ヴォリブリス錠2.5mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

Feb 02 2021 11:41:04

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1

2.5.1. 製品開発の根拠 1

2.5.1.1. はじめに 1

2.5.1.2. 疾患の背景 1

2.5.1.3. 治療の現状と問題点 2

2.5.1.4. アンブリセンタンの特徴及び作用機序 3

2.5.1.5. 臨床開発計画 3

2.5.1.6. GCP の遵守 7

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 8

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 9

2.5.3.1. 小児 PAH 患者における薬物動態及び曝露反応性 9

2.5.3.2. 結論 11

2.5.4. 有効性の概括評価 12

2.5.4.1. 臨床試験の方法及びデザイン 12

2.5.4.2. 有効性の評価項目及び解析の統計学的考察 14

2.5.4.3. 被験者の内訳及び人口統計学的特性 15

2.5.4.4. 有効性の結果 15

2.5.4.5. 推奨用法・用量の設定根拠 28

2.5.4.6. 有効性の結論 29

2.5.5. 安全性の概括評価 31

2.5.5.1. はじめに 31

2.5.5.2. 安全性の評価項目及び統計学的考察 31

2.5.5.3. 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 32

2.5.5.4. 曝露 32

2.5.5.5. 有害事象 33

2.5.5.6. ヘモグロビン及びヘマトクリット 38

2.5.5.7. 肝障害 39

2.5.5.8. 心血管系への影響 40

2.5.5.9. 有害事象等の忍容性の問題により、アンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量を変更するまでの時間 41

2.5.5.10. 思春期の発育 42

2.5.5.11. 生殖能と妊娠 42

2.5.5.12. 日本人被験者における安全性 42
2.5.5.13. 世界における市販後使用経験 45
2.5.5.14. 安全性の結論 46
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1. 治療の背景 48
2.5.6.2. ベネフィット 49
2.5.6.3. リスク 50
2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価 51
2.5.6.5. 補遺 52
2.5.7. 参考文献 53

2.5 の略号等一覧

略号（略称）	内容
6MWD	6 分間歩行距離
ALAG	吸収ラグタイム
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUCss	定常状態時における血漿中濃度－時間曲線下面積
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CHMP	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CI	心係数
CL/F	見かけの全身クリアランス
Cmax, ss	定常状態時における最高血漿中濃度
CSR	総括報告書
EMA	欧州医薬品庁
ERA	エンセドリン受容体拮抗薬
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GSK	GlaxoSmithKline 社
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
ICH	日米欧医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-Treat
Ka	吸収速度定数
LVEDP	左室拡張末期圧
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MMRM	反復測定混合効果モデル
mPAP	平均肺動脈圧
NT-proBNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
PAH	肺動脈性肺高血圧症
pc-VPC	Prediction-corrected Visual Predictive Check
PCWP	肺動脈楔入圧
PD	薬力学
PDCO	欧州小児臨床開発委員会
PDE5	ホスホジエステラーゼ 5
PI	予測区間
PIP	Paediatric Investigational Plan
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
PVR	肺血管抵抗
PVRI	肺血管抵抗係数
QTc	補正した QT 間隔
RAP	右房圧
SF-10	SF-10 Health Survey for Children
SF-36	MOS Short Form 36 Health Survey
SmPC	欧州添付文書
TAPSE	三尖弁輪収縮期移動距離
Vc/F	中央コンパートメントの見かけの分布容積

略号（略称）	内容
WHO	世界保健機関

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. はじめに

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、さまざまな血管作動性物質の不均衡により、肺血管収縮及び細胞増殖が惹起され、血管構造のリモデリングが進展した結果、肺血管の機能障害が生じる疾患といわれている。

エンドセリン-1 は強力な血管収縮及び細胞増殖促進作用を有するペプチドであり、その役割は完全には解明されていないものの、PAH の病態生理に重要な役割を果たすことが明らかにされている[Kirchengast, 1999; Krum, 2000]。アンブリセンタンは、PAH の治療を目的として開発された、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（ERA）であり、成人 PAH 患者に対し既に国内外で承認されている（1.13.1.、2.5.1.4.）。

今般、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。

2.5.1.2. 疾患の背景

PAH は、肺動脈の血管増殖性血管障害を特徴とする進行性の希少疾病であり、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る。このような肺動脈の変化は、肺血管抵抗を高めて肺動脈圧を上昇させ、未治療の場合には右室不全を引き起こして死に至る[Lan, 2018]。

小児の PAH は成人と同様に、安静時の平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上、肺血管抵抗（PVR）が 3 Wood 単位（3 mmHg/L/min、240 dyn･sec/cm^5）超かつ肺動脈楔入圧（PCWP）が正常（15 mmHg 以下）と定義される[Beghetti, 2019]。

PAH の臨床分類のうち、小児 PAH 患者で最も多くみられるのは特発性 PAH であり、次いで遺伝性 PAH、先天性心疾患に伴う PAH である。結合組織病、ヒト免疫不全ウイルス、薬物及び門脈圧亢進症に伴う PAH も稀ではあるが小児 PAH の病因とされている[Beghetti, 2019]。

小児 PAH を対象とした大規模な疫学調査はこれまで実施されておらず、小児 PAH 患者の転帰に関するデータは限られている。小児及び青年における PAH の推定発症率は成人とほぼ同程度である[Fraisse, 2010; Humbert, 2006]。小児における特発性 PAH の有病率は小児 100 万人当たり 2.1～4.4 人であり、発症率は 1 年間に小児 100 万人当たり 0.5～1 又は 2 人である。先天性心疾患に伴う PAH は比較的多くみられ、米国の調査では全 PAH 症例の 75%を占めるとされており、欧州では有病率は小児 100 万人当たり 10.1～15.6 人、発症率は 1 年間に小児 100 万人当たり 1.9～2.2 人と報告されている[Beghetti, 2019]。本邦でも小児 PAH を対象とした疫学調査は少なく、1991 年の原発性肺高血圧症（現在の特発性 PAH/遺伝性 PAH）の全国集計結果では、成人原発性肺高血圧症の 223 例に対して小児原発性肺高血圧症は 55 例であったと報告されている[栗山, 1992]。1992 年から 1997 年の全国調査では小児原発性肺高血圧症は 149 例、年間発症率は 100 万人に 1 人程度と報告されており、成人を含む原発性肺

高血圧症患者の約 25%を小児が占めると推定されている[佐地, 2000]。また、2012 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者数によると、小児原発性肺高血圧症は 173 例と報告されている[国立成育医療研究センター, 2015]。

2.5.1.3. 治療の現状と問題点

小児期及び青年期にみられる PAH の基礎的な病態生理は成人の PAH とおおむね同様であることから、小児における PAH の治療は成人と同様である。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、米国で 2015 年、欧州で 2016 年に発表されている[Abman, 2015; Hansmann,2016]。これらをもとに、本邦の現状をふまえた小児特発性 PAH/遺伝性 PAH に対する治療アルゴリズムが作成され、海外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]。ただし、成人 PAH 患者で使用されている PAH 治療薬のうち、小児 PAH 患者への適応が承認されている薬剤は少ない現状がある。

PAH の治療法は、息切れ、血管収縮並びに血栓塞栓性合併症の軽減を目的とする支持療法と、ERA のように病態生理そのものを標的とする特異的薬物治療に分類される。

本邦において成人 PAH 患者に対する適応を持つ治療方法を以下に示す。

支持療法

- 急性肺血管反応性試験で陽性を示す患者にはカルシウム拮抗薬投与が推奨されている。ただし、多くの患者では有意な血管反応性を示さず、カルシウム拮抗薬の治療効果は弱い[Sitbon, 2005]。
- 酸素吸入は低酸素状態にある患者の息切れを軽減するが、PAH の病態生理学的な進行に対する根本的な作用はない。
- 重症度の高い患者には、ジゴキシン及びその他の陽性変力作用薬が症状改善目的で使用される場合がある。
- 進行性の右室不全による浮腫に対しては利尿薬が使用される。
- ワルファリン系の抗凝固薬は一部の患者（特に特発性 PAH の患者）にとって補助的な治療法として重要である。ただし、PAH における肺血管収縮やリモデリングに対する作用は期待できない。

特異的薬物治療

以下に示す薬剤による治療は、PAH の発症機序に関与する 3 つのシグナル伝達経路（プロスタサイクリンートロンボキサン、一酸化窒素及びエンドセリン-1）を標的としている[Humbert, 2004; Frank, 2018]。

- プロスタグランジン系薬剤：エポプロステノール、イロプロスト、ベラプロスト、トレプロスチニル及びセレキシパグ
- ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬：シルデナフィル及びタダラフィル
- 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬：リオシグアト
- ERA：アンブリセンタン、ボセンタン及びマシテンタン

小児 PAH 患者に対し、これまでにボセンタン及びシルデナフィルは国内外で、エポプロステノールは本邦で承認を取得している。ただし、これらの薬剤による小児の治療には課題も多い。ボセンタンは複数の重要な併用薬と薬物相互作用を示すことが知られており、肝毒性を引き起こす可能性もある[Hansmann, 2016]。また、シルデナフィルは小児や青年の PAH 患者に高用量を投与すると死亡リスクが著しく増大するとされている[Hansmann, 2016]。エポプロステノールは重度の成人 PAH 患者に対し一般的に使用されているが、持続静脈内投与が必要であること、中心静脈カテーテルの留置が不可欠となること等、小児においてこれらの薬剤を適切に使用するには課題が残る。加えて、小児に対して未承認である薬剤を使用している実態もみられる。

以上のように、小児 PAH 治療におけるアンメットニーズとして、潜在的な問題を管理する上で、このような状況に応えるべく小児への適応の取得が求められている。

2.5.1.4. アンブリセンタンの特徴及び作用機序

ERA であるアンブリセンタンは、成人における PAH 治療薬として承認され、運動耐容能の改善、PAH の臨床症状の軽減及び臨床的な増悪の遅延を示すことが確認されている（1.13.1.3.）。アンブリセンタンの成人における臨床的プロファイルを考慮すると、有効性プロファイルは他の経口 PAH 治療薬とおおむね同程度であるが、肝臓に対する安全性プロファイルが良好であり、薬物相互作用を起こす可能性が低いことが大きな特徴である。この点から、PAH 治療薬以外にも一般的に多くの薬剤を併用する PAH 患者において、小児 PAH に対しても成人と同様に、アンブリセンタンがより優れた治療の選択肢になることが期待される。

アンブリセンタンは、成人における PAH 治療薬として、2007 年 6 月 15 日に米国、2008 年 4 月 21 日に欧州、2010 年 7 月 23 日に本邦で承認されており、本承認申請時点で 60 ヵ国で承認されている。米国では Letairis の商標で Gilead Science Inc が販売しており、本邦ではグラクソ・スミスクライン株式会社が、欧州及び残りの地域では GlaxoSmithKline 社（GSK）が Gilead Science Inc より導入し、ヴォリブリスの商標で販売している。その剤形及び成分含量については、本邦では 2.5 mg フィルムコーティング錠が、本邦以外では 5 mg 及び 10 mg フィルムコーティング錠が販売されている。

PAH は予後不良の重篤な疾患で希少疾病であり、本剤は現存する医薬品等又は治療法に比べて有用であると考えられたことから、本邦では 2006 年 12 月 26 日に希少疾病用医薬品指定申請を行い、2007 年 5 月 16 日に指定を受けている。

2.5.1.5. 臨床開発計画

2.5.1.5.1. 海外の臨床開発計画

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]、[redacted]）を 20[redacted] 年[redacted] 月に欧州医薬品庁（EMA）に提出し、EMA の見解が 20[redacted] 年[redacted] 月に示された（[redacted]）。[redacted] における[redacted]に関して[redacted]及び[redacted]し、[redacted]については、先に[redacted]

の [redacted] を [redacted] とする [redacted]（[redacted] 試験、[redacted]）にて [redacted]、[redacted] 及び [redacted] を、[redacted] にて [redacted] に対する [redacted] を [redacted] し、[redacted] の [redacted] に [redacted] の [redacted] を [redacted] とする [redacted] を [redacted] することで EMA と合意した。8 歳以上 18 歳未満の小児患者に対するアンブリセンタンの用法・用量は、体重並びに成人での薬物動態パラメータを参考に設定し、AMB112529 試験に参加した被験者は、非盲検長期継続試験（AMB114588 試験）に移行できることとし、これら 2 試験は、日本人を含む国際共同試験として実施することとした。被験者数が少ないことから、AMB112529 試験は臨床的に意義のある変化を検出可能な試験デザインではなかった。

AMB112529 試験は 2011 年 1 月より開始され、2011 年 4 月より本邦も参加した。2011 年 9 月～2012 年 11 月に実施した幼若動物（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。[redacted] については EMA と協議の上、[redacted] による [redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月実施、2.4.4.5）。ヒトの咽喉頭部の発達は早期新生児の段階では幼若ラットと類似性があり、年齢とともに正常位となることから、上記の所見は咽喉頭部が未発達な乳幼児（0～3 歳）に限って潜在的なリスクになると考えられた。アンブリセンタンの独立データモニタリング委員会が非臨床試験データを詳細に検討し、GSK 社内の諮問・ガバナンス委員会とも協議した結果、8 歳以上 18 歳未満の小児については上記の潜在的リスクは低いと予測された。

AMB112529 試験の組入れ中断時点で既に被験者 41 例が組み入れられており、組入れ中断時点から欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）へ追加の非臨床試験データ提出までの間にこれら 41 例は本試験を完了又は中止していた。そこで、8 歳以上 18 歳未満の小児での臨床実績を更に裏付けるため、20[redacted] 年 [redacted] 月までに収集したすべてのデータを用いて、事前に規定していなかった中間解析を 20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した。組入れ中断時点から経過した期間、当該期間における PAH 治療に対する医療環境の変化、組入れ再開に伴う課題、再開した場合は実施時期が異なる患者集団がデータ解釈に影響する可能性があることを考慮し、EMA の欧州小児臨床開発委員会（PDCO）に提出する上で、41 例による中間解析結果は臨床的・科学的利点を示すために妥当と判断した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の PDCO との協議結果に基づき、[redacted] 試験については、[redacted] は [redacted] せず、[redacted] を [redacted] の [redacted]（[redacted] として [redacted]）から [redacted]（[redacted]）に [redacted] を [redacted] することとし、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にて [redacted] に [redacted] した。この [redacted] の [redacted]（[redacted]）に関する PDCO の決定は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] に [redacted]、[redacted] の [redacted] の [redacted] を [redacted] の [redacted] とした。

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。

[redacted] 試験において [redacted]、[redacted] を [redacted] することとした際に、[redacted]（[redacted]）の [redacted] として、[redacted] に [redacted] を [redacted] することで PDCO と

合意した。[redacted]としては、[redacted]試験の[redacted]（[redacted]）[redacted]（2.7.2.3）及び[redacted]の[redacted]を[redacted]による[redacted]への[redacted]の[redacted]を行った（2.5.4.4.1.1.1）。

その後、[redacted]の[redacted]に[redacted]する[redacted]の[redacted]を20[redacted]年[redacted]月に行い（[redacted]）、PDCOの決定を20[redacted]年[redacted]月に受領した。[redacted]に対する[redacted]の[redacted]においては、PDCOとの合意（[redacted]）に基づき、[redacted]、[redacted]及び[redacted]での[redacted]が[redacted]している。欧州では2020年4月に8歳以上18歳未満の小児PAHに対して承認申請を行い、現在審査中である。

2.5.1.5.2. 国内臨床開発計画

本申請で用いる臨床データパッケージを表 2.5.1-1に示した。

小児PAH患者を対象とし、日本人を含む国際共同試験として実施したAMB112529試験及びAMB114588試験の2試験、並びにAMB112529試験のPPK解析及び成人の有効性データを用いたベイズ解析による小児への外挿の検討を評価資料とした。

また成人を対象に本邦で実施したヴォリブリス2.5 mg錠の使用成績調査で得られた8歳以上15歳未満の日本人小児の成績は、本剤の申請予定の用法・用量における安全性を担保する上で重要であることから、参考資料とした。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ（評価資料及び参考資料）

試験番号	Phase	試験の目的	対象		評価/参考資料の別
			外国人	日本人	
AMB112529	IIb	小児PAH患者に対するアンブリセンタンの24週間投与時の薬物動態、安全性及び有効性の検討	○	○	評価
AMB114588[a]	IIb	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	○	○	評価
報告書番号：2019N411467_00	-	AMB112529試験の薬物動態及び有効性成績を用いたPPK解析及び曝露と応答関係の検討	○	○	評価
報告書番号：2019N411696_01[b]	-	ベイズ解析を用いた成人PAH患者の有効性成績の外挿による有効性の検討（Bayesian Extrapolation Study）	○	○	評価
114782（使用成績調査）	-	小児（8歳以上15歳未満）に対するアンブリセンタンの長期安全性	-	○	参考

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。

b. ベイズ解析で用いた成人対象試験のうち、AMB-220試験、AMB-320試験及びAMB-321試験は成人の製造販売承認申請時の臨床データパッケージに含まれていたが、AMB112565試験は製造販売承認申請後に実施されたため、AMB112565試験の試験概要を2.7.6.に添付する。

2.5.1.5.3. 規制当局によるガイダンス及び助言

[redacted]の[redacted]における[redacted][redacted]に対する[redacted]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。対面助言における相談事項、機構からの助言を以下に示す。なお、これらの対面助言の議事録を1.13.2.に添付する。

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

相談事項

1. [redacted]及び[redacted]について
   1) [redacted]の[redacted]に対する[redacted]・[redacted]、[redacted]（[redacted]試験）に[redacted]することについて
   2) [redacted]の[redacted]を[redacted]とすることについて
2. [redacted]及び[redacted]・[redacted]及び[redacted]・[redacted]について
   1) [redacted]である[redacted]の[redacted]を[redacted]とした[redacted]試験に[redacted]し、その[redacted]を用いて[redacted]に対する[redacted]・[redacted]を[redacted]を行うことについて

機構より以下の助言を得た。

1. [redacted]の[redacted]を[redacted]とした[redacted]（[redacted]試験）への[redacted]の[redacted]については、[redacted]で、[redacted]で実施されるのであれば、受け入れ可能である。
   1) [redacted]による[redacted]は、[redacted]の[redacted]として[redacted]であるため[redacted]の[redacted]とし、[redacted]の[redacted]に[redacted]（[redacted]）を[redacted]こと。
   2) [redacted]試験に[redacted]において、[redacted]の[redacted]を[redacted]するために、[redacted]については[redacted]で[redacted]を[redacted]すること。
   3) [redacted]から[redacted]は[redacted]のであれば、[redacted]ことは[redacted]と考える。[redacted]試験[redacted]及び[redacted]に基づき、[redacted]における[redacted]及び[redacted]ため、[redacted]が[redacted]がある。
   4) [redacted]試験の[redacted]における[redacted]、[redacted]、[redacted]（[redacted]）[redacted]の[redacted]においても[redacted]及び[redacted]が[redacted]こと。[redacted]については、[redacted]（[redacted]及び[redacted]）、並びに[redacted]（[redacted]）の[redacted]ことが[redacted]。

2. [redacted]試験の[redacted]から、[redacted]、[redacted]の[redacted]における[redacted]及び[redacted]がある。[redacted]試験で[redacted]、[redacted]に対する[redacted]及び[redacted]、[redacted]・[redacted]、[redacted]を[redacted]として[redacted]・[redacted]は[redacted]と考えられる。

1） [redacted]において、[redacted]に対する[redacted]、[redacted]が[redacted]こと。
2） [redacted]及び[redacted]における[redacted]、[redacted]及び[redacted]から、[redacted]との[redacted]が[redacted]こと。[redacted]、[redacted]の[redacted]及び[redacted]が[redacted]と[redacted]こと。
3） [redacted]に[redacted]での[redacted]こと。

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

相談事項

1. [redacted]の[redacted]に対する[redacted]の[redacted]のための[redacted]際の[redacted]について
2. [redacted]の[redacted]に対する[redacted]の[redacted]・[redacted]の[redacted]について
3. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]の[redacted]における[redacted]の[redacted]について

機構より[redacted]の[redacted]及び[redacted]の[redacted]は[redacted]であるとされ、[redacted]すべき点について以下の助言を得た。

1. [redacted]・[redacted]の[redacted]について、[redacted]の[redacted]において、[redacted]、[redacted]によらず[redacted]の[redacted]が[redacted]できる[redacted]を[redacted]する必要がある。
2. [redacted]の[redacted]による[redacted]が[redacted]の[redacted]に[redacted]を[redacted]と[redacted]する[redacted]について、[redacted]された[redacted]の[redacted]の[redacted]に[redacted]必要がある。

2.5.1.6. GCP の遵守

すべての試験は GCP に適合する標準手順書に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会又は倫理委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者から得られ、また試験実施時のヘルシンキ宣言に従い試験は実施された。試験の実施に先立ち規制当局の承認が必要な国では、承認を取得した。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

本申請は、8 歳以上の小児 PAH 患者に係る製造販売承認事項一部変更承認申請である。本申請にあたり、AMB112529 試験及び AMB114588 試験を実施した。AMB112529 試験及び AMB114588 試験では、国内市販用製剤 2.5 mg 錠、海外市販用製剤 5 mg 及び 10 mg 錠の 3 含量の製剤が使用され、これらの製剤間での生物学的同等性については評価済みである（1.13.1.3.）。また、今回の申請においては新たな製剤の承認申請は行わない。そのため、新たに生物薬剤学試験に該当する試験は実施していない。

AMB112529 試験における血漿中アンブリセンタンの分析には、除タンパク及び高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いており、バリデーション試験及び AMB112529 試験の実試料分析において、分析法の妥当性と再現性が確認された。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

本申請は、8 歳以上の小児 PAH 患者に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験、並びに健康被験者及び成人 PAH 患者における臨床薬理試験［薬物動態（PK）、薬力学及び薬物相互作用］の成績に関しては、評価済みである（1.13.1.3）。アンブリセンタンを小児 PAH 患者に投与したときの PK を検討するにあたり、小児 PAH 患者を対象とした AMB112529 試験の成績をもとに、PK 解析対象集団を用いて、PPK 解析を実施した。

本項では、8 歳以上の小児 PAH 患者にアンブリセンタンを投与したときの PK 及び曝露反応性の概括評価を示す。

2.5.3.1. 小児 PAH 患者における薬物動態及び曝露反応性

AMB112529 試験は、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象に、アンブリセンタンを 1 日 1 回、6 ヵ月間（24 週間）経口投与する、無作為化、非盲検、国際共同第 IIb 相試験であった。本試験には 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者 41 例（日本人患者：5 例）が組み入れられ、高用量群及び低用量群のいずれかに無作為化割り付けされ、体重区分に応じてアンブリセンタンが投与された。体重が 35 kg 未満の被験者ではアンブリセンタンを 2.5 mg で開始し、高用量群に無作為化された被験者は投与 2 週時に、5 mg に増量した。体重が 35 kg 以上の被験者ではアンブリセンタンを 5 mg で開始し、高用量群に無作為化された被験者は投与 2 週時に、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 にそれぞれ増量した。AMB112529 試験で評価した体重区分（20 kg 以上 35 kg 未満、35 kg 以上 50 kg 未満及び 50 kg 以上）において、低用量群及び高用量群のいずれにおいても、異なる体重区分であっても、血漿中アンブリセンタンの濃度－時間推移は同様であることが確認された（2.7.2.3.1.1.）。

アンブリセンタンの低用量及び高用量を投与した小児 PAH 患者における PK の特徴を明らかにするために、AMB112529 試験の成績を用いて PPK 解析を実施した。成人の PPK モデルを基に小児の PPK モデルを構築し、PK パラメータに対する共変量の影響について評価した。その上で、小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの PK を成人 PAH 患者の PK と比較した。

2.5.3.1.1. 小児 PPK モデルの検討

PK 解析対象集団は、Intent-to-Treat（ITT）集団のうち PK 検体を採取できた被験者とした。

小児の PPK モデルは成人の PPK モデルを活用して構築した。成人の PPK モデルは、一次吸収、一次消失及び吸収ラグタイムを有する線形 2 コンパートメントモデルでよく記述された。Prediction-corrected Visual Predictive Check（pc-VPC）により、AMB112529 試験で得られた小児の血漿中濃度データについて成人の PPK モデルとの適合性を確認したところ、大部分の小児患者の血漿中濃度データは成人の PPK モデルによる予測値の 90%予測区間（PI）内にあったことから、既存の成人の PPK モデルを基に小児の PPK モデルを構築した。小児の PPK モデルには一般的なアロメトリー式を用いて、クリアランスと分布容積に対する体重の影響を組み込んだ（2.7.2.3.1.2.1.）。

2.5.3.1.2. 小児 PPK モデルにおける共変量の検討

成人の PPK モデルにおいて有意であった共変量及び小児集団において臨床的に意義のある共変量の影響を検討した。共変量候補は、体重、年齢、性別、人種、ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）、クレアチニンクリアランス、用量（低用量／高用量）などであった。

共変量の影響を検討した結果、AMB112529 試験の 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者の PK パラメータへの影響が認められた共変量は見かけの全身クリアランス（CL/F）及び中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）に対する体重のみであり、年齢、性別、人種、ビリルビン、ALP（肝機能）、クレアチニンクリアランス（腎機能）、用量（低用量群／高用量群）は小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの PK に影響を及ぼす有意な共変量とは特定されなかった。

小児の PPK モデルから、AMB112529 試験の成績をもとに CL/F、Vc/F、吸収速度定数（Ka）及び吸収ラグタイム（ALAG）（推定値）を算出したところ、成人の PK パラメータと同程度であることが示され、体重区分で投与量を調整した際の小児と成人の PK は類似していることが示唆された（2.7.2.3.1.2.1.）。

2.5.3.1.3. 小児集団における薬物動態

AMB112529 試験の血漿中アンブリセンタン濃度を用いて、小児の PPK モデルから算出したアンブリセンタンの曝露量［定常状態時における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCss）及び定常状態時における最高血漿中濃度（Cmax,ss）］の幾何平均値は、低用量群及び高用量群のいずれにおいても、成人集団と同程度であった。また、小児の PPK モデルから算出した AUCss は、低用量群及び高用量群のいずれについても、いずれの体重区分でも成人の AUCss の範囲内であり、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者において、体重区分ごとの用量により、成人集団と同程度の曝露量が得られることが確認された（2.7.2.3.1.2.2.）。

以上より、AMB112529 試験の PPK の結果から、小児集団においても体重区分ごとでの用量で成人集団と同程度の曝露量を得られることが示された。

2.5.3.1.4. 小児の曝露量と反応の相関性（6 分間歩行距離）

8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象とした曝露－反応解析では、AMB112529 試験から得られたアンブリセンタンの曝露量（AUCss）と 6 分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの変化量をもとに検討した。アンブリセンタンの AUCss と 6MWD のベースラインからの変化量に明確な相関は認められなかった。

AMB112529 試験では、本疾患の希少性からリスクとベネフィットを考慮し、プラセボ群での検討及び体重区分ごとの幅広い用量範囲での検証が実施できなかった（2.7.3.4.1.1.）。また、症例数が限られており、アンブリセンタンの PK の個体間変動が大きいために、用量の増加に伴う有効性指標の変化量が小さくなった可能性が考えられる。これらのことから、AMB112529 試験におけるアンブリセンタンの AUCss と 6MWD のベースラインからの変化量との間の相関が認められなかったと考えられる。

なお、成人集団でも同様に、アンブリセンタンの AUCss と 6MWD のベースラインからの変化量に明確な相関は認められなかった。

2.5.3.1.5. 小児の曝露量と反応の相関性（安全性）

AMB112529 試験から得られたアンブリセンタンの曝露量（AUCss 及び Cmax,ss）と治験薬との因果関係がある有害事象の発現との相関について曝露－反応解析を実施したところ、アンブリセンタンの曝露量と治験薬との因果関係がある有害事象の発現に明確な相関は認められなかった。この結果は、治験薬との因果関係がある有害事象の発現がアンブリセンタンの曝露量の増加に相関しないという成人集団における結果と同様であった。なお、成人集団においては、曝露量と治験薬との因果関係がある有害事象の重症度についても、強い相関が認められていない。

2.5.3.2. 結論

- AMB112529 試験の PPK 解析の結果から、小児集団に体重区分に応じたの用量を投与した時、成人集団と同程度の曝露量が得られることが示された。小児の低用量群及び高用量群の AUCss はいずれの体重区分においても、成人の 5 mg 及び 10 mg における AUCss の 5～95 パーセンタイルの範囲内であった。
- 小児 PAH 患者を対象とした曝露－反応解析の結果から、アンブリセンタンの AUCss と 6MWD との間に相関が認められず、AUCss の増加と 6MWD の改善に関連性は認められなかった。

2.5.4. 有効性の概括評価

本項には、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象とした下記の臨床試験及び解析結果から得られたアンブリセンタンの有効性の要約を記載し、詳細なデータは 2.7.3.に提示した。

＜小児 PAH 患者を対象とした臨床試験及び解析結果＞

- AMB112529 試験（PPK 解析を含む）
- AMB114588 試験（AMB112529 試験の長期継続試験）
- ベイズ解析による外挿の検討（AMB112529 試験で得られた小児データ及び成人 PAH 患者を対象とした臨床試験で得られた成人データを使用）

本承認申請時点で進行中の AMB114588 試験については、中間解析結果（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点）を本項に提示する。小児 PAH 患者を対象としてアンブリセンタンの有効性及び安全性を評価した試験の概要は、2.7.3.の付録の表 2.7.3.6-1 に示した。

成人 PAH 患者を対象とした臨床試験の結果は、初回の製造販売承認申請で提出済み（1.13.1.3.）であり、その臨床試験の一覧は 2.7.3.1.に示した。本項で小児 PAH 患者と成人 PAH 患者の有効性を比較する際には、これらの成人対象試験の結果を用いた。また、ベイズ解析で用いた成人対象試験のうち、AMB112565 試験は初回の製造販売承認申請後に実施された試験であるため、その試験概要を 2.7.6.に添付した。

2.5.4.1. 臨床試験の方法及びデザイン

2.5.4.1.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験は、小児 PAH 患者を対象としてアンブリセンタンの 2 用量（低用量及び高用量）の安全性、忍容性、有効性及び PK を評価する 6 ヵ月間（24 週間）、無作為化、非盲検、国際共同、第 IIb 相試験であり、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者 66 例（1 群当たり 33 例）を組み入れる計画であった。本試験は、最長 2 週間のスクリーニング／ベースライン期、24 週間（又は被験者の臨床状態が悪化して代替／追加治療が必要になるまで）の投与期、治験薬投与終了後 4～6 週間の追跡調査期で構成された。

AMB112529 試験に参加した被験者は長期継続試験へ移行することが可能であり、移行した場合、AMB112529 試験の追跡調査は不要とした。

本試験の組入れ対象は、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ており、WHO 機能分類がクラス II 又は III である 8 歳以上 18 歳未満の男女の患者であった。右心カテーテル検査による mPAP が 25 mmHg 以上、PVR が 240 dyne·sec/cm^5（3 mmHg/L/min）以上、かつ左室拡張末期圧（LVEDP）又は PCWP が 15 mmHg 以下という血行動態の基準を満たしている患者が組み入れられた。PAH の前治療に関しては、未治療であるか、肝機能検査値の上昇のためにスクリーニング来院の 1 ヵ月以上前に他の ERA（ボセンタン等）の投与を中止したか、もしくはスクリーニング来院前の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量が 1 ヵ月以上安定していることを条

件とし、PAH の治療を受けている場合には全投与期間を通じてその治療を変更しないこととした。

本試験では被験者を低用量群又は高用量群のいずれかに無作為割付けし、アンブリセンタンを 1 日 1 回、24 週間経口投与した。無作為化は年齢層別（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）及び PAH の臨床分類別に層別化して行った。体重が 20 kg 以上 35 kg 未満の被験者では低用量群及び高用量群ともアンブリセンタンを 2.5 mg で開始し、高用量群に無作為化された被験者では投与 2 週時に 5 mg に増量した。体重が 35 kg 以上のすべての被験者ではアンブリセンタンを 5 mg で開始し、高用量群に無作為化された被験者は投与 2 週時に、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 にそれぞれ増量した。

本試験の主要目的は、小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、小児 PAH 治療に対するアンブリセンタンの有効性データを収集すること、並びに小児集団におけるアンブリセンタンの PPK を検討することであった。本試験は疾患の希少性から組入れ被験者数が少なく、臨床的に意義のある変化量を検出するように計画されたものではなかった。

本試験実施中に、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連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、20[redacted] 年に本試験の組入れを一時中断した（2.5.1.5.1.）。この時点までに 41 例の小児被験者（うち、日本人被験者 5 例）が組み入れられており、これらの被験者は組入れ中断時点から CHMP への非臨床試験の追加データ提出までの間に試験を完了（37 例）又は中止（4 例）していた。20[redacted] 年に中間解析が実施されたが、その後に試験が終了となったため、この有効性の中間解析を本試験の最終解析結果とすることとなった。

2.5.4.1.2. AMB114588 試験

AMB114588 試験は、AMB112529 試験の長期継続試験であり、非盲検試験であった。本試験には、AMB112529 試験に参加し、アンブリセンタンの継続投与が妥当とみなされた被験者のみが組み入れられた。本試験に組み入れられた小児 PAH 患者は少なくとも 6 ヵ月間はアンブリセンタンによる治療を継続することとした。

本試験では、アンブリセンタンの用量を 2.5～10 mg の範囲内かつ 0.25 mg/kg/日を超えない範囲で被験者ごとに調節して 1 日 1 回経口投与した。治験責任（分担）医師に対しては、AMB112529 試験の終了時点で各被験者が投与されていた用量を開示し、治験責任（分担）医師の判断により、同量で継続するか、1 回につき 2.5 mg ずつ増減することで用量を調整することを可能とした。

AMB114588 試験の主要目的は、小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの長期安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、小児 PAH 治療に対するアンブリセンタンの使用に関する有効性データを収集することであった。

2.5.4.2. 有効性の評価項目及び解析の統計学的考察

AMB112529 試験における有効性の主たる評価項目は、投与 24 週時（又は中止時）の 6 分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの変化量とした。有効性の副次評価項目は、各評価時点（投与 4 週、8 週、12 週、16 週及び 20 週時）の 6MWD のベースラインからの変化量、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間、WHO 機能分類のベースラインから投与 24 週時までの変化、並びに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）濃度のベースラインから投与 24 週時までの変化量、ヘルスアウトカム［SF-10 Health Survey for Children（SF-10）健康調査票を用いた被験者の概括評価及び学校の欠席日数］とした。有効性の探索的評価項目は、心エコー検査による主な予後因子、すなわち心膜液貯留、右房圧（RAP）、三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）、左室扁平指数（収縮期及び拡張期）、三尖弁逆流ジェット速度による右室圧（mPAP の推定値）のベースラインから投与 24 週時までの変化であった。その他に、投与 24 週時における心肺血行動態のベースラインからの変化量も有効性評価項目とし、血行動態データの収集が標準治療の一環として行われている実施施設で組み入れられた被験者を対象としたサブスタディとして評価を行った。評価対象の血行動態パラメータには mPAP、PVR 及び心係数（CI）等を含め、事後解析として PVRI を算出した。

AMB114588 試験では、AMB112529 試験と同じ評価項目に加え、あらゆる原因による死亡までの時間、他の PAH 治療薬を追加するまでの時間、臨床症状の悪化によってアンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量を変更するまでの時間を評価項目とした。なお、あらゆる原因による死亡までの時間は PAH の臨床的な増悪イベントの一部として収集されたため、結果は 2.5.4.4.2.に記載した。

なお、小児対象試験と成人対象試験で共通した有効性評価項目は、6MWD、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間、WHO 機能分類、ヘルスアウトカム（SF-10 健康調査票を用いた被験者の概括評価及び学校の欠席日数）であった。また成人対象試験では、小児対象試験で評価した NT-proBNP 濃度ではなく脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）濃度を評価した。

有効性の解析対象は Intent-to Treat（ITT）集団とした。ITT 集団は、AMB112529 試験で無作為化された被験者のうち、アンブリセンタンを 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。AMB112529 試験では実際に投与されたアンブリセンタンの用量にかかわらず、無作為化された用量群に属するものとし、AMB114588 試験では試験開始時の用量に基づく群に属するものとした。

ベースラインは、AMB112529 試験においてアンブリセンタン投与開始日（投与 1 日目）の初回投与前に収集した値と定義した。このベースラインは、AMB112529 試験及び AMB114588 試験のいずれの試験にも用いられた。

被験者数が少ないことから、有効性データはすべて記述的又は図示化して要約した。また、主な評価項目については年齢層別及び体重区分別の集計も行った。ベイズ解析については、2.5.4.4.1.1.1.に記載する。

2.5.4.3.　被験者の内訳及び人口統計学的特性

2.5.4.3.1.　AMB112529 試験

AMB112529 試験では、合計で 41 例の被験者が組み入れられた（低用量群 21 例、高用量群 20 例）。いずれの用量群においても被験者の大半（90%）が本試験を完了した（表 2.7.3.3-1）。

AMB112529 試験のベースラインでは、多くの被験者は白人／ヨーロッパ系であり、年齢層別では 12 歳以上 18 歳未満、性別では女性、PAH の臨床分類別では特発性 PAH の被験者がいずれも約 3 分の 2 を占めていた（表 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-8）。女性では初経前の被験者がわずかに多かった（表 2.7.3.3-7）。本試験に組み入れられた被験者の平均年齢（範囲）は 12.0 歳（8～16 歳）で、平均体重は低用量群（38.76 kg）と高用量群（40.12 kg）で同程度であった。大半の被験者（80%）がベースライン時に PAH に対する治療（主に PDE5 阻害薬及びプロスタノイド）を受けていた（表 2.7.3.3-8）。ベースラインの 6MWD の平均値は、低用量群 442.23 m 及び高用量群 407.32 m であった。

2.5.4.3.2.　AMB114588 試験

長期継続試験である AMB114588 試験には 38 例（93%）の被験者が移行し、その内訳は AMB112529 試験における低用量群及び高用量群ともに 19 例であった。

本試験に移行した被験者のベースラインでは、ほとんどが白人／ヨーロッパ系であり、年齢層別では 12 歳以上 18 歳未満、性別では女性、PAH の臨床分類別では特発性 PAH の被験者がいずれも約 3 分の 2 を占めていた（表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-10）。多くの被験者（79%）は本試験移行時にアンブリセンタン以外の PAH に対する治療（主に PDE5 阻害薬及びプロスタノイド）を受けていた（表 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-12）。また、本試験移行時に評価した 6MWD の平均値は 479.70 m であった（表 2.7.3.3-11）。

本試験開始時の用量が高用量になるほど、被験者のベースラインの平均年齢が高く、本試験開始時の平均体重及び妊娠可能な女性被験者の割合が高かった（表 2.7.3.3-9）。

なお、小児を対象とした AMB112529 試験及び AMB114588 試験でみられた人口統計学的特性は、成人対象試験でみられた結果と比べて明らかな差異はなかった（2.7.3.3.1.4.2.）。

2.5.4.4.　有効性の結果

2.5.4.4.1.　6 分間歩行距離

6MWD は成人 PAH 患者において長期的な臨床転帰と相関することが示されており[Enright, 2003]、低年齢の小児でも利用可能であり[Geiger, 2007]、適切な年齢の小児 PAH 患者における運動耐容能の経過観察に広く用いられている。また、特発性 PAH では、運動耐容能は RAP、肺動脈圧及び CI と相関する。

成人 PAH 患者を対象とした介入臨床試験では、医薬品承認申請のための有効性を証明するために 6 分間歩行試験がよく用いられている[Ollivier, 2019]。

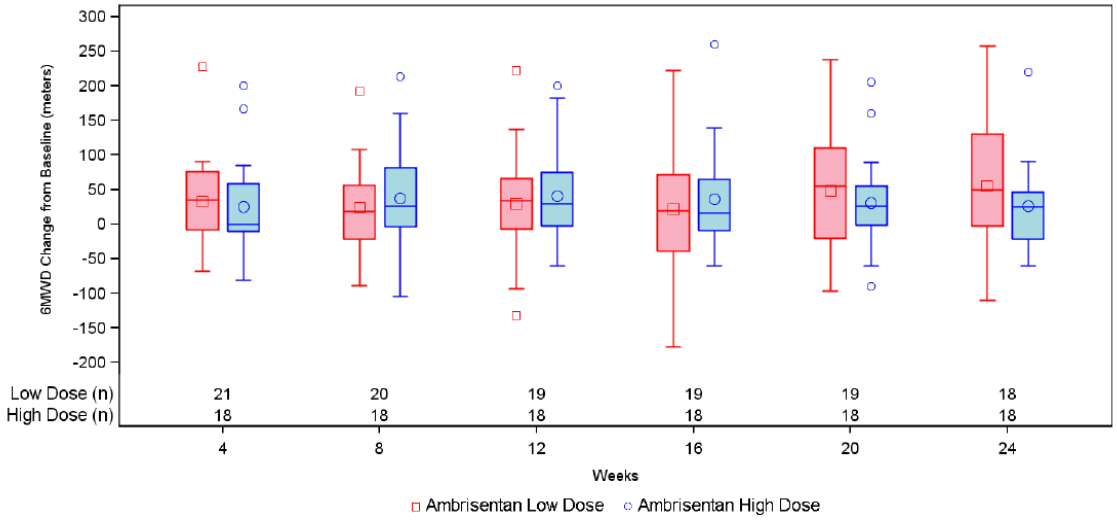
2.5.4.4.1.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験では、6MWD の結果から 24 週間の投与期間にわたる運動耐容能の改善が認められた（表 2.5.4-1 及び図 2.5.4-1）。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。6MWD のベースラインからの平均変化量の改善は、試験期間中のほとんどの評価時点で一貫して低用量群で高用量群より大きかった（図 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 AMB112529 試験における投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Walking Distance (metres)	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Baseline[a]			
n	21	20	41
Mean (SD)	442.23 (108.152)	407.32 (118.420)	425.20 (113.233)
Median	453.00	420.00	425.50
Min to Max	168.0 to 600.0	160.0 to 592.8	160.0 to 600.0
Change from Baseline at Week 24[b]			
n	18	18	36
Mean (SD)	55.14 (102.182)	26.25 (62.011)	40.69 (84.580)
Median	49.00	25.50	32.00
Min to Max	-110.0 to 258.0	-60.0 to 220.0	-110.0 to 258.0

Source: AMB112529 CSR Table 2.1, Table 2.2
Min=minimum; Max=maximum; SD=standard deviation.
Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).
a. Baseline is the last value recorded prior to start of study treatment.
b. There were no subjects with post-last dose follow up visits.



Source: AMB112529 CSR Figure 2.2
Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).
Note: Baseline is the last value recorded prior to start of study treatment from AMB112529.
Note: The central box represents the 25th to 75th percentiles and the middle line represents the median value. Whiskers are drawn from the upper edge of the box to the largest value within the upper fence, and from the lower edge of the box to the smallest value within the lower fence, where the upper and lower fences are located at a distance 1.5 times the Interquartile Range (IQR) (IQR = Q3 - Q1). Dots represent values that are more extreme than the upper and lower fences.

図 2.5.4-1 AMB112529 試験における 6MWD のベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（用量群別）（ITT 集団）

2.5.4.4.1.1.1. ベイズ解析による外挿の検討

EMA と合意した[redacted]に従い、[redacted]における[redacted]の[redacted]を[redacted]するため、[redacted]による[redacted]の[redacted]を[redacted]に行った。成人 PAH 患者を対象とした臨床試験から得られた計 334 例［AMB112565 試験（108 例）、AMB-220 試験（29 例）、AMB-320 試験（134 例）、AMB-321 試験（63 例）］の 6MWD のデータを併合して用いた。

成人を対象とした AMB112565 試験は、小児を対象とした AMB112529 試験とほぼ同時期に実施した試験であり、AMB112529 試験と試験デザイン及び有効性評価項目が同様であった。他の 3 試験は 24 週間投与である AMB112529 試験よりも短い 12 週間投与の試験であり、実施時期は 2002～2005 年であった。したがって、AMB112529 試験との類似性に基づき、AMB112565 試験が 6MWD のベースラインからの変化量に関する主要なベイズ解析を実施するために最適と考えられた。AMB112565 試験では、アンブリセンタン単独療法群としてアンブリセンタン 10 mg を 1 日 1 回投与した 100 例以上の成人データが得られており、このデータを主要なベイズ解析のために用いた。また、他の試験を含めた 4 試験の統合解析結果をベイズ解析の感度分析に用いた。

ベイズ解析の目的は、8 歳以上 18 歳未満の被験者のうち 6 分間歩行試験を実施可能であった被験者において、投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの改善に対するアンブリセンタンの有効性を評価し、小児 PAH 患者における 6MWD の変化が、成人 PAH 患者でみられた効果と同程度になるか否かを検討することであった。

反復測定混合効果モデル解析

最初のステップとして、AMB112529 試験及び AMB112565 試験のそれぞれについて、6MWD データを反復測定混合効果モデル（MMRM）に当てはめた。投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、小児対象の AMB112529 試験［24.8（15.20） m］（表 2.7.3.3-14）で成人対象の AMB112565 試験におけるアンブリセンタン単独療法群［21.2（6.04） m］と同様の結果であった。

MMRM モデルに当てはめた結果を、成人対象試験（AMB112565、AMB-220、AMB-320 及び AMB-321 試験）のデータと比較した結果、小児及び成人被験者間で 6MWD のベースラインからの変化がおおむね同様であることが確認できたため、ベイズ解析による外挿の検討を行うこととした。

ベイズ解析

ベイズ解析の結果、成人におけるアンブリセンタンの有効性を 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者へ外挿することが支持された。小児集団と成人集団に治療効果の差はみられておらず、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得られた有効性と一貫性が認められると考えられた。主要なベイズ解析及び感度分析の結果から、成人対象試験に 25%の事前分布の重みを与えた場合に、主要なベイズ解析及び感度分析のいずれにおいても同様の中央値及び信用区間で、小児被験者の 6MWD が統計的に有意に改善するというエビデンスが示されたものと考えられた。ベイズ解析の詳細は 2.7.3.3.2.1.1.1.に記載する。

2.5.4.4.1.2. AMB114588 試験

6MWD の結果より、AMB114588 試験の開始時にすべての用量群で運動耐容能にベースラインから臨床的に意味のある改善が認められており、先行した AMB112529 試験中に病状が改善したことを示していた（2.5.4.4.1.1.）。本試験の各評価時点におけるベースラインからの変化量は、試験開始から 6 ヵ月後にすべての用量群で、12 ヵ月後及び最終評価時にすべての用量群を併合した全体で、同程度の改善が認められた（表 2.5.4-2）。最終評価時の 6MWD のベースラインからの変化率は、2.5 mg 群で約 32%、5 mg 群で約 10%、7.5 mg 群で約 2%、10 mg 群で約 7%であった。

試験開始から 60 ヵ月を超えると一部の用量群で被験者数が減少し（図 2.7.3.3-4）、6 年（72 ヵ月）後に評価が行われた被験者は 4 例、6.5 年後は 2 例、8 年後は 1 例であった。しかしながら、長期にわたって試験を継続したこれらの被験者ではベースラインからの大幅な改善が持続的にみられ、130.0～235.5 m の範囲で 6MWD の増加が認められた（ベースラインからの増加率は 26.75～56.00%）。

なお、これらの小児対象試験での結果は、成人対象試験でみられた結果と同様の傾向であった（2.7.3.3.2.1.2.）。

表 2.5.4-2　AMB114588 試験における 6MWD のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Walking Distance (metres)	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=19)	7.5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	Total (N=38)
Baseline[b]					
n	9	19	5	5	38
Mean (SD)	393.32 (99.393)	433.96 (123.120)	484.56 (89.889)	460.0 (94.170)	434.42 (110.371)
Median	420.50	453.00	500.00	450.00	438.00
Min to Max	168.0 to 486.0	160.0 to 600.0	370.0 to 592.8	330.0 to 580.0	160.0 to 600.0
Change from Baseline to:					
Entry Visit[c]					
n	9	18	5	5	37
Mean (SD)	92.06 (106.229)	22.78 (67.095)	53.48 (98.387)	5.80 (48.200)	41.49 (83.536)
Median	75.00	26.50	40.00	27.00	32.00
Min to Max	-92.0 to 258.0	-110.0 to 162.0	-32.0 to 220.0	-60.0 to 46.0	-110.0 to 258.0
Month 6[d]					
n	8	16	5	5	34
Mean (SD)	79.58 (109.162)	36.04 (75.950)	56.68 (102.312)	45.14 (48.416)	50.66 (83.780)
Median	67.50	43.50	17.00	43.00	43.70
Min to Max	-44.2 to 265.0	-100.0 to 160.0	-20.0 to 235.0	0.0 to 114.0	-100.0 to 265.0
Month 12[d]					
n	8	14	4	4	30
Mean (SD)	87.51 (107.654)	36.31 (60.239)	-31.18 (70.437)	56.93 (57.393)	43.72 (81.433)
Median	67.50	49.20	0.65	64.35	49.20
Min to Max	-78.0 to 237.0	-97.0 to 101.0	-136.0 to 10.0	-20.0 to 119.0	-136.0 to 237.0
End of Study					
n	7	10	4	5	26
Mean (SD)	71.47 (117.363)	48.15 (53.344)	3.05 (94.659)	34.24 (72.135)	44.82 (82.115)
Median	55.50	54.50	-36.90	27.00	53.05
Min to Max	-81.6 to 282.0	-41.0 to 121.0	-58.0 to 144.0	-40.0 to 123.0	-81.6 to 282.0

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.2, Table 2.3
Max=maximum; Min=minimum; n=number of subjects with data available; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
c. Entry Visit was value at entry to Study AMB114588.
d. From entry to the extension study.

2.5.4.4.1.3.　6 分間歩行距離が 20 m 以上増加した被験者

20[redacted] 年 [redacted] 月に欧州で開催されたアンブリセンタンの小児適応に関する [redacted] の結果を受けて、[redacted]の[redacted]を [redacted] の[redacted]の[redacted]に[redacted]の[redacted] （[redacted] [redacted]）を用いて追加で[redacted] した[[redacted], 20[redacted]]。

AMB112529 試験の事後解析の結果、6MWD のベースラインからの増加が 20 m 以上であった被験者は投与 12 週時及び 24 週時にいずれも 24 例（59%）であり、用量群別の該当被験者数はほぼ同程度であった（表 2.7.3.3-16）。この 24 例の過半数（15 例）が特発性 PAH であった。

長期継続試験である AMB114588 試験の事後解析の結果、6MWD のベースラインからの増加が 20 m 以上であった被験者は、試験開始から 12 ヵ月後に 38 例中 21 例（55%）、最終評

価時点で 38 例中 22 例（58%）と過半数を占めた（表 2.7.3.3-17）。本試験に組み入れられた特発性 PAH の被験者（24 例）では、試験開始から 12 ヵ月後及び最終評価時点において約半数の被験者（それぞれ 12 例、14 例）で 6MWD のベースラインからの増加が 20 m 以上であった。非特発性 PAH の被験者（14 例）でも同様に、試験開始から 12 ヵ月後及び最終評価時点において過半数の被験者（それぞれ 9 例、8 例）で 6MWD のベースラインからの増加が 20 m 以上であった。

2.5.4.4.1.4. 部分集団における結果の比較

2.5.4.4.1.4.1. 年齢層別

2.5.4.4.1.4.1.1. 2 つの年齢層別（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）

AMB112529 試験では、いずれの年齢層の被験者でも全体集団と同様に、投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの平均変化量に改善傾向が認められた（表 2.7.3.3-38）。投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの平均変化量は、12 歳以上 18 歳未満の年齢層では両用量群で同程度であったが、8 歳以上 11 歳以下の年齢層では低用量群で高用量群より大きかった。投与 24 週時のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、8 歳以上 11 歳以下の年齢層では低用量群で 102.08（113.922） m、高用量群で 15.85（31.419） m であり、12 歳以上 18 歳未満の年齢層では低用量群で 31.67（91.837） m、高用量群で 31.45（73.522） m であった。

長期継続試験である AMB114588 試験では、いずれの年齢層でも最終評価時における 6MWD のベースラインからの平均変化量に改善傾向が認められた（表 2.7.3.3-39）。最終評価時の 6MWD のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、8 歳以上 11 歳以下の年齢層で 78.22（113.115） m、12 歳以上 18 歳未満の年齢層で 34.80（71.042） m であった。

2.5.4.4.1.4.1.2. 3 つの年齢層別（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 14 歳以下、15 歳以上 18 歳未満）

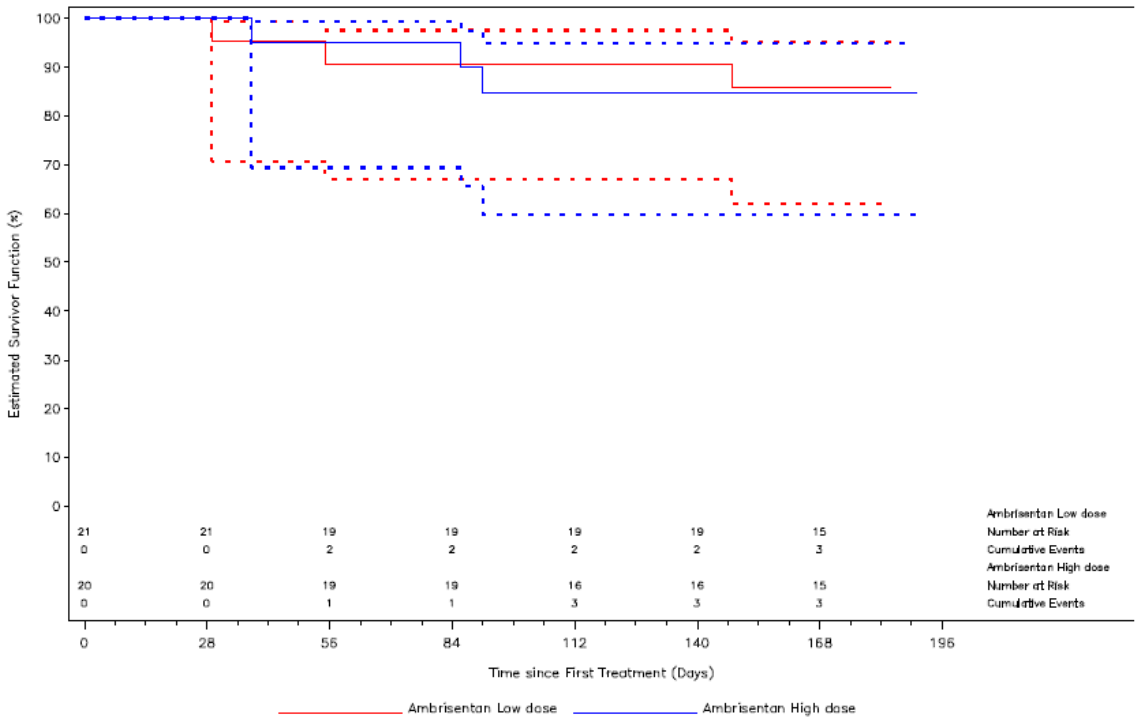
AMB112529 試験の事後解析の結果、6MWD のベースラインからの変化量の平均値及び中央値は、8 歳以上 11 歳以下の年齢層ではすべての評価時点で低用量群が高用量群に比べ数値上大きかったが、12 歳以上 14 歳以下及び 15 歳以上 18 歳未満の年齢層では多くの評価時点で高用量群が低用量群よりも数値上大きかった（表 2.7.3.3-40）。

2.5.4.4.1.4.2. 体重区分別（20 kg 以上 35 kg 未満、35 kg 以上 50 kg 未満及び 50 kg 以上）

AMB112529 試験の事後解析の結果、6MWD のベースラインからの平均変化量は、20 kg 以上 35 kg 未満の体重区分では半分の評価時点で低用量群が高用量群を上回り、35 kg 以上 50 kg 未満の体重区分ではすべての評価時点で低用量群が高用量群に比べ数値上大きかった（表 2.7.3.3-41）。一方、50 kg 以上ではすべての評価時点で高用量群が低用量群に比べ数値上大きかった。

2.5.4.4.2.　　PAH の臨床的な増悪

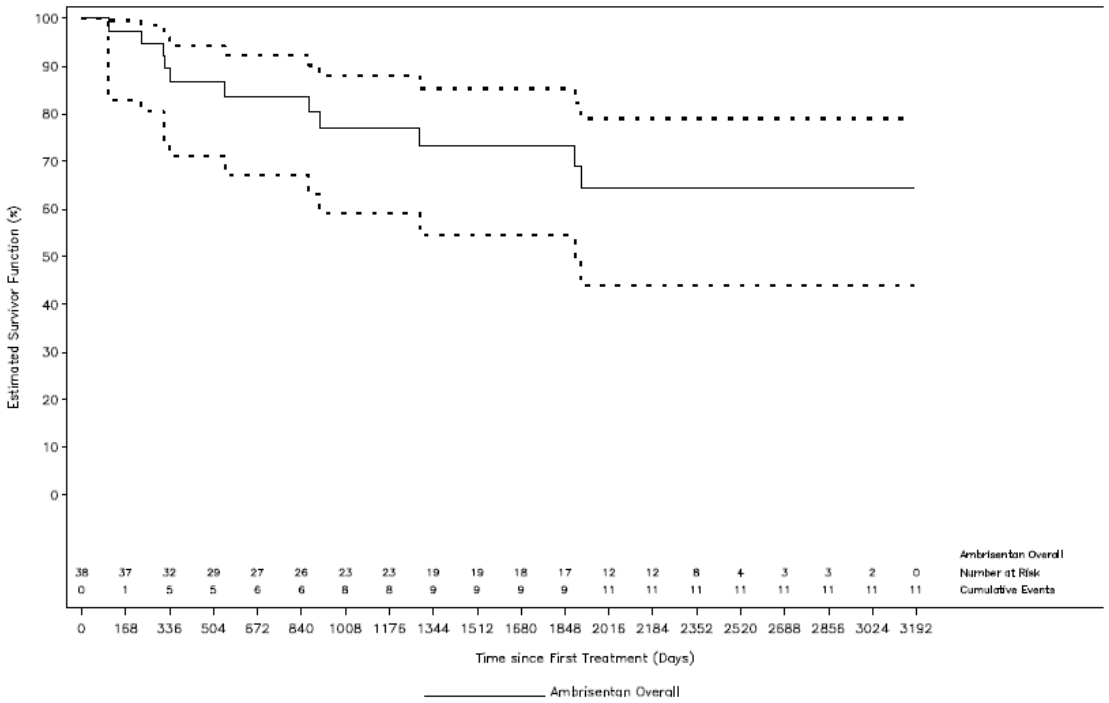
AMB112529 試験において、PAH の臨床的な増悪が認められた被験者数は少なかった（各群 3 例）。PAH の臨床的な増悪とみなされた最初のイベントとして最も多く報告されたのは、「PAH に関連した悪化」（各群 2 例）であった（表 2.7.3.3-18）。PAH の臨床的な増悪を認めるまでの平均時間（標準偏差）は両用量群で同程度であり、全体で 74.5（43.79）日であった。Kaplan-Meier 法による解析結果では、無イベント生存率（PAH の臨床的な増悪がない確率）は両用量群で同程度であることが示された（図 2.5.4-2）。



Source: AMB112529 CSR Figure 2.3
Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).
Note: The solid lines represent the Kaplan-Meier estimate. The dashed lines represent the upper and lower limit of the 95% confidence intervals.

図 2.5.4-2　　AMB112529 試験において PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間についての Kaplan-Meier 法に基づく推定値及び 95%信頼区間（ITT 集団）

長期継続試験である AMB114588 試験では、データカットオフ時点で 38 例中 11 例（約 3 分の 1）の被験者に PAH の臨床的な増悪が報告されていた。この 11 例中 5 例は「死亡」に該当し、4 例は「PAH に関連する悪化」であった（表 2.7.3.3-19）。この他に、臨床的な増悪イベントとして記録されなかった死亡が 1 例あった。PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間にはばらつきがあったが（アンブリセンタン投与開始から約 3 ヵ月～5 年超）、死亡までの時間（約 3 ヵ月～6 年超）とほぼ同じであった。イベントの発現時期に一定の傾向はみられず、用量相関性も認められなかった。Kaplan-Meier 法による解析では、AMB112529 試験のベースラインから 3 年以内にほとんどのイベントが発生したことが示された（図 2.5.4-3）。



Source: AMB114588 CSR Figure 2.4
Note: Time to worsening is from AMB112529 baseline which is the last value recorded prior to start of study treatment in AMB112529. This figure is only for events worsening in AMB114588.
Note: The solid lines represent the Kaplan-Meier estimate. The dashed lines represent the upper and lower limit of the 95% confidence intervals.

図 2.5.4-3 AMB114588 試験において PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間についての Kaplan-Meier 法に基づく推定値及び 95%信頼区間（ITT 集団）

長期継続試験である AMB114588 試験でのすべての死亡例は、PAH による既知の特性や病状の進行に関連した事象によるものであり、治験薬投与開始から死亡に至るまでの平均時間は 3 年を超えていた。アンブリセンタンと因果関係があると判断された死亡はなかった。

なお、これらの小児対象試験での結果は、成人対象試験でみられた結果と比較して明らかな違いは認められなかった（2.7.3.3.2.2.1.及び 2.7.3.3.2.2.2.）。

2.5.4.4.3. WHO 機能分類

AMB112529 試験では、WHO 機能分類はすべての被験者でベースライン時にクラス II 又は III であったが、ベースライン後の全評価時点において、低用量群の被験者でクラス I～III、高用量群の被験者でクラス I～IV に分布していた。投与 24 週時における WHO 機能分類は低用量群の 1 例を除き、すべての被験者でベースラインから変化なし（37 例中 26 例）又は改善（37 例中 10 例）のいずれかであった（表 2.7.3.3-21）。ベースラインから 2 クラス以上変化のあった被験者はいなかった。要約統計量の結果では、いずれの用量群においても WHO 機能分類のベースラインからの平均変化量に臨床的な意義は認められなかった。

AMB114588 試験では、移行したすべての被験者でベースライン時の WHO 機能分類がクラス II 又は III であった。本試験開始時には、多くの被験者で WHO 機能分類がベースラインから変化なし又は改善を示していた（表 2.7.3.3-22）。最終評価時には、当該データが存在するすべての被験者で WHO 機能分類がベースラインから変化なし（26 例中 15 例）又は改善（26 例中 11 例）が認められた。要約統計量の結果では、WHO 機能分類のベースラインからの平均変化量に臨床的な意義は認められなかった。

PAH は未治療の場合に急激に重症化することが知られていることから、AMB112529 試験及び AMB114588 試験において、アンブリセンタン投与によって WHO 機能分類の悪化の抑制、又は改善がみられたことは臨床的に重要である。同様の結果は成人対象試験でも認められている（2.7.3.3.2.3.1.及び 2.7.3.3.2.3.2.）。

2.5.4.4.4. 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント

AMB112529 試験における有効性の結果は、NT-proBNP 濃度の幾何平均値が 24 週間の投与期間中にわずかに低下し、投与 12 週時から 24 週時に NT-proBNP 濃度のベースラインからの低下率が約 2 倍になったことにより裏付けられた（表 2.5.4-3）。NT-proBNP 濃度のベースラインからの低下率は、投与 12 週時及び 24 週時に両用量群で同程度であった。

表 2.5.4-3 AMB112529 試験における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率（ITT 集団）

NT-proBNP (ng/L)	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Baseline[a]			
n	21	19	40
Geometric mean (SD [logs])	179.77 (1.519)	412.20 (1.557)	266.63 (1.574)
Median	169.00	453.00	239.00
Min to Max	21.0 to 2878.0	32.0 to 5738.0	21.0 to 5738.0
Change from B/L at Week 12[b]			
n	19	17	36
Geometric mean (SD [logs])	-15.93 (0.895)	-12.43 (0.862)	-14.29 (0.867)
Median	-20.93	6.25	-16.17
Min to Max	-78.3 to 1654.2	-78.8 to 508.4	-78.8 to 1654.2
Change from B/L to Week 24[b]			
n	18	17	35
Geometric mean (SD [logs])	-30.91 (0.851)	-28.25 (1.179)	-29.63 (1.008)
Median	-18.09	-26.32	-22.08
Min to Max	-92.4 to 125.6	-91.5 to 1216.4	-92.4 to 1216.4

Source: AMB112529 CSR Table 2.12, Table 2.13
B/L=Baseline; Min=minimum; Max=maximum; SD=standard deviation.
Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).
a. Baseline is the last value recorded prior to start of study treatment.
b. Ratio to Baseline is expressed as percentage change from Baseline.

長期継続試験である AMB114588 試験では、NT-proBNP 濃度は最終評価時に被験者間及び用量群間でばらつきが認められた（表 2.5.4-4）。すべての用量群を併合した全体集団ではベースラインからの幾何平均値の低下がみられたが、この結果は低用量の 2.5 mg 群及び

5 mg 群で幾何平均値が低下したことに起因するものであり、高用量の 7.5 mg 群及び 10 mg 群では上昇した。

表 2.5.4-4 AMB114588 試験における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率（ITT 集団）

NT-proBNP (ng/L)	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=19)	7.5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	Total (N=38)
Baseline[b]					
n	9	19	4	5	37
Geometric mean (SD [logs])	265.69 (1.505)	244.77 (1.638)	106.55 (0.707)	213.72 (1.647)	224.09 (1.504)
Median	275.00	169.00	98.35	105.00	175.00
Min to Max	22.0 to 2878.0	21.0 to 5738.0	56.0 to 238.0	32.0 to 1657.0	21.0 to 5738.0
Entry Visit (ratio to B/L[b])[c,d]					
n	5	12	3	5	25
Geometric mean (SD [logs])	-46.55 (1.253)	-47.23 (0.837)	7.22 (0.520)	-12.55 (0.531)	-36.27 (0.855)
Median	-22.08	-47.04	16.07	-26.32	-26.32
Min to Max	-92.4 to 116.0	-90.8 to 66.7	-38.5 to 72.6	-47.4 to 66.7	-92.4 to 116.0
End of Study (ratio to B/L[b])[d]					
n	6	10	2	5	23
Geometric mean (SD [logs])	-65.66 (1.620)	-35.51 (1.657)	59.06 (1.018)	101.96 (0.454)	-24.15 (1.502)
Median	-60.62	-53.32	59.06	102.86	-2.11
Min to Max	-97.6 to 116.3	-94.7 to 2227.1	-22.6 to 226.8	-2.1 to 214.4	-97.6 to 2227.1

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.15, Table 2.16
B/L=Baseline; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
c. Entry Visit is at entry to Study AMB114588.
d. Ratio to Baseline was expressed as percentage change from Baseline.

なお、これらの小児対象試験での NT-proBNP 濃度の結果は、成人対象試験の BNP 濃度でみられた結果と同様の傾向であった（2.7.3.3.2.4.1.及び 2.7.3.3.2.4.2.）。

2.5.4.4.4.1. 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント濃度が 1200 ng/L 未満であった被験者の割合

20[redacted] 年 [redacted] 月に欧州で開催されたアンブリセンタンの小児適応に関する [redacted] の結果を受けて、[redacted] の [redacted] を [redacted] [redacted] に基づいて追加で [redacted] した [redacted], 20[redacted]]。

NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満の患者では、1200 ng/L 以上の患者と比較して転帰が良好であることから、NT-proBNP の目標濃度は 1200 ng/L 未満とされている[Ploegstra, 2015]。そこで事後解析として、AMB112529 試験では投与 12 週時及び 24 週時、AMB114588 試験では試験開始から 12 ヵ月後及び最終評価時に、NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満であった被験者の割合を用量群別及び全体で算出した。

AMB112529 試験では、ベースラインの NT-proBNP 濃度が 500 ng/L 未満であった被験者は 27 例、500～1200 ng/L は 3 例、1200 ng/L 超は 10 例であった（表 2.7.3.3-26）。ベースラインの NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 超であった 10 例はすべて特発性 PAH であった。ベースラインの NT-proBNP 濃度が 500 ng/L 未満の 27 例のうち、過半数が特発性 PAH であった。

ベースラインの NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 超であった 10 例では、5 例が試験期間中に少なくとも 1 時点で 1200 ng/L 以下の値を示し、最終測定値も 1200 ng/L 以下であった（表 2.7.3.3-26）。ベースラインの NT-proBNP 濃度が 500 ng/L 未満であった 27 例では、大半（22 例）が試験期間を通して 500 ng/L 未満であり、1200 ng/L 超になった被験者は 1 例のみであった。500 ng/L 未満を維持した被験者数は、特発性 PAH と非特発性 PAH とでほぼ同じであった。ベースラインの NT-proBNP 濃度が 500～1200 ng/L であった被験者のうち、AMB112529 試験中のいずれかの時点で 1200 ng/L を超えた被験者はいなかった。

長期継続試験である AMB114588 試験では、38 例の被験者の大多数が試験開始から 12 ヵ月後（35 例）及び最終評価時（33 例）に、NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満であった（表 2.7.3.3-27）。非特発性 PAH の被験者 14 例では、試験開始から 12 ヵ月後には 14 例、最終評価時には 1 例を除く 13 例で NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満になった。特発性 PAH の被験者 24 例では、試験開始から 12 ヵ月後には 21 例、最終評価時には 20 例で NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満になっていた。

AMB112529 試験と同様に、ベースラインの NT-proBNP 濃度が 500 ng/L 未満であった 27 例の大半（21 例）が試験期間を通して 500 ng/L 未満を維持していた（表 2.7.3.3-28）。少なくとも 1 時点で 1200 ng/L 超になった被験者は 3 例のみで、そのうち 2 例は最終評価時にも 1200 ng/L 超を維持した。500 ng/L 未満を維持した被験者数は、特発性 PAH と非特発性 PAH とでほぼ同じであった。ベースラインの NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 超であった 7 例のうち、1200 ng/L 超を維持した被験者は 1 例のみであり、1 例はベースライン後の測定値がなく、残りの被験者は 1200 ng/L 以下になっていた。

2.5.4.4.5. 心エコー検査に基づく予後因子

心エコー検査による探索的評価では、ベースライン時に心膜液貯留を認めなかった被験者が全体で 80%を占め、AMB112529 試験の投与 24 週時にはほとんどの被験者で心膜液貯留の状態にベースラインからの変化が認められなかった。長期継続試験である AMB114588 試験の最終評価時も同様であった。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験を通して、心エコーパラメータの測定値から明確な予後因子は確認されなかったが、すべての用量群を併合した全体で、右室圧の平均値（標準偏差）にベースラインから数値上のわずかな低下が認められた［AMB112529 試験の投与 24 週時：-3.1（17.30） mmHg、AMB114588 試験の最終評価時：-6.8（23.28） mmHg］（表 2.7.3.3-29 及び表 2.7.3.3-30）。

なお、これらの小児対象試験での右室圧の結果は、成人対象試験でみられた結果と同様の傾向であった（2.7.3.3.2.5.2.）。

2.5.4.4.6. 心肺血行動態

AMB112529 試験において右心カテーテル検査を実施した少数の被験者（低用量群 5 例、高用量群 2 例）から心肺血行動態データを収集した。アンブリセンタン投与後に心肺血行動

態が測定されたのは低用量群の 5 例（いずれも日本人被験者）のみであり、投与 24 週時に mPAP、PVR、CI を含む血行動態パラメータに数値上のわずかな改善が認められた（表 2.7.3.3-31）。高用量群では投与 24 週時に検査を実施した被験者はいなかった。心肺血行動態の結果は少数の被験者のデータに基づいており、探索的な評価であったことから、結果の解釈には注意を要する。

AMB114588 試験へ移行した後に右心カテーテル検査を実施した被験者は 2 例（いずれも 2.5 mg 群）のみであり、いずれも日本人被験者であったことから、結果は 2.7.3.3.4.4.6.に記載した。

なお、成人対象試験では mPAP、PVR、CI を含む血行動態パラメータが改善したことが示されている（2.7.3.3.2.6.1.）。

AMB112529 試験において事後解析として算出した PVRI は、ベースライン時の平均値（標準偏差）が 10.799（8.5777） mmHg/L/min/m^2、投与 24 週時のベースラインからの平均変化量が-3.589（2.5998） mmHg/L/min/m^2 であり、すべての被験者でベースラインから数値上の低下が認められた（表 2.7.3.3-32 及び表 2.7.3.3-50）。これらの小児対象試験での PVRI の結果は、日本で実施した成人対象の AMB107816 試験での結果（表 2.7.3.3-33）［ベースライン：11.474（9.1716） mmHg/L/min/m^2、投与 24 週時（又は中止時）の平均変化量：-5.723（5.4346） mmHg/L/min/m^2］と比較してベースラインがわずかに低く、投与 24 週時の平均変化量も小さかったものの、成人対象試験と同様に低下する傾向がみられた。

2.5.4.4.7. 他の PAH 治療薬の追加

他の PAH 治療薬を追加するまでの時間は、長期継続試験の AMB114588 試験のみで評価した。被験者の約半数（38 例中 17 例）が何らかの理由によってアンブリセンタン以外の他の PAH 治療薬の追加を必要とし、このうち約半数における理由は「臨床症状の悪化」（6 例）又は「治療の効果が不十分」（3 例）であった（表 2.7.3.3-34）。他の PAH 治療薬を追加するまでの時間の範囲（87～1882 日）は、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間の範囲（101～1908 日）とおおむね同程度であった（表 2.7.3.3-19 及び表 2.7.3.3-34）。

2.5.4.4.8. アンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量変更

アンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量を変更するまでの時間は、長期継続試験の AMB114588 試験のみで評価した。臨床症状の悪化によるアンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量変更は全被験者の約 5 分の 1（38 例中 8 例）で行われ、最初に投与量を変更するまでの時間は、アンブリセンタン投与開始から約 12 週～5 年超の広範囲にわたっていた（表 2.7.3.3-35）。本試験開始時におけるアンブリセンタンの投与量と、アンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量を変更するまでの平均時間との間に明らかな関連は認められなかった。

2.5.4.4.9. 被験者の概括評価－SF-10 健康調査票を用いた身体機能要約スコア及び心理社会的要約スコア

SF-10 健康調査票を用いて評価した身体機能要約スコア及び心理社会的要約スコアの平均値は、AMB112529 試験の 24 週間の投与期間、及び AMB114588 試験の長期継続期間を通しておおむね安定しており、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

2.5.4.4.10. PAH の症状による学校の欠席日数

AMB112529 試験では、PAH の症状による欠席日数のベースラインからの変化は、低用量群でデータのばらつきが大きかったが、いずれの用量群でも明らかな傾向は認められなかった。投与 24 週時には、過去 1 ヵ月間の PAH の症状による欠席日数のベースラインからの変化は、低用量群で 19 日間の改善～10 日間の悪化、高用量群で 6 日間の改善～変化なし（中央値は両用量群ともに 0 日）であった。PAH の症状による欠席日の割合の変化は低用量群では 95.45%改善～41.18%悪化、高用量群で 23.49%改善～変化なしであった。

長期継続試験である AMB114588 試験では、PAH の症状による欠席日数のベースラインからの変化に関する要約統計量は、すべての用量群で安定又は改善を示した。最終評価時には、過去 1 ヵ月間の PAH の症状による欠席日数のベースラインからの変化は 21 日間の改善～変化なし（中央値：0）であり、PAH の症状による欠席日の割合の変化は 100%改善～変化なしであった。

2.5.4.4.11. 日本人被験者における有効性

AMB112529 試験では 5 例の日本人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 歳になるまでアンブリセンタンを継続投与し（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 WHO 機能分類にわずかな違いがみられたものの大きな差はなく、おおむね同様であった。なお、5 例中 4 例の被験者は AMB112529 試験の開始前からアンブリセンタン以外の PAH 治療薬が使用されていたが、試験期間中にこれらの PAH 治療薬の使用が有効性評価に及ぼす影響は極めて少ないと考えられた（2.7.3.3.4.3.）。

有効性評価に用いた 6MWD、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、日本人集団の結果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。なお、日本人集団には両試験を通して死亡例はいなかった。NT-proBNP 濃度の結果は日本人集団と全体集団で一致しなかったが、AMB112529 試験の投与 24 週時及び AMB114588 試験の最終評価時に NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 超となった日本人被験者がいなかったことを踏まえると、日本人集団に対するアンブリセンタンの有効性を否定するものではないと考えられた。また、アンブリセンタン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、PVR、CI 及び事後解析の PVRI を含むパラメータに数値上のわずかな改善が認められた。

以上の結果より、被験者数が限られていたために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 に対する有効性が認められると考えられた。

2.5.4.5. 推奨用法・用量の設定根拠

本承認申請における推奨用法・用量は、AMB112529 試験及び AMB114588 試験の成績、並びにベイズ解析による外挿の検討及び PPK 解析結果に基づき設定した。

AMB112529 試験及び長期継続試験である AMB114588 試験では、小児 PAH 患者に対するアンブリセンタンの単独療法又は他の PAH 治療薬との併用療法の有効性が示された。6MWD の結果及び WHO 機能分類の変化で示される運動耐容能及び臨床症状の改善が認められ、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 試験の期間中も維持された。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、機能状態の悪化の抑制が示された。日本人 PAH 患者では、有効性評価に用いた 6MWD、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、全体集団での結果とおおむね一致していた。

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った。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ず、小児における新たな特徴や傾向はみられなかったことから、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ると考えられた。また、日本人の小児 PAH 患者では全体集団の小児 PAH 患者と同様にアンブリセンタンの良好な忍容性が示され、安全性プロファイルは全体集団の小児 PAH 患者と大きく異なるものではなかった（2.5.5.14.）。

AMB112529 試験において、低用量群及び高用量群に無作為化し、用量に応じたアンブリセンタンの安全性及び有効性を評価した。主たる有効性評価として用いた 6MWD の結果から、6MWD のベースラインからの平均変化量の改善は、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（2.5.4.4.1.1.）。一方、年齢層別及び体重区分別による部分集団の事後解析の結果、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で高用量群が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で高用量群が低用量群よりも数値上大きかった（2.7.3.3.3.2.）。AMB112529 試験の 6MWD において用量群間に潜在的な差が観察された要因の一つには、症例数が少ないことが考えられた。また、症例数が少ないことに関連して、低用量群及び高用量群のベースラインの値にも若干の不均衡がみられたことも要因として考えられた。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の歩行距離が長く、WHO 機能分類がクラス III の被験者数は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の被験者が高用量群よりも 6MWD に優位であった可能性も考えられた。AMB112529 試験の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あった。長期継続試験である AMB114588 試験では、被験者は AMB112529 試験の終了時点に投与されていた用量で AMB114588 試験を開始し、治験責任（分担）医師の判断に基づいてアンブリセンタンの用量調節を可能とした。AMB114588 試験に移行した 38 例のうち、13 例で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。

成人の臨床評価では、第 III 相臨床試験の 2 試験（AMB-320 試験及び AMB-321 試験）の併合解析（AMB-320/321-C 試験）の結果から、主要評価項目である 6MWD の変化量において用量反応性が確認されている。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、AMB112529 試験の部分集団では用量の増量に応じた本剤の効果が確認され、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。

AMB112529 試験による小児 PAH 患者に対する有効性の評価は限定的であったことから、成人の有効性を外挿することを評価するため、主たる有効性評価項目（6MWD）のベイズ解析を実施した。その結果、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貫性が認められると考えられた。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.）。

以上のことから、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者に対する推奨用量・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。

2.5.4.6. 有効性の結論

- 小児 PAH 患者に対するアンブリセンタンの単独又は他の PAH 治療薬との併用による有効性は、AMB112529 試験及び長期継続試験である AMB114588 試験で実証され、6MWD 及び WHO 機能分類の変化で示される運動耐容能及び臨床症状の改善が認められた。事後解析の結果では、両試験において小児被験者の大半で 6MWD が 20 m 以上改善したことが示された。ベイズ解析の結果は、成人におけるアンブリセンタンの有効性を 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 被験者へ外挿することを支持するものであり、小児と成人の治療効果の類似性に比較的小さな信頼度（25%）があるだけで、AMB112529 試験の小児被験者において 6MWD が統計学的に有意に改善するというエビデンスが示された。
- AMB112529 試験及び長期継続試験である AMB114588 試験では、WHO 機能分類の変化及び 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。AMB114588 試験の最終評価時には、すべての被験者で WHO 機能分類

がベースラインから変化なしか、又は改善した。AMB112529 試験において、PAH の臨床的な増悪を認めた被験者は少数であった（各群 3 例）。長期継続試験において、PAH の臨床的な増悪は被験者の約 3 分の 1（11 例）で報告され、増悪を認めるまでの時間は約 100 日～5 年超の範囲であった。

- PAH は進行性かつ予後不良な致死性の疾患である。死亡は AMB112529 試験で 1 例（肺炎）に、長期継続試験である AMB114588 試験では 6 例に報告された。AMB114588 試験におけるすべての死亡例は、PAH による既知の特性や病状の進行に関連した事象であり、アンブリセンタンと因果関係があると判断されたものはなかった。なお、アンブリセンタンの投与開始から死亡に至るまでの平均時間は 3 年を超えていた。
- アンブリセンタンの有効性は、両試験における NT-proBNP 濃度がベースラインからわずかではあるものの低下し、AMB112529 試験の投与 12 週時から 24 週時に NT-proBNP 濃度のベースラインからの低下率が約 2 倍になったことによって裏付けられた。事後解析では、両試験における NT-proBNP 濃度は被験者の大半で 1200 ng/L 未満であり、投与期間を通して比較的安定していた。
- AMB112529 試験及び AMB114588 試験のいずれにおいても、被験者の多くはアンブリセンタン以外の PAH に対する治療を受けていた。AMB114588 試験では、被験者の約半数が何らかの理由によって他の PAH 治療薬を追加する必要があったが、このうち約半数の被験者での追加理由は「臨床症状の悪化」又は「治療の薬効が不十分」であった。臨床症状の悪化によりアンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量を変更する必要があった被験者は全体の約 5 分の 1 であった。アンブリセンタンの投与量と、アンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量を変更するまでの時間（約 12 週～5 年超）との間に明らかな関連性は認められなかった。
- 治験実施計画書の当初計画していた被験者数に到達する前に組入れを終了したにも関わらず、AMB112529 試験における有効性の解析結果（事後的なベイズ解析結果、成人データからの外挿を含む）、長期継続試験である AMB114588 試験における有効性の解析結果、及び両試験における被験者の治療反応性に関する事後解析結果から、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ベネフィットは成人 PAH 患者と一致していることが示された。
- 日本人被験者は AMB112529 試験及びその長期継続試験である AMB114588 試験に 5 例が組み入れられた。有効性評価に用いた 6MWD、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、日本人集団の結果は全体集団での結果とおおむね一致し、日本人集団におけるアンブリセンタンの有効性が示唆された。NT-proBNP 濃度の結果は日本人集団と全体集団で一致しなかったが、全体としてアンブリセンタンの有効性を否定するものではないと考えられた。日本人被験者のみが評価された心肺血行動態では、mPAP、PVR、CI 及び事後解析した PVRI を含むパラメータに改善傾向が認められた。被験者数が限られていたために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 に対する有効性が認められると考えられた。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. はじめに

PAH を有する 8 歳以上の小児患者におけるアンブリセンタンの安全性は、日本人を含む 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象とした 6 ヵ月間（24 週間）の多施設共同、無作為化、非盲検、国際共同、第 IIb 相試験である AMB112529 試験及びその長期継続試験である AMB114588 試験を用いて評価した（表 2.7.4.1-1）。AMB114588 試験については、本申請資料提出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、中間集計した結果を評価資料とした。

AMB112529 試験は 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象に日本を含む 9 ヵ国で実施され、日本人 5 例を含む 41 例の小児 PAH 患者が組み入れられた。このうち 38 例が AMB114588 試験に移行した。日本人は 5 例の全例が AMB114588 試験に移行した。AMB112529 試験のデザインは 2.7.4.1.1.1.1.1.に、AMB114588 試験のデザインは 2.7.4.1.1.1.2.に示す。

また、本邦にてアンブリセンタンが投与された患者を対象とした使用成績調査（全例調査）を 2010 年 9 月から 2018 年 12 月まで実施し、結果として安全性解析対象の 1705 例のうち、PAH 患者を含む 8 歳以上 15 歳未満の日本人小児患者 80 例が収集された。この小児患者 80 例の結果を参考資料として本承認申請の臨床データパッケージに含めた（表 2.5.1-1）。

本安全性の概括評価（2.5.5.）では、主に AMB112529 試験及び AMB114588 試験で得られた安全性の結果の概略を述べる。AMB112529 試験及び AMB114588 試験に組み入れられた日本人小児 PAH 患者 5 例の結果についてその概略を 2.5.5.12.に示す。本邦にてアンブリセンタンが投与された患者を対象とした使用成績調査（全例調査）における小児患者の概略は 2.5.5.13.2.に示す。

なお、健康成人及び成人 PAH 患者を対象に実施した臨床試験の安全性の結果は、アンブリセンタンの初回の製造販売承認申請時に提出済みである（1.13.1.3. 2.7.4.）。

2.5.5.2. 安全性の評価項目及び統計学的考察

AMB112529 試験及び AMB114588 試験では、安全性評価項目に以下を含めた。

- 有害事象
- 重篤な有害事象
- 注目すべき有害事象
- 臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、肝機能検査）
- 理学的検査（ボディマス指数、体表面積、酸素飽和度、頸静脈圧、肝臓の大きさ、末梢性浮腫及び／又は腹水の有無）
- バイタルサイン（身長、体重、血圧及び心拍数）
- 12 誘導心電図
- 心エコー検査
- 思春期の発育

また、AMB114588 試験では有害事象等の忍容性の問題によりアンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量を変更するまでの時間を評価した。

安全性の解析対象は Safety 集団とした。Safety 集団は、AMB112529 試験で無作為化され、アンブリセンタンを 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。用量群は AMB112529 試験では実際に投与された用量に基づき低用量群又は高用量群に属するものとし、AMB114588 試験では投与された最高用量の用量群に属するものとした。なお、AMB112529 試験の Safety 集団の用量群に関する定義は総括報告書とは表現が異なっているものの、本申請資料作成時に明確化のために変更したものであり、意味するところは同じである。

AMB112529 試験におけるベースライン値はアンブリセンタン投与開始日（投与 1 日目）のアンブリセンタン投与前に収集した値と定義した。このベースライン値を AMB114588 試験においてもベースラインとして用いた。

2.5.5.3. 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

AMB112529 試験及び AMB114588 試験に組み入れられた被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は 2.5.4.3 に示した。

2.5.5.4. 曝露

AMB112529 試験ではアンブリセンタンの曝露期間の範囲（中央値）は、低用量群では 53～184 日［169 日（24.1 週間）］であり、高用量群では 17～190 日［171 日（24.4 週間）］であった（表 2.5.5.4-1）。

表 2.5.5.4-1 AMB112529 試験におけるアンブリセンタンの曝露状況（Safety 集団）

	Ambrisentan		
	Low Dose N=21 n (%)	High Dose N=20 n (%)	Total N=41 n (%)
Number of days of exposure			
Mean (SD)	162.0 (28.03)	160.9 (39.48)	161.5 (33.67)
Median	169.0	170.5	169.0
Min to Max	53 to 184	17 to 190	17 to 190

Source: AMB112529 CSR Table 3.1
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum.
Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).
For each subject: Exposure (days) = (Treatment stop date – Treatment start date) + 1.

AMB114588 試験では中間データカットオフ時点で 4 例が試験を継続していたが、この 4 例の曝露データは最終のデータではないため曝露の集計から除外し、本項ではデータカットオフ時点までに本試験を完了又は中止した 34 例の曝露状況を提示する（表 2.5.5.4-2）。

AMB114588 試験の最終評価日までの曝露期間の範囲（中央値）は 100～2346 日［1263 日（180.4 週間）］であった。用量群別でみると、曝露期間の中央値は全用量群で同程度であり、半数以上の被験者がアンブリセンタンを AMB112529 試験開始から 3 年以上投与された。

表 2.5.5.4-2 AMB114588 試験におけるアンブリセンタンの曝露状況（Safety 集団）

Exposure (Days)	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg N=4	5 mg N=16	7.5 mg N=6	10 mg N=12	Total N=38
n	3	15	6	10	34
Mean±SD	1177.3±734.13	1170.5±747.67	1278.2± 674.77	1335.1±589.72	1238.5±662.73
Median	1291.0	1260.0	1321.0	1256.5	1263.0
Min to max	393 to 1848	100 to 2346	476 to 2106	440 to 2230	100 to 2346

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.1
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Note: For each patient, exposure (days) = date of last dose of study drug - first dose date in Study AMB112529 + 1 day.

2.5.5.5. 有害事象

2.5.5.5.1. よくみられた有害事象

AMB112529 試験において、多くみられた有害事象（全体で 10%以上）は頭痛及び上気道関連の疾患（上咽頭炎、鼻閉、上気道感染）及び胃腸症状（悪心、腹痛）であった（表 2.5.5.5-1）。

上気道感染を除き、これらの有害事象は成人 PAH 患者を対象とした臨床試験でも同様に報告され（2.7.4.4.7.）、本邦におけるアンブリセンタンの成人の添付文書[ヴォリブリス錠 2.5 mg 添付文書, 2019]に、その他の副作用として既に提示されている。

頭痛及び上気道関連の疾患（上咽頭炎及び鼻閉）はその他の ERA においても報告されており[Tracleer 欧州添付文書（SmPC）, 2020; オプスミット錠 10 mg 添付文書, 2019]、ERA の血管拡張作用に関連していると考えられる。

表 2.5.5.5-1 AMB112529 試験において全被験者で 10%以上に発現した有害事象（Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan		
	Low Dose N=21	High Dose N=20	Total N=41
Any event	17 (81)	16 (80)	33 (80)
頭痛	4 (19)	6 (30)	10 (24)
悪心	4 (19)	3 (15)	7 (17)
腹痛	4 (19)	1 (5)	5 (12)
上腹部痛	3 (14)	2 (10)	5 (12)
上咽頭炎	3 (14)	2 (10)	5 (12)
上気道感染	3 (14)	1 (5)	4 (10)
鼻閉	2 (10)	2 (10)	4 (10)

Source: AMB112529 CSR Table 3.3
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
Note: Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).

AMB114588 試験で発現した有害事象は AMB112529 試験とおおむね同様であり、AMB114588 試験で発現割合の高かった上位 3 事象は、上気道感染、上咽頭炎及び頭痛であった（表 2.5.5.5-2）。

また、AMB114588 試験では貧血が比較的多くの被験者にみられた（6 例 11 件）。貧血は、本邦におけるアンブリセンタンの成人の添付文書[ヴォリブリス錠 2.5 mg 添付文書, 2019]に

おいても重大な副作用として既に提示されており、他の ERA においても発現が報告されている[トラクリア錠 62.5 mg 添付文書, 2020; オプスミット錠 10 mg 添付文書, 2019]。

多くみられた有害事象のうち、上気道感染（26%）、発熱（16%）、胃腸炎（13%）、インフルエンザ（13%）は 8 歳以上 18 歳未満の小児で一般によくみられる感染症と考えられる。

表 2.5.5.5-2 AMB114588 試験において全体で 10%以上にみられた有害事象（Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg N=4	5 mg N=16	7.5 mg N=6	10 mg N=12	Total N=38
Any event[b]	4 (100)	13 (81)	6 (100)	11 (92)	34 (89)
上気道感染	2 (50)	3 (19)	3 (50)	2 (17)	10 (26)
上咽頭炎	0	5 (31)	1 (17)	3 (25)	9 (24)
頭痛	0	3 (19)	2 (33)	2 (17)	7 (18)
貧血	0	2 (13)	0	4 (33)	6 (16)
咽頭炎	1 (25)	3 (19)	0	2 (17)	6 (16)
発熱	0	2 (13)	2 (33)	2 (17)	6 (16)
胃腸炎	1 (25)	2 (13)	0	2 (17)	5 (13)
インフルエンザ	0	3 (19)	1 (17)	1 (8)	5 (13)
悪心	0	2 (13)	2 (33)	1 (8)	5 (13)
口腔咽頭痛	0	3 (19)	1 (17)	1 (8)	5 (13)
鼻出血	0	1 (6)	2 (33)	1 (8)	4 (11)
顎痛	0	2 (13)	2 (33)	0	4 (11)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	1 (17)	3 (25)	4 (11)
嘔吐	1 (25)	2 (13)	1 (17)	0	4 (11)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.3
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
b. Treatment-emergent AEs were those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で発現した有害事象の重症度は、成人を対象とした試験と同様に（2.7.4.4.7.）、多くが軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.2.）。

治験薬と因果関係があると判断された有害事象は、AMB112529 試験では低用量群で 38%、高用量群で 35%に発現した（表 2.7.4.2-3）。発現割合が最も高かった有害事象は、いずれの用量群においても頭痛（各群 3 例）であった。この他に 2 例以上に発現した有害事象は、低用量群では鼻閉（2 例）及び末梢性浮腫（2 例）、高用量群では悪心（2 例）であった。

AMB114588 試験において治験薬と因果関係があると判断された有害事象は、全体で 39%の被験者に発現した（表 2.7.4.2-4）。全体で 2 例以上に発現したものは頭痛（3 例）、貧血及び胃腸炎（各 2 例）であった。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で多くみられた有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象は、上気道感染及び胃腸炎を除き、成人 PAH 患者を対象とした第 II/III 相及び第 III 相試験でも同様に報告され（2.7.4.4.7.）、本邦におけるアンブリセンタンの成人の添付文書[ヴォリブリス錠 2.5 mg 添付文書, 2019]に重大な副作用又はその他の副作用として既に提示されている事象又は PAH の症状に関連した事象であった。

2.5.5.5.2. 死亡

PAH は死に至ることもある予後不良の重篤な疾患である。AMB112529 試験及び AMB114588 試験では計 7 例が死亡した。死因の内訳は AMB112529 試験では 1 例が肺炎であり（2.7.4.2.1.2.1.）、AMB114588 試験では 2 例が急性心不全（このうち 1 例は急性心不全を AMB112529 試験中に発現し、本事象により AMB114588 試験中に死亡に至った）、2 例が肺動脈性肺高血圧症、1 例が発育不全、1 例が急性右室不全であった（表 2.7.4.2-5）。いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

肺炎を発現し死亡した 1 例を除き、両試験でみられた死亡は、成人 PAH 患者を対象とした第 II/III 相及び第 III 相試験でみられた死亡と同様に（2.7.4.4.7.）、いずれも PAH による既知の特性や病状の進行に関連した事象によるものと考えられた。

2.5.5.5.3. その他の重篤な有害事象

AMB112529 試験では、重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は 8 例（20%）に 9 件発現し、その内訳は低用量群で 6 例（29%）に 6 件、高用量群で 2 例（10%）に 3 件であった（表 2.7.4.2-6）。2 例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。死亡に至った肺炎及び急性心不全を除くすべての重篤な有害事象は、アンブリセンタンの投与を中止することなく回復した。治験責任（分担）医師によって治験薬と因果関係があると判断された重篤な有害事象は全身健康状態の低下のみであった。

AMB114588 試験では、重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は 21 例（55%）に 38 件発現した（表 2.5.5.5-3）。最も多くみられた重篤な有害事象は肺動脈性肺高血圧症であった。重篤な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った事象は 2 例に 2 件［急性心不全、発育不全（各 1 例に 1 件）］、アンブリセンタンの休薬に至った事象は 1 例において同日に 3 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、完全房室ブロック、低血圧）発現した。死亡に至った重篤な有害事象は 6 例にみられた（2.7.4.2.1.2.2.）。いずれの重篤な有害事象も治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

表 2.5.5.5-3 AMB114588 試験において全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）（Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg N=4	5 mg N=16	7.5 mg N=6	10 mg N=12	Total N=38
Any event[b]	2 (50)	7 (44)	4 (67)	8 (67)	21 (55)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	3 (25)	3 (8)
貧血	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
急性心不全	0	2 (13)	0	0	2 (5)
肺炎	0	1 (6)	1 (17)	0	2 (5)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.9
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
b. Treatment-emergent AEs were those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で発現した重篤な有害事象の多くは、成人を対象とした第 II/III 相及び第 III 相試験でみられた重篤な有害事象と同様に（2.7.4.4.7.）、PAH による既知の特性や病状の進行に関連したものであった。

2.5.5.5.4. 試験中止、治験薬投与中止、用量変更又は休薬に至った有害事象

両試験において計 6 例で試験中止に至った有害事象が発現した。その内訳は、AMB112529 試験では肺炎（1 例）及び急性心不全（1 例）、AMB114588 試験では急性心不全（2 例、うち 1 例は急性心不全により AMB112529 試験を中止した被験者）、肺動脈性肺高血圧症（1 例）、発育不全（1 例）、急性右室不全（1 例）であった。いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。AMB112529 試験の中止に至った急性心不全を除き、すべての事象は死亡に至った。急性心不全を発現した被験者は AMB112529 試験を中止したがアンブリセンタンの投与を中止することなく AMB114588 試験に移行し、その後本事象によって AMB114588 試験中に死亡した。

この他に AMB114588 試験において肺動脈性肺高血圧症による死亡が 1 例で報告されたが、この被験者は、AMB114588 試験で 18 歳に達しアンブリセンタンの投与を完了した後に肺動脈性肺高血圧症を発現し試験終了後に死亡したため、試験中止に至った有害事象に含めていない。

アンブリセンタンの休薬又は用量の減量に至った有害事象は AMB112529 試験ではみられず、AMB114588 試験では休薬に至った有害事象が 1 例、減量に至った有害事象が 2 例にみられた。

2.5.5.5.5. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として事前に「貧血」、「肝毒性」、「過敏症」、「低血圧」、「男性不妊症」、「浮腫／体液貯留」のカテゴリーを定義した。

AMB112529 試験で発現した注目すべき有害事象は、貧血及び低血圧を除き、いずれも「浮腫／体液貯留」に該当する事象であった（表 2.5.5.5-4）。浮腫は成人においてアンブリセンタン及びその他の ERA でも報告されており[ヴォリブリス錠 2.5 mg 添付文書, 2019; トラクリア錠 62.5 mg 添付文書, 2020; オプスミット錠 10 mg 添付文書, 2019]、血管拡張作用に関連すると考えられている。

治験責任（分担）医師が治験薬と因果関係ありと判断した注目すべき有害事象は 6 件であった。その内訳は低用量群に発現した 5 件［末梢性浮腫（2 件）、顔面浮腫、血管浮腫、低血圧（各 1 件）］及び高用量群に発現した 1 件（顔面浮腫）であった。

表 2.5.5.5-4　AMB112529 試験における注目すべき有害事象（Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan		
	Low Dose N=21	High Dose N=20	Total N=41
Any event	6 (29)	3 (15)	9 (22)
末梢性浮腫 [a]	2 (10)	1 (5)	3 (7)
顔面浮腫 [a]	1 (5)	2 (10)	3 (7)
貧血	1 (5)	0	1 (2)
血管浮腫 [b]	1 (5)	0	1 (2)
眼瞼浮腫	1 (5)	0	1 (2)
低血圧 [b]	1 (5)	0	1 (2)
眼窩周囲浮腫	1 (5)	0	1 (2)

Source: AMB112529 CSR Table 3.17, Listing 3.2
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
a. Two drug-related events.
b. Subject 922 had drug-related events of angioedema and hypotension.
Note: Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).

AMB114588 試験で発現した注目すべき有害事象のうち、最も多くみられたものは貧血であり 6 例（16%）に 11 件発現した（いずれも 5 mg 群又は 10 mg 群に発現）（表 2.5.5.5-5）。

治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された注目すべき有害事象は 9 例 12 件であった。その内訳は、貧血（2 例に 3 件）、失神及び失神寸前の状態（同一被験者に各 1 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加（同一被験者に各 1 件）、血管浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、湿疹及び紅斑（各 1 例に 1 件）であった。

表 2.5.5.5-5　AMB114588 試験において全体で 2 例以上にみられた注目すべき有害事象（Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg N=4	5 mg N=16	7.5 mg N=6	10 mg N=12	Total N=38
Any event[b]	2 (50)	8 (50)	3 (50)	7 (58)	20 (53)
貧血	0	2 (13)	0	4 (33)	6 (16)
接触皮膚炎	0	1 (6)	1 (17)	1 (8)	3 (8)
紅斑	1 (25)	1 (6)	1 (17)	0	3 (8)
鉄欠乏性貧血	0	3 (19)	0	0	3 (8)
発疹	0	1 (6)	2 (33)	0	3 (8)
アレルギー性鼻炎	0	2 (13)	0	1 (8)	3 (8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (25)	0	0	1 (8)	2 (5)
アレルギー性結膜炎	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
浮動性めまい	0	0	2 (33)	0	2 (5)
湿疹	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
末梢性浮腫	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
そう痒症	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.17
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
b. Treatment-emergent AEs were those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.

注目すべき有害事象の多くは回復した。アンブリセンタンの投与期間と注目すべき有害事象の初回発現時期に関連はみられなかった。

AMB112529 試験で発現した注目すべき有害事象で重篤と判断されたものはなかった。AMB114588 試験では 4 例に発現した 4 件の注目すべき有害事象［貧血（2 例）、低血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1 例）］が重篤と判断された。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で発現した注目すべき有害事象は、いずれも試験中止又は治験薬投与中止に至らなかった。

小児 PAH 患者を対象とした試験における注目すべき有害事象の定義は、成人を対象とした第 II/III 相及び第 III 相試験における分類と一部異なるが（2.7.4.1.1.1.3.1.）、AMB112529 試験及び AMB114588 試験でみられた注目すべき有害事象のうち、末梢性浮腫、発疹、湿疹、顔面腫脹及び貧血は、成人 PAH 患者を対象にした第 II/III 相及び第 III 相試験でも同様に報告された（2.7.4.4.7.）。

2.5.5.6. ヘモグロビン及びヘマトクリット

ERA の投与により進行性ではない軽度のヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が起こることが報告されている[トラクリア錠 62.5 mg 添付文書, 2020; オプスミット錠 10 mg 添付文書, 2019; Actelion Pharmaceuticals Ltd, 2001]。これは血液希釈性に起因すると考えられているが[Actelion Pharmaceuticals Ltd, 2001]、その機序は明らかではない。

AMB112529 試験では、低用量群及び高用量群のいずれにおいてもヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数の平均値はアンブリセンタンの投与後にベースラインから投与 4 週時までいずれもわずかに低下し、その後低下したまま安定して推移した。全被験者における投与 24 週時のヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、それぞれ-12.1（15.38） g/L、-0.0378（0.04823）及び-26.0（54.87） GI/L であった（図 2.7.4.3-1、図 2.7.4.3-2、図 2.7.4.3-3）。

AMB114588 試験においてヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数の平均値はベースラインからわずかに低下した。AMB114588 試験の最終評価時における全被験者のヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数のベースラインからの平均変化量（標準偏差）はそれぞれ-5.8（20.29） g/L、-0.0084（0.05993）及び-13.2（46.49） GI/L であった（図 2.7.4.3-4、図 2.7.4.3-5、図 2.7.4.3-6）。

ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数が臨床的に重要となる可能性のある基準（付録 2.7.4.7.6.）に該当した被験者は両試験ともに少数であった。

ヘモグロビンの低値のうち貧血と判断されたものは、AMB112529 試験では 1 例（2%）に、AMB114588 試験では 6 例（16%）に報告された。このうち、AMB114588 試験で 2 例にみられた貧血が治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験でみられたヘモグロビンの経時的変化は、成人 PAH 患者を対象とした第 II/III 相及び第 III 相試験でみられた変化とおおむね同様であった（2.7.4.4.7.）。また、小児 PAH 患者で有害事象と判断された血液学的検査値異常は成人 PAH 患者と大きく異なるものではなかった（2.7.4.4.7.）。

2.5.5.7. 肝障害

ERA 投与に関連する主な安全性上の懸念事項として肝毒性が知られている。その発現機序は十分に明らかにされていないものの、胆汁酸排泄の阻害が一部関連する可能性が示唆されている。アンブリセンタンはプロピオン酸系の化合物で、他のスルホンアミド系の ERA とは異なる化学構造を有しており、1 日投与量も少なく、胆汁酸排泄を阻害しない。非臨床試験ではアンブリセンタンの肝毒性を示すエビデンスは認められておらず、成人を対象とした第 II/III 相及び III 相臨床試験の結果からも、アンブリセンタンによる肝障害の発現リスクは低いことが示唆されている（2.7.4.4.7.）。

AMB112529 試験では、肝機能検査値に臨床的に意義のある変化はみられなかった。いずれの被験者も肝機能検査値に基づく中止基準に該当しなかったため、肝事象は報告されなかった。ALT 及び AST が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者はいなかった。低用量群の 1 例の被験者で、総ビリルビンがベースライン時及び投与 4 週時に臨床的に重要となる可能性のある基準の閾値を上回った。アルカリホスファターゼ（ALP）の平均値は AMB114588 試験の開始時及びその後のすべての評価時点でベースラインから大幅に低下したが（表 2.7.4.3-3）、関連する検査項目に臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した値はみられず、この変動に臨床的な意義はないと考えられた。

AMB114588 試験において、「肝毒性」のカテゴリーに該当する注目すべき有害事象は 4 例に発現した。このうち臨床的に重要となる可能性のある基準に該当する肝機能検査値異常を示した被験者は 2 例であった。この 2 例のうち 1 例は、トランスアミナーゼ（ALT／AST）上昇（いずれも中等度）を 2 件発現した。他の 1 例では肝機能検査値異常が 5 件認められ（いずれも有害事象と報告）、このうち肝機能検査値に基づく中止基準に該当した ALT 高値は重篤な有害事象と判断されアンブリセンタンの一時的な休薬に至った。残る 2 例のうち、1 例で重度の肝腫大を発現したが、肝機能検査値の上昇は認められなかった。他の 1 例ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が発現したが、AST 及び総ビリルビンともに基準範囲上限を上回ったのみで臨床的に重要となる可能性のある基準に該当しなかった。

AMB114588 試験において、肝機能検査値が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当したものの有害事象と判断されなかった被験者は 4 例であった。4 例のうち 3 例は総ビリルビンが臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した。このうち 2 例ではベースライン時の総ビリルビンが基準範囲及び／又は臨床的に重要となる可能性のある基準に該当し、総ビリルビンは試験期間を通して増減の変動を示しながら上昇した。他の 1 例では、総ビリルビンが 1 回の評価時点（AMB114588 試験開始から 1 ヵ月後）においてのみ該当し、その後は基準範囲に回復した。残りの 1 例は γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当したが、ベースライン時に既に基準範囲上限を上回っていた。この他に AMB114588 試験で ALT 高値が肝機能検査値に基づく中止基準に該当しアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と判断された 1 例で GGT の検査値異常が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当したものの、有害事象と判断されなかった。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験のいずれにおいても成人 PAH 患者と同様に肝事象の発現は限定的であり、臨床的に重大な問題と考えられる肝臓に関連する事象が多く発現する傾向はなかった。

2.5.5.8. 心血管系への影響

2.5.5.8.1. 血圧と心拍数

AMB112529 試験では心拍数の平均値にわずかな減少が認められた。投与 24 週時の心拍数のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は-4.0（15.82）bpm であった。AMB114588 試験では心拍数のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、試験開始時に-3.1（16.49）bpm、最終評価時に-3.0（9.55）bpm であった。これらはいずれも臨床的に意義のある変化ではなかった。

AMB112529 試験中に収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値に上昇はみられなかった。AMB114588 試験では、全体として収縮期血圧の平均値が AMB114588 試験の開始から 3 ヵ月以降のすべての評価時点でベースラインから上昇し、最終評価時におけるベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 7.0（15.07）mmHg であった。この変化は臨床的に意義のある変化ではないと判断された。

収縮期血圧、拡張期血圧又は心拍数が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者は少数であった（表 2.7.4.4-1、表 2.7.4.4-2）。

成人 PAH 患者を対象に実施した第 II/III 相及び III 相臨床試験において、心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値に臨床的に重要な変化は認められていない（2.7.4.4.7.）。同様に、小児 PAH 患者でみられた心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧においても臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.5.5.8.2. 12 誘導心電図

PAH 患者では病態生理学的に心電図の異常所見が認められることが多い。

AMB112529 試験では、ベースライン時、投与 12 週時、投与 24 週において多くの被験者で臨床的に重要でないと考えられる心電図の異常が認められた（ベースライン時：71%、投与 12 週時：68%、投与 24 週時：78%）。臨床的に重要と考えられる心電図異常はベースライン時に 5 例で認められた（表 2.7.4.4-5）。このうち 1 例はベースライン後の心電図データが欠測していた。ベースライン後に臨床的に重要と考えられる心電図異常が認められた被験者は 5 例であり、このうち 4 例ではすべての評価時点に、残る 1 例は投与 12 週時及び早期中止時に認められた。

AMB112529 試験中に右脚ブロック（軽度）及び頻脈（軽度）の有害事象が各 1 例にみられた。いずれの事象もアンブリセンタンの投与を中止することなく回復し、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判定された。QTc 間隔延長に関連する有害事象は認められなかった。

AMB114588 試験では、ベースライン以降、最終評価時までのいずれかの評価時点で多くの被験者に臨床的に重要ではないと考えられる心電図異常が認められた（ベースライン時：

71%、AMB114588 試験開始時：76%、ベースライン後のいずれかの評価時点：79%）（表 2.7.4.4-6）。

ベースライン後のいずれかの評価時点において 6 例で臨床的に重要と考えられる心電図異常が認められ、このうち 4 例ではベースライン時及び AMB114588 試験開始時を含む複数の評価時点で認められた。

AMB114588 試験中に有害事象として完全房室ブロック（重篤）、第一度房室ブロック（重篤）、上室性頻脈（重篤）（各 1 例）が発現し、完全房室ブロックはアンブリセンタンの一時的な休薬に至ったが、いずれの事象もアンブリセンタン投与を中止することなく回復した。また、いずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断された。

AMB114588 試験では QTc 間隔延長に関連する有害事象は認められなかったものの、1 例でみられた第一度房室ブロック（重篤）、伝導障害（重篤）及び移動性ペースメーカー（重篤）の叙述に、他の心電図異常とともに QTc 間隔延長（QTc：0.49 秒）と記述されていた。

成人 PAH 患者を対象とした第 II/III 相及び III 相臨床試験での結果と同様に（2.7.4.4.7.）、小児でもアンブリセンタン投与後に臨床的に重要と考えられる心電図への影響は認められなかった。

2.5.5.8.3. 心エコー検査

心エコー検査による探索的評価では、AMB112529 試験においてベースライン時に心膜液貯留を認めなかった被験者は全体で 80%を占め、投与 24 週時にはほとんどの被験者で心膜液貯留の状態にベースラインからの変化は認められなかった。AMB114588 試験においても、同様であった。また、AMB112529 試験及び AMB114588 試験を通して、すべての用量群を併合した集団では平均右室圧にベースラインから数値上のわずかな低下が認められた（2.5.4.4.5.）。

いずれの試験においても心エコー検査に安全性上問題となる所見はみられなかった。

2.5.5.9. 有害事象等の忍容性の問題により、アンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量を変更するまでの時間

AMB114588 試験ではアンブリセンタンの用量調節又は他の PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）の追加又は投与量の変更を行うことを可能とした。忍容性の問題によりアンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量を変更するまでの時間は、AMB112529 試験の無作為化時点から忍容性の問題が初めて発生するまでの時間と定義した。

6 例において忍容性の問題によりアンブリセンタン又は他の PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）の投与量が変更された。投与量を変更するまでの時間と各用量群との間に明らかな関連は認められなかった。この 6 例における投与量を変更するまでの時間の中央値（範囲）は 468.5 日（354～1462 日）であった。

成人 PAH 患者を対象に実施した臨床試験で、本評価項目は含まれていなかった。

2.5.5.10. 思春期の発育

思春期の発育の評価には Tanner 分類[Marshall, 1969; Marshall, 1970; Cameron, 2004]を用いた。また、血液検体を採取し、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、総テストステロン、性ホルモン結合グロブリン、インヒビン B 及びエストロゲンを測定した。

AMB112529 試験では両用量群ともに投与 24 週時において、AMB114588 試験では最終評価時において男性の精巣容積及び男性／女性の内分泌学的パラメータのベースラインからの変化に臨床的に問題となる所見はみられなかった。

2.5.5.11. 生殖能と妊娠

催奇形性は ERA のクラス・エフェクトであり[de Raaf , 2015]、妊娠中又は妊娠を予定している女性に対してはアンブリセンタンの投与は避けるべきと考えられている。ラット及びウサギを用いて胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した結果、すべての投与量で頭頸部（口蓋、下顎等）に形態形成異常等の発現増加がみられた（2.4.4.5）。AMB112529 試験及び AMB114588 試験のいずれにおいても試験期間中に妊娠の報告はなかった。

アンブリセンタンのヒト乳汁への移行については不明であるため、アンブリセンタン投与中の授乳は避けるべきである。

アンブリセンタンを含む ERA で、ラットにおける精細管委縮の発生が認められている。ヒトにおいて男性の生殖能に対する影響は不明である。

2.5.5.12. 日本人被験者における安全性

AMB112529 試験には 5 例の日本人が組み入れられ、いずれの被験者も低用量群に無作為化され 24 週間のアンブリセンタンの投与を完了し、長期継続試験である AMB114588 試験に移行した。中間データカットオフ日までに 4 例が AMB114588 試験を完了し、残る 1 例はアンブリセンタン投与開始から 2103 日（約 5.8 年）目に、治験責任（分担）医師の判断により、治療強化のため AMB114588 試験を中止した。

すべての日本人は AMB112529 試験及び AMB114588 試験の両試験を通算して 4 年以上にわたりアンブリセンタンを投与されており、最長の累積投与期間は 5.8 年であった。

日本人の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（表 2.7.4.4-9）に、全体集団（表 2.7.4.1-9、表 2.7.4.1-10）との明らかな差はみられなかった。また、日本人における曝露期間の中央値（範囲）は、AMB112529 試験では 165（161～174）日、アンブリセンタンの初回投与日から AMB114588 試験の最終評価時までは 1664（1540～2106）日であった（表 2.7.4.4-8）。

AMB112529 試験で低用量群に無作為化された 5 例のうち 4 例は、AMB114588 試験中にアンブリセンタンの用量を増量した（表 2.7.4.4-8）。その結果、AMB114588 試験中に投与された最高用量は 3 例が 5 mg、1 例が 7.5 mg、1 例が 10 mg となり、すべての被験者は最終評価時まで最高用量を維持して投与を継続した。したがって、AMB114588 試験ではアンブリセンタン 5 mg、7.5 mg 及び 10 mg を長期間投与した時の日本人における安全性を評価することが可能であった。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で日本人に発現した有害事象の概略をそれぞれ表 2.5.5.12-1 及び表 2.5.5.12-2 に示す。

AMB112529 試験において有害事象は 5 例のすべての日本人で発現した（表 2.5.5.12-1）。全体集団の低用量群においてもほとんどの被験者で有害事象が発現した（表 2.7.4.2-1）。死亡、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象、及び重度の有害事象はいずれの日本人においても認められなかった。日本人で最も多く報告された有害事象は悪心（4 例）であり、次いで頭痛、上咽頭炎及び腹痛（各 2 例）が多かった。これは全体集団の低用量群（表 2.7.4.2-1）でも同様であった。治験薬と因果関係があると判断された有害事象は 2 例に 7 件［頭痛（2 件）、動悸、血管浮腫、ほてり、低血圧、好酸球増加症（各 1 件）］が発現し、いずれも軽度であった。重篤な有害事象（肺高血圧症）は 1 例に発現した。本事象は中等度であり、回復し、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。注目すべき有害事象は 1 例に 3 件発現し、発現した事象は眼瞼浮腫、血管浮腫、低血圧であった。いずれも非重篤かつ軽度であった。眼瞼浮腫及び低血圧は試験期間中に回復し、血管浮腫は AMB112529 試験の終了時まで断続的にみられた。血管浮腫及び低血圧は治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係ありと判断されたが、これらは本邦におけるアンブリセンタンの成人の添付文書[ヴォリブリス錠 2.5 mg 添付文書, 2019]にその他の副作用として既に記載されている。

表 2.5.5.12-1　AMB112529 試験における有害事象の概略（日本人、Safety 集団）

	Ambrisentan		
	Low Dose N=5 n (%)	High Dose N=0 n (%)	Total N=5 n (%)
Treatment-Emergent Adverse Events	5 (100)	-	5 (100)
Treatment-Emergent Adverse Events related to IP	2 (40)	-	2 (40)
Treatment-Emergent Severe Adverse Events	0	-	0
Treatment-Emergent Adverse Events leading to Permanent Discontinuation of IP or Withdrawal from the Study	0	-	0
Fatal Treatment-Emergent Serious Adverse Events	0	-	0
Serious Treatment-Emergent Adverse Events	1 (20)	-	1 (20)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events related to IP	0	-	0
Serious Treatment-Emergent Adverse Events leading to Permanent Discontinuation of IP or Withdrawal from the Study	0	-	0
Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest	1 (20)	-	1 (20)

Source: AMB112529 CSR Table 3.2001, Table 3.4001, Table 3.7001, Table 3.17001, Listing 3.5, Listing 3.6, Listing 3.7
IP=Investigational product
Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).

AMB112529 試験では、いずれの日本人においても血液学的検査値、生化学的検査値及び肝機能検査値は臨床的に重要となる可能性のある基準に該当しなかった。1 例で好酸球数の高値がみられ、好酸球増加症の有害事象と判断された。本事象は治験薬と因果関係ありと判断され、非重篤かつ軽度であり、治験薬の投与を中止することなく発現から 82 日後に回復した。

投与 8 週時に 1 例で心拍数が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当し、同日に頻脈の有害事象が報告された。本事象は非重篤かつ軽度であり、アンブリセンタンの投与を中止

することなく回復し、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。また、他の 1 例で投与 24 週時に拡張期血圧が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当し、これは有害事象と判断されなかった。

AMB112529 試験では日本人において、臨床検査値、理学的検査、バイタルサイン、思春期の発育、12 誘導心電図及び心エコーについて、臨床的に問題のある所見はみられなかった。

AMB114588 試験においても有害事象は 5 例のすべての日本人で発現した（表 2.5.5.12-2）。全体集団においてもほとんどの被験者で有害事象が発現した（表 2.7.4.2-2）。死亡、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象、及び重度の有害事象はいずれの日本人においても認められなかった。3 例以上にみられた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、接触皮膚炎及び頭痛（各 3 例）であり（表 2.7.4.4-12）、これは全体集団とおおむね同様であった。このうち接触皮膚炎及びアレルギー性鼻炎は日本人でのみ発現したが、いずれも非重篤かつ軽度の事象であり治験薬と因果関係なしと判断された。また、有害事象の種類及び発現割合と最高用量に関連はみられなかった。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は 2 例に 9 件［気管支炎、乗物酔い、副鼻腔炎、湿疹、頭痛、鼻閉塞、血管浮腫、顎痛、ほてり（各 1 件）］が発現し、いずれも軽度であった。重篤な有害事象は 4 例に 8 件が発現し、内訳は 5 mg 群の 2 例に発現した過換気（1 件）及び肺炎（2 件）、7.5 mg 群の 1 例に発現した肺炎（1 件）、10 mg 群の 1 例に発現した非心臓性胸痛（1 件）及び肺動脈性肺高血圧症（3 件）であった。いずれの事象も軽度又は中等度でありアンブリセンタンの投与を中止することなく回復し、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。注目すべき有害事象は 5 例のすべての被験者で報告され、3 例以上に発現した事象は接触皮膚炎及びアレルギー性鼻炎（各 3 例）であった（表 2.7.4.4-13）。いずれも非重篤で軽度の事象であった。このうち湿疹及び血管浮腫が治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係ありと判断され、いずれも回復した。

表 2.5.5.12-2　AMB114588 試験における有害事象の概略（日本人、Safety 集団）

	Ambrisentan				
	2.5 mg N=0 n (%)	5 mg N=3 n (%)	7.5 mg N=1 n (%)	10 mg N=1 n (%)	Total N=5 n (%)
Treatment-Emergent Adverse Events	-	3 (100)	1 (100)	1 (100)	5 (100)
Treatment-Emergent Adverse Events related to IP	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
Treatment-Emergent Severe Adverse Events	-	0	0	0	0
Treatment-Emergent Adverse Events leading to Permanent Discontinuation of IP or Withdrawal from the Study	-	0	0	0	0
Fatal Serious Treatment-Emergent Adverse Events	-	0	0	0	0
Serious Treatment-Emergent Adverse Events	-	2 (40)	1 (100)	1 (100)	4 (60)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events leading to Permanent Discontinuation of IP or Withdrawal from the Study	-	0	0	0	0
Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest	-	3 (100)	1 (100)	1 (100)	5 (100)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2001, Table 3.4001, Table 3.7001, Table 3.17001, Listing 3.5, Listing 3.6, Listing 3.7
Note: Treatment Emergent Adverse Events are those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.
Note: Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.

AMB114588 試験では、血小板数（1 例）、総ビリルビン（1 例）、収縮期血圧（2 例）、拡張期血圧（3 例）が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した。いずれも有害事象と判断されなかった。また、2 例でみられた血液学的検査値異常が、それぞれ貧血及び鉄欠乏性貧血の有害事象と判断された。いずれも非重篤かつ軽度であり、治験薬と因果関係なしと判断された。

AMB112529 試験では 1 例で右脚ブロックが有害事象と報告されたが、本事象は非重篤かつ軽度であり、治験薬と因果関係なしと判断された。AMB114588 試験の開始時から 12 ヵ月後に 7.5 mg 群の 1 例で臨床的に重要と考えられる心電図異常が 1 回認められ、同日に肺動脈性肺高血圧症及び背部痛が発現した。いずれの有害事象も非重篤かつ軽度であり、治験薬投与中止に至らなかった。

有害事象等の忍容性の問題によりアンブリセンタン、プロスタノイド又は PDE5 阻害薬の投与量を変更した日本人はいなかった。

AMB114588 試験では日本人において臨床検査値、理学的検査、バイタルサイン、思春期の発育、12 誘導心電図及び心エコーに臨床的に問題のある所見はみられなかった。

以上の結果より、日本人においても全体集団と同様にアンブリセンタンの良好な忍容性が示され、新たな安全性の懸念もみられなかった。また、日本人における安全性プロファイルは、全体集団と大きく異なるものではないと考えられた。

2.5.5.13.　世界における市販後使用経験

2.5.5.13.1.　海外における市販後データ

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、AMB112529 試験及び AMB114588 試験を主要な臨床試験成績として 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 月に行った。

2.5.5.13.2. 本邦における市販後データ

本邦においてアンブリセンタンは 2010 年 9 月に成人の適応にて上市され、2020 年 7 月までの再審査期間において、使用実態下での安全性及び有効性の情報収集を目的にアンブリセンタンが投与された患者を対象とした全例調査による使用成績調査を 2010 年 9 月から 2018 年 12 月まで実施した。

使用成績調査における安全性解析対象の 1705 例のうち、適応外使用ではあるが PAH 患者を含む小児患者（0 歳から 15 歳未満）は 259 例が収集された。このうち、8 歳以上 15 歳未満の小児患者は 80 例であった。

8 歳以上 15 歳未満における有害事象の発現割合は 41.3%（33/80 例）であり、その内訳は例数の多い順に、心不全が 5 例（6.3%）、頭痛、気管支炎、胃腸炎、貧血、上気道の炎症及び肝障害が各 4 例（5.0%）であった（表 2.7.4.6-4）。重篤な有害事象の発現割合は 18.8%（15/80 例）であり、その内訳は例数の多い順に心不全が 5 例（6.3%）、肺炎、甲状腺機能亢進症、喀血及び腹水が各 2 例（2.5%）であった。

副作用の発現割合は 20.0%（16/80 例）であり、副作用の種類は例数の多い順に、頭痛が 3 例（3.8%）、鼻閉、腹水、悪心及び肝機能異常がそれぞれ 2 例（2.5%）であった。重篤な副作用は腹水の 2 例であった。

使用成績調査で得られた 8 歳以上 15 歳未満の小児患者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の傾向であった。また、使用成績調査における成人でみられた副作用と比べても、副作用の種類は同様の傾向であった。重篤な副作用であった腹水は成人でも同様に報告があり、小児のみに特異なものではなかった。8 歳以上 15 歳未満の小児患者数は限定的で発現割合を成人と比較することは困難であり、これは小児での調査の限界である。ただし、8 歳以上 15 歳未満の小児において多く報告された事象は、成人においても多く報告された事象であった。

以上、本邦における使用成績調査から収集した 8 歳以上 15 歳未満の小児患者のデータからも、小児に使用した際のアンブリセンタンの新たな安全性上の懸念はみられなかった。

2.5.5.14. 安全性の結論

- AMB112529 試験及び AMB114588 試験では、アンブリセンタン投与時（単独又は他の PAH 治療薬との併用時）の小児 PAH 患者における安全性を評価した。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安全性プロファイルは、成人 PAH 患者とおおむね同様であった。8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者で多くみられた有害事象は、本邦にて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った。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ず、小児における新たな特徴や傾向はみられなかった。
- 日本人の小児 PAH 患者では全体集団の小児 PAH 患者と同様にアンブリセンタンの良好な忍容性が示され、新たな安全性上の懸念も認められなかった。また、日本人の小児 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、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。

- 使用成績調査で得られた 8 歳以上 15 歳未満の小児患者のデータにより新たな安全性上のリスクはみられず、小児 PAH 治療のアンメットニーズに対するアンブリセンタンの臨床上のメリットが裏付けられた。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. 治療の背景

2.5.6.1.1. 疾患又は症状

PAH は、肺動脈の血管増殖性血管障害を特徴とする進行性の希少疾患であり、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る。このような肺動脈の変化は、肺血管抵抗を高めて肺動脈圧を上昇させ、未治療の場合には右室不全を引き起こして死に至る[Lan, 2018]。

小児 PAH を対象とした大規模な疫学調査はこれまで実施されておらず、小児 PAH 患者の転帰に関するデータは限られている。小児及び青年における PAH の推定発症率は成人とほぼ同程度である[Fraisse, 2010; Humbert, 2006]。小児における特発性 PAH の有病率は小児 100 万人当たり 2.1～4.4 人であり、発症率は 1 年間に小児 100 万人当たり 0.5～1 又は 2 人である。先天性心疾患に伴う PAH は比較的多くみられ、米国の調査では全 PAH 症例の 75%を占めるとされており有病率は小児 100 万人当たり 10.1～15.6 人、欧州の報告では 1 年間に小児 100 万人当たり 1.9～2.2 人と報告されている[Beghetti, 2019]。本邦でも小児 PAH を対象とした疫学調査は少なく、1991 年の原発性肺高血圧症（現在の特発性 PAH/遺伝性 PAH）の全国集計結果では、成人原発性肺高血圧症の 223 例に対して小児原発性肺高血圧症は 55 例であったと報告されている[栗山, 1992]。1992 年から 1997 年の全国調査では小児原発性肺高血圧症は 149 例、年間発症率は 100 万人に 1 人程度と報告されており、成人を含む原発性肺高血圧症患者の約 25%を小児が占めると推定されている[佐地, 2000]。また、2012 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者数によると、小児原発性肺高血圧症は 173 例と報告されている[国立成育医療研究センター, 2015]。

2.5.6.1.2. 現行の治療

小児期及び青年期にみられる PAH の基礎的な病態生理は成人の PAH とおおむね同様であることから、小児における PAH の治療は成人と同様である。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、米国で 2015 年、欧州で 2016 年に発表されている[Abman, 2015; Hansmann,2016]。これらをもとに、本邦の現状をふまえた小児特発性 PAH/遺伝性 PAH に対する治療アルゴリズムが作成され、海外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]。ただし、成人 PAH 患者で使用されている PAH 治療薬のうち、小児 PAH 患者への適応が承認されている薬剤は少ない現状があり、これまでのところ、ボセンタン及びシルデナフィルが国内外で、エポプロステノールが本邦で承認取得しているにとどまっている。ただし、これらの薬剤による小児の治療には課題も多い。ボセンタンは複数の重要な併用薬と薬物相互作用を示すことが知られており、肝毒性を引き起こす可能性もある[Hansmann, 2016]。また、シルデナフィルは小児や青年の PAH 患者に高用量を投与すると死亡リスクが著しく増大するとされている[Hansmann, 2016]。エポプロステノールは重度の成人 PAH 患者に対し一般的に使用されているが、持続静脈内投与が必要であること、中心静脈カテーテルの留置が不可欠となること等、小児においてこれら

の薬剤を適切に使用するには課題が残る。加えて、小児に対して未承認である薬剤を使用している実態もみられる。

以上のように、小児 PAH 治療におけるアンメットニーズとして、潜在的な問題を管理する上で、このような状況に応えるべく小児への適応の取得が求められている。

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 ERA であり、成人 PAH 患者において運動耐容能の改善、PAH の臨床症状の軽減及び臨床的な増悪の遅延を示すことが確認されており、成人における PAH 治療薬として既に承認されている。アンブリセンタンの成人における臨床的プロファイルを考慮すると、有効性プロファイルは他の経口 PAH 治療薬とおおむね同程度であるが、肝臓に対する安全性プロファイルが良好であり、薬物相互作用を起こす可能性が低いことが大きな特徴である。この点から、PAH 治療薬以外にも一般的に多くの薬剤を併用する PAH 患者において、小児 PAH に対しても成人と同様に、アンブリセンタンがより優れた治療の選択肢になることが期待される。

2.5.6.2. ベネフィット

成人 PAH 患者へのアンブリセンタン投与により、機能的身体能力（6MWD、SF-36 の身体機能尺度）、重要な消耗性の症状（ボルグ呼吸困難指数、WHO 機能分類、SF-36）、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間において臨床的な改善が認められ、これらの効果は長期にわたって維持された（1.13.1.3.）。

8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象とする 2 試験から得られた有効性データ、及びこれらと成人 PAH 患者から得られた有効性データとの比較から、以下に示すように、アンブリセンタンを単独又は他の PAH 治療薬と併用にて投与することで、特発性 PAH を含む幅広い小児 PAH 患者におけるベネフィットが示された。

24 週間の AMB112529 試験では、6MWD 及び WHO 機能分類の変化により、運動耐容能の改善及び臨床症状の改善が認められた。事後解析の結果、被験者の大多数において 6MWD で 20 m 以上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は低用量群及び高用量群共に少数であった。これらの有効性の結果は、NT-proBNP 濃度に関し、幾何平均値が 24 週間の治療期間中にわずかに低下し、事後解析の結果、大半の被験者で文献で NT-proBNP 濃度の目標値とされている 1200 ng/L 未満（2.5.4.4.4.）を示したことからも裏付けられた。SF-10 健康調査票を用いた身体機能要約スコア及び心理社会的要約スコアのベースラインからの変化量は、24 週間の治療期間にわたりおおむね安定していた。また、一部の実施施設で組み入れられた被験者を対象に評価した心肺血行動態では、mPAP、PVR、CI 及び事後解析した PVRI を含むパラメータに改善傾向が認められた。

AMB112529 試験の有効性の主たる評価項目（6MWD）についてベイズ解析による外挿を検討した結果、解析対象となった小児 PAH 患者数は限られていたものの、小児と成人の治療効果に差は認められず、小児 PAH 患者における利用可能な有効性データは、より大規模な集団で得られた成人 PAH 患者の有効性と一貫性があると考えられた。また、小児 PAH 患者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の曝露量と同程度

であることが PPK 解析で明らかになり、成人 PAH 患者における有効性データを 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者に外挿することは妥当であると考えられた。

AMB114588 試験では、試験開始時に認められた運動耐容能の改善及び臨床症状の改善が試験期間を通して維持された。事後解析の結果、被験者の大多数において 6MWD で AMB112529 試験におけるベースラインと比較し 20 m 以上の改善が認められ、大半の被験者で NT-proBNP 濃度も 1200 ng/L 未満を示した。SF-10 健康調査票を用いた身体機能要約スコア及び心理社会的要約スコアのベースラインからの変化量はおおむね安定し、PAH の症状による学校の欠席日数はすべての用量群で試験期間を通してベースラインから変化なし又は改善が認められた。アンブリセンタンの投与による臨床上のベネフィットを考慮すると、特発性 PAH を含む幅広い小児 PAH 患者における長期的な予後の改善が得られると考えられる。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験では、日本人被験者数が 5 例と限られていたために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 6MWD、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のパラメータ等の多くの評価項目において全体集団と同様に PAH に対する有効性が認められると考えられた。

2.5.6.3. リスク

8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象とする 2 試験から得られた安全性プロファイル、及びこれらと成人 PAH 患者から得られた安全性プロファイルとの比較から、以下に示すように、小児 PAH 患者にアンブリセンタンを単独又は他の PAH 治療薬と併用にて投与することで新たな安全性の懸念は認められなかった。

小児 PAH 患者において多くみられた有害事象は、副作用として成人の添付文書に既に記載されている事象又は PAH の病状に関連した事象であり、成人 PAH 患者と比較して、小児 PAH 患者における有害事象、重篤な有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合に明らかな増加は認められず、新たなパターンや傾向も認めなかった。PAH は進行性かつ予後不良な致死性の疾患であるが、AMB112529 試験及び AMB114588 試験で報告された死亡の多くは PAH による既知の特性や病状の進行に関連した事象によるものと考えられ、アンブリセンタンとの因果関係ありと判断された死亡はなかった。アンブリセンタンの全身曝露量と、因果関係ありと判断された有害事象の発現割合に相関は認められなかった（2.5.3.1.5）。

末梢性浮腫は右室不全を伴う PAH の増悪時にみられる主な症状であるが、アンブリセンタンを含む ERA では既知の副作用であり、ERA の血管拡張作用に伴う事象と考えられている。AMB112529 試験及び AMB114588 試験では末梢性浮腫が少数の被験者で報告され、その多くは軽度～中等度であった。他の ERA と同様、アンブリセンタンの投与により末梢性浮腫を含む体液貯留があらわれる点に関しては、重大な副作用として成人の添付文書に既に記載されており、小児 PAH 患者に対しても成人 PAH 患者と同様に注意喚起を行う予定である。

アンブリセンタンをはじめとする ERA の投与により、通常、わずかではあるが非進行性のヘモグロビン及びヘマトクリットの減少がみられる。その発現機序は十分に解明されていないが、血液希釈と関連があることを示唆するエビデンスがいくつか示されている[Actelion

Pharmaceuticals Ltd, 2001]。AMB112529 試験及び AMB114588 試験においても、ヘモグロビン及びヘマトクリットの平均値にベースラインからのわずかな低下が認められ、有害事象として貧血が両試験の少数の被験者で報告されたが、その多くは軽度～中等度であった。これらに関しては、重要な基本的注意及び重大な副作用として成人の添付文書に既に記載されており、小児 PAH 患者に対しても成人 PAH 患者と同様に注意喚起を行う予定である。

ERA における重要な安全性上の懸念は肝毒性である。肝毒性の発現機序は十分に解明されていないものの、ボセンタンにおいてはボセンタンとその代謝物の直接作用による胆汁酸の排出阻害が一部関連する可能性が示唆されており、エンドセリン受容体を介したものではないと考えられている[Fattinger, 2001]。一方、アンブリセンタンは既存の他の ERA とは化学構造が異なり（アンブリセンタン：プロピオン酸系、他の ERA：スルホンアミド系）、1 日投与量は少なく、胆汁酸排出を阻害しない。非臨床試験ではアンブリセンタンの肝毒性を示す明らかな所見は認められず、成人を対象とした第 II/III 相及び第 III 相試験結果も非臨床試験の結果と一致していたことからも、アンブリセンタンによる肝毒性の発現リスクは低いことが示唆される。AMB112529 試験では ALT や AST 等の肝機能検査値に臨床的に重要な変化はみられなかった。AMB114588 試験では、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当する ALT 又は AST の上昇が 2 例に認められ、有害事象としても報告された。肝酵素上昇については、重要な基本的注意として成人の添付文書に既に記載されており、小児 PAH 患者に対しても成人 PAH 患者と同様に注意喚起を行う予定である。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で得られた日本人部分集団における安全性プロファイルは、全体集団とほぼ同様であり、日本人に特有な安全性上のリスクは認められなかった。

成人を対象に本邦で実施したヴォリブリス錠 2.5 mg 錠の使用成績調査で得られた、8 歳以上 15 歳未満の小児患者における有害事象及び副作用の種類を検討した結果、AMB112529 試験及び AMB114588 試験で報告されたものと同様の傾向であり、使用成績調査における成人の副作用報告と比べても、副作用の種類は同様の傾向であり、小児にて高い割合で報告された事象は、成人においても同様に報告されたものであった。

2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価

8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象とした AMB112529 試験及び AMB114588 試験の結果から、アンブリセンタンの投与により 6MWD 及び WHO 機能分類の変化から運動耐容能及び PAH 症状に臨床的に意義のある改善が示され、成人 PAH 患者における有効性プロファイルと同様であった。事後解析の結果、大半の被験者において 6MWD で 20 m 以上の改善が得られ、NT-proBNP 濃度もおおむね安定又は改善が示された。

ベイズ解析による外挿の検討により、小児と成人の PAH 患者に治療効果の差はみられず、小児 PAH 患者における利用可能な有効性データ（6MWD）は、より大規模な集団である成人 PAH 患者で得られた有効性と一貫性が認められた。

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安全性プロファイルとして、副作用あるいは重要な基本的注意として成人の添付文書に既に記載されているもの以外

に新たなパターンや傾向は認めず、成人 PAH 患者における既知の安全性プロファイルと同様であった。

日本人部分集団における有効性及び安全性プロファイルは、全体集団とほぼ同様であった。

以上から、成人 PAH 患者と同様に、8 歳以上の小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンのベネフィットはリスクを上回ると考えられる。

2.5.6.5. 補遺

なし

2.5.7. 参考文献

Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015 Nov 24;132(21):2037-99.

Actelion Pharmaceuticals Ltd. Briefing Document Concerning Tracleer™ (bosentan) in Pulmonary Arterial Hypertension. Submission to the FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee August 10,. 2001.

Beghetti M, Gorenflo M, Ivy DD, et al. Treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension: A focus on the NO-sGC-cGMP pathway. Pediatr Pulmonol. 2019 Oct;54(10):1516-26.

Cameron N. Measuring maturity. In: Hauspie R, Cameron N, Molinari L, editor. Methods in Human Growth Research. Cambridge:Cambridge University Press; 2004.

de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, et al. Endothelin-1 Receptor Antagonists in Fetal Development and Pulmonary Arterial Hypertension. Reprod Toxicol. 2015 Aug 15;56:45-51.

Enright PL. The Six-Minute Walk Test. Respir Care. 2003 Aug;48(8):783-5.

Fattinger K, Funk C, Pantze M, et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: A potential mechanism for hepatic adverse reactions. Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):223-31.

Fraisse A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. Arch Cardiovasc Dis. 2010 Feb;103(2):66-74.

Frank BS, Ivy DD. Diagnosis, Evaluation and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Children. Children (Basel). 2018 Mar 23;5(4):1-28.

Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. J Pediatr. 2007 Apr;150(4):395-9, 399.e1-2.

Hansmann G, Apitz C. Treatment of Children With Pulmonary Hypertension. Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Paediatric Pulmonary Hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, Endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016 May;102 Suppl 2:ii67-85.

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006 May 1;173(9):1023-30.

Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2004 Sep 30;351(14):1425-36.

Kirchengast M, Münter K. Endothelin-1 and Endothelin Receptor Antagonists in Cardiovascular Remodeling. Proc Soc Exp Biol Med.1999 Sep;221(4):312-25.

Krum H. New and emerging pharmacologic strategies in the management of chronic heart failure. Clin Cardiol. 2000 Oct;23(10):724-30.

Lan NSH, Massam BD, Kulkarni SS, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. Diseases. 2018 May 16;6(2):1-22.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. Arch Dis Child. 1969 Jun;44(235):291-303.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. Arch Dis Child. 1970 Feb;45(239):13-23.

Ollivier C, Sun H, Amchin W, et al. New Strategies for the Conduct of Clinical Trials in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Outcome of a Multistakeholder Meeting With Patients, Academia, Industry, and Regulators, Held at the European Medicines Agency on Monday, June 12, 2017. J Am Heart Assoc. 2019 May 21;8(10):e011306.

Ploegstra MJ, Zijlstra WM, Douwes JM, et al. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2015 Apr 1;184:198-207.

[redacted]. 20[redacted].

Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2005 Jun 14;111(23):3105-11.

Tracleer 欧州添付文書（SmPC）. bosentan. 2020 年 3 月改訂. 2020.

ヴォリブリス錠 2.5 mg 添付文書. アンブリセンタン. 2019 年 12 月改訂（第 1 版）. 2019.

オプスミット錠 10 mg 添付文書. マシテンタン. 2019 年 10 月改訂（第 4 版）. 2019.

栗山 喬之. 肺高血圧症の臨床. 日本胸部疾患学会雑誌. 1992;30(1):3-11.

国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室. 小児慢性特定疾患治療研究事業における登録データの精度向上に関する研究 －平成 24 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況〔確定値〕－. 平成 27 年度　厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」分担研究報告書. 2015.

佐地 勉, 門間 和夫, 柴田 利満, ら. 小児期原発性肺高血圧症の全国調査結果－肺移植適応患者の実態調査（第 1 報）－. 日本小児循環器学会雑誌. 2000;16(2):230-7.

トラクリア錠 62.5 mg 添付文書. ボセンタン水和物. 2020 年 3 月改訂（第 13 版）. 2020.

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.