ヴォリブリス錠2.5mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に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

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起原又は発見の経緯

アンブリセンタンは、ドイツ [redacted] 社（現：[redacted] 社）により創製されたプロピオン酸系のエンドセリン受容体拮抗薬である。アンブリセンタンは、2 つのエンドセリン受容体サブタイプ（エンドセリン A 及び B 受容体）のうち肺動脈性肺高血圧症（PAH）の病態との関与が大きいと考えられているエンドセリン A 受容体を選択的に阻害し、エンドセリン-1 による血管収縮及び細胞増殖作用を抑制することにより、PAH の臨床症状を改善させると考えられる。

1.5.2. 開発の経緯

1.5.2.1. 本邦における開発の経緯

本邦では、2007 年からグラクソ・スミスクライン株式会社が開発を開始し、成人における PAH に対し、2010 年 7 月 23 日に製造販売承認を取得した。

PAH は患者数がきわめて少なく、進行性かつ予後不良の致死性の疾患であり、かつ、アンブリセンタンは現存する医薬品等又は治療法に比して有用性を示すと考えられたことから、希少疾病用医薬品指定申請を行い、2007 年 5 月 16 日に指定を受けた。

今般、得られた非臨床試験成績及び臨床試験成績等に基づき、8 歳以上の小児 PAH 患者に対する用法・用量の追加を目的に製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1.5.2.2. 規制当局による助言の概略

アンブリセンタンの本邦における 8 歳以上小児 PAH 患者に対する開発戦略に関して助言を得るため、医薬品医療機器総合機構との対面助言を実施した。対面助言における主な助言内容は 2.5.1.5.3.に記載することとし、本項では助言内容とそれに基づく開発計画の概略を記載する。なお、これらの対面助言の議事録を 1.13.2.に添付する。

1.5.2.2.1. 医薬品[redacted]相談（[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

[redacted]（[redacted] 試験）[redacted]及び[redacted]について相談し、[redacted]、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]及び[redacted]・[redacted]及び[redacted]・[redacted]について相談し、[redacted] 試験[redacted]、[redacted]及び[redacted]でき、[redacted]・[redacted]、[redacted]・[redacted]との助言を得た。

これらを受け、[redacted]（[redacted] 試験）[redacted]した。

1.5.2.2.2. 医薬品[redacted]相談（オーファン）（[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

[redacted]及び[redacted]について相談し、[redacted]との助言を得た。

[redacted]について相談し、[redacted]、[redacted]及び[redacted]について、[redacted]との助言を得た。

これらを受け、[redacted]、[redacted]とした。

1.5.3. 海外の開発状況

アンブリセンタンの開発は 1997 年から開始され、米国では Gilead Science 社の承認申請により 2007 年 6 月、欧州では GlaxoSmithKline 社の承認申請により 2008 年 4 月に成人の PAH 治療薬として承認されている。2020 年 7 月現在、アンブリセンタンは 60 ヵ国で承認されている。

アンブリセンタンの小児 PAH に対する開発計画については、1 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象とした[redacted]（[redacted]）を 20[redacted] 年[redacted]月に欧州医薬品庁（EMA）に提出し、20[redacted] 年[redacted]月に EMA の見解（[redacted]）を得た上で、[redacted]こととした。

AMB112529 試験を 2011 年 2 月に開始後、幼若動物（ラット）を用いた非臨床毒性試験において、無呼吸発作に関係する低酸素状態が原因と考えられる脳重量低値が認められたため（2013 年 3 月 14 日に第一報入手、同 3 月 28 日付け海外措置報告済）、20[redacted] 年[redacted]月に被験者の組入れを一時中断した。EMA と協議の上、[redacted]は[redacted]があり、[redacted]となることから、[redacted]（[redacted]）に[redacted]と考えられた。独立データモニタリング委員会（IDMC）による非臨床試験データの詳細な検討及び GSK 社内の諮問・ガバナンス委員会との協議の結果、[redacted]は[redacted]と予測された。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日付の EMA の欧州小児臨床開発委員会（PDCO）との協議結果に基づき、[redacted]、[redacted]、[redacted]又は[redacted]とすることとした。また、AMB112529 試験の長期継続試験の AMB114588 試験については本承認申請時点で実施中であることから、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日にデータカットオフし、中間集計した成績を評価資料とした。

2020 年 7 月現在、アンブリセンタンの小児 PAH 患者に対する承認取得国はない。欧州では、2020 年 4 月、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者に対する適応拡大のため製造販売承認申請を行い現在審査中である。

本承認申請時点で実施中の臨床試験を表 1.5.3-1 に示す。

表 1.5.3-1　　実施中の臨床試験

Phase	試験番号	主な目的	対象患者	状況
IIb	AMB114588	小児 PAH 患者に対するアンブリセンタンの長期安全性の検討	小児 PAH 患者（AMB112529 試験を完了又は中止した被験者）	実施中

1.5.4.　　開発の経緯図

開発の経緯図を図 1.5.4-1 に示す。

なお、起原又は発見の経緯及び開発の経緯等のうち、当該内容が第 2 部に記載できる場合には、第 2 部での当該内容の記載場所を表 1.5.4-1 に示し、第 1 部（5）における記載を省略する。

試験項目／試験番号			国内	海外
非臨床試験	ADME			○
非臨床試験	毒性	生殖発生毒性試験		○
第 IIb 相試験	AMB112529		○	○
第 IIb 相試験	AMB114588		○	○
第 III/IV 相試験	AMB112565		○	○
使用成績調査	LOC114782		○	

a.　本承認申請時点で実施中であることから、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日でデータカットオフし、中間集計した成績を評価資料とした。

図 1.5.4-1　　開発の経緯図

表 1.5.4-1　　第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部（5）に記載を省略した内容	第 2 部での記載場所
肺動脈性肺高血圧症の病態及び治療	2.5.1.1. はじめに 2.5.1.2. 疾患の背景 2.5.1.3. 治療の現状と問題点
アンブリセンタンの概略	2.5.1.1. はじめに 2.5.1.4. アンブリセンタンの特徴及び作用機序
非臨床試験	2.4. 非臨床試験の概括評価
海外の臨床開発計画	2.5.1.5.1. 海外の臨床開発計画
本申請における臨床データパッケージ	2.5.1.5.2. 国内臨床開発計画
治験相談	2.5.1.5.3. 規制当局によるガイダンス及び助言
本剤の有効性、安全性に基づく特長及び有用性	2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

アンブリセンタンは、成人における肺動脈性肺高血圧症患者に対し、米国では 2007 年 6 月、欧州では 2008 年 4 月に承認を取得し、60 ヵ国で承認されている（2020 年 7 月現在）。

本承認申請時点で、アンブリセンタンの小児適応が承認されている国はない。欧州では、8 歳以上 18 歳未満の小児に対する適応拡大のための承認申請を 2020 年 4 月に行い、承認審査中である（2020 年 7 月現在）。

本項では、以下の資料を添付した。2020 年 7 月現在、海外で小児に係る承認を取得している国はないため、海外の添付文書は添付しない 。

1.6.1 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

AMBRISENTAN ORAL TABLETS

Trade Name(s): VOLIBRIS

CONFIDENTIAL AND PROPRIETARY INFORMATION

*2～40頁を削除

1.7. 同種同効品一覧表

本申請は、ヴォリブリス錠 2.5 mg（アンブリセンタン）の 8 歳以上の小児における肺動脈性肺高血圧症に対する用法・用量追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請である。したがって、小児の肺動脈性肺高血圧症の適応を有する同種同効品として、薬理作用を同じとするエンドセリン受容体拮抗薬のトラクリア小児用分散錠 32 mg［ボセンタン水和物］、次いでホスホジエステラーゼ 5 阻害薬のレバチオ錠 20 mg／レバチオ OD フィルム 20 mg／レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg［シルデナフィルクエン酸塩］をヴォリブリス錠 2.5 mg（アンブリセンタン）と対比して、小児適応に対する承認時期が新しい順に表 1.7-1 に示す。また、同種同効品の添付文書を添付する。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表

販　売　名	ヴォリブリス錠 2.5 mg	レバチオ錠 20 mg レバチオ OD フィルム 20 mg レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg	トラクリア小児用分散錠 32 mg
一　般　名	アンブリセンタン	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物
会　社　名	グラクソ・スミスクライン株式会社	ファイザー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症
添付文書改訂日	2019 年 12 月	2019 年 6 月	2020 年 10 月

2019年6月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：錠5年
　　ODフィルム3年
　　ドライシロップ24ヶ月

処方箋医薬品

日本標準商品分類番号
87219

ホスホジエステラーゼ5阻害薬
シルデナフィルクエン酸塩錠
シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム
シルデナフィルクエン酸塩懸濁用ドライシロップ

レバチオ®錠20mg
Revatio® Tablets 20mg

レバチオ®ODフィルム20mg
Revatio® OD Film 20mg

レバチオ®懸濁用ドライシロップ900mg
Revatio® Dry Syrup for Suspension 900mg

	錠	ODフィルム	ドライシロップ
承認番号	22000AMX00022	22900AMX00974	22900AMX00972
販売開始	2008年4月	2018年1月	2018年1月

注意－医師の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。[2.2、10.1参照]

ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者［1.、10.1参照］
2.3 重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh Class C)[9.3.1参照]
2.4 リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、インジナビル、イトラコナゾール、テラプレビル及びコビシスタット含有製剤を投与中の患者［10.1参照］
2.5 アミオダロン塩酸塩（経口剤）を投与中の患者［10.1参照］
2.6 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

〈レバチオ錠〉

有効成分	1錠中 シルデナフィルクエン酸塩 28.09mg （シルデナフィルとして 20mg）
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、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、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン

〈レバチオ OD フィルム〉

有効成分	1フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩 28.09mg （シルデナフィルとして 20mg）
添加剤	クロスポビドン、スクラロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、マクロゴール 400、酸化チタン、三二酸化鉄、*l*-メントール、香料

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

有効成分	1瓶中 シルデナフィルクエン酸塩 1264mg （シルデナフィルとして 900mg）
添加剤	D-ソルビトール、無水クエン酸、スクラロース、クエン酸ナトリウム水和物、キサンタンガム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、香料

3.2 製剤の性状

〈レバチオ錠〉

性状	白色フィルムコート錠

外形			識別コード
上面	下面	側面	
			Pfizer RVT20
直径 6.5mm	厚さ 3.3mm	重量 0.12g	

〈レバチオ OD フィルム〉

色調等	うすい赤色
外形	 表・裏 短辺　16mm 長辺　24mm 厚み　約0.2mm

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

性状	赤色の粒子を含む白色～微赤色の粉末(懸濁して用いるシロップ剤)

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 肺動脈性肺高血圧症に関するWHO機能分類クラスⅠにおける有効性・安全性は確立されていない。
5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心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。
5.4 小児では、小児の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。

6. 用法及び用量

〈レバチオ錠・レバチオODフィルム〉

成人
通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。
1歳以上の小児
体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

成人

通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重8kg以上20kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10mgを1日3回経口投与する。

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。

8.2 めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので、自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。

8.3 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.2参照]

8.4 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.3参照]

8.5 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国市販後有害事象で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者

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。

9.1.2 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

ニトロプルシドナトリウム（NO供与薬）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。

9.1.3 低血圧（血圧＜90/50mmHg）、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者

本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。

9.1.4 網膜色素変性症患者

ホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。

9.1.5 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等）のある患者

本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。

9.1.6 鎌状赤血球貧血の患者

持続勃起症の素因となり得る。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において、プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。

9.1.7 多発性骨髄腫、白血病等の患者

持続勃起症の素因となり得る。

9.1.8 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。このような患者における有効性及び安全性は確立していない。肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。

9.1.9 出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者

本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まることがある。[10.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr＜30mL/min）のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）

投与しないこと。シルデナフィルは主に肝臓で代謝されることから肝硬変等の重度の肝機能障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。[2.3参照]

9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行が報告されている[1)]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体重8kg未満の幼児及び小児を対象とした臨床試験は実施していない。[15.1.4、15.1.5参照]

9.8 高齢者

本剤のクリアランスが低下する。[16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸薬及びNO供与薬 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 [1.、2.2参照]	降圧作用を増強することがある[2~5)]。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する降圧作用が増強する。
リトナビル含有製剤 （ノービア、カレトラ、ヴィキラックス） ダルナビル含有製剤 （プリジスタ、プレジコビックス） インジナビル （クリキシバン） イトラコナゾール （イトリゾール） テラプレビル （テラビック） コビシスタット含有製剤 （スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス） [2.4、16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した[6)]。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
アミオダロン塩酸塩 （アンカロン）（経口剤） [2.5参照]	アミオダロン塩酸塩によるQTc延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある[7)]。
sGC刺激剤 リオシグアト（アデムパス） [2.6参照]	症候性低血圧を起こすことがある[8)]。	リオシグアト投与により細胞内cGMP濃度が増加し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの細胞内濃度が増大し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害薬 （サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等） [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 サキナビル、エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、Cmax及びAUCがそれぞれ1.5~2.6倍及び1.6~3.1倍に増加した[6,9,10)]。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
CYP3A4誘導薬 （デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）	本剤の血漿中濃度が低下する。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン （トラクリア） ［16.7.3参照］	⑴血圧低下作用が増強するおそれがある。 ⑵本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax及びAUCがそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した[11]。	⑴両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 ⑵ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある[4,12]。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
α遮断薬	ドキサゾシン等のα遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある[13]。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
カルペリチド	降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬 （ワルファリン） ［9.1.9参照］	出血（鼻出血等）の危険性が高まることがある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛（30.6%）、めまい	錯感覚	片頭痛、感覚鈍麻、失神
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり	血管障害
胃腸障害	消化不良、腹痛、悪心、下痢	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛、顎痛	頚部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻漏、気管支炎、上気道感染
眼障害		色視症（青視症、黄視症など）、霧視、結膜充血、眼充血、視覚障害、白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、不整脈、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液及びリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT増加、AST増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康被験者に800mgまで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200mg投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈レバチオ錠〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈レバチオODフィルム〉

14.1.2 アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導すること。

14.1.3 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.1.4 ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.2.1 調製方法

本剤の容器に水60mLを加えて振り混ぜた後、さらに水30mLを加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1瓶について90mLの水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして10mg/mLの溶液112mLとなる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。

14.2.2 投与時

調製後のシロップ剤を約10秒間振とう後、正確に1回量を量りとること。

14.2.3 保存時

調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から30日以内に使用し、残液及び容器は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。

15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬に関する市販後調査では、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子［年齢（50歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等］を有していた。

外国において、NAIONを発現した45歳以上の男性（肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く）を対象として実施された自己対照研究では、PDE5阻害薬の投与から半減期（$t_{1/2}$）の5倍の期間内（シルデナフィルの場合約1日以内に相当）は、NAION発現リスクが約2倍になることが報告されている[14]。［8.3参照］

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含むPDE5阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。[8.4参照]

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。[9.7参照]

15.1.5 小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。[9.7、17.1.5参照]

15.1.6 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの経口1ヵ月毒性試験では45及び200mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験（6ヵ月、12ヵ月）の最高用量50mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

15.2.2 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

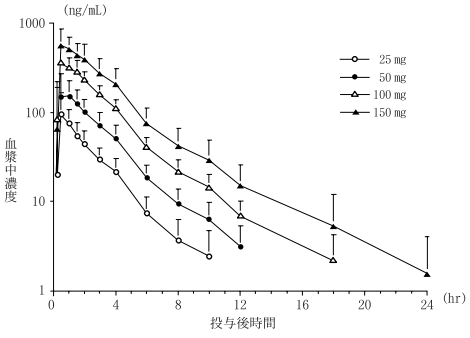
健康成人20名にシルデナフィル25、50、100及び150mg[注)]を単回経口投与した時のC_{max}はそれぞれ105、192、425及び674ng/mLであった。0時間から最終濃度測定時間（t）までのAUC（AUC_t）はそれぞれ231、504、1148及び1977ng・hr/mLであり、投与量に比例して増加した。血漿中のシルデナフィルは終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）3.23～3.31時間で速やかに消失した[15]（表1及び図1）。

表1　シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	Tmax（hr）	Cmax（ng/mL）	AUC_t（ng・hr/mL）	AUC_∞（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
25	0.8±0.6	105± 62	231±103	－	－
50	0.9±0.4	192±102	504±202	－	－
100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

算術平均値±標準偏差（n＝20）
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_t：0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_∞：0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$t_{1/2}$：消失半減期

図1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



16.1.2 反復投与

健康成人9又は10名にシルデナフィル25、50及び75mg[注)]を1日3回10日間反復経口投与したところ、投与後1.3時間付近でC_{max}に到達した。10日目における25、50及び75mg投与量群のC_{max}はそれぞれ155、327及び535ng/mL、0時間から8時間までのAUC（AUC_8）はそれぞれ438、1032及び1837ng・hr/mLであった。シルデナフィルは反復投与後3日以内に定常状態に達した[16]（外国人データ）。

成人肺動脈性肺高血圧症患者9名にシルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、T_{max}、AUC_8、定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）及びトラフ濃度の平均値はそれぞれ164.9ng/mL、1.1時間、545.1ng・hr/mL、68.1ng/mL及び19.6ng/mLであった[17]。

体重20kg以下の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル10mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、AUC_8、$C_{ss,av}$及びトラフ濃度の平均値は、219.0ng/mL、395.3ng・hr/mL、49.4ng/mL及び8.0ng/mLであり、T_{max}の中央値は1.0時間であった[18]。また、体重20kg超の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、AUC_8、$C_{ss,av}$及びトラフ濃度の平均値は、114.3ng/mL、357.3ng・hr/mL、44.6ng/mL及び18.6ng/mLであり、T_{max}の中央値は1.0時間であった[18]。

16.1.3 生物学的同等性

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人42名に、クロスオーバー法によりドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mg及びレバチオ錠20mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。本試験の結果から、ドライシロップ剤（シルデナフィルとして20mg）はレバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された[19]（外国人データ）。

図2　レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

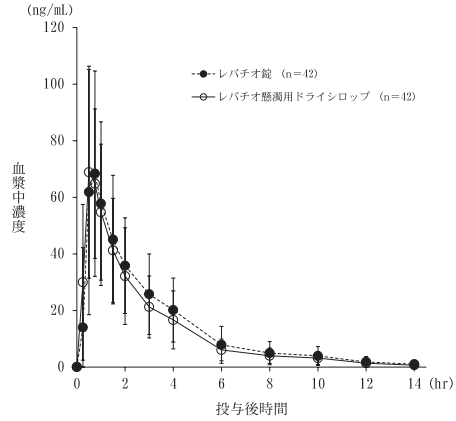


表2　レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax（ng/mL）	AUC_t（ng・hr/mL）	Tmax[a)]（hr）	$t_{1/2}$（hr）
レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）	78.9±35.1	178±86	0.50（0.25-1.50）	2.46±0.41
レバチオ錠20mg	82.3±35.9	197±91	0.75（0.25-6.03）	2.51±0.46

a）Tmaxは中央値（範囲）、その他のパラメータは算術平均値±標準偏差（n＝42）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_t：0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$：消失半減期

〈レバチオODフィルム〉

健康成人男性40又は93名に、クロスオーバー法によりレバチオODフィルム20mg（水なし又は水で服用）及びレバチオ錠20mg（水で服用）をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。レバチオODフィルム20mgは、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、レバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された[20]。

(1) 水なしで服用

図3　レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

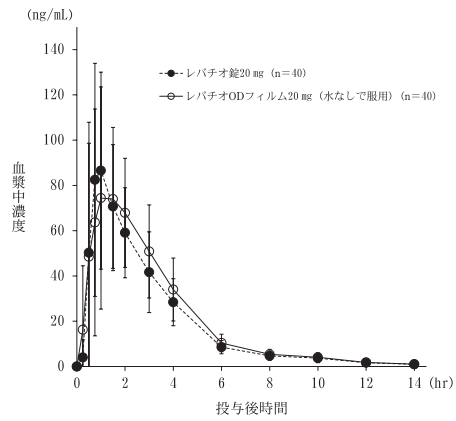


表3　レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ODフィルム20mg（水なしで服用）	103±40	294±91	1.5±0.9	2.24±0.43
レバチオ錠20mg（水で服用）	106±47	269±83	1.3±0.8	2.33±0.59

算術平均値±標準偏差（n＝40）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_{14}：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$　：消失半減期

(2) 水で服用

図4　レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

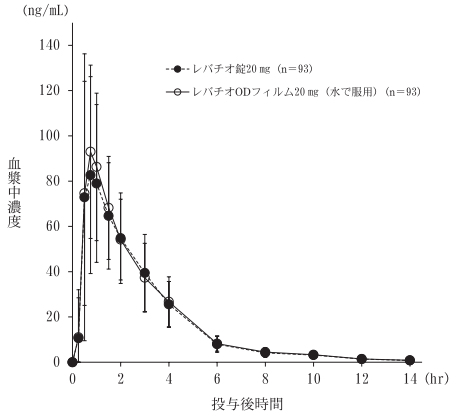


表4　レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ODフィルム20mg（水で服用）	106±41	265±83	0.9±0.5	2.22±0.57
レバチオ錠20mg（水で服用）	104±49	256±83	1.0±0.7	2.14±0.47

算術平均値±標準偏差（n＝93）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_{14}：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$　：消失半減期

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人12名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口又は静脈内投与したところ、経口投与後のシルデナフィルのバイオアベイラビリティは41%であった[21]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

〈レバチオ錠〉

健康成人16名にシルデナフィル50mg[注)]を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}の平均値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び1.2時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少し、T_{max}が1.8時間延長することが認められた。C_{max}の平均値は食後投与で149ng/mL、空腹時投与で255ng/mLであり、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ697.5及び806.2ng・hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_{∞}は空腹時に比べてそれぞれ42%及び14%有意に減少した[22]。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人12名にドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mgを食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}の中央値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び0.5時間であり、食後投与により吸収速度が減少し、T_{max}が2.5時間延長した。C_{max}の平均値は食後投与で48.0ng/mL、空腹時投与で103.8ng/mLであり、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ282.2及び254.6ng・hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_{∞}は空腹時に比べてそれぞれ53%減少及び11%増加した[23]（外国人データ）。

16.3 分布

平衡透析法による*in vitro*試験において、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は、0.01～10.0μg/mLの濃度範囲で96.2～96.5%であり、濃度によらず一定値を示した[24]。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した[25]。

16.4 代謝

シルデナフィルは主として肝臓で代謝され、その主要代謝物N-脱メチル体の生成速度はCYP3A4が最も速く、次いでCYP2C9であった[26]。［10.参照］

16.5 排泄

16.5.1 健康成人6名にシルデナフィル10、25、50、75、100及び150mg[注)]を単回経口投与した時の投与後48時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、0.3～0.6%とわずかであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した[27]。

16.5.2 健康成人6名にシルデナフィル50又は100mg[注)]を1日1回7日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体の24時間毎の尿中排泄率は0.2～0.9%の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった[28]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者8名及び腎機能障害患者16名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度（クレアチニンクリアランス：C_{cr}＝50～80mL/min）及び中等度（C_{cr}＝30～49mL/min）の腎機能障害患者では血漿中シルデナフィルのC_{max}及びAUC_{∞}は健康被験者における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者（C_{cr}＜30mL/min）ではC_{max}及びAUC_{∞}ともに健康被験者に比べて約2倍高い値を示した[29]（外国人データ）。［9.2.1参照］

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者12名及び肝機能障害患者12名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口投与した時のシルデナフィルのC_{max}及びAUC_{∞}の平均値は健康被験者と比較して、それぞれ約47%及び85%増加し、シルデナフィルの経口クリアランスは46%低下した[29]（外国人データ）。［9.3.2参照］

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65歳以上）15名及び健康若年者（18～45歳）15名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口投与した時のT_{max}は、高齢者及び若年者でそれぞれ1.2及び1.1時間となりほぼ同様であった。C_{max}は高齢者で302.5ng/mL、若年者で178.2ng/mLであり、高齢者は若年者より60～70%高い値を示した。AUC_{∞}は高齢者及び若年者でそれぞれ1077.0及び586.0ng・hr/mLとなり、高齢者が若年者の約2倍高い値を示した。$t_{1/2}$は高齢者で3.8時間、若年者で2.6時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが48%低下した[29]（外国人データ）。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル（強力なCYP3A4阻害薬）

健康成人において、リトナビル500mg（1日2回）の反復投与時に、シルデナフィル100mg[注)]を単回併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した[6]（外国人データ）。［10.1参照］

16.7.2 サキナビル、エリスロマイシン及びシメチジン（CYP3A4阻害薬）

健康成人において、サキナビル1200mg（1日3回）又はエリスロマイシン500mg（1日2回）の反復投与時にシルデナフィル100mg[注)]を、またシメチジン800mg（1日1回）の反復投与時にシルデナフィル50mg[注)]を単回併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ1.5～2.6倍及び1.6～3.1倍に増加した[6,9,10]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ボセンタン（CYP3A4及びCYP2C9誘導薬）

(1) 健康成人において、シルデナフィル80mg（1日3回）[注)]及びボセンタン125mg（1日2回）を反復併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した。また、ボセンタンのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ1.4倍及び1.5倍に増加した[11]（外国人データ）。［10.2参照］

(2) 成人肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィル20mg（1日3回）とボセンタン62.5～125mg（1日2回）を併用投与した時、ポピュレーションPK解析から得られたボセンタン併用投与時のシルデナフィルの$C_{ss,av}$は、シルデナフィル単独投与時と比較して0.27倍に減少した。一方、シルデナフィル20mg（1日3回）との併用投与時のボセンタンの$C_{ss,av}$は、ボセンタン単独投与時と比較して1.2倍に増加した[30]（外国人データ）。［10.2参照］

注）本剤の承認用法用量は、成人には1回20mgを1日3回経口投与、1歳以上の小児には、体重8kg以上20kg以下の場合：1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤20mgを1日3回、12週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝21）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが7例、クラスⅢが14例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が6例、家族性肺動脈性肺高血圧症が5例、各種基礎疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が10例であった。運動耐容能の評価項目である6分間歩行距離は、投与12週後において投与開始前より平均で84.2m延長した（n＝20）。なお、投与8週後においても6分間歩行距離は、投与12週後と同程度の改善に達していた（n＝19）。また、平均肺動脈圧は、投与12週後において投与開始前より平均で4.7mmHg低下した（n＝20）。その他の血行動態パラメータも以下のとおりであった[17]（表1）。

表1　投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値	（95%信頼区間）
6分間歩行距離（m）	84.2	（49.1,119.2）
平均肺動脈圧（mmHg）	−4.7	（−8.5,−0.8）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	−382.00	（−612.17,−151.83）
心拍出量（L/min）	0.556	（0.088,1.024）
平均全身動脈圧（mmHg）	−0.9	（−6.9,5.2）
心拍数（beats/min）	−4.14	（−7.62,−0.65）

本剤を投与された患者44例のうち25例に副作用が発現し、発現率は56.8%であった。主な副作用は頭痛（22.7%）、潮紅（18.2%）、鼻出血（6.8%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の修復術後の肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤20（n＝69）、40（n＝67）及び80mg（n＝71）1日3回投与における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（プラセボ群；n＝70）。運動耐容能の指標である6分間歩行距離での投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n＝67）で41.3mの増加、プラセボ投与群（n＝66）で3.7mの減少であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した（p＜0.0001）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n＝65）で2.1mmHgの低下、プラセボ投与群（n＝65）で0.6mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p＝0.021）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった[31,32]（表2）。

表2　投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル20mgTID群
6分間歩行距離（m）	−3.7（−16.7,9.3）	41.3（27.9,54.6）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.6（−0.8,2.0）	−2.1（−4.3,0.0）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	113.2（−99.9,326.2）	−220.4（−381.5,−59.2）
心拍出量（L/min）	−0.08（−0.37,0.21）	0.39（0.09,0.68）
平均全身動脈圧（mmHg）	−3.1（−6.2,−0.1）	−2.6（−5.1,−0.1）
心拍数（beats/min）	−1.3（−4.1,1.4）	−3.7（−5.9,−1.4）

本剤投与群の安全性評価対象207例のうち、123例（59.4%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛73例（35.3%）、潮紅22例（10.6%）、消化不良17例（8.2%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（エポプロステノールとの併用投与）

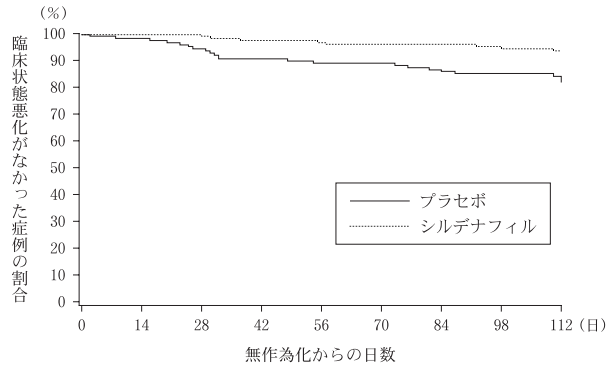
エポプロステノールによる治療が行われている肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、シルデナフィル群の患者は、シルデナフィル20mg 1日3回投与で4週間、その後40mgに増量して4週間、さらに80mgに増量して8週間の投与を行った。忍容性に問題があった場合には、試験中に1回のみ減量できることとした。投与開始16週後におけるシルデナフィルの用量は、20（n＝12）、40（n＝21）及び80mg（n＝101）1日3回投与であった（プラセボ群；n＝131）。投与前から投与16週後までの6分間歩行距離の平均変化は、シルデナフィル群（n＝131）で30.1m増加、プラセボ群（n＝119）で4.1m増加であり、シルデナフィル群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に増加した（p＝0.0009）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後の平均変化は、シルデナフィル群（n＝117）で3.6mmHgの低下、プラセボ群（n＝102）で0.2mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p＝0.00003）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった（表3）。臨床状態の悪化（死亡、肺移植、肺高血圧による入院、エポプロステノールの用量変更及びボセンタン療法の導入）までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意（p＝0.0074）に長かった[33]（図1）。

表3　投与開始前から投与16週後の変化（運動耐容能及び血行動態）[a)]

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル群[a)]
6分間歩行距離（m）	4.1（−6.5,14.7）	30.1（19.2,41.0）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.2（−1.0,1.3）	−3.6（−5.0,−2.3）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	7.9（−61.4,77.2）	−296.0（−390.8,−201.3）
心拍出量（L/min）	−0.12（−0.33,0.09）	0.75（0.48,1.02）
平均全身動脈圧（mmHg）	−1.5（−3.7,0.7）	−4.0（−5.9,−2.1）
心拍数（beats/min）	0.8（−1.1,2.7）	−2.8（−4.7,−0.8）

a）シルデナフィル群（20、40及び80mg 1日3回投与）による結果であり、未承認の用法・用量を含む

図1　臨床状態悪化までの期間のKaplan−Meier曲線



本剤投与群の安全性評価対象134例のうち、92例（68.7%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛64例（47.8%）、潮紅23例（17.2%）、悪心18例（13.4%）等であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤10mg（体重20kg以下）／20mg（体重20kg超）を1日3回、16週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝6）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅠが2例、クラスⅡが3例、クラスⅢが1例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が5例、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が1例であった。有効性の評価項目である肺血管抵抗係数の各症例の成績は表4のとおりであり、投与開始前から投与16週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、−145.76±602.56dyne・sec/cm^5/m^{2}であった（n＝5）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、−0.6±18.61mmHgであった（n＝5）。その他の血行動態パラメータは表5のとおりであった[18)]。

表4　投与開始前から投与16週後／中止時までの肺血管抵抗係数の変化

投与量	年齢（歳）	肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）		
		投与開始前	16週後／中止時	変化量
10mg 1日3回（体重20kg以下）	4	336.8	585.6	248.8
	1.6	871.2	204.8	−666.4
	1.7	1456.8	−	−
20mg 1日3回（体重20kg超）	14	2681.6	3268.8	587.2
	10	1033.6	974.4	−59.2
	10	2532	1692.8	−839.2

−：評価せず

表5　投与開始前から投与16週後／中止時までの変化（血行動態及びBNP、NT pro−BNP）

	平均値±標準偏差
BNP（pg/mL）	40.93±247.711（n＝6）
NT pro−BNP（pg/mL）	−73.07±1398.397（n＝6）
心拍出量（L/min）	0.348±0.8023（n＝5）
平均全身動脈圧（mmHg）	−2.6±15.69（n＝5）
心拍数（beats/min）	8.0±16.17（n＝5）

本剤を投与された患者6例のうち3例に副作用が発現し、主な副作用は頭痛2例、鼻出血2例であった。

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、先天性心疾患もしくは結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤の低用量（n＝42）、中用量（n＝56）及び高用量（n＝77）1日3回投与（表6）における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（本剤の投与量は体重により決定、プラセボ群；n＝60）。心肺運動負荷試験の指標である最大酸素摂取量での投与開始前から投与16週後までの変化率の平均値±標準偏差は、本剤の全用量併合群（n＝77）で10.24±18.39%、プラセボ投与群（n＝29）で0.53±15.91%であり、本剤の全用量併合群とプラセボ投与群との間に有意差は認められなかった〔p＝0.056、投与群を因子とし、臨床分類（原発性PAH、続発性PAH）、体重（8kg以上45kg以下、45kg超）、ベースラインの最大酸素摂取量を共変量とした共分散分析モデルにおいて対比（低用量群、中用量群、高用量群、プラセボ群について、1/3、1/3、1/3、−1）を用いた検定〕。また、本剤中用量群（n＝26）では13.40±19.50%であった。平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後までの変化量の平均値±標準偏差は、本剤中用量群（n＝55）で−3.9±12.0mmHg、プラセボ投与群（n＝56）で−0.4±15.9mmHgであった。その他の血行動態パラメータは表7のとおりであった[34)]。

表6　国際共同試験における各投与群の本剤の1回投与量[b)]

体重	低用量	中用量	高用量
8kg以上20kg以下	該当なし	10mg	20mg
20kg超45kg以下	10mg	20mg	40mg
45kg超	10mg	40mg	80mg

b）承認された小児に対する用法･用量は､1歳以上の小児には､体重8kg以上20kg以下の場合:1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である

表7　投与開始前から投与16週後までの変化（血行動態）

	平均値±標準偏差（例数）	
	プラセボ群	シルデナフィル中用量群
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	72±512（n=52）	−264±960（n=51）
心拍出量（L/min）	−0.42±1.82（n=55）	0.16±1.32（n=51）
平均全身動脈圧（mmHg）	1.30±12.13（n=55）	0.08±10.75（n=54）
心拍数（beats/min）	0.82±16.00（n=56）	1.95±18.48（n=55）

プラセボ対照二重盲検比較試験（先行試験）で本剤又はプラセボが投与された234例のうち220例が長期継続試験に参加した。先行試験でプラセボが投与された患者は､先行試験と同一の用量規定に従い（表6)､本剤の低用量、中用量又は高用量のいずれかに割り付けられた。先行試験及び長期継続試験（投与期間：先行試験開始時から約4.7年（中央値））を通して、42例で死亡が認められた。独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35例〔低用量群5/55例（9%)、中用量群10/74例（14%)、高用量群20/100例（20%)〕に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量（体重20kg超の患者には20mg 1日3回、体重20kg以下の患者には10mg 1日3回）まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された[35)]。[15.1.5参照]

本剤投与群のうち、主な副作用は、頭痛36/229例（15.7%)、嘔吐15/229例（6.6%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

肺血管平滑筋においてcGMP分解酵素であるPDE5を選択的に阻害することで、cGMP量を増加させ血管弛緩作用を発現する[36,37)]。

18.2 ホスホジエステラーゼ5（PDE5）に対する作用

ヒト伏在静脈のPDE5に対して選択的阻害作用を示した（IC_{50}値：4.0nmol/L）[38)]。

18.3 肺高血圧症モデルに対する作用

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧の上昇を抑制した。このとき全身血圧はほとんど変化しなかった[39)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シルデナフィルクエン酸塩（Sildenafil Citrate）

化学名：1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate

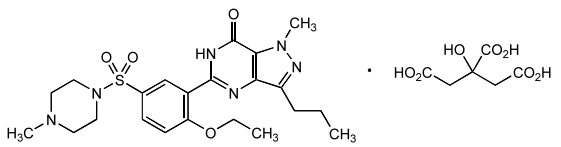
分子式：$C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

分子量：666.70

性状：シルデナフィルクエン酸塩は白色の結晶性の粉末である。

N,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリル､エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈小児〉

21.2 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。

22．包装

〈レバチオ錠20mg〉

90錠［15錠（PTP）×6］

〈レバチオODフィルム20mg〉

30枚（1枚×30）

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg〉

1瓶

23．主要文献

1）Wollein U, et al.：J Pharm Biomed Anal. 2016；120：100105 [L20160216115]
2）社内資料：トリニトログリセリンとの薬物相互作用の検討 [L19990201049]
3）社内資料：一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用の検討 [L19990201040]
4）Webb DJ, et al.：Am J Cardiol. 1999;83（5A）:21-28 [L19990405046]
5）Webb DJ, et al.：J Am Coll Cardiol. 2000;36(1):25-31 [L20000707014]
6）Muirhead GJ, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2000；50（2）：99-107 [L20000829008]
7）Morganroth J, et al.：Am J Cardiol. 2004；93（11）：1378-1383 [L20040705112]
8）Galie N, et al.：Eur Respir J. 2015;45（5）:1314-1322 [L20150511100]
9）Muirhead GJ, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：37S-43S [L20020509215]
10）Wilner K, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：31S-36S [L20020509216]
11）Burgess G, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2008；64（1）：43-50 [L20080117051]
12）社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用の検討 [L19990201042]
13）社内資料：ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.2.1.3（7）） [L20071203018]
14）Campbell UB, et al.：JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE. 2015；12（1）：139-151 [L20150126059]
15）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験―用量相関性に関する検討 [L19990201025]
16）社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.1） [L20071203019]
17）社内資料：日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.6（A1481252）） [L20071203022]
18）社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（承認年月日：2017.09.27、CTD2.7.1、2.7.2、2.7.3、2.7.4、2.7.6） [L20170628005]
19）社内資料：生物学的同等性試験（ドライシロップ）（承認年月日：2017.09.27、CTD2.7.1.2.1、2.7.6.2） [L20170628006]
20）社内資料：生物学的同等性試験（ODフィルム）（承認年月日：2017.09.27、CTD2.7.1.2.2） [L20170628003]
21）Nichols DJ, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：5S-12S [L20020509219]
22）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験―食事の影響に関する検討 [L19990201036]
23）社内資料：外国人健康成人を対象とした単回投与試験―食事の影響に関する検討（ドライシロップ）（承認年月日：2017.09.29、CTD2.7.6.1） [L20170628004]
24）社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.2） [L20071203020]
25）社内資料：シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及びα1-酸性糖蛋白への結合（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.2） [L20071203021]
26）Hyland R, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2001；51（3）：239-248 [L20010517023]
27）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.4） [L19990201022]
28）社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.4） [L19990201024]
29）Muirhead GJ, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：21S-30S [L20020509217]
30）社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンとの薬物相互作用の検討 [L20150213023]
31）Galiè N, et al.：N Engl J Med. 2005；353（20）：2148-2157 [L20051118009]
32）社内資料：外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.2.1.2、2.7.3.3.2.2） [L20071203023]
33）社内資料：外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたエポプロステノールとの併用投与試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.5.4.4、2.7.4.2.1.2.3、2.7.4.2.1.3.2） [L20071203025]
34）社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（第Ⅲ相試験）（承認年月日：2017.09.27、CTD2.7.6.6） [L20170628007]

35）社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（長期継続試験）（承認年月日：2017.09.27、CTD2.7.6.7）［L20170628008］
36）Ballard SA, et al. : J Urol. 1998；159（6）：2164 ［L19980818045］
37）社内資料：ヒトPDEアイソザイム選択性（承認年月日：2008.01.25、CTD 2.4.2.2）［L20071203027］
38）社内資料：ヒト血管組織から分離したPDEに対する阻害作用（承認年月日：2008.01.25、CTD2.6.2.2.1）［L20071213031］
39）社内資料：麻酔イヌ肺高血圧症モデルに対する作用（承認年月日：2008.01.25、CTD2.6.2.2.2）［L20071203026］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

25．保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。

25.2 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

BN
14040108
※※2020年10月改訂（下線部分）（第5版）
※2020年 7月改訂
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

劇薬
処方箋医薬品*

トラクリア®小児用分散錠32mg

Tracleer® 32mg dispersible tablets for pediatric
ボセンタン水和物分散錠

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX01006000
薬価収載	2015年11月
販売開始	2016年 1月
国際誕生	2001年11月

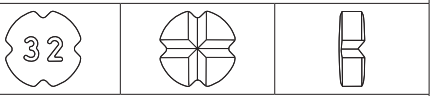
【警　　告】

本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。
［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
2）中等度あるいは重度の肝障害のある患者［肝障害を増悪させるおそれがある］
3）シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
4）グリベンクラミドを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
5）本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

※※【組 成・性 状】

販売名	トラクリア小児用分散錠32mg
成分・含量	1錠中ボセンタン32mg （ボセンタン水和物として33.045mg）
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酒石酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、プロピレングリコール、バニリン、トコフェロール
性状	表面に十字の割線を有する白色～淡黄色の素錠
外形	
識別コード	32
大きさ（約）	長径：10mm、厚さ：3.4mm、質量：290mg

【効 能・効 果】

肺動脈性肺高血圧症

《効能・効果に関連する使用上の注意》
1. 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心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及び安全性は確立していない。
2. 小児の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。
3. 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。

【用 法・用 量】

通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は1回120mg、1日240mgとする。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1. 1歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与中に、AST（GOT）又はALT（GPT）値が基準値上限の3倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。

AST（GOT）/ ALT（GPT）値	投与法と肝機能検査の実施時期
＞3及び≦5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。
＞5及び≦8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。
＞8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。

ULN：基準値上限
＊：再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT値は3日以内に確認し、2週間後に再度確認後、上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。

3. AST、ALT値の上昇が肝障害の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状（関節痛、筋痛、発熱）などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の2倍以上の場合は投与を中止すること。
4. 本剤とボセンタン水和物普通錠は生物学的に同等ではなく、本剤はボセンタン水和物普通錠と比較してバイオアベイラビリティが低いため、互換使用を行わないこと（本剤64mgのボセンタン水和物普通錠62.5mgに対するC_{max}比及びAUC比の平均値はそれぞれ0.82及び0.87）［「薬物動態」の項参照］。
5. ボセンタン水和物普通錠から本剤への切り替えや本剤からボセンタン水和物普通錠への切り替えを行う場合、曝露量が変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1）投与開始前のAST（GOT）、ALT（GPT）値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者［肝機能障害を増悪させるおそれがある］
2）低血圧の患者［血圧を一層低下させるおそれがある］
3）ワルファリンを投与中の患者［本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ずINR値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切なINR値になるまでは2週に1回の検査が望ましい。「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］
4）フェニルケトン尿症の患者［症状を増悪させるおそれがある。本剤は1錠中3.7mgのアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する。］

2. 重要な基本的注意

1）妊娠可能な女性においては、避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。［「禁忌」、「相互作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

2) 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照]

3) 副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬(ワルファリンなど)の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[「慎重投与」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]

4) 本剤の投与を少なくとも8週間行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。

5) 本剤の投与によりヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるので、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。

6) 本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。

7) 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者に本剤を投与する場合、体液貯留の徴候(例えば体重の増加)に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。

3. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP2C9、CYP3A4)で代謝される。主にCYP2C9、CYP3A4で代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で本剤はCYP2C9、CYP3A4の誘導物質であり、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤の血中濃度が低下することがある。また、*in vitro*試験において本剤はCYP2C19に誘導作用を示しており、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。

1) 併用禁忌(併用しないこと)

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(サンディミュン、ネオーラル)、タクロリムス(プログラフ)	(1) 本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2) 本剤との併用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	(1) シクロスポリンのCYP3A4活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主にCYP3A4で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2) 本剤のCYP3A4誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。
グリベンクラミド(オイグルコン、ダオニール)	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が2倍に増加した。	本剤との併用により、胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。 一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの上昇をもたらす可能性がある。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。 そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール*、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
HMG-CoA還元酵素阻害薬(シンバスタチン等)	本剤との併用により、シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。 また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。 そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
Ca拮抗薬	(1) 本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2) 本剤との併用により、Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1) 両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ(セントジョーンズワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン系薬物（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）	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。
PDE5阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル、タダラフィル）	(1) 本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2) 本剤との併用により、PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3) 本剤との併用により、シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1) 両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3) 本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬（リトナビル等）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

＊経口剤、注射剤は国内未発売

4. 副作用

国内の小児肺動脈性肺高血圧症患者（1～13歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例6例中1例（16.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。

海外の小児肺動脈性肺高血圧症患者（0～11歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例100例中23例（23.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉4例（4.0%）、腹痛4例（4.0%）、胸痛3例（3.0%）、潮紅3例（3.0%）、頭痛3例（3.0%）であった（申請時）。

1）重大な副作用

（1）重篤な肝機能障害（1.3%[注1)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。［「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］

（2）汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（頻度不明[注2)]）：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少）があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。［「重要な基本的注意」の項参照］

（3）心不全、うっ血性心不全（頻度不明[注2)]）：心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用（国内及び海外データ）

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量及び投与中止など適切な処置をとること。

	10%以上[注1)]	10%未満[注1)]	頻度不明[注2)]
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GT（GTP）上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	Al-P上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
代謝及び栄養障害			体液貯留

注1）成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内及び海外臨床試験成績より算出した。

注2）自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。

5. 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。［動物実験で催奇形性が報告されている］

2）授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない］

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児及び新生児に対する使用経験がない］

7. 過量投与

過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。

8. 適用上の注意

1）薬剤交付時

(1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている］

(2) 本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されているため、PTPシートから取り出す際には、裏面の目印箇所から保護フィルムを剥がした後、ゆっくりと指の腹で錠剤を押し出すようにして取り出すよう指導すること。

2）分割後

本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、3ヵ月以内に使用すること。

3）服用時

スプーン等に少量の水（錠剤を覆う程度の量）を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーン等に再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。本剤の分散には、水以外を使用しないこと。

9. その他の注意

1）エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。

2）海外において、ボセンタン水和物普通錠の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

【薬 物 動 態】

1. 血漿中濃度

1) 単回投与(外国人成人データ)[1)]

健康成人16例に本剤64mg(32mg錠を2錠)又はボセンタン水和物普通錠62.5mgを空腹時に単回経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。また、本剤の薬物動態パラメータのボセンタン水和物普通錠に対する幾何平均比は、C_{max}では0.82(90%信頼区間:0.65～1.04)、$AUC_{0-\infty}$では0.87(90%信頼区間:0.78～0.97)であり、生物学的同等性の基準範囲(90%信頼区間:0.8～1.25)から外れていた。

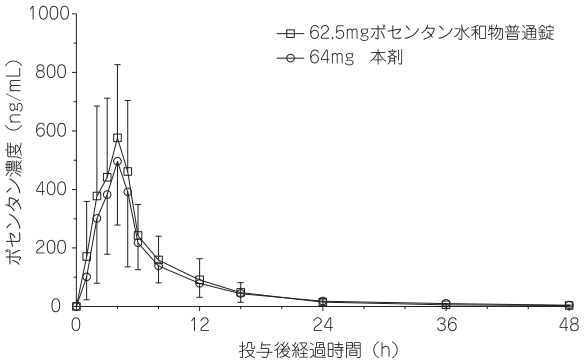


図 健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの血漿中濃度推移(平均±SD, n=16)

表 健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
64mg (本剤)	16	496 (395, 623)	4.0 (3.0-5.0)	3118 (2524, 3852)	9.3 (7.4, 11.5)
62.5mg (普通錠)	16	592 (453, 774)	4.0 (2.0-5.0)	3494 (2809, 4345)	8.3 (6.5, 10.4)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

2) 反復投与(日本人小児データ)[2)]

小児肺動脈性肺高血圧症患者5例に本剤を1回2mg/kg、1日2回12週間反復経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

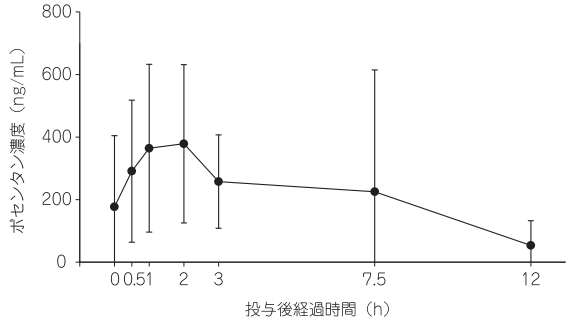


図 小児肺動脈性肺高血圧症患者の血漿中濃度推移(平均±SD, n=5)

表 小児肺動脈性肺高血圧症患者の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng・h/mL)	t_{max} (h)
2mg/kg 1日2回	5	493.75 (187.4-1301.1)	2299.74 (886.9-5963.2)	2.00 (1.0-7.5)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)
全血中のボセンタン濃度をヘマトクリット値で補正し、血漿中ボセンタン濃度を算出した。

2. 代謝・排泄(外国人データ)[3)]

健康成人4例に^{14}C-ボセンタン経口用懸濁液500mgを単回経口投与した時、尿及び糞中の回収率は平均97%で、投与量の90%以上が糞中に排泄され、3%が尿中への排泄であった。

3. 蛋白結合率[4)]

ボセンタンの平衡透析法による*in vitro*における血漿蛋白との結合率(n=8)は、0.214～21.9μg/mLの濃度範囲で約98%であった。

4. 肝機能障害患者における体内動態(外国人データ)[5)]

成人肝機能障害患者(Child-Pugh分類でA)8例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を単回又は反復経口投与した時の薬物動態を健康成人と比較したが、体内動態に差はみられなかった。なお、忍容性は良好であった。

5. 腎機能障害患者における体内動態(外国人データ)[6)]

成人重度腎機能障害患者(15<クレアチニンクリアランス≦30mL/min)8例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した。両群ともに投与後約4時間でC_{max}に達した。ボセンタンのC_{max}は、健康成人に比し重度腎機能障害患者で約37%低かったが、$AUC_{0-\infty}$は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった。

6. 食事の影響(外国人データ)[7)]

健康成人16例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を空腹時又は食後に単回経口投与した時、空腹時に比べ食後投与時の$AUC_{0-\infty}$、C_{max}はそれぞれ10%、22%上昇したが、臨床的影響はないと考えられた。

7. 薬物相互作用(外国人データ)

1) シクロスポリン[8)]

健康成人にボセンタン500mg含有懸濁液を1日2回7.5日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が200～250ng/mLで安定するように1日2回7.0日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投与後のボセンタンのトラフ濃度は約30倍、定常状態では約3～4倍に上昇した(各n=8)。また、シクロスポリンのAUC_{0-12}はシクロスポリン単独投与時(n=9)と比較してボセンタン併用時(n=8)には平均49%減少した。

2) グリベンクラミド[9)]

健康成人12例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を1日2回9.5日間反復投与し、6～10日目の4.5日間についてグリベンクラミドとして2.5mgを1日2回で併用投与した時、グリベンクラミドのC_{max}及びAUC_{0-12}は単独投与時に比較してそれぞれ22%及び40%有意に減少した。また、ボセンタンのC_{max}、AUC_{0-12}は単独投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した。

3) ワルファリン[10)]

健康成人12例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして500mg)又はプラセボを1日2回10日間投与し、6日目の朝のみ、ワルファリン26mgを単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して(ボセンタン併用時は)R-ワルファリンとS-ワルファリンの$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ平均38%及び29%減少した。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用14例中1例にINR値の低下が認められ、本剤中止時にINR値の上昇が認められた。

4) ケトコナゾール[11)]

健康成人10例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして62.5mg)を1日2回及びケトコナゾール200mg1日1回を5.5日間併用にて反復投与した時、ボセンタンのAUC_{0-12}及びC_{max}はボセンタン単独投与時に比較して、約2倍に増加した。

5) シンバスタチン[12)]

健康成人9例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を1日2回5.5日間とシンバスタチンとして40mgを1日1回6日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物β-ヒドロキシ酸シンバスタチンのAUC_{0-12}をそれぞれ34%及び46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった。

6) リファンピシン[13)]

健康成人9例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして1回125mg)を1日2回6.5日間及びリファンピシンとして1回600mgを1日1回6日間併用にて反復投与した。併用開始後6日目のボセンタンの平均AUC_{τ}は、単独投与時に比較して58%低下した。

7) 経口避妊薬[14)]

健康成人19例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を1日2回及び経口避妊薬(1mgノルエチステロン及び35μgエチニルエストラジオール含有)をボセンタン投与後7日目に併用にて単回投与した時、経口避妊薬単独投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ14%及び31%減少した。

8) クエン酸シルデナフィル[15)]

健康成人19例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして1回125mg)を1日2回6日間及びシルデナフィルとして最初の3日間は1回20mgを1日3回、引き続き2日間は1回80mgを1日3回、最終日は1回80mgを計6日間併用投与した。併用開始後6日目のシルデナフィルのAUC_{τ}及びC_{max}はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC_{τ}及びC_{max}は、それぞれ50%及び42%増加した。

【臨 床 成 績】

1. 国内における臨床成績[2)]

日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回投与した際の有効性、薬物動態及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n=6)。主要評価項目とした投与12週時のベースラインからの肺血管抵抗係数の変化量(平均値±標準偏差)は、-4±258.6dyn·sec·m^2/cm^5(中央値:37.5)であり、各症例の結果は下記のとおりであった。副次評価項目とした投与12週時のベースラインからの平均肺動脈圧及び心係数の変化量は、それぞれ、-4.7±10.9mmHg及び-0.40±0.71L/min/m^{2}であった。また、投与12週時のWHO機能分類は全例が不変であった。

表　日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者の肺血管抵抗係数

年齢(歳)	肺血管抵抗係数(dyn・sec・m^2/cm^5)	
	投与開始前	投与12週時
1	720	582
3	306	328
5	660	727
6	1200	1578
12	831	884
13	1729	1323

2. 海外における臨床成績

1) 本剤を用いた臨床試験[16)、17)、18)]

(1) 試験1

外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kg又は4mg/kgを1日2回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n=36)。最大で約5年間(中央値：約2.3年)投与された。投与終了時のWHO機能分類(n=28)は、39.3%が改善、53.6%が不変、7.1%が悪化であった。

(2) 試験2

外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回又は3回、24週間投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n=64)。投与終了時のWHO機能分類は、1日2回投与群(n=33)で21.2%が改善、75.8%が不変、3.0%が悪化であり、1日3回投与群(n=31)で9.7%が改善、87.1%が不変、3.2%が悪化であった。

2) ボセンタン水和物普通錠を用いた臨床試験[19)]

外国人小児肺高血圧症患者を対象にボセンタン水和物普通錠を患者の体重に併せてボセンタンとして1回31.25mg、62.5mg又は125mgを1日1回又は2回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n=19)。肺血行動態パラメータを測定した17例における、投与12週時のベースラインからの各肺血行動態パラメータの変化量は以下のとおりであった。

表　肺血行動態パラメータのベースラインからの変化量

	平均変化量	95%信頼区間
肺血管抵抗係数 (dyn・sec・m^2/cm^5)	−300	−576，−24
平均肺動脈圧(mmHg)	−8.0	−12.2，−3.7
心係数(L/min/m^2)	0.50	−0.20，1.21

【薬　効　薬　理】

1. 血管収縮の阻害[20)]

ボセンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のET-1刺激による収縮(ET_A受容体媒介性)及び上皮剥離気管のサラフォトキシンS6c刺激による収縮(ET_B受容体媒介性)を阻害し、そのpA_2はそれぞれ7.2及び6.0であった。

2. 細胞増殖の阻害[21)、22)]

ボセンタンはET-1のET_A及びET_B両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞及び気管平滑筋細胞のET-1刺激による細胞増殖を阻害した。

3. 血管内皮機能の改善[23)、24)]

ボセンタンはラット心臓において、虚血/再灌流時の冠血管におけるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩反応の低下を改善することにより内皮機能を高めた。また、ボセンタンは本モデルにおいて、左心室圧及び冠血流を改善することにより心筋機能を高めた。また別のモデルでは、ボセンタンは一酸化窒素合成酵素阻害剤により誘発した昇圧を抑制した。

4. 病態モデルに対する作用

1) 肺動脈高血圧動物モデル[25)]

ボセンタンは低酸素曝露により誘発した肺動脈高血圧動物モデルにおいて、全身血圧に影響せず平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発した右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内壁の肥厚を抑制した。

2) 食塩高血圧動物モデル[26)]

ボセンタンはDOCA食塩高血圧ラットにおいて、左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲン及び血管周囲のコラーゲン量を低下させた。

3) 肺線維症動物モデル[22)]

ボセンタンはブレオマイシンにより誘発した肺線維症動物モデルにおいて、結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した。

5. 作用機序

ボセンタンはエンドセリンET_A及びET_Bの両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、ET-1による血管収縮、細胞増殖及び肥大、細胞外マトリックス産生等を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

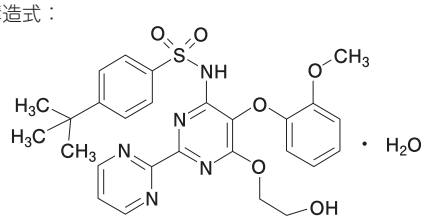
一般名：ボセンタン水和物　Bosentan Hydrate(JAN)

化学名：4-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide monohydrate

分子式：$C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$

分子量：569.63

化学構造式：



性　状：ボセンタン水和物は白色～やや黄色の粉末である。アセトニトリル、ジクロロメタン、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【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。

・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。

【包　　装】

トラクリア®小児用分散錠 32mg：28錠(14錠×2)PTP

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) Gutierrez MM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2013；51：529-536.
2) 社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験
3) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999；27：810-815.
4) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合率の検討
5) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003；43：15-22.
6) Dingemanse J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002；40：310-316.
7) Dingemanse J, et al. J Clin Pharmacol 2002；42：283-289.
8) Binet I, et al. Kidney International 2000；57：224-231.
9) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2002；71：253-262.
10) Weber C, et al. J Clin Pharmacol 1999；39：847-854.
11) Van Giersbergen PLM, et al. Br J Clin Pharmacol 2002；53：589-595.
12) Dingemanse J, et al. Clin Pharmacokinet 2003；42：293-301.
13) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2007；81：414-419.
14) Van Giersbergen PLM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2006；44：113-118.
15) Burgess G, et al. Eur J Clin Pharmacol 2008；64：43-50.
16) Beghetti M, et al. Br J Clin Pharmacol 2009；68：948-955.
17) Berger RM, et al. Int J Cardiol. 2016；202：52-58.
18) 社内資料：ボセンタン分散錠を用いた外国人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験(FUTURE 3)
19) Barst RJ, et al. Clin Pharmacol Ther 2003；73：372-382.
20) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther 1994；270：228-235.
21) 社内資料：ラット血管平滑筋細胞を用いた検討
22) Park SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997；156：600-608.
23) Wang QD, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1995；26：S445-S447.
24) Richard V, et al. Circulation 1995；91：771-775.
25) Chen SJ, et al. J Appl Physiol 1995；79：2122-2131.
26) Karam H, et al. Cardiovascular Research 1996；31：287-295.

※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

www.janssenpro.jp

製造販売元
※ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
JP503099BN

1.8. 添付文書（案）

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

＊新薬承認情報提供時に記載

日本標準商品分類番号
87219

下線部：本申請による変更箇所

エンドセリン受容体拮抗薬
アンブリセンタン錠

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

ヴォリブリス錠2.5mg
Volibris Tablets2.5mg

承認番号	22200AMX00871
販売開始	2010年9月

規制区分：
処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重度の肝障害のある患者[9.3.1参照]
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	ヴォリブリス錠2.5mg
剤形・性状	白色のフィルムコーティング錠
識別コード	GS K11
表 （直径）	 7.1mm
裏	
側面 （厚さ）	 3.7mm
質量	147mg

4. 効能又は効果
肺動脈性肺高血圧症

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

6. 用法及び用量
成人
通常、成人にはアンブリセンタンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。
小児
通常、8歳以上の小児には、体重に応じアンブリセンタンとして下記の投与量を1日1回経口投与する。
20～35kg未満：通常、2.5mgとし症状に応じて1日5mgを超えない範囲で適宜増量する。
35～50kg未満：通常、5mgとし症状に応じて1日7.5mgを超えない範囲で適宜増量する。
50kg以上：通常、5mgとし症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。

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

8. 重要な基本的注意
8.1 エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においては必要に応じて定期的に、肝機能検査を実施しモニターすること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
8.2 ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始1ヵ月後に血液検査を実施すること。また、その後も定期的に検査を実施することが望ましい。[9.1.1、11.1.1参照]
8.3 本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。[9.1.3参照]
8.4 特発性肺線維症（IPF）を対象とした海外臨床試験におい

Feb 03 2021 14:19:55

て、本剤投与により IPF の病態増悪リスクの増加の可能性が示されている。肺の線維化を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する際は、肺線維症の治療に精通した呼吸器科医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。[15.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の貧血患者

貧血が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎患者

間質性肺炎が増悪することがある。[11.1.4 参照]

9.1.3 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

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

9.1.4 出血の危険因子を有する患者

出血の危険性に注意すること。国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められている。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

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

9.3.2 中等度の肝障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

9.3.3 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）のいずれかが基準値上限の 3 倍を超える患者

肝機能障害を増悪させるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について指導し、必要に応じて投与前又は投与期間中に定期的に妊娠検査を行うこと。[9.5 参照]

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性（ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈）が認められている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母動物（ラット）に妊娠 15 日から分娩後 20 日まで経口投与した結果、出生児生存率の低下が認められている。

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン [7.、16.7.4 参照]	シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は成人及び 50kg 以上の小児は 1 日 1 回 5mg、50kg 未満の小児は 1 日 1 回 2.5mg を上限として投与すること。	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 貧血（7.6%）

ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少があらわれることがある。[8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 体液貯留（頻度不明）

異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与などの処置を行うこと。

11.1.3 心不全（1.5%）

体液貯留に関連し、心不全があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎が発現又は増悪することがある。咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
過敏症		過敏症反応（血管浮腫、発疹等）	
精神神経系	頭痛	めまい	
循環器	潮紅	動悸、低血圧	
呼吸器	鼻閉[注1)]	鼻出血、喀血、呼吸困難[注2)]、副鼻腔炎、鼻咽頭炎	
消化器		便秘、悪心、腹痛、嘔吐	
肝臓		トランスアミナーゼ上昇	
全身症状	末梢性浮腫	疲労	無力症
眼			視覚障害（霧視等）、眼窩周囲浮腫
血液		白血球減少	

注 1）用量依存的に発現する。
注 2）海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。

Feb 03 2021 14:19:55

13. 過量投与

13.1 症状

本剤 50mg 及び 100mg（推奨最高用量の 5 倍から 10 倍）を健康成人に単回投与したところ、本剤との関連性が否定できない頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心及び鼻閉が発現した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

適応外であるが、海外で実施された特発性肺線維症（IPF）患者 492 例（うち二次性肺高血圧症患者 54 例）を対象としたプラセボ対照臨床試験の中間解析の結果、IPF の病態の悪化（呼吸器系の障害による入院を含む）又は死亡がプラセボ群と比較して本剤投与群で多くみられ（本剤投与群 329 例中 90 例（27%）、プラセボ群 163 例中 28 例（17%））、試験が中止された。[8.4 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットでは精細管萎縮、精子形態異常、精子数減少、交尾率及び受胎率の低値が、イヌでも精細管萎縮、空胞化、拡張などが認められている。なお、ヒトの男性生殖能に対する影響は不明である。

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

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤 2.5mg [注]、5mg 又は 10mg を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（Cmax）に達した。Cmax 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。

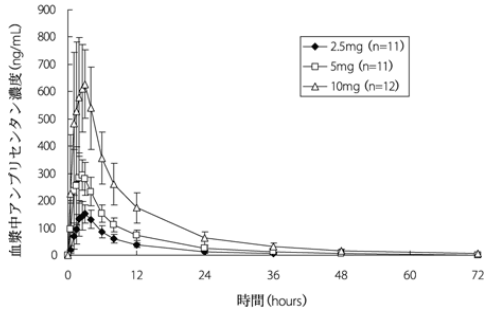


図 1　空腹時単回投与後の血漿中アンブリセンタン濃度の推移（平均値±標準偏差）

表 1　空腹時単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量(例数)	Cmax(ng/mL)	tmax(h)	$AUC_{0-\infty}$(ng・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
2.5mg[注] (11例)	178.7±32.05	2.5(1.0-4.0)	1438.8±372.60	10.0±3.62
5mg(11例)	362.0±42.53	2.0(1.0-4.0)	2944.5±608.55	13.6±4.83
10mg(12例)	766.8±90.68	2.0(1.0-4.0)	6894.1±1612.50	18.8±10.98

平均値±標準偏差、tmax は中央値（範囲）

注）本剤の成人承認用量は 1 日 1 回 5mg、症状に応じて 1 日 10mg を超えない範囲で適宜増量である。

16.1.2 反復投与

成人肺動脈性肺高血圧症（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 Cmax に達し、$t_{1/2}$は 11 時間であった。定常状態における AUC_{0-24}は 8337.4ng・h/mL、Cmax は 674.3ng/mL であった。

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

表 2　成人 PAH 患者に本剤 5mg 及び 10mg 投与時の血漿中アンブリセンタン濃度（定常状態）

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

平均値±標準偏差

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

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

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

幾何平均値（95%信頼区間）

16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人及び成人 PAH 患者における母集団薬物動態解析の結果から、年齢及び性別は本剤の薬物動態に大きな影響を与えなかった（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に本剤 10mg を空腹時又は食後（標準的な朝食）単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較し、Cmax は約 17%低下したが、AUC_{0-48}、最高血漿中濃度到達時間（tmax）及び $t_{1/2}$に

Feb 03 2021 14:19:55

は影響は認められなかった。

表4　空腹時又は食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）

16.3 分布

*In vitro*での本剤(0.2～20μg/mL)のヒト血漿蛋白結合率は98.8%であった。また、本剤は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。

16.4 代謝

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。

16.5 排泄

健康成人男性を対象に^{2}H及び^{14}C標識した本剤を単回経口投与した時の主要排泄経路は糞中であり、投与量の約40%が未変化体、約21%が4-水酸化体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及び4-水酸化体のグルクロン酸抱合体として排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

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。

16.6.2 肝障害患者

肝障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。
本剤は、UGT及びCYPで代謝されるため、肝障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[9.3.1-9.3.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 代謝酵素に及ぼす影響

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

16.7.2 薬剤トランスポーターに及ぼす影響

本剤は*in vitro*でP-糖蛋白質及びorganic anion transporting polypeptide（OATP）の基質である。また、本剤は*in vitro*でOATP1B1、OATP1B3及びsodium taurocholate co-transporting polypeptide(NTCP)を阻害し、IC50はそれぞれ47、45及び約100μMであった。本剤は*in vitro*でP-糖蛋白質、bile salt export pump（BSEP）、breast cancer resistance protein（BCRP）及びmulti-drug resistance protein-2（MRP2）を阻害しなかった。

16.7.3 CYP3A4に対する誘導の検討

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

16.7.4 シクロスポリン

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

16.7.5 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）

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

16.7.6 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（外国人データ）。

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

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

16.7.8 ジゴキシン

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

16.7.9 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（外国人データ）。

16.7.10 その他の薬剤

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

PAH患者を対象としたオープンラベル、非対照、用量漸増試験において、本剤5mgを1日1回12週間、その後用量調節期間として本剤5～10mgを12週間投与した結果、投与12週時及び24週時の6分間歩行距離(6MWD:主要評価項目)、ボルグ呼吸困難指数(BDI)、WHOの肺高血圧症機能分類（WHO機能分類）及び血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド(血漿中BNP)濃度がベースラインから改善し、24週間の投与期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった（表1）。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（表2）[1)]。
副作用発現頻度は、80%（20/25例）であった。主な副作用は、頭痛36%（9/25例）、鼻閉20%（5/25例）、ほてり16%（4/25例）、潮紅12%（3/25例）、末梢性浮腫、発疹、血圧低下、浮動性めまい、鼻出血、貧血各8%（各2/25例）であった。

表1　各評価項目のベースラインからの変化

時期	投与12週	投与24週
症例数	25例	25例
6MWDの変化量,m,平均値±SD	33.49±43.24	46.82±52.71
BDIの変化量,平均値±SD	−0.60±2.16	−0.69±1.90
WHO機能分類の変化,症例数（%）		
改善	9（36）	10（40）
変化なし	16（64）	14（56）

Feb 03 2021 14:19:55

悪化	0	1（4）
PAHの臨床的な増悪[注1)]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1）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

表2　血行動態のベースラインからの変化

時期	投与12週	投与24週
症例数（25例）	21例	16例
血行動態の変化,平均値±SD		
平均肺動脈圧（mPAP）,mmHg	-6.29±11.20	-8.69±13.90
平均右房圧（mRAP）,mmHg	-1.12±3.76	-0.69±3.68
心係数（CI）[注1)],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1）心係数は投与12週：20例、投与24週：15例

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（成人）

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

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

17.1.3 海外第Ⅱ相試験（成人）

PAH患者を対象に、本剤1mg[注)]、2.5mg[注)]、5mgまたは10mgを1日1回12週間盲検下で投与後[注)]、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[3)]。

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

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（成人）

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

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

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（成人）

PAH患者を対象に、本剤2.5mg[注)]、5mgまたは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（表3）。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（図1）。

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

表3　各評価項目のベースラインからの変化

投与群	プラセボ	2.5mg	5mg	10mg	本剤併合
症例数	132例	64例	130例	67例	261例
6MWDの変化量,m,平均値±SD	-9.0±86.22	22.2±82.67	35.7±80.18	43.6±65.91	34.4±77.51
BDIの変化量,平均値±SD	0.40±2.46	-0.20±2.17	-0.34±1.96	-0.88±1.93	-0.45±2.01
WHO機能分類の変化,症例数（%）					
改善	27（20.5）	10（15.6）	28（21.5）	20（29.9）	58（22.2）
変化なし	82（62.1）	51（79.7）	99（76.2）	44（65.7）	194（74.3）
悪化	23（17.4）	3（4.7）	3（2.3）	3（4.5）	9（3.4）
QOL（SF-36の身体機能）,平均値±SD	1.07±7.64	3.86±7.14	3.34±8.30	4.52±7.16	3.77±7.73
PAHの臨床的な増悪[注1)]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1）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

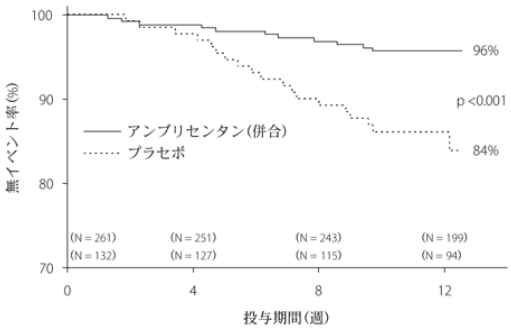


図1　PAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間のカプランマイヤー曲線

17.1.6 海外第Ⅱ相試験（成人）

用量設定の第Ⅱ相試験に参加したPAH患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果（6MWD、WHO機能分類、BDIの改善）は約3年間おおむね維持された。

また、PAH患者の生存期間を評価した結果、本剤投与1年後の生存率が93%、投与2年後の生存率が87%、投与3年後の生存率が85%であった。

副作用発現頻度は、本剤併合群（1mg、2.5mg、5mg、10mg）[注)]で

Feb 03 2021 14:19:55

53.7%（29/54 例）であった。5%以上に発現した副作用は、鼻閉 14.8%（8/54 例）、末梢性浮腫、頭痛各 7.4%（各 4/54 例）、浮動性めまい 5.6%（3/54 例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（成人）

プラセボ対照の第Ⅲ相試験に参加した PAH 患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果（6MWD、WHO 機能分類、BDI の改善）は少なくとも 3 年間維持された。

また、PAH 患者の生存期間を評価した結果、本剤投与 1 年後の生存率が約 93%、投与 2 年後の生存率が約 85%、投与 3 年後の生存率が約 79%であり、本剤の長期投与により PAH 患者の生存率は高いまま維持されることが示された。

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

17.1.8 国際共同第Ⅱ相試験（小児）

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

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

表 4　各評価項目のベースラインからの変化

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

注 1）あらゆる原因の死亡、肺移植待機リストへの登録、PAH 悪化のための入院、心房中隔裂開術、又は他の PAH 治療薬の追加又は増量又は PAH に関連する悪化と定義

表 5　血行動態のベースラインからの変化

症例数	5 例[注1)]
血行動態の変化,平均値±SD	
mPAP,mmHg	-2.2±6.06
RAP,mmHg	1.4±2.88
CI,L/min/m²	0.94±0.658
PVR,mmHg/L/min	-3.46±1.903
肺血管抵抗係数（PVRI）,mmHg/L/min/m²[注2)]	-3.589±2.5998

注 1）日本人被験者 5 例（すべて低用量群）のみで評価された
注 2）事後解析として算出した

17.1.9 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

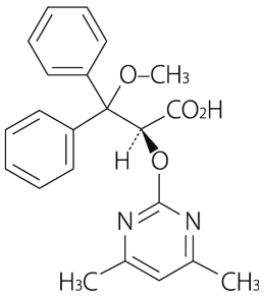
本剤はエンドセリン（ET）受容体のうち ET_A 受容体に高親和性、ET_B 受容体には低親和性（ET_A 受容体に比べて 1/4000 以下の親和性）を示す選択的 ET_A 受容体拮抗薬である。PAH 患者において血漿中 ET-1 濃度は高く、右心房圧や病態の程度と相関することなどから、ET-1 が PAH の発症及び進展に重要であると考えられている[5)]。本剤は、肺血管 ET_A 受容体阻害作用を介して内因性の ET-1 による肺血管平滑筋の収縮及び増殖を抑制し、PAH の症状を改善すると考えられる。

18.2 肺高血圧症モデルにおける作用

モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおいて、4 週間の反復経口投与により肺高血圧症の症状（右心室収縮期圧の上昇、右心肥大及び肺血管中膜肥厚）をそれぞれ有意に抑制した[6)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:　アンブリセンタン（Ambrisentan）
化　学　名:　(2*S*)-2-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid
分　子　式:　$C_{22}H_{22}N_2O_4$
分　子　量:　378.42
化学構造式:



性　　状:　白色の結晶性の粉末である。

Feb 03 2021 14:19:55

分配係数（logP）： 1.20（1-オクタノール／水）

22. 包装

60 錠［10 錠（PTP）×6］

23. 主要文献

1) Yoshida S, et al. : Curr Med Res Opin. 2011 ; 27 : 1827-1834
2) Yoshida S, et al. : Curr Med Res Opin. 2012 ; 28 : 1069-1076
3) Galié N, et al. : J Am Coll Cardiol. 2005 ; 46 : 529-535
4) McGoon MD, et al. : Chest. 2009 ; 135 : 122-129
5) Galié N, et al. : Cardiovasc Res. 2004 ; 61 : 227-237
6) Schroll S, et al. : Scand J Clin Lab Invest. 2008 ; 68 : 270-276

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007（9 : 00～17 : 45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX : 0120-561-047（24 時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1-8-1
http://jp.gsk.com

ヴォリブリスはギリアド・サイエンシズ・インクの商標です。

Feb 03 2021 14:19:55

1.8.2.　効能・効果及びその設定根拠

本承認申請は、「ヴォリブリス錠 2.5 mg」の肺動脈性肺高血圧症の効能・効果に対する小児用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、成人に対する効能・効果と同一と設定した。

1.8.2.1.　効能・効果

効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

1.8.2.2.　設定根拠

アンブリセンタンは、経口で活性を示すプロピオン酸系のエンドセリン A 受容体に選択的なエンドセリン受容体拮抗薬であり、既に成人に対して「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として国内外で製造販売承認を取得している。

肺動脈性肺高血圧症（PAH）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、炎症及び血栓形成に至る予後不良な疾患であり、小児にみられる PAH の基礎的な病態生理はおおむね成人の PAH と同様である。小児肺高血圧症に関する診断・治療指針は成人の治療アルゴリズムに沿って作成されており、成人と同様に肺血管拡張薬の使用が推奨されている[日本循環器学会, 2019]。

本申請における効能・効果は、第 IIb 相国際共同試験（AMB112529 試験及び AMB114588 試験）の試験成績に基づいて設定した。アンブリセンタンは、小児の母集団薬物動態（PPK）モデルの検討結果から成人と同様に民族差は示唆されないと考えられ（2.7.2.3.1.2.4.）、AMB112529 試験及び AMB114588 試験において有効性及び安全性が裏付けられたこと（2.5.4.及び 2.5.5.）から、効能・効果を成人と同様に設定することができると考えた。

以下に、本邦における効能・効果の設定根拠となった試験成績を記載する。

1.8.2.2.1.　効能・効果の設定根拠となった臨床試験成績

効能・効果の設定根拠とした臨床試験は、AMB112529 試験及びその長期継続試験の AMB114588 試験である。評価例数は AMB112529 試験では 41 例、AMB114588 試験では 38 例であり、日本人被験者はそれぞれの試験で 5 例であった。AMB112529 試験は、肺高血圧症臨床分類の第 1 群である PAH のうち、特発性 PAH、遺伝性 PAH、結合組織病に伴う PAH 又は先天性心疾患の外科的修復術後も持続する PAH のいずれかと診断され世界保健機関（WHO）機能分類がクラス II 又は III である 8 歳以上 18 歳未満の患者を対象として実施した。

AMB112529 試験では、有効性の主たる評価として用いた 6 分間歩行距離（6MWD）の結果から、運動耐容能の改善が投与 4 週時から認められ、この改善は 24 週間の投与期間を通じて持続した。また、WHO 機能分類の改善及び PAH の臨床的な増悪の評価により、アンブリセンタンによる臨床状態の悪化の抑制が示された。更に、AMB112529 試験の 24 週時にみ

られた有益な効果は長期継続試験である AMB114588 試験においても維持された。また、事後解析の結果では、AMB112529 試験において小児被験者の大半で 6MWD が 20 m 以上改善し、AMB114588 試験期間中も維持された。心肺血行動態（日本人のみで評価）では、平均肺動脈圧（mPAP）、肺血管抵抗（PVR）、心係数（CI）及び事後解析した肺血管抵抗係数（PVRI）を含むパラメータに数値上のわずかな改善傾向が認められた。

上記の臨床試験に加え、小児 PAH 被験者に成人の有効性を外挿することを評価するためにベイズ解析を実施した結果、成人集団と小児集団で治療効果に差はみられなかったことから、小児集団における利用可能な有効性データは、より大規模な成人集団で観察された有効性と一致すると考えられた。

事後解析を含む AMB112529 試験及び AMB114588 試験の結果、並びにベイズ解析結果から、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの有効性プロファイルは、成人と一致していることが示された。また、アンブリセンタンの安全性プロファイルは成人と同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験における日本人集団の有効性は、全体集団での結果とおおむね一致し、日本人集団においてもアンブリセンタンの有効性が示唆された（2.5.4.4.11.）。また、安全性プロファイルも全体集団の小児 PAH 患者と大きく異なるものではなかった（2.5.5.12.）。

以上から、8 歳以上の小児における効能・効果（案）は、成人で承認された効能・効果と同じく「肺動脈性肺高血圧症」と設定した。

参考文献

日本循環器学会. 肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）. 2019.

1.8.3.　用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1.　用法・用量

本承認申請に伴う追記内容を下線で示す。

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。

50kg 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。

1.8.3.2.　設定根拠

AMB112529 試験及びその長期継続試験である AMB114588 試験において、8 歳以上 18 歳未満の小児に対するアンブリセンタンの用法・用量は、対象年齢の生理学的特徴、アンブリセンタンの PK パラメータ及び成人における用量範囲からアロメトリーに基づき設定した。また、AMB112529 試験では、用量に応じたアンブリセンタンのベネフィットとリスクの関係を評価する目的で、体重区分に応じて高用量群及び低用量群を設定した（2.7.3.1.4.）。

本申請における推奨用法・用量は、上記に基づく投与方法により実施した AMB112529 試験及び AMB114588 試験における有効性及び安全性の成績、PPK 解析及びベイズ解析の結果を基に設定した。

以下に、用法・用量の設定根拠となった試験成績を記載する。

1.8.3.2.1.　用法・用量の設定根拠となった試験成績

AMB112529 試験において、8 歳以上 18 歳未満の PAH 患者を対象にアンブリセンタンの 2 用量群（低用量及び高用量）のいずれかに無作為化し、各被験者の体重に応じた用量を 1 日 1 回 24 週間経口投与し、安全性及び有効性を評価した。低用量群及び高用量群ともに体重 20 kg 以上 35 kg 未満の患者にはアンブリセンタン 2.5 mg の用量で投与を開始し、高用量群では 2 週間後に 5 mg に増量した。体重 35 kg 以上の患者にはアンブリセンタン 5 mg の用量で投与を開始し、高用量群は体重 35 kg 以上 50 kg 未満の場合は 7.5 mg に、体重 50 kg 以上の場合は 10 mg にそれぞれ 2 週間後に増量した。本試験には 41 例の小児 PAH 患者が参加した。その結果、有効性の主たる評価項目とした 6MWD 及び WHO 機能分類の評価から、24 週間にわたる運動耐容能及び臨床症状の改善が認められた。PAH の臨床的な増悪が認められた被験者数は少数（各群 3 例）であった。また、これらの有効性の結果は、24 週間の治療期間にわたり血漿中の脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-

proBNP）濃度の幾何平均値がわずかに低下したことからも支持された。更に、日本人被験者のみで評価された投与 24 週時の心肺血行動態では、mPAP、PVR、CI 及び事後解析した PVRI を含む血行動態パラメータに数値上のわずかな改善傾向が認められた。なお、用量群別の 6MWD のベースラインからの平均変化量では、試験期間中のほとんどの評価時点において低用量群で高用量群より大きかった。この潜在的な要因は、症例数が限られていること及びそれに関連して被験者背景が不均衡であったことが考えられた。一方で、年齢層別及び体重区分別による部分集団の事後解析では、一部の集団で用量に応じた効果が確認された。小児における PAH 患者は極めて少ないことから AMB112529 試験の症例数は限定的であったが、成人と同様に高用量による効果が期待できると考えられた（2.5.4.5.）。他の有効性評価項目（PAH の臨床的悪化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。

長期継続試験である AMB114588 試験には 38 例が参加し、アンブリセンタン 2.5 mg、5 mg、7.5 mg 又は 10 mg のいずれかの用量（0.25 mg/kg/日を超えない範囲で被験者毎に調整）を 1 日 1 回経口投与（平均投与期間：1238.5 日、最長投与期間：2346 日）した。その結果、AMB112529 試験の 24 週時にみられたアンブリセンタンによる有益な効果（6MWD、WHO 機能分類）が試験期間を通して維持された。AMB114588 試験の投与期間中に 13 例は用量の増減が必要とされ、このうち 10 例は最終用量が開始用量よりも増量された。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で多くみられた有害事象は、本邦でアンブリセンタンの成人の添付文書に既に含まれている事象又は PAH の症状に関連した事象であり、小児 PAH 患者に発現した有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合に成人 PAH 患者と比較して明らかな増加傾向は認められなかった。両試験から得た安全性の結果、小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの安全性プロファイルは、成人 PAH 患者とおおむね同様であり、小児における新たな特徴や傾向はみられなかった（2.5.4.5.）。

8 歳以上 18 歳未満の小児に成人の有効性を外挿することを評価するため、主たる評価項目（6MWD）のベイズ解析を実施した結果、成人集団と小児集団で治療効果に差はみられなかったことから、小児集団における利用可能な有効性データは、より大規模な成人集団で観察された有効性と一致すると考えられた。

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、小児におけるアンブリセンタンの PK は、体重の違いを考慮することで成人と類似しており、アンブリセンタン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られた（2.7.2.3.1.2.2.）。

以上より、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者には、成人での用量範囲と同様になるように、体重区分に応じてアンブリセンタンを投与する用法・用量が適切と考えられた。また、PAH は進行性かつ予後不良な致死性の疾患であることから、アンブリセンタンの忍容性、安全性及び臨床症状等を考慮して最大限に効果の得られる投与量で治療が行われるように、成人の用法・用量と同様に、適宜増量できる投与方法が適切であると考えられた。

1.8.3.3.　日本人の小児 PAH 患者での用法・用量に関する考察

AMB112529 試験には 5 例の日本人被験者が参加し、全例が AMB114588 試験に移行した。日本人集団において、AMB112529 試験では投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量に増加が認められ、AMB114588 試験を通して維持された。また、AMB112529 試験の投与 24 週時及び AMB114588 試験の最終評価時のベースラインからの平均変化量は、全体集団とおおむね同程度であった。PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間、WHO 機能分類及び心エコーパラメータ等の多くの評価項目においても日本人集団の有効性の結果は全体集団での結果とおおむね一致し、血行動態パラメータに改善傾向が認められた。また、日本人集団におけるアンブリセンタンの安全性プロファイルは良好であることが示され、日本人集団と全体集団で類似していると考えられた。更に、小児 PPK モデルから、アンブリセンタンの PK には日本人と外国人の民族差は示唆されず（2.7.2.3.1.2.4.）、日本人小児に対するアンブリセンタンの推奨用法・用量は、小児の全体集団から導かれた推奨用法・用量に基づき設定することは妥当と考えられた。

以上より、日本人の小児 PAH 患者に対する用法・用量は、海外と同様に、患者の体重に応じて成人の用量範囲と同様になるように設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は、ヴォリブリス錠 2.5 mg の添付文書内容に今回申請する小児の用法・用量にかかわる注意を加えたものである。なお、最新のヴォリブリス錠 2.5 mg 添付文書（2019 年 12 月改訂：第 1 版）より変更する部分を下線（__部）にて示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 重度の肝障害のある患者[9.3.1 参照] 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照] 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2019 年 12 月改訂（第 1 版）添付文書から変更なし。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1WHO 機能分類クラス IV の患者における有効性及び安全性は確立していない。 5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。 5.3 肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。 5.4 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の外科的修復術後の肺動脈性肺高血圧症及び結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。	5.1 2019 年 12 月改訂（第 1 版）添付文書から変更なし。 5.2 最新の治療法を参照して投与の要否を検討する必要があるため設定した。 5.3 本剤の使用に際しては、肺動脈性肺高血圧症の治療に精通した医師が処方する必要があるため設定した。 5.4 小児を対象とした国際共同臨床試験 AMB112529 及び継続試験である AMB114588 の組入れ対象の PAH 以外は有効性・安全性が確立していないため設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 シクロスポリンと併用する場合には、本剤は成人及び 50 kg 以上の小児は 1 日 1 回 5 mg、50kg 未満の小児は 1 日 1 回 2.5 mg を上限として投与すること。[10.2、16.7.4 参照]	シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が増加することから、小児が併用する場合の投与量を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においては必要に応じて定期的に、肝機能検査を実施しモニターすること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。 8.2 ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始 1 ヵ月後に血液検査を実施すること。また、その後も定期的に検査を実施することが望ましい。[9.1.1、11.1.1 参照] 8.3 本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。[9.1.3 参照] 8.4 特発性肺線維症（IPF）を対象とした海外臨床試験において、本剤投与により IPF の病態増悪リスクの増加の可能性が示されている。肺の線維化を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する際は、肺線維症の治療に精通した呼吸器科医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。[15.1 参照]	8.1 実臨床からの意見、臨床試験及び製造販売後調査の結果から肝機能検査の頻度を変更し設定した。 8.1 項以外は 2019 年 12 月改訂（第 1 版）添付文書から変更なし。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 重度の貧血患者 貧血が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.1 参照] 9.1.2 間質性肺炎患者 間質性肺炎が増悪することがある。[11.1.4 参照] 9.1.3 肺静脈閉塞性疾患を有する患者 本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。[8.3 参照] 9.1.4 出血の危険因子を有する患者 出血の危険性に注意すること。国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められている。 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎障害のある患者 これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝障害のある患者 投与しないこと。類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告があ	9.7 項 8 歳未満又は体重 20kg 未満の小児等に対する安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していないため、注意喚起を設定した。 9.7 項以外は 2019 年 12 月改訂（第 1 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
る。[2.1、16.6.2 参照] 9.3.2 中等度の肝障害のある患者 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照] 9.3.3 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）のいずれかが基準値上限の 3 倍を超える患者 肝機能障害を増悪させるおそれがある。[16.6.2 参照] 9.4 生殖能を有する者 本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について指導し、必要に応じて投与前又は投与期間中に定期的に妊娠検査を行うこと。[9.5 参照] ・妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性。 ・本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること。 ・妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性（ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈）が認められている。[2.2、9.4 参照] 9.6 授乳婦 本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母動物（ラット）に妊娠 15 日から分娩後 20 日まで経口投与した結果、出生児生存率の低下が認められている。 9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、8 歳未満又は体重 20kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 一般に、生理機能が低下していることが多い。海外臨床試験において、末梢性浮腫の多くは軽度から中等度であったが、高齢者では発現する可能性が高く、重症例が多い傾向が示唆された。	

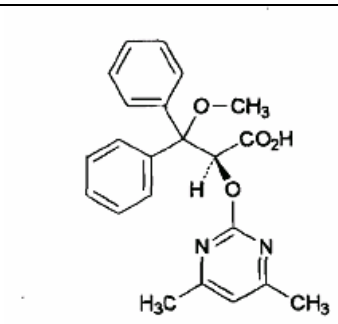
<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シクロスポリン
[7.、16.7.4 参照]</td><td>シクロスポリンとの併用により本剤のAUCが約2倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は成人及び50 kg以上の小児は1日1回5 mg、50 kg未満の小児は1日1回2.5 mgを上限として投与すること。</td><td>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。</td></tr></table></td><td>シクロスポリンとの併用により本剤のAUCが増加することから、小児が併用する場合の投与量を設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 貧血（7.6%）
ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少があらわれることがある。[8.2、9.1.1 参照]
11.1.2 体液貯留（頻度不明）
異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与などの処置を行うこと。
11.1.3 心不全（1.5%）
体液貯留に関連し、心不全があらわれることがある。
11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）
間質性肺炎が発現又は増悪することがある。咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸</td><td>小児を対象とした国際共同臨床試験AMB112529の最終解析結果及び継続試験であるAMB114588の中間解析結果を含めて最新の試験結果を反映した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏症反応（血管浮腫、発疹等）</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>潮紅</td><td>動悸、低血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>鼻閉注 1)</td><td>鼻出血、喀血、呼吸困難注 2)、副鼻腔炎、鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>便秘、悪心、腹痛、嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>トランスアミナーゼ上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>末梢性浮腫</td><td>疲労</td><td>無力症</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>視覚障害（霧視等）、眼窩周囲浮腫</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>白血球減少</td><td></td></tr>
</table>
注 1）用量依存的に発現する。
注 2）海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。</td><td></td></tr>
<tr><td>13. 過量投与
13.1 症状
本剤 50 mg 及び 100 mg（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。</td><td>2019 年 12 月改訂（第 1 版）添付文書から変更なし。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
14.1.2 PTP シートからの取り出しは、裏のラベルを剥がした後、指の腹で押し出すこと。</td><td>2019 年 12 月改訂（第 1 版）添付文書から変更なし。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
適応外であるが、海外で実施された特発性肺線維症（IPF）患者</td><td>15.2.4 項
小児の用法・用量の追加申請に伴い、幼若ラット</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
492 例（うち二次性肺高血圧症患者 54 例）を対象としたプラセボ対照臨床試験の中間解析の結果、IPF の病態の悪化（呼吸器系の障害による入院を含む）又は死亡がプラセボ群と比較して本剤投与群で多くみられ（本剤投与群 329 例中 90 例（27%）、プラセボ群 163 例中 28 例（17%））、試験が中止された。[8.4 参照] 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 ラットでは精細管萎縮、精子形態異常、精子数減少、交尾率及び受胎率の低値が、イヌでも精細管萎縮、空胞化、拡張などが認められている。なお、ヒトの男性生殖能に対する影響は不明である。 15.2.2 ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では高濃度で染色体の構造異常がみられたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラットを用いる小核試験及び肝不定期 DNA 合成試験の結果は陰性であった。 15.2.3 ラットでは鼻腔の炎症及び鼻甲介骨過形成がみられ、イヌでは炎症のみが認められている。 15.2.4 幼若ラットの反復投与毒性試験において、生後 7 日から生後 26 日、36 日又は 62 日まで 1 日 1 回経口投与した結果、異常呼吸音、無呼吸、低酸素血症及び脳重量の低値が認められている（ヒト小児推定 AUC の 2.3～3.8 倍）。なお、脳の病理組織学的変化は認められていない。	を用いた非臨床試験で所見が認められた時の AUC とヒト小児推定 AUC との比較を追記した。 15.2.4 項以外は 2019 年 12 月改訂（第 1 版）添付文書から変更なし。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(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（別名：アンブリセンタン）およびその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>肺動脈性肺高血圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：アンブリセンタン
製剤：ヴォリブリス錠 2.5mg（1 錠中アンブリセンタン 2.5mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与
概略の致死量（mg/kg）　経口
ラット♂♀　4640
イ　ヌ♂♀　1500

反復投与
動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量 (mg/kg/日) / 無毒性量 (mg/kg/日) / 主な所見
ラット / 13 週間 / 混餌 / 10, 100, 500, 2000 / ♂<10, ♀10 / ≥10 mg/kg/日：精巣精細管萎縮
≥100 mg/kg/日：鼻甲介骨過形成，鼻腔の炎症
≥500 mg/kg/日：死亡，呼吸困難，びまん性肝細胞肥大
2000 mg/kg/日：AST・ALT・ALP↑
ラット / 26 週間 / 混餌 / 5, 100, 500 / ♂<5, ♀5 / ≥5 mg/kg/日：精巣精細管萎縮
≥100 mg/kg/日：死亡，異常呼吸，ALP↑，炎症を伴う鼻甲介骨過形成
≥500 mg/kg/日：AST・ALT↑(♂)
イ　ヌ / 13 週間 / 経口 / 100, 300, 1000 / 300 / 1000 mg/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</td></tr>
</table>

	反復投与	イ　ヌ	26 週間	経口	100, 300, 900	♂<100, ♀100	≥100 mg/kg/日：精巣精細管の萎縮，空胞化，拡張および精液貯留 ≥300 mg/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 900 mg/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鉱質沈着，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
		イ　ヌ	39 週間	経口	30, 300, 600	♂<30, ♀300	≥30 mg/kg/日：精巣精細管の萎縮，無精子症 600 mg/kg/日：体重の低値傾向(♀)
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む） 副作用の種類 　頭痛 　鼻閉 　ほてり 　潮紅 　鼻出血 　貧血 　喀血					21／25　（*長期投与試験を含む国内臨床試験 2 試験の併合データに基づく） ＝84.0% 例数 9 5 5 3 3 3 3　等	
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社					製剤：輸入	

＜追加＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">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。
50kg 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。
（下線部追記）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td rowspan="4">毒性</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>無毒性量 (mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="2">幼若ラット</td><td rowspan="2">14 日間</td><td rowspan="2">経口</td><td>忍容性：
0, 40, 125, 400</td><td rowspan="2">推定せず</td><td>≥125 mg/kg/日：呼吸雑音，早期安楽死
400 mg/kg/日：体重↓</td></tr>
<tr><td>用量設定：
0, 4, 10, 40</td><td>10 mg/kg/日：呼吸雑音
40 mg/kg/日：体重↓，呼吸雑音，早期安楽死，鼻甲介の骨過形成・嗅上皮の細胞配列異常</td></tr>
<tr><td>幼若ラット</td><td>8 週間</td><td>経口</td><td>0, 4, 10, 20</td><td>4</td><td>≥4 mg/kg/日：呼吸雑音，瞳孔膜遺残，尺骨長の短縮
≥10 mg/kg/日：鼻甲介上皮の炎症
20 mg/kg/日：体重増加量･摂餌量↓，赤血球数･ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ･ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ↑，心重量↑，脳重量↓，鼻甲介の上皮変化(萎縮/再生/細胞配列異常)，出血，気道の炎症性滲出液</td></tr>
</table>

副作用	国際共同第 II 相試験（AMB112529） 低用量群 　副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現率：8/21 例=38% 　副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類（件数）：頭痛（3）、鼻閉（2）、末梢性浮腫（2）等 高用量群 　副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現率：7/20 例=35% 　副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類（件数）：頭痛（3）、悪心（2）等 国際共同第 II 相長期継続試験（AMB114588）（AMB112529 の継続試験） 　副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現率：15/38 例=39% 　副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類（件数）：頭痛（3）、貧血（2）、胃腸炎（2）等
会社	

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第4部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1						
2011N124308_00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1325760 in Acidified Rat Plasma (range 10 to 10000 ng/mL) using HPLC-MS/MS Method Reference Number: GSK1325760RTPAVALA V02	2011年9月 ～2011年10月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価
2012N139530_00	Supplemental Validation Data to "The Validation of a Method for the Determination of GSK1325760 in Acidified Rat Plasma (range 10 to 10000 ng/mL) using HPLC-MS/MS" Method Reference Number: GSK1325760RTPAVALA V02	2012年1月 ～2012年1月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2						
2011N126125_00	Tolerability And Dose Range Finding Study In The Juvenile Han Wistar Rat By Oral Gavage Administration	2011年3月 . 2011年11月	[redacted](英国)	海外	社内資料	参考
2012N143182_00	Toxicity Study in the Neonatal/Juvenile Rat by Oral (Gavage) Administration for 8 Weeks (From Day 7 of Age) with 8 Weeks Recovery	2011年9月 ～2012年11月	[redacted](英国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6						
2013N168769_00	Effect of ambrisentan on human hepatic uptake and efflux transporters	2013年4月報告	[redacted](米国), [redacted] (Hungary)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4						
2011N126125_00	Tolerability And Dose Range Finding Study In The Juvenile Han Wistar Rat By Oral Gavage Administration	2011年3月 ～2011年11月	[redacted](英国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
2012N143182_00	Toxicity Study in the Neonatal/Juvenile Rat by Oral (Gavage) Administration for 8 Weeks (From Day 7 of Age) with 8 Weeks Recovery	2011年9月 ～2012年11月	[redacted](英国)	海外	社内資料	評価
2015N234412_00	Additional investigations into target organ toxicity using brain tissues generated from HLS Study Number BVR1515	2014年11月 ～2015年9月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	評価
2014N221912_00	Investigative study of the potential effects on respiratory function in rats following daily oral dosing from post natal days 7 through 36	2014年11月 ～2015年10月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	参考
2017N319267_00	Further Investigative Study of the Respiratory Function Following Oral Dosing from Postnatal Days 7 through 26, including an Assessment of Recovery	2016年10月 ～2017年6月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	参考

第5部（臨床試験報告書）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4							
CD2008/00498/00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1325760 (Ambrisentan) in Human Plasma (range 5 - 5000 ng/mL) using HPLC-MS/MS Method Reference Number: GSK1325760HUPLVALA	2008年4月 ～2008年4月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価	無
2012N148991_01	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GSK1325760 in human plasma (range 5 to 5000 ng/mL) using HPLC-MS/MS” Method Reference Number: GSK1325760HUPLVALA	2011年3月 ～2014年5月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N326755_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1325760 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number AMB112529 A randomized, open label study comparing safety and efficacy parameters for a high and a low dose of ambrisentan (adjusted for body weight) for the treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients 8 years up to 18 years.	2011年3月 ～2014年7月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.5							
2019N411467_00	Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric subjects aged 8 up to 18 years	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1							
AMB112529	A randomized, open label study comparing safety and efficacy parameters for a high and a low dose of ambrisentan (adjusted for body weight) for the treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients aged 8 years up to 18 years.	2011年1月4日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2							
AMB114588	An open-label, long term extension study for treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients aged 8 years up to 18 years who have participated in AMB112529 and in whom continued treatment with ambrisentan is desired (Interim Report)	2011年6月21日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（中間カットオフ）	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3							
2019N411696_01	Statistical Report of the Bayesian Extrapolation Study to Evaluate the Efficacy in Pediatric Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension from Adult Studies	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4							
AMB112565	AMBITION: A Randomized, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension	2010年10月18日～2014年7月31日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	**参考**	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
AMB107816	AMB107816 - Post hoc analysis for Hemodynamics - data displays	-	GlaxoSmithKline	国内	社内資料	参考	無
5.3.6							
LOC114782	使用成績調査　小児申請用帳票	2010年9月17日 ～2018年12月31日	GlaxoSmithKline	国内	社内資料	参考	無
-	Periodic Benefit Risk Evaluation Report 2019N407242	-	GlaxoSmithKline	国内	社内資料	参考	無

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第3部（品質に関する文書）

第4部のうち、以下の項目
4.2.1. 薬理試験
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.2 反復投与毒性試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

4.2.3.6　局所刺激性試験
4.2.3.7　その他の毒性試験

第5部のうち、以下の項目
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4　臨床薬力学(PD)試験報告書