

市販直後調査

平成22年9月～平成23年3月

2010年9月作成

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

新医薬品の「使用上の注意」の解説

処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

エンドセリン受容体拮抗薬

ヴォリブリス[®]錠2.5mg

Volibris[®] Tablets 2.5mg

アンブリセンタン錠

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 重度の肝障害のある患者〔重度の肝障害のある患者における使用経験がない。また、類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。〕
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

グラクソ・スミスクライン株式会社

はじめに

この度、肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬として、「ヴォリブリス錠 2.5mg（一般名：アンブリセンタン）」が加わることになりました。本剤は2000年より臨床試験が開始され、米国では2007年6月に「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）患者における運動耐容能の改善及び臨床的増悪の遅延」の効能・効果で承認されました。欧州では中央審査方式により申請され、「WHO機能分類クラスII及びIIIの肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する運動耐容能の改善のための治療」の効能・効果で承認されました。2010年3月末現在、40ヵ国で承認を取得しています。

本剤はプロピオン酸系のエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）であり、エンドセリン-1（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ています。さらに、エンドセリン受容体にはエンドセリンA受容体（ET_A）及びエンドセリンB受容体（ET_B）の2つのサブタイプが存在しますが、本剤はPAHの病態に深く関与すると考えられているET_Aを選択的に阻害することから、ET_A/ET_B非選択的ERAより有益な治療薬となりうることが期待されました。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、安全性の面からも有益な治療薬になりうるものとして開発が進められました。

実際に、本邦及び海外で実施した臨床試験の結果から、肺動脈性肺高血圧症の治療に対する本剤の有効性及び安全性が確認されました。

以上より、本剤は肺動脈性肺高血圧症の治療における選択肢の一つとして有用であると考えられます。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項などを製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

目次

効能・効果	3
用法・用量	3
禁忌	4
効能・効果に関連する使用上の注意	6
用法・用量に関連する使用上の注意	6
使用上の注意	
1. 慎重投与	10
2. 重要な基本的注意	14
3. 相互作用	18
4. 副作用	20
5. 高齢者への投与	26
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
7. 小児等への投与	28
8. 過量投与	28
9. 適用上の注意	30
10. その他の注意	30
参考文献	34

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

【用法・用量】

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。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 重度の肝障害のある患者〔重度の肝障害のある患者における使用経験がない。また、類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。〕

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

⇒ 禁忌 1

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す。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ます。この発現機序は十分には明らかにされていませんが、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ます¹⁾。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ません。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、注意が必要です（「慎重投与（1）（2）」「重要な基本的注意（1）」の項参照）。

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ません。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でください。

⇒ 禁忌 2

非臨床試験においてエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）に共通の催奇形性が認められています。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婦人には、本剤を投与しないで下さい。（「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

⇒ 禁忌 3

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

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ります。

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、本剤を投与しないでください。

<本剤の成分>

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれています。

成分・含量	1錠中にアンブリセentan 2.5mg を含有する。
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

効能・効果に関連する使用上の注意

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。

用法・用量に関連する使用上の注意

シクロスポリンと併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与すること（「併用注意」の項参照）。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意

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ません。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意

外国人健康成人男女に、本剤 5 mg を反復投与後にシクロスポリン 100～150 mg 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 $AUC_{0-\tau}$ ^{注)} は約 2 倍となりました。シクロスポリン 100～150 mg を反復投与後に本剤 5 mg 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ませんでした。

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次表の通りです。

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	
	n=28	n=28	n=28	n=28	
C_{max} (ng/mL)	436.4 (110.56)	634.6 (114.25)	420.8	623.9	148.25 (136.57, 160.93)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	3060.4 (864.64)	6776.9 (1888.64)	2949.6	6535.2	NA
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3063.1 (866.08)	6776.9 (1888.64)	2952.0	6535.2	221.38 (208.17, 235.43)
t_{max} (hr)	2.000 (1.00-6.00)	2.250 (1.50-4.00)	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (hr)	8.3575 (3.59594)	11.5377 (4.66064)	NA	NA	NA

t_{max} は中央値 (範囲)

NA: 未計算

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 ¹		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	
	n=16	n=16	n=16	n=16	
C _{max} (ng/mL)	941.8 (256.11)	1051.3 (276.57)	906.4	1013.8	111.85 (98.87, 126.53)
AUC _{0-last} (ng·hr/mL)	3166.0 (853.10)	3483.5 (898.50)	3048.1	3373.2	NA
AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	3172.0 (855.04)	3483.5 (898.50)	3053.7	3373.2	110.46 (103.15, 118.29)
t _{max} (hr)	1.500 (1.00-2.50)	1.500 (1.00-2.00)	NA	NA	NA
t _{1/2} (hr)	4.7923 (1.14473)	6.3278 (2.73221)	NA	NA	NA

t_{max} は中央値 (範囲)、NA: 未計算

1: 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_{max} 及び AUC_{0-τ}^{注)}の値は本剤単独投与時に比べて増加しました (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ます (「相互作用」の項参照)。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ませんでした。

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、本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与してください。

注) AUC_{0-τ} : 定常状態に達した後の一投与間隔内の AUC

M E M O

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ（AST（GOT）、ALT（GPT））のいずれかが基準値上限の3倍を超える患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある。〕

(2) 中等度の肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある（「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）。〕

(3) 重度の貧血の患者〔貧血が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

⇒ 1. 慎重投与(1)

エンドセリン受容体拮抗薬 (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す。投与開始前のアミノトランスフェラーゼ (AST (GOT)、ALT (GPT)) のいずれかが基準値上限の3倍を超える患者に対して投与する際には、慎重に投与して下さい。(「禁忌 1」「慎重投与 (2)」「重要な基本的注意 (1)」の項参照)

⇒ 1. 慎重投与(2)

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ます。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ありません。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ますが、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して下さい。(「禁忌 1」「慎重投与 (1)」「重要な基本的注意 (1)」の項参照)

【薬物動態】より抜粋

5. 肝障害患者における薬物動態

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。

⇒ 1. 慎重投与(3)

肺動脈性肺高血圧症 (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ました。このように、本剤を含むエンドセリン受容体拮抗薬 (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ります。(「重要な基本的注意 (2)」の項参照)

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して下さい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- （4）重度の腎障害のある患者〔重度の腎障害のある患者における本剤の使用経験が少ない。〕

⇒ 1. 慎重投与(4)

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ます。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（CLcr：30~50 mL/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ませんでした。以上のことより、腎障害患者における用量の調整は必要ないと考えられます。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ありません。したがって、重度の腎障害のある患者には慎重に投与して下さい。

【薬物動態】より抜粋

6. 腎障害患者における薬物動態

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。

⇒ 2. 重要な基本的注意 (1)

肺高血圧症患者を対象としたスルホンアミド系のエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) (ボセンタン、sitaxentan (本邦未承認)) の臨床試験では、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ます^{2),3),4),5)}。その発現機序は十分に明らかにされていませんが、エンドセリン受容体を介したのではなく、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ます¹⁾。一方、本剤は *in vitro* で BSEP を阻害しないことが示唆されていますが、類薬で認められている肝機能検査値異常の発現は本剤においても注意が必要です。

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、投与の可否を検討してください。また、本剤投与中においても、少なくとも 1 ヶ月に 1 回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してください。

(「禁忌 1」「慎重投与 (1) (2)」の項参照)

⇒ 2. 重要な基本的注意 (2)

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者にエンドセリン受容体拮抗薬 (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ます (「慎重投与 (3)」の項参照)。

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ました (本剤併合群におけるベースラインからの平均変化量: -0.83 g/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 g/dL でした。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ました。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ませんでした。

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ますが、多くの場合はその後安定化しています。しかしながら貧血に至った症例もあるため (「重大な副作用 1)」の項参照)、投与開始前及び投与開始 1 ヶ月後に血液検査を実施してください。その後も定期的に検査を実施することが推奨されます。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してください。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

(3) 肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。

(4) 本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について指導し、必要に応じて妊娠検査を行うこと。

- ①妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性
- ②本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること
- ③妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること

(5) 本剤の国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められているので、出血の危険因子を有する患者に本剤を投与する際には、出血の危険性に注意すること。

⇒ 2. 重要な基本的注意 (3)

肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) は稀にみられる疾患で、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と臨床上の鑑別が非常に難しいとされています。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すが、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ません。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ります⁹⁾。

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ます。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ます。これまでに本剤ではこのような報告はありませんが、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ます。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 の可能性を考慮してください。

⇒ 2. 重要な基本的注意 (4)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は非臨床試験においてエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) に共通の催奇形性が認められているため投与禁忌です (「禁忌」の項参照)。

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ります。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して下さい。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す。临床上必要であれば、本剤投与中に妊娠検査を実施して下さい。

⇒ 2. 重要な基本的注意 (5)

本剤の国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められています (「副作用」の項参照)。本剤の投与を受ける肺動脈性肺高血圧症患者では患者背景として出血リスクを有していると考えられるため、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してください。

【使用上の注意】

3. 相互作用

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	シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。	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。

⇒ 3. 相互作用（併用注意）

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、 $AUC_{0-\tau}$ ^{注1)}は約 2 倍となったため、併用には注意が必要です。本剤の血中濃度上昇には、シクロスポリンの P-糖蛋白質^{注2)}阻害による排出抑制及び OATP^{注3)}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ますが、その詳細な機序は不明です。

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（最大用量 10 mg の半量である 5 mg 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ました。したがって、併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与してください。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

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

【薬物動態】 8. 相互作用より抜粋

(4) 他剤との併用試験（外国人データ）

7) 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。

【使用上の注意】

4. 副作用

国内臨床試験において、本剤が投与された25例中、20例（80.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛9例（36.0%）、潮紅7例（28.0%）、鼻閉5例（20.0%）であった。また、その後投与を継続した長期投与試験において、本剤が投与された21例中、9例（42.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、喀血3例（14.3%）、潮紅3例（14.3%）、鼻出血2例（9.5%）であった（承認時）。

海外臨床試験において、本剤が投与された261例中、103例（39.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛29例（11.1%）、末梢性浮腫25例（9.6%）、鼻閉10例（3.8%）であった（承認時）。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	過敏症反応（血管浮腫、発疹等）		
精神神経系	頭痛		
循環器	潮紅	動悸	
呼吸器	鼻閉 ^{注2)} 、喀血、鼻出血		呼吸困難 ^{注3)} 、副鼻腔炎、鼻咽頭炎
消化器		便秘	腹痛、悪心、嘔吐
全身症状		末梢性浮腫	

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 用量依存的に発現する。

注3) 海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。

⇒ 4. 副作用

国内臨床試験に基づき、臨床検査値異常を含む副作用（本剤との因果関係が否定されない有害事象）の発現頻度を算出しました。

また、海外添付文書の記載を参考として、国内臨床試験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ています。以下に、国内臨床試験において本剤が投与された 25 例で認められた副作用の一覧表を示します。

表. 国内臨床試験において認められた副作用一覧

	国内臨床試験 (0~24 週)	長期投与試験 (継続投与：24 週~)	2 試験併合データ
調査症例数	25 例	21 例	25 例
副作用発現症例数	20 例	9 例	21 例
副作用発現症例率	80%	43%	84%

副作用名	発現例数（発現率%）		
	国内臨床試験 (0~24 週) (n=25)	長期投与試験 (継続投与：24 週~) (n=21)	2 試験併合データ (n=25)
頭痛	9 (36)	1 (5)	9 (36)
鼻閉	5 (20)	0	5 (20)
ほてり	4 (16)	2 (10)	5 (20)
潮紅	3 (12)	1 (5)	3 (12)
鼻出血	2 (8)	2 (10)	3 (12)
貧血	2 (8)	1 (5)	3 (12)
喀血	0	3 (14)	3 (12)
浮動性めまい	2 (8)	1 (5)	2 (8)
末梢性浮腫	2 (8)	1 (5)	2 (8)
発疹	2 (8)	0	2 (8)
血圧低下	2 (8)	0	2 (8)
白血球減少症	1 (4)	1 (5)	1 (4)
傾眠	1 (4)	0	1 (4)
蜂巣炎	1 (4)	0	1 (4)
倦怠感	1 (4)	0	1 (4)
便秘	1 (4)	0	1 (4)
汎血球減少症	1 (4)	0	1 (4)
肺出血	1 (4)	0	1 (4)
INR 減少	1 (4)	0	1 (4)

副作用名	発現例数（発現率(%)）		
	国内臨床試験 (0~24 週) (n=25)	長期投与試験 (継続投与：24 週~) (n=21)	2 試験併合データ (n=25)
血中ビリルビン増加	1 (4)	0	1 (4)
線維筋痛	1 (4)	0	1 (4)
動悸	1 (4)	0	1 (4)
疲労	1 (4)	0	1 (4)
筋骨格痛	1 (4)	0	1 (4)
脱毛症	1 (4)	0	1 (4)
感覚鈍麻	1 (4)	0	1 (4)
下痢	0	1 (5)	1 (4)
悪心	0	1 (5)	1 (4)
出血	0	1 (5)	1 (4)
発熱	0	1 (5)	1 (4)
食欲不振	0	1 (5)	1 (4)
高アマラーゼ血症	0	1 (5)	1 (4)
回転性めまい	0	1 (5)	1 (4)
背部痛	0	1 (5)	1 (4)
睡眠障害	0	1 (5)	1 (4)
湿疹	0	1 (5)	1 (4)
腹部不快感	0	1 (5)	1 (4)
消化不良	0	1 (5)	1 (4)
心室性頻脈	0	1 (5)	1 (4)

海外臨床試験において、使用上の注意の「副作用」の項に記載されている副作用は以下の頻度で認められました。

なお、嘔吐については臨床試験では認められていませんが、海外の市販後において報告があったため「その他の副作用」の項に記載しております。

表. 海外臨床試験において認められた副作用一覧

調査症例数	261 例
副作用発現症例数	103 例
副作用発現症例率	39.5%

副作用名	発現例数 (発現率(%)) (n=261)
頭痛	29 (11.1%)
末梢性浮腫	25 (9.6%)
鼻閉	10 (3.8%)
悪心	5 (1.9%)
呼吸困難	9 (3.4%)
体液貯留	9 (3.4%)
潮紅	9 (3.4%)
動悸	8 (3.1%)
腹痛	5 (1.9%)
発疹	4 (1.5%)
便秘	4 (1.5%)
貧血	3 (1.1%)
副鼻腔炎	3 (1.1%)
鼻咽頭炎	2 (0.8%)
鼻出血	2 (0.8%)
喀血	1 (0.4%)
心不全	1 (0.4%)

【使用上の注意】

(1) 重大な副作用

- 1) **貧血** (12.0%) : 貧血 (ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 2) **体液貯留** (頻度不明^{注1)}) : 体液貯留があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与など適切な処置を行うこと。

- 3) **心不全** (頻度不明^{注1)}) : 体液貯留に関連し、心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には心不全の原因を確認し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⇒ 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1)

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ります。

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、既存のエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）で認められたものと同様でした。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ませんでした。

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ってください。

⇒ 4. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 3)

浮腫は、右室不全を伴う肺動脈性肺高血圧症（PAH）の増悪時にみられる主な臨床症状です。また、エンドセリン受容体拮抗薬（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ます。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ります。また、体液貯留に関連して、心不全があらわれることがあります。

国内臨床試験では、有害事象として末梢性浮腫が 4 例（16%）に発現しましたが、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した。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ありませんでした。

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ります。

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ります。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ります。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ってください。

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ましたが、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した。

【使用上の注意】

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので注意すること。[海外臨床試験において、末梢性浮腫の多くは軽度から中等度であったが、高齢者では発現する可能性が高く、重症例が多い傾向が示唆された。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[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。]

⇒ 5. 高齢者への投与

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、注意して投与してください。

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ました。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 を上回りました（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ました。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ました。したがって、高齢の肺動脈性肺高血圧症（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ました。

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すが、65 歳以上の患者では、末梢性浮腫の発現はみられませんでした。

⇒ 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（1）

ラット及びウサギに、それぞれ 150 及び 63 mg/kg/日まで経口投与した結果、それぞれ 15 及び 7 mg/kg/日以上群において、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ました。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_A 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ます。

以上のことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないでください。

【使用上の注意】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳動物（ラット）において出生児の生存率低下がみられたことから、乳汁に移行する可能性がある。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状：本剤 50mg 及び 100mg（推奨最高用量の 5 倍から 10 倍）を健康成人に単回投与したところ、本剤との関連性が否定できない頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心及び鼻閉が発現した。また、本剤の作用機序より、過量投与時には低血圧を引き起こす可能性が考えられる。

処置：重度の低血圧が発現した場合には適切な対症療法を行うこと。

⇒ 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（2）

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ません。

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、F₁ 出生児では、45 mg/kg/日以上で生後 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ました。F₁ 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ます。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いたしました。

⇒ 7. 小児等への投与

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ません。

⇒ 8. 過量投与

海外臨床試験では、健康成人に本剤 50 mg 及び 100 mg（推奨最高用量の 5 倍から 10 倍）を単回投与した結果、頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心、鼻閉などが発現しました。また、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ります。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ります。また、本剤を過量投与した場合の解毒剤は知られていません。

なお、肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象とした国内外の臨床試験では、1 日 10 mg を超えて投与された本剤の過量投与の経験はありません。

【使用上の注意】

9. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

- (1) 本剤は PTP シートから取り出して服用すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

- (2) PTP シートからの取り出しは、裏のラベルを剥がした後、指の腹で押し出すこと。

10. その他の注意

- (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。

⇒ 9. 適用上の注意 (1)

本剤は PTP 包装の薬剤です。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ます。

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をお願いします。

⇒ 9. 適用上の注意 (2)

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ます。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して下さい。

⇒ 10. その他の注意 (1)

ラット反復投与毒性試験では、2000 mg/kg/日まで混餌投与した結果、5 mg/kg/日群以上の群で精細管萎縮がみられました。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、300 mg/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ました。処置雄と交配した処置雌及び無処置雌では、ともに 300 mg/kg/日群で交尾率及び受胎率の低値がみられましたが、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ます。

イヌ反復投与毒性試験においても、30 mg/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ます。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ました。

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ませんでした。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いました。得られたホルモン検査のデータは少ないですが、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ました。また、国内長期試験においても、同様の傾向を示しました。

【使用上の注意】

10. その他の注意

(2) ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では高濃度で染色体の構造異常がみられたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラットを用いる小核試験及び肝不定期 DNA 合成試験の結果は陰性であった。

(3) ラットでは鼻腔の炎症及び鼻甲介骨過形成がみられ、イヌでは炎症のみが認められている。

⇒10. その他の注意 (2)

本薬は細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性を示しました。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ましたが、ラットを用いる小核試験及び肝不定期DNA合成試験では2000 mg/kg/日まで陰性でした。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ます。

⇒10. その他の注意 (3)

鼻腔に対する影響として、ラットの100 mg/kg/日以上で炎症を伴う鼻甲介骨過形成、イヌでは900 mg/kg/日群で鼻腔の炎症がみられました。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ており、薬物の刺激による局所反応の可能性が示唆されています。鼻甲介骨過形成は、これらの類薬では認められていませんが、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ます⁷⁾。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ます。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ます⁸⁾。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ます。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ました。

- 1) Fattinger K., et al.: Clin Pharmacol Ther., **69**, 223-31(2001)
- 2) Sasayama S., et al: Circ J., **69**, 131-7(2005)
- 3) Barst RJ., et al.: Am J Respir Crit Care Med., **169**, 441-7(2004)
- 4) Rubin LJ., et al.: N Engl J Med.,**346**, 896-903(2002)
- 5) Barst RJ., et al.: J Am Coll Cardiol.,**47**, 2049-56(2006)
- 6) Montani D.,et al.: European Respiratory Journal, **33**, 189-200(2009)
- 7) Walsh KM.,et al.: Toxicol Pathol.,**26**, 717-23(1998)
- 8) 大久保公裕他 : アレルギー, **43**, 448-57(1994)




ヴォリブリス錠2.5mg

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	ヴォリブリス錠2.5mg
	洋名	Volibris Tablets 2.5mg
一般名	和名	アンブリセタン
	洋名	Ambrisentan
承認番号		22200AMX00871000
承認年月		2010年7月
薬価収載		2010年9月
販売開始		2010年9月
規制区分		処方せん医薬品

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 重度の肝障害のある患者[重度の肝障害のある患者における使用経験がない。また、類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。]
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状	1. 組成	成分・含量				1錠中にアンブリセタン2.5mgを含有する。
		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
組成・性状	2. 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	識別コード	形状(mm)		質量(mg)
		ヴォリブリス錠 2.5mg	GS K11	表  直径：7.1	裏 	側面  厚さ：3.7
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症					
	効能・効果に関連する使用上の注意					
	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。					
用法・用量	通常、成人にはアンブリセタンとして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。					
	用法・用量に関連する使用上の注意					
	シクロスポリンと併用する場合には、本剤は1日1回5mgを上限として投与すること(「併用注意」の項参照)。					
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)	(1) 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ(AST(GOT)、ALT(GPT))のいずれかが基準値上限の3倍を超える患者[肝機能障害を増悪させるおそれがある。]				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(「重大な副作用」の項参照)。
		(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(「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)。]				
		(3) 重度の貧血の患者[貧血が悪化するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]				(3) 肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。
		(4) 重度の腎障害のある患者[重度の腎障害のある患者における本剤の使用経験が少ない。]				(4) 本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について指導し、必要に応じて妊娠検査を行うこと。
	2. 重要な基本的注意	(1) エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回肝機能検査を実施すること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ(AST(GOT)、ALT(GPT))上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。				①妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性
		(2) 本剤を含むERAの投与によりヘモグロビン減少及び				②本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること
						③妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること
						(5) 本剤の国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められているので、出血の危険因子を有する患者に本剤を投与する際には、出血の危険性に注意すること。

3. 相互作用

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	シクロスポリンとの併用により本剤のAUCが約2倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は1日1回5mgを上限として投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。	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。

4. 副作用

国内臨床試験において、本剤が投与された25例中、20例(80.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛9例(36.0%)、潮紅7例(28.0%)、鼻閉5例(20.0%)であった。また、その後投与を継続した長期投与試験において、本剤が投与された21例中、9例(42.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、咯血3例(14.3%)、潮紅3例(14.3%)、鼻出血2例(9.5%)であった(承認時)。

海外臨床試験において、本剤が投与された261例中、103例(39.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛29例(11.1%)、末梢性浮腫25例(9.6%)、鼻閉10例(3.8%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 貧血(12.0%)：貧血(ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 体液貯留(頻度不明^{注1)})：体液貯留があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 心不全(頻度不明^{注1)})：体液貯留に関連し、心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には心不全の原因を確認し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	過敏症反応(血管浮腫、発疹等)		
精神神経系	頭痛		
循環器	潮紅	動悸	
呼吸器	鼻閉 ^{注2)} 、咯血、鼻出血		呼吸困難 ^{注3)} 、副鼻腔炎、鼻咽頭炎
消化器		便秘	腹痛、悪心、嘔吐
全身症状		末梢性浮腫	

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 用量依存的に発現する。

注3) 海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので注意すること。[海外臨床試験において、末梢性浮腫の多くは軽度から中等度であったが、高齢者では発現する可能性が高く、重症例が多い傾向が示唆された。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性(ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈)が認められている。]
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳動物(ラット)において出生児の生存率低下がみられたことから、乳汁に移行する可能性がある。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状：本剤50mg及び100mg(推奨最高用量の5倍から10倍)を健康成人に単回投与したところ、本剤との関連性が否定できない頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心及び鼻閉が発現した。また、本剤の作用機序より、過量投与時には低血圧を引き起こす可能性が考えられる。

処置：重度の低血圧が発現した場合には適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

- 本剤はPTPシートから取り出して服用すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。
- 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。

10. その他の注意

- 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。
- 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。
- 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。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSK ビル

カスタマー・ケア・センター :  0120-561-007

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>