

# 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  
アンブリセンタン錠

# ヴォリブリス錠2.5mg

## Volibris Tablets 2.5mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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錠中にアンブリセンタン2.5mgを含有
一般名	和名：アンブリセンタン（JAN） 洋名：Ambrisentan（JAN）
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：2010年7月23日 製造販売一部変更承認年月日：2021年3月23日（小児用法及び用量の追加） 薬価基準収載年月日：2010年9月17日 発売年月日：2010年9月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ <a href="https://gskpro.com">https://gskpro.com</a>

本IFは2021年3月改訂の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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>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.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。

2008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があり、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
1. 開発の経緯	1	14. その他	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	10
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	10
(2) 洋名	3	3. 臨床成績	12
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	12
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	13
(1) 和名(命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	18
(2) 洋名(命名法)	3	(4) 探索的試験	19
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	24
3. 構造式又は示性式	3	(6) 治療的使用	35
4. 分子式及び分子量	3		
5. 化学名(命名法)	3	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	39
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	39
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	39
		(1) 作用部位・作用機序	39
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	40
1. 物理化学的性質	5	(3) 作用発現時間・持続時間	42
(1) 外観・性状	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	43
(2) 溶解性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	43
(3) 吸湿性	5	(1) 治療上有効な血中濃度	43
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(2) 最高血中濃度到達時間	43
(5) 酸塩基解離定数	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	43
(6) 分配係数	5	(4) 中毒域	45
(7) その他の主な示性値	6	(5) 食事・併用薬の影響	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(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	47
3. 有効成分の確認試験法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	47
4. 有効成分の定量法	6	(1) 解析方法	47
		(2) 吸収速度定数	47
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	7	(3) バイオアベイラビリティ	47
1. 剤形	7	(4) 消失速度定数	47
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(5) クリアランス	47
(2) 製剤の物性	7	(6) 分布容積	47
(3) 識別コード	7	(7) 血漿蛋白結合率	47
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌 の旨及び安定な pH 域等	7	3. 吸収	48
2. 製剤の組成	7	4. 分布	48
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(1) 血液-脳関門通過性	48
(2) 添加物	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	48
(3) その他	7	(3) 乳汁への移行性	48
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(4) 髄液への移行性	48
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	(5) その他の組織への移行性	48
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 代謝	49
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	(1) 代謝部位及び代謝経路	49
7. 溶出性	8	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	50
8. 生物学的試験法	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	50
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	50
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	50
11. 力価	8		
12. 混入する可能性のある夾雑物	9		

6. 排泄	50	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	69
(1) 排泄部位及び経路	50	(3) 調剤時の留意点について	69
(2) 排泄率	50	5. 承認条件等	70
(3) 排泄速度	51	6. 包装	70
7. トランスポーターに関する情報	51	7. 容器の材質	70
8. 透析等による除去率	51	8. 同一成分・同効薬	70
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>52</b>	9. 国際誕生年月日	70
1. 警告内容とその理由	52	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	70
2. 禁忌内容とその理由	52	11. 薬価基準収載年月日	70
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	53	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	71
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	53	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	71
5. 重要な基本的注意とその理由	53	14. 再審査期間	71
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	54	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	71
(1) 合併症・既往歴等のある患者	54	16. 各種コード	71
(2) 腎機能障害患者	55	17. 保険給付上の注意	71
(3) 肝機能障害患者	56	<b>X I. 文献</b>	<b>72</b>
(4) 生殖能を有する者	57	1. 引用文献	72
(5) 妊婦	57	2. その他の参考文献	72
(6) 授乳婦	57	<b>X II. 参考資料</b>	<b>73</b>
(7) 小児等	57	1. 主な外国での発売状況	73
(8) 高齢者	58	2. 海外における臨床支援情報	74
7. 相互作用	58	(1) 妊婦に関する海外情報	74
(1) 併用禁忌とその理由	58	(2) 小児等に関する記載	75
(2) 併用注意とその理由	58	<b>X III. 備考</b>	<b>76</b>
8. 副作用	59	その他の関連資料	76
(1) 重大な副作用と初期症状	59		
(2) その他の副作用	60		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	61		
10. 過量投与	61		
11. 適用上の注意	61		
12. その他の注意	62		
(1) 臨床使用に基づく情報	62		
(2) 非臨床試験に基づく情報	62		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>64</b>		
1. 薬理試験	64		
(1) 薬効薬理試験	64		
(2) 副次的薬理試験	64		
(3) 安全性薬理試験	64		
(4) その他の薬理試験	65		
2. 毒性試験	65		
(1) 単回投与毒性試験	65		
(2) 反復投与毒性試験	65		
(3) 生殖発生毒性試験	67		
(4) その他の特殊毒性	67		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>69</b>		
1. 規制区分	69		
2. 有効期間又は使用期限	69		
3. 貯法・保存条件	69		
4. 薬剤取扱い上の注意点	69		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	69		

---

## 略語一覧

BDI	: Borg Dyspnea Index ボルグ呼吸困難指数
BNP	: B-type Natriuretic Peptide 脳性ナトリウム利尿ペプチド
BSEP	: Bile Salt Export Pump 胆汁酸排泄ポンプ
CI	: Cardiac Index 心係数
ET	: Endothelin エンドセリン
ERA	: Endothelin Receptor Antagonist エンドセリン受容体拮抗薬
ET-1	: Endothelin-1 エンドセリン-1
ET <sub>A</sub>	: Endothelin Receptor Type A エンドセリン A 受容体
ET <sub>B</sub>	: Endothelin Receptor Type B エンドセリン B 受容体
hERG	: human Ether-a-go-go Related Gene ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IPAH	: Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension 特発性肺動脈性肺高血圧症
LOCF	: Last Observation Carried Forward 最終観察の引き延ばし補完法
LVEDP	: Left Ventricular End-diastolic Pressure 左室拡張末期圧
MCT	: Monocrotaline モノクロタリン
mPAP	: mean Pulmonary Arterial Pressure 平均肺動脈圧
mRAP	: mean Right Atrial Pressure 平均右房圧
NEC	: Not Elsewhere Classified 他に分類されない
NOS	: Not Otherwise Specified 他に特定されない
OATP	: Organic Anion Transporting Polypeptide 有機アニオントランスポーター
PAH	: Pulmonary Arterial Hypertension 肺動脈性肺高血圧症
PTCA	: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty 経皮的冠動脈形成術
PCWP	: Pulmonary Capillary Wedge Pressure 肺動脈楔入圧
PDE5	: Phosphodiesterase 5 ホスホジエステラーゼ 5
PPH	: Primary Pulmonary Hypertension 原発性肺高血圧症
PVOD	: Pulmonary Veno-Occlusive Disease 肺静脈閉塞性疾患
PVR	: Pulmonary Vascular Resistance 肺血管抵抗
PVRI	: Pulmonary Vascular Resistance Index 肺血管抵抗係数
SF-36	: MOS short form 36 health survey SF-36 健康調査票
SGA	: Subject Global Assessment 被験者の概括評価
UGT	: UDP-Glucuronosyltransferase UDP-グルクロン酸転移酵素
V2/F	: 中央コンパートメントの見かけの分布容積
6MWD	: 6 Minute Walk Distance 6 分間歩行距離
6MWT	: 6 Minute Walk Test 6 分間歩行テスト

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、さまざまな血管作動性物質の不均衡により、肺血管収縮及び細胞増殖が惹起され、血管構造のリモデリングが進展した結果、肺血管の機能障害が生じるといわれている。

エンドセリン-1（ET-1）は強力な血管収縮及び細胞増殖促進作用を有するペプチドであり、その役割は完全には解明されていないものの、PAHの病態生理学的な面から重要なメディエーターの一つであると考えられていることから、その作用を抑制するエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）は重要なPAH治療薬の一つとされている。

アンブリセタン（以下、本剤）は、PAH治療薬として開発された。エンドセリン受容体にはエンドセリンA受容体（ET<sub>A</sub>）及びエンドセリンB受容体（ET<sub>B</sub>）の2つのサブタイプが存在するが、本剤はPAHの病態に深く関与すると考えられているET<sub>A</sub>を選択的に阻害することで、ET-1による血管収縮及び細胞増殖作用を抑制することにより、PAHの臨床症状を改善させると考えられる。また、本剤は、肝機能障害や薬物動態学的薬物相互作用をより起こしにくいと考えられることから、安全性の面でも有益な治療薬になりうるものとして開発が進められた。

米国では、2007年6月に承認され、欧州では、2008年4月に承認を取得し、現在までにその他の国や地域で承認されている。

本邦における本剤の開発は、2007年からグラクソ・スミスクライン株式会社により開始され、日本人PAH患者に対する本剤の有効性、安全性が確認されたことから、2010年7月に承認された。

なお、PAHは患者数がきわめて少なく、また、予後不良の重篤な疾患であり、かつ、本剤は現存する医薬品等又は治療法に比して有用性を示すと考えられたことから、希少疾病用医薬品指定申請を行い、2007年5月16日に指定を受けた。

今般、得られた非臨床試験成績及び臨床試験成績等に基づき、8歳以上の小児PAH患者に対する用法及び用量の追加を目的に製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2021年3月に承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ET<sub>A</sub>受容体に対して、高い選択性で阻害するET受容体拮抗薬である（*in vitro*）。

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照

(2) 肺動脈性肺高血圧症患者に24週間投与することで6分間歩行距離を改善し、長期にわたって維持した。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照

(3) 1日1回投与が認められた薬剤である。 「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

(4) 主に未変化体もしくはグルクロン酸抱合体として排泄される。シクロスポリンとの併用は本剤のAUCが約2倍になるとの報告がある。

「VII. 薬物動態に関する項目」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(5) 重大な副作用として、貧血（7.6%）、体液貯留（頻度不明）、心不全（1.5%）、間質性肺炎（頻度不明）が認められている。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

## I. 概要に関する項目

### 医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan:RMP）について

ヴォリブリス錠 2.5mg は、医薬品リスク管理計画（RMP）が策定されている（2023年2月現在）。概要を下記に示す。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"><li>・催奇形性</li><li>・ヘモグロビン／ヘマトクリット減少、貧血</li><li>・肝障害</li><li>・体液貯留及び体液貯留に関連する心不全</li><li>・特発性肺線維症を合併している患者における特発性肺線維症の進行又は死亡</li><li>・間質性肺炎</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・精巣障害／男性不妊症</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・該当なし</li></ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"><li>・該当なし</li></ul>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"><li>・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</li></ul>
追加 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"><li>・該当なし</li></ul>
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"><li>・該当なし</li></ul>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"><li>・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</li></ul>
追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"><li>・該当なし</li></ul>

提出年月 2021年（令和3年）4月

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ヴォリブリス錠 2.5mg

(2) 洋名

Volibris Tablets 2.5mg

(3) 名称の由来

酸素 (VO<sub>2</sub>) 供給の制限からの解放 (liberation)。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アンブリセンタン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

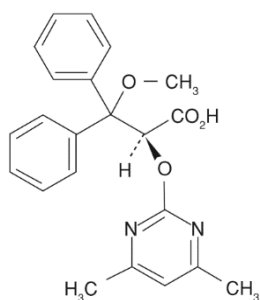
Ambrisentan (JAN)

ambrisentan (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: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 378.42

### 5. 化学名 (命名法)

(2S)-2-[(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパン酸 (JAN)

(2S)-2-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid (JAN)

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

3109.F、LU208075、BSF208075、GSK1325760A

### 7. CAS 登録番号

177036-94-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解性 (25°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
メタノール	>100	溶けやすい
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	>100	溶けやすい
アセトン	68.6	やや溶けやすい
エタノール	57	やや溶けやすい
マクロゴール 300	49.7	やや溶けやすい
オクタノール	4.4	溶けにくい
水 (脱炭酸)	0.06	ほとんど溶けない
ヘキサン	0.02	ほとんど溶けない

###### 2) 各種 pH 溶液に対する溶解性 (25°C)

溶媒 <sup>注)</sup>	溶解度 (mg/mL)	溶解性
pH1.1 の水溶液	0.03	ほとんど溶けない
pH3.2 の水溶液	0.01	ほとんど溶けない
pH4.9 の水溶液	0.06	ほとんど溶けない
pH6.1 の水溶液	1.4	溶けにくい
pH6.5 の水溶液	4.9	溶けにくい
pH6.7 の水溶液	8.0	溶けにくい
pH7.1 の水溶液	16.7	やや溶けにくい
pH10.0 の水溶液	558	溶けやすい
pH11.5 の水溶液	480	溶けやすい

注) 最終 pH を塩酸、又は水酸化ナトリウムで調整したホウ酸、又はリン酸緩衝液。ただし、pH1 の溶液は 1mol/L 塩酸、pH3 の溶液は 0.001 mol/L 塩酸を使用した。

##### (3) 吸湿性

本品の 5~95%RH の条件下における質量増加は 0.1% であり、吸湿性はない。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：本品は融解する前に約 165°C で分解する。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=4.0

##### (6) 分配係数

分配係数 (log P) : 1.20 (1-オクタノール/水系、理論値)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (7) その他の主な示性値

##### 1) 旋光度

$[\alpha]_D^{20} +173.6$

##### 2) pH

アンブリセンタンの 0.1g/mL 溶液の pH は 6.1 であった。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	PE 袋/ HDPE 製容器 <sup>注1)</sup>	3, 6, 9, 12 及び 18 箇月	変化なし
加速試験		40°C/75%RH	PE 袋/ HDPE 製容器 <sup>注1)</sup>	1, 3 及び 6 箇月	変化なし
苛酷試験	温度	50°C	PE 袋/ HDPE 製容器 <sup>注1)</sup>	1 及び 3 箇月	変化なし
	湿度	40°C/75%RH	開封	1 及び 3 箇月	変化なし
	光	曝光 <sup>注2)</sup>	石英るつぼ	14 日間	変化なし

測定項目：性状、類縁物質、*R*-体、水分、含量（長期保存、加速、苛酷（温度）、苛酷（湿度）、苛酷（光））、粉体粒度  
（長期保存、加速、苛酷（温度）、苛酷（湿度））

注 1) ポリエチレン袋/高密度ポリエチレン製容器

注 2) 総照度：120 万 lux・h 以上+総近紫外放射エネルギー：200W・h/m<sup>2</sup> 以上

#### 3. 有効成分の確認試験法

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

区別：錠剤

外観及び性状：本剤は白色のフィルムコーティング錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	形状 (mm)			質量 (mg)
	表	裏	側面	
ヴォリブリス錠 2.5mg	 直径：7.1		 厚さ：3.7	147

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

錠剤表面には GS、裏面には K11 と表示

#### (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 錠中にアンブリセンタン 2.5mg を含有。

#### (2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、マクロゴール 4000、大豆レシチン

#### (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

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30°C/65%RH	PTP <sup>注1)</sup> 包装	1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 箇月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	PTP <sup>注1)</sup> 包装	1, 3, 6 箇月	変化なし
苛酷試験 (光)	曝光	無包装	— <sup>注2)</sup>	変化なし

測定項目：性状、分解生成物、水分、溶出性、含量、硬度（長期保存、加速、苛酷（光））、摩損度（長期保存、加速）、微生物限度試験（長期保存）

注1) ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルムとアルミニウム箔の PTP 包装

注2) 総照度：120 万 lux・h 以上+総近紫外放射エネルギー：200W・h/m<sup>2</sup> 以上

#### 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

（方法）日局 溶出試験法 パドル法

条 件：回転数 毎分 50 回転

試験液 pH5.0 の 0.05mol/L 酢酸緩衝液 900mL

（結果）ヴォリブリス錠 2.5mg の 30 分間の溶出率は 80%以上であった。

#### 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

液体クロマトグラフィー

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**

製造工程における合成由来物の混在が予想される。

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

本剤はピールプッシュタイプの乳幼児誤飲防止包装\*を採用している。

ピールプッシュタイプ（PTP シート）の取り出し方

- ・ PTP シートの裏面に貼られたラベルをはがしてから押し出す。

\*：乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

**14. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

#### (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 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。
- 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。
- 5.3 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。
- 5.4 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の外科的修復術後の肺動脈性肺高血圧症及び結合組織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・安全性は確立されていない。

##### (解説)

- 5.1 臨床試験において、WHO 機能分類クラスⅣの患者における投与経験が少ないため、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。
- 5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドライン（肺高血圧症治療ガイドライン）を参考に投与の要否を検討すること。
- 5.3 本剤の使用に際しては、治療ガイドラインの診断基準等に基づき適切な患者選択を行い、患者の状態に応じて適切な治療を行うなど、PAH の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで投与を考慮される必要がある。
- 5.4 小児を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（AMB112529）及びその継続試験（AMB114588）の組入れ対象の PAH 以外は有効性及び安全性は確立していない。

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

成人

通常、成人にはアンブリセンタンとして 5mg 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。

小児

通常、8 歳以上の小児には、体重に応じアンブリセンタンとして下記の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

20～35kg 未満：通常、2.5mg とし症状に応じて 1 日 5mg を超えない範囲で適宜増量する。

35～50kg 未満：通常、5mg とし症状に応じて 1 日 7.5mg を超えない範囲で適宜増量する。

50kg 以上：通常、5mg とし症状に応じて 1 日 10mg を超えない範囲で適宜増量する。

#### (2) 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

シクロスポリンと併用する場合には、本剤は成人及び 50kg 以上の小児は 1 日 1 回 5mg、50kg 未満の小児は 1 日 1 回 2.5mg を上限として投与すること。[10.2、16.7.4 参照]

##### (解説)

外国人健康成人男女に、本剤 5mg を反復投与後にシクロスポリン 100～150mg を併用した時、シクロスポリン併用により定常状態における本剤の薬物動態に影響が認められ、本剤の  $AUC_{0-\tau}$ <sup>(注)</sup> は約 2 倍となった。シ



クロスポリン 100~150mg を反復投与後に本剤 5mg を併用した時、本剤は定常状態におけるシクロスポリンの薬物動態に影響を与えなかった。

本剤及びシクロスポリンの単独投与時及び併用投与時の各々の薬物動態パラメータは表の通りである。

本剤単独投与時及びシクロスポリン併用投与時の本剤の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	平均値 (標準偏差)		幾何平均値		幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用投与/単独投与 (%)
	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与	
	28 例	28 例	28 例	28 例	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	436.4 (110.56)	634.6 (114.25)	420.8	623.9	148.25 (136.57, 160.93)
AUC <sub>0-last</sub> (ng・h/mL)	3060.4 (864.64)	6776.9 (1888.64)	2949.6	6535.2	NA
AUC <sub>0-τ</sub> (ng・h/mL)	3063.1 (866.08)	6776.9 (1888.64)	2952.0	6535.2	221.38 (208.17, 235.43)
t <sub>max</sub> (h)	2.000 (1.00-6.00)	2.250 (1.50-4.00)	NA	NA	NA
t <sub>1/2</sub> (h)	8.3575 (3.59594)	11.5377 (4.66064)	NA	NA	NA

シクロスポリン単独投与時及び本剤併用投与時のシクロスポリンの薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	平均値 (標準偏差)		幾何平均値		幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用投与/単独投与 (%)
	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与	
	16 例	16 例	16 例	16 例	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	941.8 (256.11)	1051.3 (276.57)	906.4	1013.8	111.85 (98.87, 126.53)
AUC <sub>0-last</sub> (ng・h/mL)	3166.0 (853.10)	3483.5 (898.50)	3048.1	3373.2	NA
AUC <sub>0-τ</sub> (ng・h/mL)	3172.0 (855.04)	3483.5 (898.50)	3053.7	3373.2	110.46 (103.15, 118.29)
t <sub>max</sub> (h)	1.500 (1.00-2.50)	1.500 (1.00-2.00)	NA	NA	NA
t <sub>1/2</sub> (h)	4.7923 (1.14473)	6.3278 (2.73221)	NA	NA	NA

t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)、NA : 未計算、幾何平均値 : 最小二乗幾何平均値

シクロスポリン併用反復投与時の本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-τ</sub><sup>注)</sup> の値は本剤単独投与時に比べて増加した (それぞれ約 1.5 及び 2.2 倍) が、本剤の用量を調整することにより、シクロスポリン併用時の本剤の曝露量は管理可能と考えられた。一方、本剤とシクロスポリンを併用しても本剤はシクロスポリンの薬物動態に影響を与えなかった。

したがって、シクロスポリンと本剤を併用する場合には、シクロスポリンの用量は調整せず、成人では本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与すること。

なお、小児において、シクロスポリンの併用によるアンブリセンタンの曝露量への影響を検討する試験は実施していないが、対象年齢の生理学的特徴及び成人における用量範囲に基づき、小児の曝露量が成人と同程度になるように小児における用法及び用量を設定していることから、小児にアンブリセンタンとシクロスポリンを併用した際も、成人と同様にアンブリセンタンの曝露量が増加すると予測される。そのため、成人と同じ用法及び用量である 50kg 以上の小児では 1 日 1 回 5mg を、50kg 未満の小児では 1 日 1 回 2.5mg を上限とすること。

注) AUC<sub>0-τ</sub> : 定常状態に達した後の一投与間隔内の AUC

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(成人)

◎：評価資料 ○：参考資料 ー：非検討もしくは評価の対象とせず

	Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	目的・概要
国内	第 I 相 AMB107623	健康成人 32 例	—	◎	◎	安全性、忍容性、薬物動態、食事の影響
	第 II/III 相 AMB107816	患者 25 例	◎	◎	◎	有効性、安全性、薬物動態
	第 III 相 AMB107818	患者 21 例	◎	◎	—	長期投与時の安全性、有効性
海外	第 I 相 EE-001	健康成人 63 例	—	○	○	安全性、忍容性、薬力学、薬物動態、食事の影響
	第 I 相 EE-002	健康成人 30 例	—	○	○	安全性、忍容性、薬力学、薬物動態
	第 I 相 AMB-103	健康成人 65 例	—	◎	◎	生物学的同等性
	第 I 相 AMB-104	健康成人 161 例	—	◎	◎	補正した QT 間隔 (QTc) 延長の可能性評価
	第 I 相 AMB-105	健康成人 20 例	—	◎	◎	シルデナフィルとの薬物相互作用
海外	第 I 相 AMB-106	健康成人 22 例	—	◎	◎	ワルファリンとの薬物相互作用
	第 I 相 AMB-107	健康成人 8 例	—	◎	◎	<sup>2</sup> H 及び <sup>14</sup> C 標識体による薬物動態
	第 I 相 ABS-108	健康成人 22 例	—	◎	◎	代謝物の薬物動態、S 体から R 体への生体内変換の検討
	第 I 相 ABS-109	健康成人 21 例	—	◎	◎	ジゴキシンとの薬物相互作用
	第 I 相 ABS-1010	健康成人 16 例	—	◎	◎	ケトコナゾールとの薬物相互作用
	第 I 相 GS-US-300-0111	健康成人 28 例	—	◎	◎	経口避妊薬との薬物相互作用
	第 I 相 GS-US-300-0112	健康成人 26 例	—	◎	◎	タダラフィルとの薬物相互作用
	第 I 相 GS-US-300-0113	健康成人 52 例	—	◎	◎	シクロスポリン A との薬物相互作用
	第 I 相 GS-US-300-0116	健康成人 24 例	—	◎	◎	リファンピシンの薬物相互作用
	第 II 相 AMB-220	患者 64 例	◎	◎	◎	有効性、安全性、用量比較
	第 II 相 AMB-220-E	患者 54 例	◎	◎	—	長期投与時の安全性、有効性
	第 II 相 AMB-222	患者 36 例	◎	◎	—	他の ERA の投与を中止した患者の肝機能の安全性
	第 III 相 AMB-320	患者 201 例	◎	◎	—	有効性、安全性

	Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	目的・概要
	第Ⅲ相 AMB-321	患者 192 例	◎	◎	—	有効性、安全性
	第Ⅲ相 AMB-320/321-E	患者 383 例	◎	◎	◎	長期投与時の有効性、安全性

患者：肺動脈性肺高血圧症患者

(小児)

◎：評価資料 ○：参考資料 —：非検討もしくは評価の対象とせず

	Phase 試験番号等	対象	有効性	安全性	薬物動態	目的・概要
海外	第Ⅱb相 AMB112529	小児患者	◎	◎	◎	小児 PAH 患者に対するアンブリセンタンの 24 週間投与時の薬物動態、安全性及び有効性の検討
	第Ⅱb相 AMB114588 <sup>注)</sup>	小児患者	◎	◎	—	小児 PAH 患者に対するアンブリセンタンの長期安全性の検討
	報告書番号： 2019N411467_00	小児患者	◎	—	◎	AMB112529 試験の薬物動態及び有効性成績を用いた PPK 解析及び曝露と応答関係の検討
	報告書番号： 2019N411696_01	・小児患者 ・成人患者	◎	—	—	ベイズ解析を用いた成人 PAH 患者の有効性成績の外挿による有効性の検討 (Bayesian Extrapolation Study)
国内	114782 (使用成績調査)	小児患者	—	○	—	小児 (8 歳以上 15 歳未満) に対するアンブリセンタンの長期安全性

患者：肺動脈性肺高血圧症患者

注)：データカットオフし、中間集計した成績を評価資料とした。

(2) 臨床効果

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (成人)

PAH 患者を対象としたオープンラベル、非対照、用量漸増試験において、本剤 5mg を 1 日 1 回 12 週間、その後用量調節期間として本剤 5~10mg を 12 週間投与した結果、投与 12 週時及び 24 週時の 6 分間歩行距離 (6MWD：主要評価項目)、ボルグ呼吸困難指数 (BDI)、WHO の肺高血圧症機能分類 (WHO 機能分類) 及び血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド (血漿中 BNP) 濃度がベースラインから改善し、24 週間の投与期間中に PAH の臨床的な増悪を認めた被験者は 1 例であった。さらに、投与 12 週時及び 24 週時の血行動態の改善も認められた<sup>1)</sup>。

副作用発現頻度は、80% (20/25 例) であった。主な副作用は、頭痛 36% (9/25 例)、鼻閉 20% (5/25 例)、ほてり 16% (4/25 例)、潮紅 12% (3/25 例)、末梢性浮腫、発疹、血圧低下、浮動性めまい、鼻出血、貧血各 8% (各 2/25 例) であった。

## V. 治療に関する項目

各評価項目のベースラインからの変化（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）

時期	投与 12 週	投与 24 週
症例数	25 例	25 例
6MWD の変化量, m, 平均値±SD	33.49±43.24	46.82±52.71
BDI の変化量, 平均値±SD	-0.60± 2.16	-0.69± 1.90
WHO 機能分類の変化, 症例数 (%)		
改善	9 (36)	10 (40)
変化なし	16 (64)	14 (56)
悪化	0	1 (4)
PAH の臨床的な増悪*を認めた被験者 (%)	0	1 (4)
BNP の変化量, ng/L, 平均値±SD	-76.86±160.94	-60.15±248.35

\*：死亡、肺移植、PAH 治療のための入院、心房中隔裂開術、又は他の PAH 治療薬追加のための治験中止を臨床的な増悪と定義

血行動態のベースラインからの変化（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）

時期	投与 12 週	投与 24 週
症例数 (25 例)	21 例	16 例
血行動態の変化, 平均値±SD		
平均肺動脈圧 (mPAP), mmHg	-6.29±11.20	-8.69±13.90
平均右房圧 (mRAP), mmHg	-1.12± 3.76	-0.69± 3.68
心係数 (CI) *, L/min/m <sup>2</sup>	0.67± 0.58	0.63± 0.62
肺血管抵抗 (PVR), mmHg/L/min	-7.26± 7.43	-8.35± 7.64

\*：心係数は投与 12 週：20 例、投与 24 週：15 例

1) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（AMB107816）

参考文献：Yoshida S, et al. : Curr Med Res Opin. 2011 ; 27 : 1827-34.

### 2) 国内第Ⅲ相試験（成人）

PAH 患者を対象に本剤 5~10mg を投与した多施設共同、オープンラベル、用量漸増、延長試験（平均投与期間：138.6 週間、最長投与期間：164.1 週間）でも本剤の改善効果（6MWD、WHO 機能分類、BDI、BNP の改善）が維持された。本試験期間中に PAH の臨床的な増悪を認めた被験者は 1 例であった<sup>2)</sup>。

副作用発現頻度は、43% (9/21 例) であった。主な副作用は、喀血 14% (3/21 例)、鼻出血、ほてり各 10% (各 2/21 例) であった（承認申請時の中間解析結果）。

2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（AMB107818）

参考文献：Yoshida S, et al. : Curr Med Res Opin. 2012 ; 28 : 1069-76.

### 3) 海外第Ⅱ相試験（成人）

PAH 患者を対象に、本剤 1mg<sup>注)</sup>、2.5mg<sup>注)</sup>、5mg 又は 10mg を 1 日 1 回 12 週間盲検下で投与後<sup>注)</sup>、12 週間非盲検下で本剤を投与した用量設定の第Ⅱ相試験を実施した結果、6MWD（主要評価項目）、BDI、WHO 機能分類、被験者の概括評価（QOL）及び血行動態の改善が認められた<sup>3)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤併合群（1mg、2.5mg、5mg、10mg）<sup>注)</sup>で 59.4% (38/64 例) であった。主な副作用は、鼻閉 20.3% (13/64 例)、末梢性浮腫 15.6% (10/64 例)、頭痛 14.1% (9/64 例)、悪心、潮紅、ALT 増加各 10.9% (各 7/64 例) などであった。

3) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（AMB-220）

参考文献：Galié N, et al. : J Am Coll Cardiol. 2005 ; 46 (3) : 529-35.

注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

## 4) 海外第Ⅱ相試験（成人）

血清アミノトランスフェラーゼ異常のため、過去に本剤以外の ERA（ボセンタン、sitaxentan 又は両剤）の投与を中止した PAH 患者を対象とした非盲検の第Ⅱ相試験を実施した。本試験の主目的は、血清アミノトランスフェラーゼ異常のために過去に ERA の投与を中止した被験者における血清アミノトランスフェラーゼ異常の発現頻度の評価であったが、有効性の評価項目のデータも得られている。本試験で投与 12 週後に基準値上限の 3 倍を超える血清アミノトランスフェラーゼ異常が認められた被験者は 1 例であり、本被験者では本剤の投与が一時中断された。また、本剤投与により 6MWD、BDI、WHO 機能分類、QOL（SF-36）の改善が認められた<sup>4)</sup>。

副作用発現頻度は、55.6%（20/36 例）であった。2 例以上に発現した副作用は、頭痛、潮紅各 13.9%（各 5/36 例）、末梢性浮腫 11.1%（4/36 例）、体液貯留 8.3%（3/36 例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

4) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（AMB-222）

参考文献：McGoon MD, et al. : Chest. 2009 ; 135 (1) : 122-9.

5) 海外第Ⅲ相試験（成人）<sup>5)</sup>

PAH 患者を対象に、本剤 2.5mg<sup>注)</sup>、5mg 又は 10mg を 12 週間盲検下で投与した同一デザインのプラセボ対照の第Ⅲ相試験を 2 試験実施して併合解析した結果、本剤投与群ではプラセボ群に比べて主要評価項目の 6MWD の有意な改善が認められた。また、本剤併合群ではプラセボ群に比べて他の副次評価項目の有意な改善が認められ、血漿中 BNP 濃度も有意に低下した。さらに、本剤併合群ではプラセボ群に比べて副次評価項目である PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間が有意に遅延した。

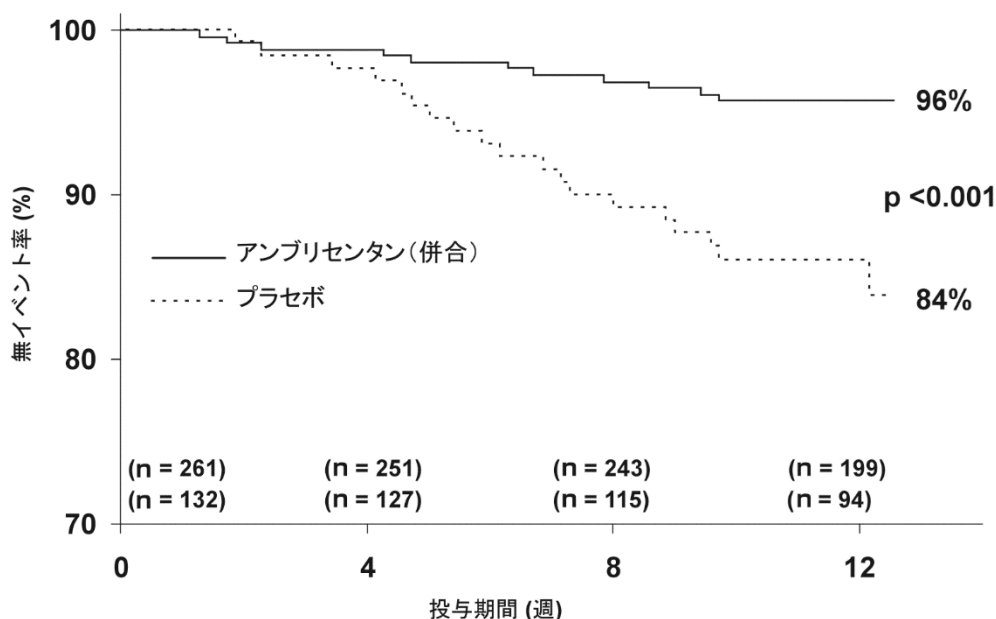
副作用発現頻度は、本剤併合群（2.5mg、5mg、10mg）<sup>注)</sup>で 39.5%（103/261 例）であった。主な副作用は、頭痛 9.6%（25/261 例）、末梢性浮腫 9.2%（24/261 例）、鼻閉 3.8%（10/261 例）であった。

各評価項目のベースラインからの変化（海外第Ⅲ相試験）

投与群	プラセボ	2.5mg	5mg	10mg	本剤併合
症例数	132 例	64 例	130 例	67 例	261 例
6MWD の変化量, m, 平均値±SD	-9.0±86.22	22.2±82.67	35.7±80.18	43.6±65.91	34.4±77.51
BDI の変化量, 平均値±SD	0.40±2.46	-0.20±2.17	-0.34±1.96	-0.88±1.93	-0.45±2.01
WHO 機能分類の変化, 症例数 (%)					
改善	27 (20.5)	10 (15.6)	28 (21.5)	20 (29.9)	58 (22.2)
変化なし	82 (62.1)	51 (79.7)	99 (76.2)	44 (65.7)	194 (74.3)
悪化	23 (17.4)	3 (4.7)	3 (2.3)	3 (4.5)	9 (3.4)
QOL (SF-36 の身体機能), 平均値±SD	1.07±7.64	3.86±7.14	3.34±8.30	4.52±7.16	3.77±7.73
PAH の臨床的な増悪*を認めた 被験者数 (%)	20 (15.2)	3 (4.7)	6 (4.6)	3 (4.5)	12 (4.6)
BNP の変化量, ng/L, 平均値±SD	29.17 ±231.19	-98.64 ±195.42	-90.63 ±304.66	-149.32 ±226.32	-106.99 ±262.45

\*：死亡、肺移植、PAH 治療のための入院、心房中隔裂開術、他の PAH 治療薬追加のための治験中止、又は早期中止基準に該当したための治験中止を臨床的な増悪と定義

注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。



PAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (海外第Ⅲ相試験)

5) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (AMB-320/321 併合解析)

#### 6) 海外第Ⅱ相試験 (成人) <sup>6)</sup>

用量設定の第Ⅱ相試験に参加した PAH 患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果 (6MWD、WHO 機能分類、BDI の改善) は約 3 年間おおむね維持された。また、PAH 患者の生存期間を評価した結果、本剤投与 1 年後の生存率が 93%、投与 2 年後の生存率が 87%、投与 3 年後の生存率が 85%であった。

副作用発現頻度は、本剤併合群 (1mg、2.5mg、5mg、10mg) <sup>注)</sup> で 53.7% (29/54 例) であった。5%以上に発現した副作用は、鼻閉 14.8% (8/54 例)、末梢性浮腫、頭痛各 7.4% (各 4/54 例)、浮動性めまい 5.6% (3/54 例) であった (承認申請時の中間解析結果)。

6) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (AMB-220-E)

#### 7) 海外第Ⅲ相試験 (成人) <sup>7)</sup>

プラセボ対照の第Ⅲ相試験に参加した PAH 患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果 (6MWD、WHO 機能分類、BDI の改善) は少なくとも 3 年間維持された。また、PAH 患者の生存期間を評価した結果、本剤投与 1 年後の生存率が約 93%、投与 2 年後の生存率が約 85%、投与 3 年後の生存率が約 79%であり、本剤の長期投与により PAH 患者の生存率は高いまま維持されることが示された。

副作用発現頻度は、本剤併合群 (2.5mg、5mg、10mg) <sup>注)</sup> で 44.6% (171/383 例) であった。10%以上に発現した副作用は、末梢性浮腫 11.8% (45/383 例)、頭痛 10.2% (39/383 例) であった (承認申請時の中間解析結果)。

7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (AMB-320/321-E)

注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

8) 国際共同第Ⅱ相試験（小児）<sup>8)</sup>

8歳以上18歳未満のPAH患者を対象としたオープンラベル試験において、アンブリセントンの2用量群（低用量群及び高用量群）のいずれかに無作為化し、各被験者の体重区分に応じた用量にて本剤を1日1回24週間投与し、安全性及び有効性を評価した。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが32例、クラスⅢが9例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性PAHが27例、先天性心疾患の外科的修復術後も持続するPAHが8例、家族性PAHが2例、結合組織病に伴うPAHが4例であった。低用量群及び高用量群ともに体重20kg以上35kg未満の患者には本剤2.5mgの用量で投与を開始し、高用量群では2週間後に5mgに増量した。体重35kg以上の患者には本剤5mgの用量で投与を開始し、高用量群は体重35kg以上50kg未満の場合は7.5mgに、体重50kg以上の場合は10mgにそれぞれ2週間後に増量した。評価例数41例（日本人症例5例含む）において、6MWDにベースラインから改善が認められ、WHO機能分類のベースラインからの変化は、表-1のとおりであった。また、血行動態のベースラインからの変化は、表-2のとおりであった。

副作用発現頻度は、低用量群及び高用量群それぞれで、38%（8/21例）及び35%（7/20例）であった。主な副作用は、低用量群では頭痛14%（3/21例）、末梢性浮腫10%（2/21例）、鼻閉10%（2/21例）であり、高用量群では頭痛15%（3/20例）、悪心10%（2/20例）であった。

表-1 各評価項目のベースラインからの変化

用量群	低用量群	高用量群
症例数	21例	20例
6MWDの変化量, m, 平均値±SD	55.14±102.182	26.25±62.011
WHO機能分類の変化, 症例数 (%)		
改善	6 (32)	4 (22)
変化なし	12 (63)	14 (78)
悪化	1 (5)	0
PAHの臨床的な増悪*を認めた被験者 (%)	3 (14)	3 (15)

\*：あらゆる原因の死亡、肺移植待機リストへの登録、PAH悪化のための入院、心房中隔裂開術、又は他のPAH治療薬の追加又は増量又はPAHに関連する悪化と定義

表-2 血行動態のベースラインからの変化

症例数	5例* <sup>1</sup>
血行動態の変化, 平均値±SD	
mPAP, mmHg	-2.2±6.06
RAP, mmHg	1.4±2.88
CI, L/min/m <sup>2</sup>	0.94±0.658
PVR, mmHg/L/min	-3.46±1.903
肺血管抵抗係数 (PVRI), mmHg/L/min/m <sup>2</sup> * <sup>2</sup>	-3.589±2.5998

\*<sup>1</sup>：日本人被験者5例（すべて低用量群）のみで評価された

\*<sup>2</sup>：事後解析として算出した

## 8) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（AMB112529）

注）本剤の8歳以上の小児の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、体重に応じて、通常2.5～5mgを1日1回、5～10mgを超えない範囲で適宜増量である。

9) 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）<sup>9)</sup>

8歳以上18歳未満のPAH患者を対象としたオープンラベル試験に参加したPAH患者を対象に本剤2.5mg、5mg、7.5mg又は10mgのいずれかの用量（0.25mg/kg/日を超えない範囲で患者により調整）を1日1回投与した継続試験（先行試験を含む平均投与期間：1238.5日、最長投与期間：2346日）で長期の安全性及び有効性を評価した。評価例数38例（日本人症例5例含む）において、先行試験で認められた本剤の効果（6MWD、WHO機能分類）が試験期間を通して維持された。本継続投与試験中にPAHの臨床的な増悪は11例に報告され、初回のPAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間は791.5±650.1日（平均値±SD）であった。本試験の中間解析時までに本試験を完了又は中止した34例の本剤の最終用量の内訳は2.5mgが4例、5mgが16例、7.5mgが4例、10mgが10例であった。

副作用発現頻度は、全体で39%（15/38例）であった。主な副作用は、頭痛8%（3/38例）、貧血5%（2/38例）、胃腸炎5%（2/38例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

9) 社内資料：国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（AMB114588）

注）本剤の8歳以上の小児の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、体重に応じて、通常2.5～5mgを1日1回、5～10mgを超えない範囲で適宜増量である。

(3) 臨床薬理試験

<日本人における単回投与成績<sup>10)</sup>>（成人）

健康成人男性32例（うち本剤投薬例24例）を対象とした一部クロスオーバー試験において、本剤2.5mg<sup>注)</sup>（12例）、5mg（11例）及び10mg（12例）を空腹時に単回投与した際に認められた有害事象は、2.5mg投与時に腹痛1例（8%）、5mg投与時に尿中蛋白陽性、尿沈渣陽性が各2例（18%）、ALT増加1例（9%）であった。10mg投与時には有害事象は認められなかった。なお、本剤2.5mg投与時に発現した腹痛（1例）のみ、本剤との関連ありと判定された。食後に本剤10mgを単回投与した際には、有害事象は認められなかった。

10) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（AMB107623）

<参考：外国人における投与成績<sup>11), 12)</sup>>（成人）

健康成人男性63例（うち本剤投薬例57例）を対象とした試験において、本剤1～100mg<sup>注)</sup>を単回投与した結果、高頻度（10%以上）に発現した有害事象は、顔面潮紅（18例、31.6%）、頭痛（13例、22.8%）、頭痛NOS（11例、19.3%）、潮紅（6例、10.5%）であった。重度の事象の内訳は、頭痛（複数例）、悪心、浮動性めまい、回転性めまい、鼻閉（各1例）であった。全体として、本剤15mgを超える用量では有害事象の発現頻度が高く、重度の事象はすべて20mg以上の用量で発現した。有害事象（頭痛、鼻閉、浮動性めまい、悪心、潮紅）が発現したため、100mg群は2例の検討で中止した。

また、健康成人男性30例（うち本剤投薬例24例）を対象とした試験において、本剤5～10mgを10日間反復投与した際に高頻度に発現した主な事象は、頭痛19例（5mg群3例、37.5%、7.5mg群、10mg群各8例、100%）、疲労18例（各群6例、75%）、浮動性めまい6例（回転性めまいを除く：5mg群2例、25%、10mg群4例、50%）、鼻閉4例（7.5mg群、10mg群各2例、25%）、熱感4例（7.5mg群2例、25%、5mg群、10mg群各1例、12.5%）、羞明4例（7.5mg群4例、50%）であった。2例以上に発現した他の有害事象は、光線過敏性反応、上腹部痛、動悸（いずれも計3例）、胸痛増悪、傾眠、注意力障害NEC、便秘、眼の赤み、潮紅（いずれも計2例）であった。

11) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（EE-001）

12) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（EE-002）

注）本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常5mgを1日1回、10mgを超えない範囲で適宜増量である。



## (4) 探索的試験

＜外国人データ＞AMB-220 試験成績<sup>3)</sup> (成人)

中等度から重度の PAH 患者の運動耐容能改善に対する本剤の投与効果を検討するとともに、本剤の最少有効量の決定と運動耐容能改善における用量反応性を明らかにすることとし、6 カ国（米国、ドイツ、フランス、ベルギー、イタリア、オーストラリア）における 21 施設で実施した。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、用量対照、用量設定、多施設共同試験
対象	18 歳以上の PAH 患者
主な登録基準	スクリーニング以前に実施した右心カテーテル検査のデータが以下を満たすこと <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 平均肺動脈圧 (mPAP) : <math>\geq 25</math>mmHg</li> <li>・ 肺血管抵抗 (PVR) : <math>&gt; 3</math>mmHg/L/min</li> <li>・ 肺動脈楔入圧 (PCWP) 又は左室拡張末期圧 (LVEDP) : <math>&lt; 15</math>mmHg</li> <li>・ スクリーニング時の 6 分間歩行距離 (6MWD) が 150m 以上、450m 以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 先天性心疾患に伴う PAH 患者</li> <li>・ 間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患又は慢性血栓塞栓症を有する PAH 患者</li> </ul>
試験方法	4 週間のスクリーニング期間終了後、本試験への組入れ対象としての適格性が確認された被験者を本剤 1mg 群、2.5mg 群、5mg 群又は 10mg 群に無作為に割り付け、12 週間の盲検下投与期を通して、無作為化された用量の治験薬を毎日投与した。ただし、本剤 5mg 群及び 10mg 群では漸増法を用い、まず本剤 2.5mg/日を 2 週間投与したのち、5mg に増量し、本剤 10mg 群ではさらに 2 週間後に 10mg に増量した。
主要評価項目	投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量
副次評価項目	WHO 機能分類、ボルグ呼吸困難指数 (BDI)、被験者の概括評価 (SGA: アナログ評価スケール。被験者に「今日のご気分はいかがですか」と質問し、100mm の水平線 (0 は大変悪い、100 は最高に良いを表す) 上にその日の気分を縦線で記載させる。)、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの期間 (死亡、あらゆる原因のための入院、無作為割付け後の利尿薬用量の倍増、又は他の PAH 治療薬追加のための治験中止のいずれかが発現するまでの時間)、心肺血行動態

結果	<p><b>主要評価</b></p> <p>・ 6MWD</p> <p>本剤の各投与群における 6MWD の改善（平均変化量）は投与 12 週時に+35.1m～+39.1m であり、いずれの投与群でもベースラインから有意に改善した。6MWD の改善はすべての投与群及び本剤併合群で投与 4 週から認められた。</p> <p style="text-align: center;"><b>投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量（LOCF、ITT 集団）</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">投与群</th> <th style="width: 15%;">1mg (16 例)</th> <th style="width: 15%;">2.5mg (19 例)</th> <th style="width: 15%;">5mg (16 例)</th> <th style="width: 15%;">10mg (13 例)</th> <th style="width: 15%;">本剤併合 (64 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">ベースラインの 6MWD, m</td> </tr> <tr> <td></td> <td>16 例</td> <td>19 例</td> <td>16 例</td> <td>13 例</td> <td>64 例</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>354.6± 77.52</td> <td>339.6± 59.06</td> <td>377.7± 74.79</td> <td>288.8± 91.27</td> <td>342.5± 79.33</td> </tr> <tr> <td colspan="6">投与 12 週時の 6MWD の変化量, m</td> </tr> <tr> <td></td> <td>15 例</td> <td>18 例</td> <td>16 例</td> <td>13 例</td> <td>62 例</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>36.2±38.5</td> <td>39.1±37.4</td> <td>38.1±52.7</td> <td>35.1±40.0</td> <td>37.3±41.6</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>14.9, 57.5</td> <td>20.5, 57.7</td> <td>10.0, 66.1</td> <td>10.9, 59.2</td> <td>26.7, 47.8</td> </tr> <tr> <td>p 値*</td> <td>0.003</td> <td>&lt;0.001</td> <td>0.011</td> <td>0.008</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：投与 0 週（ベースライン）からの平均変化量、対応のある t 検定</p>	投与群	1mg (16 例)	2.5mg (19 例)	5mg (16 例)	10mg (13 例)	本剤併合 (64 例)	ベースラインの 6MWD, m							16 例	19 例	16 例	13 例	64 例	平均値±SD	354.6± 77.52	339.6± 59.06	377.7± 74.79	288.8± 91.27	342.5± 79.33	投与 12 週時の 6MWD の変化量, m							15 例	18 例	16 例	13 例	62 例	平均値±SD	36.2±38.5	39.1±37.4	38.1±52.7	35.1±40.0	37.3±41.6	95%CI	14.9, 57.5	20.5, 57.7	10.0, 66.1	10.9, 59.2	26.7, 47.8	p 値*	0.003	<0.001	0.011	0.008	<0.001
	投与群	1mg (16 例)	2.5mg (19 例)	5mg (16 例)	10mg (13 例)	本剤併合 (64 例)																																																	
	ベースラインの 6MWD, m																																																						
		16 例	19 例	16 例	13 例	64 例																																																	
	平均値±SD	354.6± 77.52	339.6± 59.06	377.7± 74.79	288.8± 91.27	342.5± 79.33																																																	
	投与 12 週時の 6MWD の変化量, m																																																						
		15 例	18 例	16 例	13 例	62 例																																																	
	平均値±SD	36.2±38.5	39.1±37.4	38.1±52.7	35.1±40.0	37.3±41.6																																																	
	95%CI	14.9, 57.5	20.5, 57.7	10.0, 66.1	10.9, 59.2	26.7, 47.8																																																	
	p 値*	0.003	<0.001	0.011	0.008	<0.001																																																	
<p><b>副次評価</b></p> <p>・ WHO 機能分類</p> <p>ベースラインにおいて、本剤併合群の被験者の 35.9%が WHO 機能分類クラス II であり、64.1%がクラス III であったが、投与 12 週時に 7 例（12.1%）がクラス I、29 例（50.0%）がクラス II、22 例（37.9%）がクラス III となった。</p> <p>・ BDI</p> <p>投与 12 週時に BDI の減少（改善）が認められ、ベースラインからの変化量は本剤 1mg 群で-0.6、2.5mg 群で-0.9、5mg 群で-1.0、10mg 群で-1.0 であった。</p> <p>・ SGA</p> <p>投与 12 週時に SGA の増加が認められ、ベースラインからの変化量は本剤 1mg 群で+12.4mm、2.5mg 群で+12.3mm、5mg 群で+7.9mm、10mg 群で+12.8mm であった。</p> <p>・ PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間</p> <p>12 週間の盲検下投与期に、本剤併合群の 13 例（20.3%）で PAH の臨床的な増悪が認められた。臨床的な増悪のイベントのほぼ半数は、利尿薬投与量を倍増したことによるものであった。</p> <p>・ 心肺血行動態</p> <p>投与 12 週時に、本剤併合群で心係数の平均値の増加（+0.3L/min/m<sup>2</sup>、p&lt;0.001）、mPAP の低下（-5.2mmHg、p&lt;0.001）及び PVR の平均値の低下（-2.8mmHg/L/min、p&lt;0.001）が認められた（ベースラインとの比較、対応のある t 検定）。本剤 1mg 群以外の投与群では、有意ではないが、右房圧（RAP）の低下傾向が認められた。</p>																																																							
<p><b>有害事象</b></p> <p>12 週間の盲検下投与期中に、58 例（90.6%）に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の発現頻度に用量依存性は認められなかった。</p>																																																							

3) 社内資料：海外第 II 相試験（AMB-220）

参考文献：Galiè N, et al. : J Am Coll Cardiol. 2005 ; 46 (3) : 529-35.

注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

<国際共同試験（日本人を含む）>AMB112529 試験成績<sup>8)</sup>（小児）

8歳以上18歳未満の小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者におけるアンブリセントンの安全性及び有効性を評価する無作為化非盲検試験で、9カ国（アルゼンチン、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ロシア、スペイン、米国）における23施設で実施した。

試験デザイン	無作為化、非盲検、国際共同、多施設共同、第IIb相試験												
対象	8歳以上18歳未満の小児 PAH 患者 41 例（日本人 5 例を含む）												
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺高血圧症臨床分類の第1群である PAH のうち、特発性 PAH、遺伝性 PAH、結合組織病に伴う PAH 又は先天性心疾患の外科的修復術後も持続する PAH のいずれかと診断されており、WHO 機能分類がクラス II 又は III である患者</li> <li>右心カテーテル検査による平均肺動脈圧 (mPAP) が 25mmHg 以上かつ肺血管抵抗 (PVR) が <math>240\text{dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5</math> 以上及び左室拡張末期圧 (LVEDP) 又は肺動脈楔入圧 (PCWP) が 15mmHg 以下の患者</li> </ul>												
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) 又はシクロスポリンを服用中の患者</li> <li>体重 20kg 未満の患者</li> </ul>												
試験方法	<p>最大2週間のスクリーニング/ベースライン期、24週間の投与期及びアンブリセントン投与終了後4～6週間の追跡調査期で構成された。なお、長期継続試験（AMB114588試験）に移行した場合、追跡調査は不要であった。</p> <p>組み入れ基準に該当したすべての被験者を本剤の低用量群又は高用量群のいずれかに無作為割付けをした。体重 20kg 以上 35kg 未満の被験者は、いずれの用量群でもアンブリセントン 2.5mg で投与を開始し、高用量群は2週間後に用量を 5mg に増量した。体重 35kg 以上の被験者はアンブリセントン 5mg で投与を開始し、高用量群は2週間後に用量を体重 35kg 以上 50kg 未満の被験者で 7.5mg に、体重 50kg 以上の被験者で 10mg に増量した。</p> <p style="text-align: center;"><b>各用量群における体重別のアンブリセントンの用量</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>低用量群</th> <th>高用量群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50kg 以上</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>35kg～50kg 未満</td> <td>5mg</td> <td>7.5mg</td> </tr> <tr> <td>20kg～35kg 未満</td> <td>2.5mg</td> <td>5mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>無作為化後は、割り付けられたアンブリセントンの1日1回経口投与を開始し、24週間又は被験者の状態が悪化し代替治療又は追加治療が必要になるまでアンブリセントンを投与した。</p>	体重	低用量群	高用量群	50kg 以上	5mg	10mg	35kg～50kg 未満	5mg	7.5mg	20kg～35kg 未満	2.5mg	5mg
体重	低用量群	高用量群											
50kg 以上	5mg	10mg											
35kg～50kg 未満	5mg	7.5mg											
20kg～35kg 未満	2.5mg	5mg											
主な主要評価項目	有害事象、重篤な有害事象												
主な副次・その他の評価項目	投与24週時の6分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの変化量、WHO機能分類のベースラインから投与24週時までの変化、投与24週時におけるベースラインからの心肺血行動態の変化（血行動態データの収集が標準治療の一環として行われている実施医療機関で組み入れられた被験者におけるサブスタディ）												

結果	<p><b>■主要評価</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現割合は、低用量群で81%（17例）、高用量群で80%（16例）であった。主な有害事象は頭痛〔低用量群19%（4例）、高用量群30%（6例）、以下同順〕、悪心〔19%（4例）、15%（3例）〕、腹痛〔19%（4例）、5%（1例）〕、上腹部痛〔14%（3例）、10%（2例）〕及び上咽頭炎〔14%（3例）、10%（2例）〕であった。</li> <li>治験薬と因果関係がある有害事象は、低用量群で38%（8例）及び高用量群で35%（7例）に発現した。</li> </ul>			
	<p>治験薬と因果関係がある有害事象（Safety 集団）</p>			
	投与群	低用量群 (21例)	高用量群 (20例)	合計 (41例)
	症例数 (%)			
	治験薬と因果関係がある全有害事象	8 (38)	7 (35)	15 (37)
	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (19)	2 (10)	6 (15)
	顔面浮腫	1 (5)	1 (5)	2 (5)
	疲労	1 (5)	1 (5)	2 (5)
	末梢性浮腫	2 (10)	0	2 (5)
	運動耐性低下	1 (5)	0	1 (2)
	全身健康状態低下	1 (5)	0	1 (2)
	神経系障害	3 (14)	3 (15)	6 (15)
	頭痛	3 (14)	3 (15)	6 (15)
	心臓障害	3 (14)	1 (5)	4 (10)
	動悸	1 (5)	1 (5)	2 (5)
	うっ血性心不全	1 (5)	0	1 (2)
	心嚢液貯留	1 (5)	0	1 (2)
	胃腸障害	2 (10)	2 (10)	4 (10)
	悪心	0	2 (10)	2 (5)
	上腹部痛	0	1 (5)	1 (2)
	口内乾燥	0	1 (5)	1 (2)
	白色便	1 (5)	0	1 (2)
	嘔吐	1 (5)	0	1 (2)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14)	1 (5)	4 (10)
	鼻閉	2 (10)	1 (5)	3 (7)
	労作性呼吸困難	1 (5)	0	1 (2)
	血液およびリンパ系障害	1 (5)	1 (5)	2 (5)
	好酸球増加症	1 (5)	0	1 (2)
	リンパ球減少症	0	1 (5)	1 (2)
	皮膚および皮下組織障害	1 (5)	1 (5)	2 (5)
血管浮腫	1 (5)	0	1 (2)	
紅斑	0	1 (5)	1 (2)	
臨床検査	0	1 (5)	1 (2)	
国際標準比増加	0	1 (5)	1 (2)	
代謝および栄養障害	1 (5)	0	1 (2)	
鉄欠乏	1 (5)	0	1 (2)	
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5)	1 (2)	
背部痛	0	1 (5)	1 (2)	
精神障害	1 (5)	0	1 (2)	
ストレス	1 (5)	0	1 (2)	
血管障害	1 (5)	0	1 (2)	
ほてり	1 (5)	0	1 (2)	
低血圧	1 (5)	0	1 (2)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>低用量群の1例の被験者が投与期間中に肺炎を発現し死亡した。高用量群の1例は投与期間中に急性心不全を発現し本試験を中止したが、アンブリセンタンの投与を中止することなく長期継続試験（AMB114588試験）に移行し、その数日後に本事象により死亡した。死亡に至ったいずれの有害事象も治験薬との因果関係はないと判断された。</li> </ul>				

結果	<p>・重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）が20%（8例）に発現した。重篤な有害事象のうち低用量群に発現した全身健康状態低下（1例）が治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係ありと判断された。</p> <p>■副次評価</p> <p>・投与24週時の6MWDのベースラインからの変化量 ベースラインにおける6MWDの平均値±SDは低用量群及び高用量群でそれぞれ442.23±108.152m及び407.32±118.420mであり、全体として425.20±113.233mであった。投与24週時における6MWDのベースラインからの平均変化量±SDは低用量群及び高用量群でそれぞれ55.14±102.182m及び26.25±62.011mであり、全体として40.69±84.580mの改善が認められた。</p> <p>・WHO機能分類のベースラインからの変化 投与24週時におけるWHO機能分類は、低用量群の1例を除き、すべての被験者でベースラインから変化なし〔低用量群63%（12例）、高用量群78%（14例）〕又は改善〔低用量群32%（6例）、高用量群22%（4例）〕のいずれかであった。</p> <p>・PAHの臨床的な増悪を認めた被験者 PAHの臨床的な増悪が認められた被験者は低用量群及び高用量群で各3例であった。増悪の理由のうち最も多かったのは右心不全の臨床兆候又は症状（各2例）、並びにPAH悪化のための入院（低用量群2例、高用量群1例）であった。</p> <p>・心肺血行動態 アンブリセンタン投与後に心肺血行動態が測定されたのは低用量群の5例（いずれも日本人被験者）のみであり、投与24週時にmPAP、心係数（CI）、PVRを含む血行動態パラメータに数値上のわずかな改善が認められた。高用量群では投与24週時に検査を実施した被験者はいなかった。</p> <p>・肺血管抵抗係数（PVRI）の事後解析 PVRIは測定値ではなく計算式にて算出した。PVRIは、投与24週時にはベースラインから数値上の低下が認められた。</p>
----	---

8) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（AMB112529）

注）本剤の8歳以上の小児の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、体重に応じて、通常2.5～5mgを1日1回、5～10mgを超えない範囲で適宜増量である。

ベイズ解析を用いた成人PAH患者の有効性成績の外挿による有効性の検討(Bayesian Extrapolation Study)  
8歳以上18歳未満の小児PAH患者におけるアンブリセンタンの有効性を評価するため、6分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの変化量に基づいたベイズ解析による外挿の検討を事後的に行った。主要解析にはAMB112565試験の成人PAH患者（108例）のデータを利用した。成人を対象としたAMB112565試験は、小児を対象としたAMB112529試験とほぼ同時期に実施した試験であり、AMB112529試験と試験デザイン及び有効性評価項目が同様であった。ベイズ解析の結果、成人におけるアンブリセンタンの有効性を8歳以上18歳未満の小児PAH患者へ外挿することが支持された。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

<外国人データ> AMB-320, AMB-321 試験併合成績<sup>5)</sup> (成人)

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の用量反応関係をより詳細に明らかにし、本剤 5mg の治療効果をより正確に推定するために 2 つの試験を併合し解析した。試験は 18 カ国 (アルゼンチン、オーストラリア、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、チリ、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、ウクライナ、英国、米国) における 87 施設で実施した。

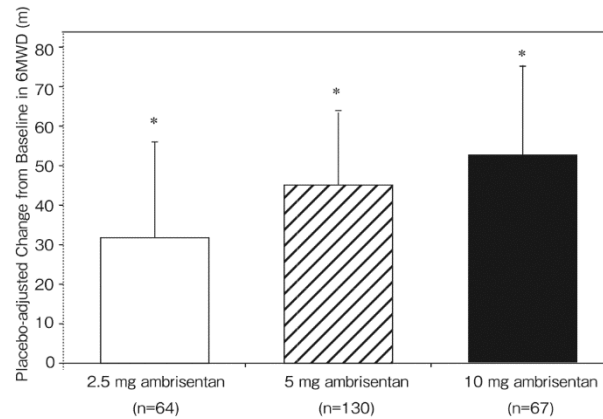
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験
対象	18 歳以上の PAH 患者
主な登録基準	スクリーニング以前に実施した右心カテーテル検査のデータが以下を満たすこと ・平均肺動脈圧 (mPAP) : $\geq 25\text{mmHg}$ ・肺血管抵抗 (PVR) : $> 3\text{mmHg/L/min}$ ・肺動脈楔入圧 (PCWP) 又は左室拡張末期圧 (LVEDP) : $< 15\text{mmHg}$ ・スクリーニング時の 6 分間歩行距離 (6MWD) が 2 回連続して 150m 以上、450m 以下。2 回の測定値の差が 15%未満
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・先天性心疾患、又は門脈高血圧症に伴う PAH 患者</li> <li>・冠動脈疾患、左心性心疾患、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、静脈閉塞性疾患、慢性血栓塞栓症又は睡眠時無呼吸を有する PAH 患者</li> </ul>
試験方法	2 週間のスクリーニング期間後、本試験への組入れ対象としての適格性が確認された被験者を AMB-320 試験ではプラセボ群、本剤 5mg 群又は 10mg 群、AMB-321 試験ではプラセボ群、本剤 2.5mg 群又は 5mg 群のいずれかに無作為化し治験薬を投与した。本剤 10mg 群の被験者は最初の 2 週間に 5mg を投与した後、10mg に増量した。投与期間は 12 週間とした。
主要評価項目	投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量
副次的評価項目	WHO 機能分類、ボルグ呼吸困難指数 (BDI)、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間 (無作為化時点から死亡、肺移植、PAH のための入院、心房中隔裂開術、他の PAH 治療薬の追加のための治験中止、又は早期中止基準に 2 項目以上該当したことによる治験中止のいずれかが最初に発現するまでの時間)、SF-36 健康調査票 (SF-36)

結果

**主要評価****・ 6MWD**

本剤のいずれの投与群においても投与 12 週後に 6MWD の改善が認められ、プラセボで調整した投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの改善は、本剤 10mg 群で +52.5m (95%CI : 28.8~76.2m,  $p < 0.001$ )、5mg 群で +44.6m (95%CI : 24.3~64.9m,  $p < 0.001$ )、2.5mg 群で +31.2m (95%CI : 5.6~56.7m,  $p = 0.022$ ) であった。

プラセボ群では、6MWD の平均値がベースラインから 9.0m 減少した。本剤を投与された被験者では、プラセボ群と比較して 6MWD の改善が投与 4 週から認められた。



垂直線は 95%CI を示す。

\* :  $p < 0.05$ , PPH 患者と non-PPH 患者および試験で層別した Wilcoxon 順位和検定によるプラセボ群との比較

プラセボで調整した投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量  
(LOCF、ITT 集団)

**副次評価****・ WHO 機能分類**

本剤併合群では、プラセボ群と比較して投与 12 週時の WHO 機能分類に統計学的に有意な改善が認められた ( $p = 0.009$ , Wilcoxon 順位和検定)。投与 12 週時に WHO 機能分類がベースラインから 2 度改善した被験者の割合は本剤併合群の方がプラセボ群に比べて多く、1 度以上悪化した被験者の割合は本剤併合群の方がプラセボ群に比べて約 5 分の 1 と少なかった。

**・ BDI**

本剤併合群では、投与 12 週時のプラセボで調整した BDI のベースラインからの変化量は -0.85 であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた ( $p < 0.001$ , Wilcoxon 順位和検定)。一方、プラセボ群では BDI の平均値がベースラインから +0.40 増加 (悪化) した。

**・ PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間**

本剤併合群では、プラセボ群と比較して PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間が有意に遅延した ( $p < 0.001$ , log-rank 検定)。プラセボ群では臨床的な増悪が認められた被験者の割合が 15.2%であったのに対して、本剤 2.5mg 群では 4.7%、5mg 群では 4.6%、10mg 群では 4.5%であった。

**・ SF-36**

本剤併合群では、投与 12 週時における SF-36 の身体機能尺度のベースラインからの変化量が  $3.77 \pm 7.73$  であり、プラセボ群 ( $1.07 \pm 7.64$ ) と比較して有意に高値を示した ( $p = 0.003$ , ANOVA)。日常役割機能 (身体)、活力、日常役割機能 (精神)、全体的健康感を含む他のいくつかの尺度についてもスコアの増加が認められた。

## V. 治療に関する項目

結果	<u>有害事象</u> 本剤 2.5mg 群では 73.4%、5mg 群では 78.5%、10mg 群では 79.1%の被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。
----	--

5) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（AMB-320/321 併合解析）

注）本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

### 2) 比較試験

該当資料なし

### 3) 安全性試験

＜外国人データ＞ AMB-320/321-E 試験成績<sup>7)</sup>（成人）

AMB-320 試験又は AMB-321 試験の 12 週間の治療期間を完了又は中止した 383 例を対象として長期（継続）投与試験を実施した。本試験は 18 カ国（アルゼンチン、オーストリア、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、チリ、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、ウクライナ、英国及び米国）における 85 施設で実施した。

試験デザイン	多施設共同、長期投与試験（AMB-320 試験、AMB-321 試験からの継続試験）
対象	18 歳以上の PAH 患者
主な登録基準	12 週間の AMB-320 又は AMB-321 試験を完了した患者、又は AMB-320 又は AMB-321 試験でプラセボを投与され、早期中止基準の 2 項目以上に該当し、投与を中止した患者
主な除外基準	試験のスクリーニング/無作為化前 4 週以内にボセンタン、PDE5 阻害薬又は変力作用薬（静脈内投与）、プロスタノイドを投与した患者
試験方法	先行試験で本剤 2.5mg 群、5mg 群、10mg 群であった患者は先行試験で割り当てられた投与量で、また、プラセボ群であった患者は新たに 2.5mg、5mg 又は 10mg 投与のいずれかに無作為化し、割り当てられた投与量で治験薬を投与した。
主要評価項目	肝機能検査（LFT）を含む、PAH 患者における本剤の長期投与に伴う有害事象の発現頻度及び重症度
副次評価項目	6 分間歩行距離（6MWD）、ボルク呼吸困難指数（BDI）、WHO 機能分類、SF-36 健康調査票（SF-36）、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間（実薬の投与開始から死亡、肺移植、PAH のための入院、心房中隔裂開術、既承認のプロスタノイドの投与追加、又は他の既承認の PAH 治療薬追加のための治験中止のいずれかが最初に発現するまでの時間）、生存期間



結果	<p><b>主要評価</b></p> <p><b>安全性</b></p> <p>予備解析において、本剤併合群の平均投与期間は 38.6±26.53 週間であり、最長投与期間は 109.0 週間であった。</p> <p>予備解析期間中に本剤併合群で 321 例 (83.8%) に有害事象が 1 件以上発現し、105 例 (27.4%) に重篤な有害事象が 1 件以上発現した。計 36 例 (9.4%) が有害事象のために本試験を中止し、そのうち 21 例 (5.5%) は死亡した。死亡した 21 例の大多数 (15 例) の死因は右心不全又は呼吸不全の進行によるものであり、ほぼ全例 (20 例) の死亡が治験薬と関係なしと判定された。死亡例のうち 1 例は上腹部痛の有害事象が発現した被験者であり、治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された。</p> <p>本剤の長期投与に伴う安全性に関する新たな徴候は認められなかった。末梢性浮腫が本試験においてもっとも高頻度に認められた有害事象であり、102 例 (26.6%) の被験者で報告された。その他の高頻度に報告された有害事象は頭痛 (17.8%)、上気道感染 (11.7%)、浮動性めまい (11.0%) 及び関節痛 (10.7%) であった。</p>																																																																																																																																							
	<p><b>予備解析期間中、高頻度 (≥5%) に発現した有害事象 (Safety 集団)</b></p>																																																																																																																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群 症例数 (%)</th> <th>2.5mg (78 例)</th> <th>5mg (171 例)</th> <th>10mg (134 例)</th> <th>本剤併合 (383 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 件以上の有害事象を発現した被験者*</td> <td>67 (85.9)</td> <td>140 (81.9)</td> <td>114 (85.1)</td> <td>321 (83.8)</td> </tr> <tr> <td>末梢性浮腫</td> <td>14 (17.9)</td> <td>37 (21.6)</td> <td>51 (38.1)</td> <td>102 (26.6)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>10 (12.8)</td> <td>30 (17.5)</td> <td>28 (20.9)</td> <td>68 (17.8)</td> </tr> <tr> <td>上気道感染</td> <td>6 (7.7)</td> <td>17 (9.9)</td> <td>22 (16.4)</td> <td>45 (11.7)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>6 (7.7)</td> <td>15 (8.8)</td> <td>21 (15.7)</td> <td>42 (11.0)</td> </tr> <tr> <td>関節痛</td> <td>8 (10.3)</td> <td>18 (10.5)</td> <td>15 (11.2)</td> <td>41 (10.7)</td> </tr> <tr> <td>咳嗽</td> <td>5 (6.4)</td> <td>15 (8.8)</td> <td>18 (13.4)</td> <td>38 (9.9)</td> </tr> <tr> <td>呼吸困難増悪</td> <td>3 (3.8)</td> <td>16 (9.4)</td> <td>18 (13.4)</td> <td>37 (9.7)</td> </tr> <tr> <td>肺高血圧症 (悪化)</td> <td>6 (7.7)</td> <td>13 (7.6)</td> <td>15 (11.2)</td> <td>34 (8.9)</td> </tr> <tr> <td>動悸</td> <td>8 (10.3)</td> <td>6 (3.5)</td> <td>19 (14.2)</td> <td>33 (8.6)</td> </tr> <tr> <td>鼻閉</td> <td>4 (5.1)</td> <td>15 (8.8)</td> <td>13 (9.7)</td> <td>32 (8.4)</td> </tr> <tr> <td>右室不全</td> <td>3 (3.8)</td> <td>17 (9.9)</td> <td>9 (6.7)</td> <td>29 (7.6)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>4 (5.1)</td> <td>12 (7.0)</td> <td>12 (9.0)</td> <td>28 (7.3)</td> </tr> <tr> <td>四肢痛</td> <td>4 (5.1)</td> <td>9 (5.3)</td> <td>13 (9.7)</td> <td>26 (6.8)</td> </tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td> <td>5 (6.4)</td> <td>11 (6.4)</td> <td>8 (6.0)</td> <td>24 (6.3)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>3 (3.8)</td> <td>9 (5.3)</td> <td>12 (9.0)</td> <td>24 (6.3)</td> </tr> <tr> <td>胸部不快感</td> <td>2 (2.6)</td> <td>3 (1.8)</td> <td>15 (11.2)</td> <td>20 (5.2)</td> </tr> <tr> <td>背部痛</td> <td>4 (5.1)</td> <td>7 (4.1)</td> <td>13 (9.7)</td> <td>24 (6.3)</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>7 (9.0)</td> <td>10 (5.8)</td> <td>7 (5.2)</td> <td>24 (6.3)</td> </tr> <tr> <td>鼻出血</td> <td>6 (7.7)</td> <td>4 (2.3)</td> <td>14 (10.4)</td> <td>24 (6.3)</td> </tr> <tr> <td>呼吸困難</td> <td>7 (9.0)</td> <td>10 (5.8)</td> <td>6 (4.5)</td> <td>23 (6.0)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>6 (7.7)</td> <td>7 (4.1)</td> <td>10 (7.5)</td> <td>23 (6.0)</td> </tr> <tr> <td>不眠症</td> <td>2 (2.6)</td> <td>8 (4.7)</td> <td>12 (9.0)</td> <td>22 (5.7)</td> </tr> <tr> <td>胸痛</td> <td>3 (3.8)</td> <td>9 (5.3)</td> <td>9 (6.7)</td> <td>21 (5.5)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>4 (5.1)</td> <td>9 (5.3)</td> <td>8 (6.0)</td> <td>21 (5.5)</td> </tr> <tr> <td>気管支炎</td> <td>3 (3.8)</td> <td>9 (5.3)</td> <td>8 (6.0)</td> <td>20 (5.2)</td> </tr> </tbody> </table>	投与群 症例数 (%)	2.5mg (78 例)	5mg (171 例)	10mg (134 例)	本剤併合 (383 例)	1 件以上の有害事象を発現した被験者*	67 (85.9)	140 (81.9)	114 (85.1)	321 (83.8)	末梢性浮腫	14 (17.9)	37 (21.6)	51 (38.1)	102 (26.6)	頭痛	10 (12.8)	30 (17.5)	28 (20.9)	68 (17.8)	上気道感染	6 (7.7)	17 (9.9)	22 (16.4)	45 (11.7)	浮動性めまい	6 (7.7)	15 (8.8)	21 (15.7)	42 (11.0)	関節痛	8 (10.3)	18 (10.5)	15 (11.2)	41 (10.7)	咳嗽	5 (6.4)	15 (8.8)	18 (13.4)	38 (9.9)	呼吸困難増悪	3 (3.8)	16 (9.4)	18 (13.4)	37 (9.7)	肺高血圧症 (悪化)	6 (7.7)	13 (7.6)	15 (11.2)	34 (8.9)	動悸	8 (10.3)	6 (3.5)	19 (14.2)	33 (8.6)	鼻閉	4 (5.1)	15 (8.8)	13 (9.7)	32 (8.4)	右室不全	3 (3.8)	17 (9.9)	9 (6.7)	29 (7.6)	疲労	4 (5.1)	12 (7.0)	12 (9.0)	28 (7.3)	四肢痛	4 (5.1)	9 (5.3)	13 (9.7)	26 (6.8)	鼻咽頭炎	5 (6.4)	11 (6.4)	8 (6.0)	24 (6.3)	悪心	3 (3.8)	9 (5.3)	12 (9.0)	24 (6.3)	胸部不快感	2 (2.6)	3 (1.8)	15 (11.2)	20 (5.2)	背部痛	4 (5.1)	7 (4.1)	13 (9.7)	24 (6.3)	貧血	7 (9.0)	10 (5.8)	7 (5.2)	24 (6.3)	鼻出血	6 (7.7)	4 (2.3)	14 (10.4)	24 (6.3)	呼吸困難	7 (9.0)	10 (5.8)	6 (4.5)	23 (6.0)	下痢	6 (7.7)	7 (4.1)	10 (7.5)	23 (6.0)	不眠症	2 (2.6)	8 (4.7)	12 (9.0)	22 (5.7)	胸痛	3 (3.8)	9 (5.3)	9 (6.7)	21 (5.5)	便秘	4 (5.1)	9 (5.3)	8 (6.0)	21 (5.5)	気管支炎	3 (3.8)	9 (5.3)	8 (6.0)	20 (5.2)
	投与群 症例数 (%)	2.5mg (78 例)	5mg (171 例)	10mg (134 例)	本剤併合 (383 例)																																																																																																																																			
	1 件以上の有害事象を発現した被験者*	67 (85.9)	140 (81.9)	114 (85.1)	321 (83.8)																																																																																																																																			
	末梢性浮腫	14 (17.9)	37 (21.6)	51 (38.1)	102 (26.6)																																																																																																																																			
	頭痛	10 (12.8)	30 (17.5)	28 (20.9)	68 (17.8)																																																																																																																																			
	上気道感染	6 (7.7)	17 (9.9)	22 (16.4)	45 (11.7)																																																																																																																																			
	浮動性めまい	6 (7.7)	15 (8.8)	21 (15.7)	42 (11.0)																																																																																																																																			
	関節痛	8 (10.3)	18 (10.5)	15 (11.2)	41 (10.7)																																																																																																																																			
	咳嗽	5 (6.4)	15 (8.8)	18 (13.4)	38 (9.9)																																																																																																																																			
	呼吸困難増悪	3 (3.8)	16 (9.4)	18 (13.4)	37 (9.7)																																																																																																																																			
	肺高血圧症 (悪化)	6 (7.7)	13 (7.6)	15 (11.2)	34 (8.9)																																																																																																																																			
	動悸	8 (10.3)	6 (3.5)	19 (14.2)	33 (8.6)																																																																																																																																			
	鼻閉	4 (5.1)	15 (8.8)	13 (9.7)	32 (8.4)																																																																																																																																			
	右室不全	3 (3.8)	17 (9.9)	9 (6.7)	29 (7.6)																																																																																																																																			
	疲労	4 (5.1)	12 (7.0)	12 (9.0)	28 (7.3)																																																																																																																																			
	四肢痛	4 (5.1)	9 (5.3)	13 (9.7)	26 (6.8)																																																																																																																																			
	鼻咽頭炎	5 (6.4)	11 (6.4)	8 (6.0)	24 (6.3)																																																																																																																																			
	悪心	3 (3.8)	9 (5.3)	12 (9.0)	24 (6.3)																																																																																																																																			
	胸部不快感	2 (2.6)	3 (1.8)	15 (11.2)	20 (5.2)																																																																																																																																			
	背部痛	4 (5.1)	7 (4.1)	13 (9.7)	24 (6.3)																																																																																																																																			
	貧血	7 (9.0)	10 (5.8)	7 (5.2)	24 (6.3)																																																																																																																																			
	鼻出血	6 (7.7)	4 (2.3)	14 (10.4)	24 (6.3)																																																																																																																																			
	呼吸困難	7 (9.0)	10 (5.8)	6 (4.5)	23 (6.0)																																																																																																																																			
下痢	6 (7.7)	7 (4.1)	10 (7.5)	23 (6.0)																																																																																																																																				
不眠症	2 (2.6)	8 (4.7)	12 (9.0)	22 (5.7)																																																																																																																																				
胸痛	3 (3.8)	9 (5.3)	9 (6.7)	21 (5.5)																																																																																																																																				
便秘	4 (5.1)	9 (5.3)	8 (6.0)	21 (5.5)																																																																																																																																				
気管支炎	3 (3.8)	9 (5.3)	8 (6.0)	20 (5.2)																																																																																																																																				
<p>* : 予備解析期間には投与 1~120 週の期間が含まれ、平均投与期間は 38.6 週、最長投与期間は 109.0 週</p>																																																																																																																																								

<p>結果</p>	<p><b>副次評価</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>6MWD</b> 投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの平均変化量は本剤併合群で+40.6m (95%CI : 31.6~49.7m) であった。投与 48 週時には+36.4m (95%CI : 22.4~50.5m) であり、約 1 年間の投与期間を通じて維持されていた。</li> <li>・ <b>BDI</b> 投与 24 週時の BDI のベースラインからの平均変化量は本剤併合群で-0.7 (95%CI : -0.93~-0.40) であった。投与 48 週時には-0.5 (95%CI : -0.88~-0.09) であり、約 1 年間の投与期間を通じて維持されていた。</li> <li>・ <b>WHO 機能分類</b> ベースラインの WHO 機能分類は、被験者の 42.6%がクラス II、46.5%がクラス III であった。また、被験者の 3.1%はクラス I、7.8%はクラス IVであった。投与 24 週時に、被験者の 95.4%でベースラインの WHO 機能分類のクラスが維持されていた (改善 : 32.6%、変化なし : 62.8%) のに対し、4.7%の被験者で WHO 機能分類のクラスが 1 度以上悪化した。投与 48 週時には被験者の 94.1%でベースラインの WHO 機能分類のクラスが維持されており (改善 : 32.0%、変化なし : 62.1%)、この治療効果は約 1 年間の投与期間を通じて維持されていた。</li> <li>・ <b>SF-36</b> 本剤併合群では、投与 12 週に SF-36 の身体機能尺度のベースラインからの改善が認められ (+3.9±7.40 : 平均値±SD)、その改善は投与 24 週 (+4.7±8.75) 及び投与 36 週 (+4.9±8.27) まで持続した。SF-36 の大部分の尺度で改善がみられ、各投与群間で類似していた。</li> <li>・ <b>PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間</b> 臨床的な増悪が発現しなかった被験者の割合は、投与 24 週及び 1 年後のいずれにおいても本剤 2.5mg 群、5mg 群及び 10mg 群との間で類似していた (投与 24 週 : それぞれ 93%、89%及び 92%、1 年後 : それぞれ 77%、82%及び 85%)。</li> <li>・ <b>生存期間</b> 本剤を投与された被験者の投与 1 年時点の生存率は 95%であった。本剤を投与された PPH 被験者の 1 年時点の生存率は 97%であったのに対し、NIH の予測式による推定値は 72%であった。 NIH の予測式 : D'Alonzo GE, et al. : ANN Intern Med. 1991 ; 115 (5) : 343-9.</li> </ul>
-----------	--

7) 社内資料 : 海外第 III 相試験 (AMB-320/321-E)

注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

<国際共同試験（日本人を含む）>AMB114588 試験（長期継続投与試験）成績<sup>9)</sup>（小児）

8歳以上18歳未満の小児PAH患者におけるアンブリセンタンの安全性及び有効性を評価する非盲検試験で、9カ国（アルゼンチン、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ロシア、スペイン、米国）における22施設で実施した。本試験は、先行試験（AMB112529試験）の長期継続投与試験であり、先行試験を含む平均投与期間は1238.5日、最長投与期間は2346日であった。

試験デザイン	非盲検、国際共同、多施設共同、第IIb相試験
対象	8歳以上18歳未満の小児PAH患者38例（日本人5例を含む）
主な登録基準	<p>AMB112529試験の投与24週時の来院を完了した患者、又は投与24週時の来院を完了しなかった場合は以下のいずれかの条件に該当した患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・AMB112529試験の投与24週時より前に治療の薬効が不十分又は臨床症状の悪化により他のPAH治療薬の追加が必要となった</li> <li>・アンブリセンタン投与開始後にベースライン時に投与していたPAH治療薬の減量が必要となった</li> <li>・治験責任（分担）医師によりアンブリセンタンの継続治療が必要と判断された</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・AMB112529試験でアンブリセンタンの投与を中止した又は同試験の治験実施計画書を遵守しなかった患者</li> </ul>
試験方法	<p>本継続試験では、被験者ごとにアンブリセンタンの用量を調整して0.25mg/kg/日を超えない範囲で1日1回2.5mg、5mg、7.5mg又は10mgのいずれかの用量を経口投与することとした。治験責任（分担）医師は、被験者の体重、臨床症状及び忍容性等を総合して用量調整の必要性について最良の判断を行い、AMB112529試験の終了時と同じ用量で投与を継続するか、もしくは決められた範囲内で1回につき2.5mgずつ増減することでアンブリセンタンの用量を調整できることとした。</p>
主な主要評価項目	有害事象、重篤な有害事象
主な副次評価項目	6ヵ月ごとに評価した6分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの変化量、6ヵ月ごとのWHO機能分類のベースラインからの変化、PAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間
結果	<p><b>■主要評価</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現割合は89%（34例）であった。全体で最も多く発現した有害事象は上気道感染26%（10例）であり、次いで上咽頭炎24%（9例）及び頭痛18%（7例）であった。</li> <li>・治験薬と因果関係がある有害事象は、39%（15例）の被験者に発現した。発現割合が最も高かった有害事象は頭痛であり、8%（3例）の被験者に発現した。</li> </ul>

V. 治療に関する項目

	治験薬と因果関係がある有害事象 (Safety 集団)					
	投与群*	2.5mg (4 例)	5mg (16 例)	7.5mg (6 例)	10mg (12 例)	合計 (38 例)
症例数 (%)						
治験薬と因果関係がある全有害事象	1 (25)	5 (31)	3 (50)	6 (50)	15 (39)	
感染症および寄生虫症	1 (25)	1 (6)	0	2 (17)	4 (11)	
胃腸炎	1 (25)	0	0	1 (8)	2 (5)	
気管支炎	0	1 (6)	0	0	1 (3)	
上咽頭炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)	
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)	
副鼻腔炎	0	1 (6)	0	0	1 (3)	
神経系障害	0	2 (13)	2 (33)	0	4 (11)	
頭痛	0	1 (6)	2 (33)	0	3 (8)	
失神寸前の状態	0	1 (6)	0	0	1 (3)	
失神	0	1 (6)	0	0	1 (3)	
皮膚および皮下組織障害	0	1 (6)	2 (33)	1 (8)	4 (11)	
脱毛症	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
血管浮腫	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
湿疹	0	1 (6)	0	0	1 (3)	
紅斑	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
顔面腫脹	0	0	0	1 (8)	1 (3)	
耳および迷路障害	1 (25)	1 (6)	0	1 (8)	3 (8)	
難聴	1 (25)	0	0	0	1 (3)	
乗物酔い	0	1 (6)	0	0	1 (3)	
回転性めまい	0	0	0	1 (8)	1 (3)	
血液およびリンパ系障害	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)	
貧血	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)	
血管障害	0	0	1 (17)	1 (8)	2 (5)	
ほてり	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
充血	0	0	0	1 (8)	1 (3)	
心臓障害	0	1 (6)	0	0	1 (3)	
うっ血性心不全	0	1 (6)	0	0	1 (3)	
胃腸障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
上腹部痛	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
口内乾燥	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
悪心	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6)	0	0	1 (3)	
末梢性浮腫	0	1 (6)	0	0	1 (3)	
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (8)	1 (3)	
皮膚裂傷	0	0	0	1 (8)	1 (3)	
臨床検査	0	0	0	1 (8)	1 (3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (8)	1 (3)	
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (8)	1 (3)	
代謝および栄養障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
食欲減退	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
顎痛	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
呼吸器、胸部および縦隔障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)	
鼻閉塞	0	0	1 (17)	0	1 (3)	

\*：投与された最高用量の用量群に属するものとした。

・死亡を含む重篤な有害事象  
6 例の被験者が、AMB112529 試験から引き続きみられた有害事象又は本継続試験で新たに発現した有害事象により死亡した。いずれの死亡も治験責任 (分担) 医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

結果	<p>死亡した被験者のうち最高用量が 5mg であった被験者が 3 例と最も多く、1 例は急性右室不全、2 例は急性心不全により死亡した。最高用量が 10mg であった 2 例の被験者は、いずれも肺動脈性肺高血圧症により死亡した。最高用量が 7.5mg であった 1 例の被験者は発育不全により死亡した。</p> <p>死亡した 6 例の被験者のうち 1 例は、18 歳に達しアンブリセンタンの投与を完了した後に肺動脈性肺高血圧症を発現し、試験終了後に死亡した。この 1 例を除いた 5 例は死亡に至った有害事象を発現し本継続試験を中止した。</p> <p>なお、急性心不全により死亡した 1 例の被験者（最高用量 5mg）は、AMB112529 試験中に重篤な急性心不全を発現したため AMB112529 試験を早期中止し本継続試験に移行したが、その数日後に本事象により死亡した。</p> <p>重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は 55%（21 例）に発現した。いずれの重篤な有害事象も治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。</p> <p><b>■副次評価</b></p> <p>ベースライン値は、AMB112529 試験でアンブリセンタン投与開始日（投与 1 日目）のアンブリセンタン投与前に収集した値と定義した。</p> <p>・6 カ月ごとに評価した 6MWD のベースラインからの変化量</p> <p>ベースライン時の 6MWD の平均値±SD は 2.5mg 群及び 5mg 群の被験者で短い傾向であった。本継続試験開始時には、ベースラインからの平均変化量はすべての用量群で改善がみられた。7.5mg 群を除き、6 カ月以降すべての来院時にベースラインからの変化量で改善がみられた。</p>					
	<b>6MWD のベースラインからの変化量（ITT 集団）</b>					
	投与群*1 6MWD (m)	2.5mg (9 例)	5mg (19 例)	7.5mg (5 例)	10mg (5 例)	合計 (38 例)
	ベースライン*2					
	例	9	19	5	5	38
	平均値±SD	393.32±99.393	433.96±123.120	484.56±89.889	460.0±94.170	434.42±110.371
	ベースラインからの変化量：					
	本継続試験エントリー来院時*3					
	例	9	18	5	5	37
	平均値±SD	92.06±106.229	22.78±67.095	53.48±98.387	5.80±48.200	41.49±83.536
	6 カ月					
	例	8	16	5	5	34
	平均値±SD	79.58±109.162	36.04±75.950	56.68±102.312	45.14±48.416	50.66±83.780
	12 カ月					
	例	8	14	4	4	30
平均値±SD	87.51±107.654	36.31±60.239	-31.18±70.437	56.93±57.393	43.72±81.433	
本継続試験終了時						
例	7	10	4	5	26	
平均値±SD	71.47±117.363	48.15±53.344	3.05±94.659	34.24±72.135	44.82±82.115	
<p>*1：本継続試験開始時の投与量の用量群に属するものとした。</p> <p>*2：ベースライン値は AMB112529 試験開始前に記録された最終値とした。</p> <p>*3：本継続試験エントリー来院時の値は、AMB114588 試験エントリー時の値とした。</p>						

V. 治療に関する項目

結果	<p>・ WHO 機能分類 本継続試験に移行したすべての被験者では、ベースライン時の WHO 機能分類はクラス II 又は III であった。 本継続試験開始時には、多くの被験者で WHO 機能分類がベースラインから変化なし又は改善しており、悪化したのは 2 例（1 例はクラス II からクラス III、もう 1 例はクラス II からクラス IV への変化）であった。最終評価時には、すべての被験者で WHO 機能分類がベースラインから変化なし又は改善しており、そのうち 1 例はベースラインから 2 クラス以上改善した。</p> <p>・ PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間 被験者は PAH の臨床的な増悪とみなされた理由の複数に該当する可能性があったが、最初に発生した増悪の理由として最も多く報告されたのは、死亡及び PAH に関連する悪化であった。PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間は被験者間及び用量群間でばらつきがあり、5mg 群及び 7.5mg 群で長かった。</p>					
	PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間（ITT 集団）					
	投与群 例（%）	2.5mg (9 例)	5mg (19 例)	7.5mg (5 例)	10mg (5 例)	合計 (38 例)
	PAH の臨床的な増悪を 認めた被験者	2 (22)	5 (26)	3 (60)	1 (20)	11 (29)
	あらゆる原因の死亡、又 は肺移植待機リストへの 登録	0	3 (16)	1 (20)	1 (20)	5 (13)
	PAH 悪化のための入院	0	1 (5)	1 (20)	0	2 (5)
	他の PAH 治療薬を追加 投与	2 (22)	0	1 (20)	0	3 (8)
	本剤あるいは他の PAH 治療薬の用量変更	0	0	1 (20)	0	1 (3)
	PAH に関連する悪化	1 (11)	2 (11)	0	1 (20)	4 (11)
	WHO 機能分類のベー スラインからの悪化	0	1 (50) *	0	1 (100) *	2 (50) *
	運動耐性低下	0	0	0	0	0
	右心不全の臨床兆候 又は症状	1 (100) *	1 (50) *	0	1 (100) *	3 (75) *
	初回の PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間（日）					
	例	2	5	3	1	11
	平均値±SD	315.5±2.12	896.2±721.33	1122.0±704.09	228.0 (-)	791.5±650.07
* : PAH に関連する悪化を呈した患者数を 100% とした時の割合を示している。						

9) 社内資料：国際共同第 II 相長期継続投与試験（AMB114588）

注）本剤の 8 歳以上の小児の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、体重に応じて、通常 2.5～5mg を 1 日 1 回、5～10mg を超えない範囲で適宜増量である。

## 4) 患者・病態別試験

＜外国人データ＞AMB-222 試験成績<sup>4)</sup>

血清アミノトランスフェラーゼ異常のため、過去にエンドセリン受容体拮抗薬 [ERA：ボセンタン又は sitaxentan (本邦未承認)] の投与を中止した被験者を対象に、本剤投与による血清アミノトランスフェラーゼ増加の発現頻度を評価した。本試験は 4 カ国 (米国、オーストラリア、ベルギー及びオランダ) の 17 施設で実施した。

試験デザイン	非盲検、多施設共同試験
対象	12～75 歳の PAH 患者
主な登録基準	3×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼ異常のため過去に ERA による治療 [ボセンタン、sitaxentan (本邦未承認) 又は両方] を中止し、スクリーニング時の血清アミノトランスフェラーゼが基準範囲内 (1×ULN 未満) である患者。また、PAH の病歴が文書に記録されており、6 分間歩行テスト (6MWT) において 150m 以上の歩行が可能である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・門脈高血圧症に伴う PAH 患者</li> <li>・冠動脈疾患、左心性心疾患、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、静脈閉塞性疾患、慢性血栓塞栓症又は睡眠時無呼吸を有する PAH 患者</li> </ul>
試験方法	適格性が確認されたすべての被験者に、本剤 2.5mg/日を 4 週間投与した後、投与量を 5mg/日に増量した。投与 24 週以降は治験責任医師の判断により投与量を調節できることとした (2.5mg、5mg 又は 10mg)。
主要評価項目	12 週間の本剤投与期間中における本剤と関連があり、本剤の投与中止に至った 3×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼの発現頻度
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 週間の本剤投与期間中における本剤と関連があり、本剤の投与中止に至った 5×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼの発現頻度</li> <li>・ 12 週間の本剤投与期間中における本剤と関連があり、本剤の投与量を減量した 3×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼの発現頻度</li> <li>・ 本剤投与 12 週後に測定した 6 分間歩行距離 (6MWD)、6MWT 直後のボルグ呼吸困難指数 (BDI)、WHO 機能分類及び SF-36 健康調査票 (SF-36) のベースラインからの変化量</li> </ul>
結果	<p><u>主要評価</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 週間の本剤投与期間中における本剤と関連があり、本剤の投与中止に至った 3×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼの発現頻度</li> </ul> <p>組み入れられた被験者 36 例のうち、12 週間の本剤投与期間中に、本剤と関連があり、本剤の投与中止に至った 3×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼが確認された被験者はなかった。</p>

結果	<p><u>副次評価</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 週間の本剤投与期間中における本剤と関連があり、本剤の投与中止に至った 5xULN を超える血清アミノトランスフェラーゼの発現頻度</li> </ul> <p>12 週間の本剤投与期間中に、本剤と関連があり、本剤の投与中止に至った 5xULN を超える血清アミノトランスフェラーゼが確認された被験者はなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 週間の本剤投与期間中における本剤と関連があり、本剤の投与量を減量した 3xULN を超える血清アミノトランスフェラーゼの発現頻度</li> </ul> <p>組み入れられた 36 例中、12 週間の本剤投与期間中に本剤と関連があり、本剤の投与量を減量した 3xULN を超える血清アミノトランスフェラーゼが確認された被験者はなかった。なお、1 例 (2.8%) で、投与 12 週時に本剤との因果関係が否定できないと治験責任医師に判定された ALT の増加 (3.17xULN) が認められたが、再検査では増加は確認されなかった。本被験者では本剤の投与が一時中断され、2.5mg で投与を再開した後に 5mg に増量し、最終的には 10mg まで増量した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 6MWD</li> </ul> <p>投与 12 週時の 6MWD の平均値はベースラインから十分に増加した (+23.4m、95% CI : 6.3~40.4m、p=0.0086)。おおむね大部分のサブグループ (年齢、性別、PAH の病因、ベースラインの WHO 機能分類、PAH に対する併用療法) で 6MWD の改善が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BDI</li> </ul> <p>投与 12 週時に BDI の平均値のベースラインからの減少が認められた (-0.5、95% CI : -1.0~0.0、p=0.046)。BDI の改善はおおむね大部分のサブグループで認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ WHO 機能分類</li> </ul> <p>投与 12 週後に、被験者の 42.9% で WHO 機能分類が改善、51.4% では変化なし、5.7% では悪化した。改善した 15 例のうち、4 例は WHO 機能分類クラス III から I への改善であった。WHO 機能分類の改善はおおむね大部分のサブグループで認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SF-36</li> </ul> <p>投与 12 週時の SF-36 の身体的健康及び精神的健康のサマリースコアは十分に改善した (身体的健康サマリー : +4.6、95% CI : 2.1~7.1、p=0.001、精神的健康サマリー : +3.2、95% CI : -0.2~6.7、p=0.064)。SF-36 の改善はおおむね大部分のサブグループで認められた。</p> <hr/> <p><u>有害事象 (データカットオフ時点 (投与期間の中央値 : 21 週間) までの結果)</u></p> <p>35 例 (97.2%) の被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。高頻度 (&gt;10%) に発現した有害事象は末梢性浮腫 (30.6%)、頭痛 (25.0%)、潮紅 (13.9%)、動悸、上気道感染、咳嗽及び呼吸困難増悪 (それぞれ 11.1%) であった。</p>
----	---

4) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (AMB-222)

参考文献 : McGoorn MD, et al. : Chest. 2009 ; 135 (1) : 122-9.

注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量であり、本剤の 8 歳以上の小児の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、体重に応じて、通常 2.5~5mg を 1 日 1 回、5~10mg を超えない範囲で適宜増量である。



## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

## a) 使用成績調査（終了）

目的	PAH 患者への全投与症例を対象として本剤の使用実態下での長期的な安全性及び臨床経過について調査を行い、以下の事項を把握した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 未知の副作用</li> <li>・ 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況</li> <li>・ 安全性に影響をおよぼす要因</li> <li>・ 有効性に影響をおよぼす要因</li> <li>・ 患者の予後、長期使用時の有効性及び安全性</li> </ul>
重点調査項目	貧血 <sup>※1</sup> 、体液貯留 <sup>※2</sup> 、心不全 <sup>※3</sup> 、肝障害 <sup>※4</sup> 、出血 <sup>※5</sup> の発現状況 肝障害を有する患者における有効性及び安全性 <sup>※1</sup> MedDRA 高位グループ語 (HLGT) 「非溶血性貧血と骨髄抑制」に該当する事象、及び基本語 (PT) 「ヘモグロビン減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、平均赤血球ヘモグロビン減少、赤血球数減少、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、濃厚赤血球輸血、輸血」 <sup>※2</sup> MedDRA 標準検索式 (SMQ) (狭域) 「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」に該当する事象、及び高位語 (HLT) 「浮腫 NEC、全体液量増加」に該当する事象 <sup>※3</sup> MedDRA SMQ (広域) 「心不全」に該当する事象 <sup>※4</sup> MedDRA SMQ (広域) 「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」に該当する事象、及び HLGT 「肝および肝胆道系障害」に該当する事象 <sup>※5</sup> MedDRA SMQ (狭域) 「出血」に該当する事象
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を初めて使用する PAH 患者を対象とした。ただし、他医療機関・他診療科で服用開始された本剤の継続投与に該当する患者についても登録した。
実施期間	平成 22 年 9 月～平成 30 年 12 月 <sup>※6</sup> <sup>※6</sup> 調査票回収を伴う症例の調査期間
観察期間	観察期間は、本剤投与開始から 1 年間とした。また、調査担当医師の協力を得られない場合を除き、継続して最長で投与開始後 5 年間まで継続観察を行った。
収集症例数	1723 例
主な調査結果	安全性解析対象 1705 例のうち 491 例 (28.8%) に副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 例以上）は下表のとおりであった。

主な調査結果

使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
血液およびリンパ系障害	83	(4.9)
貧血	73	(4.3)
代謝および栄養障害	34	(2.0)
体液貯留	28	(1.6)
神経系障害	72	(4.2)
浮動性めまい	10	(0.6)
頭痛	60	(3.5)
心臓障害	51	(3.0)
心不全	26	(1.5)
血管障害	22	(1.3)
潮紅	10	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	115	(6.7)
呼吸困難	16	(0.9)
鼻出血	18	(1.1)
喀血	12	(0.7)
間質性肺疾患	17	(1.0)
鼻閉	27	(1.6)
胃腸障害	38	(2.2)
下痢	10	(0.6)
悪心	10	(0.6)
肝胆道系障害	42	(2.5)
肝機能異常	31	(1.8)
肝障害	10	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	19	(1.1)
発疹	11	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	132	(7.7)
顔面浮腫	24	(1.4)
倦怠感	10	(0.6)
浮腫	39	(2.3)
末梢性浮腫	45	(2.6)
臨床検査	44	(2.6)
白血球数減少	13	(0.8)

MedDRA/J version 22.0

貧血に関連する副作用の発現割合は4.8% (82/1705例)であり、発現した副作用は、貧血73例及び鉄欠乏性貧血3例等であった。体液貯留に関連する副作用の発現割合は8.4% (143/1705例)であり、発現した副作用は、末梢性浮腫45例及び浮腫39例等であった。心不全に関連する副作用の発現割合は7.0% (119/1705例)であり、発現した副作用は、末梢性浮腫45例、浮腫39例及び心不全26例等であった。肝障害に関連する副作用の発現割合は3.2% (55/1705例)であり、発現した副作用は、肝機能異常31例及び肝障害10例等であった。出血に関連する副作用の発現割合は2.7% (46/1705例)であり、発現した副作用は、鼻出血18例及び喀血12例等であった。

安全性解析対象症例のうち、肝機能障害「有」患者での副作用発現割合は32.5% (148/456例)であり、肝機能障害「無」患者での副作用発現割合は27.6% (342/1241例)であった。

主な調査結果	<p>有効性解析対象症例のうち、本剤投与前（ベースライン）と投与後の評価時点の両方の評価結果がある症例でのWHO機能分類が改善した症例の割合は、本剤投与60ヵ月後まで13.9～38.1%で推移した。</p> <p>6分間歩行距離を評価した症例における本剤投与24ヵ月後までの結果は、本剤投与前（ベースライン）からの変化量の平均値が+13.2～+44.9mで推移した。</p>
--------	---

## b) 特定使用成績調査（終了）

目的	<p>PAH患者を対象とし、本剤及びPDE5阻害剤の初期併用例<sup>※1</sup>及び逐次併用例<sup>※2</sup>における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価した。</p> <p>※1 本剤の投与日を起点として、その前後1ヵ月以内にPDE5阻害剤が併用された症例。</p> <p>※2 本剤の投与日を起点として、その前後1ヵ月以内にPDE5阻害剤の投与がされていない併用例。</p>
調査方法	連続調査方式によるレトロスペクティブ調査
対象患者	平成25年1月から平成27年8月末までに本剤が初めて投与され、本剤投与開始時点の年齢が15歳以上、かつPDE5阻害剤（シルデナフィル、タダラフィル）の初期併用療法あるいは逐次併用療法を受けたPAH患者を対象とした（ただし、経口ペラプロスト製剤の使用有無は問わない）。
実施期間	平成28年9月～平成29年9月
観察期間	本剤投与開始日から最長3年間とした。 なお、平成25年9月以降に本剤の投与を開始した症例については、平成28年8月末までの情報を対象とした。
収集症例数	60例
主な調査結果	安全性解析対象48例のうち、10例に14件の副作用が認められ、副作用発現割合は20.8%（10/48例）であった。主な副作用は頭痛4例及び顔面浮腫2例であった。

c) 製造販売後臨床試験（終了）

目的	PAH 患者における長期投与時の安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	先行試験である第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与 24 週間を完了した被験者のうち、本試験への参加を希望した被験者
実施期間	平成 22 年 7 月～平成 23 年 1 月 <sup>※1</sup> ※1 本試験は、第Ⅱ/Ⅲ相試験に引き続いて実施した長期継続投与試験で、本剤が承認された時点で製造販売後臨床試験に読み替えた。
用法及び用量	被験者の状態に応じて 1 日 1 回、10mg/日を上限として増減可能とした。
観察期間	本剤の承認時又は医療機関における採用時まで
評価項目	<安全性> 理学的検査、12 誘導心電図、有害事象等 <有効性> 本剤投与後における各評価時期の 6 分間歩行距離（6MWD）を LOCF <sup>※2</sup> 法で補完したデータによるベースラインからの平均変化量等 ※2 last observation carried forward（欠測値を最後に観察されたデータで補完すること）
投与症例数	21 例 <sup>※3</sup> ※3 本剤承認日以降も本剤を投与継続していたのは 18 例。
主な試験結果	製造販売後臨床試験に移行した症例は 18 例であり、本剤承認日以降の期間（製造販売後臨床試験の期間）に副作用が認められたのは 4 例で、発現した副作用は頭痛、ほてり、鼻出血、鼻閉及び腹水各 1 件であった。

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

「1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）」の項 a) 使用成績調査（終了）参照

## VI. 薬効薬理に関する項目

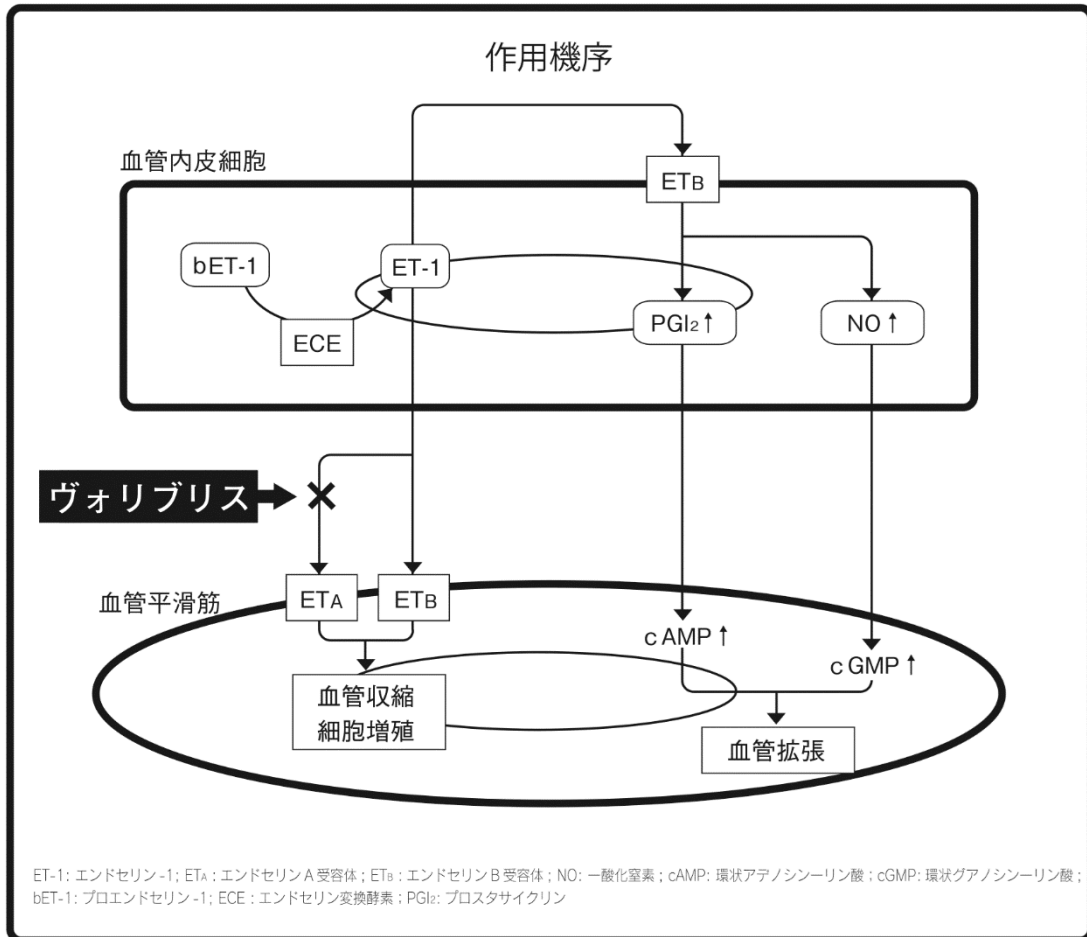
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ボセンタン水和物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤はエンドセリン (ET) 受容体のうち  $ET_A$  受容体に高親和性、 $ET_B$  受容体には低親和性 ( $ET_A$  受容体に比べて 1/4000 以下の親和性) を示す選択的  $ET_A$  受容体拮抗薬である。PAH 患者において血漿中 ET-1 濃度は高く、右心房圧や病態の程度と相関することなどから、ET-1 が PAH の発症及び進展に重要であると考えられている<sup>13)</sup>。本剤は、肺血管  $ET_A$  受容体阻害作用を介して内因性の ET-1 による肺血管平滑筋の収縮及び増殖を抑制し、PAH の症状を改善すると考えられる。



Spieker LE, et al. : J Am Coll Cardiol. 2001 ; 37 (6) : 1493-505. より改変

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

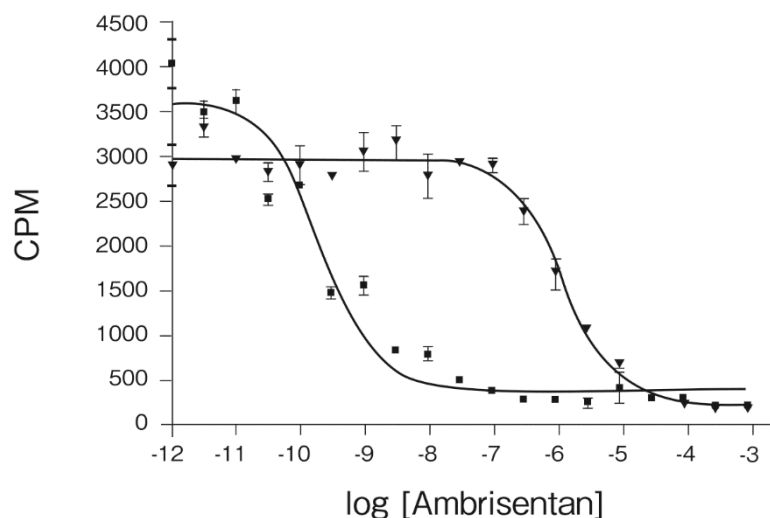
#### 1) *in vitro*における成績

遺伝子組換えヒト ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体への結合親和性及び ET<sub>A</sub> 受容体選択性

アンブリセentanの遺伝子組換えヒト ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体への結合親和性及び ET<sub>A</sub> 受容体選択性について比較検討した。

アンブリセentanはヒト ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体への <sup>125</sup>I-ET-1 結合をそれぞれ阻害した。また、アンブリセentanはヒト ET<sub>A</sub> 受容体に対して非常に高い結合親和性 (K<sub>i</sub>=0.049nM) を示したが、ヒト ET<sub>B</sub> 受容体に対しては低い親和性 (K<sub>i</sub>=148nM) を示し、ET<sub>A</sub> 受容体に対する選択性は約 4300 倍であった。

アンブリセentanの ET<sub>A</sub> 受容体に対する親和性及び ET<sub>A</sub> 受容体選択性はボセンタンより高かった。



■ : ET<sub>A</sub> 受容体、▼ : ET<sub>B</sub> 受容体

縦軸 : 受容体に結合した <sup>125</sup>I-ET-1 の放射能 (cpm)、横軸 : アンブリセentanのモル濃度の常用対数

ヒト ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体に対する <sup>125</sup>I-ET-1 結合阻害作用

ヒト ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体に対する結合親和性及び ET<sub>A</sub> 受容体選択性

被験物質	K <sub>i</sub> (nM)		ET <sub>A</sub> 受容体選択性 <sup>注1)</sup> K <sub>i</sub> (ET <sub>B</sub> ) / K <sub>i</sub> (ET <sub>A</sub> )
	ET <sub>A</sub> 受容体	ET <sub>B</sub> 受容体	
アンブリセentan	0.049±0.026	148±24	4347±1237
ボセンタン	0.117±0.052	40.4±15.8	367±121
BQ-123 <sup>注2)</sup>	3.26±1.09	18217±4189	6053±903

平均値±標準誤差 (n=3)

注1) 試験は3回実施し、試験ごとに K<sub>i</sub> 及び ET<sub>A</sub> 受容体選択性の比を求め、平均値及び標準誤差を算出

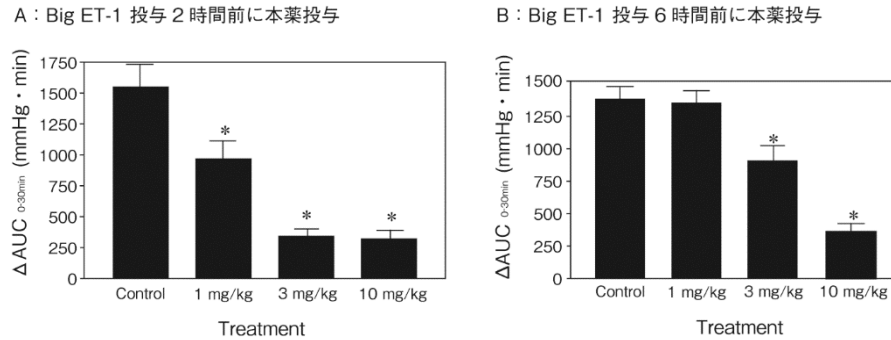
注2) 選択的 ET<sub>A</sub> 受容体拮抗薬

#### 2) 動物における成績

##### a) ラットにおける Big ET-1 誘発血圧 (SAP) 上昇に対する拮抗作用

ET-1 の前駆体である Big ET-1 の投与により血圧 (SAP) を上昇させたラットを用いて、アンブリセentanの *in vivo* における ET 受容体拮抗作用を検討した。

アンブリセentanはラットにおいて Big ET-1 誘発の血圧 (SAP) 上昇を用量依存的に抑制したことから、ET 受容体に対してアンタゴニストとして作用することが示された。



ΔAUC<sub>0-30min</sub> : Big ET-1 の投与 0 分から 30 分後までの SAP 変化量-時間曲線下面積  
 平均値±標準誤差 (n=5~7) \* : p<0.05 vs Control (Student's paired t-test)  
 ラットにおける Big ET-1 誘発収縮期動脈圧 (SAP) 上昇に対する抑制作用

b) 肺高血圧モデルにおける作用<sup>14)</sup>

MCT (モノクロタリン) 誘発肺高血圧ラットはその病態が特発性肺動脈性肺高血圧症と類似しており、PAH の動物モデルとして発症機構の研究や新規治療薬の非臨床評価にもっとも使われている動物モデルの一つである<sup>15), 16)</sup>ことから、当該モデルにおけるアンブリセンタンの PAH に対する有効性を検討した。MCT 投与により、右心室収縮期圧 (肺動脈収縮期圧の代替パラメータ) が上昇し、右心室重量比の増加、すなわち右心室肥大が認められた。また、肺血管の中膜面積比も増加しており、肺血管の中膜肥厚 (リモデリング) が認められた。このようなラットの MCT 誘発肺高血圧モデルにおいて、アンブリセンタン (35mg/kg/日) は 4 週間反復経口投与でボセンタン (100mg/kg/日) と同程度に肺高血圧の症状 (右心室収縮期圧の高値、右心室肥大及び肺血管リモデリング) の進行を抑制した。

MCT 誘発肺高血圧ラットにおける作用

パラメータ	無処置群 (n=13)	MCT 群 (n=10)	MCT+ アンブリセンタン群 35mg/kg/日 (n=11)	MCT+ ボセンタン群 100mg/kg/日 (n=11)
右心室収縮期圧 (mmHg)	20±5	75±10*	39±16 <sup>*, #</sup>	28±14 <sup>#</sup>
右心室重量比 <sup>a</sup> (%)	22.8±4.7	65.7±10.6*	47.8±19.8 <sup>*, #</sup>	45.9±13.5 <sup>*, #</sup>
肺血管中膜面積比 <sup>b</sup> (%)	52.7±34.9	102.6±40.9*	75.2±24.8 <sup>*, #</sup>	78.3±32.7 <sup>*, #</sup>
SAP (mmHg)	107±7	113±7	116±9	112±8

平均値±標準偏差

a : 右心室重量 / (左心室重量 + 中隔重量) (%)、b : 血管中膜面積 / 血管内腔面積 (%)

\* : p<0.05 vs 無処置群、# : p<0.05 vs MCT 群 (Bonferroni post hoc test)

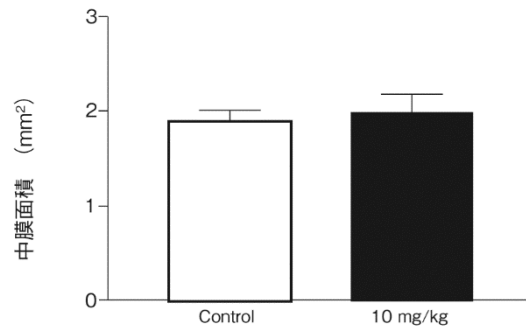
c) ブタにおける冠動脈の PTCA 及びステント施行後の新生内膜肥厚に対する作用

PAH の病態には、血管のリモデリングによる動脈の狭窄又は閉塞が関連するとされている<sup>17)</sup>ことから、ブタの冠動脈 PTCA 施行ステント留置モデルを用いてアンブリセンタンの新生内膜肥厚に対する作用を検討した。

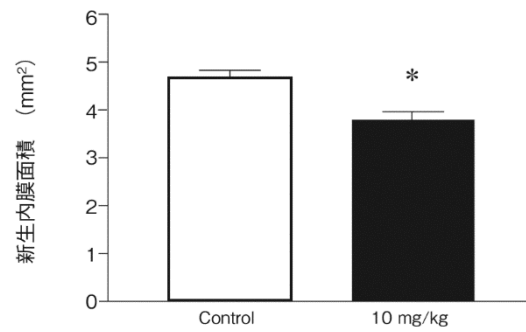
アンブリセンタンはブタへの 10mg/kg/日の反復経口投与により、PTCA 施行 4 週間後の新生内膜面積を有意に縮小させた。また、アンブリセンタンはより顕著な冠動脈リモデリングが誘発されると考えられる PTCA 施行ステント留置 6 週間後の冠動脈において、新生内膜面積を有意に縮小させ、内腔面積率を有意に増加させた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

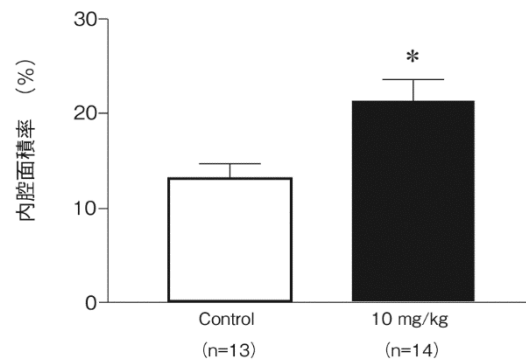
A : 中膜面積



B : 新生内膜面積



C : 内腔面積率



平均値±標準誤差

\* :  $p < 0.05$  vs Control (Dunnett's test)

PTCA 施行ステント留置後の冠動脈壁の組織変化に対する影響

(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

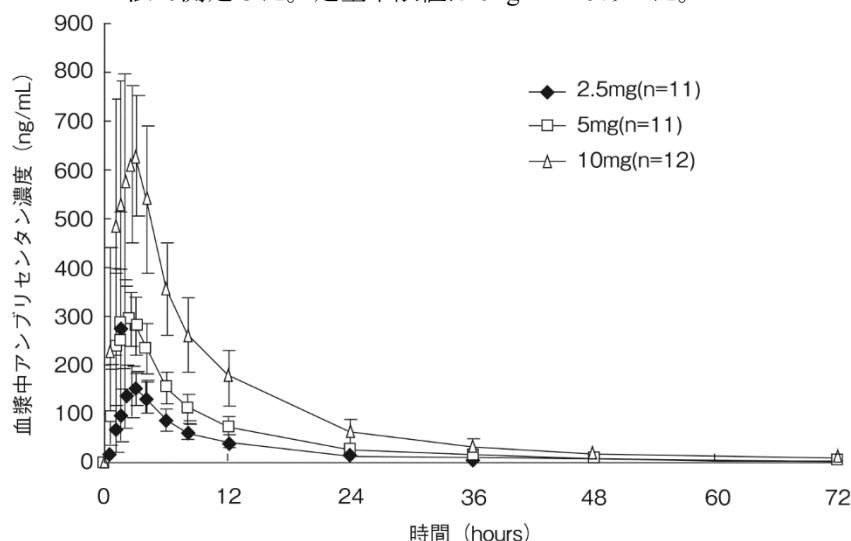
#### (2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人男性

日本人健康成人男性に本剤 2.5mg、5mg 又は 10mg を空腹時単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後 2～2.5 時間（中央値）に最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）に達した。C<sub>max</sub> 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は用量の増加にほぼ比例して増加した。消失半減期（t<sub>1/2</sub>）は約 10～19 時間であった。血漿中濃度は、LC-MS/MS 法で測定した。定量下限値は 5ng/mL であった。



日本人健康成人男性に本剤を空腹時に単回経口投与したときの血漿中本剤濃度推移  
（平均値±標準偏差）

日本人健康成人男性に本剤を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
2.5mg (11 例)	178.7±32.05	2.5 (1.0-4.0)	1438.8±372.60	10.0±3.62
5mg (11 例)	362.0±42.53	2.0 (1.0-4.0)	2944.5±608.55	13.6±4.83
10mg (12 例)	766.8±90.68	2.0 (1.0-4.0)	6894.1±1612.50	18.8±10.98

平均値±標準偏差 t<sub>max</sub> は中央値（範囲）

注）本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) PAH 患者

日本人成人 PAH 患者に本剤 5mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与した時の、血漿中アンブリセentan濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表-1 に示した。血漿中濃度は、LC-MS/MS 法で測定した。定量下限値は 5ng/mL であった。投与後 4 時間に Cmax に達し、t<sub>1/2</sub> は 11 時間であった。定常状態における AUC<sub>0-24</sub> は 8337.4ng・h/mL、Cmax は 674.3ng/mL であった。

また、本剤 5mg 及び 10mg を投与した時の定常状態時における投与前及び投与後 2~4 時間の血漿中アンブリセentan濃度は表-2 のとおりであった。

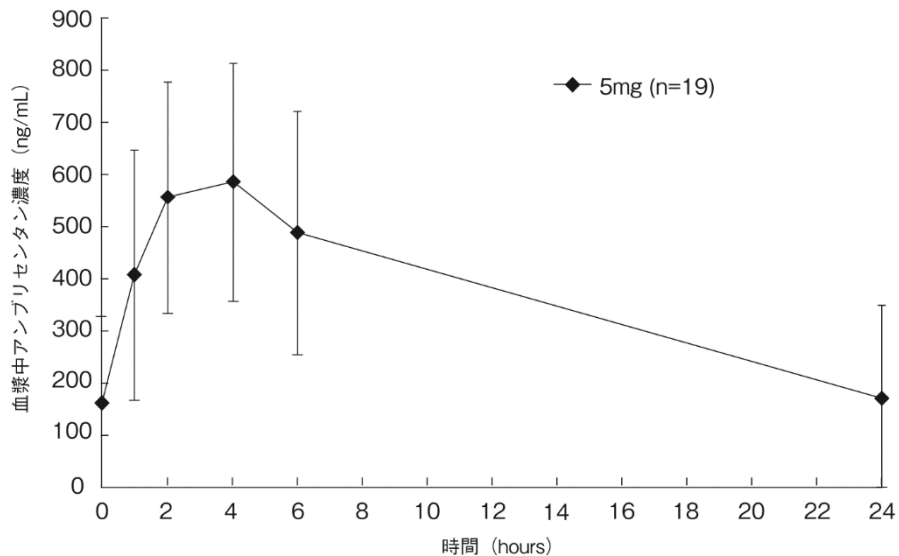


図 日本人 PAH 患者に本剤 5mg を 12 週間反復経口投与した時の定常状態時における血漿中濃度推移

表-1 日本人成人 PAH 患者に本剤 5mg を反復経口投与した時の定常状態時における薬物動態パラメータ

投与量	例数	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)
5mg	19	4.0 (1.0-6.0)	674.3±197.3	11.3±6.1	8337.4±4715.1

平均値±標準偏差 tmax は中央値 (範囲)

表-2 日本人成人 PAH 患者に本剤 5 及び 10mg を反復経口投与した時の血漿中アンブリセentan濃度 (定常状態)

投与群 (症例数)	血漿中アンブリセentan濃度 (ng/mL)	
	投与前	投与 2~4 時間後
5mg (28 例)	147.8±157.2	635.2±260.7
10mg (17 例)	263.3±265.5	1083.2±318.9

平均値±標準偏差

注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

8歳以上の小児 PAH 患者に本剤を1日1回経口投与した時の用量群別の曝露量（推定値）は表-3 のとおりであった。

表-3 8歳以上の小児PAH患者における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析による推定値）

集団	投与量（症例数）	体重区分	AUC <sub>ss</sub> (μg・h/mL)	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)
低用量群				
日本人	2.5mg (3例)	20～35kg未満	3.94 (3.03-5.11)	442 (217-898)
	5mg (1例)	35～50kg 未満	5.60	668
	5mg (1例)	50kg 以上	3.87	530
外国人	2.5mg (5例)	20～35kg 未満	4.09 (3.11-5.39)	501 (407-615)
	5mg (7例)	35～50kg 未満	6.56 (5.00-8.62)	497 (384-643)
	5mg (3例)	50kg 以上	3.84 (1.98-7.45)	659 (255-1700)
高用量群				
外国人	5mg (9例)	20～35kg未満	8.73 (7.75-9.83)	953 (850-1070)
	7.5mg (4例)	35～50kg 未満	8.70 (7.62-9.92)	1100 (679-1790)
	10mg (6例)	50kg 以上	10.2 (8.04-12.8)	948 (791-1140)

幾何平均値（95%信頼区間）

注）本剤の8歳以上の小児の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、体重に応じて、通常2.5～5mgを1日1回、5～10mgを超えない範囲で適宜増量である。

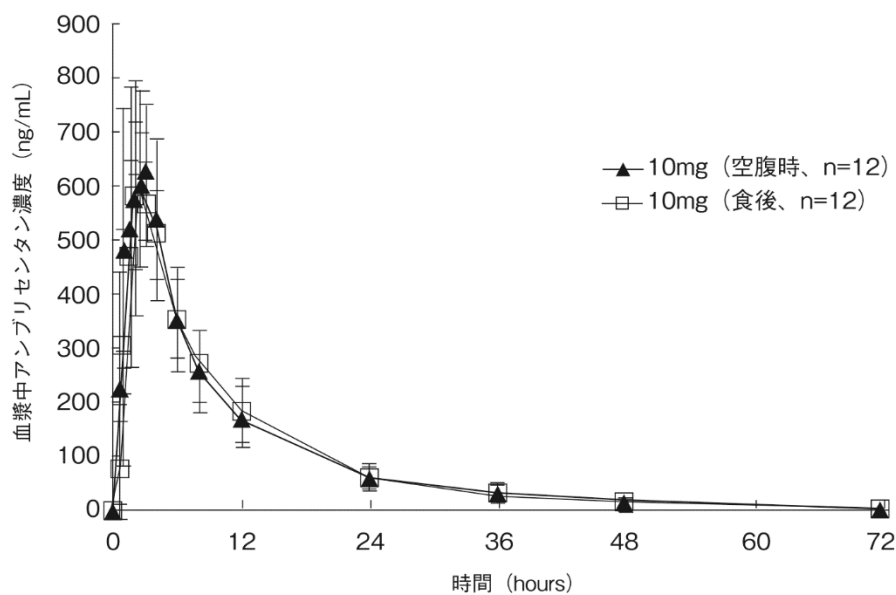
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性に本剤10mgを空腹時又は食後（標準的な朝食）単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較しC<sub>max</sub>は約17%低下したが、AUC<sub>0-48</sub>、t<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>には影響は認められなかった。



日本人健康成人男性に本剤10mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時の血漿中濃度推移

## VII. 薬物動態に関する項目

空腹時又は食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC <sub>0-48</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
10mg (12 例) 空腹時	766.8±90.68	2.0 (1.0-4.0)	6437.3±1487.68	18.8±10.98
10mg (12 例) 食後	637.1±102.65	2.5 (1.5-4.0)	6251.9±1389.96	19.9±11.20

平均値±標準偏差 tmax は中央値 (範囲)

注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

### 2) 併用薬の影響

#### <外国人データ>

##### a) シクロスポリン

健康成人男女に、本剤 5mg 反復投与時にシクロスポリン 100~150mg を併用した結果、定常状態における本剤の AUC は約 2 倍となった。シクロスポリン 100~150mg を反復投与時に本剤 5mg を併用した結果、本剤は定常状態におけるシクロスポリンの薬物動態に影響を与えなかった。(「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項 (2) 用法及び用量に関する注意、VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照)

##### b) ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)

健康成人男性に、ケトコナゾール 400mg 反復投与時に本剤 10mg を併用した結果、本剤の Cmax 及び AUC は非併用時に比べ、それぞれ約 20% 及び 35% 増加した。

##### c) リファンピシン

健康成人男女に、本剤 10mg 反復投与時にリファンピシン 600mg を併用した結果、リファンピシン併用初期には本剤の AUC の一過性の増加 (約 2 倍) が認められたが、リファンピシンを 8 日間併用投与後には、リファンピシンは本剤の薬物動態に影響を与えなかった。

##### d) 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 35µg 及びノルエチステロン 1mg 含有)

健康成人女性に、本剤 10mg 反復投与時に経口避妊薬を併用した結果、本剤はエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの薬物動態に影響を与えなかった。

##### e) ジゴキシン

健康成人男性に、本剤 10mg 反復投与時にジゴキシン 0.5mg を併用した結果、本剤はジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった。

##### f) オメプラゾール

オメプラゾールによる血漿中未変化体濃度及び薬物動態に与える影響を評価するため、PAH 患者での長期第Ⅲ相試験における薬物動態データを用いて post-hoc 解析を行ったところ、オメプラゾール併用投与群と非併用投与群で差は認められなかった。

##### g) その他の薬剤

健康成人男女に、本剤 10mg とシルденаフィル 20mg、タダラフィル 40mg、又はワルファリン 25mg を併用した結果、本剤の薬物動態に変化は認められなかった。また、本剤はシルденаフィル、タダラフィル、ワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった。

注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

## (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

外国人健康成人及び外国人成人 PAH 患者におけるデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、クリアランスに対して有意な共変量となったのは、被験者（健康成人、PAH 患者）、性別などであった。また、体重は  $V_2/F$  に対する共変量であった。

成人の母集団薬物動態モデルにおいて有意であった共変量及び小児集団において臨床的に意義のある共変量の影響を検討した結果、AMB112529 試験の 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者の薬物動態パラメータへの影響が認められた共変量は、見かけの全身クリアランス（ $CL/F$ ）及び中心コンパートメントの見かけの分布容積（ $V_c/F$ ）に対する体重のみであった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法

該当資料なし（コンパートメントモデルによる解析は未実施である）

## (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

<参考>

雄ラット及び雄イヌに本薬の 30mg/kg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティはそれぞれ 85.0%及び 71.9%であった。

## (4) 消失速度定数

該当資料なし

## (5) クリアランス

健康成人男性 32 例（うち本剤投薬例 24 例）を対象とした一部クロスオーバー試験において、本剤 2.5mg、5mg、10mg 単回経口投与した場合の見かけの全身クリアランスの平均値はそれぞれ 1.834、1.763 及び 1.533L/h であった。

注）本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

## (6) 分布容積

健康成人男性 32 例（うち本剤投薬例 24 例）を対象とした一部クロスオーバー試験において、本剤 2.5mg、5mg、10mg 単回経口投与した場合の見かけの分布容積の平均値はそれぞれ 24.80、33.84 及び 41.76L であった。

注）本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

## (7) 血漿蛋白結合率

$^{14}C$ -標識体 0.2~20 $\mu$ g/mL（最終濃度）のヒト血漿蛋白結合率は *in vitro* で 98.8%であった。主にアルブミンと結合し（96.5%）、一部は  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質と結合した。

### 3. 吸収

日本人健康成人男性に本剤 2.5mg、5mg 及び 10mg を単回経口投与した時の  $t_{max}$  は中央値で 2~2.5 時間と、吸収は速やかであった。 $C_{max}$  はそれぞれ 178.7、362.0 及び 766.8ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 1438.8、2944.5 及び 6894.1ng・h/mL で、用量の増加にほぼ比例して増加した。

注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常 5mg を 1 日 1 回、10mg を超えない範囲で適宜増量である。

### 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

#### (3) 乳汁への移行性

<参考>

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。

#### (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

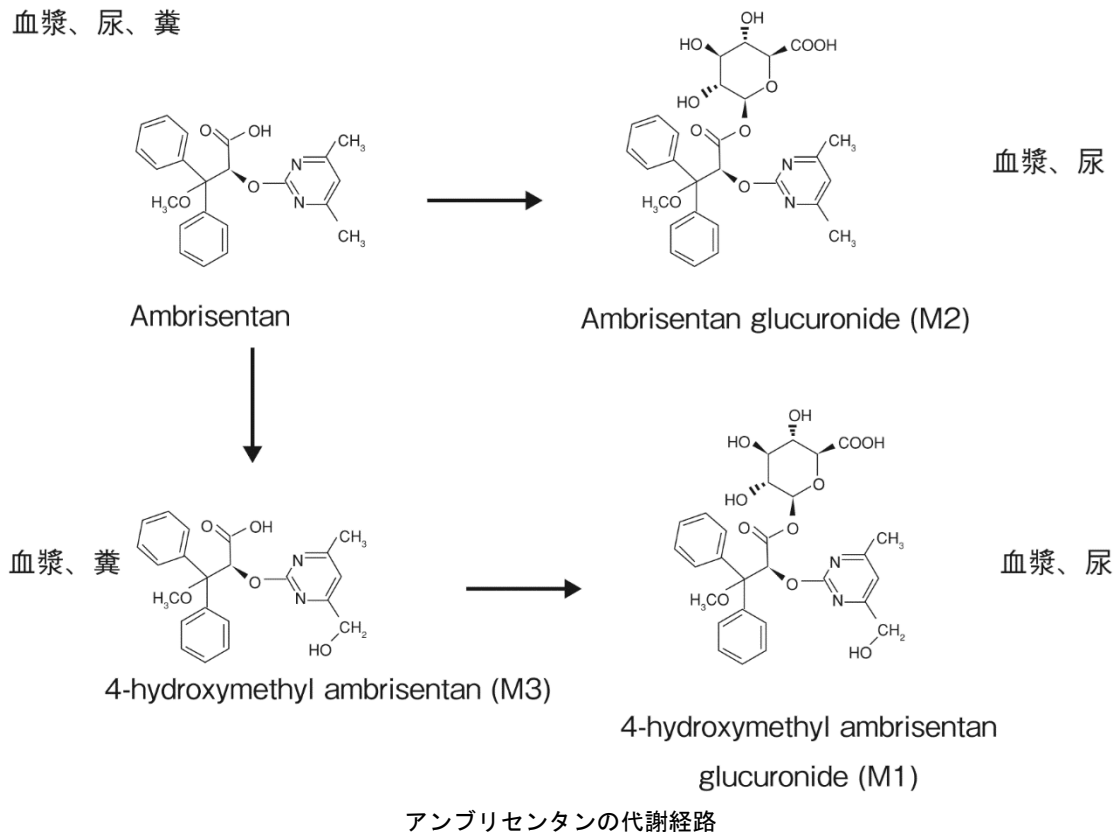
代謝部位：本剤は肝細胞で水酸化及びグルクロン酸抱合されると考えられた。肝細胞に標識化した本薬を添加し、37℃で24時間インキュベートした時に代謝された割合は21.1%であった。

代謝経路：

<外国人データ>

健康成人男性8例を対象として<sup>2</sup>H及び<sup>14</sup>C標識した本剤10mg(100μCi)カプセルを単回投与した時の全血、血漿、尿及び糞中における放射能の薬物動態を評価した。

血漿中には未変化体に加え3種の代謝物、4-水酸化体のグルクロン酸抱合体(M1)、未変化体のグルクロン酸抱合体(M2)及び4-水酸化体(M3)が認められた。主代謝物はM3であり、投与量の21%が糞中より回収された。M1とM2は血漿中及び尿中に存在し、糞中には認められなかった。また、M3は血漿中及び糞中に存在し、尿中には認められなかった。



注) 本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常5mgを1日1回、10mgを超えない範囲で適宜増量である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

本剤は *in vitro* で UDP-グルクロン酸転移酵素の UGT1A9、UGT2B7 及び UGT1A3 によりグルクロン酸抱合され、その他に、チトクローム P450（CYP）で酸化的に代謝される。CYP による代謝には主に CYP3A4、一部に CYP2C19 及び CYP3A5 が関与する。

非臨床試験において、本剤は第 I 及び II 相代謝酵素を阻害・誘導しなかったことから、本剤がこれらの代謝酵素で代謝される薬剤の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

<外国人データ>

健康成人を対象に本剤が CYP3A4 を誘導する可能性について尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、本剤は CYP3A4 を誘導しなかった。

(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

本剤のヒトでの主代謝物である M3 はヒト心筋膜 ET<sub>A</sub> 受容体に対して選択的な結合阻害作用を示したが、その結合親和性は本薬の約 1/160 と低かった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

<外国人データ>

健康成人男女 22 例を対象として本剤 10mg を単回及び反復投与した時の本剤及び主代謝物である M3 の薬物動態を評価した。M3 の第 17 日（定常状態時）の AUC<sub>0-τ</sub>/第 1 日（単回投与時）の AUC<sub>0-τ</sub> は 2.27 であり、蓄積性が認められた。

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<外国人データ>

健康成人男性を対象に <sup>2</sup>H 及び <sup>14</sup>C 標識した本剤を単回経口投与した時の主要排泄経路は糞中であり、投与量の約 40% が未変化体、約 21% が 4-水酸化体（M3）として糞中に排泄された。また、尿中には、投与量の約 4% が未変化体、約 18% が未変化体のグルクロン酸抱合体（M2）及び 4-水酸化体のグルクロン酸抱合体（M1）として排泄された。

(2) 排泄率

<sup>2</sup>H 及び <sup>14</sup>C 標識した本剤の 10mg を単回経口投与したところ、投与後 168 時間までに投与量の 65.4% が糞中、22.1% が尿中より回収された。

日本人健康成人男性に本剤 2.5mg、5mg 又は 10mg を空腹時単回経口投与及び本剤 10mg を食後単回投与した時の尿中薬物動態パラメータを以下に示した。いずれの投与量においても、未変化体の尿中排泄率は投与量の約 4% 以下と低く、食事による影響も認められなかった。



日本人健康成人男性に本剤（2.5、5又は10mg）を空腹時又は食後単回経口投与した時の尿中薬物動態パラメータ

投与量	例数	Ae (mg)	fe (%)	CLr (L/h)
2.5mg (空腹時)	11	0.07629 (0.027541)	3.051 (1.1016)	0.05287 (0.010867)
5mg (空腹時)	11	0.13963 (0.039014)	2.793 (0.7803)	0.04738 (0.008458)
10mg (空腹時)	12	0.37397 (0.086008)	3.740 (0.8601)	0.05525 (0.010572)
10mg (食後)	12	0.40196 (0.108140)	4.020 (1.0814)	0.05960 (0.011065)

平均値（標準偏差）

Ae：尿中排泄量、fe：尿中排泄率、CLr：腎クリアランス

注）本剤の成人の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、通常5mgを1日1回、10mgを超えない範囲で適宜増量である。

### (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

薬剤トランスポーターに及ぼす影響<sup>18)</sup>

本剤は *in vitro* で P-糖蛋白質及び organic anion transporting polypeptide (OATP) の基質である。また、本剤は *in vitro* で OATP1B1、OATP1B3 及び sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) を阻害し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 47、45 及び約 100µM であった。本剤は *in vitro* で P-糖蛋白質、bile salt export pump (BSEP)、breast cancer resistance protein (BCRP) 及び multi-drug resistance protein-2 (MRP2) を阻害しなかった。

## 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

設定されていない

### 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 重度の肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

（解説）

エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）であるボセンタン、sitaxentan（本邦未承認）はスルホンアミド系の化合物である。これらの薬剤に関連する主な安全性の懸念事項として、臨床的に重大な肝障害がまれに発現することが知られている。この発現機序は十分には明らかにされていないが、ボセンタンとその代謝物の直接作用による胆汁酸排泄ポンプ（BSEP）の阻害が一部関連する可能性が示唆されており、エンドセリン受容体を介したものではないと考えられている<sup>19)</sup>。一方、本剤は他の ERA と化学構造が異なるプロピオン酸系であり、本剤の非臨床試験の成績では、BSEP を阻害することが認められていない。

しかしながら、類薬で認められている肝障害は本剤においても発現する可能性があるため注意が必要である（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（3）肝機能障害患者」の項 9.3.2、9.3.3 参照）。

なお、国内及び海外において、本剤の肝障害患者を対象とした臨床薬理試験は行われていない。特に重度の肝障害のある患者に対する本剤の使用経験がないため、このような患者へは本剤を投与しないこと。

- 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

非臨床試験において ERA に共通の催奇形性が認められている。本剤においても類似した催奇形性が非臨床試験において認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないこと（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項参照）。

- 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。

本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

### <本剤の成分>

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

有効成分	1錠中アンブリセンタン 2.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、マクロゴール 4000、大豆レシチン

### 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」の項参照

### 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」の項参照

### 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 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、投与中においては必要に応じて定期的に、肝機能検査を実施しモニターすること。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、ALT）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与を中止すること。

#### （解説）

PAH患者を対象としたスルホンアミド系のERA〔ボセンタン、sitaxentan（本邦未承認）〕の試験では、用量依存的な肝機能検査値異常、特に肝毒性に伴うALT、ASTの増加が確認されている<sup>20), 21), 22), 23)</sup>。

その発現機序は十分に明らかにされていないが、エンドセリン受容体を介したものではなく、ボセンタンとその代謝物の胆汁酸排泄ポンプ（BSEP）阻害作用が一部関連している可能性が示唆されている<sup>19)</sup>。

一方、本剤は*in vitro*でBSEPを阻害しないことが示唆されているが、類薬で認められている肝機能検査値異常は本剤においても注意が必要である。

したがって、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与の可否を検討すること。また、本剤投与中においても、必要に応じて定期的（受診時等）に肝機能検査を実施し、検査値及び症状に応じて投与の中止又は継続を検討すること（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.1、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（3）肝機能障害患者」の項 9.3.2、9.3.3 参照）。

#### 8. 重要な基本的注意

8.2 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。〔9.1.1、11.1.1 参照〕

#### （解説）

PAH患者にERAを投与することにより、通常は進行しないヘモグロビン、ヘマトクリットのわずかな減少が認められる（「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」の項 9.1.1 参照）。海外臨床試験において、本剤を12週間投与した際のヘモグロビンの変動パターンは、他のERAと同様であり、投与早期の4週時に減少が認められた（本剤併合群におけるベースラインからの平均変化量：-0.83g/dL）。

その後はヘモグロビンの減少は安定化し、投与 12 週時の平均変化量は $-0.84\text{g/dL}$ であった。さらに、本剤を継続投与した長期投与試験においても、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少は安定化していた。また、本剤の用量を増加することによりヘモグロビン減少量が増加する傾向は認められなかった。

このように、臨床試験において、投与開始数週間以内にヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が観察されているが、多くの場合はその後安定化している。しかしながら貧血に至った症例もあるため（「8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1 参照)、投与開始前及び投与開始 1 ヶ月後に血液検査を実施すること。その後も定期的に検査を実施することが推奨される。投与中に臨床的に顕著なヘモグロビン減少が観察され、本剤との関連性が否定できない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

#### 8. 重要な基本的注意

8.3 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。  
[9.1.3 参照]

##### (解説)

肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) は稀にみられる疾患で、PAH と臨床上的鑑別が非常に難しいとされている。PVOD の確定診断には肺生検による病理組織学的診断が必要であるが、リスクが高く侵襲性があるため、重篤な病状を有する患者ではほとんど実施されない。したがって、PVOD の診断を受けていない患者は PAH として治療される場合がある<sup>24)</sup>。

肺血管拡張剤 (主にプロスタサイクリン) により重篤な肺水腫を引き起こす場合、PVOD である可能性があることが報告されている。一定の肺静脈抵抗がある状態で肺血管拡張剤を投与した場合、毛細血管の静水圧が高くなり肺水腫を引き起こすと考えられる。これまでに本剤ではこのような報告はないが、本剤においても他の肺血管拡張剤と同様の作用が考えられる。したがって、本剤投与中に急性肺水腫を発症した場合は、PVOD の可能性を考慮すること。

#### 8. 重要な基本的注意

8.4 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。[15.1 参照]

##### (解説)

海外で実施された特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF) 患者を対象とした本剤の臨床試験の結果、IPF の病態増悪リスクが増加する可能性が示唆されている。

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、呼吸器科医に相談するなどし、本剤投与の可否について慎重に検討すること。

## 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 重度の貧血患者

貧血が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]

##### (解説)

PAH 患者を対象とした臨床試験において、本剤投与早期の 4 週時にヘモグロビンの減少が認められた。

このように、本剤を含む ERA を PAH 患者に投与することにより、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る（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.2 参照）。

したがって、重度の貧血のある患者においては貧血が悪化するおそれがあるため、このような患者に投与する場合は慎重に投与すること。

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.2 間質性肺炎患者

間質性肺炎が増悪することがある。[11.1.4 参照]

## （解説）

国内製造販売後において、「間質性肺炎」の報告が集積されたことから、「合併症・既往歴等のある患者」の項に追記した。

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.3 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。[8.3 参照]

## （解説）

肺静脈閉塞性疾患（PVOD）は稀にみられる疾患で、PAHと臨床上的鑑別が非常に難しいとされている。PVODの確定診断には肺生検による病理組織学的診断が必要であるが、リスクが高く侵襲性があるため、重篤な病状を有する患者ではほとんど実施されない。したがって、PVODの診断を受けていない患者はPAHとして治療される場合がある<sup>24)</sup>。

肺血管拡張剤（主にプロスタサイクリン）により重篤な肺水腫を引き起こす場合、PVODである可能性があることが報告されている。一定の肺静脈抵抗がある状態で肺血管拡張剤を投与した場合、毛細血管の静水圧が高くなり肺水腫を引き起こすと考えられる。これまでに本剤ではこのような報告はないが、本剤においても他の肺血管拡張剤と同様の作用のおそれがある。

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.4 出血の危険因子を有する患者

出血の危険性に注意すること。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。

## （解説）

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（「8. 副作用」の項参照）。本剤の投与を受けるPAH患者では患者背景として出血リスクが考えられるため、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。

## (2) 腎機能障害患者

## 9.2 腎機能障害患者

## 9.2.1 重度の腎障害のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。

## （解説）

本剤は肝臓で代謝され、胆汁を介して糞中に排泄されるため、腎障害患者の薬物動態プロファイルに影響を与える可能性は低いと考えられる。海外での母集団薬物動態解析において、中等度の腎機能低下（CL<sub>Cr</sub>：30～50mL/min）の患者における本剤の曝露量に大きな影響は認められなかった。

以上のことから、腎障害患者における用量の調整は必要ないと考えられる。しかしながら、腎障害患者を対象にした臨床薬理試験は実施しておらず、腎障害患者における本剤の使用経験は多くない。したがって、重度の腎障害のある患者には慎重に投与すること。

## 16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎障害患者より抜粋

腎障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

本剤の主要排泄経路は糞中であるため、腎障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性は低い。

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (1) 排泄部位及び経路」の項も参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。[2.1、16.6.2 参照]

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.1 参照。

9.3 肝機能障害患者

9.3.2 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。[16.6.2 参照]

(解説)

本剤は、肝臓で代謝され、胆汁を介して主に糞中に排泄されることから、肝障害患者においては本剤の曝露量が上昇する可能性があると考えられる。また、国内及び海外において、肝障害患者を対象とした臨床薬理試験は行われておらず、肝障害患者における本剤の使用経験は多くない。

以上のことから、本剤を重度の肝障害のある患者には投与禁忌としているが、中等度の肝障害のある患者に対しても投与しないことが望ましく、投与する際には慎重に投与すること（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.1、「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項 9.3.3 参照）。

9.3 肝機能障害患者

9.3.3 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）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。[16.6.2 参照]

(解説)

ERA の投与により肝酵素上昇が認められているため、本剤においても肝酵素上昇のある患者に投与する際には注意が必要である。投与開始前のアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）のいずれかが基準値上限の3倍を超える患者に対して投与する際には、慎重に投与すること（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.1 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項 9.3.2 参照）。

16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.2 肝障害患者より抜粋

肝障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

本剤は、UGT 及び CYP で代謝されるため、肝障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[9.3.1-9.3.3 参照]

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. 代謝 (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種」の項も参照

## (4) 生殖能を有する者

## 9.4 生殖能を有する者

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、必要に応じて投与前又は投与期間中に定期的に妊娠検査を行うこと。[9.5 参照]

- ・妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性。
- ・本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること。
- ・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。

## (解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性は非臨床試験において ERA に共通の催奇形性が認められているため投与禁忌である（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2 参照）。

したがって、妊娠可能な女性が妊娠した場合や妊娠が疑われる場合には、直ちに主治医に連絡するよう指導する必要がある。また、妊娠中に本剤を投与した場合に胎児毒性が発現する可能性について説明すること。女性患者に本剤の投与を開始する際には、妊娠していないことを確認し、その後は信頼性の高い方法による避妊が必要である。必要に応じて投与前又は投与期間中に定期的に妊娠検査を行うこと。

## (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。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。[2.2、9.4 参照]

## (解説)

ラット及びウサギに、それぞれ 150 及び 63mg/kg/日まで経口投与した結果、それぞれ 15 及び 7mg/kg/日以上 の群において、両動物種で頭頸部及び心血管系の異常、さらにラットでは胸腺頸部遺残、甲状腺欠損、底蝶形骨過剰骨化などの発現頻度の増加が観察された。口蓋形成不全を含む頭頸部の異常などの本薬と類似した催奇形性作用は類薬 [ボセンタン及び sitaxentan (本邦未承認)] でも認められていることから、本薬の催奇形性は薬理作用 (ET<sub>A</sub> 受容体阻害作用) に関連しており、ヒトでも発現する可能性があると考えられる。以上のことから、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。

## (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。母動物（ラット）に妊娠 15 日から分娩後 20 日まで経口投与した結果、出生児生存率の低下が認められている。

## (解説)

本剤が動物又はヒトの乳汁中に移行するか否かは検討されていないため、本剤投与中の授乳は推奨されていない。

なお、ラットの妊娠 15 日～分娩後 20 日に 150mg/kg/日まで経口投与した結果、F<sub>1</sub> 出生児では、45mg/kg/日以上 の群で生後 4 日（生後 0 日：出生日）及び生後 5～21 日の出生児死亡率に用量依存的な高値がみられた。F<sub>1</sub> 出生児の生殖能では受胎率の低値傾向がみられ、生殖機能検査後の剖検では、精巣/精巣上体の小型化がみられている。これらの変化が、乳汁を介した曝露による可能性を否定できないことから設定した。

## (7) 小児等

## 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、8 歳未満又は体重 20kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

## (解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、8 歳未満又は体重 20kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施されて

おらず、本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

(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。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。

(解説)

高齢者では一般的に生理機能が低下している場合が多いため、注意して投与すること。

国内外の臨床試験を 65 歳未満/以上の年齢層に分け、有害事象の発現頻度を集計した。海外臨床試験では、プラセボ群、本剤併合群ともに 65 歳以上の患者は少なく、65 歳未満の患者が 4 分の 3 を上回った（プラセボ群 78.8%、本剤併合群 78.5%）。

プラセボ群では、65 歳以上の患者（3.6%）に比べて 65 歳未満の患者（12.5%）で有害事象として末梢性浮腫が高頻度に発現した。本剤併合群では、65 歳未満の患者（14.1%）に比べて 65 歳以上の患者（28.6%）で高頻度に発現し、いずれの年齢層でも末梢性浮腫は本剤の用量増加に伴い発現頻度が増加した。

したがって、高齢の PAH 患者ほど、本剤を投与することにより末梢性浮腫を発現する可能性が高く、重症例は高齢患者に多い傾向を示した。

国内臨床試験でも、65 歳以上の患者は 25 例中 2 例と少なく、年齢による比較に臨床的な意義を見出すことは困難であるが、65 歳以上の患者では、末梢性浮腫の発現はみられなかった。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
シクロスポリン [7.、16.7.4 参照]	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、本剤は成人及び 50kg 以上の小児は 1 日 1 回 5mg、50kg 未満の小児は 1 日 1 回 2.5mg を上限として投与すること。	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。

(解説)

本剤反復投与時にシクロスポリンを併用投与したことにより、本剤の  $C_{max}$  は約 48% 増加し、 $AUC_{0-\tau}$ <sup>注1)</sup> は約 2 倍となったため、併用には注意する必要がある。本剤の血中濃度上昇には、シクロスポリンの P-糖蛋白質<sup>注2)</sup> 阻害による排出抑制及び OATP<sup>注3)</sup> による肝細胞への取込み阻害が関与していると考えられるが、その詳細な機序は不明である。

両剤の併用投与時における本剤の曝露量の増加は、本剤の用量調整（成人では最大用量 10mg の半量である 5mg を上限として投与）により管理可能であり、シクロスポリンの用量調整は必要ないことが示唆された。

したがって、併用する場合には、成人では本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与すること。

小児において、シクロスポリンの併用によるアンプリセンタンの曝露量への影響を検討する試験は実施していないが、対象年齢の生理学的特徴及び成人における用量範囲に基づき、小児の曝露量が成人と同程度になるように小児における用法及び用量を設定していることから、小児にアンプリセンタンとシクロスポリンを併用した際も、成人と同様にアンプリセンタンの曝露量が増加すると予測される。そのため、成人



と同じ用法及び用量である 50kg 以上の小児では 1 日 1 回 5mg を、50kg 未満の小児では 1 日 1 回 2.5mg を上限とすること。

注 1)  $AUC_{0-\tau}$ ：定常状態に達した後の一投与間隔内の AUC

注 2) P-糖蛋白質：主に小腸や肝臓に分布し、生体内異物の体内への吸収抑制及び体外への排出に関与する蛋白質

注 3) OATP (organic anion transporting polypeptide)：肝臓に分布しており、有機アニオン、胆汁酸、ホルモン及び薬剤を肝臓へ取り込む蛋白質

## 16. 薬物動態 16.7 薬物相互作用より抜粋

### 16.7.4 シクロスポリン

健康成人男女に、本剤 5mg 反復投与時にシクロスポリン 100~150mg を併用した結果、定常状態における本剤の AUC は約 2 倍となった。シクロスポリン 100~150mg を反復投与時に本剤 5mg を併用した結果、本剤は定常状態におけるシクロスポリンの薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。〔7.、10.2 参照〕

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項 (2) 用法及び用量に関連する注意も参照

## 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 貧血 (7.6%)

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。〔8.2、9.1.1 参照〕

#### (解説)

本剤の投与により、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。

本剤において報告されているヘモグロビン及びヘマトクリットの減少の発現頻度及び減少の程度は、既存の ERA で認められたものと同様であった。臨床的に重大なヘモグロビン減少の発現頻度は少なく、全般的に減少は軽度であり、臨床的に問題となったものもあまりみられなかった。

定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められ、本剤との関連性が否定できない場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.2 体液貯留 (頻度不明)

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、利尿剤の投与などの処置を行うこと。

#### 11.1.3 心不全 (1.5%)

体液貯留に関連し、心不全があらわれることがある。

#### (解説)

浮腫は、右室不全を伴う PAH の増悪時にみられる主な臨床症状である。また、ERA による既知の副作用でもあり、ERA の血管拡張作用の一部が関連していると考えられている。他の ERA と同様に、本剤の投与により末梢性浮腫を含む体液貯留があらわれることがある。また、体液貯留に関連して、心不全があらわれることがある。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内臨床試験では、有害事象として末梢性浮腫が4例（16％）に発現したが、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、利尿薬の投与又は増量で管理可能であった。また、本剤の投与を継続している長期投与試験では、中間集計の結果、末梢性浮腫は新たに1例（5％）に発現したのみであり、本剤の長期投与により末梢性浮腫の発現頻度が高くなることはなかった。

海外市販後においては、本剤投与開始から数週間以内に体液貯留を発現した症例が報告されており、利尿剤の投与、体液管理のための入院、非代償性心不全の治療を必要とした症例もある。

患者が以前から体液過剰である場合には、本剤投与開始前に体液過剰について臨床的に適切な管理を行う必要がある。また、本剤による治療中に臨床的に重大な体液貯留が発現した場合、体重増加の有無にかかわらず、本剤に起因するものかあるいは基礎疾患として有している心不全によるものか原因を確認し、利尿剤の投与など適切な処置又は本剤の投与中止の必要性を検討する必要がある。また、心不全が認められた場合は、その原因を確認し、本剤の投与中止も考慮に入れ適切な処置を行うこと。

なお、他の試験を含め、末梢性浮腫の発現により試験を中止又は本剤を減量した被験者は少数例認められたが、大部分の被験者は利尿薬などの標準的な治療を用いて管理可能であった。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎が発現又は増悪することがある。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。異常が認められた場合には、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。〔9.1.2 参照〕

#### （解説）

国内製造販売後において、「間質性肺炎」の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記した。

## (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
過 敏 症		過敏症反応（血管性浮腫、発疹等）	
精神神経系	頭痛	めまい	
循 環 器	潮紅	動悸、低血圧	
呼 吸 器	鼻閉 <sup>注1)</sup>	鼻出血、喀血、呼吸困難 <sup>注2)</sup> 、副鼻腔炎、鼻咽頭炎	
消 化 器		便秘、悪心、腹痛、嘔吐	
肝 臓		トランスアミナーゼ上昇	
全身症状	末梢性浮腫	疲労	無力症
眼			視覚障害（霧視等）、眼窩周囲浮腫
血 液		白血球減少	

注1) 用量依存的に発現する。

注2) 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。

#### （解説）

海外添付文書の記載を参考として、18歳以上を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（AMB107816）及び継続試験である国内第Ⅲ相試験（AMB107818）、8歳以上18歳未満を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（AMB112529）

及び継続試験である国際共同第II相試験（AMB114588）において多く認められた副作用、注意喚起が必要な副作用を記載した。

## 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

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。

#### （解説）

本剤の作用機序を踏まえると、本剤の過量投与により低血圧が発現する可能性がある。このような重度の低血圧が発現した場合には、積極的な心血管系補助などが必要となる可能性がある。

なお、PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験では、1 日 10mg を超えて投与された本剤の過量投与の経験はない。

## 11. 適用上の注意

### 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、更には穿孔をお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。

#### （解説）

本剤は PTP 包装の薬剤である。PTP シートの誤飲により、鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こした結果、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。

したがって、本剤を患者へ交付する際は、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.2 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。

#### （解説）

本剤は小児の誤飲を防ぐため、小児誤飲防止包装が行われている。PTP シートは、裏のラベルを剥がした後、指の腹で押し出して本剤を取り出すこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

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みられ（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。[8.4 参照]

#### （解説）

海外で実施された IPF 患者を対象とした本剤の臨床試験の結果である。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

#### （解説）

ラット反復投与毒性試験では、2000mg/kg/日まで混餌投与した結果、5mg/kg/日群以上の群で精細管萎縮がみられた。雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、300mg/kg/日まで経口投与した結果、300mg/kg/日群で精子形態異常及び精子数減少がみられ、精子形態異常及び精子数減少は 13 週間の休薬により回復した。処置雄と交配した処置雌及び無処置雌では、ともに 300mg/kg/日群で交尾率及び受胎率の低値がみられたが、処置の有無による明らかな差はみられず、精液検査で異常が認められたことから、これらは本薬の雄受胎能に対する影響と考えられる。

イヌ反復投与毒性試験においても、30mg/kg/日以上群で精細管萎縮、空胞化、拡張などが認められている。このような動物で確認された精巣障害がヒトの生殖能に臨床的に重大な影響を与えるか否かについて、国内外の男性被験者から検体を入手して検討した。

すなわち、海外の各臨床試験に組み入れられた男性被験者から複数回採取した精液とホルモン検査（卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、インヒビン-B、テストステロン）の結果から、本剤が男性生殖能へ有害な影響を引き起こす可能性は示唆されなかった。

国内臨床試験では 3 例の男性被験者が組入れられ、全ての被験者でホルモン検査を行った。得られたホルモン検査のデータは少ないが、各検査項目の変化量は海外臨床試験成績と同様の傾向を示した。また、国内長期試験においても、同様の傾向を示した。

#### 15. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.2 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。

#### （解説）

本薬は細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性を示した。ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では、染色体の構造異常がみられたが、ラットを用いる小核試験及び肝不定期 DNA 合成試験では 2000mg/kg/日まで陰性であった。これらのことから、本薬は臨床使用においてヒトで遺伝毒性を示す可能性はないと考えられる。

## 15. その他の注意

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.3 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。

## （解説）

鼻腔に対する影響として、ラットの 100mg/kg/日以上で炎症を伴う鼻甲介骨過形成、イヌでは 900mg/kg/日群で鼻腔の炎症がみられた。類薬でも、ラットにおいてボセンタンで鼻腔前部の杯細胞肥大・過形成及び炎症、sitaxentan（本邦未承認）で嗅上皮の変性がみられ、薬物の刺激による局所反応の可能性が示唆されている。鼻甲介骨過形成は、これらの類薬では認められていないが、鼻腔粘膜上皮の変性又は炎症を誘発する化合物で類似所見が誘発されることが報告されている<sup>25)</sup>。ラットでは混餌投与であったことから、摂餌に伴い飛散した薬物を含む飼料を吸入し、鼻腔において薬物による直接曝露を受けた可能性が考えられる。また、エンドセリンは鼻粘膜における血流調節及び粘膜線毛運動などに関与している可能性が示唆されている<sup>26)</sup>。これらのことから、鼻腔上皮に対する影響は、本薬の鼻腔への局所刺激性又は薬理作用に関連した変化である可能性が考えられる。また、鼻甲介骨過形成は、鼻腔上皮に対する影響に伴う変化と推察された。

## 15. その他の注意

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.4 幼若ラットの反復投与毒性試験において、生後 7 日から生後 26 日、36 日又は 62 日まで 1 日 1 回経口投与した結果、異常呼吸音、無呼吸、低酸素血症及び脳重量の低値が認められている（ヒト小児推定 AUC の 2.3～3.8 倍）。なお、脳の病理組織学的変化は認められていない。

## （解説）

以下のような非臨床試験の結果及び考察が得られたために、試験結果を追記することとした。

## 【非臨床試験結果】

## 1) 幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験

本薬の 4、10 又は 20mg/kg/日を幼若ラットに生後 7 日から 8 週間反復経口投与した試験では、20mg/kg/日群の雌雄各 12 例中 1 例で本薬との関連性が不明の死亡がみられ、10mg/kg/日以上で異常呼吸音及び鼻腔上皮の炎症性変化、20mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の低値並びに赤血球系パラメータ及び心重量の高値が認められた。20mg/kg/日群の雌雄で脳重量の軽度低値がみられ、雌では 8 週間の休薬後にも認められた。脳の病理組織学的検査（免疫組織学的検査を含む）において投薬に関連した変化は認められなかった。無毒性量は 4mg/kg/日と推定された。

## 2) 幼若ラットの呼吸機能に対する影響に関する検討（その 1）

本薬の 20mg/kg/日を幼若ラットに生後 7 日から最長 36 日まで反復経口投与した試験では、異常呼吸音（クリック音）、無呼吸時間の増加を伴う低酸素血症及び脳重量の軽度低値がみられた。脳の病理組織学的検査は実施していないが、鼻腔上皮において軽微～軽度の炎症性変化がみられた。

## 3) 幼若ラットの呼吸機能に対する影響に関する検討（その 2）

本薬の 20mg/kg/日を幼若ラットに生後 7 日から 26 日まで反復経口投与した試験では、異常呼吸音（クリック音）及び無呼吸時間の増加を伴う低酸素血症がみられたが、軟口蓋・咽頭・喉頭に投薬に関連した病理組織学的変化は認められなかった。4 週間の休薬後、脳重量の軽度低値がみられたが、脳の病理組織学的検査及び投与期間中に実施した神経行動学的検査において投薬に関連した変化は認められなかった。

## 【考察】

上記の試験結果及び関連する臨床・非臨床の文献情報に基づく、脳重量低値に関する考察結果を以下に示す。脳重量の低値については、喉咽頭部の呼吸時における機能的連動が障害を受け、一時的に気道が閉塞した結果、無呼吸時間が増加し低酸素血症を呈したことによるものと考えられた。

これらの所見は、喉咽頭部の発達が完了していない乳幼児（0～3 歳）<sup>註)</sup> にアンプリセンタンを投与したときに発現する可能性があると考えられた。

注) 本剤は 8 歳未満の小児に対する適応はない。

## 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

108 種類の受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性について検討した。その結果、アンブリセentan は ET 受容体以外の受容体及びイオンチャネルの結合試験においてほとんど親和性を示さなかったことから、ヒト ET 受容体に対して選択的に作用し、その他の受容体及びイオンチャネルに対して作用する可能性は低いことが示された。

#### (3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、自律神経系、胃腸管系、腎/泌尿器系及び他の器官系に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。その結果、アンブリセentan は薬理作用にもとづく血圧低下作用を除き、多くの試験に影響を及ぼさず、影響が認められた試験においても、その用量における動物の血漿中濃度及び *in vitro* での試験濃度は、ヒトに最高臨床推奨用量 10mg を単回投与したときの血漿中濃度よりそれぞれ 40 及び 5 倍以上高いと推測されることから、アンブリセentan は臨床使用の際に中枢神経系、心血管系、呼吸系及び他の器官系に対して重篤な副作用を発現する可能性は低いと考えられた。

安全性薬理試験一覧

試験の種類	試験方法	試験系	投与方法/用量	結果
中枢神経系	一般症状及び行動	雌雄 NMRI マウス	経口、単回 100、300mg/kg	6 例中 1～2 例に探索行動、自発運動、警戒性又は攻撃性の軽度亢進あるいは痛み 反応の軽度抑制
	自発運動量、協調運動及び麻酔作用	雌雄 NMRI マウス	経口、単回 100、300mg/kg	影響なし
	自発脳波	雌雄 SD ラット(麻酔下)	経口、単回 300mg/kg	影響なし
心血管系	hERG 試験	hERG 発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i> 10、100µM	hERG 電流の抑制率： 10µM；6.3%抑制 100µM；17.5%抑制
	麻酔イヌの循環動態試験	雌雄ビーグル犬 (麻酔下)	十二指腸内、単回 100mg/kg	血圧の時間依存的な低下傾向、心拍数の軽度増加、血液 pH の軽度低下
呼吸系	麻酔イヌの呼吸機能試験	雌雄ビーグル犬 (麻酔下)	十二指腸内、単回 100mg/kg	影響なし
自律神経系	摘出回腸	雄モルモット摘出回腸	<i>in vitro</i> 0.1、1、10µM	影響なし
胃腸管系	胃腸管輸送能	雌雄 SD ラット	経口、単回 100、300mg/kg	300mg/kg：胃排出能の抑制、胃部膨張 小腸の端末輸送能に影響なし
	胃液分泌	雌雄 SD ラット (麻酔下)	十二指腸内、単回 100、300mg/kg	影響なし
	胆汁分泌	雌雄 SD ラット (麻酔下)	十二指腸内、単回 10、30mg/kg	10mg/kg：影響なし 30mg/kg：胆汁分泌増加

試験の種類	試験方法	試験系	投与方法/用量	結果
腎/泌尿器系	腎機能	雌雄 SD ラット	経口、単回 100、300mg/kg	尿中 Na、Cl、Ca 排泄量の低下 雄のみで尿量低下
他の器官系	摘出横隔膜の神経筋 接合部	雄ラット摘出横隔 膜神経筋	<i>in vitro</i> 0.1、1、10 $\mu$ M	影響なし
	摘出子宮 自動収縮 オキシトシン収縮	雌ラット摘出子宮 平滑筋 オキシトシン	<i>in vitro</i> 0.1、1、3、10 $\mu$ M	自動収縮：なし オキシトシン収縮： 10 $\mu$ M でオキシトシン収縮を抑制
	溶血性及び凝固系パ ラメーター	ヒト血液	<i>in vitro</i> 0.1、1、10 $\mu$ M	溶血性なし 凝固系パラメーターに影響なし

## (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

ラットでは、3160mg/kg 以上の群で不活発、部分閉眼及び努力呼吸がみられ、4640mg/kg 群で死亡がみられたことから、概略の致死量は 4640mg/kg であった。

イヌでは 4 週間経口投与の投与 1～5 日の試験成績をもとに評価した結果、初回投与後に 300mg/kg/日以上  
の群で粘液/液状便、嘔吐又は流涎、投与 4～5 日に 1500mg/kg/日群で死亡がみられたことから、概略の致死  
量は 1500mg/kg であった。

単回投与毒性試験一覧表

動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	観察期間 (日)	概略の致死量 (mg/kg)
Wistar ラット	経口	0 (媒体*1)	14	4640
		3160	14	
		4640	14	
ビーグル犬	経口	0 (媒体*2)	該当せず	1500
		100		
		300		
		1000		
		1500		

\*1：生理食塩液 \*2：脱イオン水

## (2) 反復投与毒性試験

ラットを用いた最長 26 週間の反復混餌投与毒性試験及びイヌを用いた最長 39 週間の反復経口投与毒性試験において、トキシコキネティクスを実施した結果、いずれの動物種でも血漿中未変化体の曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量に伴いおおむね増加し、反復投与による蓄積性を示さなかった。また、曝露量に明らかな性差は認められなかった。

ラットの 100mg/kg/日以上  
の群で、鼻甲介骨過形成に伴う上部気道閉塞による呼吸不全及びその結果生じた循環不全によると考えられる死亡、頻呼吸、努力呼吸、ラッセル音又は腹部膨満、イヌの 300mg/kg/日以上  
の群で流涎、嘔吐又は液状便がみられた。ラットの 100mg/kg/日以上  
の群で摂餌量の減少を伴う体重の低値、イヌの 1000mg/kg/日群で摂餌量の減少、300mg/kg/日以上  
の群で体重増加量の低値がみられた。

血液学的検査では、ラットの 100mg/kg/日以上  
の群で赤血球系パラメータ（赤血球数、Hb、Ht）又は網状赤血球数の高値、血小板数の低値、イヌの 1000mg/kg/日群で白血球数（好中球数及び単球数）の高値がみられた。血液生化学的検査では、ラットの 100mg/kg/日以上  
の群で AST、ALT、LDH、 $\gamma$ -GTP、CK、ALP、Na、

## IX. 非臨床試験に関する項目

リン又はKの高値、総コレステロール、総蛋白、アルブミン又はClの低値、イヌの300mg/kg/日以上群でLDH、ALP又はNaの高値、総蛋白又はアルブミンの低値がみられた。

心電図検査では、イヌの300mg/kg/日以上群でP波振幅の増大、心拍数の増加、QT間隔延長又は陰性T波がみられた。眼科学的検査では、ラットの500mg/kg/日以上群で角膜混濁、イヌの100mg/kg/日群で強膜赤色化又は眼漏の発現頻度の増加がみられた。しかしながら、本薬に関連した心臓及び眼球の病理組織学的変化は認められなかった。

病理組織学的検査では、ラットの5mg/kg/日以上群で精巣毒性（精細管萎縮及び精巣上体精子数減少）、100mg/kg/日以上群で炎症を伴う鼻甲骨過形成、肝細胞肥大又は腹部膨満（ガス）を伴う腸管拡張、イヌの30mg/kg/日以上群で精巣毒性（精細管萎縮）、300mg/kg/日群で鼻腔の化膿性炎症、肝細胞肥大、胃底腺の萎縮、腎臓の好塩基性尿細管、尿細管拡張、反応性過形成を伴う腎盂腎炎又は膀胱の炎症がみられた。

ラットの精巣及び鼻腔の病理組織学的変化の回復性は乏しかったが、上記所見はおおむね回復傾向を示した。

ラット26週間混餌投与毒性試験における無毒性量は雌雄でそれぞれ5mg/kg/日及び5mg/kg/日未満、イヌ26週間経口投与毒性試験における無毒性量は雌雄でそれぞれ100mg/kg/日及び100mg/kg/日未満、イヌ39週間経口投与毒性試験における無毒性量は雌雄でそれぞれ300mg/kg/日及び30mg/kg/日未満と推定された。

反復投与毒性試験一覧表

動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
Wistar ラット	混餌	13週間	0（飼料）、 10、100、 500、2000	雄 10 未満 雌 10	≥10mg/kg/日：精巣精細管萎縮 ≥100mg/kg/日：鼻甲骨過形成、 鼻腔の炎症 ≥500mg/kg/日：死亡、呼吸困難、 びまん性肝細胞肥大 2000mg/kg/日：AST・ALT・ALP↑
		26週間	0（飼料）、5、 100、500	雄 5 未満 雌 5	≥5mg/kg/日：精巣精細管萎縮 ≥100mg/kg/日：死亡、異常呼吸、 ALP↑、炎症を伴う鼻甲骨過形成 ≥500mg/kg/日：AST・ALT↑（雄）
ビーグル犬	経口	13週間	0（媒体*）、 100、300、 1000	雄雌ともに 300	1000mg/kg/日：粘液/液状便、嘔吐、赤色 便/黒色便、胃底腺萎縮、腎臓の好塩基性 尿細管・尿細管拡張、腎盂炎・反応性移 行上皮過形成、小葉中心性肝細胞肥大
		26週間	0（媒体*）、 100、 300、 900	雄 100 未満 雌 100	≥100mg/kg/日：精巣精細管の萎縮、空胞 化、拡張及び精液貯留 ≥300mg/kg/日：粘液便、液状便、嘔吐、 異常呼吸音、ALP↑、胃底腺萎縮、腎臓の 好塩基性尿細管、腎盂の反応性移行上皮 過形成を伴う腎盂腎炎、膀胱のリンパ球 浸潤 900mg/kg/日：腎臓の尿細管拡張、 リンパ球浸潤及び皮髄境界部の鉍質沈 着、膀胱の反応性移行上皮過形成を伴う 炎症、鼻腔の化膿性炎症
		39週間	0（媒体*）、 30、300、 600	雄 30 未満 雌 300	≥30mg/kg/日：精巣精細管の萎縮、無精 子症 600mg/kg/日：体重の低値傾向（雌）

\*：脱イオン水



## (3) 生殖発生毒性試験

雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雄の 10mg/kg/日以上以上の群で精巣精細管萎縮、精子形態異常及び精子数減少がみられ、精子形態異常及び精子数減少は 13 週間の休薬により回復した。処置雄と交配させた処置雌及び無処置雌では、ともに 300mg/kg/日群で交尾率及び受胎率の低値、処置雌では着床前死亡率の高値及び生存胎児数の低値傾向がみられた。胎児に、本薬に関連した影響は認められなかった。雌雄親動物の一般毒性学的無毒性量はそれぞれ 300 及び 100mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量はそれぞれ 100mg/kg/日及び 10mg/kg/日未満と推定された。胚発生に関する無毒性量は、300mg/kg/日と推定された。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、母動物に対してはウサギの 63mg/kg/日群で体重の低値が認められたのみであった。胚・胎児では、ラット及びウサギのそれぞれ 15 及び 7mg/kg/日以上以上の群で、頭頸部及び心血管系の異常がみられ、本薬は催奇形性を有すると考えられる。

母動物に関する無毒性量は、ラットで 150mg/kg/日、ウサギで 21mg/kg/日と推定された。胚・胎児に関する無毒性量は、ラットで 15mg/kg/日未満、ウサギで 7mg/kg/日未満であった。

ラットの出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では、母動物の 45mg/kg/日以上以上の群で分娩後に摂餌量及び体重増加量の低値がみられた。F<sub>1</sub> 出生児では、45mg/kg/日以上以上の群で生後 4 日及び生後 5～21 日の死亡率が高値で、死亡児の多くでは胃内に乳汁が認められなかった。

生殖機能検査では、45mg/kg/日以上以上の群の 1～2 例で交配が成立せず、150mg/kg/日で受胎率の低値傾向がみられた。剖検では、45mg/kg/日以上以上の群の 1～4 例で精巣/精巣上体の小型化などがみられた。F<sub>0</sub> 母動物及び F<sub>1</sub> 出生児に関する無毒性量はともに 15mg/kg/日と推定された。

生殖発生毒性試験一覧表

試験系	動物種/系統	投与経路 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雌雄受胎能 及び 初期胚発生	Wistar ラット	経口 (雄：交配前 10 週 ～最長 14 週、 雌：交配前 14 日～ 妊娠 6 日)	0 (媒体*)、10、30、100、 300	雄親動物：100 (一般毒性) 10 未満 (生殖能) 雌親動物：300 (一般毒性) 100 (生殖能) 胚発生：300
胚・胎児発生	Wistar ラット	経口 (妊娠 6～17 日)	0 (媒体*)、15、47、150	親動物：150 胚・胎児：15 未満
	Chinchilla ウサギ	経口 (妊娠 6～18 日)	0 (媒体*)、7、21、63	親動物：21 胚・胎児：7 未満
出生前・後発生 及び母体機能	Wistar ラット	経口 (妊娠 18/16/15 日 ～分娩後 20 日)	0 (媒体*)、15、45、150	親動物：15 F <sub>1</sub> 出生児：15

\*：蒸留水

## (4) その他の特殊毒性

## 1) 遺伝毒性

本薬は細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性を示した。ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では、染色体の構造異常がみられたが、ラットを用いる小核試験及び肝不定期 DNA 合成試験では 2000mg/kg/日まで陰性であった。これらのことから、本薬は臨床使用においてヒトで遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

## 2) がん原性

本薬のマウス及びラットを用いた最長 104 週間混餌投与によるがん原性試験を実施した結果、雄ラットの高用量群でのみ、統計学的に有意な乳腺線維腺腫の発現頻度の増加がみられた。同群での本所見の発現頻度は 7%であり、文献的に報告されている自然発生性に発現する本所見の発現頻度 (最大 11%)<sup>27)</sup> の範囲内であったが、試験実施施設の背景値 (最大 4.0%：試験あたりの発現頻度) を上回るものであった。し

かしながら、(1) 本所見は良性腫瘍であること、(2) 雄の高用量群に限られており、その発現頻度も低かったこと、(3) 雌の投薬群では逆に本所見の発現頻度は雌の対照群を下回っていたこと、(4) 本所見以外に本薬に関連すると考えられる腫瘍性病変は認められなかったことから、本所見は本薬のラットにおけるがん原性を示すものではないと考えられた。マウスがん原性試験の結果は陰性であった。

3) 幼若動物を用いた試験

a) 幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験：

本薬の 4、10 又は 20mg/kg/日を幼若ラットに生後 7 日から 8 週間反復経口投与した試験では、20mg/kg/日群の雌雄各 12 例中 1 例で本薬との関連性が不明の死亡がみられ、10mg/kg/日以上群で異常呼吸音及び鼻腔上皮の炎症性変化、20mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の低値並びに赤血球系パラメータ及び心重量の高値が認められた。20mg/kg/日群の雌雄で脳重量の軽度低値がみられ、雌では 8 週間の休薬後にも認められた。脳の病理組織学的検査（免疫組織学的検査を含む）において投薬に関連した変化は認められなかった。無毒性量は 4mg/kg/日と推定された。

b) 幼若ラットの呼吸機能に対する影響に関する検討（その 1）：

本薬の 20mg/kg/日を幼若ラットに生後 7 日から最長 36 日まで反復経口投与した試験では、異常呼吸音（クリック音）、無呼吸時間の増加を伴う低酸素血症及び脳重量の軽度低値がみられた。脳の病理組織学的検査は実施していないが、鼻腔上皮において軽微～軽度の炎症性変化がみられた。

c) 幼若ラットの呼吸機能に対する影響に関する検討（その 2）：

本薬の 20mg/kg/日を幼若ラットに生後 7 日から 26 日まで反復経口投与した試験では、異常呼吸音（クリック音）及び無呼吸時間の増加を伴う低酸素血症がみられたが、軟口蓋・咽頭・喉頭に投薬に関連した病理組織学的変化は認められなかった。4 週間の休薬後、脳重量の軽度低値がみられたが、脳の病理組織学的検査及び投与期間中に実施した神経行動学的検査において投薬に関連した変化は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ヴォリブリス錠 2.5mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アンブリセンタン 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（包装に使用期限を表示、安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

##### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.4 生殖能を有する者

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、必要に応じて投与前又は投与期間中に定期的に妊娠検査を行うこと。[9.5 参照]

- ・妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性。
- ・本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること。
- ・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。

##### 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、更には穿孔をお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 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。

「IV. 製剤に関する項目 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報」の項参照

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

特になし

## 5. 承認条件等

### (1) 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。

本剤は、平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表される。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）について」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

### (2) 本剤は希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）として指定されている。

## 6. 包装

60 錠 [10 錠 (PTP) × 6]

## 7. 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ラベル：ポリプロピレン、アルミニウム

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ボセンタン水和物、マシテンタン、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、リオシグアト、ベラプロストナトリウム、セレキシパグ、トレプロスチニル、イロプロスト、エポプロステノールナトリウム

## 9. 国際誕生年月日

2007 年 6 月 15 日（米国）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2010 年 7 月 23 日

承認番号：22200AMX00871

## 11. 薬価基準収載年月日

2010 年 9 月 17 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**

〔小児用法及び用量〕

承認年月日：2021年3月23日

小児

通常、8歳以上の小児には、体重に応じアンブリセンタンとして下記の投与量を1日1回経口投与する。

20～35kg未満：通常、2.5mgとし症状に応じて1日5mgを超えない範囲で適宜増量する。

35～50kg未満：通常、5mgとし症状に応じて1日7.5mgを超えない範囲で適宜増量する。

50kg以上：通常、5mgとし症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果通知年月日：2021年12月24日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

**14. 再審査期間**

成人：10年（2010年7月23日～2020年7月22日）

小児：6年1日（2021年3月23日～2027年3月23日）

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は厚生労働省告示第76号（平成22年3月5日付）による「投与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	レセプト電算コード	GS1コード （販売包装単位）
ヴォリブリス錠 2.5mg	120031701	2190031F1023	622003101	14987246756010

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（AMB107816）
- 2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（AMB107818）
- 3) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（AMB-220）
- 4) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（AMB-222）
- 5) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（AMB-320/321併合解析）
- 6) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（AMB-220-E）
- 7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（AMB-320/321-E）
- 8) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（AMB112529）
- 9) 社内資料：国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（AMB114588）
- 10) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（AMB107623）
- 11) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（EE-001）
- 12) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（EE-002）
- 13) Galiè N, Manes A, Branzi A. : *Cardiovasc Res.* 2004 ; 61 : 227-37.
- 14) Schroll S, Arzt M, Sebah D, et al. : *Scand J Clin Lab Invest.* 2008 ; 68 : 270-6.
- 15) 谷野功典：日本臨床。2001 ; 59 (6) : 1076-80.
- 16) Campian ME, Hardziyenka M, Michel MC, et al. : *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006 ; 373 : 391-400.
- 17) Gibbons GH, Dzau, VJ. : *N Engl J Med.* 1994 ; 330 : 1431-8.
- 18) 社内資料：各種トランスポーターに対する影響
- 19) Fattinger K, et al. : *Clin Pharmacol Ther.* 2001 ; 69 : 223-31.
- 20) Sasayama S, et al. : *Circ J.* 2005 ; 69 : 131-7.
- 21) Barst RJ, et al. : *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 169 : 441-7.
- 22) Rubin LJ, et al. : *N Engl J Med.* 2002 ; 346 : 896-903.
- 23) Barst RJ, et al. : *J Am Coll Cardiol.* 2006 ; 47 : 2049-56.
- 24) Montani D, et al. : *Eur Respir J.* 2009 ; 33 : 189-200.
- 25) Walsh KM, et al. : *Toxicol Pathol.* 1998 ; 26 : 717-23.
- 26) 大久保公裕ほか：アレルギー。1994 ; 43 (3) : 448-57.
- 27) Kroes R, Garbis-Berkvens JM, de Vries T, et al. : *J Gerontol.* 1981 ; 36 : 259-79.

## 2. その他の参考文献

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（AMB107816）：Yoshida S, et al. : *Curr Med Res Opin.* 2011 ; 27 : 1827-34.  
国内第Ⅲ相試験（AMB107818）：Yoshida S, et al. : *Curr Med Res Opin.* 2012 ; 28 : 1069-76.  
海外第Ⅱ相試験（AMB-220）：Galiè N, et al. : *J Am Coll Cardiol.* 2005 ; 46 (3) : 529-35.  
海外第Ⅱ相試験（AMB-222）：McGoon MD, et al. : *Chest.* 2009 ; 135 (1) : 122-9.

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

米国では 2007 年 6 月に、英国では 2008 年 4 月に成人の PAH 治療薬として承認を取得し、現在までにその他の国や地域で承認されている。

欧州では、2021 年 9 月、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者に対する適応拡大が承認された。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

#### 効能又は効果

##### 肺動脈性肺高血圧症

#### 用法及び用量

##### 成人

通常、成人にはアンブリセンタンとして 5mg 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。

##### 小児

通常、8 歳以上の小児には、体重に応じアンブリセンタンとして下記の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

20～35kg 未満：通常、2.5mg とし症状に応じて 1 日 5mg を超えない範囲で適宜増量する。

35～50kg 未満：通常、5mg とし症状に応じて 1 日 7.5mg を超えない範囲で適宜増量する。

50kg 以上：通常、5mg とし症状に応じて 1 日 10mg を超えない範囲で適宜増量する。

国名	英国
会社	GlaxoSmithKline
販売名	Volibris
剤形・規格	錠剤：2.5mg、5mg 及び 10mg
承認年月日	2008 年 4 月 21 日
効能又は効果	本剤は WHO 機能分類クラス II 及び III の成人の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対する治療の適応をもつ (併用での使用も含む)。特発性 PAH (IPAH) や結合組織病に伴う PAH に対する有効性も示されている。 本剤は WHO 機能分類クラス II 及び III の小児 (8 歳以上 18 歳未満) の PAH に対する治療の適応をもつ (併用での使用も含む)。IPAH、家族性 PAH、先天性心疾患の外科的修復術後も持続する PAH 及び結合組織病に伴う PAH に対する有効性も示されている。
用法及び用量	PAH の治療経験のある医師が治療を開始すること。 <u>成人</u> アンブリセンタン単独療法 本剤は 1 日 1 回 5mg の服用から開始し、臨床的反応及び忍容性に応じて、1 日用量を 10mg まで増量することができる。 アンブリセンタンとタダラフィルの併用 タダラフィルと併用する場合、本剤を 1 日 1 回 10mg に設定する必要がある。 AMBITION 試験では、患者に最初の 8 週間に連日 5mg のアンブリセンタンを投与した後、忍容性に応じて 10mg まで増量した。タダラフィルと併用する場合、患者にはアンブリセンタン 5mg 及びタダラフィル 20mg で開始した。忍容性に応じて、タダラフィルの用量は 4 週間後に 40mg へ増量し、アンブリセンタンの用量は 8 週間後に 10mg へ増量した。患者の 90%以上がこれを達成した。投与量は忍容性に応じて減量可能とした。限られたデータからは、本剤の突然の投与中止により PAH の悪化が再発することは示唆されていない。 シクロスポリン A と併用する場合、アンブリセンタンの用量は 1 日 1 回 5mg に制限し、患者を注意深く観察する必要がある。

<p>8歳以上 18歳未満の小児 アンブリセentan単独療法又は他の PAH 治療薬との併用療法 以下に示す用量に基づいて本剤を経口投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>初回の 1 日 1 回投与量 (mg)</th> <th>漸増後の 1 日 1 回維持用量 (mg) <sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 以上</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>35～50 未満</td> <td>5</td> <td>7.5</td> </tr> <tr> <td>20～35 未満</td> <td>2.5</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>a=臨床的反応及び忍容性に応じる</p> <p>アンブリセentanとシクロスポリン A の併用 小児患者においてシクロスポリン A と併用する場合、アンブリセentanの用量は、体重 50kg 以上の患者には 1 日 1 回 5mg まで、20kg 以上 50kg 未満の患者には 1 日 1 回 2.5mg までに制限し、患者を注意深く観察する必要がある。 <b>投与方法</b> 錠剤は嚙まずに飲み込むこと。食事とは関係なく服用することが可能である。錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりしてはならない。</p>			体重 (kg)	初回の 1 日 1 回投与量 (mg)	漸増後の 1 日 1 回維持用量 (mg) <sup>a</sup>	50 以上	5	10	35～50 未満	5	7.5	20～35 未満	2.5	5
体重 (kg)	初回の 1 日 1 回投与量 (mg)	漸増後の 1 日 1 回維持用量 (mg) <sup>a</sup>												
50 以上	5	10												
35～50 未満	5	7.5												
20～35 未満	2.5	5												

(2022 年 8 月)

国名	米国
会社	Gilead Sciences, Inc.
販売名	Letairis
剤形・規格	錠剤：5mg 及び 10mg
承認年月日	2007 年 6 月 15 日
効能又は効果	<p>WHO 機能分類クラス II 又は III の症状を伴う肺動脈性肺高血圧症（WHO 肺高血圧症臨床分類の 1 類）。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・運動耐容能の改善及び臨床的増悪の遅延。</li> <li>・タダラフィルと併用し、疾患進行及び PAH の悪化による入院のリスクを低減し、運動耐容能を改善する。</li> </ul>
用法及び用量	<p>初回用量を 5mg として 1 日 1 回投与する（タダラフィル 20mg の併用の有無を問わない）。4 週間の間隔で、本剤又はタダラフィルの用量を、忍容性及び必要に応じて、本剤 10mg 又はタダラフィル 40mg まで増量することができる。 錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりしてはならない。</p>

(2019 年 8 月)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

#### 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。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。[2.2、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。母動物（ラット）に妊娠 15 日から分娩後 20 日まで経口投与した結果、出生児生存率の低下が認められている。



	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	X (2023年2月* TGA* database)

※確認した年月

\*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

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.

## (2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国の SPC 及び米国の添付文書の記載とは異なる。

本邦における使用上の注意

### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、8歳未満又は体重 20kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
英国の SPC (2022年8月)	<u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of ambrisentan in children below 8 years of age have not been established. No clinical data are available.
米国の添付文書 (2019年8月)	<b>Pediatric Use</b> Safety and effectiveness of Letairis in pediatric patients have not been established.

## XIII. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246756010

(ヴォリブリス錠2.5mg)

## グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1