

審議結果報告書

令和3年3月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ヴォリブリス錠2.5 mg
[一般名] アンプリセンタン
[申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和2年7月29日

[審議結果]

令和3年2月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は6年1日とされた。

[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。

審査報告書

令和3年2月9日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ヴォリブリス錠 2.5 mg
[一般名] アンブリセentan
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和2年7月29日
[剤形・含量] 1錠中にアンブリセentan 2.5 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (19薬) 第200号、平成19年5月16日付け薬生審査発第0516001号)
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の8歳以上の小児での肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

(変更なし)

[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。

(下線部今回追加)

[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。

審査報告(1)

令和2年12月24日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ヴォリブリス錠 2.5 mg
[一般名] アンブリセンタン
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和2年7月29日
[剤形・含量] 1錠中にアンブリセンタン 2.5 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]
肺動脈性肺高血圧症

[申請時の用法・用量]

成人

通常、成人にはアンブリセンタンとして 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。

小児

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

20～35 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。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	31
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	31

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、ドイツ■■■■社（現：■■■■■■■■社）により創製されたプロピオン酸系の ERA である。本薬の錠剤は、成人の PAH 治療薬として、海外では米国で 2007 年、欧州で 2008 年に承認され、本邦では 2010 年に承認された。

PAH は進行性の致死性疾患であり、成人と小児での病態は類似しているが、小児では、成人より速く進行し予後不良となることが報告されている（Ann Intern Med 1991; 115: 343-9、日本小児循環器学会誌 2000; 16: 230-7）。本邦で小児に対する用法・用量が承認されている経口の PAH 治療薬として、ERA のボセンタン水和物と PDE5 阻害薬のシルデナフィルクエン酸塩があるが、小児の PAH に対する薬物治療は、これらの治療薬を含め成人で PAH 治療薬として承認されている薬剤を用いて、成人での有効性及び安全性等を参考に用量を調節して行われている実態がある。

海外において、2020 年 7 月現在、本薬の小児の PAH に対する用法・用量が承認されている国又は地域はないが、欧州では 8 歳以上 18 歳未満の小児の PAH に係る承認申請がなされている。

本邦では 2011 年より本薬の小児 PAH 患者に係る開発が開始され、今般、小児の PAH 患者を対象とした国際共同試験の成績を主要な根拠として、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、本薬は「肺動脈性肺高血圧症」を予定される効能・効果として、2007 年 5 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（19 薬）第 200 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本剤の既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の既承認時に評価済みであることから、機構は、新たな試験の実施は不要と判断した。なお、本申請において、幼若ラットを用いた吸収に係る試験成績がトキシコキネティクス試験として提出され、毒性評価に必要な情報が得られていることが確認された。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、幼若動物試験の成績が提出された。

5.1 幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与毒性試験

生後 7 日のラット（各群雌雄各 12 匹）を用いた反復投与試験（8 週間）が実施された（表 1）。試験 15 及び 19 日に 20 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で死亡が認められた。器官重量の測定において脳重量の低値が認められた。脳の病理組織学的検査では、HE・LFB-CS 染色、ミエリン塩基性蛋白質及びグリア線維性酸性タンパク質に対する免疫染色を実施し、脳に組織学的変化は認められなかった。申請者は、脳重量の低値について、呼吸機能への影響に起因した変化であると説明した（「5.R.1 脳への影響について」の項参照）。また、反復経口投与毒性試験での無毒性量における AUC 及び C_{max}（雌雄合算値）はそれぞれ

れ 8.81 µg・h/mL 及び 3.31 µg/mL であり、臨床最大用量投与時の曝露量と比較して、それぞれ 1.0 及び 3.4 倍であった。

表 1：幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)
雌雄ラット (SD)	経口	8 週間(1 回/日) + 8 週間休薬	0 ^a 、4、10、20	死亡：20 (雄 1/12 例 ^b 、雌 1/12 例 ^c)、心外膜炎 ≥4：呼吸雑音、瞳孔膜遺残 ^d 、尺骨長の短縮 ≥10：鼻甲介上皮の炎症 20：体重増加抑制、摂餌量の低値、赤血球パラメータの高値、鼻甲介上皮の萎縮・再生・細胞配列異常・過形成、鼻甲介の出血、心重量の高値、脳重量の低値 回復性：あり (心重量の高値、脳重量の低値を除く)	4

a：0.66% (w/v) 塩化ナトリウム溶液

b：中等度の心外膜炎による死亡と申請者は考察した

c：死因は特定されなかった

d：眼科学的検査及び病理組織学的検査において他に眼の構造への影響は認められず、行動への影響も認められなかったことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した

5.2 幼若ラットにおける呼吸機能への影響に関する試験 (1)

「5.1 幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与毒性試験」で認められた脳重量の低値と呼吸機能への影響との関連性を検討するため、表 2 に示す試験で表 3 の検査が実施された。

表 2：幼若ラットにおける呼吸機能への影響に関する試験 (1)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見
雌雄ラット (SD)	経口	14 日間 21 日間 30 日間 (1 回/日)	0 ^a 、20	20：体重増加抑制、異常呼吸音、低酸素血症 (動脈血酸素分圧・動脈血酸素飽和度の低値)、二酸化炭素分圧の高値 (雄)、鼻甲介上皮のびらん・萎縮・再生・細胞配列異常・過形成、脳重量の低値

a：0.66% (w/v) 塩化ナトリウム溶液

表 3：呼吸機能への影響に関する検査結果 (1)

検査項目	検査実施日	検査結果
酸素飽和度	生後 19 日	雄：対照群との差：2.4%低値 雌：対照群との差：6.5%低値
	生後 26 日	雄：対照群との差：1.5%低値 雌：対照群との差：1.6%低値
	生後 35 日	雄：対照群との差：3.8%低値 雌：対照群との差：2.7%低値
呼気終末休止期	生後 20 日	雄：対照群との差：94%延長 雌：対照群との差：72%延長
	生後 27 日	雄：対照群との差：723%延長 雌：対照群との差：655%延長
	生後 36 日	雄：対照群との差：211%延長 雌：対照群との差：233%延長
動脈血酸素分圧	生後 20 日	雄：対照群との差：19%低値 雌：対照群との差：44%低値
	生後 27 日	雄：対照群との差：31%低値 雌：対照群との差：11%低値
	生後 36 日	雄：対照群との差：39%低値 雌：対照群との差：21%低値

動脈血二酸化炭素分圧	生後 20 日	雄：対照群との差：50%高値 雌：対照群との差：61%高値
	生後 27 日	雄：対照群との差：43%高値 雌：対照群との差：30%高値
	生後 36 日	雄：対照群との差：45%高値 雌：対照群との差：33%高値

5.3 幼若ラットにおける呼吸機能への影響に関する試験 (2)

「5.1 幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与毒性試験」及び「5.2 幼若ラットにおける呼吸機能への影響に関する試験 (1)」で認められた脳重量の低値、低酸素血症に関連した中枢神経系への影響等を検討するため、表 4 に示す試験で表 5 の検査が実施された。

表 4：幼若ラットにおける呼吸機能への影響に関する試験^a (2)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見
雌雄ラット (SD)	経口	20 日間 (1 回/日)	0 ^b 、20	20：異常呼吸音、低酸素血症、高炭酸ガス血症、呼気終末休止期の延長、最大呼気流量の増加
		20 日間 (1 回/日) + 2 日間休薬		20：異常呼吸音、低酸素血症、高炭酸ガス血症、呼気終末休止期の延長、最大呼気流量の増加、脳重量の低値
		20 日間 (1 回/日) + 28 日間休薬		20：異常呼吸音、脳重量の低値

a：幼若ラット（各群雌雄各 24 匹）に本薬 0^b 及び 20 mg/kg/日を生後 7～26 日に経口投与し（生後 7 日=試験 1 日）、その後各群雌雄各 6 匹からなるサブグループに分け、それぞれ投与期間終了時、短期（2 日間）休薬期間終了後及び長期（28 日間）休薬期間終了後に剖検した。20 mg/kg/日群の雌 1 例に体重減少及び脱水が認められたため、試験 10 日目に安楽死させた。一般状態悪化の原因は特定されなかった。

b：0.66% (w/v) 塩化ナトリウム溶液

表 5：呼吸機能への影響に関する検査結果 (2)

検査項目	検査実施日	検査結果
神経行動学的検査	生後 25 日	本薬投与に関連した変化は認められなかった
	生後 53 日	
動脈血酸素分圧血液	生後 26 日	雄：対照群との差：18%低値 雌：対照群との差：26%低値
	生後 28 日	雄：対照群との差：18%低値 雌：対照群との差：5%低値
	生後 54 日	雄：対照群との差は認められなかった 雌：対照群との差は認められなかった
動脈血二酸化炭素分圧	生後 26 日	雄：対照群との差：44%高値 雌：対照群との差：44%高値
	生後 28 日	雄：対照群との差：36%高値 雌：対照群との差：31%高値
	生後 54 日	雄：対照群との差は認められなかった 雌：対照群との差は認められなかった
脳における低酸素応答遺伝子の発現	生後 26 日	本薬投与に関連した変化は認められなかった
	生後 28 日	
	生後 54 日	
MRI 検査 ^a	生後 26/27 日	軟口蓋の形態に対照群と 20 mg/kg/日群で明らかな変化はみられなかった。解像度の限界により鼻咽頭付近の組織（軟口蓋、喉頭蓋及び披裂軟骨）の相互作用については明らかにならなかった
	生後 28/29 日	
	生後 53/54 日	

a：鼻咽頭組織の動的変化と呼吸異常の関連の検討のために実施された

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められていないと判断した。

5.R.1 脳への影響について

申請者は、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた脳重量の低値の発現機序及びヒトへの外挿性について、以下のように説明した。以下の検討結果から、幼若ラットで認められた脳重量の低値は、軟口蓋及びその周囲組織の形態形成異常に伴う、呼吸時の軟口蓋と喉頭蓋の機能的連動障害に起因した、低酸素血症によるものと考えた。

- ・幼若ラットを用いた反復投与毒性試験で脳重量の低値がみられた個体において、対照群と比較して、異常呼吸音（クリック音）及び呼吸周期中の呼気終末休止期（無呼吸時間）の延長が認められた。気道の病理組織学的検査で鼻腔上皮の炎症性変化が認められたが、気道閉塞を示唆する所見は認められなかった。以上より、呼吸周期ごとに一過性の機能的気道閉塞が生じていたことが示唆された。
- ・上記機能的気道閉塞が生じた機序について、ラットの軟口蓋の発達の時期（生後 6～8 週まで継続）（J Anat 1979; 128: 97-105）と幼若ラットを用いた反復投与毒性試験の投与期間（生後 7～63 日）が一致することから、呼吸異常（クリック音）を呈した幼若ラットでは、軟口蓋及びその周囲組織の形態形成異常が生じた結果と考えた。この考察は、ヒト小児においてクリック音は軟口蓋筋の異常な運動に関連していると報告されていること（Pediatr Emerg Care 2012; 28: 158-9）、本薬はラットの胚・胎児発生試験において軟口蓋、硬口蓋、下顎等の頭頸部の形態形成異常を引き起こすため、これらの組織に作用することが示唆されていること（「平成 22 年 5 月 26 日付け審査報告書 ヴォリブリス錠 2.5 mg」参照）からも支持される。これらのことから、軟口蓋及びその周囲組織の形態形成異常に伴う、呼吸時の軟口蓋と喉頭蓋の機能的連動障害により、一過性の機能的気道閉塞が引き起こされ、低酸素血症が発現したと考えた。
- ・げっ歯類では、脳の発達に重要な期間である生後 2～20 日に低酸素条件下で飼育した場合、脳重量の低値が認められることが報告されており（Dev Brain Res 1998; 111: 197-203、Pediatr Pulmonol 2008; 43: 20-8）、「5.2 幼若ラットにおける呼吸機能への影響に関する試験（1）」では、生後 7 日から投与した結果、生後 20～36 日の検査で低酸素血症が認められた。

以上のことから、喉頭下降が未完で咽喉頭部の発達が完了していない乳幼児（0～3 歳）では、幼若ラットと同様、呼吸障害及び低酸素血症により、脳重量への影響が発現する可能性は否定できないが、本申請の対象年齢である 8 歳以上の小児患者においては、喉頭下降が完了しており（Dysphagia 1993; 8: 318-25、Sleep Breath 1999; 3: 17-22）、軟口蓋及び喉頭蓋は近接していないこと、ヒトでは生後急速に脳が発達し、約 2～3 歳までに脳重量が成人の約 90～95%に達すること（Prog in Neurobiol 2013; 106-7: 1-16）から、これらの所見が発現するリスクは極めて低いと考えた。なお、「5.1 幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与毒性試験」の項に示した毒性試験の結果は、本薬の添付文書の「その他の注意」に記載し、注意喚起を行っている（2018 年 10 月改訂）。

機構は、以下のように考える。脳重量の低値の発現機序に関する申請者の説明は妥当と判断する。また、本申請の対象年齢である 8 歳以上の小児患者において脳重量への影響が発現する可能性は低いと考えられ、添付文書等で追加の注意喚起を行うことは不要と判断する。

5.R.2 尺骨長の短縮について

申請者は、幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与毒性試験の全投薬群で認められた尺骨長の短縮の発現機序及びヒトへの外挿性について、以下のように説明した。尺骨長の短縮は、本薬 4 及び 10 mg/kg/日群では一過性に認められ、20 mg/kg/日群では投与期間を通して認められた。10 mg/kg/日以上の群では体重又は摂餌量の低値及び体重増加抑制が認められており、尺骨長の短縮が認められた時期はこれらの変化がみられた時期と概ね一致している。また、当該試験では一般状態への影響として、10 mg/kg/日以上の群において投与 6~7 日以降に呼吸異常が認められ、4 mg/kg/日群でも発現例数は低いものの、試験 13 日以降に呼吸雑音が観察されており、体重の低値及び体重増加抑制がみられた時期と概ね一致している。離乳後は、固形飼料を摂取することで体重増加量の改善傾向が認められた。以上のことから、尺骨長の短縮は、呼吸異常による乳汁摂取の低下に起因する成長遅延に関連した変化と考えており、本申請の適応対象である 8 歳以上の小児患者で発現する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明は妥当と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS 法により測定され、定量下限は 5 ng/mL であった。

小児の PAH 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (AMB112529 試験) 及び長期投与試験 (AMB114588 試験) では、国内市販製剤 2.5 mg 錠、並びに海外市販製剤 5 及び 10 mg 錠が使用された。なお、国内市販製剤 2.5 mg 錠と海外市販製剤 5 及び 10 mg 錠の BE は示されている (「平成 22 年 5 月 26 日付け審査報告書 ヴォリブリス錠 2.5 mg」参照)。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6)

OATP1B1、OATP1B3 若しくは NTCP を発現させた CHO 細胞、BSEP 若しくは MRP2 を発現させた Sf9 細胞から調製した膜小胞、又は BCRP 若しくは P-gp を発現させた MDCK II 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬 (最高検討濃度: 100 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 47 及び 45 µmol/L であった。その他のトランスポーターについて、最高検討濃度 (100 µmol/L) において、本薬は NTCP を約 50%阻害したが、BSEP、MRP2、BCRP 及び P-gp に対してほとんど阻害作用を示さなかった。

6.2.2 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5)

AMB112529 試験の対象患者 39 例から得られた 211 点の本薬の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析を実施した。

基本モデルは、成人で構築された PPK モデルに基づき、一次吸収、一次消失及び吸収ラグタイムを有する 2-コンパートメントモデルとした。本薬の CL/F、Q/F、V_c/F 及び V_p/F は体重に基づくアロメトリッ

ク式で表され、アロメトリック係数は CL/F 及び Q/F に対しては 0.75、 V_d/F 及び V_p/F に対しては 1 とされた。

本薬の PK パラメータに影響を及ぼす共変量候補として、CL/F に対しては年齢、性別、人種、ビリルビン、ALP、クレアチニンクリアランス、 V_d/F に対してはビリルビン、ALP、クレアチニンクリアランス、吸収ラグタイムに対しては用量群を選択した。共変量探索の結果、本薬の CL/F、 V_d/F 及び吸収ラグタイムに対していずれの因子も共変量として選択されず、基本モデルを最終モデルとした。

最終モデルの母集団平均パラメータは、CL/F が 1.17 L/h、 V_d/F が 12.3 L、Q/F が 0.457 L/h、 V_p/F が 81.3 L、吸収速度定数が 2.46 h^{-1} 、吸収ラグタイムが 0.525 h であり、それらの相対標準誤差はそれぞれ 6.33、16.1、21.1、24.5、25.7 及び 14.7%であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 8歳以上の小児における PK の国内外差について

申請者は、8歳以上の小児における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。AMB112529 試験で得られた本薬の血漿中濃度データに基づき、PPK モデル（「6.2.2 PPK 解析」の項参照）を用いて本薬の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ を推定した結果は、表 6 のとおりであり、いずれの PK パラメータも日本人と外国人で類似していた。したがって、成人と同様（「平成 22 年 5 月 26 日付け審査報告書 ヴォリブリス錠 2.5 mg」参照）に、8歳以上の小児における本薬の PK に明らかな国内外差はないと考える。

表 6：8歳以上の小児の PAH 患者における本薬の PK パラメータ^a

対象	用量 (mg)	体重区分	例数	AUC_{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
日本人	2.5 及び 5	—	5	4.22 [3.42, 5.20]	497 [355, 698]
	2.5	20 kg 以上 35 kg 未満	3	3.94 [3.03, 5.11]	442 [217, 898]
	5	35 kg 以上 50 kg 未満	1	5.60	668
	5	50 kg 以上	1	3.87	530
外国人	2.5 及び 5	—	15	5.04 [4.13, 6.14]	527 [453, 614]
	2.5	20 kg 以上 35 kg 未満	5	4.09 [3.11, 5.39]	501 [407, 615]
	5	35 kg 以上 50 kg 未満	7	6.56 [5.00, 8.62]	497 [384, 643]
	5	50 kg 以上	3	3.84 [1.98, 7.45]	659 [255, 1700]

幾何平均値 [95%信頼区間]、a: PPK モデルに基づく推定値

機構は、提出された試験成績を踏まえると、小児における本薬の PK に明らかな国内外差はないとする申請者の説明は妥当であると考えられる。

6.R.2 AMB112529 試験における用法・用量について

申請者は、AMB112529 試験における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。AMB112529 試験においては、8歳以上の小児の PAH 患者での本薬の AUC_{0-24} が、成人の PAH 患者で有効性及び安全性が示されている AUC_{0-24} と同程度となるような用法・用量を設定することとした。本薬は主にグルクロン酸抱合を受けて代謝される。グルクロン酸抱合による代謝経路は出生後速やかに発達し、生後約 3~6 か月で成人と同程度となるとの報告（J Antimicrob Chemother 1994; 34: 19-24）、及び主にグルクロン酸抱合により代謝される薬剤については、小児の用法・用量を体重に基づいて設定することが推奨されていること（Clin pharmacokinet 2006; 45: 1077-97）を踏まえ、成人と同等の体重あたりの用

量で本薬を投与することで、8歳以上の小児において成人と同程度のAUC₀₋₂₄が得られるものと考えた。また、本薬の市販製剤である錠剤で対応できる体重区分ごとの用量を設定することとした。

以上を踏まえ、体重20、35及び50kgをカットオフ値とした各体重区分に対応する用量を表7のとおりとし、本薬のCL/Fが成人と8歳以上の小児で同様であるとの仮定の下で、8歳以上の小児にそれぞれの体重区分に対応した用量を投与したときの本薬のAUC₀₋₂₄を推定したところ、8歳以上の小児の高用量群（5、7.5及び10mg）のAUC₀₋₂₄は70kgの成人に最大用量（10mg）を投与したときのAUC₀₋₂₄を下回らず、8歳以上の小児の低用量群（2.5及び5mg）のAUC₀₋₂₄は70kgの成人に通常用量（5mg）を投与したときのAUC₀₋₂₄を下回らないと考えられたことから、AMB112529試験における本薬の用量を表10（「7.1.1 AMB112529試験」の項参照）のとおり設定することとした。

表7：体重区分別の用量

対象	体重区分	低用量群	高用量群
8歳以上の小児	50kg以上	5mg	10mg
	35kg以上50kg未満	5mg	7.5mg
	20kg以上35kg未満	2.5mg	5mg

その上で、PPKモデルを用いて、AMB112529試験で得られた本薬の血漿中濃度データに基づき、本薬の曝露量（AUC_{ss}及びC_{max,ss}）を推定した結果は表8及び図1のとおりであり、AMB112529試験で設定した用法・用量で本薬を投与することで、8歳以上の小児で体重によらず成人と同程度の曝露量を達成可能であることが確認された。

表8：8歳以上の小児^a及び成人^bにおける本薬のPKパラメータの比較

対象	用量 (mg)	体重区分	例数	AUC _{ss} (µg·h/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)
低用量					
成人	5	—	157	4.98 [4.68, 5.29]	469 [447, 493]
小児（全体）	2.5及び5	—	20	4.82 [4.14, 5.61]	519 [458, 589]
小児（日本人集団）	2.5及び5	—	5	4.22 [3.42, 5.20]	497 [355, 698]
小児	2.5	20kg以上35kg未満	8	4.03 [3.48, 4.68]	478 [401, 568]
小児	5	35kg以上50kg未満	8	6.42 [5.09, 8.11]	516 [408, 651]
小児	5	50kg以上	4	3.87 [2.73, 5.48]	624 [369, 1060]
高用量					
成人	10	—	79	9.12 [8.30, 10.0]	830 [757, 909]
小児（全体）	5、7.5及び10	—	19	9.15 [8.41, 9.96]	981 [894, 1080]
小児	5	20kg以上35kg未満	9	8.73 [7.75, 9.83]	953 [850, 1070]
小児	7.5	35kg以上50kg未満	4	8.70 [7.62, 9.92]	1100 [679, 1790]
小児	10	50kg以上	6	10.2 [8.04, 12.8]	948 [791, 1140]

幾何平均値 [95%信頼区間]

a：PPKモデルに基づく推定値（AMB112529試験）、b：PPKモデルに基づく推定値（AMB-220試験、AMB-222試験、AMB-320試験及びAMB-321試験で本薬5又は10mgを投与された被験者のデータ）

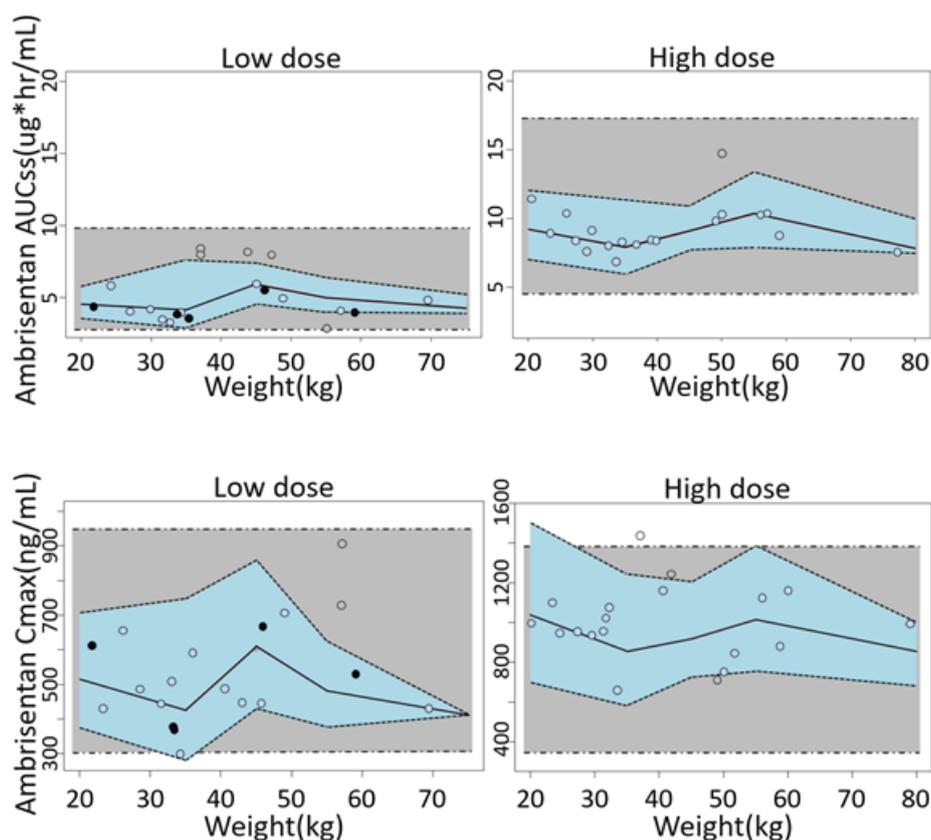


図1：表10の用法・用量で本薬を反復投与したときの本薬のPKパラメータ（PPKモデルに基づく推定値）と体重との関係（AMB112529試験）

白丸：外国人小児の AUC_{ss} 又は $C_{max,ss}$ の推定値、黒丸：日本人小児の AUC_{ss} 又は $C_{max,ss}$ の推定値、実線：小児の AUC_{ss} 又は $C_{max,ss}$ の推定値の中央値、破線内陰影領域：小児の AUC_{ss} 又は $C_{max,ss}$ の推定値の90%予測区間、一点鎖線内陰影領域：低用量群（5 mg）又は高用量群（10 mg）での成人の AUC_{ss} 又は $C_{max,ss}$ の推定値の5～95パーセンタイル

機構は、以下のように考える。提出された試験成績及び検討内容を踏まえると、AMB112529試験で設定された用法・用量は、8歳以上の小児において成人と同程度の曝露量を得るという観点からは妥当と判断する。一方、臨床的に適切な8歳以上の日本人小児のPAH患者における本薬の用法・用量については、AMB112529試験における有効性及び安全性等も踏まえて、引き続き検討する必要がある（「7.R.6用法・用量について」の項参照）。

6.R.3 シクロスポリンとの薬物動態学的相互作用について

本薬の添付文書（案）において、シクロスポリンとの併用により、本薬のAUCが約2倍になることから、本薬とシクロスポリンを併用する場合には、本薬1日1回5mgを上限として投与する旨注意喚起されていた。機構は、成人のPAHでの承認用法・用量とは異なる申請用法・用量が設定されている体重20～35kg未満及び35～50kg未満の小児のPAH患者において、本薬とシクロスポリンを併用する場合の本薬の投与量の上限を成人と同一の5mgとすることの妥当性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。小児において、シクロスポリンの併用による本薬のPKへの影響を検討する臨床試験は実施していないが、8歳以上の小児のPAH患者における本薬の用法・用量は対象年齢の生理学的特徴に基づき、成人と同程度の曝露量が得られるように設定していることから、8歳以上の小児において本薬とシクロスポリンを併用した際は、成人と同様に本薬の曝露量が増加することが

想定される。したがって、8歳以上の小児においても成人と同様に、シクロスポリンとの併用に際しては本薬投与量の上限の設定が必要と考える。8歳以上の小児について、シクロスポリンと併用したときの本薬の曝露量が成人の承認用量の上限を投与したときの曝露量を超えないように、体重 50 kg 以上の場合は成人と同じく 5 mg を上限とし、50 kg 未満の場合は 2.5 mg を上限とするよう、添付文書における注意喚起を変更する。

機構は、8歳以上の小児の PAH 患者における本薬の用法・用量の設定根拠及び本薬の PK に及ぼすシクロスポリンの影響の程度を踏まえると、申請者が修正した添付文書（案）での注意喚起は妥当と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 9 に示す 2 試験の成績が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 9：有効性及び安全性に関する主な評価資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	AMB112529	II	8歳以上 18 未満の PAH 患者	41 例	体重ごとに決められた以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。 低用量群：本薬 2.5 又は 5 mg 高用量群：最初の 2 週間は本薬 2.5 又は 5 mg、それ以降は 5、7.5 又は 10 mg	安全性 有効性
	国際共同	AMB114588	II	AMB112529 試験から継続した患者	38 例	本薬 2.5、5、7.5 又は 10 mg を 1 日 1 回経口投与し、症状に応じて 0.25 mg/kg/日を超えない範囲で適宜増量する。	安全性 有効性

7.1 国際共同第 II 相試験

7.1.1 AMB112529 試験（CTD 5.3.5.1、実施期間 2011 年 1 月～2019 年 2 月）

8歳以上 18歳未満の PAH 患者を対象に本薬の安全性、有効性及び PK を検討する目的で、無作為化非盲検試験が国内外 23 施設で実施された（目標症例数は 66 例（各群 33 例））。被験者はベースライン期の年齢別（8歳以上 11歳以下/12歳以上 18歳未満）及び PAH の臨床分類別（IPAH/HPAH/結合組織病に伴う PAH/心房中隔欠損、心室中隔欠損、房室中隔欠損及び動脈管開存症に伴う外科的修復術後も持続する PAH）を因子として層別割付された。なお、本試験に 41 例が組み入れられた時点において、幼若ラットを用いた本薬の非臨床試験において脳重量の低値が認められたことから（「5.1 幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）、新たな被験者の組入れは中断され、最終的に目標評価可能例数は 40 例に変更された。

用法・用量は、体重区分別に規定された表 10 に示す用量の本薬を 1 日 1 回経口投与することとされた。

表 10：体重区分別に規定された本薬の用量

体重	低用量群	高用量群	
	投与開始から 24 週時まで	投与開始	投与 2 週時から 24 週時まで
50 kg 以上	5 mg	5 mg	10 mg
35 kg 以上 50 kg 未満	5 mg	5 mg	7.5 mg
20 kg 以上 35 kg 未満	2.5 mg	2.5 mg	5 mg

主な選択基準は、以下のとおりとされた。

- ・ 8 歳以上 18 歳未満
- ・ 体重 20 kg 以上
- ・ IPAH、HPAH、結合組織病に伴う PAH 又は先天性心疾患の外科的修復術後も持続する PAH のいずれか
- ・ WHO 機能分類がクラス II 又は III
- ・ 右心カテーテル検査による mPAP が 25 mmHg 以上かつ PVR が 240 dyne sec/cm⁵ 以上及び LVEDP 又は PCWP が 15 mmHg 以下
- ・ 肝機能検査値上昇のために ERA を中止した患者については、少なくともスクリーニング時の 1 カ月前に ERA の投与を中止し、ERA 中止時の肝機能検査値が基準範囲上限の 3 倍未満

PAH 治療薬 (PGI₂ 製剤、肺血管拡張薬又は PDE5 阻害薬) は、スクリーニング来院の 1 カ月以上前から投与期間を通して変更しないこととされ、忍容性の問題で PGI₂ 製剤又は PDE5 阻害薬を変更又は中止した患者は、試験を中止することとされた。本薬以外の ERA 及びシクロスポリンの併用は、試験期間中、禁止された。

1) 試験全体の成績

無作為化された 41 例 (低用量群 21 例、高用量群 20 例、以下同順) が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 4 例 (2 例、2 例) であり、主な中止理由は有害事象 (1 例、1 例) であった。

有効性について、6MWD のベースラインから投与 24 週時までの変化量は、表 11 のとおりであった。

表 11：6MWD (m) のベースラインから投与 24 週時までの変化量 (ITT)

	低用量群	高用量群	併合
ベースライン	21 例	20 例	41 例
	442.23±108.15 453.00	407.32±118.42 420.00	425.20±113.23 425.50
投与 24 週時	18 例	18 例	36 例
	509.08±92.56 492.50	450.31±122.81 470.00	479.69±111.24 474.50
ベースラインから投与 24 週時までの変化量	18 例	18 例	36 例
	55.14±102.18 49.00	26.25±62.01 25.50	40.69±84.58 32.00

上段：評価例数、中段：平均値±標準偏差、下段：中央値

安全性について、有害事象は低用量群 81% (17/21 例)、高用量群 80% (16/20 例) に認められ、主な有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12：いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	低用量群 (21 例)	高用量群 (20 例)
頭痛	19 (4)	30 (6)
悪心	19 (4)	15 (3)
腹痛	19 (4)	5 (1)
上腹部痛	14 (3)	10 (2)
上咽頭炎	14 (3)	10 (2)
上気道感染	14 (3)	5 (1)
肺炎	14 (3)	0 (0)
鼻閉	10 (2)	10 (2)
胃腸炎	10 (2)	5 (1)
末梢性浮腫	10 (2)	5 (1)
四肢痛	10 (2)	5 (1)
咽頭炎	10 (2)	5 (1)
発熱	10 (2)	5 (1)
下痢	10 (2)	0 (0)
嘔吐	10 (2)	0 (0)
背部痛	5 (1)	10 (2)
紅斑	5 (1)	10 (2)
顔面浮腫	5 (1)	10 (2)
喉頭炎	0 (0)	10 (2)

% (例数)

死亡は、低用量群に 1 例（肺炎）、高用量群に 1 例¹⁾（急性心不全）認められたが、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された。その他の重篤な有害事象は、低用量群に 5 例（咽頭炎、全身健康状態低下、失神、医療機器破損、肺高血圧症）、高用量群に 1 例（医療機器関連感染・右室不全）認められ、低用量群の全身健康状態低下は治験薬と因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、低用量群に 1 例（肺炎）認められた。

2) 日本人の成績

無作為化された 5 例全例に治験薬（低用量群）が投与され、安全性解析対象集団及び ITT 集団に含まれた。中止例はなかった。

有効性について、6MWD のベースラインから投与 24 週時までの変化量は、表 13 のとおりであった。

表 13：6MWD (m) のベースラインから投与 24 週時までの変化量（ITT、日本人集団）

	低用量群
ベースライン	5 例 424.18±78.19 453.00
投与 24 週時	5 例 490.58±35.50 482.00
ベースラインから投与 24 週時までの変化量	5 例 66.40±96.12 29.00

上段：評価例数、中段：平均値±標準偏差、下段：中央値

¹⁾ 投与期間中に急性心不全を発現し本試験を中止したが、本薬の投与を中止することなく長期継続試験（AMB114588 試験）に移行し、その数日後に本事象により死亡した。

安全性について、有害事象の発現割合は、100% (5/5 例) であり、主な事象は、悪心 (4 例)、頭痛、上咽頭炎及び腹痛 (各 2 例) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、1 例 (肺高血圧症) 認められたが、治験薬と因果関係なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 AMB114588 試験 (CTD 5.3.5.2、実施期間 2011 年 6 月～継続中、データカットオフ：20■■年■■月)

8 歳以上 18 歳未満の PAH 患者を対象に本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検試験が国内外 22 施設で実施された。

本試験は、先行試験 (AMB112529 試験) の長期継続投与試験であり、本試験に組み入れられた被験者は、少なくとも 6 カ月間、本薬による治療を継続することとされた。本薬の用法・用量は、被験者毎に用量を調整して 0.25 mg/kg/日を超えない範囲で、2.5、5、7.5 又は 10 mg のいずれかを 1 日 1 回経口投与することとされた。治験責任 (分担) 医師は、AMB112529 試験の終了時点で被験者が投与されていた本薬の用量、被験者の体重、臨床症状及び忍容性等を総合して、AMB112529 試験の終了時と同じ用量で投与を継続するか、決められた範囲内で 1 回につき 2.5 mg ずつ増減することで本薬の用量を調整することとされた。

主な選択基準は、AMB112529 試験に参加し治験実施計画書を遵守した患者のうち、AMB112529 試験の投与 24 週時の来院を完了した患者、又は投与 24 週時の来院を完了しなかった場合は以下の①～③のいずれかの条件に該当した患者とされた。

- ① AMB112529 試験で投与 24 週時より前に現行の治療に対する反応が不十分又は臨床症状の悪化により他の PAH 治療薬の追加が必要となった
- ② 本薬を追加後、ベースライン時に投与していた PAH 治療薬の減量が必要となった
- ③ 治験責任 (分担) 医師により本薬の継続治療が必要と判断された

他の PAH 治療薬 (PGI₂ 製剤、PDE5 阻害薬等) は、治験責任 (分担) 医師の判断に基づき追加投与可能とした。本薬以外の ERA 及びシクロスポリンの併用は、試験期間中、禁止された。

1) 試験全体の成績

AMB112529 試験から本継続試験に移行した 38 例全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。試験完了例は 18 例、中止例は 16 例であり、主な中止理由は治験責任 (分担) 医師による判断 7 例、有害事象 5 例であった。試験を完了又は中止した 34 例の本薬の最終用量は、2.5 mg : 4 例、5 mg : 16 例、7.5 mg : 4 例、10 mg : 10 例であった。

有効性について、6MWD のベースラインから変化量は、表 14 のとおりであった。

表 14：6MWD (m) のベースラインからの変化量 (ITT)

	本薬群
ベースライン ^a	38 例 434.42±110.37 438.00
ベースラインからの変化量	
本試験開始時	37 例 41.49±83.54 32.00
本試験開始後 6 カ月	34 例 50.66±83.78 43.70
本試験開始後 12 カ月	30 例 43.72±81.43 49.20

上段：評価例数、中段：平均値±標準偏差、下段：中央値

a：AMB112529 試験のベースライン

安全性について、有害事象は 89% (34/38 例) に認められ、主な有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15：10%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (38 例)
上気道感染	26 (10)
上咽頭炎	24 (9)
頭痛	18 (7)
貧血	16 (6)
咽頭炎	16 (6)
発熱	16 (6)
胃腸炎	13 (5)
インフルエンザ	13 (5)
悪心	13 (5)
口腔咽頭痛	13 (5)
鼻出血	11 (4)
顎痛	11 (4)
肺動脈性肺高血圧症	11 (4)
嘔吐	11 (4)

% (例数)

死亡は、6 例 (急性心不全、PAH (各 2 例)、急性右室不全、発育不全 (Failure to thrive)) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。その他の重篤な有害事象は、15 例に認められ、複数例に認められた事象は貧血及び肺炎 (各 2 例) であり、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 例 (急性心不全、発育不全) 認められた。

2) 日本人の成績

AMB112529 試験に参加した 5 例全てが本継続試験に移行し、治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び ITT 集団に含められた。試験完了例は 4 例、中止例は 1 例 (治験責任 (分担) 医師の判断) であった。試験を完了又は中止した 5 例の本薬の最終用量は、5 mg : 3 例、7.5 mg : 1 例、10 mg : 1 例であった。

有効性について、6MWD のベースラインからの変化量は、表 16 のとおりであった。

表 16 : 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (ITT、日本人集団)

	本薬群
ベースライン ^a	5 例 424.18±78.19 453.00
ベースラインからの変化量	
本継続試験開始時	5 例 66.40±96.12 29.00
本継続試験開始後 6 カ月	5 例 54.06±72.46 57.00
本継続試験開始後 12 カ月	5 例 45.62±91.00 26.00

上段：評価例数、中段：平均値±標準偏差、下段：中央値

a：AMB112529 試験のベースライン

安全性について、有害事象は 5 例すべての日本人症例に認められ、主な有害事象は上咽頭炎 (5 例)、悪心 (4 例)、咽頭炎、上気道感染、鼻出血、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎及び頭痛 (各 3 例) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、4 例 (肺炎 2 例、過換気、非心臓性胸痛・肺動脈性肺高血圧症) 認められたが、いずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、小児の PAH 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本邦で成人を対象として承認されている既存の PAH 治療薬には、エンドセリン、NO 及びプロスタサイクリンを介した 3 つの経路をそれぞれ標的とした ERA、PDE5 阻害薬及びグアニル酸シクラーゼ刺激薬、並びに PGI₂ 製剤がある。本邦の肺高血圧症治療ガイドラインにおける成人の IPAH/HPAH に対する治療指針では、重症度に基づいた予後のリスク分類に基づいて治療戦略が決定される。低リスクの一部の患者では経口又は吸入 PAH 治療薬による単剤療法が実施され、それ以外の患者では治療初期から併用療法が開始され、リスク分類が高くなるにつれて PGI₂ 製剤の静注又は皮下注投与による治療が優先される。また、臨床反応が不十分な場合には追加の併用療法が考慮され、PAH の症状が悪化するにつれて上述した 3 つの作用機序の異なる薬剤の組合せによる併用療法が行われる。

小児における PAH の治療アルゴリズムは成人の治療指針に沿って作成されており (肺高血圧症治療ガイドライン)、成人と同様に予後のリスク分類に基づき、単剤又は併用療法が行われている。ERA である本薬の臨床的位置付けは成人と小児で同様であり、低リスク及び高リスクのいずれの患者においても投与されると考える。また、肺高血圧症治療ガイドラインにおける小児の治療アルゴリズムは、欧米の肺高血圧症ガイドライン (AHA/ATS ガイドライン (Circulation 2015; 132: 2037-99) 及び ESC/ERS ガイドライン (Eur Heart J 2016; 37: 67-119))、並びに 2018 年に開かれた第 6 回 WSPH に基づき作成された小児の治療アルゴリズム (Eur Respir J 2019; 53: 1801916) と概ね同様の内容となっている。

これまでに本邦では、小児の PAH に対する用法・用量が、経口製剤として ERA のボセンタン水和物 (1 日 2 回投与) 及び PDE5 阻害薬のシルデナフィルクエン酸塩 (1 日 3 回投与) で、静注製剤として PGI₂ 製剤のエポプロステノールナトリウムで承認されている。それぞれの薬剤の特徴として、ボセンタ

ン水和物は複数の重要な併用薬（シルデナフィルクエン酸塩、ワルファリン等）と薬物相互作用を示すこと、肝毒性を引き起こす可能性もあることが報告されている（Heart 2016; 102: ii67-85）。シルデナフィルクエン酸塩も複数の重要な併用薬（ボセンタン、ワルファリン等）と薬物相互作用を示すことから、添付文書において併用注意とされている。エポプロステノールナトリウムは重度の患者に対し一般的に使用されるが、持続静脈内投与が必要であり、中心静脈カテーテルの留置が不可欠となる。また、先発医薬品である静注用フローランを含め、多くのエポプロステノール製剤は小児の用法・用量の承認を有していない。一方、本薬は1日1回の経口投与であり、成人の臨床的評価において、同じERAであるボセンタンと比較して肝臓に対する安全性が良好であり、薬物相互作用を起こす可能性が低い。

以上を踏まえ、国内外の最新のガイドラインにおける治療アルゴリズムに基づき、本薬は低リスク患者ではERAによる単剤治療の選択肢、高リスク患者ではエポプロステノールナトリウムの静注投与等と併用投与するERAの選択肢として位置付けられ、低リスク及び高リスクのいずれの患者でも使用されるものとする。

機構は、以下のように考える。小児のPAH治療アルゴリズムに関しては、従来成人のPAHを対象とした臨床試験成績を参考にした治療や小児のPAHの専門医の臨床経験を基にした治療が行われており、欧米の小児肺高血圧症の診療ガイドライン（AHA/ATSガイドライン（Circulation 2015; 132: 2037-99）及びESC/ERSガイドライン（Eur Heart J 2016; 37: 67-119））及び小児肺高血圧症に関するエキスパートコンセンサス（Heart 2016; 102: ii86-ii100）では、急性肺血管反応試験陰性の患者に対して、低リスク患者と高リスク患者のいずれに対してもERA又はPDE5阻害薬の単独又は併用での使用が推奨されている。また、2018年に開催された第6回WSPH小児タスクフォース（Eur Respir J 2019; 53: 1801916）では、急性肺血管反応試験が陰性で低リスク群に該当する患者についてはERA又はPDE5阻害薬の経口肺血管拡張薬単剤での治療開始を推奨しながらも、治療初期からの併用療法が有用である可能性が明記された。

本邦では、肺高血圧症治療ガイドラインにおいて上記の欧米のガイドラインを基に改変された小児のIPAH/HPAHの治療アルゴリズムが示され、「先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版）」において海外と同様に急性肺血管反応試験陰性の患者に対してERA又はPDE5阻害薬を投与するとの記載がある。「小児心不全薬物治療ガイドライン」（平成27年改訂版、日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: 1-36）には、小児のPAH治療の基本は成人の肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版、2011年度合同研究班報告）で推奨されているのと同様、一般的な支持療法とPGL₂製剤、PDE5阻害薬及びERAの3系統の肺血管拡張薬であることが記載されている。

以上の関連するガイドラインの情報、並びに本申請にあたり実施された臨床試験の成績（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）を考慮すると、本薬は国内で既に小児の用法・用量が承認されている類薬と同様に、低リスク及び高リスクのいずれのPAH患者でも単独又は併用で使用されるERAと位置付けられ、小児のPAH治療における新たな選択肢の一つとなると判断する。

7.R.2 内因性・外因性民族的要因の異同と国際共同治験に日本が参加したことの妥当性について

申請者は、AMB112529試験に参加した主な地域と日本の内因性及び外因性民族的要因の異同並びにAMB112529試験に日本が参加したことの妥当性について、以下のように説明した。

内因性民族的要因について、PAHでは、肺動脈の血管内皮細胞及び平滑筋細胞が増殖し、肺動脈の機能障害、炎症及び血栓形成が生じた結果、肺血管抵抗及び肺動脈圧が上昇するが、小児期及び青年期にみられるPAHの基礎的な病態生理は国内外で概ね同様と考えられている。IPAHの小児における有病率

は 100 万人当たり 2.1～4.4 人、発症率は 1 年間に 100 万人当たり 0.5～1 又は 2 人であり (Pediatr Pulmonol 2019; 54: 1516-26)、日本を含む国別にみても有病率及び発症率に大きな違いはない (Heart 2010; 96: 1401-6、Pulm Circ. 2017; 7: 126-36 等)。先天性心疾患に伴う PAH は他の PAH と比べて多くみられ、欧州では小児における有病率は 100 万人当たり 10.1～15.6 人、発症率は 1 年間に 100 万人当たり 1.9～2.2 人と報告されている (Pediatr Pulmonol 2019; 54: 1516-26)。なお、本邦における先天性心疾患に伴う PAH の小児における有病率及び発症率に関する公表論文等はないため、国内外の類似性については不明であるが、本薬の使用成績調査に登録された 8 歳以上の小児 80 例において、IPAH は 20 例、先天性心疾患に伴う PAH は 38 例であり、本邦でも先天性心疾患に伴う PAH は比較的多い傾向であった。本薬の PK については、健康成人及び成人の PAH 患者において、日本人と外国人の間で顕著な違いはみられていない。また、AMB112529 試験の結果から、小児における本薬の PK にも明らかな国内外差はないことが確認されている (「6.R.1 小児における PK の国内外差について」の項参照)。

外因性民族的要因について、小児の PAH の診断基準や臨床分類は、米国の小児肺高血圧症ガイドライン (Circulation 2015; 132: 2037-99) 及び欧州の肺高血圧症診断・治療ガイドライン (Eur Respir J 2015; 46: 903-75) で成人の PAH と同一の基準や分類を用いることが推奨され、本邦の肺高血圧症治療ガイドラインは、欧米のガイドラインに準拠していることから、小児における PAH の診断基準及び臨床分類の定義は国内外で同様である。治療指針についても前述の米国のガイドライン及び欧州の小児肺高血圧症治療ガイドライン (Heart 2016; 102: ii67-85) に沿って本邦の現状を踏まえた小児の IPAH/HPAH に対する治療アルゴリズムが作成されており (肺高血圧症治療ガイドライン)、国内外で同様に肺血管拡張薬の使用が推奨されている。PAH 治療薬としては、ボセンタン水和物及びシルデナフィルクエン酸塩がこれまでに国内外で小児での適応を取得し、これらの承認用法・用量は国内外でほぼ同様である。

以上より、PAH 患者において国内外で内因性及び外因性民族的要因に大きな違いはないと考える。加えて、PAH が希少疾患であり、小児の PAH 患者に対する本薬の開発を行うにあたり、日本単独で一定の症例数を確保し安全性及び有効性を評価する試験の実施が困難であることから、AMB112529 試験に日本が参加したことは妥当と考える。また、AMB112529 試験の全体集団の成績と日本人集団との成績の一貫性を評価し、全体集団の成績から日本人小児の PAH 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因の検討に関して、小児においても成人と同様に PAH の病態や発症率は国内外で類似していると判断できる。また、本薬の PK について国内外で明らかな差異はないと推定できる (「6.R.1 小児における PK の国内外差について」の項参照)。外因性民族的要因に関しては、国内外で PAH の診断基準、疾患及び重症度分類は同一であり、本邦における PAH の治療に関するガイドラインは従来最新の欧米ガイドラインに準拠した形で作成されていること、及び国内外ともに小児の PAH 患者に対する治療は成人で推奨されているガイドラインを参照していること等も踏まえると、小児の PAH 患者における本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすような医療環境の差異はないものと考えられる。併用薬に関して、シルデナフィルクエン酸塩は米国で小児での適応を有していない等、承認されている PAH 治療薬が国内外で一部異なっており、その試験成績への影響は不明と言わざるを得ないが、AMB112529 試験ではスクリーニング来院の 1 カ月以上前から投与期間を通して併用薬の変更を制限する等、本薬の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響を可能な限り抑える措置が採られていたと考えられること (「7.1.1 AMB112529 試験」の項参照) から、AMB112529 試験の成績の解釈に大きな影響を与えてはいないと判断する。

の臨床的有用性を示すために妥当なデータであると判断した。EMA との協議の結果、AMB112529 試験については、被験者の組入れは再開せず、目標症例数を予定の 66 例（評価可能症例として 60 例）から 40 例（評価可能症例）に変更して 2019 年 2 月 11 日に正式に終了した。

機構は、小児では年齢により基礎体力や運動耐容能が異なると考えられることを踏まえ、AMB112529 試験において有効性の主たる評価項目として、6MWD を設定したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。小児は成人と異なり成長とともに運動耐容能は向上していくと考えられるが、試験計画時から現時点まで PAH における治療効果の評価指標として 6MWD は 6 歳以上の小児でも広く受け入れられていること（J Pediatr 2007; 150: 395-9、J Am Heart Assoc 2019; 8: e011306 等）から、AMB112529 試験において 6MWD を指標として本薬の有効性を評価することは可能と考えた。なお、AMB112529 試験では被験者集団の年齢範囲が有効性評価に及ぼす影響を抑えるため、年齢別（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）で層別割付した。

機構は、以下のように考える。本薬の小児の PAH に対する開発について、疾患の希少性及び重篤性並びに成人の PAH を対象に本薬が承認されて以降、小児の PAH 患者に対して本薬が広く適応外使用されていた状況により、国内外ともにプラセボ群を設定した臨床試験や用量設定試験を実施することが困難であったとの申請者の説明等を踏まえると、小児の PAH 患者を対象とした国際共同治験である AMB112529 試験を非盲検非対照試験として立案したことはやむを得ないと判断する。また、試験中断の間に国内では既存の PAH 治療薬に小児に対する用法・用量が承認されたこと、治療初期より複数の肺血管拡張薬を併用する多剤併用療法の導入等で医療環境が大きく変化したこと等を踏まえると、AMB112529 試験の組入れ再開後に新たな被験者を組み入れることが困難かつ、中断前の被験者と同一の集団として評価することに懸念があると申請者が判断したことは一定の合理性があり、EMA に提出した 41 例での中間解析の結果を本試験の最終解析結果とし、AMB112529 試験を終了したこともやむを得ないと判断する。

有効性の評価項目について、PAH 治療における真のエンドポイントは生命予後の改善であるが、第 5 回 WSPH の議論においては、PAH 治療薬の第Ⅲ相試験のエンドポイントは morbidity/mortality イベントとする必要があるとされた（J Am Coll Cardiol 2013; 62: D82-91）。小児の PAH 患者を対象とした臨床試験のデザインやエンドポイントについては、第 6 回 WSPH 小児タスクフォース（Eur Respir J 2019; 53: 1801916）で議論され、小児の場合は、年齢相当の成長と発達を追跡することが非常に有用であるが、これをエンドポイントとすることは困難であると結論されている。代替となるエンドポイントとして、体重、心エコー検査、血清バイオマーカー（主に NT-proBNP）、MRI、及び運動負荷試験が例示されているが、これらを主要評価項目とすることの適切性については、現時点では明らかにされていない。また、従来成人の PAH 患者を対象とした臨床試験で用いられてきた 6MWD は、6 歳以上の小児では実施可能な検査であり、有用な評価項目である可能性はあるが、明らかに幼児には適用されないとされた。以上のように、小児の PAH 患者を対象とした臨床試験において用いるべき有効性の評価項目は現時点で確立していないものの、AMB112529 試験計画立案時には、6MWD は PAH の重症度や生命予後と関連があるとの報告（Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487-92）等に基づき、成人を対象に実施された臨床試験の多くで 6MWD が主要評価項目として用いられていたこと、6MWD は検査の実施が可能な 6 歳超の小児患者においては治療効果の指標として有用であり得るとの報告（Int J Cardiol 2017; 227:393-8、Int J Cardiol 2016; 202: 34-9）を踏まえると、8 歳以上の小児の PAH 患者を対象とした AMB112529 試験にお

いて、6MWD を主な有効性の評価項目としたことは妥当と判断する。そのうえで、申請者の説明した年齢による層別割付や併用薬に関する規定が設定されていたこと、また一部の患者（日本人患者）では客観的指標である肺血行動態も測定されていたこと等を踏まえると、AMB112529 試験において、有効性に関する一定の評価は可能であると判断する。

7.R.3.2 本薬の有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。AMB112529 試験の全体集団ではベースラインと比較して投与 24 週時の 6MWD に改善が認められた（表 11）。この改善は投与 4 週時から認められ、24 週間の投与期間を通じて持続していた。また、AMB112529 試験の継続試験である AMB114588 試験においても、試験開始後 12 カ月及び最終評価時まで AMB112529 試験と同程度の改善が認められた。

日本人小児の PAH 患者における有効性については、AMB112529 試験では 5 例の被験者が組み入れられ、全例が低用量群に割り付けられた。すべての日本人被験者は 24 週間の試験期間を完了した後、長期継続試験である AMB114588 試験に移行した。AMB114588 試験ではデータカットオフ時点までに 1 例が治験責任（分担）医師の判断により試験を中止したが、残りの 4 例の被験者は 18 歳になるまで本薬を継続投与し（最長 5 年超）、試験を完了した。日本人集団における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、全体集団と比較して概ね同様であった。日本人集団においてもベースラインと比較して投与 24 週時の 6MWD に改善が認められ、改善の程度は全体集団の結果と同程度であった（表 13）。また、本薬投与後に日本人被験者のみが評価された心肺血行動態では、mPAP、CI、PVR 及び事後解析の PVRI を含むパラメータに数値上の改善が認められた（表 17）。

表 17：日本人被験者の個別症例の成績（AMB112529 試験：ITT）

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	平均値±標準偏差
mPAP (mmHg)						
ベースライン	49	32	70	61	25	47.4±18.96
ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-12	4	1	-1	-3	-2.2±6.06
CI (計算値、L/min/m²)						
ベースライン	4	3.5	3.7	2.7	3.2	3.42±0.50
ベースラインから投与 24 週時までの変化量	0.7	2	1.1	0.3	0.6	0.94±0.66
PVR (mmHg/L/min)						
ベースライン	6.8	4.5	18.5	23	6.6	11.88±8.30
ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-2.8	-0.9	-5.2	-5.5	-2.9	-3.46±1.90
PVRI (mmHg/L/min/m²) (事後解析)						
ベースライン	4.46	3.26	20.99	19.22	6.06	10.799±8.58
ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-1.97	-0.70	-6.89	-5.68	-2.70	-3.589±2.60

以上より、被験者数が限られていたため結果の解釈には限界はあるものの、日本人集団においても全体集団と同様に PAH に対する有効性が期待できると考えた。

また、下記の検討結果も踏まえると、8 歳以上 18 歳未満の PAH 患者においても、成人で検証された本薬の有効性と同等の有効性が得られると考える。

- AMB112529 試験で設定した用法・用量で本薬を投与することで、体重や年齢によらず成人と同程度の曝露量が得られること（「6.R.2 国際共同第 II 相試験（AMB112529 試験）における用法・用量について」の項参照）
- 成人と小児での PAH の病態は類似しており、本薬の作用機序に差異はないと考えられること

- ・ 成人の PAH 患者を対象とした AMB112565 試験（108 例）の 6MWD データを利用して事後的に実施したベイズ解析の結果からも、小児の PAH 患者における本薬による 6MWD の変化は、成人の PAH 患者でみられた効果と同程度になることが示唆されたこと（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）
- ・ AMB112529 試験の日本人小児の PAH 患者において、日本人成人の PAH 患者と同様に、本薬投与により PVRI が低下する傾向が認められたこと

機構は、以下のように考える。AMB112529 試験は有効性の評価を主たる目的としていない非盲検非対照試験であること、6MWD はばらつきが大きく、かつ測定の際に評価者や被験者が持つ情報等の影響を受けやすい評価項目であることから、当該試験の成績のみから本薬の有効性を評価することには限界がある。しかしながら、PAH の病態や臨床推奨用量で本薬を投与したときの PK に小児と成人で大きな違いがないとの申請者の説明に加え、下記の点等を総合的に評価し、8 歳以上の小児の PAH 患者において成人の PAH 患者と同様に本薬が有効であることが示唆され、日本人の小児の PAH 患者においても本薬の有効性は期待できると判断する。ただし、AMB112529 試験の用量群間の比較結果から、高用量群で低用量群を上回る有効性が認められなかったことから、本薬の増量効果については「7.R.6 用法・用量について」の項において引き続き検討する。

- ・ AMB112529 試験の全体集団（低用量群と高用量群の併合）における投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量に関して、改善傾向が示され、当該結果は成人の PAH 患者を対象とした本薬の臨床試験（AMB-320 試験）の結果と類似していると考えられること
- ・ AMB112529 試験の日本人集団でも全体集団と同様に 6MWD の改善傾向が示されたことに加え、6MWD より客観的な指標である肺血行動態の評価結果において、PVRI のベースラインからの変化で改善傾向が示され、各被験者別の 6MWD や PVRI 等の成績からも本薬の有効性を支持する結果が示されていること

7.R.4 安全性について

申請者は、成人と小児における安全性プロファイルの異同について、以下のように説明した。成人の PAH 患者における本薬の安全性プロファイルに国内外で大きな違いはないことが示されていること（「平成 22 年 5 月 26 日付け審査報告書 ヴォリブリス錠 2.5 mg」参照）及び AMB112529 試験の日本人の被験者数が少なく比較が困難であることから、主に、小児の PAH 患者を対象とした AMB112529 試験の全体集団と成人の PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AMB-320/321-C 試験²⁾）との比較を行い、成人と小児における安全性プロファイルの異同について検討した。AMB112529 試験及び AMB-320/321-C 試験における有害事象の発現状況は、表 18 のとおりであり、小児の低用量群及び高用量群における有害事象の発現割合は、成人の本薬 5 mg 群及び 10 mg 群とそれぞれ同程度であった。小児で多くみられた事象（全体で 4 例以上）は頭痛、悪心、腹痛、上腹部痛、上咽頭炎、上気道感染及び鼻閉であり、これらはいずれも成人でも同様に報告されている。このうち悪心の発現割合は、投与期間の違いを考慮しても成人に比べて小児で高かったが、重症度は、成人の本薬 10 mg 群の 1 例（中等度）を除き、いずれも軽度であった。また転帰は、小児では、高用量群の 1 例を除き、回復し、成人では、本薬 5 mg 群の 3 例及び 10 mg 群の 1 例を除き、回復した。以上より、悪心について小児で新たな懸念は示されて

²⁾ AMB-320 試験及び AMB-321 試験の併合成績

いないと考えた。その他、本薬に特徴的な有害事象である肝障害、体液貯留、貧血等の発現状況について、成人と小児の間に違いは認められなかった。

表 18：成人及び小児の PAH 患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	成人		小児	
	AMB-320/321-C 試験 (投与期間：12 週間)		AMB112529 試験 (投与期間：24 週間)	
	5 mg 群 (130 例)	10 mg 群 (67 例)	低用量群 ^a (21 例)	高用量群 ^b (20 例)
有害事象	78.5 (102)	79.1 (53)	81 (17)	80 (16)
主な事象 ^c				
頭痛	15.4 (20)	19.4 (13)	19 (4)	30 (6)
悪心	3.8 (5)	4.5 (3)	19 (4)	15 (3)
腹痛	3.1 (4)	3 (2)	19 (4)	5 (1)
上腹部痛	1.5 (2)	3 (2)	14 (3)	10 (2)
上咽頭炎	5.4 (7)	3 (2)	14 (3)	10 (2)
上気道感染	4.6 (6)	7.5 (5)	14 (3)	5 (1)
鼻閉	5.4 (7)	10.4 (7)	10 (2)	10 (2)
肺炎	2.3 (3)	1.5 (1)	14 (3)	0 (0)
胃腸炎	0.8 (1)	0 (0)	10 (2)	5 (1)
末梢性浮腫	18.5 (24)	28.4 (19)	10 (2)	5 (1)
四肢痛	2.3 (3)	4.5 (3)	10 (2)	5 (1)
咽頭炎	0.8 (1)	0 (0)	10 (2)	5 (1)
発熱	2.3 (3)	4.5 (3)	10 (2)	5 (1)
背部痛	0.8 (1)	1.5 (1)	5 (1)	10 (2)
紅斑	0 (0)	1.5 (1)	5 (1)	10 (2)
顔面浮腫	0.8 (1)	0 (0)	5 (1)	10 (2)
嘔吐	0.8 (1)	3 (2)	10 (2)	0 (0)
下痢	2.3 (3)	4.5 (3)	10 (2)	0 (0)
喉頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (2)

% (例数)

a：本薬 2.5 mg (体重 20 kg 以上 35 kg 未満) 又は 5 mg (体重 35 kg 以上)

b：本薬 5 mg (体重 20 kg 以上 35 kg 未満)、7.5 mg (体重 35 kg 以上 50 kg 未満) 又は 10 mg (体重 50 kg 以上)

c：AMB112529 試験の全体集団のいずれかの用量群で複数例に発現した有害事象

小児の PAH 患者と成人の PAH 患者のそれぞれを対象とした長期継続試験における有害事象の発現状況の比較においても、臨床上問題となる安全性の違いはみられなかった。

また、本邦の製造販売後に得られた安全性情報においても、小児への本薬の投与に関して新たな懸念は示されていない（「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

以上より、これまで実施した本薬の臨床試験において成人の PAH 患者と比較して小児の PAH 患者に特有の安全性に関する新たな懸念は認められず、8 歳以上の小児の PAH 患者での安全性プロファイルは成人の PAH 患者と同様であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬の成人及び小児を対象とした臨床試験での有害事象の発現状況、並びに本邦の製造販売後調査等で報告された本薬の小児への使用例における有害事象について検討した結果等も考慮すると、現時点では、小児の PAH 患者で成人よりも安全性の懸念が増大する傾向は示されていないと判断する。しかしながら、臨床試験で検討された症例数は極めて少ないこと、小児の PAH 患

者では成人よりも長期にわたって本薬を服用することが想定されること、小児の PAH 患者において本薬と他の治療薬との併用や本薬の増量を行う際には慎重な判断が必要となること等を考慮すると、本薬の処方では小児の PAH 治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われるべきである。なお、添付文書上での注意喚起の具体的な記載については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能・効果について

7.R.5.1 WHO 機能分類

申請者は、本剤の効能・効果を WHO 機能分類によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について、以下のように説明した。AMB112529 試験は、WHO 機能分類クラス II 及びクラス III の被験者を対象に実施された。有効性について、WHO 機能分類別の 6MWD の部分集団解析の成績は、表 19 のとおりであり、投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量は、クラス II の症例では改善が認められた。クラス III の症例では投与 24 週時における 6MWD がベースラインからわずかに減少したものの、高用量群ではベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 3.42 ± 37.91 m であり、ほぼ一定に維持されていた。また、クラス II の症例の投与 24 週時の WHO 機能分類は、クラス I が 9 例、クラス II が 21 例、クラス III が 1 例、不明又は記録なしが 1 例であり、クラス III の症例の投与 24 週時の WHO 機能分類は、クラス II が 1 例、クラス III が 5 例、不明又は記録なしが 3 例であった。以上より、WHO 機能分類クラス II の症例ではクラス III の症例に比べて 6MWD 及び WHO 機能分類に大きな改善がみられ、クラス III の症例では 6MWD 及び WHO 機能分類にわずかな改善が確認されたものの、試験期間中に大きな変化は認められなかった。

表 19：WHO 機能分類別の 6MWD (m) のベースラインからの平均変化量
(AMB112529 試験：ITT)

	クラス II	クラス III
ベースライン	32 例 ^a	9 例 ^a
平均値±標準偏差	442.05±112.42	365.28±99.78
中央値（範囲）	451.50（160.0, 600.0）	370.00（219.2, 540.0）
ベースラインから投与 24 週時までの変化量	30 例 ^a	6 例 ^a
平均値±標準偏差	51.93±85.34	-15.48±57.39
中央値（範囲）	40.00（-92.0, 258.0）	-13.40（-110.0, 65.9）

a：低用量群と高用量群の併合

安全性について、WHO 機能分類クラス II 及びクラス III の症例における有害事象の発現割合はそれぞれ 81%（26/32 例）及び 78%（7/9 例）であり、主な事象は、クラス II では頭痛（9 例）、悪心（7 例）、腹痛、上腹部痛、上咽頭炎（各 5 例）、上気道感染、胃腸炎、顔面浮腫、発熱（各 3 例）、クラス III では鼻閉、末梢性浮腫（各 2 例）であった。重篤な事象の発現割合は、クラス II では 19%（6/32 例）、クラス III では 22%（2/9 例）であった。組入れ症例の多くはクラス II の症例であり、個々の有害事象の発現割合を WHO 機能分類別に比較することは困難であったが、SOC 別に認められた有害事象の発現割合は WHO 機能分類別で同程度であり、重症度の高いクラス III の症例で有害事象の発現が増加する傾向はみられなかった。

本薬の使用成績調査で収集された 8 歳以上 15 歳未満の症例 80 例のうち、投与開始時の WHO 機能分類の情報が得られた症例は 54 例（クラス I：12 例、クラス II：25 例、クラス III：16 例、クラス IV：1 例）であった。臨床試験で除外された WHO 機能分類クラス I 及びクラス IV の症例における本薬の有効

性及び安全性について、以下に示す。有効性解析対象例は、クラスⅠ：11例及びクラスⅣ：1例であり、これらの症例の全般改善度判定は、調査担当医師により3段階「改善、不変、悪化」で評価された。クラスⅠの症例では5例が改善、6例が不変と評価され、悪化と評価された症例はいなかった。クラスⅣの症例1例は改善と評価された。また、本薬投与後のWHO機能分類は、クラスⅠの症例2例がそれぞれクラスⅡ又はクラスⅢに悪化し、9例は不変であり、クラスⅣの症例1例はクラスⅡに改善した。安全性解析対象例は、クラスⅠ：12例及びクラスⅣ：1例であり、これらの症例における有害事象は、クラスⅠの症例5例で報告され、クラスⅣの症例では報告されなかった。主な事象は、咽頭炎、嘔吐及び上気道の炎症（各2例）であった。重篤な有害事象は3例（最大1日投与量はそれぞれ3、5及び10mg）からそれぞれ甲状腺機能亢進症、肺炎、脳微小出血（各1例）が報告されたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

使用成績調査において本薬はWHO機能分類クラスⅠ～Ⅳの小児患者に広く使用されており、この調査で得られた安全性及び有効性の結果等から、本薬のクラスⅠ～Ⅳの患者に対するリスク・ベネフィットのプロファイルは良好であり、小児のPAHの治療において有益であると考えられる。

以上より、本薬の小児のPAH患者に対する治療では対象疾患をWHO機能分類で制限する必要はなく、いずれのWHO機能分類の小児のPAH患者においても重要な治療の選択肢になり得ると考えており、本剤の効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とすることが妥当と考える。なお、成人と同様に、小児においても情報が限られるWHO機能分類クラスⅣの患者については、効能・効果に関連する注意において有効性及び安全性は確立していない旨注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。6MWDはばらつきの多い評価項目であり、AMB112529試験の症例数が限られていることから、提示された部分集団解析結果について厳密な解釈は困難であるが、WHO機能分類クラスⅡの患者集団では、本薬の有効性を支持する結果が示されており、想定される有効性を考慮すると安全性は許容可能であると判断する。クラスⅢの患者集団では、6MWDの改善は示されなかったが、投与24週時におけるWHO機能分類は、不明又は記録がなかった症例を除き、すべての被験者でベースラインから変化なし又は改善のいずれかであったことから、病勢が維持され、明らかな増悪が抑制されていることが示唆されていると判断できる。また、成人を対象とした本薬の臨床試験においても、WHO機能分類クラスⅡ及びⅢでは同様の改善が認められていること（「平成22年5月26日付け審査報告書 ヴォリブリス錠2.5mg」参照）も考慮すると、一定の有効性は期待できると考えられ、安全性も許容可能である（「7.R.4 安全性について」の項参照）。

WHO機能分類クラスⅠ及びクラスⅣの患者については、提出された臨床試験成績から本薬の有効性及び安全性を検討することは困難である。しかしながら、PAHは致死的で進行性の疾患であり、従来成人では早期からの積極的な治療開始が推奨され、重症例や単剤での治療効果が不十分な症例に対しては、作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されており、小児についてもその方針が適用されることが考えられること、治療や病態の変化により患者のWHO機能分類が変動すること等を考慮すると、早期に診断され、まだ症状の軽いWHO機能分類クラスⅠの小児のPAH患者や、重症であるWHO機能分類クラスⅣの小児のPAH患者に対する治療薬の一つとして、本薬を選択できる可能性を残す意義はあるものと判断する。

以上より、8歳以上の小児のPAHにおける本薬の対象患者を、成人と同様、WHO機能分類クラスによらず全てのPAH患者とすることは可能であり、また、WHO機能分類クラスⅣに関しては成人と同様

の注意喚起を行うとする申請者の対応は妥当と判断するが、本剤の効能・効果及び添付文書に記載すべき情報については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 基礎疾患

申請者は、AMB112529 試験の対象とならなかった患者も含め、本剤の効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について、以下のように説明した。AMB112529 試験における基礎疾患の内訳は、IPAH 又は HPAH が 29 例、先天性心疾患の外科的修復術後の PAH が 8 例、結合組織疾患に伴う PAH が 4 例であった。

有効性について、投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、IPAH 又は HPAH の患者集団では 39.78 ± 87.81 m であり、本試験の全体集団の結果と同様であった。先天性心疾患の外科的修復術後の PAH 及び結合組織疾患に伴う PAH の患者集団では、投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 3.86 ± 49.29 及び 110.88 ± 84.71 m であり、被験者数が少なく評価には限界があるものの、6MWD の改善が示唆された。

安全性について、IPAH 又は HPAH、先天性心疾患の外科的修復術後の PAH 及び結合組織疾患に伴う PAH の症例における有害事象の発現割合はそれぞれ 76% (22/29 例)、100% (8/8 例) 及び 75% (3/4 例) であり、基礎疾患別の有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、IPAH 又は HPAH、及び先天性心疾患の外科的修復術後の PAH でそれぞれ 21% (6/29 例) 及び 25% (2/8 例) であり、結合組織疾患に伴う PAH では認められなかった。組入れ症例の多くは IPAH 又は HPAH の症例であり、個々の有害事象の発現割合を基礎疾患別に比較することは困難であるが、SOC 別の有害事象の発現割合は基礎疾患別の患者集団間で同程度であった。一方、PAH に含まれる基礎疾患のうち、門脈圧亢進症に伴う PAH、HIV 感染症に伴う PAH、薬物・毒物誘発性 PAH 及び住血吸虫症に伴う PAH は、AMB112529 試験の選択基準に含めておらず、臨床試験には組み入れなかった。門脈圧亢進症及び HIV 感染症に伴う PAH の病態生理はまだ十分に解明されていないが、進行した門脈圧亢進症に伴う PAH の病理的な肺動脈病変は、IPAH を含む他の PAH と類似していること、HIV がマクロファージや CD4⁺リンパ球へ侵入する際に働くグリコプロテイン 120 が、ヒト肺内皮細胞を標的に肺血管攣縮を引き起こすエンドセリンの分泌を促すことが知られており、本邦の肺高血圧症治療ガイドラインでは、門脈圧亢進症及び HIV 感染症に伴う PAH については PAH の一般的な治療の適用が推奨されている。薬物・毒物誘発性 PAH については、関連薬剤の投与を中止しても PAH の病態が改善しない場合は肺血管拡張薬による治療が推奨されている。住血吸虫症に伴う PAH については、臨床像や病理に関する IPAH との類似性に触れているものの、本邦ではほとんど報告がないこともあり、推奨される治療方針は述べられていない（肺高血圧症治療ガイドライン）。なお、住血吸虫症に伴う PAH 患者への ERA を含む肺血管拡張薬投与により、WHO 機能分類、6MWD、心肺血行動態の改善が認められ、肝機能異常は認められなかったとの海外の報告がある（Chest 2012; 141: 923-8）。

本薬の使用成績調査で収集された 8 歳以上 15 歳未満の PAH 患者 80 例における主な基礎疾患は、IPAH、HPAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 等であり、臨床試験に組み入れられなかった基礎疾患の患者は使用成績調査における 8 歳以上 15 歳未満の集団にも含まれていなかった。ただし、使用成績調査全体では、薬物誘発性 PAH 患者が 7 例、門脈圧亢進症に伴う PAH 患者が 50 例（うち、1 例は薬物誘発性 PAH かつ門脈圧亢進症に伴う PAH 患者）含まれていた。有効性解析対象例は、それぞれ 7 例及び 41 例であり、これらの症例の全般改善度及び WHO 機能分類は 3 段階「改善、不変、悪化」で評価された。薬物誘発性 PAH 患者では、全般改善度及び WHO 機能分類はいずれも改善又は不変と評価され、悪化と

評価された患者はいなかった。門脈圧亢進症に伴う PAH 患者では、全般改善度については 11 例が改善、24 例が不変、6 例が悪化と評価され、WHO 機能分類については 3 例が改善、19 例が不変、4 例が悪化と報告され、4 例は投与後又は最終評価時に評価されていなかった。なお、投与後の WHO 機能分類について判定されていない 11 例のうち、本薬投与開始後の最終評価時の WHO 機能分類が本薬投与前より悪化したのは 1 例であった。安全性解析対象例は、薬物誘発性 PAH 患者 7 例、門脈圧亢進に伴う PAH 患者 50 例であり、有害事象は、それぞれ 4 例、44 例に報告された。薬物誘発性 PAH 患者において、重篤な有害事象が 3 例から報告されたが、複数例報告された事象はなく、いずれも担当医によって本薬と関連なしと報告された。門脈圧亢進に伴う PAH 患者において報告された主な重篤な有害事象は、貧血（7 例）、心不全（4 例）、体液貯留、腎機能障害、及び胃腸出血（各 3 例）、失血性貧血、肝機能異常、肝性脳症、腹水、右室不全、肺炎、及び間質性肺疾患（各 2 例）であった。本薬との関連ありとされた主な重篤な有害事象は間質性肺疾患（2 例）であり、転帰はいずれも回復であった。

HIV 感染症に伴う PAH 及び住血吸虫症に伴う PAH の小児患者に対する本薬の有効性及び安全性に関する公表論文等は、国内外ともに得られなかった。

以上より、IPAH、HPAH、先天性心疾患、結合組織疾患、門脈圧亢進症に伴う PAH、薬物誘発性 PAH の小児患者に対しては、本薬の有効性が期待でき、安全に投与することが可能と考える。また、上記以外の基礎疾患（臨床分類）として、HIV 感染症・住血吸虫症に伴う小児の PAH に対する本薬の有効性及び安全性データは提示できないが、本邦のガイドラインにおいて HIV 感染症に伴う PAH については PAH の一般的な治療の適用が推奨されており、住血吸虫症に伴う PAH については、臨床像や病理が IPAH と類似しているとされている。小児の診断基準や臨床分類（基礎疾患）は成人 PAH と同一の基準や分類を用いることが推奨されており、薬物療法に関し臨床分類別に大きな違いはないことを考慮すると、小児の PAH 患者における本剤の効能・効果を、成人 PAH 患者における効能・効果と同様に、基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。小児と成人の PAH で基礎疾患毎の患者の割合は異なるが、現時点では小児においても成人同様の診断指針が示されている。PAH は希少疾病であり、小児患者はさらに少ないことから、本申請の根拠とされた臨床試験で対象とされた IPAH 又は HPAH、先天性心疾患の外科的修復術後の PAH、及び結合組織疾患に伴う PAH 以外の PAH を呈する小児患者を臨床試験の対象にできなかったことはやむを得ない。提示された本薬の臨床試験成績及び製造販売後の情報等からは、小児患者における本薬の有効性及び安全性は、第 1 群の PAH の主なものである IPAH 又は HPAH、先天性心疾患の外科的修復術後の PAH、結合組織疾患に伴う PAH のいずれにおいても同様であることが示唆されている。また、最新の成人に対する治療アルゴリズムをはじめとする国内外ガイドラインにおいて、第 1 群の PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることは、基礎疾患によらず治療効果が期待できるとの考えに基づくものであると考えられる。さらに、小児の PAH 患者では、成人の PAH を対象とした臨床試験成績を参考にして治療の選択が行われており、さらに小児の PAH の治療アルゴリズムにおいては基礎疾患毎の治療法を区別していない。以上を踏まえれば、臨床試験に組み入れられなかった基礎疾患に起因する PAH も本薬の適応に含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能であると判断するが、本剤の効能・効果及び添付文書に記載すべき情報については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、8歳以上の小児の PAH 患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明した。AMB112529 試験において、有効性の主な評価項目とした投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの平均変化量は、低用量群で高用量群より大きかった（表 11）。事後的に実施した年齢層別及び体重区分別による部分集団解析の結果、6MWD のベースラインからの変化量は、年齢が「12 歳以上 14 歳以下」及び「15 歳以上 18 歳未満」のグループでは多くの評価時点において高用量群で低用量群よりも数値上大きく、体重が「50 kg 以上」のグループではすべての評価時点において高用量群で低用量群よりも数値上大きかった。AMB112529 試験の 6MWD において高用量群で低用量群を上回る有効性が示されなかった要因として、症例数が少ないこと、低用量群と高用量群のベースラインの患者背景（6MWD、WHO 機能分類等）に不均衡がみられたことが考えられた。すなわち、6MWD のベースラインの平均値は高用量群と比べて低用量群で大きく、WHO 機能分類クラスⅢの被験者数が低用量群では高用量群より少なかったことから、治療介入による運動能力の向上という点で、低用量群には高用量群よりも 6MWD の改善が得られやすい被験者の割合が多かった可能性がある。症例数が少ない場合に用量反応関係が明確とならないことは成人でも同様であり、成人の PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AMB-320/321-C 試験²⁾）では、6MWD の変化量において用量反応性が確認された一方、症例数が少ない海外第Ⅱ相試験（AMB-220 試験）では、6MWD の変化量に明確な用量反応性は認められなかった（「平成 22 年 5 月 26 日付け審査報告書 ヴォリブリス錠 2.5 mg」参照）。AMB112529 試験における他の有効性評価項目（PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間、WHO 機能分類及び NT-proBNP 濃度の変化等）では、両用量群間に明らかな差は認められなかった。安全性についても、有害事象の発現割合は低用量群及び高用量群で同程度であり、発現事象も同様のものではなかった。

長期継続試験である AMB114588 試験では、AMB112529 試験の終了時点で投与されていた本薬の用量で継続するか、治験責任（分担）医師の判断に基づき本薬の用量を増減可能とした。AMB114588 試験に移行した 38 例のうち 10 例は、最終用量が開始用量よりも高く、安全性や有効性に問題はみられなかった。

AMB112529 試験に組み入れられた症例は少数であり、評価は限定的であったが、AMB112529 試験の部分集団では用量の増量に応じた本薬の効果が示唆され、小児の PAH 患者でも成人と同様に本薬の増量効果が期待できると考えた。

AMB112529 試験による小児の PAH 患者に対する本薬の有効性評価は限定的であったことから、小児の PAH 患者における本薬による 6MWD の変化が成人の PAH 患者でみられた効果と同程度であるかを評価するために、6MWD について、AMB112565 試験のデータを利用した事後的なベイズ解析を実施した。その結果、小児集団における有効性データは、より大規模な成人集団で観察された有効性との一貫性が示唆されていると考えた。また、AMB112529 試験における PK データを用いた PPK 解析の結果から、小児における本薬の PK は体重の違いを考慮することで成人と類似しており、本薬を体重区分に応じて小児に投与したときの曝露量は、成人と同程度であると考えた。

以上のことから、8歳以上の小児の PAH 患者に対する推奨用法・用量は、AMB112529 試験及び AMB114588 試験で検討した用法・用量と同様に、体重に応じて成人と同範囲の曝露量になるように設定し、成人の用法・用量と同様に臨床反応及び忍容性に応じて適宜増量できる投与方法を用いることにより、成人と同様の治療効果が得られることが期待できると考える。

機構は、以下のように考える。「6.R.2 国際共同第Ⅱ相試験（AMB112529 試験）における用法・用量について」の項で検討したとおり、8 歳以上 18 歳未満の PAH 患者を対象とした AMB112529 試験において体重区別に設定された検討用法・用量は、小児において成人と同程度の曝露量を達成するという観点からは妥当である。AMB112529 試験では、低用量群、高用量群それぞれで体重区別に開始用量が設定され、高用量群では患者の体重に応じて投与 2 週時に増量することにより小児の PAH 患者に対する本薬の安全性及び有効性が評価された。その結果、低用量群及び高用量群の併合において許容可能な安全性及び有効性が示され、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても成人の PAH 患者での試験成績とも齟齬のない結果であったことから（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）、用法・用量の妥当性は概ね示されたと判断する。用量群別の有効性の評価において、6MWD のベースラインからの変化量は、低用量群で高用量群より大きく、本薬の用量と効果の関係が不明瞭であったことから、AMB112529 試験の結果から 8 歳以上の小児の PAH 患者に対する本薬の増量効果が示されたとは言い難い。しかしながら、AMB112529 試験は、有効性について用量間の位置関係が十分に評価可能な試験としては計画されていなかったこと、申請者が考察しているように、用量群間の患者背景の不均衡が用量間の比較に影響した可能性があることから、AMB112529 試験の結果のみから、8 歳以上の小児の PAH 患者では本薬の増量効果が期待できないと結論付けることは妥当でないと判断する。下記の点等も考慮すると、8 歳以上の日本人小児の PAH 患者においても、成人と同様に本薬の増量を選択できる可能性を残すことは可能であり、AMB112529 試験で検討された本薬の用法・用量を用いることが妥当であると判断する。

- 成人と小児で PAH の病態、治療は同様とされ、国内外ともに小児 PAH 患者に対する治療は成人でのガイドラインを参照していること
- 本薬の成人の PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AMB-320/321-C 試験²⁾）と 8 歳以上 18 歳未満の PAH 患者を対象とした AMB112529 試験の成績に大きな違いは認められておらず、臨床推奨用量で投与したときの曝露量も成人と 8 歳以上の小児で同程度であること

以上の用法・用量についての機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 8 歳未満の患者と小児への投与に適した製剤の開発

申請者は、本薬の 8 歳未満の小児の PAH に対する開発状況について、以下のように説明した。幼若ラットを用いた非臨床毒性試験において脳重量低値の所見が認められたことを踏まえ、小児の開発対象から 4 歳未満を除外し、4 歳以上 8 歳未満の患者とする方針について、EMA と協議している。また、当該年齢層を対象とした臨床試験の試験デザイン及び本薬の投与量等の内容についても EMA と協議しており、付随して小児用製剤の要否も検討している。EMA との協議は 20███に合意に達する見込みであり、20███までには臨床試験を開始する予定である。

機構は、以下のように考える。IPAH 又は HPAH、先天性心疾患の外科的修復術後の PAH 等、他の基礎疾患を含めて、小児の PAH 患者は一定数存在し、また、PAH は難治性の疾患であることから、治療の選択肢を増やすことの医療上の必要性は高い。成人の PAH 患者の 5 年生存率が 57%、IPAH 及び HPAH に限定すると 65%程度であることが報告されていることに対し（Chest 2012; 142: 448-56）、小児患者では PAH 全体で 5 年生存率が 74%であり、IPAH 及び HPAH で 75%、先天性心疾患に伴う PAH でも 71%と成人に比して予後が良いことが報告されており（Circulation 2012;125: 113-22）、診断時の肺血行動態

は成人と同等からやや不良であることを踏まえると、小児の PAH 患者が成人よりも肺血管拡張薬への反応性が良好であることが考察されている (Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2017; 33: 297-311)。また、治療を行わない場合の小児の IPAH の予後は成人よりも悪いものの、治療を行った場合には成人よりも治療効果が高いとされている (J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1573-619、Circulation 2009; 119: 2250-94)。さらに、近年の手術成績の向上、医療環境の進歩等により先天性心疾患患者の根治術の低年齢化が進んでいること等も考慮すると、AMB112529 試験では対象とされなかった 8 歳未満の小児、新生児及び乳幼児の PAH 患者も多く存在すると考えられる。なお、小児では息切れや易疲労感等の症状を訴えることが難しい場合もあり、日常生活では疾患に気付かれにくい、本邦においては IPAH/HPAH 患者の約 30%が学校心臓検診の心電図異常により発見されている (日小循誌 2000; 16: 230-7) ため、比較的早期からの治療が可能である。幼若ラットを用いた本薬の非臨床毒性試験で認められた毒性所見を考慮し、対象年齢は慎重に検討する必要があるものの、PAH 治療はほぼ永続的であることから、成人に比してさらに長期間の投与が必要となることも踏まえ、低年齢の小児を対象とした適切な計画の臨床試験を速やかに立案・実施するとともに、低年齢小児が服用可能な剤形の開発についても検討することが適切である。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬の成人の PAH に対する製造販売承認に際して、承認条件として全症例を対象とした使用成績調査の実施が設定された。当該使用成績調査は 2010 年 9 月から 2018 年 12 月まで実施され、調査全体で 3392 例が 769 施設から登録された。小児全体では 113 施設から 695 例が登録され、本申請における対象患者である 8 歳以上の小児は、148 例が登録された。使用成績調査の安全性解析対象 1705 例のうち、小児全体は 259 例、8 歳以上の小児は 80 例であった。8 歳以上の小児における有害事象の発現割合は 41.3% (33/80 例) であり、主な有害事象は心不全 (5 例)、頭痛、気管支炎、胃腸炎、貧血、上気道の炎症及び肝障害 (各 4 例) であった。重篤な有害事象の発現割合は 18.8% (15/80 例) であり、主なものは心不全 (5 例)、肺炎、甲状腺機能亢進症、喀血及び腹水 (各 2 例) であった。副作用の発現割合は 20.0% (16/80 例) であり、主な副作用は頭痛 (3 例)、鼻閉、腹水、悪心及び肝機能異常 (各 2 例) であった。重篤な副作用は腹水 (2 例) であった。使用成績調査で得られた 8 歳以上の小児における有害事象及び副作用の種類は、AMB112529 試験及び AMB114588 試験で報告されたものと同様であり、同一の調査に登録された成人でみられた副作用と比べても、副作用の種類及び発現頻度は同様であり、小児に特有の事象はなかった。

また、使用成績調査に登録された 8 歳以上の小児における本薬の平均 1 日投与量の分布は、表 20 のとおりであった。平均 1 日投与量は申請用法・用量より低い傾向がみられ、また、多くの症例では申請用法・用量よりも低用量から投与が開始されていたが、ほとんどの症例の最大 1 日用量は申請用法・用量の範囲内であり、実臨床での 8 歳以上の小児に対する本薬の使用は、申請用法・用量に概ね準じたものであったと考える。

表 20：使用成績調査における体重別の平均 1 日投与量（安全性解析対象、8 歳以上の小児）

		平均 1 日投与量				合計
		2.5 mg 未満	2.5 mg 以上 5 mg 未満	5 mg 以上 7.5 mg 未満	7.5 mg 以上 10 mg 未満	
体重	20 kg 未満	3 例	5 例	1 例	0 例	9 例
	20 kg 以上 35 kg 未満	12 例	34 例	2 例	2 例	50 例
	35 kg 以上 50 kg 未満	2 例	7 例	4 例	2 例	15 例
	50 kg 以上	0 例	2 例	2 例	2 例	6 例
合計		17 例	48 例	9 例	6 例	80 例

下線部：申請用法・用量の範囲内の症例を含む

さらに、8 歳以上の小児に対する用法・用量が追加された後も、約 95%の小児患者は使用成績調査が実施された施設と同様の専門性の高い医療機関において使用されるものと推測される。

以上より、AMB112529 試験及び AMB114588 試験に組み入れられた日本人小児の症例数は 5 例と限られるものの、本邦における 8 歳以上の小児の PAH 患者に関する本薬の安全性情報は既に十分蓄積され、申請用法・用量に概ね準ずる実臨床での使用実態が確認されたこと、本薬が今後も専門性の高い医療機関で処方されることを考慮すると、8 歳以上の小児に対する用法・用量の追加に際して、承認後に想定される新たな安全性の懸念事項は想定されず、本薬の使用状況は大きく変わることがないと推察され、使用成績調査において集積、評価された小児の安全性情報にも大きな変更は生じないと考える。したがって、現時点で、本申請に係る新たな製造販売後の調査等の実施は不要であり、通常的安全性監視活動で問題ないと考える。

機構は、以下のように考える。国内外の肺高血圧症に関するガイドライン等で小児の PAH 患者に対して本薬を含む肺血管拡張薬の投与が推奨されており、本薬の使用成績調査において 8 歳以上の小児の PAH 患者に投与した際の情報も一定数集積されている。また、AMB112529 試験及び AMB114588 試験からは 8 歳以上の小児で特定の有害事象の発現リスクが上昇するような傾向は認められていない。以上の状況に加え、本申請の承認後も実臨床における本薬の使用状況に大きな変更が生じる可能性は低いとの申請者の説明も考慮すると、8 歳以上の小児に対する本薬の用法・用量の追加に際して、自発報告の収集、文献調査等の通常的安全性監視活動を実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討する必要があるが、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は不要と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 8 歳以上の小児の PAH に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 8 歳以上の小児の PAH における新たな治療の

選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の投与対象、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年2月5日

申請品目

[販売名] ヴォリブリス錠 2.5 mg
[一般名] アンブリセンタン
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和2年7月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 安全性について

臨床試験成績等から小児の PAH 患者で成人よりも安全性の懸念が増大する傾向は示されていないとした機構の判断、及び本薬の処方小児の PAH 治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われるべきであるとした機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。また、専門委員より、本薬の小児を対象とした臨床試験においても成人と同様に多様な有害事象が認められたことから、有害事象発現時に本薬の用量調節や他の治療薬への切替え等、適切な対応を行う上でも、本薬の臨床試験成績を含め適切な情報提供が行われた上で使用されるべきという意見も出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、本剤の添付文書の効能・効果に関連する注意において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮する旨を注意喚起することが適切と判断した（「1.2 効能・効果について」の項参照）。また、本薬の臨床試験成績を含め、医療現場に適切な情報提供を行うよう申請者に求め、申請者は対応すると回答した。

1.2 効能・効果について

8歳以上の小児での PAH における本薬の投与対象を、WHO 機能分類クラス及び基礎疾患によらず全ての PAH 患者とすることは可能であり、WHO 機能分類クラスに関しては、成人と同様にクラスIVについて注意喚起を行うとする申請者の対応は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上及び 1.1 項の議論を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び添付文書の効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

[効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

[効能・効果に関連する注意]

- ・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。
- ・本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
- ・肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。
- ・小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の外科的修復術後の肺動脈性肺高血圧症及び結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。

1.3 用法・用量について

AMB112529 試験において設定された体重区分別の用法・用量で許容可能な安全性及び有効性が示されたとした機構の判断、8歳以上の日本人小児のPAH患者において、成人と同様に本薬の増量を選択できる規定とすることは可能であり、AMB112529 試験で設定された本薬の用法・用量を用いることが妥当であるとした機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。なお、複数の専門委員より、8歳未満の小児を対象とした開発を速やかに進めることが望ましいとの意見に加え、小児のPAH患者には実年齢に対して低体重である症例も多いことから、今後、体重あたりの用量の検討や、小児への投与に適した剤形の製剤開発も望まれるといった意見が出された。

以上の議論及び臨床試験は8歳以上かつ体重20kg以上の小児を対象に実施されたことも考慮し、機構は、本剤の用法・用量、及び添付文書の小児等への投与の項における注意喚起について、以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

成人

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

小児

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

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

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

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

[小児等への投与]

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

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表

21 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断し、それら検討事項を踏まえ、まずは、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することなく、通常 of 医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出することが適切と判断した。

表 21：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 催奇形性 ・ ヘモグロビン／ヘマトクリット減少、貧血 ・ 肝障害 ・ 体液貯留及び体液貯留に関連する心不全 ・ 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 ・ 間質性肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精巣障害／男性不妊症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1、CTD 5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品に該当するものの、本申請は小児に係る新用量の追加に係る申請であること、本剤は成人の肺動脈性肺高血圧症に対して 2010 年 7 月に承認され、本邦において約 10 年の使用経験を有することから、10 年にわたる使用成績に関する調査を実施する必要はないと判断した。そこで、再審査期間は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の

確保等に関する法律第14条の4第1項第1号イの規定に基づき、「6年を超え10年を超えない範囲」として、6年1日と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

[用法及び用量]

成人

通常、成人にはアンブリセンタンとして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ンタン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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AHA/ATS ガイドライン	—	米国心臓学会/米国胸部学会 小児肺高血圧症ガイドライン
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	—	投与後 0 から 24 週までの AUC
AUC _{ss}	—	定常状態時における血漿中濃度-時間曲線下面積
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
BCRP	Breast cancer resistance protein	—
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BSEP	Bile salt export pump	—
CI	Cardiac index	心係数
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max,ss}	Maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
CS	Cresyl Violet	クレシルバイオレット
ESC/ER ガイドライン	—	欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会 肺高血圧治療・診断ガイドライン
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンセドリン受容体拮抗薬
HE	Hematoxylin Eosin	ヘマトキシリン・エオジン
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
ITT	Intent to treat	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LFB	Luxol fast blue	ルクソールファストブルー
LVEDP	Left ventricular end diastolic pressure	左室拡張末期圧
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2	—
6MWD	6-minute walk distance	6 分間歩行距離
NO	Nitric oxide	一酸化窒素

NTCP	Na ⁺ /taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウムタウロコール酸共輸送ポリペプチド
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide	—
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
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
PGI ₂	Prostacyclin	プロスタサイクリン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
■	■	■
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
Q/F	Apparent intercompartmental clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
SD	Sprague-Dawley	—
SOC	System organ class	器官別大分類
V _c /F	Apparent central volume	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V _p /F	Apparent peripheral volume	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WSPH	World Symposia on Pulmonary Hypertension	肺高血圧症ワールド・シンポジウム
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
肺高血圧症治療ガイドライン	—	肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）（日本循環器学会）
本剤	—	ヴォリブリス錠 2.5 mg
本薬	—	アンブリセンタン