease inhibitors): co-administration of bosentan 125 mg twice daily and lopinavir+ritonavir 400+100 mg twice daily for 9.5 days in healthy volunteers resulted in initial trough plasma concentrations of bosentan that were approximately 48-fold higher than those measured after bosentan administered alone. On day 9, plasma concentrations of bosentan were approximately 5-fold higher than with bosentan administered alone. Inhibition by ritonavir of transport

protein-mediated uptake into hepatocytes and of CYP3A4, thereby reducing the clearance of bosentan, most likely causes this interaction. When administered concomitantly with lopinavir+ritonavir, or other ritonavir-boosted protease inhibitors, the patient's tolerability of Tracleer should be monitored.

After co-administration of bosentan for 9.5 days, the plasma exposures to lopinavir and ritonavir decreased to a clinically non significant extent (by approximately 14% and 17%, respectively). However, full induction by bosentan might not have been reached and a further decrease of protease inhibitors cannot be excluded. Appropriate monitoring of the HIV therapy is recommended. Similar effects would be expected with other ritonavir-boosted protease inhibitors (see section 4.4).

Other antiretroviral agents: no specific recommendation can be made with regard to other available antiretroviral agents due to the lack of data. Due to the marked hepatotoxicity of nevirapine, which could add to bosentan liver toxicity, this combination is not recommended.

Hormonal contraceptives: co-administration of bosentan 125 mg twice daily for 7 days with a single dose of oral contraceptive containing norethisterone 1 mg + ethinyl estradiol 35 mcg decreased the AUC of norethisterone and ethinyl estradiol by 14% and 31%, respectively. However, decreases in exposure were as much as 56% and 66%, respectively, in individual subjects. Therefore, hormone-based contraceptives alone, regardless of the route of administration (i.e., oral, injectable, transdermal or implantable forms), are not considered as reliable methods of contraception (see sections 4.4 and 4.6).

Warfarin: co-administration of bosentan 500 mg twice daily for 6 days decreased the plasma concentrations of both S-warfarin (a CYP2C9 substrate) and R-warfarin (a CYP3A4 substrate) by 29% and 38%, respectively. Clinical experience with concomitant administration of bosentan with warfarin in patients with pulmonary arterial hypertension did not result in clinically relevant changes in International Normalized Ratio (INR) or warfarin dose (baseline versus end of the clinical studies). In addition, the frequency of changes in warfarin dose during the studies due to changes in INR or due to adverse events was similar among bosentan- and placebo-treated patients. No dose adjustment is needed for warfarin and similar oral anticoagulant agents when bosentan is initiated, but intensified monitoring of INR is recommended, especially during bosentan initiation and the up-titration period.

Simvastatin: co-administration of bosentan 125 mg twice daily for 5 days decreased the plasma concentrations of simvastatin (a CYP3A4 substrate) and its active β-hydroxy acid metabolite by 34% and 46%, respectively. The plasma concentrations of bosentan were not affected by concomitant simvastatin. Monitoring of cholesterol levels and subsequent dosage adjustment should be considered.

Ketoconazole: co-administration for 6 days of bosentan 62.5 mg twice daily with ketoconazole, a potent CYP3A4 inhibitor, increased the plasma concentrations of bosentan approximately 2-fold. No dose adjustment of Tracleer is considered necessary. Although not demonstrated through *in vivo* studies, similar increases in bosentan plasma concentrations are expected with the other potent CYP3A4 inhibitors (such as itraconazole or ritonavir). However, when combined with a CYP3A4 inhibitor, patients who are poor metabolisers of CYP2C9 are at risk of increases in bosentan plasma concentrations that may be of higher magnitude, thus leading to potential harmful adverse events.

Epoprostenol: limited data obtained from a study (AC-052-356 [BREATHE-3]) in which 10 paediatric patients received the combination of bosentan and epoprostenol indicate that after both single- and multiple-dose administration, the C_{max} and AUC values of bosentan were similar in patients with or without continuous infusion of epoprostenol (see section 5.1).

Sildenafil: co-administration of bosentan 125 mg twice daily (steady state) with sildenafil 80 mg three times a day (at steady state) concomitantly administered during 6 days in healthy volunteers resulted in a 63% decrease in the sildenafil AUC and a 50% increase in the bosentan AUC. Caution is recommended in the case of co-administration.

Digoxin: co-administration for 7 days of bosentan 500 mg twice daily with digoxin decreased the AUC, C_{max} and C_{min} of digoxin by 12%, 9% and 23%, respectively. The mechanism for this interaction may be induction of P-glycoprotein. This interaction is unlikely to be of clinical relevance.

Paediatric population:
Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Studies in animals have shown reproductive toxicity (teratogenicity, embryotoxicity, see section 5.3). There are no reliable data on the use of Tracleer in pregnant women. The potential risk for humans is still unknown. Tracleer is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).

Use in women of child-bearing potential

Before the initiation of Tracleer treatment in women of child-bearing potential, the absence of pregnancy should be checked, appropriate advice on reliable methods of contraception provided, and reliable contraception initiated. Patients and prescribers must be aware that due to potential pharmacokinetic interactions, Tracleer may render hormonal contraceptives ineffective (see section 4.5). Therefore, women of child-bearing potential must not use hormonal contraceptives (including oral, injectable, transdermal or implantable forms) as the sole method of contraception but must use an additional or an alternative

reliable method of contraception. If there is any doubt about what contraceptive advice should be given to the individual patient, consultation with a gynaecologist is recommended. Because of possible hormonal contraception failure during Tracleer treatment, and also bearing in mind the risk that pulmonary hypertension severely deteriorates with pregnancy, monthly pregnancy tests during treatment with Tracleer are recommended to allow early detection of pregnancy.

Breast-feeding

It is not known whether bosentan is excreted into human breast milk. Breast-feeding is not recommended during treatment with Tracleer.

Fertility

Animal studies showed testicular effects (see section 5.3). In a study investigating the effects of bosentan on testicular function in male PAH patients, 8 out of 24 patients showed a decreased sperm concentration from baseline of at least 42% after 3 or 6 months of treatment with bosentan. Based on these findings and preclinical data, it cannot be excluded that bosentan may have a detrimental effect on spermatogenesis in men. In male children, a long-term impact on fertility after treatment with bosentan cannot be excluded.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No specific studies have been conducted to assess the direct effect of Tracleer on the ability to drive and use machines. However, Tracleer may induce hypotension, with symptoms of dizziness or syncope that could affect the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

In 20 placebo-controlled studies, conducted in a variety of therapeutic indications, a total of 2,486 patients were treated with bosentan at daily doses ranging from 100 mg to 2000 mg and 1,838 patients were treated with placebo. The mean treatment duration was 45 weeks. Adverse reactions were defined as events occurring in at least 1% of patients on bosentan and at a frequency at least 0.5% more than on placebo. The most frequent adverse reactions are headache (11.5%), oedema/fluid retention (13.2%), abnormal liver function test (10.9%) and anaemia/haemoglobin decrease (9.9%).

Treatment with bosentan has been associated with dose-dependent elevations in liver aminotransferases and decreases in haemoglobin concentration (see section 4.4, Special warnings and precautions for use).

Adverse reactions observed in 20 placebo-controlled studies and post-marketing experience with bosentan are ranked according to frequency using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. No clinically relevant differences in adverse reactions were observed between the overall dataset and the approved indications.

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Blood and lymphatic system disorders	Common	Anaemia, haemoglobin decrease, (see section 4.4)
	Not known	Anaemia or haemoglobin decreases requiring red blood cell transfusion[1]

	Uncommon	Thrombocytopenia[1]
	Uncommon	Neutropenia, leukopenia[1]
Immune system disorders	Common	Hypersensitivity reactions (including dermatitis, pruritus and rash)[2]
	Rare	Anaphylaxis and/or angioedema[1]
Nervous system disorders	Very common	Headache[3]
	Common	Syncope[1, 4]
Cardiac disorders	Common	Palpitations[1, 4]
Vascular disorders	Common	Flushing
	Common	Hypotension[1, 4]
Gastrointestinal disorders	Common	Gastrooesophageal reflux disease Diarrhoea
Hepatobiliary disorders	Very common	Abnormal liver function test , (see section 4.4)
	Uncommon	Aminotransferase elevations associated with hepatitis and/or jaundice[1], (see section 4.4)
	Rare	Liver cirrhosis, liver failure[1]
Skin and subcutaneous disorders	Common	Erythema
General disorders and administration site conditions	Very common	Oedema, fluid retention[5]

[1]Data derived from post-marketing experience, frequencies based on statistical modelling of placebo-controlled clinical trial data.

[2]Hypersensitivity reactions were reported in 9.9% of patients on bosentan and 9.1% of patients on placebo.

[3]Headache was reported in 11.5% of patients on bosentan and 9.8% of patients on placebo.

[4]These types of reactions can also be related to the underlying disease.

[5]Oedema or fluid retention was reported in 13.2% of patients on bosentan and 10.9% of patients on placebo.

In the post-marketing period rare cases of unexplained hepatic cirrhosis were reported after prolonged therapy with Tracleer in patients with multiple co-morbidities and therapies with medicinal products. There have also been rare reports of liver failure. These cases reinforce the importance of strict adherence to the monthly schedule for monitoring of liver function for the duration of treatment with Tracleer (see section 4.4).

Paediatric population

Uncontrolled clinical studies in paediatric patients:

The safety profile in the first paediatric uncontrolled study performed with the film-coated tablet (BREATHE-3: n = 19, median age 10 years [range 3–15 years], open-label bosentan 2 mg/kg twice daily; treatment duration 12 weeks) was similar to that observed in the pivotal trials in adult patients with PAH. In

BREATHE-3, the most frequent adverse reactions were flushing (21%), headache, and abnormal liver function test (each 16%).

A pooled analysis of uncontrolled paediatric studies conducted in PAH with the bosentan 32 mg dispersible tablet formulation (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension) included a total of 100 children treated with bosentan 2 mg/kg twice daily (n = 33), 2 mg/kg three times daily (n = 31), or 4 mg/kg twice daily (n = 36). At enrolment, six patients were between 3 months and 1 year old, 15 children were between 1 and less than 2 years old, and 79 were between 2 and 12 years old. The median treatment duration was 71.8 weeks (range 0.4–258 weeks).

The safety profile in this pooled analysis of uncontrolled paediatric studies was similar to that observed in the pivotal trials in adult patients with PAH except for infections, which were more frequently reported than in adults (69.0% vs 41.3%).This difference in infection frequency may in part be due to the longer median treatment exposure in the paediatric set (median 71.8 weeks) compared to the adult set (median 17.4 weeks). The most frequent adverse events were upper respiratory tract infections (25%), pulmonary (arterial) hypertension (20%), nasopharyngitis (17%), pyrexia (15%), vomiting (13%), bronchitis (10%), abdominal pain (10%), and diarrhoea (10%). There was no relevant difference in adverse event frequencies between patients above and below the age of 2 years, however this is based on only 21 children less than 2 years including 6 patients between 3 months to 1 year of age. Adverse events of liver abnormalities and anaemia/haemoglobin decrease occurred in 9% and 5% of patients, respectively.

In a randomised placebo-controlled study, conducted in PPHN patients (FUTURE-4), a total of 13 neonates were treated with the bosentan dispersible tablet formulation at a dose of 2 mg/kg twice daily (8 patients were on placebo). The median bosentan and placebo treatment duration was, respectively, 4.5 days (range 0.5–10.0 days) and 4.0 days (range 2.5–6.5 days). The most frequent adverse events in the bosentan- and the placebo-treated patients were, respectively, anaemia or haemoglobin decrease (7 and 2 patients), generalised oedema (3 and 0 patients), and vomiting (2 and 0 patients).

Laboratory abnormalities

Liver test abnormalities

In the clinical programme, dose-dependent elevations in liver aminotransferases generally occurred within the first 26 weeks of treatment, usually developed gradually, and were mainly asymptomatic. In the post-marketing period rare cases of liver cirrhosis and liver failure have been reported.

The mechanism of this adverse effect is unclear. These elevations in aminotransferases may reverse spontaneously while continuing treatment with the maintenance dose of Tracleer or after dose reduction, but interruption or cessation may be necessary (see section 4.4).

In the 20 integrated placebo-controlled studies, elevations in liver aminotransferases ≥ 3 times the upper limit of normal (ULN) were observed in 11.2% of the bosentan-treated patients as compared to 2.4% of the placebo-treated patients. Elevations to ≥ 8 × ULN were seen in 3.6% of the bosentan-treated patients and

0.4% of the placebo-treated patients. Elevations in aminotransferases were associated with elevated bilirubin (≥ 2 × ULN) without evidence of biliary obstruction in 0.2% (5 patients) on bosentan and 0.3% (6 patients) on placebo.

In the pooled analysis of 100 PAH patients from uncontrolled paediatric studies FUTURE 1/2 and FUTURE 3/Extension, elevations in liver aminotransferases ≥ 3 × ULN were observed in 2% of patients.

In the FUTURE-4 study including 13 neonates with PPHN treated with bosentan 2 mg/kg twice daily for less than 10 days (range 0.5–10.0 days) there were no cases of liver aminotransferases ≥ 3 × ULN during treatment but one case of hepatitis occurred 3 days after the end of bosentan treatment.

Haemoglobin

In the adult placebo-controlled studies, a decrease in haemoglobin concentration to below 10 g/dL from baseline was reported in 8.0% of bosentan-treated patients and 3.9% of placebo-treated patients (see section 4.4).

In the pooled analysis of 100 PAH children from uncontrolled paediatric studies FUTURE 1/2 and FUTURE 3/Extension, a decrease in haemoglobin concentration from baseline to below 10 g/dL was reported in 10.0% of patients. There was no decrease to below 8 g/dL.

In the FUTURE-4 study, 6 out of 13 bosentan-treated neonates with PPHN experienced a decrease in haemoglobin from within the reference range at baseline to below the lower limit of normal during the treatment.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Bosentan has been administered as a single dose of up to 2400 mg to healthy subjects and up to 2000 mg/day for 2 months in patients with a disease other than pulmonary hypertension. The most common adverse reaction was headache of mild to moderate intensity.

Massive overdose may result in pronounced hypotension requiring active cardiovascular support. In the post-marketing period there was one reported overdose of 10,000 mg of Tracleer taken by an adolescent male patient. He had symptoms of nausea, vomiting, hypotension, dizziness, sweating and blurred vision. He recovered completely within 24 hours with blood pressure support. Note: bosentan is not removed through dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antihypertensives, ATC code: C02KX01

Mechanism of action

Bosentan is a dual endothelin receptor antagonist (ERA) with affinity for both endothelin A and B (ET_A and ET_B) receptors. Bosentan decreases both pulmonary and systemic vascular resistance resulting in increased cardiac output without increasing heart rate.

The neurohormone endothelin-1 (ET-1) is one of the most potent vasoconstrictors known and can also promote fibrosis, cell proliferation, cardiac hypertrophy and remodelling, and is pro-inflammatory. These effects are mediated by endothelin binding to ET_A and ET_B receptors located in the endothelium and vascular smooth muscle cells. ET-1 concentrations in tissues and plasma are increased in several cardiovascular disorders and connective tissue diseases, including pulmonary arterial hypertension,

scleroderma, acute and chronic heart failure, myocardial ischaemia, systemic hypertension and atherosclerosis, suggesting a pathogenic role of ET-1 in these diseases. In pulmonary arterial hypertension and heart failure, in the absence of endothelin receptor antagonism, elevated ET-1 concentrations are strongly correlated with the severity and prognosis of these diseases.

Bosentan competes with the binding of ET-1 and other ET peptides to both ET_A and ET_B receptors, with a slightly higher affinity for ET_A receptors (K_i = 4.1–43 nanomolar) than for ET_B receptors (K_i = 38-730 nanomolar). Bosentan specifically antagonises ET receptors and does not bind to other receptors.

Efficacy

Animal models
In animal models of pulmonary hypertension, chronic oral administration of bosentan reduced pulmonary vascular resistance and reversed pulmonary vascular and right ventricular hypertrophy. In an animal model of pulmonary fibrosis, bosentan reduced collagen deposition in the lungs.

Efficacy in adult patients with pulmonary arterial hypertension
Two randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled studies have been conducted in 32 (study AC-052-351) and 213 (study AC-052-352 [BREATHE-1]) adult patients with WHO functional class III–IV pulmonary arterial hypertension (primary pulmonary hypertension or pulmonary hypertension secondary mainly to scleroderma). After 4 weeks of bosentan 62.5 mg twice daily, the maintenance doses studied in these studies were 125 mg twice daily in AC-052-351, and 125 mg twice daily and 250 mg twice daily in AC-052-352.

Bosentan was added to patients' current therapy, which could include a combination of anticoagulants, vasodilators (e.g., calcium channel blockers), diuretics, oxygen and digoxin, but not epoprostenol. Control was placebo plus current therapy.

The primary endpoint for each study was change in 6-minute walk distance at 12 weeks for the first study and 16 weeks for the second study. In both studies, treatment with bosentan resulted in significant increases in exercise capacity. The placebo-corrected increases in walk distance compared to baseline were 76 metres ($p = 0.02$; t-test) and 44 metres ($p = 0.0002$; Mann-Whitney U test) at the primary endpoint of each study, respectively. The differences between the two groups, 125 mg twice daily and 250 mg twice daily, were not statistically significant but there was a trend towards improved exercise capacity in the group treated with 250 mg twice daily.

The improvement in walk distance was apparent after 4 weeks of treatment, was clearly evident after 8 weeks of treatment and was maintained for up to 28 weeks of double-blind treatment in a subset of the patient population.

In a retrospective responder analysis based on change in walking distance, WHO functional class and dyspnoea of the 95 patients randomised to bosentan 125 mg twice daily in the placebo-controlled studies, it was found that at week 8, 66 patients had improved, 22 were stable and 7 had deteriorated. Of the 22 patients stable at week 8, 6 improved at week 12/16 and 4 deteriorated compared with baseline. Of the 7 patients who deteriorated at week 8, 3 improved at week 12/16 and 4 deteriorated compared with baseline.

Invasive haemodynamic parameters were assessed in the first study only. Treatment with bosentan led to a significant increase in cardiac index associated with a significant reduction in pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance and mean right atrial pressure.

A reduction in symptoms of pulmonary arterial hypertension was observed with bosentan treatment. Dyspnoea measurement during walk tests showed an improvement in bosentan-treated patients. In the AC-052-352 study, 92% of the 213 patients were classified at baseline as WHO functional class III and 8% as class IV. Treatment with bosentan led to a WHO functional class improvement in 42.4% of patients (placebo 30.4%). The overall change in WHO functional class during both studies was significantly better among bosentan-treated patients as compared with placebo-treated patients. Treatment with bosentan was associated with a significant reduction in the rate of clinical worsening compared with placebo at 28 weeks (10.7% vs 37.1%, respectively; $p = 0.0015$).

In a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled study (AC-052-364 [EARLY]), 185 PAH patients in WHO functional class II (mean baseline 6-minute walk distance of 435 metres) received bosentan 62.5 mg twice daily for 4 weeks followed by 125 mg twice daily ($n = 93$), or placebo ($n = 92$) for 6 months. Enrolled patients were PAH-treatment-naïve ($n = 156$) or on a stable dose of sildenafil ($n = 29$). The co-primary endpoints were percentage change from baseline in pulmonary vascular resistance (PVR) and change from baseline in 6-minute walk distance to Month 6 versus placebo. The table below illustrates the pre-specified protocol analyses.

	PVR (dyn· sec/cm^5)		6-Minute Walk Distance (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Baseline (BL); mean (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Change from BL; mean (SD)	128 (465)	−69 (475)	−8 (79)	11 (74)
Treatment effect	−22.6%		19	
95% CL	−34, −10		−4,	
P-value	< 0.0001		0.075	

PVR = pulmonary vascular resistance

Treatment with bosentan was associated with a reduction in the rate of clinical worsening, defined as a composite of symptomatic progression, hospitalisation for PAH and death, compared with placebo (proportional risk reduction 77%, 95% CI 20%–94%, p = 0.0114). The treatment effect was driven by improvement in the component symptomatic progression. There was one hospitalisation related to PAH worsening in the bosentan group and three hospitalisations in the placebo group. Only one death occurred in each treatment group during the 6-month double-blind study period, therefore no conclusion can be drawn on survival.

Long-term data were generated from all 173 patients who were treated with bosentan in the controlled phase and/or were switched from placebo to bosentan in the open-label extension phase of the EARLY study. The mean duration of exposure to bosentan treatment was 3.6 ± 1.8 years (up to 6.1 years), with 73% of patients treated for at least 3 years and 62% for at least 4 years. Patients could receive additional PAH treatment as required in the open-label extension. The majority of patients were diagnosed with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension (61%). Overall, 78% of patients remained in WHO functional class II. Kaplan-Meier estimates of survival were 90% and 85% at 3 and 4 years after the start of treatment, respectively. At the same timepoints, 88% and 79% of patients remained free from PAH worsening (defined as all-cause death, lung transplantation, atrial septostomy or start of intravenous or subcutaneous prostanoid treatment). The relative contributions of previous placebo treatment in the double-blind phase and of other medications started during the open-label extension period are unknown.

In a prospective, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (AC-052-405 [BREATHE-5]), patients with pulmonary arterial hypertension WHO functional class III and Eisenmenger physiology associated with congenital heart disease received bosentan 62.5 mg twice daily for 4 weeks, then 125 mg twice daily for a further 12 weeks (n = 37, of whom 31 had a predominantly right to left, bidirectional shunt). The primary objective was to show that bosentan did not worsen hypoxaemia. After 16 weeks, the mean oxygen saturation was increased in the bosentan group by 1.0% (95% CI –0.7%– 2.8%) as compared to the placebo group (n = 17 patients), showing that bosentan did not worsen hypoxaemia. The mean pulmonary vascular resistance was significantly reduced in the bosentan group (with a predominant effect observed in the subgroup of patients with bidirectional intracardiac shunt).

After 16 weeks, the mean placebo-corrected increase in 6-minute walk distance was 53 metres (p = 0.0079), reflecting improvement in exercise capacity. Twenty-six patients continued to receive bosentan in the 24-week open-label extension phase (AC-052-409) of the BREATHE-5 study (mean duration of treatment = 24.4 ± 2.0 weeks) and, in general, efficacy was maintained.

An open-label, non-comparative study (AC-052-362[BREATHE-4]) was performed in 16 patients with WHO functional class III PAH associated with HIV infection. Patients were treated with bosentan 62.5 mg twice daily for 4 weeks followed by 125 mg twice daily for a further 12 weeks. After 16 weeks' treatment, there were significant improvements from baseline in exercise capacity: the mean increase in 6-minute walk distance was 91.4 metres from 332.6 metres on average at baseline ($p < 0.001$). No formal conclusion can be drawn regarding the effects of bosentan on antiretroviral drug efficacy (see also section 4.4).

There are no studies to demonstrate beneficial effects of Tracleer treatment on survival. However, long-term vital status was recorded for all 235 patients who were treated with bosentan in the two pivotal placebo-controlled studies (AC-052-351 and AC-052-352) and/or their two uncontrolled, open-label extensions. The mean duration of exposure to bosentan was 1.9 years ± 0.7 years (min: 0.1 years; max: 3.3 years) and patients were observed for a mean of 2.0 ± 0.6 years. The majority of patients were diagnosed as primary pulmonary hypertension (72%) and were in WHO functional class III (84%). In this total population, Kaplan-Meier estimates of survival were 93% and 84% 1 and 2 years after the start of treatment with bosentan, respectively. Survival estimates were lower in the subgroup of patients with PAH secondary to systemic sclerosis. The estimates may have been influenced by the initiation of epoprostenol treatment in 43/235 patients.

Studies performed in children with pulmonary arterial hypertension

BREATHE-3 (AC-052-356)
Bosentan film-coated tablets were evaluated in an open-label uncontrolled study in 19 paediatric patients with pulmonary arterial hypertension aged 3to 15 years. This study was primarily designed as a pharmacokinetic study (see section 5.2). Patients had primary pulmonary hypertension (10 patients) or pulmonary arterial hypertension related to congenital heart diseases (9 patients) and were in WHO functional class II (n = 15 patients, 79%) or class III (n = 4 patients, 21%) at baseline. Patients were divided into three body-weight groups and dosed with bosentan at approximately 2 mg/kg twice daily for 12 weeks. Half of the patients in each group were already being treated with intravenous epoprostenol and the dose of epoprostenol remained constant for the duration of the study.

Haemodynamics were measured in 17 patients. The mean increase from baseline in cardiac index was 0.5 $L/min/m^2$, the mean decrease in mean pulmonary arterial pressure was 8 mmHg, and the mean decrease in PVR was 389 $dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$. These haemodynamic improvements from baseline were similar with or without co-administration of epoprostenol. Changes in exercise test parameters at week 12 from baseline were highly variable and none were significant.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)
FUTURE 1 was an open-label, uncontrolled study that was conducted with the dispersible tablet formulation of bosentan administered at a maintenance dose of 4 mg/kg twice daily to 36 patients from 2 to 11 years of age. It was primarily designed as a pharmacokinetic study (see section 5.2). At baseline, patients had idiopathic (31 patients [86%]) or familial (5 patients [14%]) PAH, and were in WHO functional class II (n = 23 patients, 64%) or class III (n = 13 patients, 36%). In the FUTURE 1 study, the

median exposure to study treatment was 13.1 weeks (range: 8.4 to 21.1). 33 of these patients were provided with continued treatment with bosentan dispersible tablets at a dose of 4 mg/kg twice daily in the FUTURE 2 uncontrolled extension phase for a median overall treatment duration of 2.3 years (range: 0.2 to 5.0 years). At baseline in FUTURE 1, 9 patients were taking epoprostenol. 9 patients were newly

initiated on PAH-specific medication during the study. The Kaplan-Meier event-free estimate for worsening of PAH (death, lung transplantation, or hospitalisation for PAH worsening) at 2 years was 78.9%. The Kaplan-Meier estimate of overall survival at 2 years was 91.2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)
In this open-label randomised study with the bosentan 32 mg dispersible tablet formulation, 64 children with stable PAH from 3 months to 11 years of age were randomised to 24 weeks bosentan treatment 2 mg/kg twice daily (n = 33) or 2 mg/kg three times daily (n = 31). 43 (67.2%) were ≥ 2 years to 11 years old, 15 (23.4%) were between 1 and 2 years old, and 6 (9.4%) were between 3 months and 1 year old. The study was primarily designed as a pharmacokinetic study (see section 5.2) and efficacy endpoints were only exploratory. The aetiology of PAH, according to Dana Point classification, included idiopathic PAH (46%), heritable PAH (3%), associated PAH after corrective cardiac surgery (38%), and PAH-CHD associated with systemic-to-pulmonary shunts, including Eisenmenger syndrome (13%). Patients were in WHO functional class I (n = 19 patients, 29 %), class II (n = 27 patients, 42%) or class III (n = 18 patients, 28%) at start of study treatment. At study entry, patients were treated with PAH-medications (most frequently PDE-5 inhibitor [sildenafil] alone [35.9%], bosentan alone [10.9%], and a combination of bosentan, iloprost, and sildenafil in 10.9% of patients) and continued their PAH treatment during the study.

At study start, less than half of the patients included (45.3% = 29/64) had bosentan treatment alone not combined with other PAH-medication. 40.6% (26/64) remained on bosentan monotherapy during the 24 weeks of study treatment without experiencing PAH worsening. The analysis on the global population included (64 patients) showed that the majority had remained at least stable (i.e., without deterioration) based on non-paediatric-specific WHO functional class assessment (97% twice daily, 100% three times daily) and physicians' global clinical impression (94% twice daily, 93% three times daily) during the treatment period. The Kaplan-Meier event-free estimate for worsening of PAH (death, lung transplantation, or hospitalisation for PAH worsening) at 24 weeks was 96.9% and 96.7% in the twice daily and three times daily groups, respectively.

There was no evidence of any clinical benefit with 2 mg/kg three times daily as compared to 2 mg/kg twice daily dosing.

Study performed in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)
This was a double-blind, placebo-controlled, randomised study in pre-term or term neonates (gestational age 36–42 weeks) with PPHN. Patients with suboptimal response to inhaled nitric oxide (iNO) despite at least 4 hours of continuous treatment were treated with bosentan dispersible tablets at 2 mg/kg twice daily (N = 13) or placebo (N = 8) via nasogastric tube as add-on therapy on top of iNO until complete weaning

of iNO or until treatment failure (defined as need for extra-corporeal membrane oxygenation [ECMO] or initiation of alternative pulmonary vasodilator) and for a maximum of 14 days.

The median exposure to study treatment was 4.5 (range: 0.5–10.0) days in the bosentan group and 4.0 (range: 2.5–6.5) days in the placebo group.

The results did not indicate an additional benefit of bosentan in this population:

- The median time to complete weaning from iNO was 3.7 days (95% CLs 1.17, 6.95) on bosentan and 2.9 days (95% CLs 1.26, 4.23) on placebo (p = 0.34).
- The median time to complete weaning from mechanical ventilation was 10.8 days (95% CLs 3.21, 12.21 days) on bosentan and 8.6 days (95% CLs 3.71, 9.66 days) on placebo (p = 0.24).
- One patient in the bosentan group had treatment failure (need for ECMO as per protocol definition), which was declared based on increasing Oxigenation Index values within 8 h after the first study drug dose. This patient recovered within the 60-day follow-up period.

Combination with epoprostenol
The combination of bosentan and epoprostenol has been investigated in two studies: AC-052-355 (BREATHE-2) and AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 was a multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group study of bosentan versus placebo in 33 patients with severe pulmonary arterial hypertension who were receiving concomitant epoprostenol therapy. AC-052-356 was an open-label, uncontrolled study; 10 of the 19 paediatric patients were on concomitant bosentan and epoprostenol therapy during the 12-week study. The safety profile of the combination was not different from the one expected with each component and the combination therapy was well tolerated in children and adults. The clinical benefit of the combination has not been demonstrated.

Systemic sclerosis with digital ulcer disease
Two randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled studies have been conducted in 122 (study AC-052-401 [RAPIDS-1]) and 190 (study AC-052-331 [RAPIDS-2]) adult patients with systemic sclerosis and digital ulcer disease (either ongoing digital ulcers or a history of digital ulcers within the previous year). In study AC-052-331, patients had to have at least one digital ulcer of recent onset, and across the two studies 85% of patients had ongoing digital ulcer disease at baseline. After 4 weeks of bosentan 62.5 mg twice daily, the maintenance dose studied in both these studies was 125 mg twice daily. The duration of double-blind therapy was 16 weeks in study AC-052-401, and 24 weeks in study AC-052-331.

Background treatments for systemic sclerosis and digital ulcers were permitted if they remained constant for at least 1 month prior to the start of treatment and during the double-blind study period.

The number of new digital ulcers from baseline to study endpoint was a primary endpoint in both studies. Treatment with bosentan resulted in fewer new digital ulcers for the duration of therapy, compared with placebo. In study AC-052-401, during 16 weeks of double-blind therapy, patients in the bosentan group developed a mean of 1.4 new digital ulcers vs 2.7 new digital ulcers in the placebo group (p = 0.0042). In study AC-052-331, during 24 weeks of double-blind therapy, the corresponding figures were 1.9 vs 2.7 new

digital ulcers, respectively (p = 0.0351). In both studies, patients on bosentan were less likely to develop multiple new digital ulcers during the study and took longer to develop each successive new digital ulcer than did those on placebo. The effect of bosentan on reduction of the number of new digital ulcers was more pronounced in patients with multiple digital ulcers.

No effect of bosentan on time to healing of digital ulcers was observed in either study.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of bosentan have mainly been documented in healthy subjects. Limited data in patients show that the exposure to bosentan in adult pulmonary arterial hypertension patients is approximately 2-fold greater than in healthy adult subjects.

In healthy subjects, bosentan displays dose- and time-dependent pharmacokinetics. Clearance and volume of distribution decrease with increased intravenous doses and increase with time. After oral administration, the systemic exposure is proportional to dose up to 500 mg. At higher oral doses, C_{max} and AUC increase less than proportionally to the dose.

Absorption

In healthy subjects, the absolute bioavailability of bosentan is approximately 50% and is not affected by food. The maximum plasma concentrations are attained within 3–5 hours.

Distribution

Bosentan is highly bound (> 98%) to plasma proteins, mainly albumin. Bosentan does not penetrate into erythrocytes.

A volume of distribution (V_{ss}) of about 18 litres was determined after an intravenous dose of 250 mg.

Biotransformation and elimination

After a single intravenous dose of 250 mg, the clearance was 8.2 L/h. The terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) is 5.4 hours.

Upon multiple dosing, plasma concentrations of bosentan decrease gradually to 50%–65% of those seen after single dose administration. This decrease is probably due to auto-induction of metabolising liver enzymes. Steady-state conditions are reached within 3–5 days.

Bosentan is eliminated by biliary excretion following metabolism in the liver by the cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C9 and CYP3A4. Less than 3% of an administered oral dose is recovered in urine.

Bosentan forms three metabolites and only one of these is pharmacologically active. This metabolite is

mainly excreted unchanged via the bile. In adult patients, the exposure to the active metabolite is greater than in healthy subjects. In patients with evidence of the presence of cholestasis, the exposure to the active metabolite may be increased.

Bosentan is an inducer of CYP2C9 and CYP3A4 and possibly also of CYP2C19 and the P-glycoprotein. *In vitro*, bosentan inhibits the bile salt export pump in hepatocyte cultures.

In vitro data demonstrated that bosentan had no relevant inhibitory effect on the CYP isoenzymes tested (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Consequently, bosentan is not expected to increase the plasma concentrations of medicinal products metabolised by these isoenzymes.

Comparison between formulations

In a pharmacokinetic crossover study (AC-052-116), 16 healthy adult subjects received 62.5 mg bosentan using the 62.5 mg film-coated tablet formulation or 64 mg bosentan using the 32 mg dispersible tablet formulation. Following treatment with the dispersible tablet, exposure to bosentan was lower than with the film-coated tablet (ratio of geometric means for $AUC_{0-\infty}$ 0.87 [90% CI: 0.78, 0.97]). T_{max} and $t_{1/2}$ of bosentan were not significantly affected by the formulation.

Pharmacokinetics in special populations

Based on the investigated range of each variable, it is not expected that the pharmacokinetics of bosentan will be influenced by gender, body weight, race, or age in the adult population to any relevant extent.

Children
Pharmacokinetics were studied in paediatric patients in 4 clinical studies (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 and FUTURE-4　see section 5.1). Due to limited data in children below 2 years of age, pharmacokinetics remain not well characterised in this age category.

Study AC-052-356 [BREATHE-3]) evaluated the pharmacokinetics of single and multiple oral doses of the film-coated tablet formulation of bosentan in 19 children aged from 3 to 15 years with pulmonary arterial hypertension (PAH) who were dosed on the basis of body weight with 2 mg/kg twice daily. In this study, the exposure to bosentan decreased with time in a manner consistent with the known auto-induction properties of bosentan. The mean AUC (CV%) values of bosentan in paediatric patients treated with 31.25, 62.5 or 125 mg twice daily were 3,496 (49), 5,428 (79), and 6,124 (27) ng·h/mL, respectively, and were lower than the value of 8,149 (47) ng·h/mL observed in adult patients with PAH receiving 125 mg twice daily At steady state, the systemic exposures in paediatric patients weighing 10–20 kg, 20–40 kg and > 40 kg were 43%, 67% and 75%, respectively, of the adult systemic exposure.

In study AC-052-365 [FUTURE 1], dispersible tablets were administered in 36 PAH children aged from 2 to 11 years. No dose proportionality was observed as steady-state bosentan plasma concentrations and AUCs were similar at oral doses of 2 and 4 mg/kg (AUC_{τ}: 3,577 ng·h/mL and 3,371 ng·h/mL for 2 mg/kg twice daily and 4 mg/kg twice daily, respectively). The average exposure to bosentan in these

paediatric patients was about half the exposure in adult patients at the 125 mg twice daily maintenance dose but showed a large overlap with the exposures in adults.

In study AC-052-373 [FUTURE 3], using dispersible tablets, the exposure to bosentan in the patients treated with 2 mg/kg twice daily was comparable to that in the FUTURE 1 study. In the overall population (n = 31), 2 mg/kg twice daily resulted in a daily exposure of 8,535 ng·h/mL; AUC_{τ} was 4,268 ng·h/mL (CV: 61%). In patients between 3 months and 2 years, the daily exposure was 7,879 ng·h/mL; AUC_{τ} was 3,939 ng·h/mL (CV: 72%). In patients between 3 months and 1 year (n=2), AUC_{τ} was 5,914 ng·h/mL (CV: 85%) and in patients between 1 and 2 years (n=7), AUC_{τ} was 3,507 ng·h/mL (CV: 70%). In the patients above 2 years (n = 22) the daily exposure was 8,820 ng·h/mL; AUC_{τ} was 4,410 ng·h/mL (CV: 58%). Dosing bosentan 2 mg/kg three times daily did not increase exposure, daily exposure was 7,275 ng·h/mL (CV: 83%, n = 27).

Based on the findings in studies BREATHE-3, FUTURE 1, and FUTURE-3, it appears that the exposure to bosentan reaches a plateau at lower doses in paediatric patients than in adults, and that doses higher than 2 mg/kg twice daily (4 mg/kg twice daily or 2 mg/kg three times daily) will not result in greater exposure to bosentan in paediatric patients.

In study AC-052-391 [FUTURE 4] conducted in neonates, bosentan concentrations increased slowly and continuously over the first dosing interval, resulting in low exposure ($AUC_{0\text{-}12}$ in whole blood: 164 ng·h/mL, n = 11). At steady-state, AUC_{τ} was 6,165 ng·h/mL (CV: 133%, n = 7), which is similar to the exposure observed in adult PAH patients receiving 125 mg twice daily and taking into account a blood/plasma distribution ratio of 0.6.

The consequences of these findings regarding hepatotoxicity are unknown. Gender and concomitant use of intravenous epoprostenol had no significant effect on the pharmacokinetics of bosentan.

Hepatic impairment
In patients with mildly impaired liver function (Child-Pugh class A) no relevant changes in the pharmacokinetics have been observed. The steady-state AUC of bosentan was 9% higher and the AUC of the active metabolite, Ro 48-5033, was 33% higher in patients with mild hepatic impairment than in healthy volunteers.

The impact of moderately impaired liver function (Child-Pugh class B) on the pharmacokinetics of bosentan and its primary metabolite Ro 48-5033 was investigated in a study including 5 patients with pulmonary hypertension associated with portal hypertension and Child-Pugh class B hepatic impairment, and 3 patients with pulmonary arterial hypertension from other causes and normal liver function. In the patients with Child-Pugh class B liver impairment, the mean (95% CI) steady-state AUC of bosentan was 360 (212-613) ng·h/mL, i.e., 4.7 times higher, and the mean (95% CI) AUC of the active metabolite Ro

48-5033 was 106 (58.4-192) ng·h/mL, i.e., 12.4 times higher than in the patients with normal liver function (bosentan: mean [95% CI] AUC: 76.1 [9.07-638] ng·h/mL; Ro 48-5033: mean [95% CI] AUC 8.57 [1.28-57.2] ng·h/ml). Though the number of patients included was limited and with high variability, these

data indicate a marked increase in the exposure to bosentan and its primary metabolite Ro 48-5033 in patients with moderate liver function impairment (Child-Pugh class B).

The pharmacokinetics of bosentan have not been studied in patients with Child-Pugh class C hepatic impairment. Tracleer is contra-indicated in patients with moderate to severe hepatic impairment, i.e., Child-Pugh class B or C (see section 4.3).

Renal impairment
In patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15–30 mL/min), plasma concentrations of bosentan decreased by approximately 10%. Plasma concentrations of bosentan metabolites increased about 2-fold in these patients as compared to subjects with normal renal function. No dose adjustment is required in patients with renal impairment. There is no specific clinical experience in patients undergoing dialysis. Based on physicochemical properties and the high degree of protein binding, bosentan is not expected to be removed from the circulation by dialysis to any significant extent (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

A 2-year carcinogenicity study in mice showed an increased combined incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas in males, but not in females, at plasma concentrations about 2 to 4 times the plasma concentrations achieved at the therapeutic dose in humans. In rats, oral administration of bosentan for 2 years produced a small, significant increase in the combined incidence of thyroid follicular cell adenomas and carcinomas in males, but not in females, at plasma concentrations about 9 to 14 times the plasma concentrations achieved at the therapeutic dose in humans. Bosentan was negative in tests for genotoxicity. There was evidence of a mild thyroid hormonal imbalance induced by bosentan in rats. However, there was no evidence of bosentan affecting thyroid function (thyroxine, TSH) in humans.

The effect of bosentan on mitochondrial function is unknown.

Bosentan has been shown to be teratogenic in rats at plasma levels higher than 1.5 times the plasma concentrations achieved at the therapeutic dose in humans. Teratogenic effects, including malformations of the head and face and of the major vessels, were dose dependent. The similarities of the pattern of malformations observed with other ET receptor antagonists and in ET knock-out mice indicate a class effect. Appropriate precautions must be taken for women of child-bearing potential (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).

Development of testicular tubular atrophy and impaired fertility has been linked with chronic administration of endothelin receptor antagonists in rodents.

In fertility studies in male and female rats, no effects on sperm count, motility and viability, or on mating performance or fertility were observed at exposures that were 21 and 43 times the expected therapeutic level in humans, respectively; nor was there any adverse effect on the development of the pre-implantation embryo or on implantation.

Slightly increased incidence of testicular tubular atrophy was observed in rats given bosentan orally at doses as low as 125 mg/kg/day (about 4 times the maximum recommended human dose [MRHD] and the lowest doses tested) for two years but not at doses as high as 1500 mg/kg/day (about 50 times the MRHD) for 6 months. In a juvenile rat toxicity study, where rats were treated from Day 4 post partum up to adulthood, decreased absolute weights of testes and epididymides, and reduced number of sperm in epididymides were observed after weaning. The NOAEL was 21 times (at Day 21 post partum) and 2.3 times (Day 69 post partum) the human therapeutic exposure, respectively.

However, no effects on general development, growth, sensory, cognitive function and reproductive performance were detected at 7 (males) and 19 (females) times the human therapeutic exposure at Day 21 post partum. At adult age (Day 69 post partum) no effects of bosentan were detected at 1.3 (males) and 2.6 (females) times the therapeutic exposure in children with PAH.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Cellulose microcrystalline
Calcium hydrogen phosphate anhydrous
Croscarmellose sodium
Silica colloidal anhydrous
Tartaric acid
Tutti frutti flavour
Aspartame (E951)
Acesulfame potassium
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

The remaining parts of a divided dispersible tablet can be stored at room temperature and should be used within 7 days.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25 °C.

6.5 Nature and contents of container

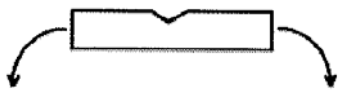
Aluminium /Aluminium peel-push blisters containing 14 dispersible tablets.
Cartons contain 56 dispersible tablets.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The dispersible tablet is contained in a child-proof blister.

Each dispersible tablet can be dissolved in water to make a liquid medicine, by adding the tablet to a little water on a spoon, using enough water to cover the whole tablet. When the tablet has fully dissolved, give the liquid to the patient.

If necessary, the dispersible tablet can be divided by breaking along the lines cut into the surface. Hold the tablet between the thumb and index finger on either side of one of the lines, with the line facing upwards, and break the tablet along the line (see figure below).



The remaining parts of a divided dispersible tablet can be stored at room temperature and should be used within 7 days.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Actelion Registration Ltd Chiswick Tower, 13th Floor 389 Chiswick High Road London W4 4AL
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/02/220/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 May 2002
Date of renewal: 15 May 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency
http://www.ema.europa.eu/.

1.6.2.2 製品特性概要（欧州和訳）

1.　医薬品の名称

Tracleer 32 mg 分散錠

2.　成分・含有量

1 錠中ボセンタン 32 mg を含有する（ボセンタン水和物として）。
添加物：1 錠中アスパルテーム（E951）3.7 mg。
添加物については、6.1 節を参照のこと。

3.　剤型

分散錠：
薄黄色～オフホワイト、クローバー型錠剤、片面は四分割され、反対の面に”32”の刻印。分散錠は四等分することができる。

4.　臨床上の特徴

4.1　効能・効果

WHO 機能分類クラス III の症状を有する患者における運動機能及び症状の改善を目的とした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療。有効性は以下の疾患で示されている。

- 原発性（特発性及び遺伝性）肺動脈性肺高血圧症
- 重大な間質性肺疾患を有しない強皮症に続発する肺動脈性肺高血圧症
- 先天性体肺短絡及びアイゼンメンゲル症候群に伴う肺動脈性肺高血圧症

WHO 機能分類クラス II の症状を有する肺動脈性肺高血圧の患者の一部でも改善が認められている（5.1 節参照）。

Tracleer には手指潰瘍を有する全身性強皮症患者において、新規手指潰瘍の発現を低下させる効果も示されている（5.1 節参照）。

4.2　用法・用量

投与法

Tracleer 錠は、朝夕に食事の有無と関係なく経口投与する。

スプーンに入れた少量の水に分散錠を加え、かき混ぜて溶かしてから服用する。少量の水をスプーンに追加して服用し、薬剤が完全に投与されたことを確認する。可能であればコップ 1 杯の水を飲んで確実に薬剤を飲み切る。必要であれば、表面の線に沿って分散錠を切り分けて分割する（6.6 節参照）。

分散錠については小児患者のみを対象に試験が行われている。成人被験者を対象に分散錠とフィルムコート錠のバイオアベイラビリティを比較したところ、分散錠の方がボセンタンの曝露量が低かった（5.2 節参照）。したがって、成人ではフィルムコート錠を服用できない患者のみに分散錠を使用する。

用法

肺動脈性肺高血圧症

投与の開始及びモニタリングは、肺動脈性肺高血圧症の治療経験のある医師のみが行うこと。

成人

成人患者では、Tracleer 62.5 mg 1 日 2 回を開始用量として 4 週間投与し、その後、125 mg 1 日 2 回の維持用量に増量する。休薬後の再投与時も同様にする（4.4 節参照）。

小児集団

小児の薬物動態データから、肺動脈性肺高血圧症を有する 1～15 歳の小児におけるボセンタンの平均血漿中濃度は成人患者より低く、2 mg/kg（体重）を上回る用量に増量、又は投与回数を 1 日 2 回から 1 日 3 回に増やしても、血漿中濃度は上昇しないことが示されている（5.2 節参照）。用量または投与回数を増やすことによって、さらに臨床上のベネフィットが得られる可能性は低いと考えられる。

これらの薬物動態試験の結果から、肺動脈性肺高血圧症を有する 1 歳以上の小児に使用する場合、推奨される開始用量及び維持用量は朝夕の 2 mg/kg 投与とする。

新生児遷延性肺高血圧症を有する新生児においては、標準的療法としてのボセンタンのベネフィットは明らかにされていない。そのため、推奨用法・用量は示されていない（5.1 及び 5.2 節参照）。

肺動脈性肺高血圧症の臨床的増悪が認められた場合の管理

Tracleer を 8 週間以上（目標用量を 4 週間以上）投与しても、臨床症状の悪化が認められた場合（6 分間歩行距離が投与前の値よりも 10%以上減少するなど）、他の治療法を検討するべきである。しかし、Tracleer を 8 週間投与しても効果が認められなかった患者であっても、4～8 週間の追加投

与で良好な効果が得られることがある。

Tracleer の投与開始後しばらくしてから（投与開始数ヵ月後）臨床症状の悪化がみられた場合は、治療方法を見直すべきである。Tracleer 125 mg 1 日 2 回の投与で十分な効果が得られない患者で、投与量を 250 mg 1 日 2 回に増量すると、運動機能がやや改善することがある。肝毒性が用量依存性であることを考慮に入れて、リスク／ベネフィットの評価を慎重に行うこと（4.4 及び 5.1 節参照）。

投与の中止

肺動脈性肺高血圧症患者において Tracleer を突然中止した経験は限られている。急性のリバウンドは観察されていない。しかし、リバウンドにより臨床症状が悪化する可能性を避けるために、用量の漸減（3～7 日間投与量を半減）を検討すること。中止期間中は観察を十分に行うこと。
Tracleer の投与を中止する場合は、他の治療法を導入しながら Tracleer を徐々に減量すること。

進行中の手指潰瘍を有する全身性強皮症

投与の開始及びモニタリングは、全身性強皮症の治療経験のある医師のみが行うこと。

成人

成人患者では、Tracleer 62.5 mg 1 日 2 回を開始用量として 4 週間投与し、その後、125 mg 1 日 2 回の維持用量に増量する。休薬後の再投与時も同様にする（4.4 節参照）。
この適用における対照試験での投与経験は 6 ヵ月間のみである（5.1 節参照）。
患者における治療効果や継続治療の必要性について、定期的に再評価すること。肝毒性が用量依存性であることを考慮に入れて、リスク／ベネフィットの評価を慎重に行うこと（4.4 及び 4.8 節参照）。

小児集団

18 歳未満の患者における安全性及び有効性データはない。本疾患を有する小児における Tracleer の薬物動態データは得られていない。

特殊な集団

肝障害を有する患者

Tracleer は、中等度～重度の肝機能障害を有する患者には禁忌である（4.3、4.4、5.2 節参照）。軽度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 A）には、用量調節は必要ない（5.2 節参照）。

腎障害を有する患者

腎機能障害を有する患者に対する用量調節は必要ない。腎透析を受けている患者にも、用量調節は必要ない（5.2 節参照）。

高齢集団

65 歳以上の患者に対する用量調節は必要ない。

4.3　禁忌

- ボセンタン又は 6.1 節に記載されている添加物すべてに対する過敏症
- 中等度～重度（Child-Pugh 分類 B 又は C）の肝障害（5.2 節参照）
- 肝アミノトランスフェラーゼ［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT)］のベースライン値が、基準値上限の 3 倍を超える患者（4.4 節参照）
- シクロスポリン A との併用（4.5 節参照）
- 妊娠（4.4 及び 4.6 節参照）
- 確実な避妊法を使用していない妊娠する可能性のある婦人（4.4、4.5 及び 4.6 節参照）

4.4　特別な警告及び使用上の注意

重症の肺動脈性肺高血圧症患者における Tracleer の有効性は確立していない。臨床状態が悪化している場合、この疾患の重症病期に対して推奨されている治療への移行（エポプロステノールなど）を検討すること（4.2 節参照）。

WHO 機能分類クラス I の肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンのリスク／ベネフィットは、確立していない。

Tracleer の投与開始は、収縮期血圧が 85 mmHg 以上の場合に限られる。

既存の手指潰瘍に対する Tracleer の治療効果は示されていない。

<u>肝機能</u>

ボセンタンに関連する肝アミノトランスフェラーゼ［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（AST 及び／又は ALT)］の上昇は、用量依存性である。肝酵素の変動は、ほとんど投与開始から 26 週間以内に発現するが、これ以降に発現することもある（4.8 節参照）。これらの上昇は、肝細胞からの胆汁酸塩排泄の競合的阻害によるものと考えられるが、まだ明らかにされていない他の機序が、肝機能障害の発現に関連していると考えられる。

肝細胞内にボセンタンが蓄積することにより、細胞が溶解して重度の肝障害にいたる可能性や、免疫学的機序の可能性を除外することはできない。リファンピシン、グリベンクラミド、シクロスポリン A などの胆汁酸塩の輸送ポンプ機能（BSEP）を阻害する薬剤をボセンタンと併用投与すると、肝機能障害のリスクが増大する可能性がある（4.3 及び 4.5 節参照）。ただし、データは限られている。

肝酵素の検査は、投与の開始前並びに開始後は毎月行うこと。さらに、用量を増量した 2 週間後にも検査を行うこと。

ALT／AST 上昇の場合の推奨

ALT／AST レベル	**推奨される投与方法とモニタリング**
>3 及び≦5×ULN	2 回目の検査でこのような結果が確認された場合は、減量して投与を継続するか、投与を中止するかを個別に判断する（4.2 節参照）。その後は少なくとも 2 週間毎に肝酵素を測定し、投与前の値に回復した場合は、下記に従い、投与の継続又は再投与を検討する。
>5 及び≦8×ULN	2 回目の検査でこのような結果が確認された場合は、投与を中止する。その後、少なくとも 2 週間毎に肝酵素を測定し、投与前の値に回復した場合は下記に従い再投与を検討する。
>8×ULN	投与を中止する。再投与は行わない。

肝障害の臨床症状［悪心（nausea）、嘔吐（vomiting）、発熱（fever）、腹痛（abdominal pain）、黄疸（jaundice）、異常な嗜眠（lethargy）又は疲労（fatigue）、インフルエンザ様症候群（(関節痛（arthralgia）、筋肉痛（myalgia）、発熱（fever））］がみられる場合は、**投与を中止し再投与は行わない。**

投与の再開

Tracleer 投与の再開は、Tracleer 投与によるベネフィットがリスクを上回ると考えられ、肝酵素が投与前の値の範囲内である場合にのみ検討すること。肝臓専門医に助言を求めることが望ましい。再投与は 4.2 節に詳述した指針に従って行うこと。**肝酵素の検査は、投与再開後 3 日以内、その 2 週間後、その後は上記の推奨に従って行うこと。**

ULN＝基準値上限

ヘモグロビン濃度

ボセンタン投与により、ヘモグロビン濃度が用量依存的に低下した（4.8 節参照）。プラセボ対照試験において、ボセンタンに関連するヘモグロビン濃度の低下は進行性ではなく、投与開始 4～12 週間後に安定した。ヘモグロビン濃度は、投与開始前、投与開始後 4 ヵ月間は毎月、その後は年 4 回検査することが推奨される。臨床的に重大なヘモグロビン濃度の低下が認められた場合は、原因の特定及び特別な治療の必要性を検討するための詳細な評価と検査を行うこと。市販後調査期間に赤血球輸血を要する貧血が報告されている（4.8 節参照）。

妊娠する可能性のある婦人への投与

Tracleer はホルモン避妊薬を無効にする可能性があり、妊娠により肺高血圧が悪化するリスク及び

動物において催奇性が認められる。

- Tracleer は、確実な避妊が実施され、投与前の妊娠検査の結果が陰性でない限り、妊娠する可能性のある婦人に投与してはならない。
- Tracleer 投与中は、ホルモン避妊薬を単独の避妊法としない。
- Traceleer 投与中は、妊娠を早期発見するために妊娠検査を毎月行うことが推奨される。

詳細な情報については 4.5 及び 4.6 節参照。

肺静脈閉塞性疾患

肺静脈閉塞性疾患の患者に血管拡張剤（主にプロスタサイクリン）が投与されたときに、肺水腫が報告されている。したがって、肺動脈性肺高血圧症患者に Tracleer を投与し、肺水腫の徴候が発現した場合は、肺静脈閉塞性疾患が関連する可能性を考慮するべきである。肺静脈閉塞性疾患の疑いのある患者に Tracleer を投与し、市販後調査期間に肺水腫が報告された例は稀である。

併発する左室不全を有する肺動脈性肺高血圧症患者

肺高血圧症及び併発する左室機能不全を有する患者を対象とした試験は実施されていない。しかし、プラセボ対照試験［AC-052-301/302（ENABLE 1&2）試験］において、重症の慢性心不全患者 1,611 例（ボセンタン投与患者 804 例、プラセボ投与患者 807 例）に対し平均 1.5 年間の治療が行われた。本試験では、ボセンタン投与開始後 4～8 週間に慢性心不全による入院加療の頻度が上昇したが、これは体液貯留（fluid retention）の結果であった可能性がある。本試験では、体液貯留の徴候として、早期の体重増加、ヘモグロビン濃度の低下及び下肢浮腫（leg oedema）の頻度増加が認められた。本試験の終了時には、ボセンタン投与患者とプラセボ投与患者の間で、心不全に対する入院加療又は死亡率における差はなかった。したがって、特に患者が重症の収縮機能障害（systolic dysfunction）を合併している場合は、体液貯留の徴候（体重増加など）の有無をモニタリングすることが推奨される。このような徴候が発現した場合は、利尿剤の投与を開始するか、投与している利尿剤の投与量を増量する。Tracleer の投与開始前に体液貯留が認められた患者では、利尿剤の投与を検討すること。

HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症

HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症を有し、抗レトロウイルス薬を投与されている患者への臨床試験での Tracleer の使用経験は限られている（5.1 節参照）。健康成人を対象としたボセンタンとロピナビル＋リトナビルの相互作用試験では、ボセンタンの血漿中濃度が上昇し、投与開始後 4 日間で最高値に達した（4.5 節参照）。リトナビルブーストプロアテーゼ阻害薬の投与が必要な患者で Tracleer の投与を開始する場合は、患者の Tracleer に対する忍容性を慎重にモニタリングし、投与初期には低血圧リスクと肝機能検査値に特に注意を払うこと。抗レトロウイルス薬とボセン

タンの併用時には、長期的な肝毒性及び血液学的有害事象のリスクが上昇する可能性が除外できない。ボセンタンにはCYP450誘導作用に関連する相互作用の可能性があり（4.5節参照）、抗レトロウイルス薬の有効性に影響を及ぼす可能性があるため、このような患者については、HIV感染に関する慎重なモニタリングが必要である。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）に続発する肺高血圧症

重症のCOPD（GOLDの重症度分類でステージIII）に続発する肺高血圧症を有する患者11例を対象とした探索的、非対照、12週間試験において、ボセンタンの安全性及び忍容性を検討した。分時換気量増加と酸素飽和度低下が認められ、最もよくみられた有害事象は呼吸困難（dyspnoea）で、ボセンタン投与中止により回復した。

他の薬剤との併用投与

Tracleerとシクロスポリン Aの併用投与は禁忌である（4.3及び4.5節参照）。
Tracleerとグリベンクラミド、フルコナゾール及びリファンピシンの併用投与は推奨されない。詳細については4.5節参照。

CYP3A4阻害剤及びCYP2C9阻害剤の両剤との併用投与は、避けるべきである（4.5節参照）。

Tracleer 32 mg分散錠はフェニルアラニン（Aspartame-E951）を含有している。これはフェニルケトン尿症患者に害を及ぼすおそれがある。

4.5　　他の薬剤との相互作用

ボセンタンは、チトクローム P450（CYP）アイソザイム CYP2C9及びCYP3A4の誘導剤である。*In vitro*データでは、CYP2C19の誘導も示唆されている。このため、これらのアイソザイムによって代謝される物質の血漿中濃度は、Tracleerを併用投与すると、低下することがある。したがって、これらのアイソザイムの代謝によって薬剤の有効性が変化する可能性を考慮する必要がある。Tracleerとの併用投与の開始後や、併用中にTracleerの用量を変更したり、Tracleerの併用を中止する場合は、これら薬剤の用量を調節する必要があると考えられる。

ボセンタンは、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。これらアイソザイムが阻害されることにより、ボセンタンの血漿中濃度が上昇する可能性がある（ケトコナゾールの項参照）。CYP2C9阻害剤がボセンタンの濃度に及ぼす影響を検討する試験は実施されていない。併用する場合は、慎重に行うこと。

フルコナゾールと CYP2C9 及び CYP3A4 阻害剤：主にCYP2C9を阻害し、CYP3C4もある程度阻害するフルコナゾールと併用投与すると、ボセンタンの血漿中濃度が大幅に上昇する可能性があ

る。フルコナゾールとの併用投与は推奨されない。同様の理由で、ボセンタンと強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビルなど）及び CYP2C9 阻害剤（ボリコナゾールなど）両剤と Tracleer の併用投与は推奨されない。

シクロスポリン A：Tracleer とシクロスポリン A（カルシニューリン阻害剤）の併用投与は、禁忌である（4.3 節参照）。実際に、併用投与時のボセンタンの初期トラフ濃度は、ボセンタン単独投与後より約 30 倍高かった。定常状態におけるボセンタンの血漿中濃度は、ボセンタン単独投与の場合よりも 3～4 倍高かった。この相互作用の機序は、シクロスポリンが輸送タンパク質を介したボセンタンの肝細胞への取り込みを阻害するためである可能性が高いと考えられる。シクロスポリン A（CYP3A4 の基質）の血中濃度は、約 50%低下した。これはボセンタンによる CYP3A4 誘導によるものと考えられる。

タクロリムス、シロリムス：タクロリムス又はシロリムスを Tracleer と併用投与した臨床試験は実施されていないが、シクロスポリン A と併用投与した場合と同様に、タクロリムス又はシロリムスを併用投与すると、ボセンタンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。Tracleer の併用投与によりタクロリムス又はシロリムスの血漿中濃度が低下する可能性がある。したがって、Tracleer とタクロリムス又はシロリムスの併用投与は行うべきではない。併用投与が必要な患者については、Tracleer による有害事象、及びタクロリムス又はシロリムスの血漿中濃度を厳密にモニタリングすること。

グリベンクラミド：ボセンタン 125 mg 1 日 2 回を 5 日間併用投与すると、グリベンクラミド（CYP3A4 基質）の血漿中濃度が 40%低下し、血糖降下作用が大幅に低下した。ボセンタンの血漿中濃度も 29%低下した。また、併用投与した患者において、肝酵素上昇の発現率上昇が認められた。グリベンクラミド及びボセンタンは、胆汁酸塩の輸送ポンプを阻害するため、肝酵素が上昇すると考えられる。このような併用投与は行わないこと。他のスルホニル尿素系薬剤との薬物相互作用に関するデータはない。

リファンピシン：健康成人 9 例に、強力な CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシンとボセンタン 125 mg 1 日 2 回 7 日間を併用したところ、ボセンタンの血漿中濃度が 58%低下し、約 90%低下した例も認められた。したがって、リファンピシンを併用すると、ボセンタンの有効性が大幅に低下することが予想される。リファンピシンと Tracleer の併用投与は推奨されない。他の CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、セントジョーンズワートなど）に関するデータは得られていないが、このような薬剤との併用投与により、ボセンタンの全身曝露量が減少することが予想され、臨床的に重大な有効性の低下の可能性は除外できない。

ロピナビル＋リトナビル（及び他のリトナビルブーストプロアテーゼ阻害薬）：健康成人にボセンタン 125 mg 1 日 2 回とロピナビル＋リトナビル 400＋100 mg 1 日 2 回を 9.5 日間併用投与したところ、ボセンタンの初期トラフ濃度がボセンタン単剤投与時と比較して 48 倍高かった。併用投与

9 日目におけるボセンタンの血漿中濃度は、ボセンタン単剤投与時の約 5 倍高かった。この相互作用の機序としては、リトナビルが輸送タンパク質を介した肝細胞への取り込み及び CYP3A4 を阻害するため、ボセンタンのクリアランスが低下すると考えられる。ロピナビル＋リトナビル又は他のリトナビルブーストプロテアーゼ阻害薬と併用投与する場合は、患者の Tracleer に対する忍容性をモニタリングすること。

9.5 日間のボセンタンとの併用後、ロピナビル＋リトナビルの血漿中曝露量は臨床的に重要ではない程度の減少を示した（それぞれ約 14%及び 17%）。しかし、ボセンタンによる完全な誘導にはいたっていなかったと考えられるため、プロアテーゼ阻害薬の濃度がさらに低下する可能性は除外できない。HIV 療法に対する適切なモニタリングを行うことが推奨される。他のリトナビルブーストプロアテーゼ阻害薬についても同様の影響が予想される（4.4 節参照）。

その他の抗レトロウイルス薬：データ不足により、他の抗レトロウイルス薬に関する提言はできない。ただし、ネビラピンには顕著な肝毒性があり、ボセンタンの肝毒性とともに蓄積する可能性があるため、併用投与は行わないこと。

ホルモン避妊薬：ノルエチステロン 1 mg＋エチニルエストラジオール 35 μg を含む経口避妊薬の単回投与とボセンタン 125mg 1 日 2 回 7 日間投与を併用すると、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの曝露量（AUC）がそれぞれ 14%及び 31%減少した。しかし、個々の被験者における曝露量の減少率はそれぞれ 56%及び 66%であった。したがって、ホルモン避妊薬は、投与経路（経口、注射、経皮吸収及び埋め込み型）に関わらず、単独では確実な避妊法とはみなされない（4.4 及び 4.6 節参照）。

ワルファリン：ボセンタン 500 mg 1 日 2 回、6 日間の併用投与により、S-ワルファリン（CYP2C9 の基質）及び R-ワルファリン（CYP3A4 の基質）の血漿中濃度がそれぞれ 29%及び 38%低下した。肺動脈性肺高血圧症患者にワルファリンとボセンタンを併用投与した臨床経験では、INR とワルファリンの用量（ベースラインと臨床試験終了時の比較）に臨床的に重大な変動はみられなかった。また、INR の変動や有害事象により試験期間中にワルファリンの用量を変更した頻度は、ボセンタン投与患者及びプラセボ投与患者で同程度であった。ボセンタンの投与開始時に、ワルファリン及び類似の経口抗凝固薬の用量調節は必要ないが、特にボセンタンの投与開始時及び増量時には INR のモニタリングを慎重に行うことが推奨される。

シンバスタチン：ボセンタン 125 mg 1 日 2 回、5 日間の併用投与により、シンバスタチン（CYP3A4 の基質）及びその活性 β-ヒドロキシ酸代謝物の血漿中濃度が、それぞれ 34%及び 46%低下した。ボセンタンの血漿中濃度は、シンバスタチンの併用による影響は受けない。コレステロール値のモニタリングを行い、必要な用量調節を検討すること。

ケトコナゾール：ボセンタン 62.5 mg 1 日 2 回 6 日間と強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを併用すると、ボセンタンの血漿中濃度が約 2 倍に上昇した。Tracleer の用量調節は不要であ

る。*In vivo* 試験では明らかにされていないが、他の強力な CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール及びリトナビルなど）との併用においても、ボセンタン血漿中濃度は同様に上昇すると考えられる。しかし、CYP3A4 阻害剤との併用は、CYP2C9 での代謝能力が低い患者においては、ボセンタンの血漿中濃度がより上昇し、有害事象が発現する可能性がある。

エポプロステノール：試験（AC-052-356、BREATHE-3）で得られたデータは少ないが、ボセンタン及びエポプロステノールを併用投与した小児患者 10 例において、単回投与及び反復投与後のボセンタンの C_{max} 及び AUC 値はエポプロステノールの持続点滴投与の有無に関わらず、同程度であった（5.1 節参照）。

シルデナフィル：健康成人にボセンタン 125 mg 1 日 2 回（定常状態）とシルデナフィル 80 mg 1 日 3 回（定常状態）を 6 日間併用投与したところ、シルデナフィル及びボセンタンの AUC がそれぞれ 63%減少及び 50%増加した。併用投与する場合には慎重に行うこと。

ジゴキシン：ボセンタン 500 mg 1 日 2 回、7 日間の併用投与により、ジゴキシンの AUC、C_{max}、C_{min} がそれぞれ 12%、9%、23%減少した。この相互作用の機序は、P-糖蛋白の誘導によると考えられるが、臨床上は特に重要ではない。

小児集団：
相互作用試験は成人でのみ実施されている。

4.6　生殖能、妊娠及び授乳

妊娠

動物を用いた試験において、生殖毒性が認められている（催奇形性、胎児毒性、5.3 節参照）。妊娠している婦人における Tracleer の使用に関する確実なデータはない。ヒトに対する潜在的な危険性は不明である。Tracleer は、妊娠には禁忌である（4.3 節参照）。

妊娠可能な婦人における使用

妊娠する可能性のある婦人に対しては、Tracleer の投与を開始する前に、妊娠していないことを確認し、確実な避妊法について適切な指導を行い、確実な避妊法が開始されたことを確認すること。患者及び処方医師は、薬物動態学的相互作用により、Tracleer がホルモン避妊薬を無効にする可能性があることに注意すること（4.5 節参照）。したがって、妊娠する可能性のある婦人は、ホルモン避妊薬（経口、注射、経皮吸収、埋め込み型避妊薬）を単独の避妊法として使用するのではなく、他の確実な避妊法を併用又は代替の避妊法として使用すること。個々の患者に避妊法に関してどのような指導をするべきか不明な場合は、婦人科医と相談することが推奨される。Tracleer 投与中は、ホルモン避妊薬が無効になる可能性があることと、妊娠により肺高血圧が大幅に悪化

するリスクがあることを考慮し、Tracleer の投与期間中は、妊娠を早期発見するために妊娠検査を毎月行うことが推奨される。

授乳

ボセンタンが、ヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。Tracleer を服用中の授乳は推奨されない。

生殖能

動物試験により精巣への影響が示された（5.3 節参照）。肺動脈性肺高血圧症の男性患者の精巣機能に対するボセンタンの影響を検討する試験において、ボセンタン投与開始から 3 ヵ月又は 6 ヵ月後、24 例中 8 例にベースライン値からの 42%以上の精子濃度減少が認められた。これらの知見及び非臨床試験データから、ボセンタンが男性の精子形成機能に有害な影響を及ぼす可能性は除外できない。男児においては、ボセンタン投与後に生殖能に及ぼす長期的影響が除外できない。

4.7　自動車の運転及び機械の操作能力に対する影響

自動車の運転及び機械の操作能力に対する Tracleer の直接的な影響に関する特別な試験は実施されていない。しかし、Tracleer により高血圧が発現することがあるので、浮動性めまい又は失神が自動車の運転及び機械の操作に影響を及ぼす可能性がある。

4.8　好ましくない作用

さまざまな適応症を対象としたプラセボ対照試験 20 試験において、合計 2,486 例にボセンタン 100～2000 mg/日、1,838 例にプラセボを投与した。平均投与期間は 45 週間であった。副作用はボセンタン投与患者の 1%以上、プラセボ投与患者の 0.5%以上の頻度で発現した事象と定義した。最もよくみられた副作用は、頭痛（headache）（11.5%）、浮腫（oedema）／体液貯留（fluid retention）（13.2%）、肝機能異常（abnormal liver function test）（10.9%）、及び貧血（anaemia）／ヘモグロビン減少（haemoglobin decrease）（9.9%）であった。

ボセンタンの投与により、用量依存的な肝酵素上昇とヘモグロビン濃度低下が認められた（4.4 節「特別な警告及び使用上の注意」参照）。

ボセンタンのプラセボ対照試験 20 試験及び市販後の使用経験で発現した副作用を、以下のように頻度で分類した。
Very common（≥1/10）、Common（≥1/100、<1/10）、uncommon（≥1/1,000、<1/100）、rare（≥1/10,000、<1/1,000）、very rare（<1/10,000）、not known（入手したデータから推定できず）。

副作用は、頻度分類毎に重症度の高いものから順に記載した。データセット全体で認められた副

作用と承認された適応で認められた副作用の間に臨床的に重要な差はみられなかった。

器官別大分類	頻度	副作用
血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）	Common	貧血（Anaemia）、ヘモグロビン減少（haemoglobin decrease）（4.4 節参照）
	不明	赤血球輸血を要する貧血（Anaemia）又はヘモグロビン減少（haemoglobin decreases）[1]
	Uncommon	血小板減少症（Thrombocytopenia）[1]
	Uncommon	好中球減少症（Neutropenia）、白血球減少症（leukopenia）[1]
免疫系障害（Immune system disorders）	Common	過敏症反応（Hypersensitivity reaction）（皮膚炎（dermatitis）、そう痒症（pruritus）及び発疹（rash）を含む）[2]
	Rare	アナフィラキシー（Anaphylaxis）及び／又は血管浮腫（angioedema）[1]
神経系障害（Nervous system disorders）	Very common	頭痛（Headache）[3]
	Common	失神（Syncope）[1, 4]
心臓障害（Cardiac disorders）	Common	動悸（Palpitations）[1, 4]
血管障害（Vascular disorders）	Common	潮紅（Flushing）
	Common	低血圧（Hypotension）[1, 4]
胃腸障害（Gastrointestinal disorders）	Common	胃食道逆流性疾患（Gastrooesophageal reflux disease）、下痢（Diarrhoea）
肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）	Very common	肝機能検査異常（Abnormal liver function test）（4.4 節参照）
	Uncommon	肝炎（hepatitis）及び／又は黄疸（jaundice）に伴うアミノトランスフェラーゼ上昇（4.4 節参照）
	Rare	肝硬変（Liver cirrhosis）、肝不全（liver failure）[1]
皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous Disorders）	Common	紅斑（Erythema）
一般・全身障害および投与部位の状態（General disorders and administration site conditions）	Very common	浮腫（Oedema）又は体液貯留（fluid retention）[5]

[1] 市販後の使用経験から得られたデータ。頻度はプラセボ対照臨床試験データの統計的モデリングに基づく。

[2] 過敏症反応はボセンタン投与患者の 9.9%、プラセボ投与患者の 9.1%で報告された。

[3] 頭痛はボセンタン投与患者の 11.5%、プラセボ投与患者の 9.8%で報告された。

[4] これらの副作用は基礎疾患に関連する可能性もある。
[5] 浮腫（oedema）又は体液貯留（fluid retention）はボセンタン投与患者の 13.2%、プラセボ投与患者の 10.9%で報告された。

市販後調査期間中に、複数の併存疾患を有し、薬物治療を受けている患者において、Tracleer の長期投与後に原因不明の肝硬変が稀に認められた。稀ではあるが、肝不全の報告もある。このような症例があることから、Tracleer 投与期間中は肝機能検査を毎月確実に実施することの重要性を示している（4.4 節参照）。

小児集団

小児患者を対象とした非対照臨床試験:
フィルムコート錠を用いて実施した小児を対象とする最初の非対照試験［BREATHE-3：n = 19、年齢中央値 10 歳（範囲 3～15 歳）、ボセンタン 2 mg/kg 1 日 2 回の非盲検下投与、投与期間 12 週間］で示された安全性プロファイルは、肺動脈性肺高血圧症の成人患者を対象としたピボタル試験と同様であった。BREATHE-3 試験で最もよくみられた有害事象は潮紅（flushing）（21%）、頭痛（headache）及び肝機能検査異常（abnormal liver function test）（各 16%）であった。

ボセンタン 32 mg 分散錠を用いて実施した小児を対象とする肺動脈性肺高血圧症の非対照試験（FUTURE 1 及び 2 試験、FUTURE 3 及びその継続投与期）のプール解析では、ボセンタン 2 mg/kg 1 日 2 回（n = 33）、2 mg/kg 1 日 3 回（n = 31）、又は 4 mg/kg 1 日 2 回（n = 36）を投与した小児計 100 例を検討した。登録時には、6 例が生後 3 ヵ月以上 1 歳未満、15 例が 1 歳以上 2 歳未満、79 例が 2 歳以上 12 歳未満であった。投与期間中央値は 71.8 週（範囲 0.4～258 週）であった。

小児を対象とした非対照試験のこのプール解析で示された安全性プロファイルは、肺動脈性肺高血圧症の成人患者を対象としたピボタル試験と同様であった。ただし、感染（infection）は小児の方が成人よりも頻度が高い結果となった（69.0%対 41.3%）。感染頻度のこの差は、解析対象とした成人（中央値 17.4 週）と比較して小児（中央値 71.8 週）の方がボセンタンの曝露期間中央値が長いことも一因になっていると考えられる。最もよくみられた有害事象は、上気道感染（upper respiratory tract infections）（25%）、（肺動脈性）肺高血圧症［pulmonary（arterial）hypertension］（20%）、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）（17%）、発熱（pyrexia）（15%）、嘔吐（vomiting）（13%）、気管支炎（bronchitis）（10%）、腹痛（abdominal pain）（10%）、及び下痢（diarrhoea）（10%）であった。2 歳以上と 2 歳未満の患者の間には有害事象の頻度に重要な差は認められなかった。ただし、これは生後 3 ヵ月以上 1 歳未満の 6 例を含め、2 歳未満の小児わずか 21 例に基づく結果である。肝臓の異常（liver abnormalities）、及び貧血（anaemia）／ヘモグロビン減少（haemoglobin decrease）は、患者のそれぞれ 9%と 5%に認められた。
新生児遷延性肺高血圧症の患者を対象に実施された無作為化プラセボ対照試験（FUTURE 4）では、新生児計 13 例にボセンタン分散錠を 2 mg/kg 1 日 2 回投与した（8 例にはプラセボを投与）。ボセンタン及びプラセボの投与期間中央値はそれぞれ、4.5 日（範囲 0.5～10.0 日）と 4.0 日（範囲 2.5

～6.5 日）であった。ボセンタン投与患者とプラセボ投与患者に最もよくみられた有害事象はそれぞれ、貧血（anaemia）又はヘモグロビン減少（haemoglobin decrease）が 7 例と 2 例、全身性浮腫（generalised oedema）が 3 例と 0 例、嘔吐（vomiting）が 2 例と 0 例であった。

臨床検査異常

肝機能検査異常

臨床プログラムにおいて、肝アミノトランスフェラーゼの用量依存性の上昇はおおむね投与開始後 26 週間以内に発現し、徐々に進展するが、多くは無症候性であった。市販後調査期間中の肝硬変（liver cirrhosis）及び肝不全（liver failure）の報告は稀であった。

この有害作用の機序は明らかではない。肝アミノトランスフェラーゼの上昇は、維持用量での Tracleer の投与継続中、又は用量減量後に自然に回復すると考えられるが、休薬又は中止が必要な場合もある（4.4 節参照）。

プラセボ対照試験 20 試験において、肝アミノトランスフェラーゼの基準値上限の 3 倍以上の上昇が、ボセンタン投与患者の 11.2%、プラセボ投与患者の 2.4%で認められた。基準値上限の 8 倍以上の上昇は、ボセンタン投与患者の 3.6%、プラセボ投与患者の 0.4%で認められた。ボセンタン投与患者の 0.2%（5 例）及びプラセボ投与患者の 0.3%（6 例）でビリルビン上昇（基準値上限の 2 倍以上）を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇が認められたが、胆管閉塞の徴候は認められなかった。

小児の非対照試験である FUTURE 1、2 試験及び FUTURE 3 とその継続投与期の肺動脈性肺高血圧症患者 100 例のプール解析において、患者の 2%に肝アミノトランスフェラーゼの基準値上限の 3 倍以上の上昇が認められた。
新生児遷延性肺高血圧症の新生児 13 例を対象にボセンタン 2 mg/kg 1 日 2 回を 10 日未満（範囲 0.5～10.0 日）投与した FUTURE 4 試験では、投与期間中に肝アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍以上に上昇した症例は認められなかったが、ボセンタン投与終了 3 日後に肝炎 1 例が認められた。

ヘモグロビン

成人のプラセボ対照試験において、ボセンタン投与患者の 8.0%、プラセボ投与患者の 3.9%でヘモグロビン濃度がベースライン値から 10 g/dL 未満に低下した（4.4 節参照）。

小児の非対照試験である FUTURE 1 及び 2 試験、FUTURE 3 及びその継続投与期の肺動脈性肺高血圧症の小児 100 例のプール解析において、患者の 10%でヘモグロビン濃度がベースライン値から 10 g/dL 未満に低下した。8 g/dL 未満への低下は報告されなかった。

FUTURE 4 試験では、投与期間中、ボセンタンを投与した新生児遷延性肺高血圧症の新生児 13 例中 6 例に、ベースライン時の基準範囲内から基準値下限未満へのヘモグロビン減少が認められた。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いを報告することは重要である。それにより薬剤のベネフィット／リスクバランスのモニタリングが継続される。別添 V に記載された全国報告システムを介して副作用の疑いを報告するよう医療従事者に依頼する。

4.9　過量投与

ボセンタンは健康成人に最大 2400 mg が単回投与され、肺高血圧症以外の患者に最大 2,000 mg/日が 2 ヵ月間投与された。最もよくみられた副作用は、軽度～中等度の頭痛（headache）であった。大量の過量投与は、重大な低血圧を起こす可能性があり、心血管管理を必要とすることがある。市販後調査期間中に、青年期の男性患者 1 例が Tracleer 10,000 mg を服用したとの過量投与の報告があった。男性患者に、悪心（nausea）、嘔吐（vomiting）、低血圧（hypotension）、浮動性めまい（dizziness）、発汗（sweating）、霧視（blurred vision）が発現した。患者は血圧管理により、24 時間以内に完全に回復した。注：ボセンタンは透析によって除去されない。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学の特性

薬効分類：その他の抗高血圧薬、ATC コード：C02KX01

作用機序

ボセンタンは、エンドセリン A 受容体及び B 受容体（ET_A 及び ET_B）の両受容体に親和性を持つ非選択的エンドセリン受容体拮抗剤（ERA）である。ボセンタンは、肺及び全身血管抵抗をともに減少させ、その結果心拍数の上昇を伴わずに心拍出量を増大させる。

神経ホルモンエンドセリン-1（ET-1）は、最も強力な血管収縮物質の一つであり、線維症、細胞増殖、心肥大、及びリモデリングを促進する。また、炎症誘発性を有している。これらの作用は、内皮及び平滑筋細胞に存在する ET_A 及び ET_B 受容体に結合するエンドセリンによって介在される。組織及び血漿におけるエンドセリン-1 濃度は、肺動脈性肺高血圧症、強皮症、急性及び慢性心不全、心筋虚血、全身性高血圧及びアテローム性動脈硬化症などの心血管障害及び結合組織疾患において上昇し、これらの障害や疾患の病因としてエンドセリン-1 が何らかの役割を果たしていることが示唆される。肺動脈性肺高血圧症及び心不全において、エンドセリン受容体拮抗作用が欠如している状態では、エンドセリン-1 濃度の上昇が疾患の重症度及び予後に強い相関性を示す。

ボセンタンは、ET-1 及びその他のエンドセリンペプチドが ET_A 及び ET_B 両受容体に結合するのを競合的に阻害する。ET_B 受容体（K_i = 38～730 nM）より ET_A 受容体（K_i = 4.1～43 nM）に対する親和性の方がやや高い。ボセンタンは、エンドセリン受容体に特異的に拮抗し、他の受容体には結合しない。

有効性

動物モデル

肺動脈性肺高血圧症モデル動物において、ボセンタンの長期経口投与により、肺血管抵抗が減少し、肺血管の肥厚及び右室肥大が消失した。肺線維症モデル動物モデルにおいて、ボセンタンは肺におけるコラーゲン沈着を減少させた。

肺動脈性肺高血圧症を有する成人患者における有効性

WHO 機能分類クラス III～IV の肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症又は主に強皮症に伴う肺高血圧症）患者 32 例（AC-052-351 試験）及び 213 例（AC-052-352、BREATHE-1 試験）を対象とした無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験 2 試験が実施された。ボセンタンを 62.5 mg 1 日 2 回で 4 週間投与した後、維持用量として AC-052-351 試験では 125 mg 1 日 2 回、AC-052-352 試験では 125 mg 1 日 2 回投与及び 250 mg 1 日 2 回で投与された。

ボセンタンは患者に投与中の薬剤に追加して投与した。投与中の薬剤として、抗凝固剤、血管拡張剤（カルシウム拮抗薬など）、利尿薬、酸素、及びジゴキシンが併用投与されたが、エポプロステノールは併用しなかった。対照群には、投与中の薬剤にプラセボを追加投与した。

各試験の主要評価項目は、AC-052-351 試験では投与 12 週目、AC-052-352 試験では投与 16 週目における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化であった。両試験において、ボセンタンの投与により、運動機能の有意な改善が認められた。各試験の主要評価項目である 6 分間歩行距離のプラセボ補正後のベースラインからの変化量は、それぞれ 76 m（p = 0.02、t 検定）及び 44 m（p = 0.0002、Mann-Whitney U 検定）であった。125 mg 1 日 2 回投与と 250 mg 1 日 2 回投与の 2 群間に、統計的な有意差は認められなかったが、250 mg 1 日 2 回投与群では運動機能が改善する傾向がみられた。

歩行距離の改善は投与 4 週目に認められ、投与 8 週目には著明な変化がみられた。歩行距離の改善は、二重盲検治療を 28 週間受けた部分集団では 28 週目まで持続した。

これらのプラセボ対照試験 2 試験において、ボセンタン 125mg 1 日 2 回投与群に割り付けられた患者 95 例の歩行距離、WHO 機能分類及び呼吸困難における変化をレトロスペクティブに分析したところ、投与 8 週目で 66 例は改善、22 例は不変、7 例は悪化していた。投与 8 週目に不変であった 22 例中 6 例は投与 12 又は 16 週目にベースラインと比較して改善していたが、4 例は悪化していた。投与 8 週目に悪化していた 7 例中 3 例は投与 12 又は 16 週目にベースラインより改善したが、4 例は悪化した。

血行動態の侵襲的な検査は AC-052-351 試験でのみ実施された。ボセンタン投与により、肺動脈圧、肺血管抵抗及び平均右心房圧が有意に低下し、これに伴い心係数が有意に増加した。

ボセンタンの投与により肺動脈性肺高血圧症の症状の軽減が認められた。ボセンタン投与患者において、歩行試験中の呼吸困難指数の改善がみられた。AC-052-352 試験における投与開始前の WHO 機能分類は、患者 213 例中 92%がクラス III、8%がクラス IV であった。ボセンタン投与により患者の 42.4%（プラセボは 30.4%）で WHO 機能分類の改善が認められた。両試験期間中における WHO 機能分類の全体的な変化は、ボセンタン投与患者の方がプラセボ投与患者よりも有意に良好であった。28 週目のボセンタン投与患者における臨床症状の悪化率は、プラセボ投与患者に比して有意に低下した（それぞれ 10.7%及び 37.1%、p = 0.0015）。

無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験［AC-052-364（EARLY）］では、WHO 機能分類クラス II の肺動脈性肺高血圧症患者 185 例（ベースラインの 6 分間歩行距離は平均 435 m）に、ボセンタン 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間投与後、ボセンタン 125 mg 1 日 2 回（n = 93）又はプラセボ（n = 92）を 6 ヵ月間投与した。組み入れた患者は肺動脈性肺高血圧症が未治療の患者（n = 156）又はシルデナフィルを安定用量で投与されている患者（n = 29）のいずれかであった。主要評価項目は、肺血管抵抗（PVR）及び 6 分間歩行距離のベースラインから 6 ヵ月目までの変化率（プラセボとの比較）であった。以下の表に治験実施計画書で規定された解析の結果を示す。

	肺血管抵抗（PVR）（dyn·sec/cm^5）		**6 分間歩行距離（m）**	
	プラセボ（n=88）	ボセンタン（n=80）	プラセボ（n=91）	ボセンタン（n=86）
ベースライン（BL）の平均値（SD）	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
BL からの平均変化量（SD）	128 (465)	−69 (475)	−8 (79)	11 (74)
治療効果	−22.6%		19	
95%信頼区間	−34, −10		−4, 42	
P 値	< 0.0001		0.0758	

PVR＝肺血管抵抗性

ボセンタン投与により、プラセボに比して臨床症状の悪化率の低下が認められた（相対リスク減少率 77%、95%信頼区間 20%～94%、p = 0.0114）。臨床症状の悪化率は、症状の悪化、肺動脈性肺高血圧症による入院及び死亡を総合的に評価した。治療効果は、症状悪化の改善で評価した。肺動脈性肺高血圧症の悪化による入院は、ボセンタン投与群の 1 例、プラセボ投与群の 3 例で認められた。6 ヵ月間の二重盲検期間中の死亡は各群 1 例ずつであり、生存率に関する結論は得られ

なかった。

EARLY 試験の二重盲検期でボセンタン投与あるいは非盲検延長期でプラセボからボセンタン投与に移行した全 173 例から長期データが得られた。ボセンタンの平均曝露期間は 3.6±1.8 年（最長 6.1 年）で、患者の 73%が少なくとも 3 年間、62%が少なくとも 4 年間のボセンタン治療を受けていた。患者はオーブンラベル期で必要に応じて追加の PAH 治療を受けることができた。大部分の患者（61%）が特発性／家族性肺動脈性肺高血圧症と診断された。患者の 78%で WHO 機能分類クラス II が維持された。生存率の Kaplan-Meier 推定値は、投与開始 3 年後に 90%、4 年後に 85%であった。同じ時点で PAH 悪化（死亡、肺移植、心房中隔裂開術あるいはプロスタノイドの静注又は皮下注開始として定義）が認められなかった患者は、それぞれ 88%、79%であった。二重盲検期のプラセボ投与及び非盲検期に開始した他剤の影響は不明である。

プロスペクティブ、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験［AC-052-405（BREATHE-5）］では、先天性心疾患に伴うアイゼンメンゲル症候群に関連する WHO 機能分類クラス III の肺動脈性肺高血圧症を有する患者を対象に、ボセンタン 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間投与後、ボセンタン 125 mg 1 日 2 回（n = 37、うち 31 例のほとんどが右から左の両方向性短絡を有した）を 12 週間投与した。主要目的は、ボセンタン投与により、低酸素血症が悪化しないことを示すことであった。投与 16 週目の平均酸素飽和度は、プラセボ投与群（n = 17）と比較してボセンタン投与群で 1.0 %上昇し（95%信頼区間−0.7%～2.8%）、ボセンタンが低酸素血症を悪化させないことが示された。肺血管抵抗の平均値はボセンタン投与群で有意に低下した（この効果は双方向の心内短絡シャントのある部分集団で主に認められた）。投与 16 週目に、プラセボ補正した 6 分間歩行距離が平均 53 m 延長し（p = 0.0079）、運動機能の改善が認められた。BREATHE-5 試験の非盲期（AC-052-409）において、26 例の患者で効果が維持され 24 週間（平均 24.4±2.0 週間）のボセンタン投与を継続した。

非盲検非対照試験［AC-052-362（BREATHE-4）］は、HIV 感染に伴う WHO 機能分類クラス III の肺動脈性肺高血圧症を有する患者 16 例を対象に実施された。患者にボセンタン 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間投与後、ボセンタン 125 mg 1 日 2 回を 12 週間投与した。投与 16 週目に、運動機能のベースラインからの有意な改善が認められ、6 分間歩行距離はベースラインの平均 332.6 m から平均 91.4 m 延長した（p < 0.001）。ボセンタンが抗レトロウイルス薬の効果にもたらす影響に関する正式な結論は得られなかった（4.4 節参照）。

Tracleer 投与の生存期間に対する効果を示す試験はない。しかし、ピボタルプラセボ対照試験 2 試験（AC-052-351 及び AC-052-352）及び／又はこれら 2 試験の非対照非盲検継続投与期においてボセンタンを投与した 235 例すべてについて、長期間にわたる生存状況が記録されている。ボセンタンの平均曝露期間は 1.9 ± 0.7 年（最短：0.1 年、最長：3.3 年）であり、患者の平均観察期間は 2.0 ± 0.6 年であった。患者の大半は、原発性肺高血圧症（72%）と診断され、WHO 機能分類クラス III（84%）であった。患者全体における Kaplan-Meier の推定生存率は、ボセンタン投与開始後 1 年目及び 2 年目でそれぞれ 93%及び 84%であった。推定生存率は、全身性強皮症に伴う肺

動脈性肺高血圧患者の部分集団で低かった。235 例中 43 例でエポプロステノールの投与を開始したため、推定生存率に影響があった可能性がある。

肺動脈性肺高血圧症を有する小児を対象とした試験

BREATHE-3（AC-052-356）試験
3～15 歳の肺動脈性肺高血圧症を有する小児患者 19 例を対象とした非盲検非対照試験において、ボセンタンフィルムコート錠を評価した。本試験は主にボセンタンの薬物動態を評価するためにデザインされた（5.2 節参照）。患者は原発性肺高血圧症（10 例）、又は先天性心疾患に関連する肺動脈性肺高血圧症（9 例）を有し、投与開始前の WHO 機能分類はクラス II（15 例、79%）又はクラス III（4 例、21%）であった。患者を体重に基づいて 3 群に分け、ボセンタン約 2 mg/kg 1 日 2 回を 12 週間投与した。各群の患者の半数は、既にエポプロステノールの静脈内投与を受けており、エポプロステノールの用量は、試験期間中、一定であった。

患者 17 例で肺血行動態を測定した。心係数はベースラインから平均 0.5 L/分/m^2 増加し、肺動脈圧は平均 8 mmHg 減少し、肺血管抵抗は平均 389 dyn·sec·cm^{-5} 減少した。このような肺血行動態のベースラインからの改善は、エポプロステノール併用の有無に関わらず同程度であった。ベースラインから投与 12 週目までの運動機能の変化量にはばらつきがあり、有意な結果は得られなかった。

FUTURE 1 及び 2（AC-052-365、AC-052-367）試験
FUTURE 1 試験はボセンタンの分散錠を用いて実施した非盲検非対照試験であり、2～11 歳の患者 36 例に維持用量 4 mg/kg 1 日 2 回を投与した。本試験は主にボセンタンの薬物動態を評価するためにデザインされた（5.2 節参照）。患者は投与開始前、特発性肺動脈性肺高血圧症［31 例（86%）］又は家族性肺動脈性肺高血圧症［5 例（14%）］を有し、WHO 機能分類はクラス II（23 例、64%）又はクラス III（13 例、36%）であった。FUTURE 1 試験における治験薬の曝露期間中央値は 13.1 週（範囲：8.4～21.1 週）であった。36 例中 33 例には FUTURE 2 試験の非対照延長期に、4 mg/kg 1 日 2 回の用量でボセンタン分散錠の投与を継続した。全投与期間の中央値は 2.3 年（範囲：0.2～5.0 年）であった。FUTURE 1 試験の投与開始前には、9 例がエポプロステノールを服用していた。9 例は試験期間中に初めて肺動脈性肺高血圧症に特異的な薬剤の投与を開始した。肺動脈性肺高血圧症の悪化（肺動脈性肺高血圧症の悪化による死亡、肺移植、又は入院）を評価する Kaplan-Meier のイベントフリー推定値は 2 年目で 78.9%であった。全生存率の Kaplan-Meier 推定値は 2 年目で 91.2%であった。

FUTURE 3（AC-052-373）試験
ボセンタン 32 mg 分散錠を用いた本非盲検無作為化試験では、病状の安定した肺動脈性肺高血圧症を有する生後 3 ヵ月～11 歳の小児 64 例を、24 週間、ボセンタン 2 mg/kg 1 日 2 回を投与する群（n = 33）と 2 mg/kg 1 日 3 回（n = 31）を投与する群とに無作為に割り付けた。43 例（67.2%）が 2 歳以上 11 歳以下、15 例（23.4%）が 1 歳以上 2 歳未満、6 例（9.4%）が生後 3 ヵ月以上 1 歳未満であった。本試験は主にボセンタンの薬物動態を評価するためにデザインされ（5.2 節参照）、

有効性評価項目は探索的なものであった。Dana Point 分類によれば、肺動脈性肺高血圧症（PAH）は病因によって、突発性 PAH（46%）、遺伝性 PAH（3%）、矯正心臓手術後の続発性 PAH（38%）、及びアイゼンメンゲル症候群など先天性の体循環-肺循環短絡性疾患に伴う CHD PAH（13%）に分けられる。治験薬投与開始時の患者の WHO 機能分類はクラス I（19 例、29%）、クラス II（27 例、42%）、クラス III（18 例、28%）であった。試験登録時、患者には肺動脈性肺高血圧症用の薬剤が投与されており［最も投与されていた薬剤は、PDE-5 阻害薬（シルデナフィル）単独（35.9%）、ボセンタン単独（10.9%）、及びボセンタン、イロプロスト、シルデナフィルの併用（10.9%）］、試験期間中も投与が継続された。

試験開始時、患者の半数未満（45.3%、29/64）が他の肺動脈性肺高血圧症治療薬を併用せずボセンタンの単独投与を受けていた。試験期間の 24 週間、40.6%（26/64）がボセンタン単剤療法を継続し、病状の悪化は認められなかった。全世界の患者（64 例）を対象とした解析により、小児に限定されない WHO 機能分類評価（1 日 2 回が 97%、1 日 3 回が 100%）、及び医師による臨床全般印象（1 日 2 回が 94%、1 日 3 回が 93%）から、投与期間中、患者の大部分は少なくとも病状が安定している（すなわち、増悪を認めない）ことが示された。肺動脈性肺高血圧症の悪化（肺動脈性肺高血圧症の悪化による死亡、肺移植、又は入院）を評価する Kaplan-Meier のイベントフリー推定値は 24 週目に 1 日 2 回及び 1 日 3 回の投与群でそれぞれ 96.9%と 96.7%であった。

2 mg/kg 1 日 2 回の投与と比較して 2 mg/kg 1 日 3 回の投与による臨床上のベネフィットは認められなかった。

新生児遷延性肺高血圧症の新生児を対象とした試験：

FUTURE 4（AC-052-391）試験
本試験は新生児遷延性肺高血圧症を有する早産又は満期産の新生児（在胎期間 36～42 週）を対象とした二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験である。4 時間以上継続的に一酸化窒素吸入（iNO）による治療を行ったにもかかわらず至適効果が得られない患者に対して、iNO からの完全離脱又は治療無効［体外式膜型人工肺治療（ECMO）が必要となること、又は別の肺血管拡張薬の開始と定義した］となるまで最長 14 日間、iNO の追加療法として経鼻胃管を介してボセンタン分散錠 2 mg/kg 1 日 2 回（n = 13）又はプラセボ（n = 8）を投与した。

治験薬の曝露期間中央値は、ボセンタン投与群では 4.5 日（範囲：0.5～10.0 日）、プラセボ投与群では 4.0 日（範囲：2.5～6.5 日）であった。

試験結果からは、この集団に対するボセンタンの新たなベネフィットは示されなかった。

- iNO からの完全離脱までの期間の中央値は、ボセンタンでは 3.7 日（95%信頼限界 1.17、6.95）、プラセボでは 2.9 日（95%信頼限界 1.26、4.23）であった（p = 0.34）。
- 人工呼吸からの完全離脱までの期間の中央値は、ボセンタンでは 10.8 日（95%信頼限界 3.21、12.21）、プラセボでは 8.6 日（95%信頼限界 3.71、9.66）であった（p = 0.24）。

- 治療無効例はボセンタン投与群の 1 例であった（治験実施計画書の規定により ECMO が必要となった）。これは治験薬の初回投与後 8 時間以内に酸素化指数が上昇したことに基づき判断された。この患者は 60 日間の追跡期間内に回復した。

エポプロステノールとの併用

ボセンタンとエポプロステノールの併用は、2 試験［AC-052-355（BREATHE-2）及び AC-052-356（BREATHE-3）］において検討されている。AC-052-355 試験は、エポプロステノールを併用投与されている重症の肺動脈性肺高血圧症患者 33 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験である。AC-052-356 試験は、非盲検非対照試験であり、12 週間の試験期間中、小児患者 19 例中 10 例にボセンタンとエポプロステノールを併用投与した。ボセンタンとエポプロステノールの併用投与の安全性プロファイルは、各薬剤の投与で予測されるものと差違はなく、両薬剤を併用投与したときの成人及び小児患者における忍容性は良好であった。併用投与による臨床上のベネフィットは立証されていない。

手指潰瘍を伴う全身性強皮症

全身性強皮症及び手指潰瘍（進行中の手指潰瘍又は 1 年以内の手指潰瘍の既往のいずれか）を有する成人患者 122 例［AC-052-401（RAPIDS-1）試験］及び 190 例［AC-052-331（RAPIDS-2）試験］を対象に、無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験 2 試験が実施された。AC-052-331 試験では、すべての患者が最近発現した手指潰瘍を 1 つ以上有することとし、ベースライン時で両試験の 85%の患者が進行中の手指潰瘍を有していた。両試験ともボセンタン 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間投与後、維持用量として 125 mg 1 日 2 回を投与した。二重盲検投与期間は AC-052-401 試験で 16 週間、AC-052-331 試験で 24 週間であった。

全身性強皮症及び手指潰瘍の基礎治療については、投与開始前 1 ヵ月以上及び二重盲検投与期間の用量が一定であれば許可された。

両試験ともに、ベースラインからの手指潰瘍の新規発現数を主要評価項目とした。投与期間中に新たに発現した手指潰瘍はボセンタン投与群でプラセボより少なかった。AC-052-401 試験では、16 週間の二重盲検投与期間中に新たに発現した指尖潰瘍の数は、ボセンタン投与群で平均 1.4、プラセボ投与群で平均 2.7 であった（$p = 0.0042$）。AC-052-331 試験では、24 週間の二重盲検投与期間中に新たに発現した手指潰瘍の数は、ボセンタン投与群で 1.9、プラセボ投与群で 2.7 であった（$p = 0.0351$）。両試験とも、ボセンタン投与患者の方がプラセボ投与患者より試験期間中の指尖潰瘍の発現率が低く、新たな手指潰瘍が発現するまでの期間が長かった。ボセンタン投与による手指潰瘍新規発現数の減少効果は、複数の指尖潰瘍を有する患者の方が顕著であった。

いずれの試験においても、手指潰瘍が治癒するまでの期間に対するボセンタンの効果は認められなかった。

5.2　薬物動態の特性

ボセンタンの薬物動態は、主に健康成人において実証されている。データは限られているが、肺動脈性肺高血圧症を有する成人患者におけるボセンタンの曝露量は、健康成人の約 2 倍であることが示されている。

健康成人において、ボセンタンは用量依存性及び時間依存性の薬物動態を示している。クリアランス及び分布容積は、静脈投与量の増加に伴って減少し、時間とともに増加した。経口投与後の全身曝露量は、500 mg までは用量に比例して増加する。500 mg を超える用量を経口投与すると、C_{max} 及び AUC の増加は用量比例を下回る。

吸収

健康成人において、ボセンタンの絶対的生物学的利用率は約 50%であり、食事による影響を受けない。また、3～5 時間で最高血漿中濃度に達する。

分布

ボセンタンは、血漿蛋白、主にアルブミンに高い結合率を示す（>98%）。ボセンタンは、赤血球に浸透しない。
250 mg 静脈投与後の分布容積（V_{ss}）は、約 18 L であった。

生体内変換及び消失

250 mg 単回静脈投与後のクリアランスは 8.2 L/h であった。終末相消失半減期（$t_{1/2}$）は 5.4 時間である。

反復投与において、ボセンタンの血漿中濃度は単回投与後に認められた濃度の 50%～65%に徐々に低下する。これは、おそらく代謝に関わる肝酵素の自己誘導によるものである。3～5 日以内に定常状態に達する。

ボセンタンは、肝臓でチトクローム P450 アイソザイム（CYP2C9 及び CYP3A4）による代謝を受けた後、胆汁中に排泄される。尿中排泄率は経口投与量の 3%未満である。

ボセンタンは 3 種類の代謝物を生成し、そのうちの 1 種類だけが薬理活性を有する。この代謝物は、未変化のまま主に胆汁中に排泄される。成人患者における活性代謝物の曝露量は、健康成人よりも大きい。胆汁うっ滞を有する患者において、活性代謝物の曝露量は増加する可能性がある。

ボセンタンは、CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導剤であり、また、CYP2C19 及び P-糖蛋白も誘導すると考えられる。ボセンタンは、肝細胞培養を用いた *in vitro* 試験において、胆汁酸塩排泄ポンプを阻害した。

In vitro のデータにより、ボセンタンには CYP アイソザイム（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4）に対する顕著な阻害作用がないことが示された。したがって、ボセンタンがこれらのアイソザイムにより代謝される薬物の血漿中濃度を増加させることはないと予想される。

製剤比較

薬物動態クロスオーバー試験（AC-052-116）において、健康成人被験者 16 例に対し、62.5 mg フィルムコート錠を用いて 62.5 mg ボセンタンを、又は 32 mg 分散錠を用いて 64mg ボセンタンを投与した。分散錠投与後のボセンタンの曝露量はフィルムコート錠よりも少なかった（$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比 0.87［90% CI：0.78、0.97］）。T_{max} 及び $t_{1/2}$ は製剤の影響をさほど受けなかった。

特殊な集団における薬物動態

各変数の範囲を検討した結果、ボセンタンの薬物動態は、成人集団における性別、体重、人種又は年齢によって問題となるような影響は受けないと予想される。2 歳以下の小児における薬物動態に関するデータはない。

小児
4 件の臨床試験において小児患者を対象に薬物動態を検討した（BREATHE-3、FUTURE 1、FUTURE 3、及び FUTURE 4、5.1 節参照）。2 歳未満の小児に関するデータが限られているため、この年齢区分の薬物動態は未だに十分に解明されていない。

AC-052-356（BREATHE-3）試験では、肺動脈性肺高血圧症を有する 3～15 歳の小児 19 例に、ボセンタンのフィルムコート錠を単回及び反復経口投与したときの薬物動態を評価した。体重に基づく用量で 2 mg/kg を 1 日 2 回投与した。本試験では、ボセンタンの曝露量は時間とともに減少し、ボセンタンで知られている自己誘導作用との整合性が認められた。ボセンタン 31.25 mg、62.5 mg、125 mg を 1 日 2 回投与したときの小児患者における平均 AUC（CV%）値は、それぞれ 3,496（49）、5,428（79）、及び 6,124（27）ng·h/mL であり、肺動脈性肺高血圧症を有する成人患者に 125 mg を 1 日 2 回投与したときにみられた 8,149（47）ng·h/mL よりも低かった。定常状態における全身曝露量は、10～20kg、20～40kg、40kg 以上の小児患者において、それぞれ成人における全身曝露量の 43%、67%、75%であった。

AC-052-365（FUTURE 1）試験では、肺動脈性肺高血圧症を有する 2～11 歳の小児 36 例に分散錠を投与した。定常状態におけるボセンタンの血漿中濃度及び AUC は、2 mg/kg 及び 4 mg/kg の経口投与で同程度であり、用量比例性は認められなかった（2 mg/kg 1 日 2 回、4 mg/kg 1 日 2 回の AUC_{τ} はそれぞれ、3,577 ng·h/mL、3,371 ng·h/mL）。これらの小児患者におけるボセンタンの平均曝露量は、成人患者に維持用量 125 mg 1 日 2 回を投与したときの約半分であったが、成人における曝露量との共通点が多かった。

分散錠を用いた AC-052-373（FUTURE 3）試験では、2 mg/kg 1 日 2 回を投与した患者におけるボセンタンの曝露量は FUTURE 1 試験の曝露量と同等であった。集団全体（n = 31）では、2 mg/kg 1 日 2 回の投与による 1 日曝露量は 8,535 ng·h/mL、AUC_{τ} は 4,268 ng·h/mL（CV：61%）となった。生後 3 ヵ月以上 2 歳未満の患者では、1 日曝露量が 7,879 ng·h/mL、AUC_{τ} が 3,939 ng·h/mL（CV：72%）であった。生後 3 ヵ月以上 1 歳未満の患者（n = 2）では、AUC_{τ} が 5,914 ng·h/mL（CV : 85%）、1 歳以上 2 歳未満の患者（n = 7）では、AUC_{τ} が 3,507 ng·h/mL（CV：70%）であった。2 歳以上の患者（n = 22）では、1 日曝露量が 8,820 ng·h/mL、AUC_{τ} が 4,410 ng·h/mL（CV：58%）であった。ボセンタン 2 mg/kg を 1 日 3 回投与しても曝露量は増加せず、1 日曝露量は 7,275 ng·h/mL（CV：83%、n = 27）であった。

BREATH-3 試験、FUTURE 1 試験、及び FUTURE 3 試験の知見から、小児患者では成人よりも低用量でボセンタンの曝露量が横ばいになることが示され、小児患者では 2 mg/kg を超える用量（4 mg/kg 1 日 2 回又は 2 mg/kg 1 日 3 回）を投与してもボセンタン曝露量は増加しないと考えられる。

新生児を対象とした AC-052-391（FUTURE 4）試験では、ボセンタン濃度は最初の投与間隔を通じて緩徐かつ持続的に上昇し、最終的な曝露量は低値となった（全血中 $AUC_{0\text{-}12}$：164 ng·h/mL、n = 11）。定常状態における AUC_{τ} は 6,165 ng·h/mL（CV：133%、n = 7）であり、これは 125 mg 1 日 2 回を投与した肺動脈性肺高血圧症の成人患者の曝露量と同程度であり、血液／血漿分配比 0.6 を考慮に入れている。

これらの肝毒性に関する所見による影響は不明である。性別及びエポプロステノールの併用投与は、ボセンタンの薬物動態に有意な影響を与えなかった。

肝障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する患者において、薬物動態に重大な変化は認められなかった。軽度の肝機能障害患者において、定常状態におけるボセンタンの AUC は健康成人よりも 9%高く、活性代謝物 Ro 48-5033 の AUC は 33%高かった。

門脈圧亢進症及び Child-Pugh 分類 B の肝障害を伴う肺高血圧症患者 5 例及び他の原因に起因する肺動脈性肺高血圧症を有し、肝機能正常な患者 3 例を対象とした試験において、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）がボセンタン及び主要代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態に及ぼす影響について検討した。Child-Pugh 分類 B の肝障害患者では、ボセンタンの定常状態の平均（95% CI）AUC は 360（212～613）ng·h/mL、すなわち肝機能正常患者の 4.7 倍であり、活性代謝物 Ro 48-5033 の平均（95% CI）AUC は 106（58.4～192）ng·h/mL、すなわち 12.4 倍であった［ボセンタン：平均（95% CI）AUC：76.1（9.07～638）ng·h/mL ; Ro 48-5033：平均（95% CI）AUC 8.57（1.28～57.2）ng·h/mL］。対象となる患者数は限定的であり、ばらつきが大きかったが、これらのデータは、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者ではボセンタン及び主要代謝物 Ro 48-5033 の曝露量が著明に増加することを示している。

Child-Pugh 分類 C の肝機能障害患者におけるボセンタンの薬物動態は検討されていない。中等度～重度の肝機能障害（すなわち Child-Pugh 分類 B 又は C）患者では Tracleer は禁忌である（4.3 節参照）。

腎障害
重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 15～30 mL/分）を有する患者において、ボセンタンの血漿中濃度は、約 10%減少した。重度の腎機能障害患者において、ボセンタンの代謝物の血漿中濃度は、正常な腎機能を有する成人と比較して約 2 倍高かった。腎機能障害患者において、用量調節は必要ではない。透析を受けている患者に対する特別な臨床経験はない。物理化学的特性及び蛋白結合率が高いことを考慮すると、ボセンタンが透析によって体内循環から問題となる程度にまで除去されることは予想されない（4.2 節参照）。

5.3　非臨床安全性データ

マウスを用いた 2 年間がん原性試験では、ヒト治療用量における血漿中濃度の約 2～4 倍の血漿中濃度で、雄における肝細胞のアデノーマ（腺腫）及びカルチノーマ（癌腫）を合わせた発現頻度が増加したが、雌ではこのような頻度の増加は認められなかった。ラットを用いた経口投与によるボセンタンの 2 年間がん原性試験において、ヒト治療用量における血漿中濃度の約 9～14 倍の血漿中濃度で、雄における甲状腺濾胞細胞のアデノーマ（腺腫）及びカルチノーマ（癌腫）を合わせた発現頻度がわずかではあるが有意に増加したが、雌ではこのような発現頻度の増加は認められなかった。ボセンタンに遺伝毒性は認められなかった。ラットにおいて、ボセンタンにより誘発された軽度の甲状腺ホルモン失調が認められた。しかし、ヒトでは甲状腺機能（サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン）に対する影響は認められなかった。

ミトコンドリア機能に対するボセンタンの影響は不明である。

ボセンタンは、ラットにおいてヒト治療用量における血漿中濃度の 1.5 倍以上の血漿中濃度で催奇形性があることが認められた。頭部、顔面及び大血管に対する催奇形性作用は用量依存性であった。ボセンタンでみられた奇形とボセンタン以外のエンドセリン受容体拮抗薬で認められた奇形、及びエンドセリンノックアウトマウスにおいて観察された奇形のパターンが類似していたことから、ボセンタンで観察された奇形はエンドセリン受容体拮抗薬に共通してみられる奇形（class effect）であることが示された。妊娠する可能性のある婦人は適切な予防措置を行うこと（4.3、4.4、4.6 節参照）。

精巣管萎縮及び受胎能障害の発現は、げっ歯類におけるエンドセリン受容体拮抗薬の長期投与と関連性の報告がある。

雌雄ラットの生殖試験では、ヒトの治療用量における曝露量のそれぞれ 21 倍及び 43 倍の曝露量

において、精子数、精子運動性、精子生存率、交尾能、受胎能に対する影響は認められず、また、着床前の胚発生及び着床に対する影響も認められなかった。

125 mg/kg/日の低用量［最大臨床推奨用量（MRHD）の約 4 倍かつ最小試験用量］で 2 年間ボセンタンを反復経口投与したラットにおいて、精巣管萎縮の発現率がわずかに上昇したが、1,500 mg/kg/日の高用量（MRHD の約 50 倍）を 6 ヵ月間投与しても発現率の上昇は認められなかった。幼若ラットの毒性試験において、生後 4 日齢から成熟ラットになるまでの期間にボセンタンを反復経口投与したところ、離乳後に精巣及び精巣上体の絶対重量の低下、精巣上体の精子数減少が認められた。無毒性量（NOAEL）における曝露量と、ヒトの治療用量における曝露量とを比べた安全域は 21 倍（生後 21 日齢）及び 2.3 倍（生後 69 日齢）であった。

生後 21 日齢では、ヒトの治療用量における曝露量の 7 倍（雄）及び 19 倍（雌）で発達、成長、感覚、認知機能及び生殖能力に対する影響は認められなかった。成体（生後 69 日齢）では、肺動脈性肺高血圧症の小児の治療用量における曝露量の 1.3 倍（雄）及び 2.6 倍（雌）でボセンタンの影響は認められなかった。

6. 規格

6.1 添加物

結晶セルロース
無水リン酸水素カルシウム
クロスカルメロースナトリウム
軽質無水ケイ酸
酒石酸
トゥッティフルーティフレーバー
アスパルテーム（E951）
アセスルファムカリウム
ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

3 年
分割された分散錠の残りは室温で保管し、7 日以内に使用する。

6.4 貯法

25°C 以上で保管しないこと。

6.5　包装

分散錠 14 錠入りアルミニウム／アルミニウムピールプッシュ（peel-push）式ブリスター。
1 箱中分散錠 56 錠。

6.6　取扱い及び廃棄の注意

分散錠は、チャイルドプルーフブリスターに充填されている。

各分散錠を水に溶かし薬液をつくる。錠剤を覆う程度の水をスプーンに入れ、これに錠剤を入れて溶解させる。錠剤が完全に溶解したら薬液を患者に投与する。

必要であれば、分散錠を表面の縦線に沿って分割する。片面の線に沿って親指と人差し指で錠剤をはさみ、線を上方に向け、線に沿って錠剤を分割する（下図参照）。



分割した分散錠の残りは室温で保管し、7 日以内に使用する。

7.　販売承認取得者

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
United Kingdom

8.　販売承認番号

EU/1/02/220/006

9.　販売承認日／承認更新日

初回承認日：2002 年 5 月 15 日
承認更新日：2012 年 5 月 15 日

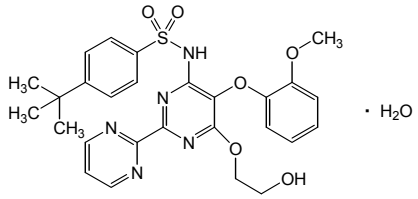
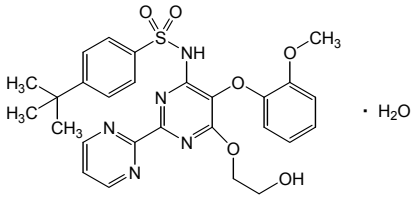
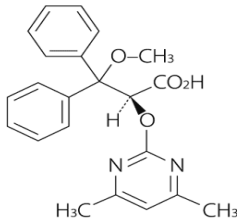
10.　改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトより入手可能である（http://www.ema.europa.eu/）。

1.7 同種同効品一覧表

肺高血圧症治療薬として承認されている同種同効品として、エンドセリン受容体拮抗薬のボセンタン水和物錠及びアンブリセンタン錠、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬のシルデナフィルクエン酸塩錠及びタダラフィル錠、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤のリオシグアト錠、PGI_2 製剤の注射用エポプロステノールナトリウム及びトレプロスチニル・水性注射液、PGI_2 誘導体製剤のベラプロストナトリウム錠及びベラプロストナトリウム徐放錠を一覧表に記載する。

ボセンタン水和物錠、アンブリセンタン錠

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ボセンタン水和物錠	アンブリセンタン錠
販売名	トラクリア小児用分散錠 32mg	トラクリア錠 62.5mg	ヴォリブリス錠 2.5mg
会社名	アクテリオン　ファーマシューティカルズ　ジャパン	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン	グラクソ・スミスクライン
承認年月日	—	2005 年 4 月 11 日	2010 年 7 月 23 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—	—
規制区分	—	劇薬、処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式			
成分・含量	1 錠中ボセンタン 32mg （ボセンタン水和物として 33.045mg）	1 錠中ボセンタン 62.5mg 含有 （ボセンタン水和物として 64.54mg）	1 錠中アンブリセンタン 2.5mg 含有
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV） WHO 機能分類は NYHA（New York Heart Association）心機能分類を肺高血圧症用に準用したものである。	肺動脈性肺高血圧症
(効能･効果に関連する使用上の注意)	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。	原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う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。	WHO 機能分類クラス IV の患者における有効性及び安全性は確立していない。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>ボセンタン水和物錠</th><th>アンブリセンタン錠</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。</td><td>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。</td><td>通常、成人にはアンブリセンタンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 10mg を超えない範囲で適宜増量する。</td></tr>
<tr><td>(用法･用量に関連する使用上の注意)</td><td>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。
<table><tr><th>AST（GOT）/ ALT（GPT）値</th><th>投与法と肝機能検査の実施時期</th></tr><tr><td>＞3 及び≦ 5×ULN</td><td>減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。</td></tr><tr><td>＞5 及び≦ 8×ULN</td><td>投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。</td></tr><tr><td>＞8×ULN</td><td>投与を中止し再投与してはならない。</td></tr></table>ULN: 基準値上限
＊：再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT 値は 3 日以内に確認し、2 週間後に再度確認後、上記の投与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。</td><td>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。
<table><tr><th>AST(GOT)/ ALT(GPT)値</th><th>投与法と肝機能検査の実施時期</th></tr><tr><td>＞3 及び ≦5×ULN</td><td>減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。</td></tr><tr><td>＞5 及び ≦8×ULN</td><td>投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。</td></tr><tr><td>＞8×ULN</td><td>投与を中止し再投与してはならない。</td></tr></table>ULN: 基準値上限
＊：再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT 値は 3 日以内に確認し、2 週間後に再度確認後、上記の投与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</td><td>シクロスポリンと併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5 mg を上限として投与すること。</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ボセンタン水和物錠	アンブリセンタン錠
		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。	
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。	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。	－
禁忌	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (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 (4) グリベンクラミドを投与中の患者 (5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (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 (4) グリベンクラミドを投与中の患者 (5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者	(1) 重度の肝障害のある患者［重度の肝障害のある患者における使用経験がない。また、類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。］ (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意 1. 慎重投与	(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 3.0 倍を超える患者［肝機能障害を増悪させるおそれがある］ (2) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (3) 低血圧の患者［血圧を一層低下させるおそれがある］ (4) ワルファリンを投与中の患者［本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ず INR 値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切な INR 値になるまでは 2 週に 1 回の検査が望ましい。］	(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 (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]	(1) 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ（AST（GOT)、ALT（GPT)）のいずれかが基準値上限の 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) 中等度の肝障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。］ (3) 重度の貧血の患者［貧血が悪化するおそれがある。］ (4) 重度の腎障害のある患者［重度の腎障害のある患者における本剤の使用経験が少ない。］ (5) 間質性肺炎の患者［間質性肺炎が増悪することがある。
使用上の注意 2. 重要な基本的注意	(1) 妊娠可能な女性においては、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) 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。 (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	(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) 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。 (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、	(1) エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においても、少なくとも 1 ヵ月に 1 回肝機能検査を実施すること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ（AST（GOT)、ALT（GPT)）上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ボセンタン水和物錠	アンブリセンタン錠
	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。 (4) 本剤の投与を少なくとも 8 週間行ったにも拘らず、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。 (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。	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。 (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。 (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。	与を中止すること。 (2) 本剤を含む ERA の投与によりヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始 1 ヵ月後に血液検査を実施すること。また、その後も定期的に検査を実施することが望ましい。 (3) 肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。 (4) 本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について指導し、必要に応じて妊娠検査を行うこと。 1) 妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性 2) 本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること 3) 妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること (5) 本剤の国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められているので、出血の危険因子を有する患者に本剤を投与する際には、出血の危険性に注意すること。 (6) 特発性肺線維症（IPF）を対象とした海外臨床試験において、本剤投与により IPF の病態増悪リスクの増加の可能性が示されている。肺の線維化を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する際は、肺線維症の治療に精通した呼吸器科医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>ボセンタン水和物錠</th><th>アンブリセンタン錠</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用</td><td>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。</td><td>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。</td><td>－</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用
併用禁忌</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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）</td><td>(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。</td><td>(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。</td></tr>
<tr><td>グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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）</td><td>(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。</td><td>(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。</td></tr>
<tr><td>グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>－</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>ボセンタン水和物錠</th><th>アンブリセンタン錠</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用
併用注意</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ケトコナゾール*、フルコナゾール</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬（シンバスタチン等）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>リファンピシン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>Ca 拮抗薬</td><td>(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。</td><td>(1)両剤の薬理学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。</td></tr>
<tr><td>経口避妊薬</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>グレープフルーツジュ</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすく</td><td>グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ケトコナゾール*、フルコナゾール</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬（シンバスタチン等）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>リファンピシン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>Ca 拮抗薬</td><td>(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。</td><td>(1)両剤の薬理学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。</td></tr>
<tr><td>経口避妊薬</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>グレープフ</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、本</td><td>グレープフルーツジュース</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>シクロスポリン</td><td>シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与すること。</td><td>詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>ボセンタン水和物錠</th><th>アンブリセンタン錠</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>ース</td><td>なるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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）</td><td>本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。</td><td>両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。</td></tr>
<tr><td>PDE5 阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）</td><td>(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。</td><td>(1)両剤の薬理学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。</td></tr>
<tr><td>HIV 感染症治療薬（リトナビル等）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>ルーツジュース</td><td>剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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）</td><td>本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。</td><td>両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。</td></tr>
<tr><td>PDE5 阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）</td><td>(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。</td><td>(1)両剤の薬理学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。</td></tr>
<tr><td>HIV 感染症治療薬（リトナビル等）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
*経口剤、注射剤は国内未発売
</td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
4. 副作用</td><td>国内の小児肺動脈性肺高血圧患者（1～13 歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例 6 例中 1 例（16.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。

海外の小児肺動脈性肺高血圧患者（0～11 歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例 100 例中 30 例（30.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉 4 例（4.0%）、</td><td>国内臨床試験において、安全性解析対象症例 21 例中 14 例（66.7%）36 件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 件（33.3%）、倦怠感 3 件（14.3%）、筋痛 3 件（14.3%）及び肝機能異常 3 件（14.3%）であった。また、21 例中 10 例（47.6%）33 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(GOT)上昇 5 件（23.8%）、ALT(GPT)上昇 5 件（23.8%）、γ-GT(GTP)上昇 3 件（14.3%）、ヘモグロビン減少 3 件（14.3%）及び白血球数減少 3 件（14.3%）であった（WHO</td><td>国内臨床試験において、本剤が投与された 25 例中、22 例（88.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 9 例（36.0%）、潮紅 8 例（32.0%）、鼻閉 6 例（24.0%）であった（承認時及び製造販売後臨床試験終了時の集計）。
海外臨床試験において、本剤が投与された 261 例中、103 例（39.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 29 例（11.1%）、末梢性浮腫 25 例（9.6%）、</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ボセンタン水和物錠	アンブリセンタン錠
	腹痛 4 例（4.0%）、胸痛 3 例（3.0%）、潮紅 3 例（3.0%）、頭痛 3 例（3.0%）であった（申請時）。	機能分類クラス III 及び IV の申請時）。また、WHO 機能分類クラス II 患者の国内臨床試験において、安全性解析対象症例 19 例中 12 例（63.2%）22 件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能異常 4 例（21.1%）5 件、肝機能検査異常 2 例（10.5%）2 件及び頭痛 1 例（5.3%）4 件であった（効能追加申請時）。 海外臨床試験において安全性評価対象症例235例中で認められた主な副作用は、頭痛 45 件（19.2%）、浮動性めまい 26 件（11.1%）、肝機能障害 25 件（10.6%）、呼吸困難 21 件（8.9%）、潮紅 16 件（6.8%）、嘔気 13 件（5.5%）、下肢浮腫 12 件（5.1%）、動悸 10 件（4.3%）、疲労 10 件（4.3%）、下痢 10 件（4.3%）、鼻出血 10 件（4.3%）、低血圧 9 件（3.8%）、胸痛 8 件（3.4%）及び肺高血圧症増悪 8 件（3.4%）であった。また、異常が認められた主な臨床検査値は、ALT(GPT)上昇 22 件、AST(GOT)上昇 17 件、ヘモグロビン減少 13 件、Al-P 上昇 10 件及びヘマトクリット減少 6 件であった（WHO 機能分類クラス III 及び IV の申請時）。また、WHO 機能分類クラス II 患者の海外臨床試験において、安全性解析対象症例 93 例中 31 例（33.3%）55 件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能異常 7 例（7.5%）、末梢性浮腫 5 例（5.4%）、頭痛 4 例、ALT 増加 2 例（2.2%）、AST 増加 2 例（2.2%）、貧血 2 例（2.2%）、潮紅 2 例（2.2%）、体液貯留 2 例（2.2%）及び呼吸困難 2 例（2.2%）であった（効能追加申請時）。	鼻閉 10 例（3.8%）であった（承認時）。
使用上の注意 4. 副作用 （1）重大な副作用	1) 重篤な肝機能障害（1.3%[注1)]）：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。 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[注2)]）：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	1) 重篤な肝機能障害（1.3%[注1)]）：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。 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[注2)]）：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	1）貧血（12.0%）：貧血（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2）体液貯留（4.0%）：体液貯留があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与など適切な処置を行うこと。 3）心不全（頻度不明[注1)]）：体液貯留に関連し、心不全があ

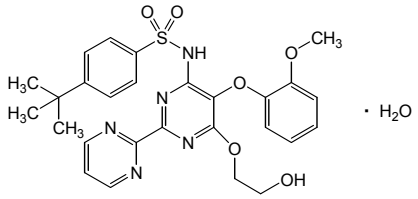
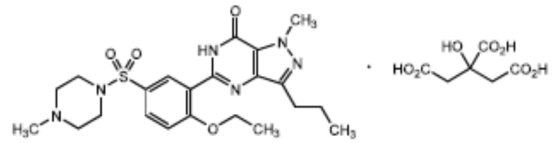
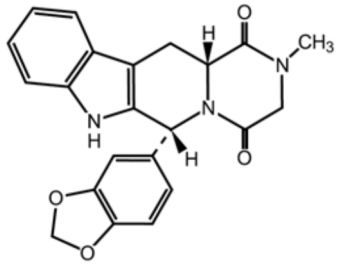
<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>ボセンタン水和物錠</th><th>アンブリセンタン錠</th></tr>
<tr><td></td><td>認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。
3) 心不全、うっ血性心不全（頻度不明注2)）
心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。
3) 心不全、うっ血性心不全（頻度不明注2)）：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）が増悪あるいは発言した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>らわれることがあるので、異常が認められた場合には心不全の原因を確認し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
4) 間質性肺炎（頻度不明注1)）：間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。本剤の投与後に間質性肺炎の発現又は増悪が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
4. 副作用
(2) その他の副作用</td><td>（国内及び海外データ）
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止など適切な処置をとること。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注2)</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>体位性めまい</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり、潮紅、血圧低下</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器､胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>悪心、嘔吐、下痢</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>皮膚炎、そう痒症、発疹</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>筋痛</td><td>背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>倦怠感</td><td>下肢浮腫、疲労</td><td>発熱、浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GT（GTP）上昇、白血球数減少、</td><td>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</td><td>血小板数減少、ビリルビン上昇</td></tr>
</table></td><td>（国内及び海外データ）：
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。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注2)</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>体位性めまい</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり、潮紅、血圧低下</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器､胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>悪心、嘔吐、下痢</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>皮膚炎、そう痒症、発疹</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>筋痛</td><td>背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>倦怠感</td><td>下肢浮腫、疲労</td><td>発熱、浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GT（GTP）上昇、白血球数減少、</td><td>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</td><td>血小板数減少、ビリルビン上昇</td></tr>
</table></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>過敏症反応（血管浮腫、発疹等）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>潮紅</td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>鼻閉注2)、鼻血出、喀血</td><td></td><td>呼吸器困難注3)、副鼻腔炎、鼻咽頭炎</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>便秘、悪心</td><td>腹痛、嘔吐</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>トランスアミナーゼ上昇</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td></td><td>末梢性浮腫、疲労</td><td>無力症</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>視覚障害（霧視等)、眼窩周囲浮腫</td></tr>
</table>
注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
注2) 用量依存的に発現する。
注3) 海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ボセンタン水和物錠	アンブリセンタン錠
	<table><tr><td></td><td>ヘモグロビン減少</td><td></td><td></td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td></td><td>体液貯留</td></tr></table> 注 1）ボセンタン水和物錠の海外臨床試験成績より算出した。 注 2）自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。 注 3）ボセンタン水和物錠の国内及び海外臨床試験成績より算出した。	<table><tr><td></td><td>ヘモグロビン減少</td><td></td><td></td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td></td><td>体液貯留</td></tr></table> 注 1）海外臨床試験成績より算出した。 注 2）自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。	
使用上の注意 5. 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。 （注意、本剤は小児用製剤である）	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。	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注意すること。[海外臨床試験において、末梢性浮腫の多くは軽度から中等度であったが、高齢者では発現する可能性が高く、重症例が多い傾向が示唆された。]
使用上の注意 6. 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。[授乳中のに関する安全性は確立していない] （注意、本剤は小児用製剤である）	(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]	(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。[ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性（ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈）が認められている。] (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳動物（ラット）において出生児の生存率低下がみられたことから、乳汁に移行する可能性がある。]
使用上の注意 7. 小児等への投与	低体重出生児、新生児に対する安全性は確立していない。[低体重出生児に対する使用経験がない。新生児に対する使用経験が少ない]	低体重出生児、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]	小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
使用上の注意 8. 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。	過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。	徴候、症状：本剤 50mg 及び 100mg（推奨最高用量の 5 倍から 10 倍）を健康成人に単回投与したところ、本剤との関連性が否定できない頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心及び鼻閉が発現した。また、本剤の作用機序より、過量投与時には低血圧を引き起こす可能性が考えられる。 処置：重度の低血圧が発現した場合には適切な対症療法を行うこと。
使用上の注意 9. 適用上の注意	(1)薬剤交付時 1) 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報告されている]	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、更には穿孔を起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]	薬剤交付時：以下の点について指導すること。 (1) 本剤は PTP シートから取り出して服用すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さら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）。 (2) PTP シートからの取り出しは、裏のラベルを剥がした後、指の腹で押し出すこと。

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ボセンタン水和物錠	アンブリセンタン錠
	2) PTP シートから取り出す際には、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すよう指導すること。 (2)服用時 スプーンに少量の水を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーンに再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。		
使用上の注意 10. 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、受精能低下が認められた。 (2) 海外において、ボセンタン水和物錠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。 (3) 海外の新生児遷延性肺高血圧症を対象とした臨床試験において、本剤を 1 回 2mg/kg、1 日 2 回投与時の有効性は示されていない。	(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、受精能低下が認められた。 (2) 海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。	(1) ラットでは精細管萎縮、精子形態異常、精子数減少、交尾率及び受胎率の低値が、イヌでも精細管萎縮、空胞化、拡張などが認められている。なお、ヒトの男性生殖能に対する影響は不明である。 (2) ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では高濃度で染色体の構造異常がみられたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラットを用いる小核試験及び肝不定期 DNA 合成試験の結果は陰性であった。 (3) ラットでは鼻腔の炎症及び鼻甲介骨過形成がみられ、イヌでは炎症のみが認められている。 (4) 適応外であるが、海外で実施された特発性肺線維症（IPF）患者 492 例（うち二次性肺高血圧症患者 54 例）を対象としたプラセボ対照臨床試験の中間解析の結果、IPF の病態の悪化（呼吸器系の障害による入院を含む）又は死亡がプラセボ群と比較して本剤投与群で多く見られ（本剤投与群 329 例中 90 例（27%）、プラセボ群 163 例中 28 例（17%））、試験が中止された。
貯法	室温保存	室温保存	室温保存
承認条件	—	1. 再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。 2. 「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」（平成 9 年厚	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

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ボセンタン水和物錠	アンブリセンタン錠
		生省令第 10 号）第 2 条第 2 項に規定する市販直後調査を実施すること。	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。
改訂	—	2013 年 11 月改訂（第 8 版）	2014 年 9 月作成 (第 5 版)

シルデナフィルクエン酸塩錠、タダラフィル錠

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	シルデナフィルクエン酸塩錠	タダラフィル錠
販売名	トラクリア小児用分散錠 32mg	レバチオ錠 20mg	アドシルカ錠 20mg
会社名	アクテリオン　ファーマシューティカルズ　ジャパン	ファイザー	日本イーライリリー、日本新薬
承認年月日	—	2008 年 1 月 25 日	2009 年 10 月 16 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—	—
規制区分	—	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式			
成分・含量	1 錠中ボセンタン 32mg （ボセンタン水和物として 33.045mg）	1 錠中シルデナフィルクエン酸塩 28.090 mg （シルデナフィルとして 20 mg）	1 錠中タダラフィル 20mg (タダラフィルとして 20mg)
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症
(効能・効果に関連する使用上の注意)	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。	肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。	肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。
用法・用量	通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。	通常、成人にはシルデナフィルとして 1 回 20mg を 1 日 3 回経口投与する。	通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 40mg を経口投与する。
(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	—	1. 軽度又は中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、1 日 1 回 20mg を投与する。 2. 軽度又は中等度の肝障害のある患者では、本剤の投与経験は限られていることから、リスク・ベネフィットを考慮

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	シルデナフィルクエン酸塩錠	タダラフィル錠
	<table><tr><td>＞3 及び≦ 5×ULN</td><td>減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST､ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。</td></tr><tr><td>＞5 及び≦ 8×ULN</td><td>投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST､ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。</td></tr><tr><td>＞8×ULN</td><td>投与を中止し再投与してはならない。</td></tr></table> ULN: 基準値上限 ＊：再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT 値は 3 日以内に確認し、2 週間後に再度確認後、上記の投与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。		し、本剤を投与する際には 1 日 1 回 20mg を投与する。
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。	本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。 ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。	本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し､本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること。 ただし､肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は､緊急時に十分対応できる医療施設において､肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで､慎重に投与すること。
禁忌	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (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	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）を投与中の患者 (3) 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）を投与中の患者

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	シルデナフィルクエン酸塩錠	タダラフィル錠
	(4) グリベンクラミドを投与中の患者 (5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者	(4) リトナビル、ダルナビル、インジナビル、イトラコナゾール及びテラプレビルを投与中の患者 (5) 塩酸アミオダロン（経口剤）を投与中の患者	(3) 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者 (4) 重度の腎障害のある患者［重度の腎障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇すること、使用経験が限られていること及び透析によるクリアランスの促進は期待されないため。］ (5) 重度の肝障害のある患者［重度の肝障害のある患者における使用経験がないため。］ (6) チトクローム P450 3A4（CYP3A4）を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、テラプレビル）を投与中の患者 (7) CYP3A4 を強く誘導する薬剤（リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール）を長期的に投与中の患者
使用上の注意 1．慎重投与	(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 3.0 倍を超える患者［肝機能障害を増悪させるおそれがある］ (2) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (3) 低血圧の患者［血圧を一層低下させるおそれがある］ (4) ワルファリンを投与中の患者［本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ず INR 値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切な INR 値になるまでは 2 週に 1 回の検査が望ましい。］	(1) 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヵ月以内にある患者［これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。］ (2) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者［ニトロプルシドナトリウム（NO 供与薬）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。］ (3) チトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬（サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等）を投与中の患者［本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。］ (4) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr＜30mL/min）のある患者［血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。］ (5) 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者［血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。］ (6) α 遮断薬を投与中の患者	(1) 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近 6 ヵ月以内にある患者［これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。］ (2) コントロール不良の不整脈、低血圧（血圧＜90/50mmHg）又はコントロール不良の高血圧（安静時血圧＞170/100mmHg）のある患者［これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。］ (3) α 遮断剤を投与中の患者 (4) 網膜色素変性症患者［網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼ（PDE）の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。］ (5) 高齢者（65 歳以上） (6) 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病等）のある患者［本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。］

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	シルデナフィルクエン酸塩錠	タダラフィル錠
		(7) 低血圧（血圧＜90/50mmHg）、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者［本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。］ (8) 網膜色素変性症患者［網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。］ (9) カルペリチドを投与中の患者 (10)高齢者 (11)陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の繊維化、Peyronie 病等）のある患者［本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。］ (12)鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病等の患者［持続勃起症の素因となり得る。］	(7) 持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等）のある患者 (8) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者［in vitro 試験でニトロプルシドナトリウム（NO 供与剤）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。］
使用上の注意 2. 重要な基本的注意	(1) 妊娠可能な女性においては、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) 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。 (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。 (4) 本剤の投与を少なくとも 8 週間行ったにも拘らず、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。 (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	(1) エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。 (2) 肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。 (3) めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。 (4) 出血の危険因子（ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者に本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まることがあるため、必要に応じて適切な処置を行うこと。 (5) 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。 (6) 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。	(1) 肺血管拡張剤は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。 (2) 他の PDE5 阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。患者が重症の左室流出路閉塞、体液減少、自律神経障害に伴う低血圧や安静時低血圧等を有する場合には、本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合があるため、十分な観察を行うこと。 (3) 4 時間以上の勃起の延長又は持続勃起 (6 時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。 (4) 臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 (5) 出血の危険因子（ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法、抗

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	シルデナフィルクエン酸塩錠	タダラフィル錠
	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。		血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を有する患者においては、出血の危険性が高まるおそれがあるので投与にあたっては注意すること。 (6) 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。 (7) 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。
使用上の注意 3．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。	本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。CYP2C9 もわずかではあるが関与している。	本剤は主に CYP3A4 により代謝される。

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	シルデナフィルクエン酸塩錠	タダラフィル錠
使用上の注意 3．相互作用 併用禁忌			

ボセンタン水和物分散錠

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。

シルデナフィルクエン酸塩錠

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸薬及び NO 供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）	併用により、降圧作用を増強することがある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。
リトナビル（ノービア） ダルナビル（プリジスタ） インジナビル（クリキシバン） イトラコナゾール（イトリゾール） テラプレビル（テラビック）	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加した。	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
塩酸アミオダロン（アンカロン錠）	塩酸アミオダロンによる QTc 延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬と塩酸アミオダロンの併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある。

タダラフィル錠

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及び NO 供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。
sGC 刺激剤 リオシグアト（アデムパス）	併用により、血圧低下を起こすおそれがある。	併用により、細胞内 cGMP 濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。
CYP3A4 を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール（イトリゾール）、リトナビル（ノービア）、アタザナビル（レイアタッツ）、インジナビル（クリキシバン）、ネルフィナビル（ビラセプト）、サキナビル（インビラーゼ）、ダルナビル（プリジスタ）、クラリスロマイシン（クラリス、クラリシッド）、テラプレビル（テラビック））	強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（400mg/日：経口剤、国内未発売）との併用により、本剤（20mg）の AUC 及び Cmax が 312%及び 22%増加するとの報告がある。また、リトナビル（200mg/1 日 2 回投与）との併用により、本剤（20mg）の AUC が 124%増加するとの報告がある。	CYP3A4 を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、肺動脈性肺高血圧症患者における併用の経験が少ない。
CYP3A4 を強く誘導する薬剤（リファンピシ	リファンピシン（600mg/日）との併用により、本剤（10mg）の AUC 及び	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	シルデナフィルクエン酸塩錠	タダラフィル錠		
			ン（リファジン）、フェニトイン（アレビアチン、ヒダントール）、カルバマゼピン（テグレトール）、フェノバルビタール（フェノバール））	Cmax がそれぞれ 88%及び 46%低下するとの報告がある。	濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。

一般的名称：ボセンタン水和物分散錠

使用上の注意
3．相互作用
併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤の CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール*、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールの CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 フルコナゾールの CYP2C9 及び CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
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)両剤の薬理学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。

一般的名称：シルデナフィルクエン酸塩錠

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害薬（サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等）	本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。 サキナビル、エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.5～2.6 倍及び 1.6～3.1 倍に増加した。	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
CYP3A4 誘導薬（デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
ボセンタン（トラクリア）	（1）本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがある。 （2）ボセンタンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax 及び AUC がそれぞれ 0.45 倍及び 0.37 倍に減少した。	（1）両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 （2）ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
α 遮断薬	ドキサゾシン等の α 遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与す	

一般的名称：タダラフィル錠

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤（ホスアンプレナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル、グレープフルーツジュース等）	本剤との併用により、本剤の AUC 及び Cmax が増加するおそれがある。	CYP3A4 阻害によるクリアランスの減少。
CYP3A4 を誘導する薬剤	本剤との併用により、本剤の AUC 及び Cmax が低下するおそれがある。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加。
ボセンタン	ボセンタン（125mg/1 日 2 回投与）との 10 日間併用により、本剤（40mg）の 10 日目における AUC 及び Cmax が初日と比べてそれぞれ 41.5%及び 26.6%低下するとの報告がある。本剤によるボセンタンの AUC 及び Cmax に対する影響はみられなかった。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下する。
α 遮断剤（ドキサゾシン、テラゾシン等）	ドキサゾシン（8mg）と本剤（20mg）の併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 9.81mmHg 及び 5.33mmHg 下降するとの報告がある。また、α 遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>シルデナフィルクエン酸塩錠</th><th>タダラフィル錠</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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）</td><td>本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。</td><td>両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。</td></tr>
<tr><td>PDE5阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）</td><td>(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。</td><td>(1)両剤の薬理学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。</td></tr>
<tr><td>HIV感染症治療薬（リトナビル等）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td>る前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。</td><td></td></tr>
<tr><td>カルペリチド</td><td>併用により降圧作用が増強するおそれがある。</td><td></td></tr>
<tr><td>ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）</td><td>併用により出血（鼻出血等）の危険性が高まることがある。</td><td>本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。</td></tr>
</table>
</td>
<td>
<table>
<tr><td>降圧剤（アムロジピン、メトプロロール、エナラプリル、カンデサルタン等）</td><td>アンジオテンシンII受容体拮抗剤（単剤又は多剤）と本剤（20mg）の併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ8mmHg及び4mmHg下降するとの報告がある。</td><td>本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>カルペリチド</td><td>併用により降圧作用が増強するおそれがある。</td><td></td></tr>
<tr><td>ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）</td><td>本剤（10及び20mg/日）との併用において、ワルファリン（2.5mg）の薬物動態及び抗凝固作用に対する影響は認められなかったが、併用により出血の危険性が高まるおそれがある。</td><td>ビタミンK拮抗薬などの抗凝固療法を施行している患者では出血の危険性が高まるおそれがある。</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>使用上の注意
4．副作用</td>
<td>国内の小児肺動脈性肺高血圧患者（1～13歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例6例中1例（16.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。

海外の小児肺動脈性肺高血圧患者（0～11歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例100例中30例（30.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉4例（4.0%）、</td>
<td>外国で実施された第III相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）、第III相試験からの長期継続投与試験及びエポプロステノールとの併用投与試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者408例のうち303例に副作用が発現し、発現率は74.3%であった。
主な副作用は頭痛（40.7%）、消化不良（13.5%）、潮紅（13.2%）、悪心（10.5%）、下痢（10.3%）等であった。（承認時までの調査の集計）</td>
<td>承認時までに、肺動脈性肺高血圧患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤2.5～40mg群に割り付けられた総症例323例（日本人患者23例を含む）中185例（57.3%）に副作用が認められた。また、それに続く長期継続試験において、本剤20～40mg群に割り付けられた総症例357例（日本人患者22例を含む）中176例（49.3%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛（27.6%）、潮紅（6.2%）、浮動性めまい（5.3%）、筋痛（5.0%）等であった。</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>シルデナフィルクエン酸塩錠</th><th>タダラフィル錠</th></tr>
<tr><td></td><td>腹痛 4 例（4.0%）、胸痛 3 例（3.0%）、潮紅 3 例（3.0%）、頭痛 3 例（3.0%）であった（申請時）。</td><td>国内臨床試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 44 例のうち 25 例に副作用が発現し、発現率は 56.8%であった。主な副作用は頭痛（22.7%）、潮紅（18.2%）、鼻出血（6.8%）、めまい（4.5%）、下痢（4.5%）等であった。（製造販売後臨床試験終了時の集計）</td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
4. 副作用
（1）重大な副作用</td><td>1) 重篤な肝機能障害（1.3%[注1)]）：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。
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[注2)]）：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。
3) 心不全、うっ血性心不全（頻度不明[注2)]）
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。</td><td>－</td><td>過敏症（発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：本剤の投与により（男性勃起不全治療剤としての投与を含む）、発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群等の過敏症が、ごくまれに報告されている。このような症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
4. 副作用
（2）その他の副作用</td><td>（国内及び海外データ）
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止など適切な処置をとること。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明[注2)]</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>体位性めまい</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり、潮紅、血圧低下</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器､胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>悪心、嘔吐、下痢</td></tr>
</table></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1%以上 5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛、めまい</td><td>錯感覚、片頭痛</td><td>感覚鈍麻、失神</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td>潮紅</td><td>低血圧、ほてり</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>消化不良、悪心、下痢、腹痛</td><td>嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患</td><td>腹部不快感、便秘</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>四肢痛、筋痛</td><td>筋痙縮、関節痛、顎痛、背部痛、頚部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>鼻閉、咳嗽、呼吸困難、鼻出血</td><td>咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>色視症（青視症、黄視症な</td><td>視覚障害、眼充血、結膜充血、白内障、</td><td>眼出血、流涙増加、眼圧迫</td></tr>
</table></td><td>
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>5%以上</th><th>1%～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明[注1)]</th></tr>
<tr><td>循環器</td><td>潮紅</td><td>ほてり、動機</td><td>低血圧、胸痛、失神、レイノー現象、血腫、心不全</td><td>心筋梗塞[注2)]、心突然死[注2)]、頻脈、高血圧</td></tr>
<tr><td>感覚器</td><td></td><td>霧視</td><td>眼充血、視覚障害、回転性めまい、眼乾燥、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感</td><td>非動脈炎性前部虚血性視神経症、網膜静脈閉塞、視野欠損</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>下痢、悪心、</td><td>腹部膨満、胃炎、</td><td>腹痛</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

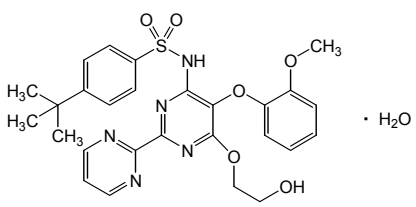
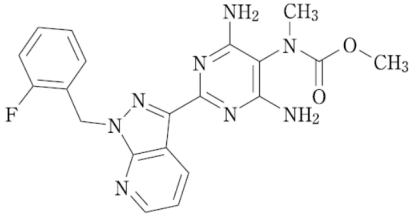
<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>シルデナフィルクエン酸塩錠</th><th>タダラフィル錠</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>皮膚炎、そう痒症、発疹</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>筋痛</td><td>背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>倦怠感</td><td>下肢浮腫、疲労</td><td>発熱、浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>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</td><td>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</td><td>血小板数減少、ビリルビン上昇</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td></td><td>体液貯留</td></tr>
</table>
注 1）ボセンタン水和物錠の海外臨床試験成績より算出した。
注 2）自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。
注 3）ボセンタン水和物錠の国内及び海外臨床試験成績より算出した。
</td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td>ど）、霧視</td><td>羞明、光視症、眼部不快感、視覚の明るさ、網膜出血、結膜炎</td><td>感、眼刺激、眼部腫脹、色覚異常、眼痛、屈折障害、光輪視、複視、視野欠損</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>そう痒症、発疹、紅斑、多汗症</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td></td><td>浮腫、疲労、胸痛、疼痛、無力症</td><td>発熱、胸部不快感、倦怠感、熱感</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td>心粗動、頻脈</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td>不眠症</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲不振</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、体重減少</td></tr>
</table>
注：国内臨床試験 1 試験及び外国で実施された臨床試験 3 試験の結果を合算した。外国試験 3 試験における本剤の投与量は、20mg1 日 3 回、40mg1 日 3 回、80mg1 日 3 回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は 20mg1 日 3 回）。
</td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛</td><td>口内乾燥、鼓腸、腹部不快感、胃不快感</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>AST（GOT）増加</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td>筋痛</td><td>背部痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛</td><td>関節炎、筋骨格硬直、四肢不快感</td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td></td><td>睡眠障害、うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯感覚</td><td>脳卒中[注2)]、片頭痛</td></tr>
<tr><td>泌尿・生殖器</td><td></td><td>月経過多</td><td></td><td>持続勃起症、勃起延長</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻閉、鼻出血、呼吸困難</td><td>副鼻腔うっ血</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒症</td><td>多汗症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td>INR 増加</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>末梢性浮腫、体重増加、疲労</td><td>顔面浮腫、挫傷、疼痛、腫脹、食欲不振、浮腫、貪食細胞性組織球症</td><td></td></tr>
</table>
注 1）自発報告等を含む情報であるため、頻度不明。
注 2）心筋梗塞、心突然死、脳卒中等の重篤な有害事象が本剤の投与後に報告されている。しかし、これらのほとんどの症例が本剤投与前から心血管系障害等の危険因子を有していたことが報告されており、これらの事象が本剤、性行為又は患者が以前から有していた心血管系障害の危険因子に起因して発現したものなのか、又は、これらの要因の組合せにより発現したものなのかを特定することはできない。
</td>
</tr>
<tr>
<td>使用上の注意
5．高齢者への投与</td>
<td>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。
（注意、本剤は小児用製剤である）</td>
<td>高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、慎重に投与すること。</td>
<td>高齢者では一般に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。</td>
</tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	シルデナフィルクエン酸塩錠	タダラフィル錠
使用上の注意 6. 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。［授乳中のに関する安全性は確立していない］ （注意、本剤は小児用製剤である）	(1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。］ (2) 授乳婦 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。［本剤の母乳中への移行は不明である。］	(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。］ (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。［本剤の母乳中への移行は不明である。］
使用上の注意 7. 小児等への投与	低体重出生児、新生児に対する安全性は確立していない。［低体重出生児に対する使用経験がない。新生児に対する使用経験が少ない］	低体重出生児、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。	小児等に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］
使用上の注意 8. 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。	(1)症状 外国において、健康被験者に 800mg まで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200mg 投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。 (2)措置方法 過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。	(1) 徴候・症状 外国において、健康成人に本剤を 500mg まで単回投与した場合及び勃起不全患者に本剤 100mg を反復投与した場合の副作用は、低用量で認められたものと同様であった。 (2) 処置 過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。
使用上の注意 9. 適用上の注意	(1)薬剤交付時 1) 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報告されている］ 2) PTP シートから取り出す際には、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すよう指導すること。 (2)服用時 スプーンに少量の水を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーンに再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯	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。］	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、更には穿孔を起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。］

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	シルデナフィルクエン酸塩錠	タダラフィル錠
	程度の水を飲むこと。		
使用上の注意 10. 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､受精能低下が認められた。 (2) 海外において、ボセンタン水和物錠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。 (3) 海外の新生児遷延性肺高血圧症を対象とした臨床試験において、本剤を 1 回 2mg/kg、1 日 2 回投与時の有効性は示されていない。	(1) 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。 (2) 薬剤との因果関係は明らかではないが､外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬に関する市販後調査では､まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の危険因子［年齢（50 歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等］を有していた。 (3) 薬剤との因果関係は明らかではないが､急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含む PDE5 阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。 (4) 薬剤との因果関係は明らかではないが､外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。 (5) ラットの経口 1 ヵ月毒性試験では 45 及び 200mg/kg 群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6 ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験（6 ヵ月、12 ヵ月）の最高用量 50mg/kg 群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。 (6) 動物実験で､メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので､長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。	(1) 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。 (2) 薬剤との因果関係は明らかではないが､外国において男性勃起不全治療剤として使用された本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の危険因子［年齢（50 歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等］を有していた。 (3) 薬剤との因果関係は明らかではないが､外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。 (4) 薬剤との因果関係は明らかではないが､外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。 (5) アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験（本剤 10mg、20mg）において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量（0.7g/kg）飲用した被験者に

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	シルデナフィルクエン酸塩錠	タダラフィル錠
			おいて、めまいや起立性低血圧が報告された。 (6) 25mg/kg/day 以上の用量でタダラフィルをイヌに 3～12 ヵ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった。
貯法	室温保存	室温保存	室温保存
承認条件	—	国内において、本剤 1 回 20mg、1 日 3 回経口投与により有効性及び安全性を確認した治験症例がないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積される間は、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	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。
改訂	—	2012 年 5 月改訂（第 5 版）	2015 年 2 月作成（第 3 版）

リオシグアト錠

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	リオシグアト錠
販売名	トラクリア小児用分散錠 32mg	アデムパス錠 0.5mg／アデムパス錠 1.0mg ／アデムパス錠 2.5mg
会社名	アクテリオン　ファーマシューティカルズ　ジャパン	バイエル薬品
承認年月日	—	2014 年 1 月 17 日／2015 年 2 月 20 日（追加効能）
再評価年月日 再審査年月日	—	—
規制区分	—	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
成分・含量	1 錠中ボセンタン 32mg （ボセンタン水和物として 33.045mg）	アデムパス錠 0.5mg：1 錠中，リオシグアト 0.5mg 含有／アデムパス錠 1.0mg：1 錠中，リオシグアト 1.0mg 含有／アデムパス錠 2.5mg：1 錠中，リオシグアト 2.5mg 含有
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症	◦ 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症 ◦ 肺動脈性肺高血圧症
(効能・効果に関連する使用上の注意)	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。	⑴ 本剤の使用にあたっては，最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること． ⑵ 肺動脈性肺高血圧症の WHO 機能分類クラスⅣにおける有効性及び安全性は確立していない．
用法・用量	通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。	**用量調節期** 通常，成人にはリオシグアトとして 1 回 1.0mg1 日 3 回経口

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>リオシグアト錠</th></tr>
<tr><td></td><td>ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。</td><td>投与から開始する．2 週間継続して収縮期血圧が 95mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には，2 週間間隔で 1 回用量を 0.5mg ずつ増量するが，最高用量は 1 回 2.5mg1 日 3 回までとする．収縮期血圧が 95mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は，現行の用量を維持するが，低血圧症状を示す場合には，1 回用量を 0.5mg ずつ減量する．
用量維持期
用量調節期に決定した用量を維持する．用量維持期においても，最高用量は 1 回 2.5mg1 日 3 回までとし，低血圧症状を示すなど，忍容性がない場合には，1 回用量を 0.5mg ずつ減量する．</td></tr>
<tr><td>(用法･用量に関連する使用上の注意)</td><td>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。
<table><tr><th>AST（GOT）/ ALT（GPT）値</th><th>投与法と肝機能検査の実施時期</th></tr><tr><td>＞3 及び≦ 5×ULN</td><td>減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。</td></tr><tr><td>＞5 及び≦ 8×ULN</td><td>投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。</td></tr><tr><td>＞8×ULN</td><td>投与を中止し再投与してはならない。</td></tr></table>ULN: 基準値上限
＊：再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT 値は 3 日以内に確認し、2 週間後に再度確認後、上記の投与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。</td><td>⑴ 患者の状態に応じて 1 回 1.0mg1 日 3 回より低用量からの開始も考慮すること．[「慎重投与」,「相互作用」の項参照]
⑵ 投与間隔は約 6～8 時間間隔とすることが望ましい．ただし，1 回の服用を忘れた場合には，次回の服用時刻に 1 回用量を服用させる．
⑶ 3 日間以上投与が中断した場合，再開時には，開始時の用量を考慮し，「用法・用量」に従い用量調節を行う．</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>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</td><td>―</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	リオシグアト錠
	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。	
禁忌	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (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 (4) グリベンクラミドを投与中の患者 (5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者	⑴ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ⑵ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 ⑶ 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［使用経験がなく，本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある.］ ⑷ 重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 15mL/min 未満）のある又は透析中の患者［使用経験がなく，本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある.］ ⑸ 硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン，亜硝酸アミル，硝酸イソソルビド，ニコランジル等）を投与中の患者 ⑹ ホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害剤を投与中の患者［症候性低血圧を起こすことがある.］ ⑺ アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール，ボリコナゾール），HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル，ロピナビル・リトナビル，インジナビル，アタザナビル，サキナビル）を投与中の患者［本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある.］
使用上の注意 1．慎重投与	(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 3.0 倍を超える患者［肝機能障害を増悪させるおそれがある］ (2) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (3) 低血圧の患者［血圧を一層低下させるおそれがある］ (4) ワルファリンを投与中の患者［本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ず INR 値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切な INR	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ⑴ 抗凝固療法中の患者［気道出血が起こる可能性が高くなる．（「重要な基本的注意」の項参照）］ ⑵ 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）のある患者［血中濃度が上昇するので，用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.］ ⑶ 腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 15～80mL/min 未満）のある患者［血中濃度が上昇するので，用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与すると

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	リオシグアト錠
	値になるまでは 2 週に 1 回の検査が望ましい。］	ともに， 1 回 1.0mg 1 日 3 回より低用量からの開始も考慮すること.］ ⑷ 投与前の収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者［使用経験がなく，過度の血圧低下が起こるおそれがある．本剤の投与に際しては，患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること．本剤を投与する場合は，用量調節期において患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.］ ⑸ 高齢者
使用上の注意 2. 重要な基本的注意	(1) 妊娠可能な女性においては、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) 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。 (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。 (4) 本剤の投与を少なくとも 8 週間行ったにも拘らず、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。 (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	⑴ 肺静脈閉塞性疾患の患者では，心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため，本剤を投与しないことが望ましい．また，本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には，肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い，投与を中止すること. ⑵ 抗凝固療法中の患者では喀血が起こりやすく，本剤の投与により重篤で致死的な喀血の危険性が高まる可能性がある．患者毎に本剤投与のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること. ⑶ 本剤の投与に際しては，妊娠する可能性のある女性患者に以下について説明及び指導し，必要に応じて妊娠検査を行い，妊娠していないことを確認すること. ・ 妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼす危険性があること. ・本剤の服用開始後は確実な避妊法を用いること. ・ 妊娠した場合もしくはその疑いがある場合には，直ちに医師に連絡すること. ⑷ 本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用を有している．本剤の投与に際しては，血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態（降圧剤投与中，安静時低血圧，血液量減少，重度の左室流出路閉塞，自律神経機能障害等）にあるかどうかを十分検討すること. ⑸ 臨床試験において，めまい等が認められているので，高所

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>リオシグアト錠</th></tr>
<tr><td></td><td>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。</td><td>作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること．
(6) 喫煙者では非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下するので，禁煙させることが望ましい．</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用</td><td>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。</td><td>本剤は，主に CYP1A1，CYP2C8，CYP2J2 及び CYP3A により代謝される．本剤は P-gp/BCRP の基質であるため，これらの阻害薬もしくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある．また，本剤及び主代謝物 M-1 は CYP1A1 阻害作用がある（in vitro ）．</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用
併用禁忌</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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）</td><td>(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。</td><td>(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。</td></tr>
<tr><td>グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>硝酸剤及び NO 供与剤
ニトログリセリン，亜硝酸アミル，硝酸イソソルビド，ニコランジル等</td><td>本剤単回投与後にニトログリセリンを舌下投与したときに，プラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められているので，併用しないこと．</td><td>細胞内 cGMP 濃度が増加し，降圧作用を増強する．</td></tr>
<tr><td>PDE5 阻害剤
シルデナフィルクエン酸塩
バイアグラ
レバチオ
タダラフィル
シアリス
アドシルカ
ザルティア
バルデナフィル塩酸塩水和物
レビトラ</td><td>症候性低血圧を起こすことがあるの で，これら薬剤と併用しないこと．</td><td>細胞内 cGMP 濃度が増加し，全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ボセンタン水和物分散錠</td><td>リオシグアト錠</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>アゾール系抗真菌剤
イトラコナゾール
イトリゾール
ボリコナゾール
ブイフェンド
HIV プロテアーゼ阻害剤
リトナビル
ノービア
ロピナビル・リトナビル
カレトラ
インジナビル
クリキシバン
アタザナビル
レイアタッツ
サキナビル
インビラーゼ</td><td>ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用により本剤の AUC が 150%増加し， Cmax は 46%上昇した．また，消失半減期が延長し， クリアランスも低下した．
これら薬剤と併用しないこと．</td><td>複数の CYP 分子種（CYP1A1，CYP3A 等）及び P-gp/BCRP 阻害により本剤のクリアランスが低下する．</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用
併用注意</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ケトコナゾール*、フルコナゾール</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬（シンバスタチン等）</td><td>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</td><td>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</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP1A1 阻害剤
エルロチニブ，ゲフィチニブ</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので， 強い CYP1A1 阻害薬との併用には注意すること．</td><td>CYP1A1 阻害により本剤のクリアランスが低下する．</td></tr>
<tr><td>CYP1A1 で代謝される薬剤
イストラデフィリン，グラニセトロン，エルロチニブ</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので，併用には注意すること．</td><td>本剤及び M-1 の CYP1A1 阻害によりこれら薬剤のクリアランスが低下する．</td></tr>
<tr><td>シクロスポリン</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので，強い P-gp/BCRP 阻害薬との併用には注意すること．</td><td>P-gp/BCRP 阻害により本剤のクリアランスが低下する．</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠			リオシグアト錠		
		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。	度を低下させる。	制酸剤 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤等	水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用により本剤の AUC が 34%減少し，Cmax は 56%低下した．制酸剤は本剤投与後 1 時間以上経過してから服用させること．	消化管内 pH の上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する．
	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。	CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン，エリスロマイシン，ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので，強い CYP3A 阻害薬との併用には注意すること．	CYP3A 阻害により本剤のクリアランスが低下する．
	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)両剤の薬理学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。	ボセンタン	ボセンタンを併用した肺動脈性肺高血圧症患者において，本剤の AUC が 27%減少した．	CYP3A の誘導により本剤のクリアランスが上昇する．
	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。	CYP3A 誘導薬 フェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタール，セイヨウオトギリソウ（St.John’s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	強い CYP3A 誘導薬との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある．	CYP3A 誘導により本剤のクリアランスが上昇する．
	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。			
	セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。			
	プロスタグランジン系薬物（ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム）	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。			
	PDE5 阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、PDE5 阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1)両剤の薬理学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			

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	リオシグアト錠
	<table><tr><td></td><td>(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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>HIV 感染症治療薬（リトナビル等）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	
使用上の注意 4. 副作用	国内の小児肺動脈性肺高血圧患者（1～13 歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例 6 例中 1 例（16.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。 海外の小児肺動脈性肺高血圧患者（0～11 歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例 100 例中 30 例（30.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉 4 例（4.0%）、腹痛 4 例（4.0%）、胸痛 3 例（3.0%）、潮紅 3 例（3.0%）、頭痛 3 例（3.0%）であった（申請時）。	国際共同第Ⅲ相試験 2 試験［慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験］において，本剤が投与された 490 例（日本人 30 例を含む）中 304 例（62.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は頭痛 93 例（19.0%），消化不良 72 例（14.7%），浮動性めまい 65 例（13.3%），低血圧 43 例（8.8%）等であった．（承認時） 副作用の発現頻度は上記 2 試験に基づく．それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした．
使用上の注意 4. 副作用 （1）重大な副作用	1) 重篤な肝機能障害（1.3%[注 1)]）：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。 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[注 2)]）：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。 3) 心不全、うっ血性心不全（頻度不明[注 2)]） 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	**喀血**（0.2%），**肺出血**（頻度不明）：重度の喀血又は肺出血あらわれることがあるので，本剤投与中は観察を十分に行い，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．

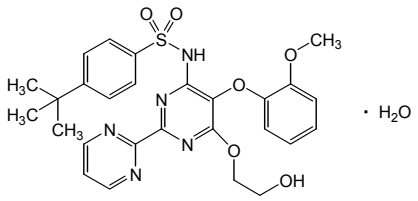
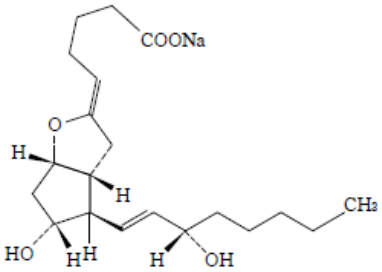
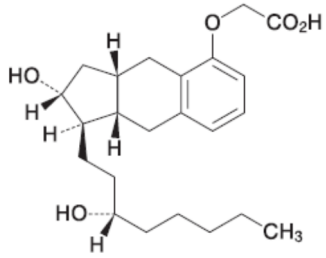
<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>リオシグアト錠</th></tr>
<tr><td></td><td>場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
4．副作用
(2) その他の副作用</td><td>（国内及び海外データ）
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止など適切な処置をとること。

<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注2)</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>体位性めまい</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり、潮紅、血圧低下</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器､胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>悪心、嘔吐、下痢</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>皮膚炎、そう痒症、発疹</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>筋痛</td><td>背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>倦怠感</td><td>下肢浮腫、疲労</td><td>発熱、浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>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</td><td>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</td><td>血小板数減少、ビリルビン上昇</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td></td><td>体液貯留</td></tr>
</table>
注 1）ボセンタン水和物錠の海外臨床試験成績より算出した。
注 2）自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。
注 3）ボセンタン水和物錠の国内及び海外臨床試験成績より算出した。</td><td>次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
また、継続投与期に異常が認められた場合には、15 分以上の間隔をおいて 1～2ng/kg/分ずつ減量すること。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%～10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛，浮動性めまい</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>感覚器</td><td></td><td>鼻閉</td><td>鼻出血</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>消化不良</td><td>悪心，胃・腹部痛，下痢，嘔吐，胃食道逆流，便秘，嚥下障害，胃炎，腹部膨満</td><td></td><td>胃腸炎</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>低血圧, 動悸, 潮紅，失神</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>末梢性浮腫，疲労，顔面浮腫</td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>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、</td><td>血中濃度の上昇が認められているので，用量調節期において</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	リオシグアト錠
5. 高齢者への投与	慎重に投与すること。 （注意、本剤は小児用製剤である）	は，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.
使用上の注意 6. 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。[授乳中のに関する安全性は確立していない] （注意、本剤は小児用製剤である）	⑴ 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．また妊娠可能な女性に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること．[動物実験において，ラットで心室中隔欠損，骨化遅延（胸骨分節）及び全胚吸収がヒトの 8.1 倍の全身曝露量で発現することが報告されている 1)．また，ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの 3.8 倍及び 12.6 倍の全身曝露量で発現することが報告されている 2)．] ⑵ 授乳中の女性への投与は避けること．やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている 3)．]
使用上の注意 7. 小児等への投与	低体重出生児、新生児に対する安全性は確立していない。[低体重出生児に対する使用経験がない。新生児に対する使用経験が少ない]	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児等に対する安全性は確立していない．[使用経験がない．]
使用上の注意 8. 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。	**徴候，症状**：過度の血圧低下等が起こる可能性がある． **処　置**：過量投与時は，症状に応じて適切な処置を行うこと．過度の血圧低下の場合は，昇圧剤投与等の支持療法を必要に応じて行う．なお，蛋白結合率が高いので，血液透析による除去は期待できない．
使用上の注意 9. 適用上の注意	(1)薬剤交付時 1) 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報告されている] 2) PTP シートから取り出す際には、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すよう指導すること。 (2)服用時 スプーンに少量の水を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーンに再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。	**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，更には穿孔を起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．]

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	リオシグアト錠
使用上の注意 10．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、受精能低下が認められた。 (2) 海外において、ボセンタン水和物錠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。 (3) 海外の新生児遷延性肺高血圧症を対象とした臨床試験において、本剤を 1 回 2mg/kg、1 日 2 回投与時の有効性は示されていない。	－
貯法	室温保存	室温保存
承認条件	―	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること． ＜外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症＞ 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． ＜肺動脈性肺高血圧症＞ 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．
改訂	―	2015 年 2 月改訂 (第 2 版)

注射用エポプロステノールナトリウム、トレプロスチニル・水性注射液

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	注射用エポプロステノールナトリウム	トレプロスチニル・水性注射液
販売名	トラクリア小児用分散錠 32mg	静注用フローラン 0.5mg／静注用フローラン 1.5mg	トレプロスト注射液 20mg／トレプロスト注射液 50mg／トレプロスト注射液 100mg／トレプロスト注射液 200mg
会社名	アクテリオン　ファーマシューティカルズ　ジャパン	グラクソ・スミスクライン	持田製薬
承認年月日	—	1999 年 1 月 25 日(0.5mg)、2001 年 3 月 15 日(1.5mg)／2004 年 6 月 22 日（追加効能）	2014 年 3 月 24 日
再評価年月日 再審査年月日	—	再審査結果／2011 年 12 月	—
規制区分	—	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式			
成分・含量	1 錠中ボセンタン 32mg （ボセンタン水和物として 33.045mg）	静注用フローラン 0.5mg：1 バイアル中エポプロステノールナトリウム 0.531mg 含有(エポプロステノールとして 0.5mg) 静注用フローラン 1.5mg：1 バイアル中エポプロステノールナトリウム 1.593mg 含有(エポプロステノールとして 1.5mg)	トレプロスト注射液 20mg（トレプロスチニル 20mg）／トレプロスト注射液 50mg（トレプロスチニル 50mg）／トレプロスト注射液 100mg（トレプロスチニル 100mg）／トレプロスト注射液 200mg（トレプロスチニル 200mg）
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症	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)	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。	(1) 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。 (2) 先天性短絡性心疾患に伴う肺高血圧症については、Eisenmenger 症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。	1. 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。 2. 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger 症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>注射用エポプロステノールナトリウム</th><th>トレプロスチニル・水性注射液</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>(3) 本剤は他の血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。
(4) 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。</td><td>3. 本剤は経口肺血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。
4. 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び膠原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及び安全性は確立していない。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常､乳児､幼児又は小児には､ボセンタンとして 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。</td><td>用量設定（投与開始時）:
本剤は専用溶解液を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして 1 分間当り 2ng/kg の投与速度で精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を十分観察しながら 15 分以上の間隔をおいて 1～2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。
最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し､それらの症状が消失しない場合には 15 分以上の間隔をおいて 2ng/kg/分ずつ減量すること。
継続投与：
その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を観察しながら 15 分以上の間隔をおいて 1～2ng/kg/分ずつ増減する。</td><td>通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625ng/kg/分に減量する。
患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて 1 週間あたり最大 2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1 週間あたり 1.25 又は 2.5ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。</td></tr>
<tr><td>(用法･用量に関連する使用上の注意)</td><td>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。
<table>
<tr><th>AST（GOT）/ ALT（GPT）値</th><th>投与法と肝機能検査の実施時期</th></tr>
<tr><td>＞3 及び≦ 5×ULN</td><td>減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST､ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。</td></tr>
<tr><td>＞5 及び≦ 8×ULN</td><td>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</td></tr>
</table></td><td>(1) 本剤は、常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は､混合せず別の静脈ラインから投与すること｡(他の注射剤、輸液等との配合あるいは混合により pH が低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。)
(2) 本剤による重篤な副作用は、投与開始時の最小の投与速</td><td>1. 投与開始時及び投与速度調節の際は患者の症状をよく観察し、心拍数、血圧等血行動態の変化による副作用の発現に留意し、異常が認められた場合には本剤の減量など適切な処置を行うこと。
2. 肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるので、突然の投与中止又は急激な減量を避けること。
3. 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	注射用エポプロステノールナトリウム	トレプロスチニル・水性注射液
	<table><tr><td></td><td>に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。</td></tr><tr><td>＞8×ULN</td><td>投与を中止し再投与してはならない。</td></tr></table> ULN: 基準値上限 ＊：再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT 値は 3 日以内に確認し、2 週間後に再度確認後、上記の投与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。	度である 2ng/kg/分でも発現するおそれがあり、また本剤による副作用の多くが最適投与速度を決定するまでの間に発現しているので、その間は患者の症状、血圧、心拍数、血行動態等を十分観察すること。 (3) 最適投与速度を決定する際に、肺動脈圧の低下のみを目安にしないこと。（臨床試験において、用量設定期（投与開始時）には心拍出量は増加するが、肺動脈圧は低下しないことが認められており、過量投与となる可能性がある。） (4) 投与開始後 1 日間は、血圧低下等血行動態の変化による副作用の発現を防ぐため患者の安静を保つこと。 (5) 投与中及び投与中止の際の急激な減量により肺高血圧症状が増悪するおそれがあるので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、1 日当り 2ng/kg/分以下で徐々に減量すること。また、重篤な副作用の発現等、本剤を直ちに中止すべきと判断した場合でも、可能な限り徐々に減量し、急に中止しないこと。 (6) 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。 (7) 小児等においては使用経験が少なく、用法・用量が確立していない。	うこと。 4. 本剤の消失半減期は 0.8～4.6 時間であるため、長時間投与を中止した後再開する場合には投与速度を再設定すること。 5. 本剤の投与経路を変更する場合は、原則、同一用量で変更し、変更後は患者の症状をよく観察すること。 6. 肝障害のある患者において、本剤の血中濃度が上昇するため、0.625ng/kg/分から投与を開始し、慎重に増量すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照） 7. 国内外において 290ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため、290ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること。
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。	(1) 過度の血圧低下、低血圧性ショック、徐脈、意識喪失・意識障害等の重大な副作用が認められているので、本剤の投与は患者の状態を十分観察しながら行うこと。 (2) 本剤の使用にあたっては、【用法・用量】、「用法・用量に関連する使用上の注意」を遵守すること。 1) 本剤は常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。[pH が低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の	外国で本剤の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	注射用エポプロステノールナトリウム	トレプロスチニル・水性注射液
		不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。] 2) 外国で長期投与後の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。	
禁忌	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (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 (4) グリベンクラミドを投与中の患者 (5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 右心不全の急性増悪時の患者[本剤の血管拡張作用によりその病態をさらに悪化させるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。] (3) 重篤な左心機能障害のある患者[本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。] (4) 重篤な低血圧の患者[本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。] (5) 用量設定期（投与開始時）に肺水腫が増悪した患者	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 右心不全の急性増悪時の患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがあるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。］ 3. 重篤な左心機能障害を有する患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。］ 4. 重篤な低血圧患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。］
使用上の注意 1. 慎重投与	(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 3.0 倍を超える患者[肝機能障害を増悪させるおそれがある］ (2) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (3) 低血圧の患者［血圧を一層低下させるおそれがある］ (4) ワルファリンを投与中の患者［本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ず INR 値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切な INR 値になるまでは 2 週に 1 回の検査が望ましい。］	(1) 高度に全肺血管抵抗が上昇（40mmHg・分/L 以上）している患者[全肺血管抵抗が 40mmHg・分/L 以上を示し原発性肺高血圧症の末期と考えられる症例で、重大な副作用（血圧低下及び徐脈）を発現し死亡に至った報告があるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。] (2) 低血圧（収縮期血圧 100mmHg 以下）の患者[本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。] (3) 高齢者 (4) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者 (5) 小児等	(1)　高度に肺血管抵抗が上昇している患者［肺血管抵抗が高度に上昇した病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者では、心機能も著しく低下していることから、観察を十分に行い慎重に投与すること。］ (2)　出血傾向のある患者［本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長するおそれがある。］ (3)　低血圧の患者［本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。］ (4)　肝障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝障害のある患者での使用経験はない。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照） (5)　腎障害のある患者［排泄が遅延するおそれがある。］
使用上の注意 2. 重要な基本的注意	(1) 妊娠可能な女性においては、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) 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少	(1) 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要なので、緊急時に十分措置できる医療施設及び肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。	(1)　本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にの

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	注射用エポプロステノールナトリウム	トレプロスチニル・水性注射液
	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。 (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。 (4) 本剤の投与を少なくとも 8 週間行ったにも拘らず、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。 (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。	(2) 長期間にわたって持続注入する際には注射部位からの感染、敗血症があらわれることがあるので、注射部位を常に清潔に保つこと。	み行うこと。 (2)　自己投与に移行する前に、自己投与方法（薬液調製方法、無菌的操作方法、精密持続点滴装置の操作方法等）について予め患者に十分教育を行い、患者自らが適切に使用可能と医師が判断した患者に対してのみ投与を開始すること。 (3)　持続皮下投与にあたっては､下記の点に注意すること。 1)　神経走行部位、発赤、硬結、挫傷、線条、瘢痕、浮腫、結節、ベルトライン等の部位は避けること。 2)　注射針刺入直後に疼痛を訴えた場合は、直ちに注射針を抜き、部位を変えて刺入すること。 3)　注射部位は腹部、臀部、上腕、大腿等広範囲に求め、順序良く移動し、同一部位への短期間内の繰り返し注射を避けること。なお、国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされた。 4)　国内臨床試験において、持続皮下投与時に注射部位の局所反応が高頻度に認められた。注射部位の局所反応（特に注射部位疼痛）があらわれた場合には、適切な処置（NSAIDs 内服、クーリング／ヒーティング等）を実施すること。持続皮下投与の継続が困難な場合、本剤の投与中止又は持続静脈内投与への変更を検討すること。 (4)　持続静脈内投与にあたっては､敗血症などの重篤な感染症があらわれることがあるので、下記の点に注意すること。 1)　薬液の調製、薬液の交換及び輸液セットの交換は、無菌的に行うこと。 2)　注射部位は常に清潔に保つこと。注射部位を保護するドレッシング材等を交換する際は、注射部位の観察を行うこと。 3)　注射部位の異常や原因不明の発熱が認められた場合は、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受け

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>注射用エポプロステノールナトリウム</th><th>トレプロスチニル・水性注射液</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>るよう患者に指導すること。
4)　中心静脈カテーテルを介した感染が起こった場合など、臨床的に必要と判断される場合は一時的に末梢静脈内投与を行うことを考慮すること。血栓性静脈炎のリスクがあるため、なるべく太い静脈を選び、長期間の末梢静脈内投与は避けること。
(5)　肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、本剤の血管拡張作用により、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。
(6)　本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。
(7)　臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用</td><td>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。</td><td>－</td><td>本剤は主に CYP2C8 により代謝される。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用
併用禁忌</td><td><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シクロスポリン（サン</td><td>(1)本剤の血中濃度が急激に上昇</td><td>(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</td></tr></table></td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>注射用エポプロステノールナトリウム</th><th>トレプロスチニル・水性注射液</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>ディミュン、ネオーラル)、タクロリムス（プログラフ）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール)</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用
併用注意</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ケトコナゾール*、フルコナゾール</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA還元酵素阻害薬（シンバスタチン等)</td><td>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</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>降圧作用を有する薬剤
カルシウム拮抗剤
アンジオテンシン変換酵素阻害剤
利尿剤
プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤等</td><td>これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若しくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。</td><td>相互に降圧作用を増強することが考えられる。</td></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリン等
血栓溶解剤
ウロキナーゼ等
血小板凝集抑制作用を有する薬剤
アスピリン
チクロピジン
プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤
非ステロイド性抗炎症剤等</td><td>これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。</td><td>相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>降圧作用を有する薬剤
カルシウム拮抗剤
アンジオテンシン変換酵素阻害剤
利尿剤
プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤等</td><td>これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若しくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。</td><td>相互に降圧作用を増強することが考えられる。</td></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリン等
血栓溶解剤
ウロキナーゼ等
血小板凝集抑制作用を有する薬剤
アスピリン
チクロピジン
プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤
非ステロイド性抗炎症</td><td>これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。</td><td>相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠		
		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)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤の CYP3A4 誘導作用により、Ca 拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
	経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
	セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分の CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
	プロスタグランジン系薬物（ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム）	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。
	PDE5 阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、PDE5 阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3)本剤との併用により、シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1)両剤の薬理学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

一般的名称	注射用エポプロステノールナトリウム		
	ジゴキシン	一過性であるが、ジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されているので注意すること。	機序不明

一般的名称	トレプロスチニル・水性注射液		
	剤等		
	CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	本剤の AUC 及び Cmax が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。肺高血圧症状の観察を十分に行うこと。	本剤の代謝酵素である CYP2C8 を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。
	CYP2C8 阻害剤 デフェラシロクス	本剤の AUC 及び Cmax が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP2C8 を阻害することにより、本剤の代謝が抑制されると考えられる。

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠			注射用エポプロステノールナトリウム	トレプロスチニル・水性注射液
			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。		
使用上の注意 4. 副作用	国内の小児肺動脈性肺高血圧患者（1～13 歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例 6 例中 1 例（16.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。 海外の小児肺動脈性肺高血圧患者（0～11 歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例 100 例中 30 例（30.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉 4 例（4.0%）、腹痛 4 例（4.0%）、胸痛 3 例（3.0%）、潮紅 3 例（3.0%）、頭痛 3 例（3.0%）であった（申請時）。			国内： 原発性肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、安全性判定対象症例 20 例中、副作用が報告されたのは 14 例であり、主な副作用は頭痛(6 例)、潮紅(5 例)、血圧低下、嘔気・嘔吐(各 3 例)、徐脈、意識喪失(各 2 例)、低血圧性ショック、尿量減少(各 1 例)であった。 膠原病に伴う肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、安全性判定対象症例 15 例中、副作用が報告されたのは 13 例であり、主な副作用は潮紅(11 例)、顎痛、頭痛(各 8 例)であった。 使用成績調査において、安全性判定対象症例 680 例中、副作用が報告されたのは 247 例であり、主な副作用は潮紅（50 例）、頭痛（45 例）、出血、下痢、低血圧（各 33 例）、顎痛（32 例）であった（再審査終了時）。 海外： 用量設定期（投与開始時） 海外臨床試験及び臨床研究において、総症例 391 例中、報告された主な有害事象（副作用）は潮紅（58%）、頭痛（49%）、嘔気・嘔吐（32%）、低血圧（16%）であった。 継続投与期 原発性肺高血圧症を対象とする米国比較臨床試験において、本剤投与群総症例 52 例中、既存療法群総症例 54 例との発現頻度差 10%以上で報告された主な有害事象は頭痛（83%）、嘔気・嘔吐（67%）、顎痛（54%）、潮紅（42%）、下痢（37%）、悪寒・発熱・敗血症・インフルエンザ様症状（25%）、不安・神経過敏・振戦（21%）であった。 膠原病（全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群等）に伴う肺高血圧症を対象とする米国比較臨床試験において、	＜国内＞ 皮下投与又は静脈内投与時の国内臨床試験において、総症例 38 例中、38 例 334 件（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、瘙痒感等）31 例（82%）、頭痛 14 例（37%）、下痢 13 例（34%）、ほてり 11 例（29%）、四肢痛 9 例（24%）、悪心 8 例（21%）、潮紅 6 例（16%）、顎痛 6 例（16%）、倦怠感 5 例（13%）、不眠症 4 例（11%）、血小板減少 4 例（11%）、浮腫 4 例（11%）等であった。 なお、投与経路別では、皮下投与時で 31 例中 31 例 205 件（100%）、静脈内投与時で 23 例中 20 例 129 件（87%）に副作用が認められた（集計は副作用発現時の投与経路別とした）。その主なものは、皮下投与時で注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、瘙痒感等）31 例（100%）、静脈内投与時で頭痛 10 例（43%）、下痢 9 例（39%）、ほてり 8 例（35%）、四肢痛 8 例（35%）、顎痛 6 例（26%）、倦怠感 5 例（22%）等であった。（承認時） ＜海外＞ 皮下投与時の海外臨床試験（236 例）における主な副作用は、注射部位疼痛 200 例（85%）、注射部位反応 196 例（83%）、頭痛 55 例（23%）、下痢 51 例（22%）、注射部位出血/挫傷 50 例（21%）、悪心 44 例（19%）、顎痛 30 例（13%）、発疹 27 例（11%）等であった。 静脈内投与時の海外臨床試験（30 例）における主な副作用は、頭痛 11 例（37%）、四肢痛 10 例（33%）、嘔吐 9 例（30%）、顎痛 8 例（27%）、下痢 6 例（20%）、悪心 6 例（20%）、排便回数増加 3 例（10%）、疼痛 3 例（10%）等であった。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>注射用エポプロステノールナトリウム</th><th>トレプロスチニル・水性注射液</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>本剤投与群総症例 56 例中、既存療法群総症例 55 例との発現頻度差 10%以上で報告された主な有害事象は疼痛・頚部痛・関節痛（84%）、顎痛（75%）、食欲不振（66%）、下痢（50%）、頭痛（46%）であった。</td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
4．副作用
（1）重大な副作用</td><td>1) 重篤な肝機能障害（1.3%注1)）：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。
2) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（頻度不明注2)）：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。
3) 心不全、うっ血性心不全（頻度不明注2)）
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。</td><td>1）過度の血圧低下や過度の徐脈に引き続き、意識喪失等のショック状態(2.4%)、尿量減少(0.4%)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、減量又は投与中止に加え輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物の投与等の適切な処置を行うこと。
2）肺水腫(0.7%)があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止すること。[肺静脈閉塞を有する患者では、本剤の投与により、特に用量設定期(投与開始時)に肺静脈閉塞に由来する肺水腫を増悪させることがある。
3)甲状腺機能亢進症（2.0%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</td><td>1）　血圧低下、失神（頻度不明注1)）
過度の血圧低下、失神があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2）　出血（頻度不明注1)）
消化管出血、鼻出血、皮下注射部位又はカテーテル留置部位の出血等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、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
3）　血小板減少（10.5%）、好中球減少（2.6%）
血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
4）　血流感染（21.7%）
持続静脈内投与時に中心静脈カテーテル留置に伴う合併症として重篤な血流感染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、適切な処置を行うこと。
5）　注射部位の局所反応（100%注2)）
持続皮下投与時に注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感等）が高頻度にあらわれることがある。特に持続皮下投与の継続が困難な疼痛があらわれることがあるため、これらの症状があらわれた場合には、適切な処置（NSAIDs内服、クーリング／ヒーティング等）を行うこと。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
4．副作用
（2）その他の副作用</td><td>（国内及び海外データ）
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止など適切な処置をとること。</td><td>本剤投与中に次のような副作用があらわれることがある。これらは最適投与速度を決めるための重要な指標であるので、用量設定期(投与開始時)には副作用の発現に留意し、観</td><td><table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr><tr><td>出血傾向</td><td></td><td>不正子宮出血、結膜出血、鼻出</td><td></td></tr></table></td></tr>
</table>

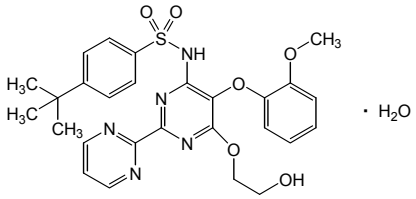
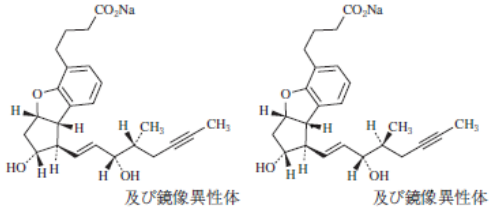
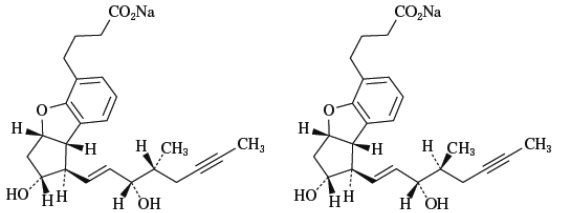
<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>注射用エポプロステノールナトリウム</th><th>トレプロスチニル・水性注射液</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注2)</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>体位性めまい</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり、潮紅、血圧低下</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器､胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>悪心、嘔吐、下痢</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>皮膚炎、そう痒症、発疹</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>筋痛</td><td>背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>倦怠感</td><td>下肢浮腫、疲労</td><td>発熱、浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>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</td><td>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</td><td>血小板数減少、ビリルビン上昇</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td></td><td>体液貯留</td></tr>
</table>
注 1）ボセンタン水和物錠の海外臨床試験成績より算出した。
注 2）自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。
注 3）ボセンタン水和物錠の国内及び海外臨床試験成績より算出した。
</td>
<td>
察を十分に行い、最適投与速度を決定すること。なお、異常が認められた場合には、その後の増量を中止し、症状が消失しない場合には 15 分以上の間隔をおいて 2ng/kg/分ずつ減量すること。
また、継続投与期に異常が認められた場合には、15 分以上の間隔をおいて 1～2ng/kg/分ずつ減量すること。
<table>
<tr><th></th><th>1%～10%未満注 1)</th><th>1%未満注 1)</th><th>頻度不明注 2)</th></tr>
<tr><td>循環器</td><td>潮紅、動悸、低血圧</td><td>徐脈、頻脈、蒼白</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢、腹痛、悪心・嘔吐</td><td>心窩部不快感､消化不良</td><td>口内乾燥</td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td>顎痛、関節痛</td><td>胸痛、骨痛、背痛</td><td>筋肉痛</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、手のしびれ、感覚鈍麻</td><td>めまい、振戦､異常感覚</td><td>不安､神経過敏、激越、感覚過敏</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>血小板減少、出血(肺出血、消化管出血、鼻出血等)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td>発汗</td><td></td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>胸部絞扼感、疼痛</td><td>全身倦怠感、悪寒、発熱</td><td>インフルエンザ様症状</td></tr>
</table>
注 1）頻度については国内臨床試験及び使用成績調査結果より算出した。
注 2）自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
</td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>血、紫斑</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>潮紅、ほてり</td><td>動悸、低血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢、悪心</td><td>嘔吐、上腹部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td>四肢痛、顎痛</td><td>筋骨格痛</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、不眠症</td><td>浮動性めまい、異常感</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、瘙痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>投与部位注 3)</td><td>注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位瘙痒感</td><td>注射部位出血、注射部位変色、注射部位血管炎</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>浮腫、倦怠感</td><td>血管障害（血管痛）</td><td></td></tr>
</table>
注 1）　自発報告又は海外での報告のため頻度不明
注 2）　重篤性にかかわらず、注射部位の局所反応すべての頻度を算出した。
注 3）　発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
注 4）　注射部位に膿瘍が発現することがあるため、注射部位の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
</td>
</tr>
<tr><td>使用上の注意
5. 高齢者への投与</td><td>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。
（注意、本剤は小児用製剤である）</td><td>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。</td><td>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注意すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
6. 妊婦、産婦、授乳</td><td>(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]</td><td>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していな</td><td>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立してい</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	注射用エポプロステノールナトリウム	トレプロスチニル・水性注射液
婦等への投与	(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[授乳中のに関する安全性は確立していない] （注意、本剤は小児用製剤である）	い。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]	ない。また、動物実験（ウサギ）において骨格変異（腰肋骨）を有する胎児の出現率の増加がヒトでの推定最高全身曝露量（推定最高臨床用量 525ng/kg/分投与時）の 0.1 倍で認められている。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。 ［類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］
使用上の注意 7. 小児等への投与	低体重出生児、新生児に対する安全性は確立していない。[低体重出生児に対する使用経験がない。新生児に対する使用経験が少ない]	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。	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）。
使用上の注意 8. 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。	徴候、症状：一般的に本剤の過量投与後には過度の薬理学的効果があらわれる結果として、過度の血圧低下、意識消失等の事象が発現する。 処置：減量または投与中止に加え、輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物を投与するなど必要な対症療法を行うこと。投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化または再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とした後に中止すること。	（1）　徴候・症状 本剤の過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する。過量投与は、精密持続点滴装置の誤操作あるいは投与流量を変更せずに本剤注射液の濃度を変更した場合等に偶発的に生じる可能性がある。 海外において小児患者 1 例で、中心静脈カテーテルから偶発的に本剤 7.5mg が投与された。症状として潮紅、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、並びに数分間持続した意識消失を伴う発作のような行動があった。患者は本剤の休薬及び酸素吸入により回復した。 （2）　処置 症状が消失するまで、直ちに本剤を減量又は投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。減量又は投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とすこと。投与再開にあたっては、医師の監視の下で慎重に行い、症状の再発に注意すること。
使用上の注意 9. 適用上の注意	(1)薬剤交付時 1) 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報告されている] 2) PTP シートから取り出す際には、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すよう指導すること。 (2)服用時	(1) 投与経路 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。 (2) 調製時 1) 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。 2) 専用溶解液は保存剤を含まないため、専用溶解液の残液は廃棄すること。 (3) 調製後溶液の保存及び取扱い： 1) 調製後は溶液中の有効成分が徐々に分解するため、調製後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存すること。 2) 冷蔵保存する場合は調製後 24 時間以内に投与開始することが望ましい。また、40 時間を超えて冷蔵保存しないこと。	（1）投与経路 本剤は静脈内投与又は皮下投与にのみ使用すること。 （2）使用時 1）本剤の変色又はバイアル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。 2）配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。 3）静脈内投与の場合、日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈して投与する。皮下投与の場合、希釈せずそのまま投与する。 （3）保存及び取扱い 1）本剤を希釈した場合、37℃では 48 時間以内に投与を終了すること。また、本剤を希釈せずに薬液容器に

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	注射用エポプロステノールナトリウム	トレプロスチニル・水性注射液
	スプーンに少量の水を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーンに再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。	3) 専用溶解液及び調製後溶液を凍結させないこと。凍結した場合には、溶解後も使用しないこと。 4) 調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の有無に関わらず、室温では 8 時間以内に投与を終了すること。また、投与中も遮光することが望ましい。 5) 一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。 (4) 投与時 1) 本剤は、常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。 2) 調製後溶液の pH は高く、薬液が血管外に漏れると組織障害を起こすおそれがあるので、薬液が血管外へ漏れないように慎重に投与すること。 3) 継続投与により、注射部炎症反応（静脈炎、血管痛）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には注射部位を変更する等の処置を行うこと。 4) 本剤の血漿中半減期は非常に短いため、精密持続点滴装置の注射液を新たにセットする場合又は注射部位を変更する場合は、速やかに行うこと。 5) 精密持続点滴装置の誤操作により、過量投与となる可能性があるので、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し､流量の設定には十分注意すること。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多若しくは不足となる可能性があるので、注射液と精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。(投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。) 6) カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるので、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い	入れた場合、37℃では 72 時間以内に投与を終了すること。 2) 薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しないこと。 3) 穿刺後のバイアルは 30 日以内に使用すること。 (4) 投与時 1) 精密持続点滴装置の誤操作により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるので、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるので、精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。(投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。) 2) カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるので、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等）には、至急適切な処置を行うこと。

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	注射用エポプロステノールナトリウム	トレプロスチニル・水性注射液
		等）には、至急適切な処置を行うこと。	
使用上の注意 10. 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、受精能低下が認められた。 (2) 海外において、ボセンタン水和物錠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。 (3) 海外の新生児遷延性肺高血圧症を対象とした臨床試験において、本剤を 1 回 2mg/kg、1 日 2 回投与時の有効性は示されていない。	－	－
貯法	室温保存	室温保存、遮光	室温保存
承認条件	—	1. 今後、再審査期間中において臨床効果、副作用、予後等に関して適切な情報を収集するため、調査協力の得られた全投与症例を対象とした市販後調査を実施すること。 2. 本剤の適正使用及び対象患者の選択に関して、医療機関に対し必要な情報提供を確実に行うこと。また、海外の情報を積極的に収集し提供すること。	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。
改訂	—	2013 年 7 月改訂 (第 13 版)	2014 年 3 月作成（第 1 版）

ベラプロストナトリウム錠、ベラプロストナトリウム徐放錠

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ベラプロストナトリウム錠		ベラプロストナトリウム徐放錠	
販売名	トラクリア小児用分散錠 32mg	ドルナー錠 20 μg	プロサイリン錠 20	ベラサス LA 錠 60μg	ケアロード LA 錠 60μg
会社名	アクテリオン　ファーマシューティカルズ　ジャパン	東レ、アステラス製薬	科研製薬	科研製薬	東レ、アステラス製薬
承認年月日	—	1992 年 1 月 21 日／1999 年 9 月 22 日（追加効能）		2007 年 10 月 19 日	
再評価年月日 再審査年月日	—	再審査結果／2012 年 12 月		—	
規制区分	—	劇薬、処方せん医薬品		劇薬、処方せん医薬品	
化学構造式		 及び鏡像異性体　及び鏡像異性体		 及び鏡像異性体　及び鏡像異性体	
成分・含量	1 錠中ボセンタン 32mg （ボセンタン水和物として 33.045mg）	1 錠中日局ベラプロストナトリウム 20μg 含有		1 錠中日局ベラプロストナトリウム 60μg 含有	
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症	1.　慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 2.　原発性肺高血圧症		肺動脈性肺高血圧症	
(効能･効果に関連する使用上の注意)	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。	**原発性肺高血圧症** (1) 原発性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。 (2) 本剤は経口投与であるため、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善がみられない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。		(1) 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う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) 肺高血圧症の WHO 機能分類クラス IV※の患者における有効性・安全性は確立していない。また、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善がみられない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 ※WHO 機能分類は NYHA（New York Heart Association）心機能分類を肺高血圧症に準用したものである。	

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>ベラプロストナトリウム錠</th><th>ベラプロストナトリウム徐放錠</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は1回120mg、1日240mgとする。</td><td>1. 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120μgを3回に分けて食後に経口投与する。
2. 原発性肺高血圧症
通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日60μgを3回に分けて食後に経口投与することから開始し、症状(副作用)を十分観察しながら漸次増量する。増量する場合には、投与回数を1日3～4回とし、最高用量を1日180μgとする。</td><td>通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120μgを2回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状（副作用）を十分観察しながら漸次増量する。
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360μgまでとし、2回に分けて朝夕食後に経口投与する。</td></tr>
<tr><td>(用法･用量に関連する使用上の注意)</td><td>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。
<table><tr><th>AST（GOT）/ ALT（GPT）値</th><th>投与法と肝機能検査の実施時期</th></tr><tr><td>＞3及び≦5×ULN</td><td>減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST､ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。</td></tr><tr><td>＞5及び≦8×ULN</td><td>投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST､ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。</td></tr><tr><td>＞8×ULN</td><td>投与を中止し再投与してはならない。</td></tr></table>ULN: 基準値上限
＊：再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT値は3日以内に確認し、2週間後に再度確認後、上記の投与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。</td><td>原発性肺高血圧症
原発性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し､増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。</td><td>肺動脈性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>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</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ベラプロストナトリウム錠	ベラプロストナトリウム徐放錠
	ど適切な処置をとること。		
禁忌	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (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 (4) グリベンクラミドを投与中の患者 (5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者	(1) 出血している患者 (血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、眼底出血等) ［出血を増大するおそれがある。］ (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人	(1) 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、眼底出血等）［出血を増大するおそれがある。］ (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
使用上の注意 1. 慎重投与	(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 3.0 倍を超える患者［肝機能障害を増悪させるおそれがある］ (2) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (3) 低血圧の患者［血圧を一層低下させるおそれがある］ (4) ワルファリンを投与中の患者［本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ず INR 値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切な INR 値になるまでは 2 週に 1 回の検査が望ましい。］	(1) 抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者 (2) 月経期間中の患者 ［出血傾向を助長するおそれがある。］ (3) 出血傾向並びにその素因のある患者 ［出血傾向を助長するおそれがある。］ (4) 高度の腎機能障害のある患者［曝露量（AUC）が増加するおそれがある。］	(1) 抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者 (2) 月経期間中の患者［出血傾向を助長するおそれがある。］ (3) 出血傾向並びにその素因のある患者［出血傾向を助長するおそれがある。］
使用上の注意 2. 重要な基本的注意	(1) 妊娠可能な女性においては、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) 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。 (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。 (4) 本剤の投与を少なくとも 8 週間行ったにも拘らず、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	(1) 本剤の有効成分は「ベラサス LA 錠 60μg」、「ケアロード LA 錠 60μg」と同一であるが、原発性肺高血圧症において用法・用量が異なることに注意すること。 (2) 原発性肺高血圧症において「ベラサス LA 錠 60μg」、「ケアロード LA 錠 60μg」から本剤へ切り替える場合には、「ベラサス LA 錠 60μg」、「ケアロード LA 錠 60μg」の最終投与時から 12 時間以上が経過した後に、本剤をベラプロストナトリウムとして原則 1 日 60μg を 3 回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、「ベラサス LA 錠 60μg」、「ケアロード LA 錠 60μg」と同用量の本剤に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。 (3) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。	(1) 本剤の有効成分は「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。 (2) 本剤から「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」へ切り替える場合には、本剤最終投与時から 12 時間以上が経過した後に、「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」をベラプロストナトリウムとして原則 1 日 60μg を 3 回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、本剤と同用量の「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>ベラプロストナトリウム錠</th><th>ベラプロストナトリウム徐放錠</th></tr>
<tr><td></td><td>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。
(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。</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用</td><td>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。</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用
併用禁忌</td><td><table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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）</td><td>(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</td><td>(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</td></tr>
</table></td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>ベラプロストナトリウム錠</th><th>ベラプロストナトリウム徐放錠</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>減弱するおそれがある。</td><td>中濃度を低下させる。</td></tr>
<tr><td>グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
3．相互作用
併用注意</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ケトコナゾール*、フルコナゾール</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬（シンバスタチン等）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>リファンピシン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>Ca 拮抗薬</td><td>(1)本剤との併用により、</td><td>(1)両剤の薬理学的な相加</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリン等
抗血小板剤
アスピリン
チクロピジン等
血栓溶解剤
ウロキナーゼ等</td><td>出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>相互に作用を増強することがある。</td></tr>
<tr><td>プロスタグランジン I_2 製剤
エポプロステノール
ベラプロスト注1)
エンドセリン受容体拮抗剤
ボセンタン</td><td>血圧低下を助長するおそれがあるので、血圧を十分に観察すること。</td><td>相互に作用を増強することが考えられる。</td></tr>
</table>
注 1）同一有効成分を含有する「ケアロード LA 錠 60μg」、「ベラサス LA 錠 60μg」等との併用に注意すること。
</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリン等
抗血小板剤
アスピリン、チクロピジン等
血栓溶解剤
ウロキナーゼ等</td><td>出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>相互に作用を増強することがある。</td></tr>
<tr><td>プロスタグランジン I_2 製剤
エポプロステノール、ベラプロスト注1)
エンドセリン受容体拮抗剤
ボセンタン</td><td>血圧低下を助長するおそれがあるので、血圧を十分に観察すること。</td><td>相互に作用を増強することが考えられる。</td></tr>
</table>
注 1) 同一有効成分を含有する「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」等との併用に注意すること。
</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠			ベラプロストナトリウム錠	ベラプロストナトリウム徐放錠
		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。	作用等が考えられる。 (2)本剤の CYP3A4 誘導作用により、Ca 拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。		
	経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。		
	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。		
	セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分の CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。		
	プロスタグランジン系薬物（ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム）	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。		
	PDE5 阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、PDE5 阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3)本剤との併用により、シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1)両剤の薬理学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。		
使用上の注意 4. 副作用	国内の小児肺動脈性肺高血圧患者（1～13 歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例 6 例中 1 例（16.7%）			1. 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 総症例 7,515 例中、370 例(4.9%)に副作用(臨床検査値異常を	原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験において総症例 46 例中、45 例（97.8%）に

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ベラプロストナトリウム錠	ベラプロストナトリウム徐放錠
	に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。 海外の小児肺動脈性肺高血圧患者（0～11 歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例 100 例中 30 例(30.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉 4 例（4.0%）、腹痛 4 例（4.0%）、胸痛 3 例（3.0%）、潮紅 3 例（3.0%）、頭痛 3 例（3.0%）であった（申請時）。	含む)が認められ、その主なものは頭痛 91 例(1.2%)、顔面潮紅 60 例(0.8%)、ほてり 39 例(0.5%)、下痢 29 例(0.4%)、嘔気 20 例(0.3%)等であった。(再審査結果通知：1999 年 3 月) 2. 原発性肺高血圧症 肺高血圧症の臨床試験において総症例 40 例中、24 例(60.0%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められ、その主なものは頭痛 9 例(22.5%)、LDH 上昇 5 例(12.5%)、ビリルビン上昇 4 例(10.0%)、ほてり、下痢、嘔気、トリグリセライド上昇各 3 例(7.5%)等であった。（効能追加時：1999 年 9 月） 使用成績調査において総症例 244 例中、57 例（23.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛 15 例（6.1%）、AST（GOT）上昇 9 例（3.7%）、ALT（GPT）上昇、ほてり各 8 例（3.3%）、顔面潮紅、倦怠感各 4 例（1.6%）等であった。このうち、小児（15 歳未満）については 66 例中、14 例（21.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その内訳は鼻出血、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各 3 例（4.5%）、頭痛、ほてり各 2 例（3.0%）、貧血、ふらつき、頭蓋内出血、眼痛、動悸、動静脈瘻、顔面潮紅、血圧低下、嘔気、肝機能障害、顎関節痛、顎痛、肺動静脈瘻、倦怠感、プロトロンビン時間延長各 1 例（1.5%）（再審査結果通知：2012 年 12 月）	副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛 34 例（73.9%）、顔面潮紅 31 例（67.4%）、ほてり 26 例（56.5%）、嘔気 13 例（28.3%）、倦怠感 13 例（28.3%）、下痢 10 例（21.7%）、動悸 8 例（17.4%）、腹痛 8 例（17.4%）等であった。（承認時）
使用上の注意 4. 副作用 （1）重大な副作用	1) 重篤な肝機能障害（1.3%[注1)]）：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。 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[注2)]）：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。	1. 出血傾向 [脳出血(0.1%未満)、消化管出血(0.1%未満)、肺出血(0.1%未満)、眼底出血(0.1%未満)] 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し、適切な処置を行うこと。 2. ショック (0.1%未満)、失神(0.1%未満)、意識消失(0.1%未満) ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3. 間質性肺炎 (頻度不明[注2)]) 間質性肺炎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し、適切な処置を行うこ	1）出血傾向［脳出血（頻度不明[注2)]）、消化管出血（頻度不明[注2)]）、肺出血（頻度不明[注2)]）、眼底出血（頻度不明[注2)]）］ 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し、適切な処置を行うこと。 2) ショック（頻度不明[注2)]）、失神（10%未満）、意識消失（10%未満） ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3）間質性肺炎（頻度不明[注2)]）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>ベラプロストナトリウム錠</th><th>ベラプロストナトリウム徐放錠</th></tr>
<tr><td></td><td>3) 心不全、うっ血性心不全（頻度不明注2)）
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。</td><td>と。
4. 肝機能障害 (0.1%未満)
黄疸や著しいAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5. 狭心症 (頻度不明注2)
狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6. 心筋梗塞 (頻度不明注2)
心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注2）自発報告により認められている副作用のため頻度不明。</td><td>間質性肺炎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し、適切な処置を行うこと。
4）肝機能障害（頻度不明注3)）
黄疸や著しいAST（GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5）狭心症（頻度不明注3)）
狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6）心筋梗塞（頻度不明注3)）
心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注2) 自発報告により認められている副作用のため頻度不明。
注3) 本剤投与では認められていないが、同一有効成分を含有する「プロサイリン錠20」、「ドルナー錠20μg」の投与で認められた副作用のため頻度不明。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
4. 副作用
(2) その他の副作用</td><td>（国内及び海外データ）
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止など適切な処置をとること。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注2)</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>体位性めまい</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり、潮紅、血圧低下</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>悪心、嘔吐、下痢</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>皮膚炎、そう痒症、発疹</td></tr>
</table></td><td>以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注2)</th></tr>
<tr><td>出血傾向注3)</td><td></td><td>出血傾向、皮下出血、鼻出血</td><td></td></tr>
<tr><td>血液注3)</td><td>貧血</td><td>好酸球増多、白血球増多、血小板減少、白血球減少</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症注3)</td><td>発疹</td><td>湿疹、そう痒、蕁麻疹</td><td>紅斑</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛、めまい、ふらつき</td><td>立ちくらみ、眠気、もうろう状態、しびれ感、振戦</td><td>不眠、浮遊感</td></tr>
<tr><td>消化器系</td><td>嘔気、下痢、食欲不振、上腹部痛、胃不快感</td><td>胃潰瘍、嘔吐、胃障害、口渇、胸やけ、腹痛</td><td></td></tr>
</table></td><td>以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>出血傾向注4)</td><td></td><td>出血傾向、皮下出血、鼻出血</td><td></td></tr>
<tr><td>血液注4)</td><td></td><td>白血球減少、白血球増多、血小板減少</td><td>貧血注2)、好酸球増多注3)</td></tr>
<tr><td>過敏症注4)</td><td></td><td>そう痒</td><td>発疹注2)、湿疹注3)、紅斑注3)、蕁麻疹注3)</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛、ふらつき、不眠</td><td>眠気、めまい、立ちくらみ、もうろう状態、浮遊感、しびれ感</td><td>振戦注2)</td></tr>
<tr><td>消化器系</td><td>嘔気、下痢、腹痛、胃不快感、嘔吐</td><td>上腹部痛、食欲不振</td><td>胃潰瘍注3)、胃障害注3)、口渇注2)、胸やけ注2)</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT(GPT)上昇</td><td>黄疸注3)、AST</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ボセンタン水和物分散錠</th><th>ベラプロストナトリウム錠</th><th>ベラプロストナトリウム徐放錠</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>筋痛</td><td>背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>倦怠感</td><td>下肢浮腫、疲労</td><td>発熱、浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>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</td><td>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</td><td>血小板数減少、ビリルビン上昇</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td></td><td>体液貯留</td></tr>
</table>
注 1）ボセンタン水和物錠の海外臨床試験成績より算出した。
注 2）自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。
注 3）ボセンタン水和物錠の国内及び海外臨床試験成績より算出した。</td><td>
<table>
<tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇</td><td>ビリルビン上昇、Al-P 上昇</td><td>黄疸</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>BUN 上昇</td><td>血尿</td><td>頻尿</td></tr>
<tr><td>循環器系</td><td>顔面潮紅、ほてり、のぼせ、動悸、潮紅</td><td>血圧低下、頻脈</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感、トリグリセライド上昇</td><td>浮腫、疼痛、胸部不快感、胸痛、関節痛、息苦しさ、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、顎痛</td><td>背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、脱力感</td></tr>
</table>
注 2）自発報告により認められている副作用のため頻度不明。
注 3）発現した場合には投与を中止すること。
なお頻度は、承認時の臨床試験、及び製造販売後調査における副作用をあわせて集計し算出した。</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>(GOT) 上昇[注2)]、γ-GTP 上昇[注2)]、LDH 上昇[注2)]、ビリルビン上昇[注2)]、Al-P 上昇[注2)]</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>血尿</td><td>頻尿[注3)]、BUN 上昇[注2)]</td></tr>
<tr><td>循環器系</td><td>顔面潮紅、ほてり、動悸</td><td>血圧低下、潮紅、頻脈</td><td>のぼせ[注3)]</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感、浮腫、疼痛</td><td>胸部不快感、胸痛、息苦しさ、関節痛、筋痛、顎痛、頸部痛、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、脱力感</td><td>脱毛[注2)]、咳嗽[注3)]、背部痛[注2)]、トリグリセライド上昇[注2)]</td></tr>
</table>
注 2) 自発報告により認められている副作用のため頻度不明。
注 3) 本剤投与では認められていないが、同一有効成分を含有する「プロサイリン錠 20」、「ドルナー錠 20μg」の投与で認められた副作用のため頻度不明。
注 4) 異常が認められた場合には投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
5. 高齢者への投与</td><td>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。
（注意、本剤は小児用製剤である）</td><td>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意して投与すること。</td><td>高齢者には用量に留意して投与すること。［一般に高齢者では生理機能が低下している。］</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</td><td>(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。［授乳中のに関する安全性は確立していない］
（注意、本剤は小児用製剤である）</td><td>(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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。］</td><td>(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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
7. 小児等への投与</td><td>低体重出生児、新生児に対する安全性は確立していない。［低体重出生児に対する使用経験がない。新生児に対する使用経験が少ない］</td><td>小児等に対する安全性は確立していない (慢性動脈閉塞症においては使用経験がない。原発性肺高血圧症においては使用経験が少ない。)</td><td>小児等に対する安全性は確立していない［使用経験がない］。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
8. 過量投与</td><td>過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
9. 適用上の注意</td><td>(1)薬剤交付時
1) 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</td><td>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</td><td>(1) 服用時
本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導</td></tr>
</table>

一般的名称	ボセンタン水和物分散錠	ベラプロストナトリウム錠	ベラプロストナトリウム徐放錠
	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報告されている］ 2) PTP シートから取り出す際には、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すよう指導すること。 (2)服用時 スプーンに少量の水を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーンに再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。	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。)	すること。［割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。］ (2) 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。］
使用上の注意 10. 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､受精能低下が認められた。 (2) 海外において､ボセンタン水和物錠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。 (3) 海外の新生児遷延性肺高血圧症を対象とした臨床試験において、本剤を 1 回 2mg/kg、1 日 2 回投与時の有効性は示されていない。	慢性動脈閉塞症において本剤を 1 日 180μg 投与したとき、副作用発現頻度が高くなるとの報告がある。	－
貯法	室温保存	室温保存	遮光、室温保存
承認条件	—	－	－
改訂	—	2013 年 11 月改訂 (第 16 版)	2013 年 11 月改訂（第 7 版）

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

次ページに添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること

添付文書案
201X年XX月作成

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

トラクリア®小児用分散錠32mg

Tracleer 32 mg dispersible tablets for pediatric

ボセンタン水和物分散錠

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
使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	20xx年x月
販売開始	20xx年x月
国際誕生	2001年11月

【警　告】
本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。
［「用法･用量に関連する使用上の注意」の項参照］

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(2)中等度あるいは重度の肝障害のある患者［肝障害を増悪させるおそれがある］
(3)シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
(4)グリベンクラミドを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
(5)本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	トラクリア小児用分散錠32mg		
成分・含量	1錠中ボセンタン32mg （ボセンタン水和物として33.045mg）		
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酒石酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、プロピレングリコール、バニリン、トコフェロール		
性状	表面に十字の割線、背面に32の刻印を有する白色の素錠		
外形			
識別コード	32		
大きさ（約）	長径：10mm、厚さ：3.4mm、質量：290mg		

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

＜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先天性心疾患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及び安全性は確立していない。
2.小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。
3.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。

【用法・用量】

通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は1回120mg、1日240mgとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1.1歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。
2.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*する。
＞5及び≦8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。
＞8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。

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

3.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。
4.本剤とボセンタン水和物普通錠は生物学的に同等ではなく、本剤はボセンタン水和物普通錠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（本剤64mgのボセンタン水和物普通錠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）［「薬物動態」の項参照］。
5.ボセンタン水和物普通錠から本剤への切り替えや本剤からボセンタン水和物普通錠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。

【使用上の注意】

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

2.重要な基本的注意
(1)妊娠可能な女性においては、避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。［「禁忌」、「相互作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(2)肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。［「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照］

⑶副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[「慎重投与」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
⑷本剤の投与を少なくとも8週間行ったにも拘らず、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。
⑸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。
⑹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。
⑺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。

3.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。

[併用禁忌]（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン、ネオーラル）、タクロリムス（プログラフ）	⑴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。 ⑵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。	⑴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。 ⑵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。

[併用注意]（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。 そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール＊、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
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	⑴本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 ⑵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。	⑴両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 ⑵本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロスタグランジン系薬物（ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム）	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。
PDE5阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）	⑴本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 ⑵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。 ⑶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。	⑴両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 ⑵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。 ⑶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。

＊経口剤、注射剤は国内未発売

4.副作用

国内の小児肺動脈性肺高血圧症患者（1～13歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例6例中1例（16.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。

海外の小児肺動脈性肺高血圧症患者（0～11歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例100例中23例（23.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉4例（4.0%）、腹痛4例（4.0%）、胸痛3例（3.0%）、潮紅3例（3.0%）、頭痛3例（3.0%）であった（申請時）。

⑴重大な副作用

1)重篤な肝機能障害（1.3%[注1)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中

止など適切な処置をとること。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

2)汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（頻度不明[注2)]）：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少）があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「重要な基本的注意」の項参照]

3)心不全、うっ血性心不全（頻度不明[注2)]）
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。

⑵その他の副作用（国内及び海外データ）
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。

	10%以上[注1)]	10%未満[注1)]	頻度不明[注2)]
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

注1）成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内及び海外臨床試験成績より算出した。
注2）自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
⑴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]
⑵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]

6.小児等への投与
低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児及び新生児に対する使用経験がない。]

7.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。

8.適用上の注意
⑴薬剤交付時
1)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報告されている]
2)本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されているため、PTPシートから取り出す際には、裏面の目印箇所から保護フィルムを剥がした後、ゆっくりと指の腹で錠剤を押し出すようにして取り出すよう指導すること。
⑵分割後
本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、7日以内に使用すること。
⑶服用時
スプーン等に少量の水（錠剤を覆う程度の量）を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーン等に再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。本剤の分散には、水以外を使用しないこと。

9.その他の注意
⑴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。
⑵海外において、ボセンタン水和物普通錠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。

【薬物動態】

1.血漿中濃度
⑴単回投与（外国人成人データ）[1)]
健康成人16例に本剤64mg（32mg錠を2錠）又はボセンタン水和物普通錠62.5mgを空腹時に単回経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。また、本剤の薬物動態パラメータのボセンタン水和物普通錠に対する幾何平均比は、C_{max}では0.82（90%信頼区間：0.65～1.04）、$AUC_{0-\infty}$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。

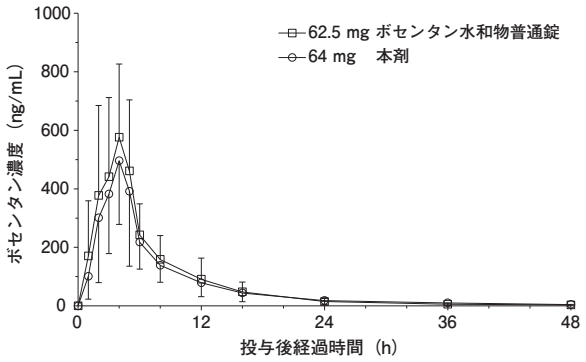


図　健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの血漿中濃度推移（平均±SD, n=16）

表　健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
64mg（本剤）	16	496（395, 623）	4.0（3.0 - 5.0）	3118（2524, 3852）	9.3（7.4, 11.5）
62.5mg（普通錠）	16	592（453, 774）	4.0（2.0 - 5.0）	3494（2809, 4345）	8.3（6.5, 10.4）

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）

⑵反復投与（日本人小児データ）[2)]
小児肺動脈性肺高血圧症患者5例に本剤を1回2mg/kg、1日2回12週間反復経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

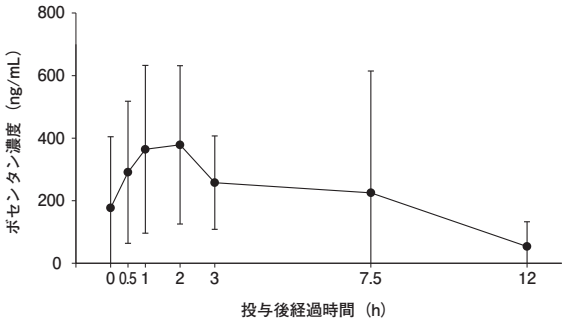


図　小児肺動脈性肺高血圧症患者の血漿中濃度推移（平均±SD, n=5）

表　小児肺動脈性肺高血圧症患者の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	t_{max} (h)
2mg/kg 1日2回	5	493.75 (187.4 - 1301.1)	2299.74 (886.9 - 5963.2)	2.00 (1.0 - 7.5)

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）
全血中のボセンタン濃度をヘマトクリット値で補正し、血漿中ボセンタン濃度を算出した。

2.代謝・排泄（外国人データ）[3)]
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。

3.蛋白結合率[4)]
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=8）は、0.214～21.9μg/mLの濃度範囲で約98%であった。

4.肝機能障害患者における体内動態（外国人データ）[5)]
成人肝機能障害患者（Child-Pugh分類でA）8例にボセンタン水和物普通錠（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。

5.腎機能障害患者における体内動態（外国人データ）[6)]
成人重度腎機能障害患者（15＜クレアチニンクリアランス≦30mL/min）8例にボセンタン水和物普通錠（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。

6.食事の影響（外国人データ）[7)]
健康成人16例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタン水和物普通錠（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.薬物相互作用（外国人データ）
(1)シクロスポリン[8)]
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。
(2)グリベンクラミド[9)]
健康成人12例にボセンタン水和物普通錠（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。
(3)ワルファリン[10)]
健康成人12例にボセンタン水和物普通錠（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14例中1例にINR値の低下が認められ、本剤中止時にINR値の上昇が認められた。
(4)ケトコナゾール[11)]
健康成人10例にボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして62.5mg）を1日2回及びケトコナゾール200mg1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。
(5)シンバスタチン[12)]
健康成人9例にボセンタン水和物普通錠（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。
(6)リファンピシン[13)]
健康成人9例にボセンタン水和物普通錠（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。
(7)経口避妊薬[14)]
健康成人19例にボセンタン水和物普通錠（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$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ14%及び31%減少した。
(8)クエン酸シルデナフィル[15)]
健康成人19例にボセンタン水和物普通錠（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。

【臨床成績】

1.国内における臨床成績[2)]
日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回投与した際の有効性、薬物動態及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n=6）。主要評価項目とした投与12週時のベースラインからの肺血管抵抗係数の変化量（平均値±標準偏差）は、-4±258.6dyn·sec·m^2/cm^5（中央値：37.5）であり、各症例の結果は下記のとおりであった。副次評価項目とした投与12週時のベースラインからの平均肺動脈圧及び心係数の変化量は、それぞれ、-4.7±10.9mmHg及び-0.40±0.71 L/min/m^{2}であった。また、投与12週時のWHO機能分類は全例が不変であった。

表　日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者の肺血管抵抗係数

年齢（歳）	肺血管抵抗係数（dyn·sec·m^2/cm^5）	
	投与開始前	投与12週時
1	720	582
3	306	328
5	660	727
6	1200	1578
12	831	884
13	1729	1323

2.海外における臨床成績
(1)本剤を用いた臨床試験[16)、17)、18)]
1）試験1
外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kg又は4mg/kgを1日2回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n=36）。最大で約5年間（中央値：約2.3年）投与された。投与終了時のWHO機能分類（n=28）は、39.3%が改善、53.6%が不変、7.1%が悪化であった。
2）試験2
外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回又は3回、24週間投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n=64）。投与終了時のWHO機能分類は、1日2回投与群（n=33）で21.2%が改善、75.8%が不変、3.0%が悪化であり、1日3回投与群（n=31）で9.7%が改善、87.1%が不変、3.2%が悪化であった。

(2)ボセンタン水和物普通錠を用いた臨床試験[19)]

外国人小児肺高血圧症患者を対象にボセンタン水和物普通錠を患者の体重に併せてボセンタンとして1回31.25mg、62.5mg又は125mgを1日1回又は2回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n=19）。肺血行動態パラメータを測定した17例における、投与12週時のベースラインからの各肺血行動態パラメータの変化量は以下のとおりであった。

表　肺血行動態パラメータのベースラインからの変化量

	平均変化量	95%信頼区間
肺血管抵抗係数（dyn･sec･m^2/cm^5）	−300	−576, −24
平均肺動脈圧（mmHg）	−8.0	−12.2, −3.7
心係数（L/min/m^2）	0.50	−0.20, 1.21

【薬効薬理】

1.血管収縮の阻害[20)]

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。

2.細胞増殖の阻害[21)、22)]

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。

3.血管内皮機能の改善[23)、24)]

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。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。

4.病態モデルに対する作用

(1)肺動脈高血圧動物モデル[25)、1)]

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。

(2)食塩高血圧動物モデル[26)]

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。

(3)肺線維症動物モデル[22)]

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。

5.作用機序

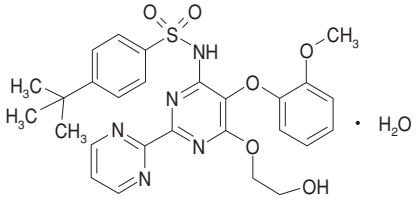
ボセンタンはエンドセリンET_A及びET_Bの両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、ET-1による血管収縮、細胞増殖及び肥大、細胞外マトリックス産生等を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボセンタン水和物　Bosentan Hydrate（JAN）

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

構造式：



分子式：$C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$

分子量：569.63

性　状：ボセンタン水和物は白色～やや黄色の粉末である。アセトニトリル、ジクロロメタン、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

【包装】

トラクリア®小児用分散錠 32mg：28錠（14錠×2）PTP

【主要文献】

1) Gutierrez MM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2013；51：529-536.
2) 社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験
3) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999；27：810-815.
4) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合率の検討
5) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003；43：15-22.
6) Dingemanse J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002；40：310-316.
7) Dingemanse J, et al. J Clin Pharmacol 2002；42：283-289.
8) Binet I, et al. Kidney International 2000；57：224-231.
9) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2002；71：253-262.
10) Weber C, et al. J Clin Pharmacol 1999；39：847-854.
11) Van Giersbergen PLM, et al. Br J Clin Pharmacol 2002；53：589-595.
12) Dingemanse J, et al. Clin Pharmacokinet 2003；42：293-301.
13) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2007；81：414-419.
14) Van Giersbergen PLM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2006；44：113-118.
15) Burgess G, et al. Eur J Clin Pharmacol 2008；64：43-50.
16) Beghetti M, et al. Br J Clin Pharmacol 2009；68：948-955.
17) 社内資料：ボセンタン分散錠を用いた外国人小児肺動脈性高血圧症を対象とした臨床試験（FUTURE 2）
18) 社内資料：ボセンタン分散錠を用いた外国人小児肺動脈性高血圧症を対象とした臨床試験（FUTURE 3）
19) Barst RJ, et al. Clin Pharmacol Ther 2003；73：372-382.
20) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther 1994；270：228-235.
21) 社内資料：ラット血管平滑筋細胞を用いた検討
22) Park SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997；156：600-608.
23) Wang QD, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1995；26：S445-S447.
24) Richard V, et al. Circulation 1995；91：771-775.
25) Chen SJ, et al. J Appl Physiol 1995；79：2122-2131.
26) Karam H, et al. Cardiovascular Research 1996；31：287-295.

【文献資料請求先】

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
学術情報部
〒150-0012
東京都渋谷区広尾1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

【製品情報お問い合わせ先】

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
DIセンター
TEL：(03)5774-4716
受付時間：9:00～17:30
（土・日・祝日を除く）

製造販売元
アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
東京都渋谷区広尾1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

肺動脈性肺高血圧症

＜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先天性心疾患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及び安全性は確立していない。
2.小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。
3.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。

1.8.2.2 設定根拠

小児 PAH 患者に対するボセンタンの有効性及び安全性は海外で実施した 4 試験（AC-052-356 試験、AC-052-365 試験、AC-052-367 試験及び AC-052-373 試験）及び国内で実施した AC-052-377 試験及び AC-052-378 試験で評価した。

AC-052-356 試験では、外国人小児 PAH 患者 19 例にボセンタン既存製剤を 12 週間投与した。年齢は 3～15 歳（中央値：10 歳）、PAH の疾患分類は原発性肺高血圧症が 10 例、先天性心疾患に伴う PAH が 9 例、WHO 機能分類（WHO FC）は WHO FC II が 15 例、WHO FC III が 4 例であった。投与 12 週時の PVRI のベースラインからの変化（平均 ± SD）は–300 ± 537 dyn·sec·m^2/cm^5、mPAP は–8.0 ± 8.6 mmHg であった。また発現した有害事象は成人と類似していた。本試験の結果から、ボセンタンの投与により小児 PAH 患者の肺血行動態が改善し、安全性に問題ないことが確認された。

AC-052-365 試験では、外国人小児 PAH 患者 36 例に対し、ボセンタン小児用製剤を 12 週間投与した。年齢は 2～11 歳（中央値：7 歳）、PAH の疾患分類は特発性 PAH が 31 例、家族性 PAH が 5 例、WHO FC は WHO FC II が 23 例、WHO FC III が 13 例であった。投与 12 週時の WHO FC は、ベースライン時に WHO FC II の患者 23 例中 2 例が WHO FC I へ改善し、1 例が WHO FC III へ悪化した。また、WHO FC III の患者 12 例中 3 例で WHO FC II へ改善し、悪化した患者はいなかった。また発現した有害事象は成人と類似していた。本試験の結果から、ボセンタン小児用製剤の有効性及び安全性が確認された。なお、AC-052-367 試験は AC-052-365 試験の継続試験であり、投与期間の中央値が 119.9 週の長期間の試験であった。投与終了・中止時の WHO FC は、改善が 39.3%（11/28 例）、悪化が 7.1%（2/28 例）であった。また、発現した有害事象は成人と類似していた。本試験の結果から、ボセンタン小児用製剤の長期投与時の有効性、安全性が確認された。

AC-052-373 試験では、外国人小児 PAH 患者 64 例に対し、ボセンタン小児用製剤を 24 週間投

与した。年齢は 0.3～11.4 歳（中央値：3.8 歳）、PAH の疾患分類は特発性 PAH が 29 例、遺伝性 PAH が 2 例、先天性心疾患に伴う PAH が 32 例、その他の PAH が 1 例、WHO FC は WHO FC I が 16 例、WHO FC II が 30 例、WHO FC III が 18 例であった。投与 24 週時の WHO FC は、ベースラインから治験薬投与 24 週又は投与終了 7 日目までの評価で 64 例中 10 例の改善を認め、悪化は 1 例であった。また、発現した有害事象は成人と類似していた。本試験の結果から、ボセンタン小児用製剤の有効性及び安全性が確認された。

AC-052-377 試験では、日本人小児 PAH 患者 6 例に対し、ボセンタン小児用製剤を 12 週間投与した。年齢は 1～13 歳（中央値：5.5 歳）、PAH の疾患分類は特発性 PAH が 4 例、遺伝性 PAH が 1 例、先天性心疾患に伴う PAH が 1 例、WHO FC は評価可能症例において、WHO FC II が 4 例であった。主要評価項目である投与 12 週時の PVRI のベースラインからの変化（平均 ± SD）は– 4.0 ± 258.6 dyn·sec·m^2/cm^5 であり、PVRI はわずかに低下した。WHO FC は治験期間中を通して悪化しなかった。また、発現した有害事象は成人と類似していた。本試験の結果から、ボセンタン小児用製剤の投与による日本人小児 PAH 患者に対する有効性及び安全性が示された。なお、AC-052-377 試験の継続試験である AC-052-378 試験には、AC-052-377 試験の 6 例すべてが継続して参加した。投与 24 週時に WHO FC 評価を行った 4 例全例で WHO FC II を維持しており、24 週時までの有害事象は成人と類似していた。本試験結果から、投与 24 週までの有効性、安全性が示された。

海外及び国内の小児 PAH 患者を対象とした臨床試験では、特発性 PAH（原発性 PH）、遺伝性 PAH（家族性 PAH）、先天性心疾患に伴う PAH 患者がボセンタンの投与を受けたが、WHO FC はほぼ全ての患者で維持又は改善することが示されており、PAH の疾患分類に関わらず、有効性が確認された。臨床試験では、これら以外に分類される PAH（薬物・毒物誘発性 PAH、結合組織病に伴う PAH、エイズウイルス感染症に伴う PAH、門脈肺高血圧症に伴う PAH 及び住血吸虫症に伴う PAH）を対象とした有効性及び安全性データはないが、米国心臓病学会ガイドラインの肺高血圧症の臨床分類[Simonneau 2013][肺高血圧症ガイドライン]の第 1 群自体が PAH という共通した疾患を分類したものであること、同ガイドラインでもボセンタン投与が推奨される対象疾患は第 1 群の PAH であることを踏まえ、本剤の効能・効果は肺高血圧症治療ガイドライン 2012 の第 1 群である「肺動脈性肺高血圧症」とした。しかし、海外及び国内の小児 PAH 患者を対象とした臨床試験では、第 1 群に分類されるすべての PAH の有効性・安全性データが得られていないため、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に「特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患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」と記載することとした。

また、小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験では、WHO FC I、WHO FC II 及び WHO FC III の PAH 患者に対する有効性及び安全性のデータが得られている。臨床試験では、WHO FC IV の小児 PAH 患者に対する本剤のデータは得られていないが、肺高血圧症治療ガイドライン 2012 では、WHO FC IV の患者に対する治療薬としてボセンタンが推奨され、海外の小児 PAH 治療ガイドライン[Ivy 2013]でも、WHO FC IV を含む高リスク PAH にボセンタン投与が推奨されている。

また、トラクリア®錠 62.5 mg では、WHO FC IV の PAH に対する適応を取得しており、市販後の 5100 例の特定使用成績調査では、15 歳未満の WHO FC IV の患者 148 例の使用経験があり、安全性データが集積されている。以上を踏まえ、小児 PAH に対する効能・効果に WHO FC による制限を加える必要はないと考えた。

しかし、国内外の臨床試験で検討された小児 PAH 患者の症例数が少ないこと、本剤の長期投与時の安全性情報は十分であるとはいえないこと等を考慮し、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に「小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。」を設定した。なお、PAH の治療にあたっては、最新のガイドラインを参考にすることが重要と考え、一般的な注意事項として、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に「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。」を設定した。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120 mg、1 日 240 mg とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 1 歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

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

ULN: 基準値上限

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

3.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。

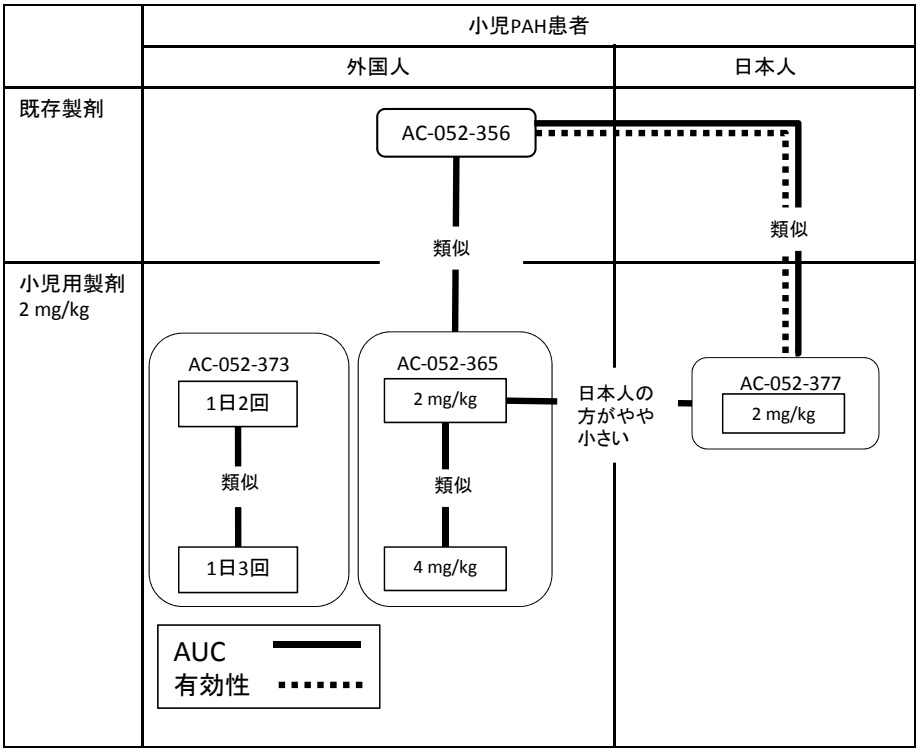
4.本剤とボセンタン水和物普通錠は生物学的に同等ではなく、本剤はボセンタン水和物普通錠と比較してバイオアベイラビリティが低いため、互換使用を行わないこと（本剤 64mg のボセンタン水和物普通錠 62.5mg に対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 0.82 及び 0.87）[「薬物動態」の項参照]。

5.ボセンタン水和物普通錠から本剤への切り替えや本剤からボセンタン水和物普通錠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。

1.8.3.2 設定根拠

小児 PAH 患者に対するボセンタンの用法･用量の検討に用いた臨床試験結果の比較を図 1 に示した。

図 1 小児患者に対するボセンタンの試験結果の比較



出典：モジュール 2.5 図 3

ボセンタンの小児 PAH 患者の肺血行動態に対する効果は、既存製剤を用いた AC-052-356 試験で確認されている（モジュール 2.7.3 第 2.1 項）。外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-356 試験では、体重換算での投与量ではなく、体重の一定区分ごとに設定した用量で成人患者と同様の投与スキームで投与した結果、PVRI はベースラインに比べ平均値 ± SD で 300 ± 537 dyn·sec·m^2/cm^5 低下した（P = 0.0026、nonparametric signed-rank test）。

外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験では小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で反復投与し、定常状態に達したときの未変化体の AUC_τ を AC-052-356 試験の結果と比較した。両試験で得られた AUC_τ はともにばらつきが大きかったものの、個々の患者の AUC の分布の大部分がオーバーラップしたものであり、両試験の曝露量に大きな違いはないと考えられた。したがって、ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で投与した場合にも AC-052-356 試験で得られた結果と同様に肺血行動態を改善し得ると考えられた。

上記の結果を基に、日本人小児 PAH 患者を対象に AC-052-377 試験を実施し、小児用製剤 1 回 2 mg/kg b.i.d.投与での有効性、PK、安全性及び忍容性を評価した。反復投与し定常状態に達したときの AUC_τ は、AC-052-365 試験及び AC-052-356 試験で得られた外国人小児 PAH 患者の曝露量と比べてやや小さかった。しかし肺血行動態パラメータは AC-052-356 試験と概ね同様の改善傾向

が認められ、日本人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を投与した場合にも十分に有効性が期待できると考えた。

一方、AC-052-373 試験で小児用製剤を b.i.d.又は t.i.d.投与したときの血漿中薬物濃度を比較したが、両者で違いはなく、1 日の投与回数を 2 回から 3 回に増やしても曝露量は増加しないことが確認された。また、AC-052-365 試験でボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で投与したときと 1 回 4 mg/kg b.i.d.で投与したときの PK パラメータに違いはなかったことから、小児 PAH 患者では 1 回 2 mg/kg b.i.d.の投与でボセンタンの曝露量はプラトーになると推察された。

以上のことから、ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回投与することが日本人 PAH 小児患者に対して推奨される用法・用量と考えられた。

なお、海外臨床試験（AC-052-373 試験）では、乳児にも小児用製剤の投与が行われており、乳児に対する有効性、安全性データが得られている。さらに、小児 PAH 患者に対する最大投与量は、成人に対する最大投与量（1 回 125 mg）を超えないよう、1 回 120 mg として小児用製剤の臨床試験が実施された。

以上の国内外の臨床試験結果から、本剤の用法・用量は「通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。」とした。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 1 歳未満の小児に対する注意事項について
国内外の臨床試験に組み入れられた 1 歳未満の小児 PAH 患者は少なく、有効性及び安全性データが十分でないことから設定した。

(2) 肝機能検査に対する注意事項について
小児 PAH を対象とした国内外の臨床試験結果からは、肝機能障害は成人よりも発現率が低いことが確認された。一方、ボセンタン投与により肝細胞からの胆汁酸塩排泄が競合的に阻害されることが知られており、ボセンタンによる肝機能障害発症を早期に予防するため、成人と同じ肝機能検査値のモニタリング基準を設けることとした。

(3) 本剤とトラクリア錠®（ボセンタン水和物普通錠）との互換使用について
本剤とボセンタン水和物普通錠の生物学的同等性試験（AC-052-116 試験）の結果、両製剤の生物学的同等性は示されておらず、本剤の曝露量がやや低くなること、また、小児 PAH 患者に対してより適した用量を投与する観点からも、小児 PAH 患者には本剤を使用することが望ましいことから、互換使用は避ける旨の注意喚起が必要と考え設定した。

(4) 本剤とトラクリア錠®（ボセンタン水和物普通錠）との切り替えについて
既承認の「トラクリア錠®62.5 mg」の添付文書には、参考情報として海外臨床試験（AC-052-356 試験）で用いられた小児 PAH 患者に対する用法・用量が記載されているが、体重区分が本剤

と異なっている。この参考情報を基に既にボセンタン水和物普通錠が投与されている小児PAH患者が本剤に切り替える場合、曝露量が変動する可能性がある。また、表示上ほぼ同含量のボセンタン水和物普通錠から本剤に切り替える場合であっても両製剤の生物学的同等性は示されていないことから、曝露量が変動する可能性がある。このため、切替え直後は特に慎重な観察が必要と考え、切り替え後の注意喚起を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は平成9年4月25日薬発第606号薬務局長通知「医療用医薬品の添付文書記載要領について」、同日薬発第607号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」及び同日薬安第59号薬務局安全課長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」に準拠し、本剤の国内、海外臨床試験成績及び毒性などの非臨床試験成績、欧米の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】及び【禁忌】	
【警告】 本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。 ［「用法･用量に関連する使用上の注意」の項参照］	トラクリア®錠62.5 mgの添付文書を参考に設定した。
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (2) 中等度あるいは重度の肝障害のある患者［肝障害を増悪させるおそれがある］ (3) シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ (4) グリベンクラミドを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ (5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者	トラクリア®錠62.5 mgの添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【使用上の注意】	
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 投与開始前の AST(GOT)、ALT(GPT)値のいずれか又は両方が基準値上限の 3 倍を超える患者［肝機能障害を増悪させるおそれがある］ (2) 低血圧の患者［血圧を一層低下させるおそれがある］ (3) ワルファリンを投与中の患者［本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ず INR 値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切な INR 値になるまでは 2 週に 1 回の検査が望ましい。「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］	トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2.重要な基本的注意 (1) 妊娠可能な女性においては、避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。［「禁忌」、「相互作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (2) 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも 1 ヵ月に 1 回実施すること。なお投与開始 3 ヵ月間は 2 週に 1 回の検査が望ましい。［「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照］ (3) 副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。［「慎重投与」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］ (4) 本剤の投与を少なくとも 8 週間行ったにも拘らず、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。 (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。	トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>3.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。</td><td>トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>[併用禁忌]（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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）</td><td>(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。</td><td>(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。</td></tr><tr><td>グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table></td><td>トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
[併用注意]（併用に注意すること） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 ワルファリン / 本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。 / 本剤の CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。 ケトコナゾール*、フルコナゾール / 本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。 / ケトコナゾールの CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。フルコナゾールの CYP2C9 及び CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 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)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。(2)本剤の CYP3A4 誘導作用により、Ca 拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 経口避妊薬 / 本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。 / 本剤の CYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。 グレープフルーツジュース / 本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。 / グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>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</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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）</td><td>本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。</td><td>両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。</td></tr>
<tr><td>PDE5 阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）</td><td>(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。</td><td>(1)両剤の薬理学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。</td></tr>
<tr><td>HIV 感染症治療薬（リトナビル等）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>4.副作用
国内の小児肺動脈性肺高血圧症患者（1～13 歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例 6 例中 1 例（16.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。

海外の小児肺動脈性肺高血圧症患者（0～11 歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例 100 例中 23 例（23.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉 4 例（4.0%）、腹痛 4 例（4.0%）、胸痛 3 例（3.0%）、潮紅 3 例（3.0%）、頭痛 3 例（3.0%）であった（申請時）。</td><td>国内小児臨床試験
AC-052-377 試験の安全性解析集団での因果関係を否定できない有害事象の発現割合を記載した（モジュール 2.7.4 第 2.1.2.2.4 項）。

海外小児臨床試験
小児用製剤を用いた臨床試験である AC-052-365 試験、AC-052-367 試験及び AC-052-373 試験の安全性解析集団（100 例）での因果関係を否定できない有害事象の発現割合を記載した（モジュール 2.7.4 第 2.1.2.2.3 項及び第 2.1.2.2.5 項）。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
(1) 重大な副作用 1) **重篤な肝機能障害**（1.3%[注1)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照] 2) **汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血**（頻度不明[注2)]）：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少）があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。［「重要な基本的注意」の項参照］ **3) 心不全、うっ血性心不全（頻度不明[注2)]）** 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。	（1）1）重篤な肝機能障害 成人を対象としたボセンタンの主要な海外臨床試験での安全性解析対象例 235 例のうち、重篤な肝機能障害は 3 例に発現し、小児を対象とした国内及び海外臨床試験での安全性解析対象例 138 例のうち、重篤な肝機能障害は 2 例に発現した。成人及び小児での肝機能障害の発現割合である 1.3%（5/373 例）を記載した。 その他の重大な副作用は、トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

(2) その他の副作用（国内及び海外データ）

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。

<table>
<tr><th></th><th>10%以上注 1)</th><th>10%未満注 1)</th><th>頻度不明注 2)</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>体位性めまい</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり、潮紅、血圧低下</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>悪心、嘔吐、下痢</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>皮膚炎、そう痒症、発疹</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>筋痛</td><td>背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>倦怠感</td><td>下肢浮腫、疲労</td><td>発熱、浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>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</td><td>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</td><td>血小板数減少、ビリルビン上昇</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td></td><td>体液貯留</td></tr>
</table>

注 1) 成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内及び海外臨床試験成績より算出した。
注 2) 自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。

</td><td>トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>

5.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］

</td><td>トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>

6.小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児及び新生児に対する使用経験がない。］

</td><td>小児 PAH 患者を対象とした臨床試験において、低出生体重児及び新生児に対する使用経験がないため設定した（モジュール 2.7.4 第 1.3 項）。</td></tr>
<tr><td>

7.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。

</td><td>トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
8.適用上の注意 (1) 薬剤交付時 1) 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報告されている］ 2) 本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されているため、PTP シートから取り出す際には、裏面の目印箇所から保護フィルムを剥がした後、ゆっくりと指の腹で錠剤を押し出すようにして取り出すよう指導すること。 (2) 分割後 本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、7 日以内に使用すること。 (3) 服用時 スプーン等に少量の水（錠剤を覆う程度の量）を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーン等に再度少量の水を加え服用すること。 可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。本剤の分散には、水以外を使用しないこと。	(1) 1)一般的な注意事項として設定した。 2)本剤の PTP シートは小児の誤飲防止用であり、薬剤の取り出し方が一般の PTP シートとは異なるため、情報提供が必要と考え設定した。 (2) 分割後の本剤の残片の取り扱いについて情報提供する必要があると考え設定した。なお、4 分割後の製剤は、25°C/60%及び 30°C/75%にて 7 日間安定である（モジュール 3.P.2.2.3 Table 4）。 (3) 本剤は分散錠であり、服用しやすいように少量の水に分散する必要があるため、服用時の注意事項として設定した（モジュール 2.7.1）。
9.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、ボセンタン水和物普通錠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。	(1) トラクリア®錠 62.5 mg 及び類薬の添付文書を参考に設定した。 (2) トラクリア®錠 62.5 mg の添付文書を参考に設定した。

1.8.5 引用文献

[Ivy 2013] Ivy D, Abman S, Barst R, Berger R, Bonnet D, Fleming T, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62: D117-26

[Simonneau 2013] Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al , Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013 ; 62 : D34-41

[肺高血圧症ガイドライン] 2011 年度合同研究班, 循環器病の診断と診療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）: 肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）, 2012

1.9 一般的名称に係る文書

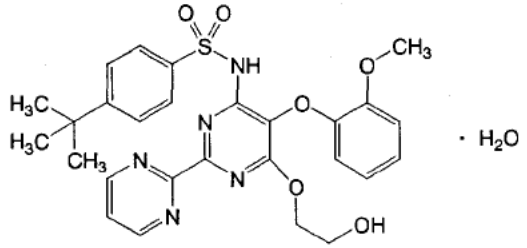
トラクリア錠 62.5mg の輸入承認申請時に報告済。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

トラクリア錠 62.5 mg における資料を次に示す。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	〔日本名〕 4-(1,1-ジメチルエチル)-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)ピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホン酸アミド　一水和物 〔英名〕 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide monohydrate
構造式	
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る）
用法・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 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 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体： 製剤：1 錠中ボセンタン 62.5mg（ボセンタン水和物として 64.54mg）
毒性	急性 概略の致死量(mg/kg)　経口 ラット♂　＞2000 ♀　＞2000 イヌ♂　＞2000 亜急性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4 週	強制経口	20，200，2000	20	一過性の下痢，軟便，一過性の鎮静，ビリルビン低下，チロキシン増加
ラット	4 週	混餌経口	200，600，1500	200	軟便，灰色便
イヌ	4 週	強制経口	500，1000	<500	ALT(GPT)・Al-P 上昇，嘔吐，胆管増生，肉芽腫

慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6 ヵ月	混餌経口	40，200，1000	200	狭窄呼吸音，体重増加抑制，鼻腔前部の杯細胞の肥大，過形成及び炎症性変化
イヌ	6 ヵ月	強制経口	10，60，400	60	Al-P 上昇，肝臓肥大，肝小葉周囲肝細胞肥大
イヌ	12 ヵ月	強制経口	60，180，500	60	コレステロール・胆汁酸・リン脂質減少，無機リン酸増加，胆嚢粘膜上皮の空胞形成増加，尿細管黄褐色色素増加，毛細胆管内黄褐色色素沈着

<table>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率　14／21＝66.7%　臨床検査異常発現率　10／21＝47.6%
副作用の種類　件数　臨床検査異常発現率　件数
頭痛　8　AST(GOT)上昇　8
倦怠感　4　ALT(GPT)上昇　8
筋痛　3　γ-GT(GTP)上昇　6
等　Al-P 上昇　4
ヘモグロビン減少　3
白血球減少　3
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ｱｸﾃﾘｵﾝ ﾌｧｰﾏｼｭｰﾃｨｶﾙｽﾞ ｼﾞｬﾊﾟﾝ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

【追加】
トラクリア小児用分散錠 32 mg における資料を次に示す。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>肺動脈性肺高血圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・含量</td><td>トラクリア小児用分散錠 32 mg（1 錠中にボセンタン水和物として 33.045 mg を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間（週）</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量 NOAEL（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>新生/幼若ラット(Wistar)</td><td>24日</td><td>経口</td><td>60, 300, 1500</td><td>算出せず</td><td>体重減少(60 mg/kg以上)
自発運動低下(60 mg/kg以上)</td></tr>
<tr><td>新生/幼若ラット(Wistar)</td><td>80日以上</td><td>経口</td><td>15, 45, 135</td><td>15*</td><td>体重増加抑制(45 mg/kg以上)
摂餌量抑制(135 mg/kg)
大腿骨長短縮(45 mg/kg以上)
心重量増加(45 mg/kg以上)
精巣/精巣上体重量減少、精子数減少(135 mg/kg)</td></tr>
</table>
* 無影響量(NOEL)
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内試験（観察期間 52 週間）から集計した。
<table>
<tr><td>副作用発現率　1/6
= 16.7%
主な副作用の種類　件数
血中リン増加　1</td><td>臨床検査異常発現率　2/6
= 33.3%
主な臨床検査異常の種類　件数
ヘモグロビン減少　1
ヘマトクリット減少　1
好中球減少　1</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧

第3部　品質に関する資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
3.2.P　製剤（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）							
3.2.P.1	製剤及び処方（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯(トラクリア、小児用分散錠 32 mg)							
3.2.P.2.1	製剤成分（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2　製剤(トラクリア、小児用分散錠 32 mg)							
3.2.P.2.2.1	製剤設計(トラクリア、小児用分散錠 32 mg)	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2.2	過量仕込み(トラクリア、小児用分散錠 32 mg)	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2.3	物理的化学的及び生物学的性質(トラクリア、小児用分散錠 32 mg)	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯(トラクリア、小児用分散錠 32 mg)	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系(トラクリア、小児用分散錠 32 mg)	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴(トラクリア、小児用分散錠 32 mg)	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性(トラクリア、小児用分散錠 32 mg)	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3　製造（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）							
3.2.P.3.1	製造者（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	製造処方（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（トラクリア、小児用分散錠 33 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（トラクリア、小児用分散錠 32 mg） [redacted]	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（トラクリア、小児用分散錠 32 mg） [redacted]	-	-	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.4	ロット分析（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）[redacted]	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（トラクリア、小児用分散錠 32 mg）[redacted]	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A　その他							
3.2.A.1	製造施設及び設備	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	添加剤	-	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.R　各極の要求資料							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
3.3　参考文献							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

第4部　非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	B-11.614 Study Report: Acute Hemodynamic Effects of Bosentan Infusions in Fetal Sheep with Chronic Intrauterine Pulmonary Hypertension	[redacted]	-	[redacted]	海外	社内資料(Report No. : T-11.614)	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.1.3　安全性薬理試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2　薬物動態試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3　毒性試験							
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4　がん原性試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4.1	T-10.181 Study Report: Bosentan: Dose Range-Finding Study for Effects in Neonatal/Juvenile Han Wistar Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料(Report No. : T-10.181)	参考
4.2.3.5.4.2	T-10.407 Study Report: Bosentan: Study for Effects in the Neonatal/Juvenile Han Wistar Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日−20[redacted]年[redacted]月[redacted]	[redacted]	海外	社内資料(Report No. : T-10.407)	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7　その他の毒性試験							

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.3　参考文献							
	Failure of postnatal adaptation of the pulmonary circulation after chronic intrauterine pulmonary hypertension in fetal lambs.	Abman SH, et al.	-	-	-	J Clin Invest. 1989;83:1849–58.	-
	Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric OxideResearch Group.	Clark RH, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2000; 342:469–74.	-
	Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry.	D'Alonzo GE, et al.	-	-	-	Ann Intern Med. 1991;115:343–9.	-
	Pulmonary vascular effects of nitric oxide-cGMP augmentation in a model of chronic pulmonary hypertension in fetal and neonatal sheep.	Deruelle P, et al.	-	-	-	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005;289:798–806.	-
	The diseases treated with ECMO: focus on PPHN.	Farrow KN, et al.	-	-	-	Semin Perinatol. 2005;29:8–14.	-
	Effects of oxygen and exogenous L-arginine on EDRF activity in fetal pulmonary circulation.	McQueston JA, et al.	-	-	-	Am J Physiol. 1993;264(3 Pt 2):H865–71.	-
	Increased immunoreactive endothelin-1 levels in persistent pulmonary hypertension of the newborn.	Rosenberg AA, et al.	-	-	-	J Pediatr. 1993;123:109–14.	-
	Endothelial alterations during inhaled NO in lambs with pulmonary hypertension: implications for rebound hypertension.	Ross GA, et al.	-	-	-	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2005;288: L27–L35.	-

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3　臨床試験報告書							
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
	AC-052-116: CLINICAL STUDY REPORT: Single-center, open-label, two-period, two-treatment, randomized, crossover study in healthy male subjects to compare the pharmacokinetics of the adult and pediatric formulations of bosentan	[redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	海外	社内資料（Document Number: D-10.253）	評価
5.3.1.3　In Vitro - In Vivoの関連を検討した試験報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	AC-052-356: FINAL STUDY REPORT: Pharmacokinetics and Tolerability of Tracleer™ (Bosentan) in Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Single and Multiple Oral Doses	[redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	海外	社内資料（Document Number: B-02.003）	評価
5.3.3.2.2	AC-052-365: FINAL STUDY REPORT: FUTURE 1: Pediatric FormUlation of bosenTan in pUlmonary arterial hypeRtEnsion: An open-label, multicenter study to assess the pharmacokinetics, tolerability, and safetyof a pediatric formulation of bosentan in children with idiopathic or familial pulmonary arterial hypertension	[redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	海外	社内資料（Document Number: D-07.041）	評価

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.3.2.3	AC-052-373: FINAL STUDY REPORT: FUTURE 3: PEDIATRIC FORMULATION OF BOSENTAN IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED MULTICENTER, MULTIPLE DOSE TRIAL TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, TOLERABILITY, SAFETY AND EFFICACY OF THE PEDIATRIC FORMULATION OF BOSENTAN TWO VERSUS THREE TIMES A DAY IN CHILDREN FROM 3 MONTHS TO LESS THAN 12 YEARS OF AGE WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION	[redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	海外	社内資料（Document Number: D-13.335）	評価
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	AC-052-367: FINAL STUDY REPORT: An open-label, long-term, safety, and tolerability extension study using the pediatric formulation of bosentan in the treatment of children with idiopathic or familial pulmonary arterial hypertension who completed FUTURE 1 (FUTURE 2: Pediatric FormUlation of bosenTan in pUlmonary arterial hypeRtEnsion)	[redacted], et al.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	海外	社内資料（Document Number: D-12.790）	評価
5.3.5.2.2	AC-052-377: 治験総括報告書: 小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するボセンタン小児用製剤の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する多施設共同、オープンラベル、第III 相試験	[redacted]ら	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社	国内	社内資料（文書番号： D-14.318）	評価
5.3.5.2.3	AC-052-378: 治験総括報告書: 小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するボセンタン小児用製剤の長期投与における有効性、安全性、忍容性を検討するAC-052-377 試験の継続、オープンラベル、第III 相試験	[redacted]ら	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社	国内	社内資料（文書番号： D-15.047）	評価

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2.4	AC-052-378: 治験総括報告書[観察期間：52 週間]: 小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するボセンタン小児用製剤の長期投与における有効性、安全性、忍容性を検討するAC-052-377 試験の継続、オープンラベル、第III 相試験	[redacted]ら	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社	国内	社内資料（文書番号： D-15.048）	評価
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.5.4　その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	AC-052-391: FINAL STUDY REPORT: FUTURE 4: PEDIATRIC FORMULATION OF BOSENTAN IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: EXPLORATORY, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, PROSPECTIVE STUDY TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND EFFICACY OF BOSENTAN AS ADD-ON THERAPY TO INHALED NITRIC OXIDE IN THE MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN	[redacted], et al.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	海外	社内資料（Document Number: D-14.017）	参考
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	トラクリア®錠62.5 mg 第12回安全性定期報告［調査対象期間：2013.5-2014.5]	-	-	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社	国内	社内資料	参考
5.3.6.2	20th PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT. ACTIVE SUBSTANCE(S):BOSENTAN.［調査対象期間：2013.11.20-2014.11.19]	-	-	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	海外	社内資料	参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	症例一覧表	-	-	-	-	-	参考
5.3.7.2	患者ごとの副作用一覧表	-	-	-	-	-	参考
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	-	-	-	-	-	参考
5.3.7.4	臨床検査値異常変動一覧表	-	-	-	-	-	参考
5.3.7.5	臨床検査値変動図	-	-	-	-	-	参考
5.4　参考文献							
	Review of management guidelines of pulmonary arterial hypertension in the pediatric population.	Banger H.	-	-	-	PVRI review. 2010; 2(3): 100-13.	-
	Bosentan in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension.	Beghetti M.	-	-	-	Curr Vasc Pharmacol. 2009;7(2):225–33.	-
	Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry.	D'Alonzo GE, et al.	-	-	-	Ann Intern Med. 1991; 115:343–9.	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	Mechanism of disease Pulmonary Arterial Hypertension.	Farber HW, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2004; 351:1655–65.	-
	The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of ESC and ERS, endorsed by the ISHLT Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.	Galiè N, et al.	-	-	-	European Heart J. 2009; 30: 2493–537.	-
	End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives.	Hoeper MM, et al.	-	-	-	J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):48S-55S.	-
	Treatment of Pulmonary arterial Hypertension.	Humbert M, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2004; 351:1425–36.	-
	Pediatric pulmonary hypertension.	Ivy DD, et al.	-	-	-	J Am Coll Cardiol. 2013;62(25):D117-26.	-
	Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis.	Kawut SM, et al.	-	-	-	Chest. 2003 ;123(2):344-50.	-
	Treating pulmonary hypertension in pediatrics.	Lador F, et al.	-	-	-	Expert Opin Pharmacother. 2015;16(5):711-26.	-
	Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011.	Lammers AE, et al.	-	-	-	Pulm Circ. 2011;1(2):280–5.	-
	Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.	McLaughlin VV, et al.	-	-	-	Chest. 2004 Jul;126:78-92S.	-
	Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.	Rubin LJ, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2002; 346(12):896–903.	-
	Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival.	Sandoval J, et al.	-	-	-	J Am Coll Cardiol. 1995; 25(2): 466-74.	-
	Bilateral Lung Transplantation for Pediatric Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension : A Multi-Center Experience.	Schaellibaum G, et al.	-	-	-	Pediatric Pulmonology 2011 ; 46 : 1121–7.	-
	Clinical classification of pulmonary hypertension.	Simonneau G, et al.	-	-	-	J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 5S-12S.	-
	Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension.	Simonneau G, et al.	-	-	-	J Am Coll Cardiol 2013 ; 62 : D34-41	-
	Pharmacokinetics of Bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with Pulmonary Arterial Hypertension.	Taguchi M, et al.	-	-	-	Drug Metab Pharmacokinet. 2011;26(3):280-7.	-
	Current Challenges in Pediatric Pulmonary Hypertension.	Takatsuki S, et al.	-	-	-	Semin Respir Crit Care Med. 2013 ; 34(5): 627–	-
	Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005.	van Loon RL, et al.	-	-	-	Circulation. 2011;124(16):1755-64.	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	Multiple-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in healthy male volunteers.	Weber C, et al..	-	-	-	J Clin Pharmacol. 1999;39(7):703-14.	-
	静注用フローラン®. 添付文書. 2015年3月改訂（第15版）	グラクソ・スミスクライン株式会社	-	-	-	-	-
	小児科領域における剤型変更・投与経路変更の注意点.	倉富未来ら	-	-	-	薬局. 2015; 66 (2): 84-8.	-
	小児の急性上気道感染症に対するcefdinir細粒およびcefcapene pivoxil 細粒の服薬性, 有効性および安全性.	佐藤吉壮ら	-	-	-	日本化学療法学会雑誌. 2007;55(4):268-73	-
	医薬品の薬事法上の小児適応と健康保険適用.	中川雅生ら	-	-	-	日本小児循環器学会雑誌. 2013; 29(3): 109-17.	-
	小児粉砕薬における医薬品含有量および損失の評価.	湧井宣行ら	-	-	-	医療薬学. 2011; 37(7): 425-30.	-
	循環器病の診断と診療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）	2011 年度合同研究班	-	-	-	肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）, 2012	-