

ヴォリブリス錠 2.5 mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあり、当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

ヴォリブリス錠 2.5 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ヴォリブリス錠2.5 mg	有効成分	アンブリセンタン
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87219
提出年月		令和3年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
催奇形性	3	精巣障害／男性不妊症	8	該当なし	
ヘモグロビン／ヘマトクリット減少、貧血	3				
肝障害	4				
体液貯留及び体液貯留に関連する心不全	5				
特発性肺線維症を合併している患者における特発性肺線維症の進行又は死亡	6				
間質性肺炎	7				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					
	頁				頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	10
追加の医薬品安全性監視活動	
該当なし	
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	12
追加のリスク最小化活動	
該当なし	

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年4月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂1丁目8番1号

氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社

代表取締役社長 ポール・リレット

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2010年7月23日	薬効分類	87219
再審査期間	成人：10年 小児：6年1日	承認番号	22200AMX00871000
国際誕生日	2007年6月15日		
販売名	ヴォリブリス錠 2.5 mg		
有効成分	アンブリセentan		
含量及び剤型	1錠中にアンブリセentan 2.5 mg を含有する錠剤		
用法及び用量	成人 通常、成人にはアンブリセentan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。 小児 通常、8歳以上の小児には、体重に応じアンブリセentanとして下記の投与量を1日1回経口投与する。 20～35 kg 未満：通常、2.5 mg とし症状に応じて1日5 mg を超えない範囲で適宜増量する。 35～50 kg 未満：通常、5 mg とし症状に応じて1日7.5 mg を超えない範囲で適宜増量する。 50 kg 以上：通常、5 mg とし症状に応じて1日10 mg を超えない範囲で適宜増量する。		

効能 又は 効果	肺動脈性肺高血圧症
承認 条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	肺動脈性肺高血圧症（成人）：2010年7月23日承認 肺動脈性肺高血圧症（小児）：2021年3月23日承認事項一部変更承認

変更の履歴	
前回提出日	該当せず
変更内容の概要：	該当せず
変更理由：	該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
催奇形性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤を含むエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）において、口蓋形成不全を含む頭頸部の異常等の催奇形性作用が非臨床試験で認められている。</p> <p>非臨床試験において、ラット及びウサギにそれぞれ 150 及び 63 mg/kg/日まで本剤を経口投与した結果、それぞれ 15 及び 7 mg/kg/日以上 の群において、両動物種で下顎・舌・口蓋の異常が認められた。更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た。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌のため、妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性への投与が判明した場合、妊娠中の胎児や本剤の投与状況及び出産後の詳細情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 添付文書の「禁忌」、「生殖能を有する者」及び「妊婦」の項への記載2. 患者向医薬品ガイドへの記載 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し催奇形性に関する情報提供を行うことにより、適正使用に関する理解を促す。</p>
ヘモグロビン／ヘマトクリット減少、貧血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>PAH 患者に ERA を投与することにより、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。</p> <p>成人を対象とした国内第 II/III 相試験（AMB107816 試験）では、本剤の投与早期の 4 週時からヘモグロビン、ヘマトクリットの減少が認められ、12 週時まで引き続き減少した（ベースラインからの変化量：ヘモグロビン -1.05g/dL、ヘマトクリット -0.030）。その後、大きく変動することなく、投与 24 週時（中止時を含む）まで安定して推移した。小児を対象とした国際共同第 II 相試験（AMB112529 試験）でみられたへ</p>

	<p>モグロビンの変化もおおむね同様であった。</p> <p>成人を対象とした国内第 II/III 相試験 (AMB107816 試験) 及び継続試験である国内第 III 相試験 (AMB107818 試験) の併合解析した結果において 4/25 例 (16%)、小児を対象とした国際共同第 II 相試験 (AMB112529 試験) において 1/41 例 (2%)、継続試験である国際共同第 II 相試験 (AMB114588 試験) の中間解析において 6/38 例 (16%) の貧血が有害事象として発現した。そのうち国際共同第 II 相試験 (AMB114588 試験) において重篤な貧血が 2/38 例 (5%) 発現したが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。</p> <p>国内外製造販売後においては、貧血、ヘモグロビン減少等が報告されている。更に、本剤との時間的関連が否定できない貧血が発現し、輸血を要した症例も報告されている。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動から得られた情報を基に、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対しヘモグロビン／ヘマトクリット減少、貧血に関する情報提供を行うことにより、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>肝障害</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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が、他の ERA において肝障害が認められている。ERA である本剤においても発現する可能性があり、国内外製造販売後において、肝障害（重篤を含む）が報告されている。</p> <p>成人を対象とした国内第 II/III 相試験 (AMB107816 試験) ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ (AST) が基準範囲上限値 (Upper Limit of Normal range: ULN) の 3 倍を超える被験者はいなかった。継続試験である国内第 III 相試験 (AMB107818 試験) において、ULN の 3 倍を超える ALT の異常値のために、1 例が治験薬の投与を中止したが、中止後に基準範囲内まで回復した。ULN の 3 倍を超える AST の異常値が 2 例に認められたが一過性のもの</p>

	<p>であった。</p> <p>小児を対象とした国際共同第 II 相試験（AMB112529 試験）において、肝機能検査異常値による試験中止又は治験薬投与中止に至った症例はなかったが、継続試験である国際共同第 II 相試験（AMB114588 試験）の中間解析において、3 例の被験者に肝機能検査異常値（ALT 増加、AST 増加、AST 異常、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇を含む）、1 例に肝腫大の有害事象が認められた。</p> <p>10 mg 群の 1 例は、AST 増加及び血中ビリルビン増加を発現し、いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。5 mg 群の 1 例は中等度のトランスアミナーゼ上昇を 2 件発現し、いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。2.5 mg 群の 1 例は ALT 高値が重篤な有害事象と判断され、肝機能検査値に関する中止基準に該当し本剤の一時的な休薬に至った。本被験者は ALT 増加（重篤）、完全房室ブロック（重篤）及び低血圧（重篤）を同日に発現し本剤の一時的な休薬に至ったが、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。本被験者は AST 異常（軽度）、AST 増加（軽度）も発現したが、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。また、5mg 群の 1 例で重度の肝腫大が発現したが、肝機能検査値異常はみられず、治験薬と関連なしと判断された。</p> <p>国内外製造販売後において、重篤な肝障害の副作用（肝機能異常、肝機能検査値上昇等）が報告されている。</p> <p>以上の理由より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動から得られた情報を基に、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「その他の副作用」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し肝障害に関する情報提供を行うことにより、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>体液貯留及び体液貯留に関連する心不全</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人を対象とした海外第 III 相試験（AMB-320 試験、AMB-321 試験）を併合解析した結果において、有害事象である末梢性浮腫はプラセボ群と比較して本剤群で高頻度</p>

	<p>に発現した [本剤群 45/261 例 (17.2%)、プラセボ群 14/132 例 (10.6%)]。また、本剤 2.5 mg 群 : 2/64 例 (3.1%)、5 mg 群 : 24/130 例 (18.5%)、10 mg 群 : 19/67 例 (28.4%) と明らかな用量反応性が認められた。</p> <p>成人を対象とした国内第 II/III 相試験 (AMB107816 試験) 及び継続試験である国内第 III 相試験 (AMB107818 試験) の併合解析の結果において、有害事象として末梢性浮腫 4/25 例 (16%)、顔面浮腫 1/25 例 (4%) が報告されている。末梢性浮腫の 2 例は治験薬と関連のある有害事象と判断された。</p> <p>小児を対象とした国際共同第 II 相試験 (AMB112529 試験) において、有害事象として末梢性浮腫及び顔面浮腫が各 3/41 例 (7%)、血管浮腫及び眼瞼浮腫 (各 1 件) が 1/41 例 (2%)、眼窩周囲浮腫が 1/41 例 (2%) 報告された。末梢性浮腫及び顔面浮腫の各 2/41 例 (5%)、血管浮腫の 1/41 例 (2%) は治験薬と関連ありと判断され、いずれの事象も試験中止又は治験薬投与中止には至らなかった。継続試験である国際共同第 II 相試験 (AMB114588 試験) の中間解析において、6/38 例 (16%) に 8 件の浮腫関連の有害事象 (末梢性浮腫 2 件、血管浮腫、腹水、眼瞼浮腫、眼部腫脹、限局性浮腫、顔面腫脹各 1 件) が発現した。このうち 1 例の被験者は、限局性浮腫、腹水及び血管浮腫を発現した。末梢性浮腫、血管浮腫及び顔面腫脹 (各 1 例) は治験薬と関連ありと判断された。</p> <p>国内外製造販売後においては、体液貯留 (浮腫、末梢性浮腫等)、重篤な体液貯留に関連する心不全が報告されている。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動から得られた情報を基に、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し体液貯留及び体液貯留に関連する心不全に関する情報提供を行うことにより、適正使用に関する理解を促す。</p>
	<p>特発性肺線維症を合併している患者における特発性肺線維症の進行又は死亡</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人を対象とした海外で実施された特発性肺線維症 (IPF) 患者 492 例における海外第 III 相試験 (ARTEMIS-IPF 試験) の中間解析において、IPF の疾患進行 (呼吸器系の</p>

	<p>障害による入院を含む) 又は死亡がプラセボ群と比較して本剤群で多く認められ [本剤群 27% (90/329 例)、プラセボ群 17% (28/163 例)]、試験が中止された。</p> <p>使用実態下においては、PAH 患者が IPF を合併している場合がある。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動から得られた情報（患者背景や投与状況等）を確認する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項への記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し IPF を合併している患者への使用に関する情報提供を行うことにより、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>間質性肺炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人を対象とした国内第 II/III 相試験 (AMB107816 試験)、小児を対象とした国際共同第 II 相試験 (AMB112529 試験) 及び継続試験である国際共同第 II 相試験 (AMB114588 試験) の中間解析において間質性肺炎は報告されていない。成人を対象とした継続試験である国内第 III 相試験 (AMB107818 試験) において、有害事象として肺臓炎が 1 例報告され、治験薬と関連なしと判断された。</p> <p>海外の臨床試験（観察試験を含む）及び国内外の製造販売後から間質性肺炎が報告されている。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動から得られた情報を基に、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>1. 添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項への記載</p>

	<p>2. 患者向医薬品ガイドへの記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し間質性肺炎に関する情報提供を行うことにより、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>精巣障害／男性不妊症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ラット反復投与毒性試験において、5 mg/kg/日以上で精細管萎縮、精細管内鉍質沈着、線維化、精細管拡張／閉塞、精巣上体の精子数減少が認められた。また、イヌ反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日以上で、精巣精細管萎縮、空胞化、拡張、精液貯留、無精子症が認められた。</p> <p>しかしながら、海外第 III 相試験（AMB-320 試験、AMB-321 試験）、海外第 II 相試験（AMB-220 試験、AMB-222 試験）及びそれらの長期試験（AMB-220-E 試験、AMB-320/321-E 試験）に組み入れられ、提供を了解した一部の男性被験者から複数回採取した精液検査（精液の量、濃度、精子の総数、運動能、形態等）及びホルモン検査（卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、テストステロン、インヒビン-B）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。成人を対象とした国内第 III 相試験（AMB107818 試験）及び小児を対象とした国際共同第 II 相試験（AMB112529 試験）及び継続試験である国際共同第 II 相試験（AMB114588 試験）の中間解析結果におけるホルモン検査（卵胞刺激ホルモン、インヒビン-B、テストステロン）においても、海外の各臨床試験成績結果と同様、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。</p> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動から得られた情報（精巣障害及び男性不妊症の発現状況）を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 添付文書の「その他の注意」の項への記載 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し男性生殖能に対する影響に関する情報提供を行う。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査（成人）	900 例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 再審査申請時 	終了	作成済（2020年9月10日提出）
特定使用成績調査（成人）	50 例	最終報告作成時	終了	作成済（2018年9月12日提出）
製造販売後臨床試験（AMB107818 からの継続試験）	21 例	最終報告作成時	終了	作成済（2011年7月15日提出）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査（成人）	900 例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 再審査申請時 	終了	作成済（2020年9月10日提出）
特定使用成績調査（成人）	50 例	最終報告作成時	終了	作成済（2018年9月12日提出）

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし