

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2008に準拠して作成

エンドセリン受容体拮抗薬

ヴォリブリス[®]錠2.5mg

Volibris[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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
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 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（9：00～18：00/土日祝日およ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 http://glaxosmithkline.co.jp/medical/

本IFは2011年12月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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.info.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年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。

- ② IF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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	8. 生物学的試験法	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
		10. 製剤中の有効成分の定量法	6
		11. 力価	6
II. 名称に関する項目		12. 混入する可能性のある夾雑物	6
1. 販売名	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6
(1) 和名	2	14. その他	6
(2) 洋名	2		
(3) 名称の由来	2	V. 治療に関する項目	
2. 一般名	2	1. 効能又は効果	7
(1) 和名(命名法)	2	2. 用法及び用量	7
(2) 洋名(命名法)	2	3. 臨床成績	8
(3) ステム	2	(1) 臨床データパッケージ	8
3. 構造式又は示性式	2	(2) 臨床効果	9
4. 分子式及び分子量	2	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	11
5. 化学名(命名法)	2	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(5) 検証的試験	14
7. CAS登録番号	2	(6) 治療的使用	19
III. 有効成分に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	20
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	20
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	23
(5) 酸塩基解離定数	3		
(6) 分配係数	3	VII. 薬物動態に関する項目	
(7) その他の主な示性値	3	1. 血中濃度の推移・測定法	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	24
3. 有効成分の確認試験法	4	(2) 最高血中濃度到達時間	24
4. 有効成分の定量法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	24
		(4) 中毒域	25
		(5) 食事・併用薬の影響	25
		(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	27
		2. 薬物速度論的パラメータ	27
IV. 製剤に関する項目		(1) コンパートメントモデル	27
1. 剤形	5	(2) 吸収速度定数	27
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5	(3) バイオアベイラビリティ	27
(2) 製剤の物性	5	(4) 消失速度定数	27
(3) 識別コード	5	(5) クリアランス	27
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	5	(6) 分布容積	27
2. 製剤の組成	5	(7) 血漿蛋白結合率	27
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	3. 吸収	28
(2) 添加物	5	4. 分布	28
(3) その他	5	(1) 血液-脳関門通過性	28
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(2) 血液-胎盤関門透過性	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	5		
5. 調製法及び溶解後の安定性	6		
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
7. 溶出性	6		

(3) 乳汁への移行性	28
(4) 髄液への移行性	28
(5) その他の組織への移行性	28
5. 代謝	28
(1) 代謝部位及び代謝経路	28
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	29
6. 排泄	29
(1) 排泄部位及び経路	29
(2) 排泄率	30
(3) 排泄速度	30
7. 透析等による除去率	30

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	31
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	31
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意 とその理由	32
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意 とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	33
7. 相互作用	35
(1) 併用禁忌とその理由	35
(2) 併用注意とその理由	35
8. 副作用	36
(1) 副作用の概要	36
(2) 重大な副作用と初期症状	36
(3) その他の副作用	37
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査 値異常一覧	37
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	39
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	39
9. 高齢者への投与	39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40
11. 小児等への投与	40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
13. 過量投与	41
14. 適用上の注意	41
15. その他の注意	41
16. その他	42

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	43
(1) 薬効薬理試験	43
(2) 副次的薬理試験	43
(3) 安全性薬理試験	43
(4) その他の薬理試験	44
2. 毒性試験	44
(1) 単回投与毒性試験	44
(2) 反復投与毒性試験	44
(3) 生殖発生毒性試験	46
(4) その他の特殊毒性	46

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	48
2. 有効期間又は使用期限	48
3. 貯法・保存条件	48
4. 薬剤取扱い上の注意点	48
(1) 薬局での取り扱いについて	48
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	48
5. 承認条件等	48
6. 包装	48
7. 容器の材質	48
8. 同一成分・同効薬	48
9. 国際誕生年月日	48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	49
11. 薬価基準収載年月日	49
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加 等の年月日及びその内容	49
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	49
14. 再審査期間	49
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	49
16. 各種コード	49
17. 保険給付上の注意	49

XI. 文献

1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	50

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	52

XIII. 備考

その他の関連資料	53
----------	----

略語一覧

APAH	: Associated Pulmonary Arterial Hypertension	各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
BDI	: Borg Dyspnea Index	ボルグ呼吸困難指数
BNP	: Brain 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
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 _A	: Endothelin Receptor Type A	エンドセリンA受容体
ET _B	: Endothelin Receptor Type B	エンドセリンB受容体
FPAH	: Familial Pulmonary Arterial Hypertension	家族性肺動脈性肺高血圧症
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
PCH	: Pulmonary Capillary Haemangiomatosis	肺毛細血管腫症
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
SF-36	: MOS short form 36 health survey	SF-36 健康調査
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
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、肺血管収縮およ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。近年の国内外のガイドライン^{1), 2), 3)}では、肺血管収縮および細胞増殖に対する抑制作用を有する一酸化窒素、プロスタサイクリン、エンドセリンをターゲットとしたPAH治療薬の使用が推奨されている。エンドセリン-1（ET-1）は強力な血管収縮およ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。

アンブリセンタン（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_A）およびエンドセリン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_Aを選択的に阻害することで、ET-1による血管収縮およ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月に承認を取得している。また、2010年3月末現在、本剤は40カ国で承認されている。

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また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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ET_A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*）。
- (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。
- (3) 1日1回投与が認められた薬剤である。
- (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。
- (5) 国内長期投与試験において、肝機能検査値が基準値上限の3倍を超えた症例は、AST（GOT）10%（2/21例）、ALT（GPT）0%（0/21例）であった。
- (6) 副作用発現率

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）。

重大な副作用として、貧血（12.0%）、体液貯留（頻度不明^{註1)}）、心不全（頻度不明^{註2)}）が認められている。注）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。

Ⅱ. 名称に関する項目

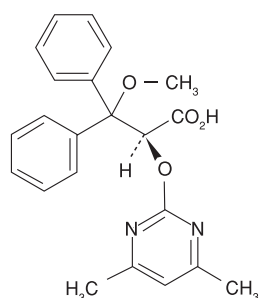
1. 販売名

- (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 (VO₂) 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：-sentan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₂N₂O₄
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)

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℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
メタノール	>100	溶けやすい
0.1 mol/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℃)

溶媒 ^{注)}	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、または水酸化ナトリウムで調整したホウ酸、またはリン酸緩衝液。ただし、pH1 の溶液は 1 mol/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℃ 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)

(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 0.1 g/mL 溶液の pH は 6.1 であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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℃ /60%RH	PE 袋/ HDPE 製容器 ^{注1)}	3, 6, 9, 12 および 18 箇月	変化なし
加速試験		40℃ /75%RH	PE 袋/ HDPE 製容器 ^{注1)}	1, 3 および 6 箇月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	PE 袋/ HDPE 製容器 ^{注1)}	1 および 3 箇月	変化なし
	湿度	40℃ /75%RH	開封	1 および 3 箇月	変化なし
	光	曝光 ^{注2)}	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・hr 以上＋総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m² 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、規格及び性状

区別：錠剤

規格、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)
		表	裏	側面	
ヴォリブリス錠 2.5mg	GS K11	 直径：7.1		 厚さ：3.7	147.0

(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℃ /65%RH	PTP ^{注1)} 包装	1, 3, 6, 9, 12 箇月	変化なし
加速試験	40℃ /75%RH	PTP ^{注1)} 包装	1, 3, 6 箇月	変化なし
苛酷試験（光）	曝光	無包装	— ^{注2)}	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・hr 以上＋総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m² 以上

Ⅳ. 製剤に関する項目

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 バドル法

条 件：回転数 毎分 50 回転

試験液 pH5.0 の 0.05 mol/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. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

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

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。

(解説)

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。

2. 用法及び用量

通常、成人にはアンプリセンタンとして5 mg を1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10mg を超えない範囲で適宜増量する。

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5 mg を上限として投与すること（「併用注意」の項参照）。

(解説)

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倍となった。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	
	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

V. 治療に関する項目

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	
	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
$AUC_{0-\tau}$ (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、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_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ ^{注)} 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、本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与すること。

注) $AUC_{0-\tau}$ ：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

◎：評価資料 ○：参考資料 -：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 n=32	-	◎	◎	安全性、忍容性、薬物動態、食事の影響
	第 II / III 相 AMB107816	患者 n=25	◎	◎	◎	有効性、安全性、薬物動態
	第 III 相 AMB107818	患者 n=21	◎	◎	-	長期投与時の安全性、有効性
海外	第 I 相 EE-001	健康成人 n=72	-	○	○	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 n=30	-	○	○	安全性、忍容性、薬力学、薬物動態
	第 I 相 AMB-103	健康成人 n=65	-	◎	◎	生物学的同等性
	第 I 相 AMB-104	健康成人 n=161	-	◎	◎	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 n=20	-	◎	◎	シルデナフィルとの薬物相互作用
	第 I 相 AMB-106	健康成人 n=22	-	◎	◎	ワルファリンとの薬物相互作用
	第 I 相 AMB-107	健康成人 n=8	-	◎	◎	² H および ¹⁴ C 標識体による薬物動態

海外	第 I 相 ABS-108	健康成人 n=22	—	◎	◎	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 n=21	—	◎	◎	ジゴキシンの薬物相互作用
	第 I 相 ABS-1010	健康成人 n=16	—	◎	◎	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 n=28	—	◎	◎	経口避妊薬との薬物相互作用
	第 I 相 GS-US-300-0112	健康成人 n=26	—	◎	◎	タグラフィルとの薬物相互作用
	第 I 相 GS-US-300-0113	健康成人 n=52	—	◎	◎	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 n=24	—	◎	◎	リファンピシンの薬物相互作用
	第 II 相 AMB-220	患者 n=64	◎	◎	◎	有効性、安全性、用量比較
	第 II 相 AMB-220-E	患者 n=54	◎	◎	—	長期投与時の安全性、有効性
	第 II 相 AMB-222	患者 n=36	◎	◎	—	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 n=201	◎	◎	—	有効性、安全性
	第 III 相 AMB-321	患者 n=192	◎	◎	—	有効性、安全性
	第 III 相 AMB-320/321-E	患者 n=383	◎	◎	◎	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

(2) 臨床効果

<国内臨床試験>

PAH 患者を対象に、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。その後、本剤 5～10mg を投与した長期投与試験（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。

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（国内試験）

時期	投与 12 週	投与 24 週
症例数	n=25	n=25
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 ^{注)} 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

注) 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（国内試験）

時期	投与 12 週	投与 24 週
症例数 (n=25)	n=21	n=16
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 ^{注)} , L/min/m ²	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

注) 心係数は投与 12 週: n=20、投与 24 週: n=15

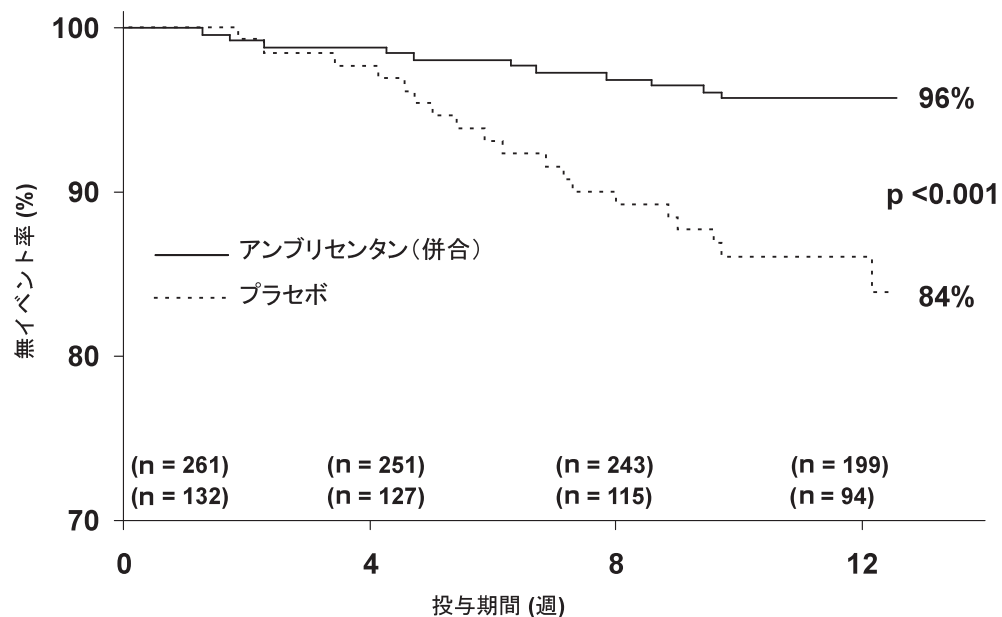
< 海外臨床試験 >

PAH 患者を対象に、本剤 1mg、2.5mg、5mg 又は 10mg を 1 日 1 回 12 週間盲検下で投与後、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。第 II 相試験の結果を踏まえ、PAH 患者を対象に、本剤 2.5mg、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。

各評価項目のベースラインからの変化（海外試験）

投与群	プラセボ	2.5mg	5mg	10mg	本剤併合
症例数	n=132	n=64	n=130	n=67	n=261
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 ^{注)} 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

注) 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



PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線

用量設定の第Ⅱ相試験、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）は第Ⅱ相長期投与試験で約 3 年間おおむね維持され、第Ⅲ相長期投与試験で、少なくとも 3 年間は維持された。また、これらの長期投与試験で PAH 患者の生存期間を評価した結果、第Ⅱ相長期投与試験では、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。また、第Ⅲ相長期投与試験では、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。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

＜日本人における単回投与成績＞

健康成人男性 24 例に対して本剤 2.5mg、5mg および 10mg 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%）、

V. 治療に関する項目

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。これらの有害事象はすべて軽度であり、いずれの事象も無処置にて回復した。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。

<参考：外国人における投与成績>

健康成人男性 57 例に対して本剤 1～100mg 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 15 mg 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 20 mg 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、100 mg 群は 2 例の検討で中止した。なお、100mg 投与の 2 例に発現した有害事象は、軽度～重度であった。

また、健康成人男性 24 例に本剤 5～10mg を 10 日間反復投与した際に高頻度に発現したおもな事象は、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。有害事象はすべて軽度または中等度であった。

注意：本剤の肺動脈性肺高血圧症に対する承認されている用法・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：用量反応探索試験

<外国人のデータ> AMB-220 試験成績⁴⁾

目的：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 施設で実施された。主要評価項目である 6MWD の結果からは、本剤の最少有効量は 1mg であると推定されたが、副次評価項目およびサブグループ解析の結果から、より高用量でさらなるベネフィットが得られる可能性が示唆された。

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 ・ mPAP : ≥ 25 mmHg ・ PVR : > 3 mmHg/L/min ・ PCWP または LVEDP : < 15 mmHg ・ スクリーニング時の 6MWD が 150m 以上、450m 以下
主な除外基準	・ 先天性心疾患に伴う PAH 患者 ・ 間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患または慢性血栓塞栓症を有する PAH 患者
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 群または 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 群および 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 6 MWD のベースラインからの変化量

副次評価項目	WHO 機能分類、BDI (ボルグ呼吸困難指数)、SGA (被験者の概括評価：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、または他の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	主要評価 ・6MWD 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および本剤併合群で投与4週から認められた。 投与12週時の6MWDのベースラインからの変化量(LOCF、population:ITT)																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>1mg (n=16)</th> <th>2.5mg (n=19)</th> <th>5mg (n=16)</th> <th>10mg (n=13)</th> <th>本剤併合 (n=64)</th> </tr> </thead> </table>						投与群	1mg (n=16)	2.5mg (n=19)	5mg (n=16)	10mg (n=13)	本剤併合 (n=64)																																				
	投与群	1mg (n=16)	2.5mg (n=19)	5mg (n=16)	10mg (n=13)	本剤併合 (n=64)																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">ベースラインの6MWD, m</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n=16</th> <th>n=19</th> <th>n=16</th> <th>n=13</th> <th>n=64</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>						ベースラインの6MWD, m							n=16	n=19	n=16	n=13	n=64	平均値±SD	354.6 ± 77.52	339.6 ± 59.06	377.7 ± 74.79	288.8 ± 91.27	342.5 ± 79.33																								
	ベースラインの6MWD, m																																															
		n=16	n=19	n=16	n=13	n=64																																										
	平均値±SD	354.6 ± 77.52	339.6 ± 59.06	377.7 ± 74.79	288.8 ± 91.27	342.5 ± 79.33																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">投与12週時の6MWDの変化量, m</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n=15</th> <th>n=18</th> <th>n=16</th> <th>n=13</th> <th>n=62</th> </tr> </thead> <tbody> <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>中央値</td> <td>31.0</td> <td>34.5</td> <td>32.0</td> <td>26.0</td> <td>32.0</td> </tr> <tr> <td>最小値, 最大値</td> <td>-35, 100</td> <td>-20, 129</td> <td>-64, 156</td> <td>-42, 96</td> <td>-64, 156</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^{注)}</td> <td>0.003</td> <td><0.001</td> <td>0.011</td> <td>0.008</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table>						投与12週時の6MWDの変化量, m							n=15	n=18	n=16	n=13	n=62	平均値±SD	36.2 ± 38.5	39.1 ± 37.4	38.1 ± 52.7	35.1 ± 40.0	37.3 ± 41.6	中央値	31.0	34.5	32.0	26.0	32.0	最小値, 最大値	-35, 100	-20, 129	-64, 156	-42, 96	-64, 156	95% CI	14.9, 57.5	20.5, 57.7	10.0, 66.1	10.9, 59.2	26.7, 47.8	p値 ^{注)}	0.003	<0.001	0.011	0.008	<0.001
	投与12週時の6MWDの変化量, m																																															
		n=15	n=18	n=16	n=13	n=62																																										
	平均値±SD	36.2 ± 38.5	39.1 ± 37.4	38.1 ± 52.7	35.1 ± 40.0	37.3 ± 41.6																																										
	中央値	31.0	34.5	32.0	26.0	32.0																																										
	最小値, 最大値	-35, 100	-20, 129	-64, 156	-42, 96	-64, 156																																										
	95% CI	14.9, 57.5	20.5, 57.7	10.0, 66.1	10.9, 59.2	26.7, 47.8																																										
	p値 ^{注)}	0.003	<0.001	0.011	0.008	<0.001																																										
注) 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																																																
副次評価 ・WHO機能分類 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。 ・BDI(ボルグ呼吸困難指数) 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。 ・SGA(被験者の概括評価) 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。 ・PAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間 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。 ・心肺血行動態 投与12週時に、本剤併合群で心係数の平均値の増加(+0.3 L/min/m ² 、p<0.001)、mPAPの低下(-5.2mmHg、p<0.001)およびPVRの平均値の低下(-2.8 mmHg/L/min、p<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。																																																
有害事象 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。																																																

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

注意：本剤の肺動脈性肺高血圧症に対する承認されている用法・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。

V. 治療に関する項目

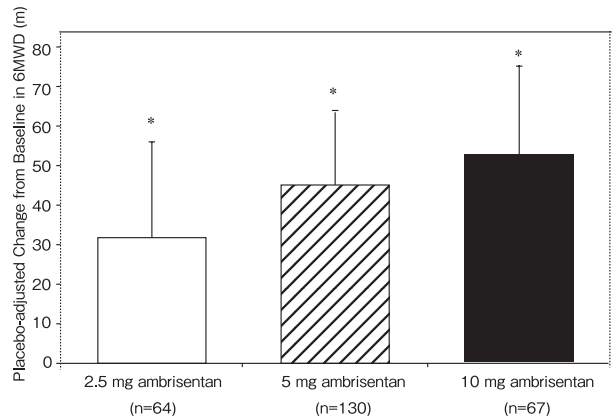
(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

＜外国人のデータ＞ AMB-320, AMB-321 試験併合成績⁵⁾

目的：有効性の主要評価項目およびおも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。主要評価項目である6MWDは、プラセボ群と比較して本剤の各投与群（2.5mg、5mg および 10mg）で統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が認められ、この改善には用量反応性が認められた。また、いくつかのサブグループでは、本剤 5mg 群および 10mg 群と比較して本剤 2.5mg 群の有効性が低いことが示された。

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 ・ mPAP： ≥ 25 mmHg ・ PVR： >3 mmHg/L/min ・ PCWP または LVEDP： <15 mmHg ・ スクリーニング時の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	・ 先天性心疾患、または門脈高血圧症に伴うPAH患者 ・ 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、慢性血栓塞栓症または睡眠時無呼吸を有するPAH患者
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群または10mg群、AMB-321試験ではプラセボ群、本剤2.5mg群または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、BDI（ボルグ呼吸困難指数）、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、または早期中止基準に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）

<p>結果</p>	<p>主要評価</p> <p>• 6MWD</p> <p>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)、5 mg 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、投与 12 週までに明らかな用量反応性が認められた。</p> <div style="text-align: center;">  <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <caption>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、population : ITT)</caption> <thead> <tr> <th>投与群 (n)</th> <th>平均変化量 (m)</th> <th>95% CI (m)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.5 mg ambrisentan (n=64)</td> <td>+31.2</td> <td>5.6 ~ 56.7</td> </tr> <tr> <td>5 mg ambrisentan (n=130)</td> <td>+44.6</td> <td>24.3 ~ 64.9</td> </tr> <tr> <td>10 mg ambrisentan (n=67)</td> <td>+52.5</td> <td>28.8 ~ 76.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>垂線は 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</p> <p>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、population : ITT)</p> </div>	投与群 (n)	平均変化量 (m)	95% CI (m)	2.5 mg ambrisentan (n=64)	+31.2	5.6 ~ 56.7	5 mg ambrisentan (n=130)	+44.6	24.3 ~ 64.9	10 mg ambrisentan (n=67)	+52.5	28.8 ~ 76.2
	投与群 (n)	平均変化量 (m)	95% CI (m)										
2.5 mg ambrisentan (n=64)	+31.2	5.6 ~ 56.7											
5 mg ambrisentan (n=130)	+44.6	24.3 ~ 64.9											
10 mg ambrisentan (n=67)	+52.5	28.8 ~ 76.2											
<p>副次評価</p> <p>• WHO 機能分類</p> <p>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。</p> <p>• BDI</p> <p>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。</p> <p>• PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間</p> <p>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。</p> <p>• SF-36</p> <p>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 ± 7.73 であり、プラセボ群 (1.07 ± 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。</p> <p>有害事象</p> <p>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。</p>													

Galiè N, et al. Circulation 2008;117:3010-9

注意：本剤の肺動脈性肺高血圧症に対する承認されている用法・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。

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

該当なし

3) 安全性試験

AMB-320 試験または AMB-321 試験の 12 週間の治療期間を完了または中止した 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 ヶ国（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、英国および米国）における 85 施設で実施した。予備解析結果から、本剤による改善効果は少なくとも 48 週間持続することが明らかとなり、本剤は持続的効果を有することが示唆された。

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 または AMB-321 試験を完了した患者、または AMB-320 または 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 阻害薬または変力作用薬（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 または 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および重症度
副次評価項目	6MWD、ボルグ呼吸困難指数 (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、または他の既承認の 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	主要評価					
	安全性	<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) の死因は右心不全また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%) および関節痛 (10.7%) であった。</p>				
		予備解析期間中、高頻度 (≥5%) に発現した有害事象 (population : SP)				
		投与群 症例数 (%)	2.5mg (n=78)	5mg (n=171)	10mg (n=134)	本剤併合 (n=383)
		1 件以上の有害事象を発現した被験者 ^{注)}	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)	
	注) 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					

V. 治療に関する項目

結果	<p>副次評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 6MWD 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。 ・ ボルグ呼吸困難指数 (BDI) 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。 ・ WHO 機能分類 ほぼ全例がベースライン時点で WHO 機能分類のクラス II (42.6%) または III (46.5%) の症状を有しており、WHO 機能分類クラス I (3.1%) または IV (7.8%) の症状を有していた被験者の割合はごくわずかであった。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。 ・ SF-36 健康調査票 (SF-36) 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) および投与 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。 ・ PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間 臨床的な増悪が発現しなかった被験者の割合は、投与 24 週および 1 年後のいずれにおいても本剤 2.5mg 群、5mg 群および 10mg 群との間で類似していた (投与 24 週 : それぞれ 93%、89% および 92%、1 年後 : それぞれ 77%、82% および 85%)。 ・ 生存期間 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。 <p style="text-align: right;">NIH の予測式 : D'Alonzo, GE, et al. ANN Intern Med 1991;115 (5) : 343-9</p>
----	---

4) 患者・病態別試験

<外国人のデータ> AMB-222 試験⁶⁾

目的：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 : ボセンタンまたは sitaxentan) 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、ベルギーおよびオランダ) の 17 施設で実施した。本試験の結果から、血清アミノトランスフェラーゼ異常のため他の ERA の投与を忍容できない患者に対し、本剤は適切な治療法である可能性が示唆された。

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 または両方) 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	・ 門脈高血圧症に伴う PAH 患者 ・ 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、慢性血栓塞栓症または睡眠時無呼吸を有する PAH 患者
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 5 mg/ 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 (2.5 mg、5 mg または 10 mg)。
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とした。

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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 ・ 本剤投与 12 週後に測定した 6MWD、6MWT 直後の BDI、WHO 機能分類および SF-36 のベースラインからの変化量
結果	<p>主要評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <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> <p>副次評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <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 5×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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <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 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。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 (3.17 × ULN) が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 6MWD <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：6.3～40.4 m、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"> ・ BDI <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"> ・ WHO 機能分類 <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"> ・ SF-36 <p>投与 12 週時の SF-36 の身体的健康およ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> <p>有害事象</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 (>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、咳嗽および呼吸困難増悪 (それぞれ 11.1%) であった。</p>

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

注意：本剤の肺動脈性肺高血圧症に対する承認されている用法・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) 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)

該当資料なし

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

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する予定

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

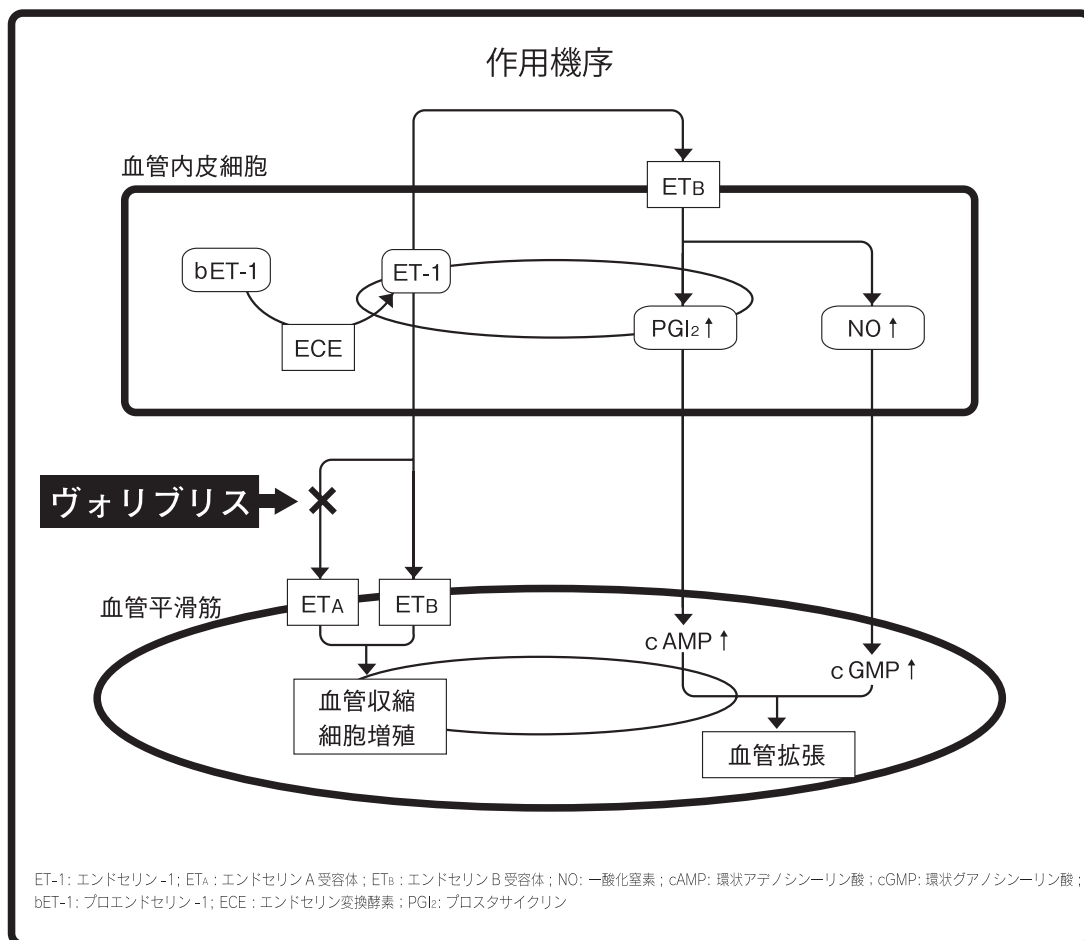
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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⁷⁾。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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

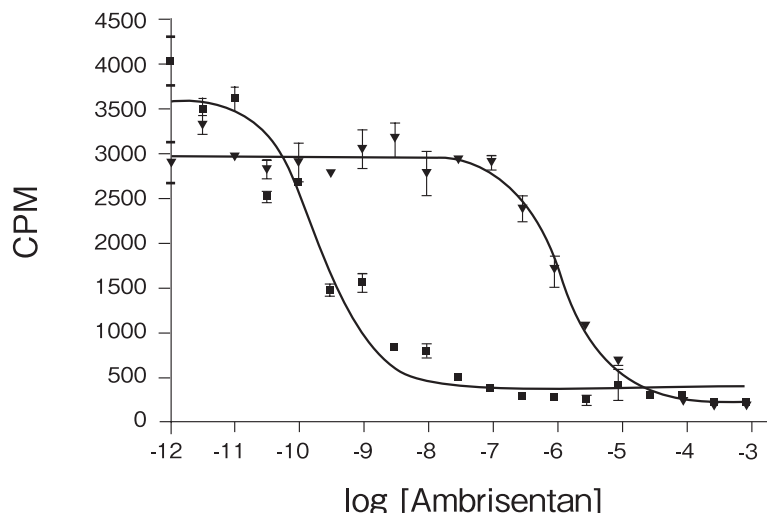
1) *in vitro* における成績

① 遺伝子組換えヒト ET_A および ET_B 受容体への結合親和性および ET_A 受容体選択性

アンプリセンタンの遺伝子組換えヒト ET_A および ET_B 受容体への結合親和性および ET_A 受容体選択性について比較検討した。

アンプリセンタンはヒト ET_A および ET_B 受容体への ¹²⁵I-ET-1 結合をそれぞれ阻害した。また、アンプリセンタンはヒト ET_A 受容体に対して非常に高い結合親和性 ($K_i = 0.049$ nM) を示したが、ヒト ET_B 受容体に対しては低い親和性 ($K_i = 148$ nM) を示し、 ET_A 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_A受容体に対する親和性およびET_A受容体選択性はボセンタンより高かった。



■ : ET_A受容体、▼ : ET_B受容体

縦軸：受容体に結合した¹²⁵I-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_A及びET_B受容体に対する¹²⁵I-ET-1結合阻害作用

ヒトET_A及びET_B受容体に対する結合親和性及びET_A受容体選択性

被験物質	K _i (nM)		ET _A 受容体選択性 ^{注1)} K _i (ET _B)/K _i (ET _A)
	ET _A 受容体	ET _B 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 ^{注2)}	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_iおよびET_A受容体選択性の比を求め、平均値および標準誤差を算出

注2) 選択的ET_A受容体拮抗薬

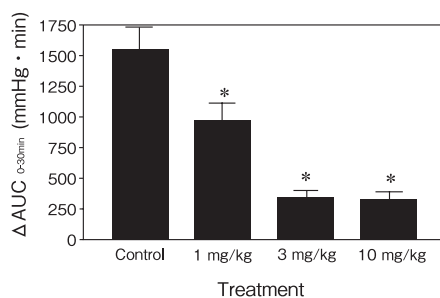
2) 動物における成績

①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

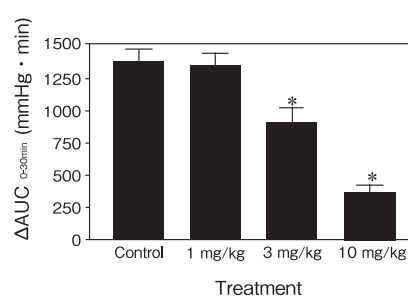
ET-1の前駆体であるBig ET-1の投与により血圧(SAP)を上昇させたラットを用いて、アンブリセentanの*in vivo*におけるET受容体拮抗作用を検討した。

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。

A : Big ET-1 投与 2 時間前に本薬投与



B : Big ET-1 投与 6 時間前に本薬投与



Δ AUC_{0-30min} : 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

VI. 薬効薬理に関する項目

②肺高血圧モデルにおける作用⁸⁾

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^{9), 10)}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(35 mg/kg/日)は4週間反復経口投与でボセンタン(100 mg/kg/日)と同程度に肺高血圧の症状(右心室収縮期圧の高値、右心室肥大およ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 *.#	28 ± 14 #
右心室重量比 ^a (%)	22.8 ± 4.7	65.7 ± 10.6 *	47.8 ± 19.8 *.#	45.9 ± 13.5 *.#
肺血管中膜面積比 ^b (%)	52.7 ± 34.9	102.6 ± 40.9 *	75.2 ± 24.8 *.#	78.3 ± 32.7 *.#
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 (%)

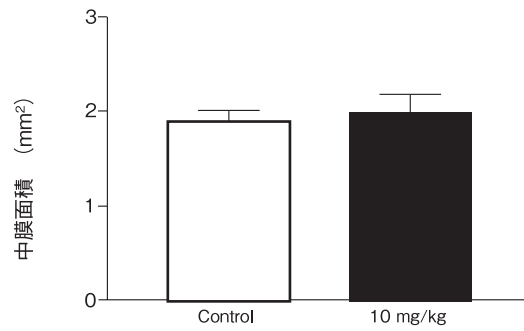
* : p<0.05 vs 無処置群、# : p<0.05 vs MCT 群 (Bonferroni post hoc test)

③ブタにおける冠動脈のPTCA およびステント施行後の新生内膜肥厚に対する作用

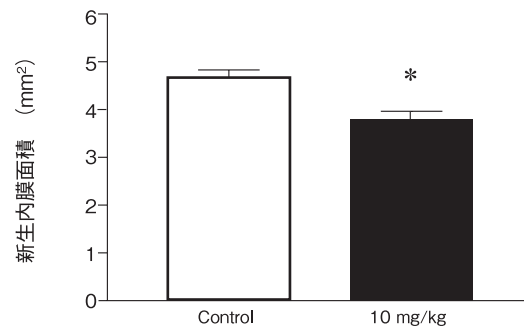
PAHの病態には、血管のリモデリングによる動脈の狭窄又は閉塞が関連するとされている¹¹⁾ことから、ブタの冠動脈PTCA 施行ステント留置モデルを用いてアンブリセンタンの新生内膜肥厚に対する作用を検討した。

アンブリセンタンはブタへの10 mg/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。

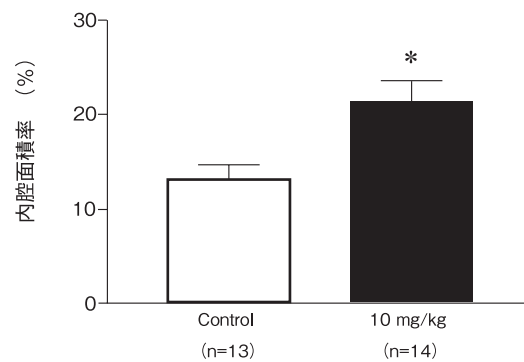
A : 中膜面積



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

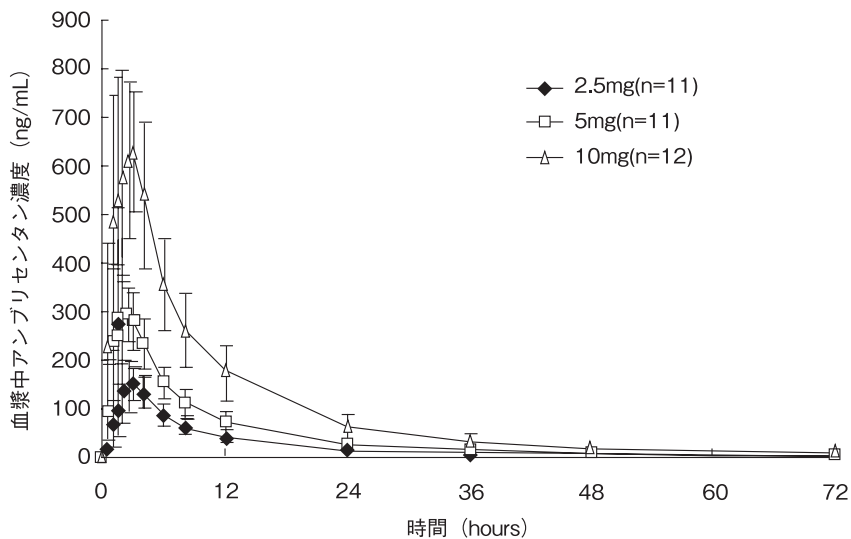
次項参照

(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_{max})に達した。C_{max} 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_{1/2})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 5 ng/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

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 _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
2.5mg (n=11)	178.7 ± 32.05	2.5 (1.0-4.0)	1438.8 ± 372.60	10.0 ± 3.62
5mg (n=11)	362.0 ± 42.53	2.0 (1.0-4.0)	2944.5 ± 608.55	13.6 ± 4.83
10mg (n=12)	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_{max} は中央値 (最小値-最大値)

2) PAH 患者

日本人 PAH 患者に本剤 5 mg を経口投与した時の定常状態時における血漿中アンプリセタン濃度推移を図に、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 5 ng/mL であった。

日本人 PAH 患者に本剤 5mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与した時、投与後 4 時間に C_{max} に達し、t_{1/2} は 11 時間であった。定常状態における AUC₀₋₂₄ は 8337.4ng·h/mL、C_{max} 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 時間の血漿中アンプリセタン濃度は表-2 の通りであった。

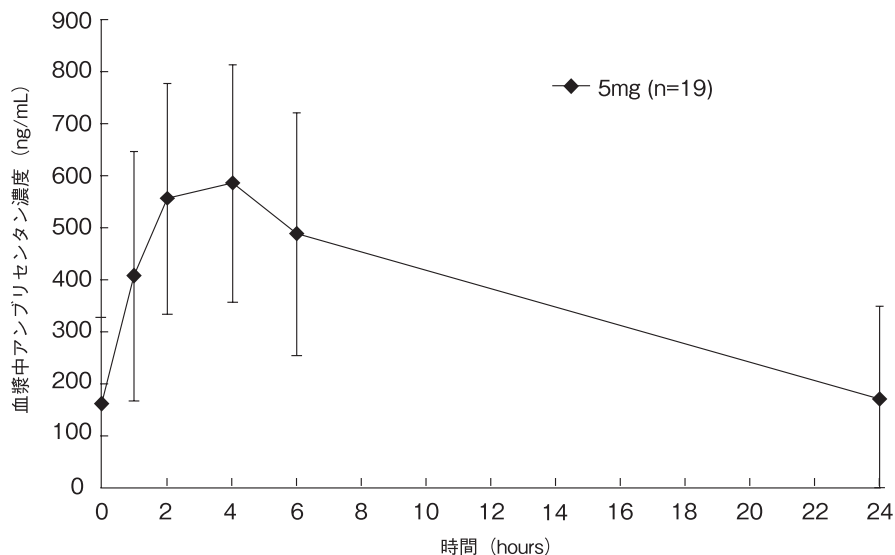


図 日本人 PAH 患者に本剤 5 mg を 12 週間反復経口投与した時の定常状態時における血漿中濃度推移

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

投与量	n	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/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 t_{max} は中央値 (最小値 - 最大値)

表 - 2 日本人 PAH 患者に本剤 5 及び 10 mg を反復経口投与した時の定常状態における血漿中アンブリセンタン濃度

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

平均値 ± 標準偏差

(4) 中毒域

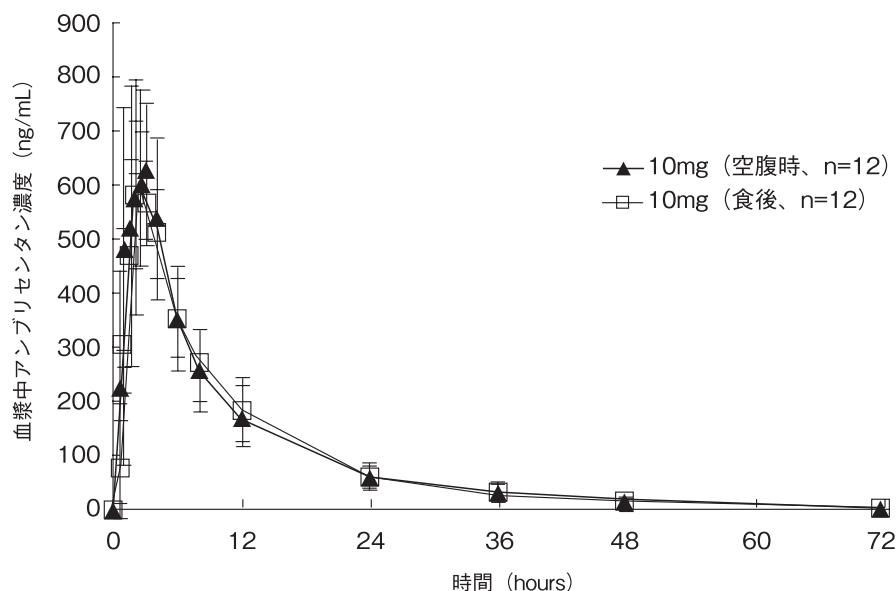
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

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_{max} は約 17% 低下したが、 AUC_{0-48} 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ には影響は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目



日本人健康成人男性に本剤 10 mg 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

食事の影響の検討

投与量 (例数)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
10mg (n=12) 空腹時	766.8 ± 90.68	2.0 (1.0-4.0)	6437.3 ± 1487.68	18.8 ± 10.98
10mg (n=12) 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 t_{max} は中央値 (最小値 - 最大値)

2) 併用薬の影響

1) シルデナフィル

健康成人男女に、本剤 10mg とシルデナフィル 20mg を併用投与した時、本剤の薬物動態にシルデナフィルは影響を与えなかった。また、本剤はシルデナフィルの薬物動態に影響を与えなかった。

2) タダラフィル

健康成人男女に、本剤 10mg とタダラフィル 40mg を併用投与した時、本剤の薬物動態にタダラフィルは影響を与えなかった。また、本剤はタダラフィルの薬物動態に影響を与えなかった。

3) ワルファリン

健康成人男女に、本剤 10mg とワルファリン 25mg を併用投与した時、本剤の薬物動態にワルファリンは影響を与えなかった。また、本剤はワルファリン (S- 体、R- 体) の薬物動態に影響を与えなかった。

4) 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、ケトコナゾールは本剤の C_{max} 及び AUC は非併用時に比べ、それぞれ約 20% 及び 35% 増加した。

5) ジゴキシシン

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

6) 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 35 μ g 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。

7) シクロスポリン

『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

8) 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。

9) 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。

(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

外国人健康成人および外国人 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、患者）、性別などであった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

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>

雄ラットおよび雄イヌに本薬の 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% および 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）に本剤 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 および 1.533 L/hr であった。

(6) 分布容積

健康成人男性（32 例）に本剤 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 および 41.76L であった。

(7) 血漿蛋白結合率

^{14}C - 標識体 0.2 ~ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （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 α_1 - 酸性糖蛋白質と結合した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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 766.8 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1438.8、2944.5 及び 6894.1 ng·hr/mL で、用量の増加にほぼ比例して増加した。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門透過性

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

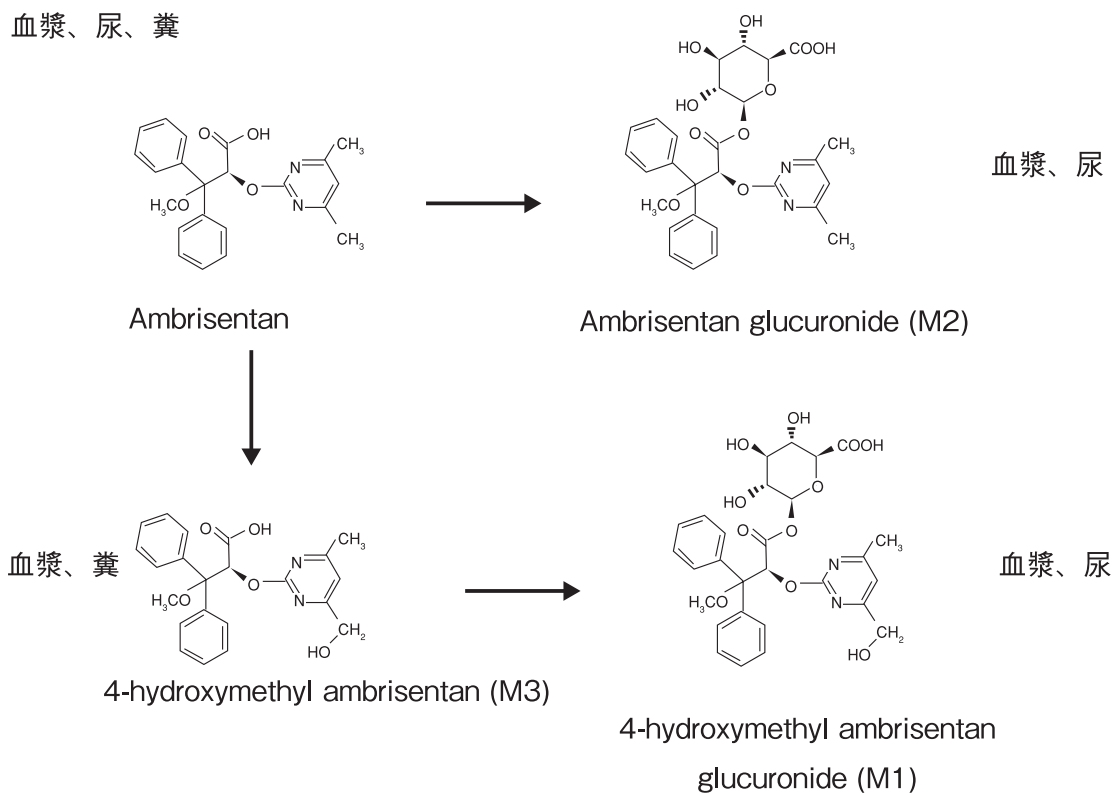
代謝部位：本剤は肝細胞で水酸化およびグルクロン酸抱合されると考えられた。肝細胞に標識化した本薬を添加し、37℃で24時間インキュベートした時に代謝された割合は21.1%であった。

代謝経路：

<外国人のデータ>

健康成人男性8例を対象として ^2H および ^{14}C 標識した本剤10mg (100 μCi) カプセルを単回投与した時の全血、血漿、尿およ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)および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は血漿中および尿中に存在し、糞中には認められなかった。また、M3は血漿中および糞中に存在し、尿中には認められなかった。



アンブリセンタンの代謝経路

(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。

(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_A 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

<外国人のデータ>

健康成人男女 22 例を対象として本剤 10mg を単回および反復投与した時の本剤および主代謝物である M3 の薬物動態を評価した。M3 の第 17 日 (定常状態時) の AUC_{0-τ} / 第 1 日 (単回投与時) の AUC_{0-τ} 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

外国人健康成人男性を対象に ²H 及び ¹⁴C 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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

^2H 及び ^{14}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および本剤 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）を空腹時また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	n	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

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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。〕

（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¹²⁾。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（「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。

【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）

（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婦人には、本剤を投与しないこと（「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

（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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<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る。

成分・含量	1錠中にアンプリセンタン 2.5mg を含有
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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」を参照

5. 慎重投与内容とその理由

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。〕

（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（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、慎重に投与すること（「禁忌（1）」「慎重投与（2）」「重要な基本的注意（1）」の項参照）。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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）。〕

（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（「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】5. 肝障害患者における薬物動態より抜粋

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。

「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」も参照

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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）。〕

（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（「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すること。

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。〕

（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（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、腎障害患者を対象と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。

【薬物動態】6. 腎障害患者における薬物動態より抜粋

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」も参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

（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^{13), 14), 15), 16)}。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¹²⁾。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、少なくとも1ヵ月に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すること（「禁忌（1）」「慎重投与（1）（2）」の項参照）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

重要な基本的注意

- (2) 本剤を含む ERA の投与によりヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始 1 ヶ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）。

（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（「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（「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。

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。

（解説）

肺静脈閉塞性疾患（PVOD）は稀にみられる疾患で、PAH と臨床上の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¹⁷⁾。

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。

重要な基本的注意

- (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

（解説）

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 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（「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。臨床上必要であれば、本剤投与中に妊娠検査を実施すること。

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。

(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（「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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。

(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_{0-7} ^{注1)} 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^{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（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 を上限として投与すること。

注 1) AUC_{0-7} ：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。

「V. 治療に関する項目 2. 用法・用量に関連する使用上の注意」の項も参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内臨床試験において、本剤が投与された25例中、22例（88.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛9例（36.0%）、潮紅8例（32.0%）、鼻閉6例（24.0%）であった。（承認時及び製造販売後臨床試験終了時の集計）。

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

(解説)

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た。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

(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。

2) 体液貯留（4.0%）：体液貯留があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与など適切な処置を行うこと。

3) 心不全（頻度不明^{注1)}）：体液貯留に関連し、心不全があ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。

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。

(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。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(3) その他の副作用

以下のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	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
肝臓			トランスアミナーゼ上昇
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。

(解説)

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た。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本邦承認時までの国内臨床試験において、本剤が投与された25例中に認められた本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用という）を次に示す。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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)
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)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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た。

なお、嘔吐については臨床試験では認められていないが、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」の項に記載している。

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%）
咯血	1（0.4%）
心不全	1（0.4%）

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由〈解説〉(3)」参照

9. 高齢者への投与

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。]

（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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

(解説)

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_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る。

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こと。

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。]

(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、F₁ 出生児では、45 mg/kg/日以上以上の群で生後 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。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。

11. 小児等への投与

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。]

(解説)

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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。

（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。また、本剤を過量投与した場合の解毒剤は知られていない。

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。

14. 適用上の注意

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）。

（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。

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。

- (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。

15. その他の注意

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。

（解説）

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/

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、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。

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。

(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。

その他の注意

(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100 mg/kg/日以上群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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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。

16. その他

該当資料なし

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 種類の受容体およ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およ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、その他の受容体およ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／泌尿器系およ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および *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 および 5 倍以上高いと推測されることから、アンブリセentanは臨床使用した際に中枢神経系、心血管系、呼吸系およ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	一般症状および行動	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、協調運動および麻酔作用	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、100 μ M	hERG 電流の抑制率： 10 μ M；6.3%抑制 100 μ M；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、10 μ M	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。 小腸の末端輸送能に影響なし
	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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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 μM	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 μM	自動収縮：なし オキシトシン収縮： 10 μM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 μM	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、3160 mg/kg 以上の群で不活発、部分閉眼および努力呼吸がみられ、4640 mg/kg 群で死亡がみられたことから、概略の致死量は4640 mg/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300 mg/kg/日以上以上の群で粘液／液状便、嘔吐または流涎、投与4～5日に1500 mg/kg/日群で死亡がみられたことから、概略の致死量は1500 mg/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およ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 (C_{max} および 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およ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、ラッセル音または腹部膨満、イヌの300mg/kg/日以上以上の群で流涎、嘔吐または液状便がみられた。ラットの100mg/kg/日以上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/日以上以上の群で赤血球系パラメータ (赤血球数、Hb、Ht) また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 (好中球数および単球数) の高値がみられた。血液生化学的検査では、ラットの100mg/kg/日以上以上の群でAST、ALT、

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

LDH、 γ -GTP、CK、ALP、Na、リンまたはKの高値、総コレステロール、総蛋白、アルブミンまたはClの低値、イヌの300mg/kg/日以上でLDH、ALPまたはNaの高値、総蛋白また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/日以上でP波振幅の増大、心拍数の増加、QT間隔延長または陰性T波がみられた。眼科学的検査では、ラットの500mg/kg/日以上で角膜混濁、イヌの100mg/kg/日群で強膜赤色化また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およ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/日以上で精巣毒性（精細管萎縮および精巣上体精子数減少）、100mg/kg/日以上で炎症を伴う鼻甲介骨過形成、肝細胞肥大または腹部膨満（ガス）を伴う腸管拡張、イヌの30mg/kg/日以上で精巣毒性（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または膀胱の炎症がみられた。

ラットの精巣およ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/日および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/日および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/日および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：鼻甲介骨過形成、 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 ↑、炎症を伴う鼻甲介骨過 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、拡張および精液貯留 >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、リンパ球浸潤および皮髄境界 部の鈣質沈着、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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

雌雄ラットの受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では、雄の 10mg/kg/ 日以上の群で精巣精細管萎縮、精子形態異常および精子数減少がみられ、精子形態異常および精子数減少は 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および無処置雌では、ともに 300mg/kg/ 日群で交尾率および受胎率の低値、処置雌では着床前死亡率の高値およ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 および 100mg/kg/ 日、生殖能に関する無毒性量はそれぞれ 100mg/kg/ 日および 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。

ラットおよびウサギの胚・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、ラットおよびウサギのそれぞれ 15 および 7mg/kg/ 日以上の群で、頭頸部およ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。

ラットの出生前およ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/ 日以上の群で分娩後に摂餌量および体重増加量の低値がみられた。F₁ 出生児では、45mg/kg/ 日以上の群で生後 4 日および生後 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/ 日以上の群の 1～4 例で精巣/精巣上体の小型化などがみられた。F₀ 母動物および F₁ 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 および母体機能	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 ₁ 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および肝不定期 DNA 合成試験では 2000 mg/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

本薬のマウスおよびラットを用いた最長 104 週間摂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%)²⁰⁾ 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。

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 処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せん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

使用期限：2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) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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）。

②PTP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。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

(1) 承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(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

ヴォリブリス[®]錠 2.5mg：60錠（10錠×6枚）PTP

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：なし

同効薬：ボセンタン水和物、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム

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：22200AMX00871000

11. 薬価基準収載年月日

2010年9月17日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年（2010年7月23日～2020年7月22日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、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
ヴォリブリス [®] 錠 2.5mg	120031701	2190031F1023	622003101

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Galiè N, et al. Eur Heart J 2009 ;30(20):2493-537.
- 2) 中野 赴, 青柳成明, 安藤太三ほか. 肺高血圧症治療ガイドライン (2006 年改訂版).
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_nakano_h.pdf
- 3) Barst RJ, et al. J Am Coll Cardiol 2009 ;54(1 Suppl):S78-84.
- 4) Galiè N, et al. J Am Coll Cardiol 2005 ;46(3):529-35.
- 5) Galiè N, et al. Circulation 2008;117:3010-9.
- 6) McGoon MD, et al. Chest 2009 ; 135(1) : 122-9.
- 7) Galiè N, Manes A, Branzi A. Cardiovasc Res 2004;61:227-37.
- 8) Schroll S, Arzt M, Sebah D, et al. Scand J Clin Lab Invest 2008;68:270-6.
- 9) 谷野功典. 日本臨床 2001 ; 59(6) : 1076-80.
- 10) Campian ME, Hardziyenka M, Michel MC, et al. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2006;373:391-400.
- 11) Gibbons GH, Dzau, VJ. N Engl J Med 1994 ; 330 : 1431-8.
- 12) Fattinger K, et al. Clin Pharmacol Ther 2001 ; 69 : 223-31.
- 13) Sasayama S, et al. Circ J 2005 ; 69 : 131-7.
- 14) Barst RJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2004 ; 169 : 441-7.
- 15) Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002 ; 346 : 896-903.
- 16) Barst RJ, et al. J Am Coll Cardiol 2006 ; 47 : 2049-56.
- 17) Montani D, et al. Eur Respir J 2009 ; 33 : 189-200.
- 18) Walsh KM, et al. Toxicol Pathol 1998 ; 26 : 717-23.
- 19) 大久保公裕ほか. アレルギー 1994 ; 43(3) : 448-57.
- 20) 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

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

通常、成人にはアンプリセンタンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 10 mg を超えない範囲で適宜増量する。

国名	欧州
会社	GlaxoSmithKline
販売名	Volibris
剤形・規格	錠剤：5mg および 10mg
承認年月日	2008 年 4 月 21 日
効能又は効果	Volibris は WHO 機能分類クラス II および 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適応をもつ。特発性の PAH (IPAH) や結合組織系の障害に関連した PAH に対する有効性も示されている。
用法又は用量	PAH の治療経験のある医師が治療を開始すること。 Volibris は 1 日 1 回 5mg を服用する。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。WHO 機能分類 III の患者において、Volibris 10mg でのさらなる有効性がみられたが、末梢性浮腫の増加も観察された。結合組織系の障害に関連した PAH 患者に対する最善な効果を得るには Volibris 10mg が必要である。これらの患者において、10mg への増量を考慮する前に 5mg で十分な忍容性があることを確認しておくこと。 限られたデータからは、Volibris 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。
国名	米国
会社	Gilead Sciences, Inc.
販売名	Letairis
剤形・規格	錠剤：5mg および 10mg
承認年月日	2007 年 6 月 15 日
効能又は効果	WHO 機能分類クラス II または 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および臨床的増悪の遅延。
用法又は用量	初回用量を 5mg とし 1 日 1 回投与し (食事の有無を問わない)、5mg で忍容性が認められた場合には 1 日 1 回 10mg への増量を検討する。本剤は食事の有無を問わず服用してよい。錠剤を割ったり、砕いたり、嚙んだりしてはならない。これまでに肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者を対象とした 1 日 1 回 10mg を超える用量の検討は行われていない。投与開始時および投与中は肝機能検査値を測定すること。

上記を含み、2010 年 3 月末現在、世界 40 カ国で販売又は承認されている。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に対する海外情報（FDA 及びオーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

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

	分類
FDA：Pregnancy Category	X（2009年7月）
オーストラリアの分類 (An Australian Categorization of Risk of Drug Use in Pregnancy)	X（2009年2月）

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

X：Studies in animals or humans, or investigational or post-marketing reports, have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities or risks which clearly outweighs any possible benefit to the patient.

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.

XIII. 備 考

その他の関連資料



製造販売元 [資料請求・問い合わせ先]

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

TEL : 0120-561-007 (9:00 ~ 18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

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