

2025 年 11 月改訂（第 11 版）

日本標準商品分類番号

87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成（一部 2018 に準拠）

エンドセリン受容体拮抗薬

ボセンタン水和物錠

ボセンタン錠62.5mg「VTRS」

BOSENTAN Tablets

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1錠中 ボセンタン水和物 64.541mg（ボセンタンとして 62.5mg）
一 般 名	和名：ボセンタン水和物（JAN） 洋名：Bosentan Hydrate（JAN）、bosentan（INN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2016年 8月15日 薬価基準収載年月日：2022年 4月 1日 発 売 年 月 日：2016年12月 9日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販 売 元：ヴィアトリス製薬合同会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatrix-e-channel.com/

本 IF は 2025 年 11 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS 登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	10
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
7. 溶出性	11
8. 生物学的試験法	14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14
10. 製剤中の有効成分の定量法	14
11. 力価	14
12. 混入する可能性のある夾雑物	14
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14
14. その他	14
V. 治療に関する項目	15
1. 効能又は効果	15
2. 効能又は効果に関連する注意	15
3. 用法及び用量	15
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 血中濃度の推移・測定法	21
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 吸収	25
4. 分布	25
5. 代謝	25
6. 排泄	26

7. トランスポーターに関する情報.....	26
8. 透析等による除去率.....	26
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
1. 警告内容とその理由.....	27
2. 禁忌内容とその理由.....	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	27
5. 重要な基本的注意とその理由.....	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	28
7. 相互作用.....	30
8. 副作用.....	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	35
10. 過量投与.....	35
11. 適用上の注意.....	36
12. その他の注意.....	36
IX. 非臨床試験に関する項目	37
1. 薬理試験.....	37
2. 毒性試験.....	37
X. 管理的事項に関する項目	38
1. 規制区分.....	38
2. 有効期間又は使用期限.....	38
3. 貯法・保存条件.....	38
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	38
5. 承認条件等.....	38
6. 包装.....	38
7. 容器の材質.....	39
8. 同一成分・同効薬.....	39
9. 国際誕生年月日.....	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	39
11. 薬価基準収載年月日.....	39
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	39
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	39
14. 再審査期間.....	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	39
16. 各種コード.....	40
17. 保険給付上の注意.....	40
XI. 文献.....	41
1. 引用文献.....	41
2. その他の参考文献.....	42
XII. 参考資料.....	43
1. 主な外国での発売状況.....	43
2. 海外における臨床支援情報.....	43
XIII. 備考	44
その他の関連資料.....	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボセンタンは、エンドセリン ET_A 及び ET_B 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（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」の項を参照）。ボセンタン錠 62.5mg「ファイザー」は、後発医薬品として開発が企画され、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 8 月に肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）を効能・効果として承認を得た製剤である。

2022 年 4 月、ファイザー株式会社からマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管したため、販売名をボセンタン錠 62.5mg「V T R S」に変更した。

2. 製品の治療学的特性

1. 経口投与可能な非選択的エンドセリン受容体拮抗薬

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し、 $ET-1$ 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。 $ET-1$ の働きを抑えることにより肺血行動態を改善し、肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）に効果を示す。

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」の項を参照）

2. ボセンタンの重大な副作用として、重篤な肝機能障害、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、心不全、うっ血性心不全が報告されている。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. 副作用」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み

- 1) 包装（小函、PTP シート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている^{1) ~3)}。
- 2) 小函の GS-1 コードには、変動情報（製造番号・使用期限）を付加している。
- 3) PTP 包装の小函の開封口に、「開封済」表示を採用。
- 4) 小函に製品情報カードの機能を付加している。
- 5) 規格取り違えを防ぐ試みとして、単一規格のみの製剤では、記載含量を▲▼で囲んでいる。
- 6) PTP シートのデザインを工夫することで識別性を高めている。
- 7) 錠剤の両面に、「成分名（カタカナ）」や会社名などを印字することにより識別性を高めている。

*「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用 推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

<参考>

平成 29 年 12 月 21 日付で、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より「承認条件」を満たすものと判断し、当該条件に係る記載を添付文書から削除して差し支えないとの連絡を受け、付された以下の承認条件は解除された。

【承認条件】（解除済み）

本剤の安全性及び有効性を調査すると共に、集積された結果については定期的に報告すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」

(2) 洋名

BOSENTAN Tablets

(3) 名称の由来

有効成分であるボセンタンに剤形、含量及び「V T R S」を付した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ボセンタン水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

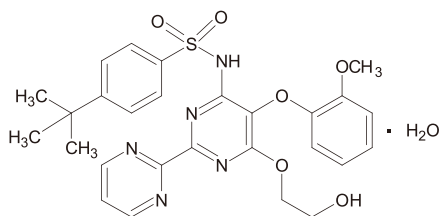
Bosentan Hydrate（JAN）

bosentan（INN）

(3) ステム

エンドセリン受容体拮抗薬：-entan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₂₉N₅O₆S $\cdot$ H₂O

分子量：569.63

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

147536-97-8 (Bosentan)

157212-55-0 (Bosentan Hydrate)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

アセトンにやや溶けやすく、メタノール又は 2-プロパノールに溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」				白色～灰白色 フィルムコーティング錠
	直径 6.1mm	厚さ 3.2mm	重量 86mg	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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

(2) 添加物

トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、タルク

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験⁴⁾

試験条件：25±2℃、60±5%RH

包装形態：PTP 包装

項目及び規格		開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状（白色～灰白色のフィルムコーティング錠）		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	HPLC(参考)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	UV	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分（8.0%以下）（%）（参考）		4.40 ～4.88	4.39 ～4.92	4.52 ～5.01	5.26 ～5.49	4.87 ～5.01	5.33 ～5.57	5.02 ～5.36	4.62 ～5.39
溶出試験*	90 分間の溶出率が 80%以上 ポリソルベート 80 1g に溶出試験第 2 液を加えて 10L とした液 900mL 50rpm	86.9 ～97.5	82.7 ～97.5	85.8 ～94.8	86.7 ～92.6	84.2 ～96.1	87.9 ～99.6	87.0 ～96.6	88.5 ～99.0
製剤均一性試験**		適合	—	—	—	適合	—	—	適合
定量試験（95.0～105.0%）（%）		98.6 ～102.0	97.7 ～100.9	98.5 ～101.2	100.6 ～102.8	100.6 ～102.0	97.9 ～99.0	98.6 ～100.9	99.0 ～101.3
純度試験（参考）	個々の類縁物質：0.2%以下（%）	ND	ND	ND	ND ～0.054	ND	ND	ND	ND
	類縁物質の合計：1.0%以下（%）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND：検出せず、—：測定せず

各ロット n=3

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、36 ヶ月）の結果、ボセンタン錠 62.5mg「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

加速試験⁵⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

包装形態：PTP 包装（アルミピロー）

項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状（白色～灰白色のフィルムコーティング錠）		適合	適合	適合	適合
確認試験	HPLC	適合	適合	適合	適合
	UV	適合	適合	適合	適合
水分（8.0%以下）（%）		4.40 ～4.88	5.12 ～5.33	5.77 ～6.30	5.62 ～6.13
溶出試験*	30 分間の溶出率が 70%以上 1%ラウリル硫酸ナトリウム 溶液 900mL（%）	87.7 ～100.1	90.3 ～101.0	91.2 ～101.4	94.9 ～103.8
	90 分間の溶出率が 80%以上 ポリソルベート 80 1g に 溶出試験第 2 液を加えて 10L とした液 900mL（%）	86.9 ～97.5	—	—	86.6 ～95.1
製剤均一性試験**		適合	—	—	適合
定量試験（95.0～105.0%）（%）		98.6 ～102.0	99.2 ～101.8	98.3 ～101.8	98.0 ～103.6
純度試験	個々の類縁物質：0.2%以下 （%）	ND	ND	ND	ND ～0.046
	類縁物質の合計：1.0%以下 （%）	0.026 ^a ～0.047 ^a	0.030 ^a ～0.044 ^a	0.031 ^a ～0.037 ^a	ND ^b ～0.046 ^b

ND：検出せず、—：測定せず

各ロット n=3

a：類縁物質の総量＝個々の類縁物質の合計＋既知の類縁物質の合計

*：各ロット n=6×3

b：類縁物質の総量＝個々の類縁物質の合計

**：各ロット n=10×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、ボセンタン錠 62.5mg「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

無包装状態の安定性⁶⁾

試験条件：①温度（1）：50℃（遮光瓶・密閉）

②温度（2）：40℃（遮光瓶・密閉）

③湿度：30℃／75%RH（遮光・シャーレ開放）

④光：2000lx（総照射量 134 万 lx・hr、シャーレ開放）

測定時期：①、④開始時、2、4 週間後

②、③開始時、2、4、8、12 週間後

試験項目：性状、含量、溶出性、硬度

試験回数：性状 3 回、含量 3 回、溶出性 1 回（6 ベッセル）、硬度 5 回

①温度に対する安定性試験（1）[50℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
性状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠
含量（%） [残存率（%）]	97.7 [100.0]	98.8 [101.1]	100.1 [102.5]
溶出性（%） [最小－最大（%）]	90.7 [89.0-93.6]		
硬度（kgf） [最小－最大（kgf）]	7.9 [6.4-9.7]		
		7.8 [5.9-9.2]	8.1 [7.6-8.6]

②温度に対する安定性試験（2）[40℃]

測定項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
含量（%） [残存率（%）]	97.7 [100.0]	100.2 [102.6]	100.1 [102.5]	97.4 [99.7]	99.6 [101.9]
溶出性（%） [最小－最大（%）]	90.7 [89.0-93.6]			92.3 [86.0-100.3]	90.3 [88.5-92.5]
硬度（kgf） [最小－最大（kgf）]	7.9 [6.4-9.7]			8.1 [7.4-9.3]	7.8 [7.3-8.2]
		8.3 [6.6-10.0]	7.4 [6.9-7.9]		

③湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
含量 (%)	97.7	100.6	101.6	98.7	100.8
[残存率 (%)]	[100.0]	[103.0]	[104.0]	[101.0]	[103.2]
溶出性 (%)	90.7		87.5	88.7	89.8
[最小-最大 (%)]	[89.0-93.6]		[86.0-90.9]	[87.3-91.8]	[89.3-90.2]
硬度 (kgf)	7.9	7.0	7.4	7.9	7.4
[最小-最大 (kgf)]	[6.4-9.7]	[6.6-7.2]	[6.9-8.4]	[7.4-8.6]	[6.8-8.6]

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
性状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠
含量 (%)	97.7	99.8	101.2
[残存率 (%)]	[100.0]	[102.1]	[103.6]
溶出性 (%)	90.7		92.9
[最小-最大 (%)]	[89.0-93.6]		[89.3-96.5]
硬度 (kgf)	7.9	7.0	7.1
[最小-最大 (kgf)]	[6.4-9.7]	[6.0-8.1]	[6.6-7.5]

※本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

溶出挙動⁷⁾

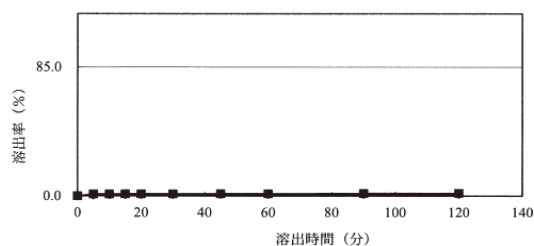
ボセンタン錠 62.5mg「V T R S」と標準品との生物学的同等性を評価するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験を行った結果、ボセンタン錠 62.5mg「V T R S」と標準品の溶出挙動は類似していると判断した。

試験条件

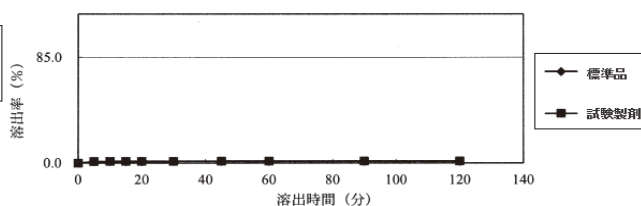
試験法	試験液	ポリソルベート 80	回転数	試験液量	試験液の温度
パドル法	溶出試験第 1 液 pH4.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) 溶出試験第 2 液 水	0%	50rpm	900mL	37±0.5℃
	溶出試験第 1 液 pH4.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) 溶出試験第 2 液	0.01%			
	溶出試験第 2 液		100rpm		

n=12

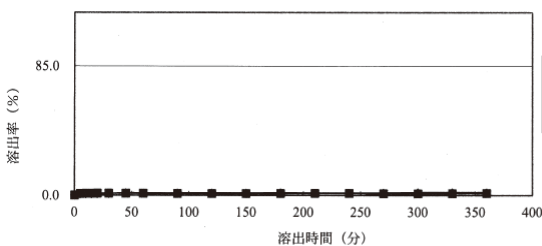
0%ポリソルベート 80
溶出試験第 1 液 (50rpm)



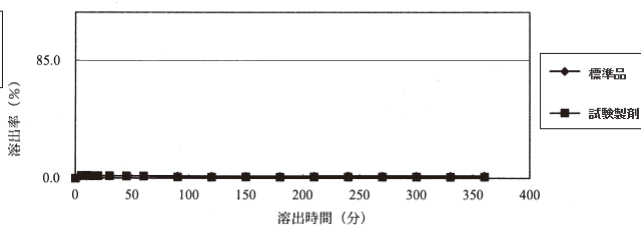
0.01%ポリソルベート 80
溶出試験第 1 液 (50rpm)



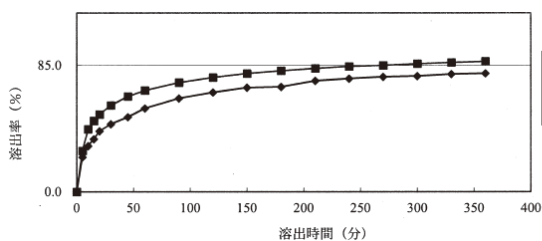
0%ポリソルベート 80
pH4.0 (50rpm)



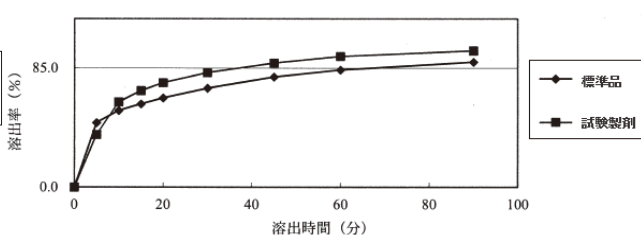
0.01%ポリソルベート 80
pH4.0 (50rpm)



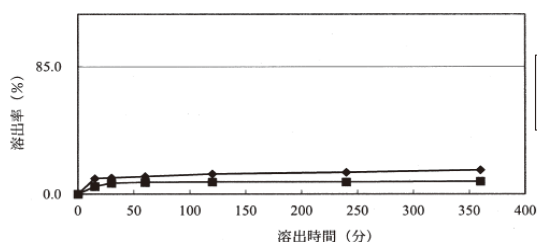
0%ポリソルベート 80
溶出試験第 2 液 (50rpm)



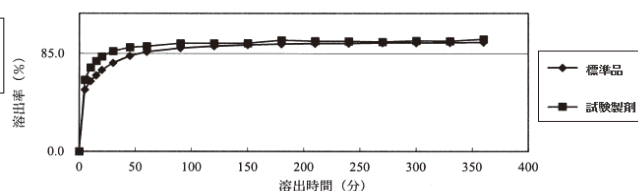
0.01%ポリソルベート 80
溶出試験第 2 液 (50rpm)



0%ポリソルベート 80
水 (50rpm)



0.01%ポリソルベート 80
溶出試験第2液 (100rpm)



溶出試験第1液 (50rpm)

薬剤	溶出率 (%)								
	5分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分	120分
0%ポリソルベート 80									
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」	1.2 ±0.2	1.2 ±0.1	1.3 ±0.2	1.3 ±0.1	1.4 ±0.1	1.4 ±0.1	1.5 ±0.0	1.7 ±0.0	1.8 ±0.2
標準品	0.6 ±0.2	0.7 ±0.3	0.7 ±0.3	0.8 ±0.3	0.9 ±0.4	1.0 ±0.2	1.1 ±0.3	1.1 ±0.3	1.2 ±0.3
0.01%ポリソルベート 80									
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」	1.4 ±0.2	1.5 ±0.0	1.6 ±0.1	1.5 ±0.1	1.6 ±0.1	1.6 ±0.1	1.6 ±0.0	1.6 ±0.0	1.7 ±0.1
標準品	1.3 ±0.1	1.4 ±0.2	1.4 ±0.2	1.4 ±0.2	1.5 ±0.3	1.5 ±0.2	1.5 ±0.2	1.5 ±0.2	1.5 ±0.2

平均値±標準偏差 n=12

pH4.0 (50rpm)

薬剤	溶出率 (%)																
	5分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分	120分	150分	180分	210分	240分	270分	300分	330分	360分
0%ポリソルベート 80																	
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」	1.0 ±0.2	1.1 ±0.1	1.2 ±0.3	1.3 ±0.3	1.3 ±0.2	1.3 ±0.2	1.2 ±0.2	1.1 ±0.2	1.1 ±0.1	1.2 ±0.1	1.2 ±0.1	1.3 ±0.1	1.5 ±0.2	1.1 ±0.1	1.2 ±0.0	1.2 ±0.1	1.4 ±0.2
標準品	0.8 ±0.2	0.9 ±0.2	0.9 ±0.2	1.0 ±0.2	1.1 ±0.1	1.6 ±0.7	1.4 ±0.4	1.5 ±0.2	1.5 ±0.2	1.5 ±0.1	1.7 ±0.5	1.5 ±0.2	1.5 ±0.2	1.7 ±0.5	1.9 ±0.8	1.9 ±0.6	2.0 ±0.6
0.01%ポリソルベート 80																	
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」	1.9 ±0.8	2.0 ±1.1	1.8 ±0.6	1.8 ±0.7	1.7 ±0.8	1.7 ±0.8	1.6 ±0.8	1.0 ±0.3	1.0 ±0.2	1.1 ±0.1	0.9 ±0.3	1.1 ±0.1	1.0 ±0.2	1.1 ±0.1	1.1 ±0.2	1.0 ±0.2	1.1 ±0.2
標準品	1.5 ±0.2	1.5 ±0.1	1.6 ±0.1	1.6 ±0.1	1.7 ±0.2	1.6 ±0.2	1.6 ±0.3	1.6 ±0.4	1.5 ±0.2	1.5 ±0.2	1.5 ±0.2	1.6 ±0.2	1.8 ±0.3	1.6 ±0.3	1.6 ±0.2	1.6 ±0.1	1.7 ±0.1

平均値±標準偏差 n=12

溶出試験第2液 (50rpm)

薬剤	溶出率 (%)																
	5分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分	120分	150分	180分	210分	240分	270分	300分	330分	360分
0%ポリソルベート 80																	
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」	27.6 ±3.5	42.1 ±2.5	47.7 ±2.2	52.0 ±2.0	58.1 ±1.8	64.1 ±1.5	68.1 ±1.4	73.4 ±1.5	76.8 ±1.4	79.5 ±1.3	81.3 ±1.2	83.0 ±1.2	84.2 ±1.0	84.9 ±1.3	86.1 ±1.1	86.9 ±1.3	87.7 ±1.3
標準品	23.5 ±2.6	30.9 ±3.8	35.5 ±4.3	40.9 ±1.7	45.6 ±2.7	50.3 ±1.6	56.2 ±2.3	62.8 ±2.3	66.9 ±2.4	70.0 ±2.0	70.6 ±2.2	74.7 ±2.1	76.1 ±2.1	77.2 ±2.2	77.8 ±2.1	79.2 ±2.4	79.6 ±2.0
0.01%ポリソルベート 80																	
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」	37.5 ±3.8	60.8 ±2.0	68.9 ±1.6	74.6 ±1.3	81.7 ±1.6	88.6 ±1.9	93.4 ±1.9	97.4 ±2.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
標準品	46.1 ±2.5	54.8 ±2.4	59.5 ±2.1	63.8 ±2.2	70.7 ±1.8	78.7 ±1.2	83.7 ±1.1	89.4 ±1.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—

平均値±標準偏差 n=12

水 (50rpm)

薬剤	溶出率 (%)					
	15分	30分	60分	120分	240分	360分
0%ポリソルベート 80						
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」	5.1 ±1.3	7.3 ±0.2	7.8 ±0.5	8.0 ±0.6	8.1 ±1.2	8.5 ±1.3
標準品	10.4 ±1.5	10.9 ±1.5	11.8 ±1.4	13.5 ±1.4	14.6 ±1.5	16.3 ±1.5

平均値±標準偏差 n=12

溶出試験第2液 (100rpm)

薬剤	溶出率 (%)																
	5分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分	120分	150分	180分	210分	240分	270分	300分	330分	360分
0.01%ポリソルベート 80																	
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」	62.0 ±2.8	72.7 ±0.6	78.5 ±1.0	82.4 ±1.4	87.0 ±2.6	90.4 ±3.4	91.3 ±2.8	94.0 ±3.7	93.9 ±2.7	94.0 ±2.2	96.6 ±2.7	95.8 ±2.1	95.7 ±1.8	95.3 ±1.9	96.2 ±1.9	95.8 ±2.2	97.5 ±1.8
標準品	53.4 ±1.8	60.9 ±1.0	65.9 ±1.0	70.6 ±1.1	76.8 ±0.9	83.0 ±1.1	86.5 ±1.2	89.8 ±1.0	91.4 ±1.3	92.5 ±1.3	93.3 ±1.5	93.8 ±1.4	93.9 ±1.3	94.4 ±1.3	94.3 ±1.4	94.5 ±1.4	94.8 ±1.3

平均値±標準偏差 n=12

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。

5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

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

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

ULN：基準値上限

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

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

7.3 体重 40kg 未満の患者では忍容性を考慮し、投与 5 週目以降もボセンタンとして 1 回 62.5mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与することを考慮するなど、増量は慎重に検討すること。

7.4 本剤とボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）は生物学的に同等ではなく、ボセンタン水和物分散錠は本剤と比較してバイオアベイラビリティが低いため、互換使用を行わないこと（ボセンタン水和物分散錠 64mg の本剤 62.5mg に対する $C_{\max}$ 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 0.82 及び 0.87）。[16.1.1 参照]

7.5 本剤からボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）への切り替えやボセンタン水和物分散錠から本剤への切り替えを行う場合、曝露量が変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相試験（WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ）^{8)、9)}

WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣの原発性肺高血圧症患者あるいは強皮症に合併する肺高血圧症患者を対象とし、運動耐容能、肺血行動態、呼吸困難指数、WHO 機能分類に対する効果及び安全性を検討するためプラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した（n=32）。その結果、ボセンタン水和物錠 125mg 1日2回投与はプラセボに比べ、原発性肺高血圧症及び強皮症に合併する肺高血圧症患者の6分間歩行試験による歩行距離及び肺血行動態を有意に改善した。また、臨床症状の悪化、呼吸困難指数及びWHO 機能分類によって評価した臨床症状についても、ボセンタン水和物錠による改善が認められた。

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

②海外第Ⅲ相試験（WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ）^{10)、11)}

WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した（n=213）。本試験において、用量相関効果を探索するために125mg 1日2回の比較群に加え、高用量群（250mg1日2回投与）を設定した。

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

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

③海外第Ⅲ相試験（WHO 機能分類クラスⅡ）¹²⁾

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

安全性解析対象例93例中、主な有害事象は、肝機能検査異常7例（8%）、末梢性浮腫6例（6%）及び頭痛4例（4%）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

1) 国内第Ⅲ相試験（WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ）^{13)、14)}

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

その結果、海外で認められた主要評価項目である肺血行動態及び 6 分間歩行試験において、ボセンタン水和物錠 125mg 1 日 2 回投与で投与前と 12 週後の間に有意な改善が認められ、また、身体活動能力指数の有意な改善及び WHO 機能分類の重症度の有意な改善が認められた。安全性解析対象例 21 例中 14 件（66.7%）35 件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 8 件（38.1%）、倦怠感 4 件（19.0%）、筋痛 3 件（14.3%）であった。また、21 例中 10 例（47.6%）47 件に臨床検査値異常が認められた。主な臨床検査値異常は、AST 上昇及び ALT 上昇がそれぞれ 8 件（38.1%）、 γ -GT（GTP）上昇が 6 件（28.6%）、ヘモグロビン減少及び白血球数減少がそれぞれ 3 件（14.3%）であった。

2) 国内第Ⅲ相試験（WHO 機能分類クラスⅡ）¹⁵⁾

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アンブリセンタン、マシテンタン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁶⁾

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血管収縮の阻害¹⁷⁾

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トキシン $S6_c$ 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^{18)、19)}

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^{20) ~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。ボセンタンはヒト伏在静脈の組織培養系において、血管内膜過形成を抑制した。また、ボセンタンはヒト血管において、アセチルコリンによる血管拡張作用を増強した。また別のモデルでは、ボセンタンは一酸化窒素合成酵素阻害剤により誘発した昇圧を抑制した。

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⁾

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、心内膜下の間質コラーゲン及び血管周囲のコラーゲン量を低下させた。

③肺線維症動物モデル²⁴⁾

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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間²⁷⁾

3.4±1.0 (hr)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人 10 例にボセンタンとして 62.5mg 又は 125mg を食後単回経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、すみやかに上昇し、投与後 3-4 時間で C_{max} に達した。薬物動態パラメータは下表のとおりである²⁸⁾。

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

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
62.5mg (n=10)	772 (619, 964)	3721 (3182, 4351)	4.3 (3.7, 5.0)
125mg (n=10)	1922 (1364, 2710)	7996 (6695, 9550)	3.6 (3.0, 4.3)

数値は幾何平均値 (95%信頼区間)

健康成人 16 例にボセンタン水和物錠 62.5mg 又はボセンタン水和物分散錠 (小児用製剤) 64mg (32mg 錠を 2 錠) を空腹時に単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである。また、ボセンタン水和物分散錠の薬物動態パラメータのボセンタン水和物錠に対する幾何平均比は、 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²⁹⁾ (外国人データ)。(「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照)

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

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

数値は幾何平均値 (95%信頼区間)

t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

2) 反復投与

健康成人 12 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回 7.5 日間経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、投与後 3.0 時間（中央値、最小値-最大値：1.0-4.0）で $C_{\max}$ 1212ng/mL（95%信頼区間：940-1564）に達した。また、 AUC_{0-12} は 4640ng・h/mL（95%信頼区間：3641-5914）、血漿中濃度半減期は 5.6 時間（95%信頼区間：4.6-6.9）であった。反復投与においては、投与開始初期に酵素誘導が誘発され、ボセンタンのトラフ濃度は減少するが、投与開始 5 日目に定常状態に達した³⁰⁾。

WHO 機能分類クラスⅡ又はⅢの肺動脈性肺高血圧症患者 6 例にボセンタン 1 回 125mg を 1 日 2 回 2 週間以上反復経口投与した患者にボセンタン 125mg を投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである^{31)、32)}。

肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタン 125mg 投与時の薬物動態パラメータ

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

数値は幾何平均値（95%信頼区間）

$t_{\max}$ は中央値（最小値-最大値）

WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者 13 例にボセンタンとして 62.5mg 1 日 2 回を 4 週間経口反復投与後、引き続き 125mg 1 日 2 回に増量して 4 週間経口反復投与後のボセンタンの薬物動態パラメータは下表のとおりである^{33)、34)}（外国人データ）。

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

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

数値は算術平均値（95%信頼区間）

$t_{\max}$ は中央値（最小値-最大値）

3) 生物学的同等性試験²⁷⁾

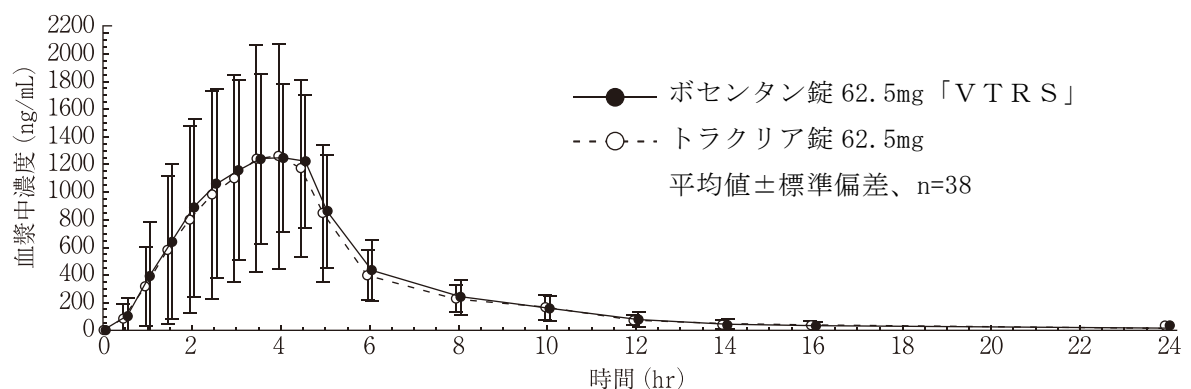
ボセンタン錠 62.5mg「V T R S」とトラクリア錠 62.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ボセンタンとして 62.5mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中ボセンタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{\max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

血漿中ボセンタンの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ					
		AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	kel (/hr)	T _{1/2} (hr)	MRT ₀₋₂₄ (hr)	MRT _∞ (hr)
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」	1 錠 (62.5mg)	6471.6 ±2276.6	1550.1 ±546.5	6566.5 ±2284.9	3.4 ±1.0	0.26749 ±0.08982	3.26 ±2.51	4.99 ±1.13	5.42 ±1.70
トラクリア 62.5mg	1 錠 (62.5mg)	6213.7 ±2816.5	1518.8 ±835.1	6355.5 ±2808.9	3.6 ±1.1	0.23435 ±0.07769	3.46 ±1.80	5.24 ±1.15	5.61 ±1.50

(平均値±標準偏差、n=38)

血漿中ボセンタンの濃度推移



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

4) 高齢者での体内動態

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

5) 肝機能障害患者における体内動態³⁵⁾

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

6) 腎機能障害患者における体内動態³⁶⁾

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-∞} は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった (外国人データ)。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響³⁷⁾

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

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「7. 相互作用」の項を参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数²⁷⁾

0.26749 ± 0.08982 (/hr)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率³⁸⁾

ボセンタンの平衡透析法による *in vitro* における血漿蛋白との結合率（n=28）は、0.211～21.9 μ g/mL の濃度範囲で約 98% であった。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

動物実験で催奇形性が報告されている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ボセンタンは主に肝臓で代謝され、その代謝物のほとんどが胆汁（糞）中に代謝物の形で排泄された。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種^{39)、40)}

本剤はヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、CYP2C9 及び CYP3A4 によって代謝され、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対し弱い阻害活性を示し、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導した。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「7. 相互作用」の項を参照）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率⁴¹⁾

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

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。[1.、7.1、7.2、9.3.1、9.3.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[9.1.2、10.2、16.7.3、16.7.5 参照]
- 8.3 ヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.4 本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。
- 8.5 本剤の投与を少なくとも8週間（目標投与量に達してから最低4週間投与）行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

血圧を一層低下させるおそれがある。

9.1.2 ワルファリンを投与中の患者

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

9.1.3 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者

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

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度あるいは重度の肝障害のある患者

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

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

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

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(7) 小児等

9.7 小児等

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

9.7.2 小児等へボセンタンを投与する場合には、ボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）の電子添文を参照すること。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

〈解説〉

①シクロスポリン^{42)、43)}

健康成人にボセンタン 500mg 含有懸濁液を 1 日 2 回 7.5 日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が 200～250ng/mL で安定するように 1 日 2 回 7.0 日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投与後のボセンタンのトラフ濃度は約 30 倍、定常状態では約 3～4 倍に上昇した（各 n=8）。また、シクロスポリンの AUC₀₋₁₂ はシクロスポリン単独投与時（n=9）と比較してボセンタン併用時（n=8）には平均 49%減少した（外国人データ）。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「2. 禁忌内容とその理由」の項を参照）

②グリベンクラミド⁴⁴⁾、⁴⁵⁾

健康成人 12 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回 9.5 日間反復投与し、6～10 日目の 4.5 日間についてグリベンクラミドとして 2.5mg を 1 日 2 回で併用投与した時、グリベンクラミドの C_{max} 及び AUC_{0-12} は単独投与時に比較してそれぞれ 22%及び 40%有意に減少した。また、ボセンタンの C_{max} 、 AUC_{0-12} は単独投与時に比べ、それぞれ 24%及び 29%減少した（外国人データ）。
（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「2. 禁忌内容とその理由」の項を参照）

(2) 併用注意とその理由

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬 [16.7.7 参照]	経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、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）	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（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル） [16.7.8 参照]	(1) 血圧低下を助長するおそれがある。 (2) PDE5 阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3) シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1) 両剤の薬理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。

注）経口剤、注射剤は国内未発売

〈解説〉

①ワルファリン^{46)、47)}

健康成人 12 例にボセンタンとして 500mg 又はプラセボを 1 日 2 回 10 日間投与し、6 日目の朝のみ、ワルファリン 26mg を単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して（ボセンタン併用時は）R-ワルファリンと S-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ平均 38% 及び 29% 減少した。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用例のうち 1 例に INR 値の低下が認められ、ボセンタン中止時に INR 値の上昇が認められた（外国人データ）。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項を参照）

②ケトコナゾール⁴⁸⁾

健康成人 10 例にボセンタンとして 62.5mg を 1 日 2 回及びケトコナゾール 200mg 1 日 1 回を 5.5 日間併用にて反復投与した時、ボセンタンの AUC_{0-12} 及び C_{max} はボセンタン単独投与時に比較して、約 2 倍に増加した（外国人データ）。

③シンバスタチン⁴⁹⁾

健康成人 9 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回 5.5 日間とシンバスタチンとして 40mg を 1 日 1 回 6 日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物 β -ヒドロキシ酸シンバスタチンの AUC_{0-12} をそれぞれ 34% 及び 46% 減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった（外国人データ）。「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の「5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照）

④リファンピシン⁵⁰⁾

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

⑤経口避妊薬⁵¹⁾

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

⑥シルデナフィルクエン酸塩⁵²⁾

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

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な肝機能障害（1.3%）

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

11.1.2 自己免疫性肝炎（頻度不明）

本剤の投与開始数ヵ月から数年後にあらわれることがある。[1.、7.1、7.2、8.1 参照]

11.1.3 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（頻度不明）

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少）があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 心不全、うっ血性心不全（頻度不明）

心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GT (GTP) 上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	ALP 上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
代謝及び栄養障害			体液貯留

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 症状
外国において、健康男性にボセンタン 2400mg を単回経口投与した時、主な有害事象は、軽度から中等度の頭痛であった。市販後において、ボセンタン 10000mg を投与された 1 例の男性患者では、悪心、嘔吐、低血圧、浮動性めまい、発汗、霧視が発現したが、24 時間の血圧管理の下、回復した。
13.2 処置
ボセンタンは血漿タンパクとの親和性が高く、透析により除去できないと考えられる。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. (5) 妊婦」及び「12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項を参照

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ボセンタン水和物 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年

(「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」の項を参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

「V. 治療に関する項目」の「5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」の項参照

6. 包装

60 錠 [10 錠 (PTP) ×6]

7. 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン、アルミ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：トラクリア錠 62.5mg・小児用分散錠 32mg（ヤンセンファーマ株式会社）

同 効 薬：アンブリセンタン、マシテンタン、エボプロステノールナトリウム、ベラプロストナトリウム、トレプロスチニル、イロプロスト、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2016 年 8 月 15 日

承認番号：22800AMX00561

11. 薬価基準収載年月日

2022 年 4 月 1 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」	125123403	統一名：2190026F1014 個 別：2190026F1103	統一名：622692200 個 別：622512303

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中野 泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（1）
—明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：25, 2009
- 2) 新井 哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（2）
—低視力状態での可視性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：29, 2009
- 3) 山本 亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（3）
—低コントラスト状態での可視性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：33, 2009
- 4) 社内資料：安定性試験（長期保存試験）（ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」）
- 5) 社内資料：安定性試験（加速試験）（ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」）
- 6) 社内資料：無包装状態の安定性（ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」）
- 7) 社内資料：溶出試験（ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」）
- 8) Channick R, et al. : Lancet. 2001 ; 358 : 1119-1123
- 9) 海外第Ⅲ相試験（トラクリア錠：2005. 4. 11 承認、申請資料概要ト. 1. 3）
- 10) Rubin LJ, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 346 (12) : 896-903
- 11) 海外第Ⅲ相試験（トラクリア錠：2005. 4. 11 承認、申請資料概要ト. 1. 4）
- 12) Galie N, et al. : Lancet. 2008 ; 371 : 2093-2100
- 13) Sasayama S, et al. : Circ J. 2005 ; 69 : 131-137
- 14) 国内第Ⅲ相試験（トラクリア錠：2005. 4. 11 承認、申請資料概要 2. 2. 7）
- 15) Hatano M, et al. : Heart Vessels. 2015 ; 30 : 798-804
- 16) 作用機序（トラクリア錠：2005. 4. 11 承認、申請資料概要ホ.）
- 17) Clozel M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1994 ; 270 (1) : 228-235
- 18) ET-1 誘発細胞増殖に対する抑制作用（トラクリア錠：2005. 4. 11 承認、申請資料概要ホ. 1. 1. 3）
- 19) Park SH, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 156 : 600-608
- 20) Wang QD, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1995 ; 26 (Suppl. 3) : S445-S447
- 21) Richard V, et al. : Circulation. 1995 ; 91 (3) : 771-775
- 22) Porter KE, et al. : J Vasc Surg. 1998 ; 28 (4) : 695-701
- 23) Verma S, et al. : Cardiovasc Res. 2001 ; 49 : 146-151
- 24) Dumont AS, et al. : J Neurosurg. 2001 ; 94 : 281-286
- 25) Chen SJ, et al. : J Appl Physiol. 1995 ; 79 : 2122-2131
- 26) Karam H, et al. : Cardiovascular Research. 1996 ; 31 : 287-295
- 27) 社内資料：生物学的同等性試験（ボセンタン錠 62.5mg 「V T R S」）
- 28) Van Giersbergen PLM, et al. : J Clin Pharmacol. 2005 ; 45 : 42-47
- 29) Gutierrez MM, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (6) : 529-536
- 30) 健康成人を対象とした反復投与試験（トラクリア錠：2005. 4. 11 承認、申請資料概要へ. 3. 1. 6）
- 31) 薬物動態試験（トラクリア錠：2012. 11. 21 承認、審査報告書）
- 32) 薬物動態試験（トラクリア錠：2017. 9. 28、再審査報告書）
- 33) 肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態（トラクリア錠：2005. 4. 11 承認、申請資料概要へ. 3. 7）
- 34) 第Ⅲ相試験長期投与試験（AC-052-357 試験）（トラクリア錠：2005. 4. 11 承認、申請資料概要ト. 1. 5）
- 35) Van Giersbergen PLM, et al. : J Clin Pharmacol. 2003 ; 43 : 15-22

- 36) Dingemanse J, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 40 (7) : 310-316
- 37) Dingemanse J, et al. : J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 : 283-289
- 38) 血漿蛋白結合率（トラクリア錠：2005.4.11 承認、申請資料概要へ. 2. 2. 3）
- 39) 代謝（トラクリア錠：2005.4.11 承認、申請資料概要へ. 2. 3）
- 40) 排泄（トラクリア錠：2005.4.11 承認、申請資料概要へ. 3. 3）
- 41) Weber C, et al. : Drug Metab Disp. 1999 ; 27 (7) : 810-815
- 42) Binet I, et al. : Kidney International. 2000 ; 57 : 224-231
- 43) シクロスポリン A との薬物相互作用試験（トラクリア錠：2005.4.11 承認、申請資料概要へ. 3. 8. 1. 2）
- 44) Van Giersbergen PLM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71 (4) : 253-262
- 45) ボセンタンとグリベンクラミドの薬物相互作用（トラクリア錠：2005.4.11 承認、申請資料概要へ. 3. 8. 2. 1）
- 46) Weber C, et al. : J Clin Pharmacol. 1999 ; 39 : 847-854
- 47) ワルファリンとの相互作用（トラクリア錠：2005.4.11 承認、申請資料概要へ. 3. 8. 2. 2）
- 48) Van Giersbergen PLM, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 : 589-595
- 49) Dingemanse J, et al. : Clin Pharmacokinet. 2003 ; 42 (3) : 293-301
- 50) Van Giersbergen PLM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2007 ; 81 (3) : 414-419
- 51) Van Giersbergen PLM, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 44 (3) : 113-118
- 52) Burgess G, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 : 43-50

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

本邦における「2. 禁忌」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリアの分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

動物実験で催奇形性が報告されている。[2.1、9.4 参照]

9.6 授乳婦

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

	分 類
オーストラリアの分類 (Prescribing medicines in pregnancy database)	X (2025 年 7 月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：Prescribing medicines in pregnancy database

X: Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

XIII. 備考

その他の関連資料

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

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その 3)」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

【試験方法】

試料の調整方法：乳鉢（メノウ製）により粉碎・均一とする

保存条件：①温度（1）：50℃ 遮光瓶・密閉容器

②温度（2）：40℃ 遮光瓶・密閉容器

③湿度：30℃/75%RH（遮光・ガラスカップ開放）

④光：2000lx（総照射量 134 万 lx・hr、ガラスカップ開放）

測定時期：①、④開始時、2、4 週間後

②、③開始時、2、4、8、12 週間後

試験項目：外観、含量

試験回数：外観 3 回、含量 3 回

【試験結果】

①温度に対する安定性試験（1） [50℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	100.2	99.1	100.9
[残存率 (%)]	[100.0]	[98.9]	[100.7]

注) 本剤を粉碎しての投与は弊社としては推奨していない。

②温度に対する安定性試験（2） [40℃]

測定項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	100.2	100.4	100.9	98.8	100.7
[残存率 (%)]	[100.0]	[100.2]	[100.7]	[98.6]	[100.5]

注) 本剤を粉碎しての投与は弊社としては推奨していない。

③湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	100.2	100.3	100.8	99.0	100.8
[残存率 (%)]	[100.0]	[100.1]	[100.6]	[98.8]	[100.6]

注) 本剤を粉砕しての投与は弊社としては推奨していない。

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	100.2	99.3	101.2
[残存率 (%)]	[100.0]	[99.1]	[101.0]

注) 本剤を粉砕しての投与は弊社としては推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

【試験方法】「内服薬経管投与ハンドブック第2版」に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

1錠又は1カプセルをカテーテル用ディスペンサーに入れ、これに55℃の温湯20mLを吸い取り、ディスペンサーの先端に蓋をし、横向きに5分間放置する。5分後、ディスペンサーを手で90度の角度で15回往復横転し、「崩壊・懸濁」を観察する。

5分後に崩壊・懸濁しないものは更に5分間放置し、同様の操作を行う。これでも「崩壊・懸濁」しないものは、この方法による試料調製を中止する。

中止した薬剤は、粉砕可能な錠剤は、シート（PTP、SP）の上から乳棒で数回叩いてコーティング破壊をするか、開封可能なカプセル剤は開封してカテーテル用ディスペンサーに入れ、以下、上記と同様に操作を行う。

②通過性試験

ディスペンサー内で、崩壊懸濁試験で得られた試料溶液を経管栄養カテーテルの注入先端より約2～3mL/秒の速度で注入する。カテーテルはベッド上の患者を想定して、体内挿入端から2/3を水平にする。他端（ディスペンサー注入先）は30cmの高さにセットする。経管栄養カテーテルのサイズは「8Fr」を用いる。

薬剤注入後、適量の水（約10mL）で洗浄するとき、薬剤の残存を確認する。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験
	水（約55℃）		破壊→水		通過サイズ
	5分	10分	5分	10分	
ボセンタン錠62.5mg「VTRS」	×	○			8Fr.

フィルムコーティング片が残留するため、洗浄を多めにすること。

×：崩壊又は懸濁しない ○：崩壊又は懸濁した

注) 本剤を簡易懸濁しての投与は弊社としては推奨していない。

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

