

貯法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

ボセンタン水和物分散錠

劇薬
処方箋医薬品*

トラクリア[®]小児用分散錠 32mg

Tracleer[®] 32mg dispersible tablets for pediatric

*注意 - 医師等の処方箋により使用すること

承認番号 22700AMX01006000
販売開始 2016年1月

1. 警告

本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。[7.2、7.3、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)




- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.4、9.5参照]
- 中等度あるいは重度の肝障害のある患者[9.3.1参照]
- 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]
- グリベンクラミドを投与中の患者[10.1、16.7.2参照]
- 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トラクリア小児用分散錠32mg
有効成分	(1錠中) ボセンタン32mg(ボセンタン水和物として33.045mg)
添加剤	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

3.2 製剤の性状

色・剤形	表面に十字の割線を有する白色～淡黄色の素錠		
外形			
大きさ	長径(mm) 約10	厚さ(mm) 約3.4	質量(mg) 約290
識別コード	32		

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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。
- 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.、7.3、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]

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

ULN：基準値上限

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

- 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。[1.、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]
- 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)。[16.1.1参照]
- 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、曝露量変動があるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

8. 重要な基本的注意

- 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.、7.2、7.3、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照]
- 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]
- 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。
- ヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。[11.1.2参照]
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

血圧を一層低下させるおそれがある。

9.1.2 ワルファリンを投与中の患者

本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ずINR値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。

適切なINR値になるまでは2週に1回の検査が望ましい。本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがある。[8.2、10.2、16.7.3参照]

9.1.3 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者

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

9.1.4 フェニルケトン尿症の患者

症状を増悪させるおそれがある。本剤は1錠中3.7mgのアスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)を含有する。

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、7.2、7.3、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.、7.2、7.3、8.1、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

動物実験で催奇形性が報告されている。[2.1、9.4参照]

*9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

低出生体重児又は新生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。

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン(サンディミュン、ネオラル)、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。

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 [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。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。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(パ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5阻害薬(シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル) [16.7.8参照]	(1)血圧低下を助長するおそれがある。 (2)PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3)シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1)両剤の薬理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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な肝機能障害(1.3%)

AST、ALT等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。[1.、7.2、7.3、8.1、9.3.2参照]

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

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン減少)があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.3 心不全、うっ血性心不全(頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

	10%以上 ^{注1)}	10%未満 ^{注1)}	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、胸部及び縦隔障害			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

注1)成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 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。

14.1.3 本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、3ヵ月以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

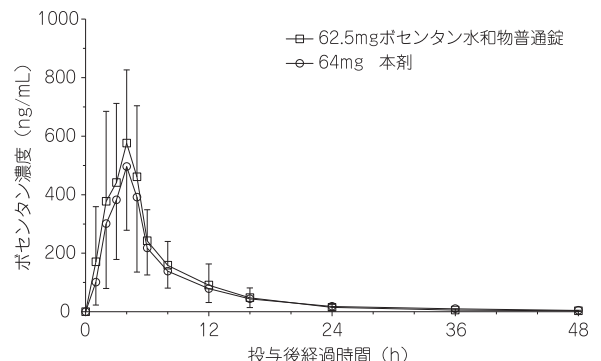
エンドソリン受容体拮抗薬の一部において、10週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人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¹⁾(外国人データ)。[7.4参照]



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)

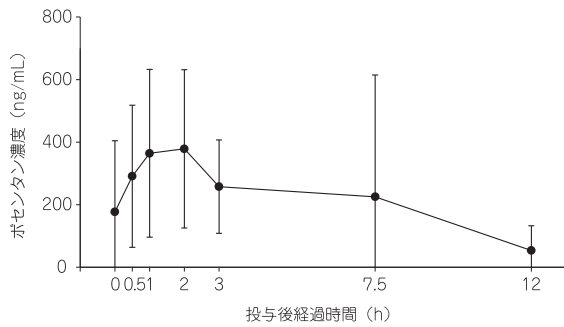
健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの薬物動態パラメータ

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)

16.1.2 反復投与

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²⁾。



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)

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。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタン水和物普通錠(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-∞}、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³⁾(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ボセンタンの平衡透析法による*in vitro*における血漿蛋白との結合率(n=8)は、0.214~21.9μg/mLの濃度範囲で約98%であった⁴⁾。

16.4 代謝

本剤は主に肝臓で代謝され、その代謝物のほとんどが胆汁(糞)中に代謝物の形で排泄された。ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝され、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対し弱い阻害活性を示し、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4を誘導した。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人4例に¹⁴C-ボセンタン経口用懸濁液500mgを単回経口投与した時、尿及び糞中の回収率は平均97%で、投与量の90%以上が糞中に排泄され、3%が尿への排泄であった⁵⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における体内動態

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⁶⁾(外国人データ)。

16.6.2 腎機能障害患者における体内動態

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-∞}は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった⁷⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人にボセンタン500mg含有懸濁液を1日2回7.5日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が200~250ng/mLで安定するように1日2回7.0日間併用投与した時、ボセンタン単回投与時に比較して、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回投与時(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⁸⁾(外国人データ)。[2.3、10.1参照]

16.7.2 グリベンクラミド

健康成人12例にボセンタン水和物普通錠(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AUC₀₋₁₂は単回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}、AUC₀₋₁₂は単回投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した⁹⁾(外国人データ)。[2.4、10.1参照]

16.7.3 ワルファリン

健康成人12例にボセンタン水和物普通錠(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、ワルファリン単回投与時に比較して(ボセンタン併用時は)R-ワルファリンとS-ワルファリンのAUC_{0-∞}はそれぞれ平均38%及び29%減少した。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¹⁰⁾(外国人データ)。[8.2、9.1.2、10.2参照]

16.7.4 ケトコナゾール

健康成人10例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして62.5mg)を1日2回及びケトコナゾール200mg 1日1回を5.5日間併用にて反復投与した時、ボセンタンのAUC₀₋₁₂及びC_{max}はボセンタン単回投与時に比較して、約2倍に増加した¹¹⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 シンバスタチン

健康成人9例にボセンタン水和物普通錠(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、シンバスタチン単回投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物β-ヒドロキシ酸シンバスタチンのAUC₀₋₁₂をそれぞれ34%及び46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった¹²⁾(外国人データ)。[8.1、10.2参照]

16.7.6 リファンピシン

健康成人9例にボセンタン水和物普通錠(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、単回投与時に比較して58%低下した¹³⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.7 経口避妊薬

健康成人19例にボセンタン水和物普通錠(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、経口避妊薬単回投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールのAUC_{0-∞}はそれぞれ14%及び31%減少した¹⁴⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.8 シルденаフィルクエン酸塩

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дена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дена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¹⁵⁾(外国人データ)。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 本剤を用いた国内第Ⅲ相試験

小児肺動脈性肺高血圧症患者(0~14歳)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·m²/cm⁵(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±0.71L/min/m²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²⁾。

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

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。

17.1.2 本剤を用いた海外第Ⅲ相試験

外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者(2~11歳)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。

安全性評価対象36例中15例(41.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛4例(11.1%)、胸痛、頭痛、鼻閉がそれぞれ3例(8.3%)であった^{16)、17)}。

17.1.3 本剤を用いた海外第Ⅲ相試験

外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者(3ヵ月~11歳)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。

副作用は1日2回投与群で9.1%(3/33例)、1日3回投与群で16.1%(5/31例)に認められ、主な副作用は血小板減少3.1%(2/64例)であった¹⁸⁾。

17.1.4 ボセンタン水和物普通錠を用いた海外第Ⅲ相試験

外国人小児肺高血圧症患者(2~17歳)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¹⁹⁾。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 血管収縮の阻害

ボセンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のET-1刺激による収縮(ET_A受容体媒介性)及び上皮下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pA₂はそれぞれ7.2及び6.0であった²⁰⁾。

18.3 細胞増殖の阻害

ボセンタンはET-1のET_A及びET_B両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞及び気管平滑筋細胞のET-1刺激による細胞増殖を阻害した^{21)、22)}。

18.4 血管内皮機能の改善

ボセンタンはラット心臓において、虚血/再灌流時の冠血管におけるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩反応の低下を改善することにより内皮機能を高めた。また、ボセンタンは本モデルにおいて、左心室圧及び冠血流を改善することにより心筋機能を高めた。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^{23)、24)}。

18.5 病態モデルに対する作用

18.5.1 肺動脈高血圧動物モデル

ボセンタンは低酸素曝露により誘発した肺動脈高血圧動物モデルにおいて、全身血圧に影響せず平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発した右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内径の肥厚を抑制した²⁵⁾。

18.5.2 食塩高血圧動物モデル

ボセンタンはDOCA食塩高血圧ラットにおいて、左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲン及び血管周囲のコラーゲン量を低下させた²⁶⁾。

18.5.3 肺線維症動物モデル

ボセンタンはブレオマイシンにより誘発した肺線維症動物モデルにおいて、結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した²⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称：ボセンタン水和物(Bosentan Hydrate)

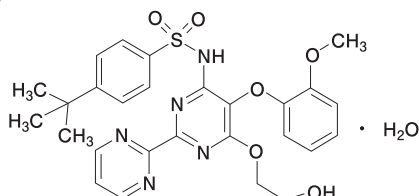
化学名：4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide monohydrate

分子式：C₂₇H₂₉N₅O₆S·H₂O

分子量：569.63

性状：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。

化学構造式：



22. 包装

28錠[14錠(PTP)×2]

23. 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(2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) Dingemans J, et al. : J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 : 283-289
- 4) 社内資料：In vitro血漿蛋白結合率の検討(2005年4月11日承認、申請資料概要へ2.2)
- 5) Weber C, et al. : Drug Metab Disp. 1999 ; 27 : 810-815
- 6) Van Giersbergen PLM, et al. : J Clin Pharmacol. 2003 ; 43 : 15-22
- 7) Dingemans J, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 40 : 310-316
- 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) Dingemans 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) Berger RM, et al. : Int J Cardiol. 2016 ; 202 : 52-58
- 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肺高血圧症を対象とした臨床試験(FUTURE 3) (2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 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(2005年4月11日承認、申請資料概要ホ1.1)
- 22) 社内資料：ラット気管平滑筋細胞を用いた検討(2005年4月11日承認、申請資料概要ホ1.1)
- 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
- 27) Park SH, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 156 : 600-608

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

Janssen

