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）

2.7. 臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

Feb 03 2021 15:56:32

臨床概要の目次

項目 - 頁

2.7. 臨床概要 2.7.1 - p.1

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 - p.1

2.7.1.1. 背景及び概観 2.7.1 - p.1

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約 2.7.1 - p.1

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 2.7.1 - p.2

2.7.1.4. 付録 2.7.1 - p.3

2.7.2. 臨床薬理試験 2.7.2 - p.1

2.7.2.1. 背景及び概観 2.7.2 - p.1

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約 2.7.2 - p.2

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 2.7.2 - p.3

2.7.2.4. 特別な試験 2.7.2 - p.20

2.7.2.5. 付録 2.7.2 - p.21

2.7.3. 臨床的有効性 2.7.3 - p.1

2.7.3.1. 背景及び概観 2.7.3 - p.1

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約 2.7.3 - p.14

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 2.7.3 - p.17

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 2.7.3 - p.79

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性 2.7.3 - p.83

2.7.3.6. 付録 2.7.3 - p.86

2.7.4. 臨床的安全性 2.7.4 - p.1

2.7.4.1. 医薬品への曝露 2.7.4 - p.1

2.7.4.2. 有害事象 2.7.4 - p.21

2.7.4.3. 臨床検査値の評価 2.7.4 - p.35

2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 2.7.4 - p.46

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 2.7.4 - p.74

2.7.4.6. 市販後データ 2.7.4 - p.84

2.7.4.7. 付録 2.7.4 - p.123

2.7.5. 参考文献 2.7.5 - p.1

2.7.6. 個々の試験のまとめ 2.7.6 - p.1

AMB112529 2.7.6 - p.3

AMB114588 2.7.6 - p.43

AMB112565..... 2.7.6 - p.111

2.7.1 及び 2.7.2 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
AUCss	定常状態時における血漿中濃度－時間曲線下面積
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
CRCL	クレアチニンクリアランス
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
ITT	Intent-to-Treat
Ka	吸収速度定数
PAH	肺動脈性肺高血圧症
pc-VPC	Prediction-corrected Visual Predictive Check
PI	予測区間
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
PVR	肺血管抵抗
Q/F	コンパートメント間の見かけのクリアランス
QC	精度管理
Vc/F	中央コンパートメントの見かけの分布容積
Vp/F	末梢コンパートメントの見かけの分布容積

2.7. 臨床概要

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1. 背景及び概観

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 試験では、血漿中アンブリセンタン濃度を測定し、その分析には、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）法を用いた。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。

2.7.1.1.1. 分析法

アンブリセンタン（GSK1325760）測定のためのバリデーション及び実試料測定（AMB112529 試験）は GSK（Bioanalysis Immunogenicity and Biomarkers, In Vitro/In Vivo Translation）で実施した。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）法を用いた。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。

2.7.1.1.1.1. ヒト血漿中アンブリセンタン分析法バリデーション

クエン酸ナトリウム加血漿 50 µL をアセトニトリルで除タンパクし、逆相 HPLC で分離後、正イオンモードのエレクトロスプレーイオン化法を用いたマルチプルリアクションモニタリングによりアンブリセンタンを検出した。内標準物質にはアンブリセンタンの類縁体を使用した。

バリデーション試験により、選択性、濃度範囲 5～5000 ng/mL での直線性、感度、真度、精度、及び各種安定性（標準溶液中、ヒト血漿中、凍結融解サイクル、前処理後試料中）を確認し、分析法の妥当性が確認された。（表 2.7.1.4-1）。

2.7.1.1.1.2. 実試料分析での精度管理

AMB112529 試験では、少なくとも 3 濃度の精度管理（QC）用試料を実試料と共に保管し、分析単位ごとに別途調製した検量線用試料を用いて定量した。QC 試料の真度が理論値の±15%以内であり、全 QC 試料の 3 分の 2 以上かつ各濃度の 2 分の 1 以上の QC 試料が上記基準を満たすことを分析単位採用の基準とした。採用した分析単位は判定基準を満たした（表 2.7.1.4-2）。

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1 分析法概要

Validation Report	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance	
CD2008/00498/00 (GSK Report) (Validation of Ambrisentan in Human Plasma) 2012N148991_01 (GSK Report) (Long Term Stability of Ambrisentan in Human Plasma)	AMB112529	GSK1325760HUPLVALA (GSK Method) Ambrisentan (GSK1325760; 0.05 mL aliquot) and BSF 127041 (Internal Standard) were extracted by means of protein precipitation using acetonitrile. Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using TurboIonSpray interface operated in positive ion mode.	
		LLQ	5 ng/mL
		Validated Range	5 to 5000 ng/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤8.7%
		Between-run Precision (%CV)	Negligible
		Accuracy (%Bias)	-6.0% ≤ bias ≤ 10.2%
		Stability	Stability in Dimethylformamide (DMF): At least 31 days at 4°C Stability in Human Plasma: At least 24 hours at room temperature and 1106 days at -20°C Freeze-Thaw Stability: At least 3 cycles at -20°C Processed Sample Stability: At least 72 hours at room temperature

表 2.7.1.4-2 QC 試料の分析結果

Study (Report No.)	Total number of QC samples	Average overall precision (%CV)	Accuracy (%bias range)
AMB112529 (GlaxoSmithKline Document Number 2017N326755_00)	6 (5 ng/mL) 30 (15 ng/mL) 29 (200 ng/mL) 30 (4000 ng/mL) 6 (5000 ng/mL)	6.6 9.0 7.4 4.7 2.3	-10.0 to -0.2

2.7.2. 臨床薬理試験

2.7.2.1. 背景及び概観

本邦において、アンブリセンタン（ヴォリブリス錠 2.5 mg）は 2010 年 7 月に成人の肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）に対する治療薬として承認を取得している。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.）。

8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象に、アンブリセンタンの高用量群及び低用量群（体重区分別）の安全性及び有効性を評価する、無作為化、非盲検、国際共同第 IIb 相臨床試験（AMB112529 試験）を実施した。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、AMB112529 試験で得られた成績をもとに、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者に対する母集団薬物動態（PPK）解析を行い、小児集団における曝露量、日本人患者と外国人患者の曝露量の比較、並びに曝露量と反応の相関性の検討を行った。

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 及び曝露反応性の成績を示す。

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1. 小児 PAH 患者を対象とした第 II 相試験（AMB112529 試験）

AMB112529 試験は、8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者 41 例（日本人：5 例）を対象として、アンブリセンタンの高用量群及び低用量群（体重区分別）の安全性及び忍容性を評価する、無作為化、非盲検、国際共同第 IIb 相試験であった。

被験者を、以下（表 2.7.2.2-1）の高用量群又は低用量群のいずれかに無作為化して、体重区分に応じた用量でアンブリセンタンを 1 日 1 回、24 週間経口投与した。

表 2.7.2.2-1 体重区分別投与量

体重区分	低用量群	高用量群	
		開始用量	投与開始後 2 週目以降
50 kg 以上	5 mg	5 mg	10 mg
35 kg～50 kg 未満	5 mg	5 mg	7.5 mg
20 kg～35 kg 未満	2.5 mg	2.5 mg	5 mg

高用量群又は低用量群のいずれの被験者も低用量群と同じ用量で投与を開始し、高用量群では、投与開始後 2 週目の来院時に投与量を増量した。

小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの PK を検討するために、投与後 4 週目（投与前）、8 週目（投与後 0.5～4 時間）、12 週目（投与前）、16 週目（投与後 0.5～4 時間）、20 週目（投与後 4～22 時間）及び 24 週目（投与前）に血漿検体を採取した。得られた血漿中アンブリセンタン濃度データを用いて、PPK 解析を行った。PPK 解析対象集団は、Intent-to-Treat（ITT）集団のうち、PK 検体を採取し、治験薬投与時間及び PK 検体採取時間データを有する集団で構成された。PK 検体が採取されなかった 1 例、及び 2 週目以降で追跡不能となった 1 例を除外し、41 例中 39 例を PPK 解析集団とした。PPK 解析の詳細は、2.7.2.3.1.2.に詳述した。

小児集団における曝露反応性を検討するために、曝露量と 6 分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの変化量及び有害事象の発現の有無との相関を確認した。曝露－反応解析の詳細は 2.7.2.3.2.に示す。

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1. 小児の薬物動態

2.7.2.3.1.1. 被験者背景及び血漿中アンブリセンタン濃度

AMB112529 試験の PPK 解析データセットには、小児 PAH 患者 39 例の計 211 時点の血漿中アンブリセンタン濃度データを含み、そのうち定量限界未満（<5 ng/mL）のデータは約 3%であった。

表 2.7.2.3-1 に AMB112529 試験の PPK 解析データセットにおける被験者背景を示す。2 つの用量群間で被験者背景は類似していた。

表 2.7.2.3-1 被験者背景（AMB112529 試験の PPK 解析データセット）

	統計量、特性	低用量群	高用量群	全体
被験者数	例数	20	19	39
年齢（歳）	平均値 (SD)	12 (2.63)	12.2 (2.85)	12.1 (2.7)
	中央値 (最小値-最大値)	13 ([redacted])	12 ([redacted])	13 ([redacted])
性別*	男性	8 (40)	5 (26.3)	13 (33.3)
	女性	12 (60)	14 (73.7)	26 (66.7)
ベースライン時の体重 (kg)	平均値 (SD)	39.4 (11.9)	39.7 (15.3)	39.6 (13.5)
	中央値 (最小値-最大値)	38.0 (20.9-67.0)	36.1 (20.1-77.0)	36.1 (20.1-77.0)
ベースライン時の BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	17.8 (2.70)	17.9 (3.75)	17.8 (3.21)
	中央値 (最小値-最大値)	18.4 (12.8-21.2)	15.9 (13.7-28.6)	17.5 (12.8-28.6)
人種				
白人*	白人／白色人種／ヨーロッパ人	10 (50)	18 (94.7)	28 (71.8)
東アジア人*	アジア-東アジア人	1 (5)	. --	1 (2.6)
	アジア-日本人	5 (25)	. --	5 (12.8)
その他*	アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (5)	. --	1 (2.6)
	アジア-中央/南アジア人	1 (5)	. --	1 (2.6)
	アジア-東南アジア人	. --	1 (5.3)	1 (2.6)
	アフリカ系アメリカ人	2 (10)	. --	2 (5.1)
民族*	ヒスパニック／ラテン民族	5 (25)	7 (36.8)	12 (30.8)
	ヒスパニック／ラテン民族以外	15 (75)	12 (63.2)	27 (69.2)

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Table 6.1-1
SD：標準偏差
*：例数（%）を示す

小児 PAH 患者にアンブリセンタンを経口投与したときの血漿中アンブリセンタン濃度の体重区分別の散布図を図 2.7.2.3-1 に示す。体重に基づきアンブリセンタンを投与したとき、異なる体重区分であっても、同様の濃度-時間推移を示すことが確認された。高用量群の血漿中アンブリセンタン濃度は低用量群よりも明らかに高かった。

小児 PAH 患者の血漿中アンブリセンタン濃度対年齢（体重区分別）及び体重（用量群別）の散布図をそれぞれ図 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3 に示す。低用量群及び高用量群のいずれにおいても、成人の結果と同様に、血漿中アンブリセンタン濃度と年齢及び体重区分との間で一貫した傾向は認められなかった。また、体重区分ごとの用量設定によって、体重群間での血漿中アンブリセンタン濃度は同程度であった。従って、小児 PAH 患者において体重区分の設定及び体重区分ごとの用量設定は、適切であることが示された。

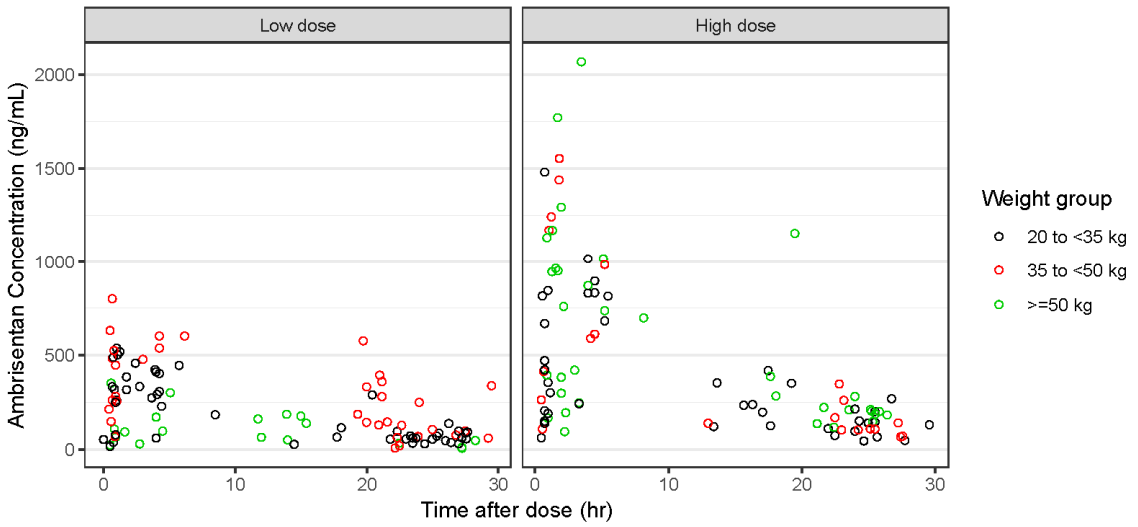


図 2.7.2.3-1　小児 PAH 患者にアンブリセンタンを経口投与したときの体重区分別の血漿中アンブリセンタン濃度の時間推移（左：低用量群、右：高用量群）

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure7.1-1

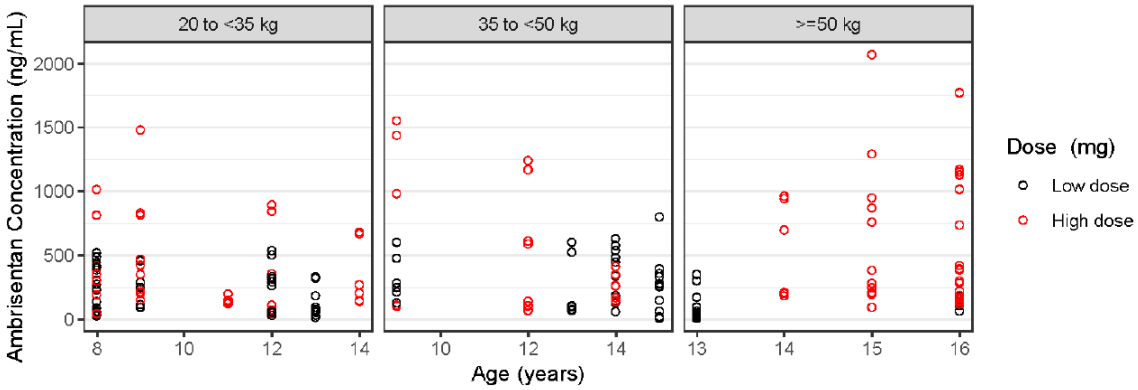


図 2.7.2.3-2　小児 PAH 患者の血漿中アンブリセンタン濃度対年齢（体重区分別）（実測値）

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure12.2-3
X 軸：年齢（years）、Y 軸：定常状態における血漿中アンブリセンタン濃度（ng/mL）

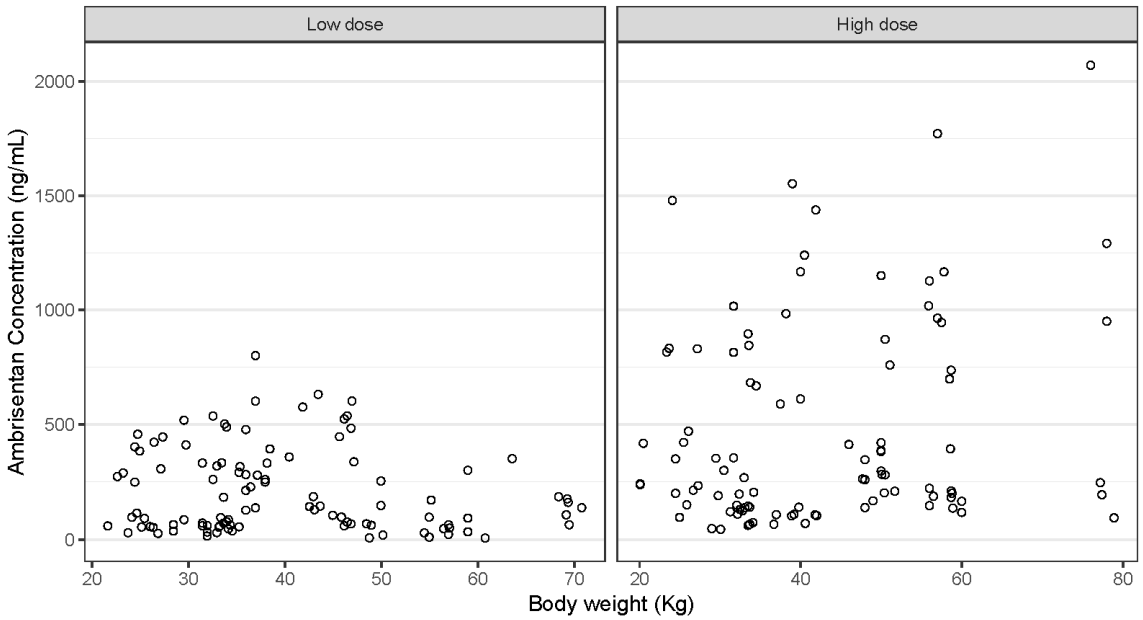


図 2.7.2.3-3　　小児 PAH 患者の血漿中アンブリセンタン濃度対体重（実測値）（左：低用量群、右：高用量群）

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure12.2-2
X 軸：体重（kg）、Y 軸：定常状態における血漿中アンブリセンタン濃度（ng/mL）

2.7.2.3.1.2.　　母集団薬物動態解析

2.7.2.3.1.2.1.　　小児モデルの検討

8 歳以上 18 歳未満の小児の PPK モデルの構築にあたっては、はじめに AMB112529 試験の血漿中アンブリセンタン濃度データを用いて、成人の PPK モデルによる小児データの予測可能性を確認した。

予測可能性は、prediction-corrected Visual Predictive Check（pc-VPC）で評価した。図 2.7.2.3-4 に示した pc-VPC プロットから、AMB112529 試験で観察された小児 PK データの大部分は成人の PPK モデルによる予測値の 90%予測区間（Prediction Interval：PI）の範囲内にあることが確認された。AMB112529 試験で観察された小児におけるアンブリセンタン濃度ー時間推移では早期（4～8 時間）時点及び後期（16～20 時間）時点の一部で成人の PPK モデルによる予測値の 90%PI の範囲外となったが、大部分は 90%PI の範囲内であったことから、成人の PPK モデルを基に小児の PPK モデルを構築することで小児の PK が予測可能と考えられた。

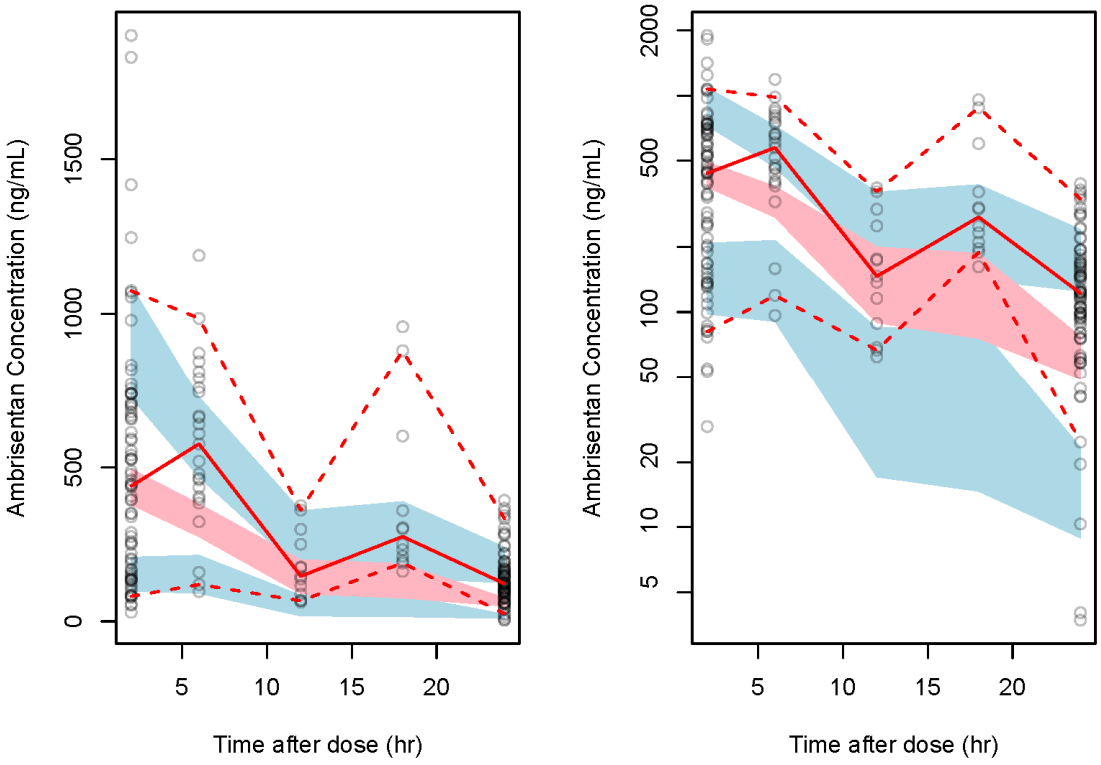


図 2.7.2.3-4　　成人の PPK モデルを用いた小児の PK の pc-VPC
（左図：線形プロット、右図：対数線形プロット）

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure7.2-1
桃色の陰影領域：成人プロファイルの中央値の 90%PI
青色の陰影領域：成人プロファイルの 5 及び 95 パーセンタイルの 90%PI
赤色の実線：AMB112529 試験の小児プロファイルの中央値
赤色の破線：AMB112529 試験の小児プロファイルの 5 及び 95 パーセンタイル
左図は線形プロット、右図は対数線形プロット

小児の基本モデルは、成人の PPK モデルに基づき、見かけの全身クリアランス（CL/F）、中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）、コンパートメント間の見かけのクリアランス（Q/F）及び末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）に対する体重の影響（標準体重 70 kg 及び推定係数）を伴う、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とした。

体重の影響はアロメトリー係数を用いて記述した（クリアランスと分布容積に対してそれぞれ 0.75 と 1 を指数項とする）。

基本モデルの PK パラメータに対するシュリンケージは軽度～中等度であった［CL/F：19%、Vc/F：16%、吸収速度定数（Ka）：26%及び吸収ラグタイム（ALAG）：26%］。従って、PK パラメータ予測値の母平均への偏りはないと判断し、個体間変動を用いて共変量とパラメータの関係をグラフから探索的に検討した。

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を小児の PPK モデルの共変量の候補として選択し、成人で有意であったクリアランス及び分布容積に対する体重に加え、更に以下の共変量を検討した。

- CL/F に対する共変量：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（CRCL）、年齢、性別、人種（白人対東アジア人対その他）
- Vc/F に対する共変量：ビリルビン、ALP、CRCL
- ALAG に対する共変量：用量群（低用量群／高用量群）

選択した候補共変量をすべて組み込んだフルモデルでは基本モデルと比較して有意な変化は認められず、推定値においても東アジア人の CL/F への影響を除いて有意な共変量は認められなかった。CL/F に対する共変量では、東アジア人以外の人種（白人、その他）では 1.11 L/hr（95%信頼区間：0.941~1.30）であるのに対し、東アジア人では 1.38L/hr（95%信頼区間：1.00~1.91）と約 24%高かったが、投与量で補正した場合の曝露量（Post-hoc 推定値）は類似していたため、人種は共変量として組み込まなかった（2.7.2.3.1.2.3.）。

以上から、小児の PPK モデルの PK パラメータに対して統計的に有意な共変量は体重のみであった。そのため、小児の PPK モデルでは、基本モデルを最終モデルとした。

最終モデルによる小児及び成人集団の PK パラメータを表 2.7.2.3-2 に示す。小児集団の PK パラメータ（CL/F、Vc/F、Ka 及び ALAG）の推定値は、成人の PPK モデルから得られた PK パラメータ推定値と同程度の値であり、体重の違いを考慮することで、アンブリセンタンの PK は小児と成人で類似していることが確認された。

表 2.7.2.3-2　小児及び成人集団におけるアンブリセンタンの PPK 解析の最終モデル

パラメータ	小児の最終の PPK モデル (AMB112529)		成人の最終の PPK モデル	
	推定値	%RSE	推定値	%RSE
CL/F (L/hr)	1.17	6.33	1.56	7.82
Vc/F (L)	12.3	16.1	9.52	2.75
Q/F (L/hr)	0.457	21.1	0.928	6.99
Vp/F (L)	81.3	24.5	8.51	4.83
Ka (hr^{-1})	2.46	25.7	1.72	5.87
ALAG (hr)	0.525	14.7	0.423	1.82
CL/F ~WT	0.75 FIX	-	0 FIXED	-
Vc/F ~WT	1 FIX	-	0.740	9.77
Q/F ~WT	0.75 FIX	-	-	-
Vp/F ~WT	1 FIX	-	-	-

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Table7.5-2
RSE：相対標準誤差、CL/F：見かけの全身クリアランス、Vc/F：中央コンパートメントの見かけの分布容積、Q/F：コンパートメント間の見かけのクリアランス、 Vp/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積、Ka：吸収速度定数、ALAG：吸収ラグタイム、CL/F~WT：CL/F に対する体重の影響、Vc/F~WT：Vc/F に対する体重の影響、Q/F~WT：Q/F に対する体重の影響、Vp/F~WT：Vp/F に対する体重の影響

最終モデルについて、AMB112529 試験で観察された小児の血漿中濃度データのほとんどが小児の最終の PPK モデルによる予測値の 5～95 パーセンタイルの範囲内にあり、よく一致していることが確認された。（図 2.7.2.3-5）

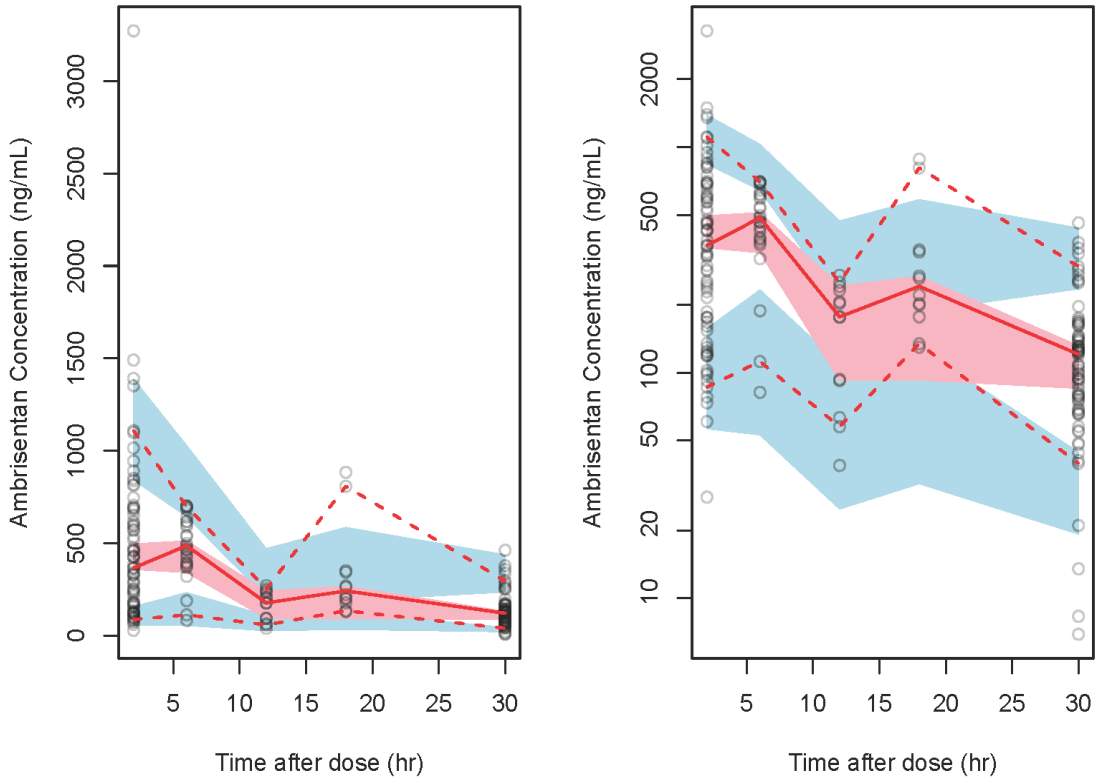


図 2.7.2.3-5　　小児の最終の PPK モデルを用いた小児の PK の pc-VPC
（左図：線形プロット、右図：対数線形プロット）

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure7.5-3
桃色の陰影領域：成人プロファイルの中央値の 90%PI
青色の陰影領域：成人プロファイルの 5 及び 95 パーセンタイルの 90%PI
赤色の実線：AMB112529 試験の小児プロファイルの中央値
赤色の破線：AMB112529 試験の小児プロファイルの 5 及び 95 パーセンタイル
左図は線形プロット、右図は対数線形プロット

2.7.2.3.1.2.2.　　小児集団における曝露量

小児の最終の PPK モデルから得られた PK パラメータ（Post-hoc 推定値）を用量及び体重区分別に要約した。また、小児集団の曝露量を低用量群及び高用量群の用量範囲に対応する成人の曝露量と比較した（表 2.7.2.3-3）。

小児集団における曝露量［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、小児集団と成人集団で同程度であった（図 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-7）。

表 2.7.2.3-3　小児及び成人集団におけるアンブリセンタンの PK パラメータ（Post-hoc 推定値）の比較

集団	用量 (mg)	体重区分 (kg)	例数	幾何平均値 (95%信頼区間)	
				AUCss (μg*hr/mL)	Cmax,ss (ng/mL)
低用量群					
成人 1)	5	-	157	4.98 (4.68-5.29)	469 (447-493)
小児 (外国人)	2.5-5	-	15	5.04 (4.13-6.14)	527 (453-614)
	2.5	≥20-<35	5	4.09 (3.11-5.39)	501 (407-615)
	5	≥35-<50	7	6.56 (5.00-8.62)	497 (384-643)
	5	≥50	3	3.84 (1.98-7.45)	659 (255-1700)
小児 (日本人)	2.5-5	-	5	4.22 (3.42-5.20)	497 (355-698)
	2.5	≥20-<35	3	3.94 (3.03-5.11)	442 (217-898)
	5	≥35-<50	1	5.60 2)	668 2)
	5	≥50	1	3.87 2)	530 2)
高用量群					
成人 1)	10	-	79	9.12 (8.30-10.0)	830 (757-909)
小児(外国人)	5-10	-	19	9.15 (8.41-9.96)	981 (894-1080)
	5	≥20-<35	9	8.73 (7.75-9.83)	953 (850-1070)
	7.5	≥35-<50	4	8.70 (7.62-9.92)	1100 (679-1790)
	10	≥50	6	10.2 (8.04-12.8)	948 (791-1140)

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Table7.6-1、Table12.3-8

1): 成人の母集団 PK 報告書 [HM2007/00511/00]

2): 個別推定値（PK-PD report [2019N411467_00] Table 12.1-5）

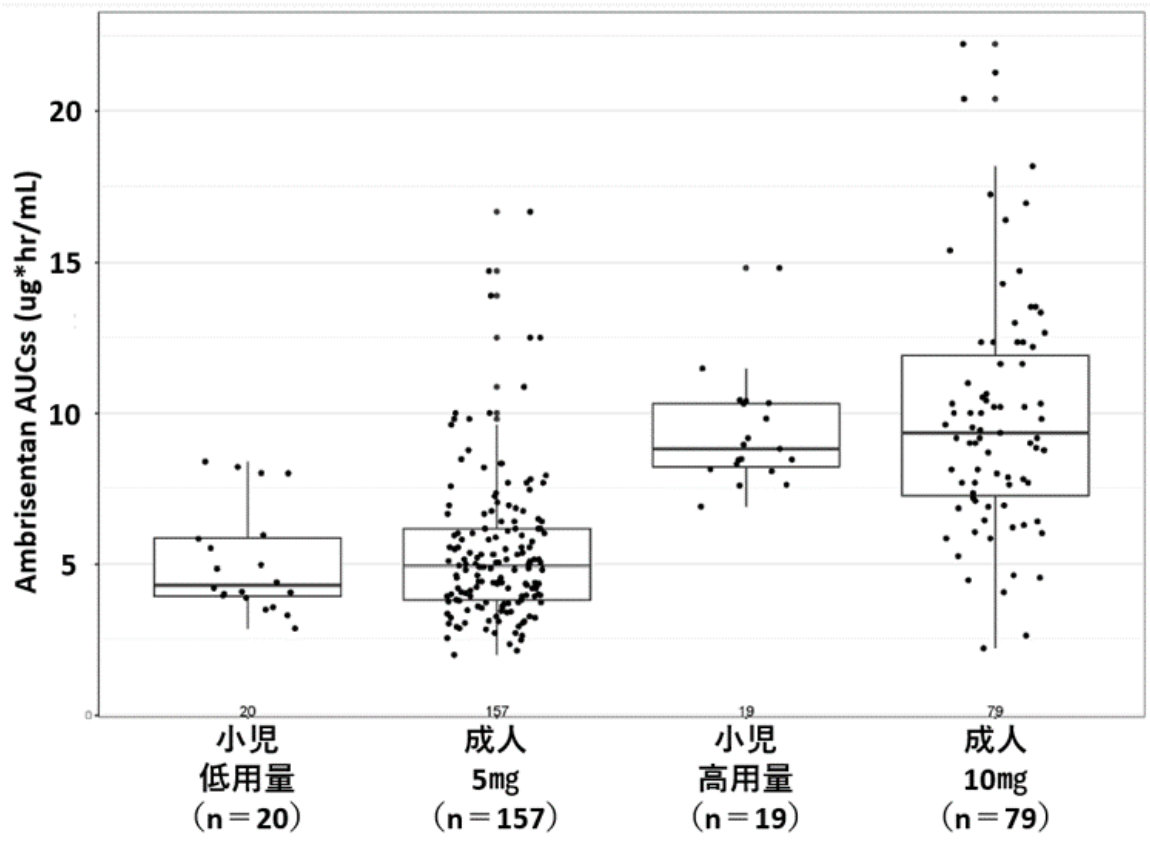


図 2.7.2.3-6　　小児及び成人集団におけるアンブリセンタンの AUCss（Post-hoc 推定値）

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure 7.6-1
プロットは小児及び成人の最終モデル（小児：Run 007n、成人：Run 411）による個別推定値を示す。箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数、上側の辺は第 3 四分位数、箱の中央の線は中央値を示す。ひげは四分位範囲（IQR）の 1.5 倍値を示す。

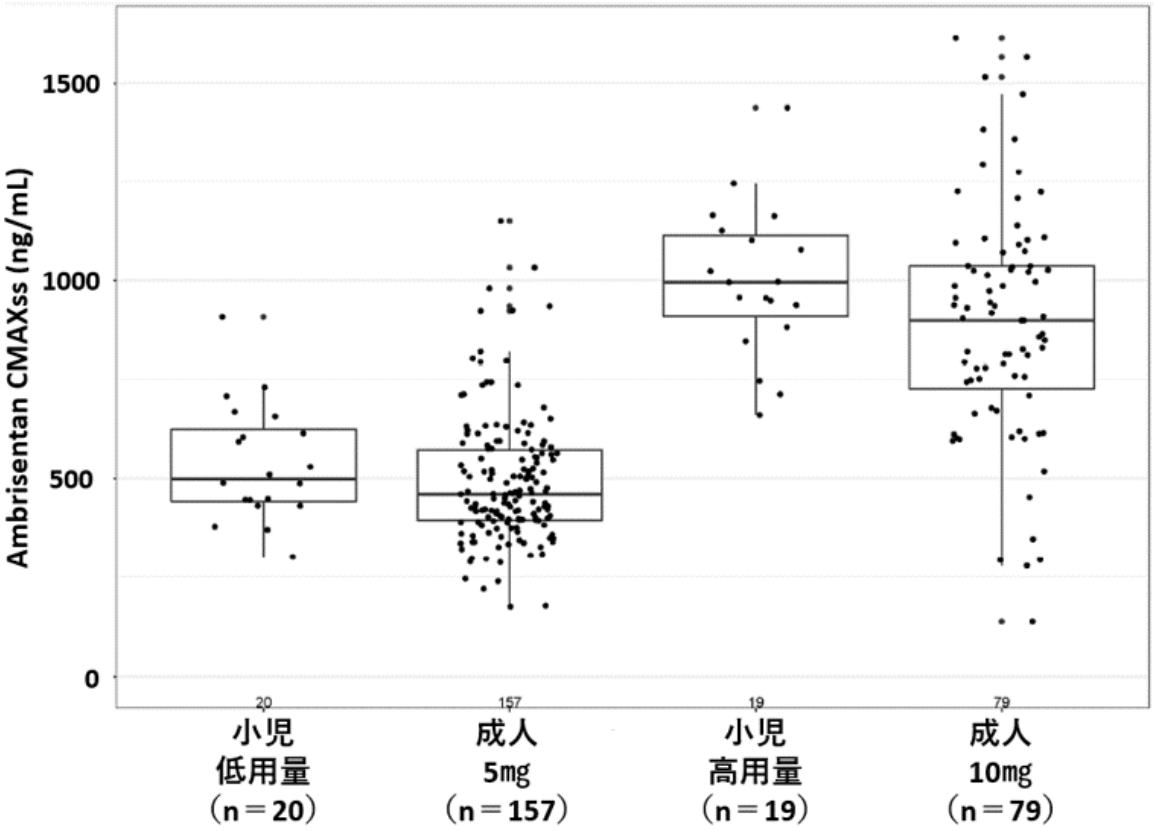


図 2.7.2.3-7　　小児及び成人集団におけるアンブリセンタンの Cmax,ss（Post-hoc 推定値）

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure 7.6-5
プロットは小児及び成人の最終モデル（小児：Run 007n、成人：Run 411）による個別推定値を示す。箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数、上側の辺は第 3 四分位数、箱の中央の線は中央値を示す。ひげは IQR の 1.5 倍値を示す。

小児の低用量群における AUCss は、成人の低用量群（5 mg）における AUCss と同程度であった。また、小児の高用量群における AUCss は、成人の高用量群（10 mg）における AUCss と同程度であった。一方、小児集団における Cmax,ss の幾何平均値は、成人集団における Cmax,ss の幾何平均値よりも、低用量群では 11%、高用量群では 18%高かったが、小児の Cmax,ss の範囲は、いずれも成人の Cmax,ss の分布範囲内であった（表 2.7.2.3-3）。アンブリセンタンは成人では 100 mg までの投与経験があり、標準用量 5 mg の約 20 倍までの安全性が確認されていることからも、Cmax,ss のわずかな差が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、図 2.7.2.3-8 に示した通り、AUCss はいずれの体重区分においても、低用量群、高用量群ともに成人の範囲内であった。

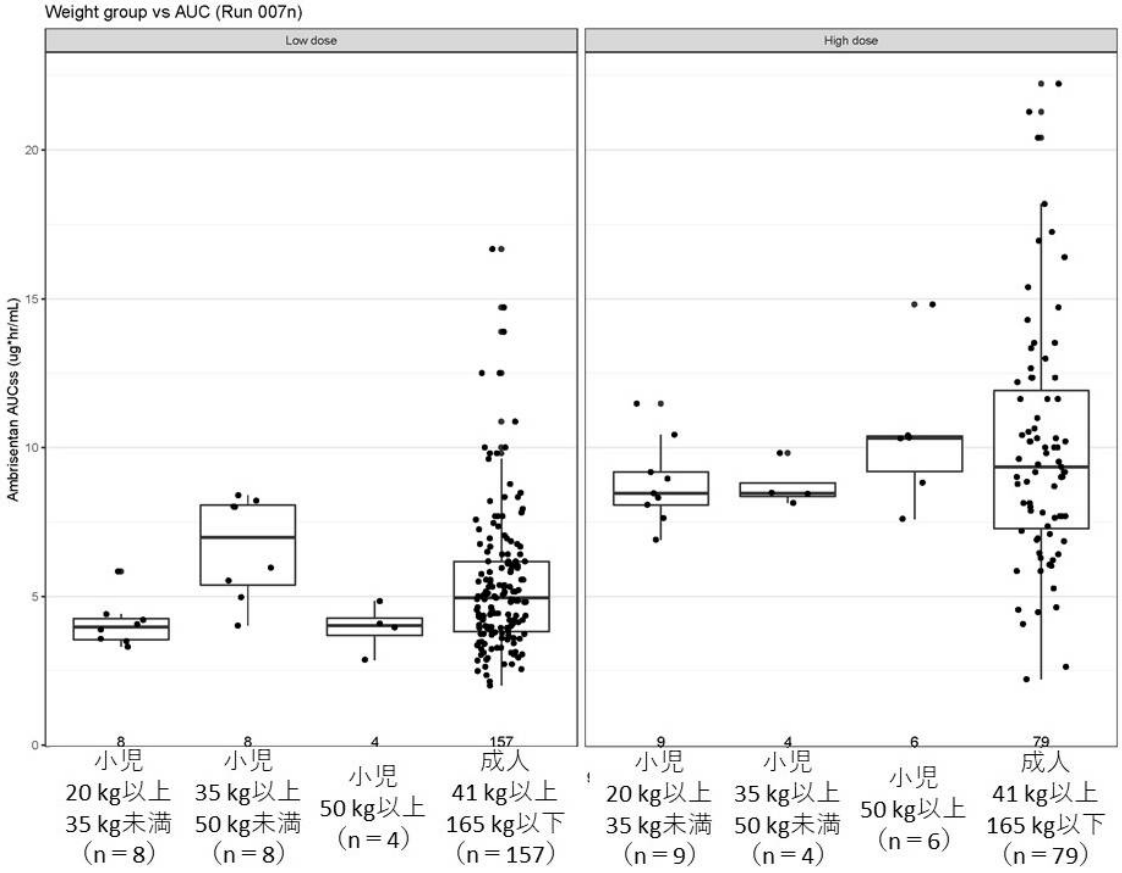


図 2.7.2.3-8　　小児及び成人集団における体重区分別のアンブリセンタンの AUCss（Post-hoc 推定値）

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure 7.6-2
黒点は小児及び成人の最終モデル（小児：Run 007n、成人：Run 411）による個別推定値を示す。箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数、上側の辺は第 3 四分位数、箱の中央の線は中央値を示す。ひげは IQR の 1.5 倍値を示す。

小児の最終の PPK モデルから被験者 39 例のデータを用いて算出した AUCss と体重の関係を図 2.7.2.3-9 に、AUCss と年齢の関係を図 2.7.2.3-10 に、Cmax,ss と体重の関係を図 2.7.2.3-11 に、Cmax,ss と年齢の関係を図 2.7.2.3-12 に示した。小児の低用量群及び高用量群の AUCss はいずれの体重及び年齢でも、成人の 5～95 パーセンタイルの範囲内であった。また、小児の低用量群及び高用量群の Cmax,ss と体重及び年齢の関係について、いずれも被験者間で大きなばらつきが認められたが、おおむね成人と類似する傾向が示された。また、小児の最終 PPK モデルにより体重 1kg 毎に 999 回シミュレーションをして得られたアンブリセンタンの AUCss 及び Cmax,ss の算出値を用いて、用量群別の曝露量と体重の関係をそれぞれ図 2.7.2.3-13 及び図 2.7.2.3-14 に示した。

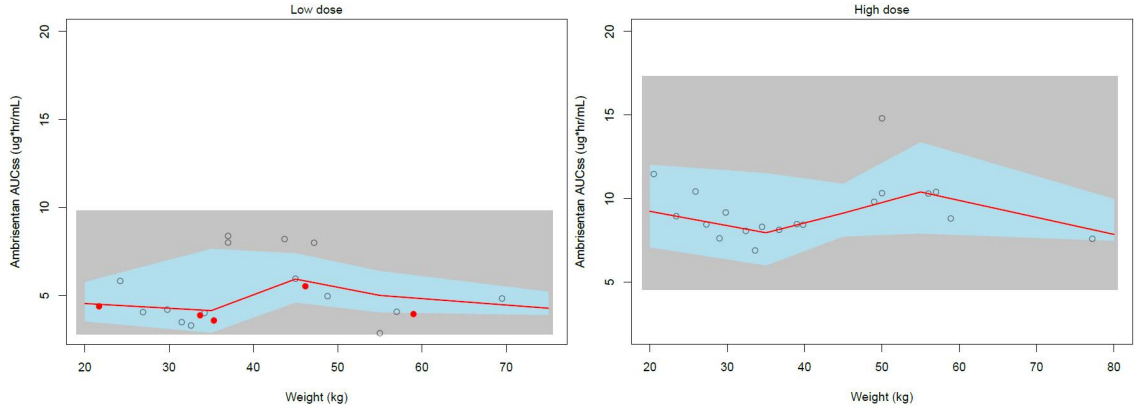


図 2.7.2.3-9　　用量群別の小児の PPK モデルによる AUCss と体重の関係

白丸：外国人小児の AUCss 推定値
赤丸：日本人小児の AUCss 推定値
実線：小児 AUCss 推定値の中央値
青色陰影領域：小児の AUCss 推定値の 90% PI
灰色陰影領域：低用量群（5mg）又は高用量群（10mg）での成人の AUCss 推定値の 5～95 パーセンタイル

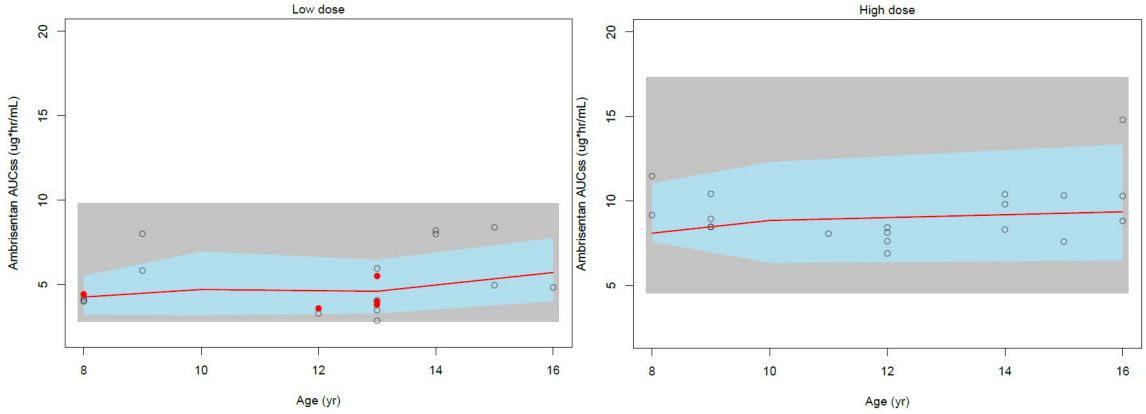


図 2.7.2.3-10　　用量群別の小児の PPK モデルによる AUCss と年齢の関係

白丸：外国人小児の AUCss 推定値
赤丸：日本人小児の AUCss 推定値
実線：小児の AUCss 推定値の中央値
青色陰影領域：小児の AUCss 推定値の 90% PI
灰色陰影領域：低用量群（5mg）又は高用量群（10mg）での成人の AUCss 推定値の 5～95 パーセンタイル

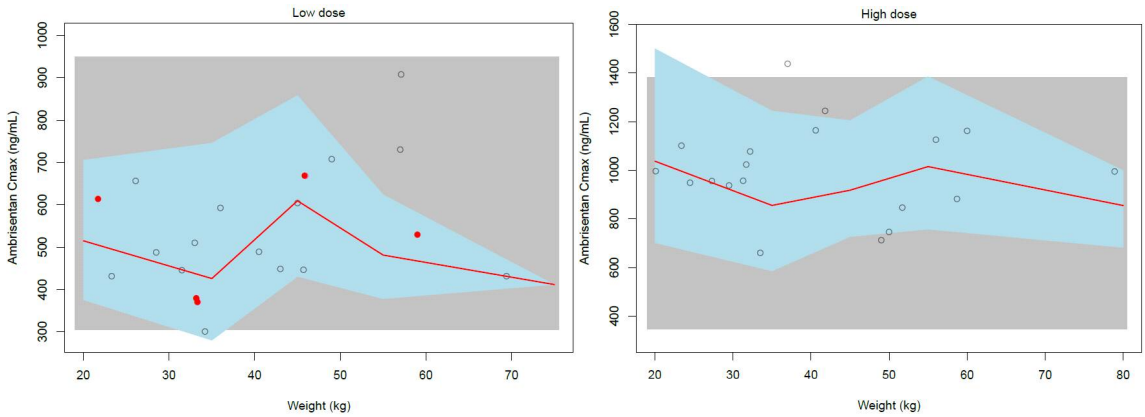


図 2.7.2.3-11　　用量群別の小児の PPK モデルによる Cmax,ss と体重の関係

白丸：外国人小児の Cmax,ss 推定値
赤丸：日本人小児の Cmax,ss 推定値
実線：小児の Cmax,ss 推定値の中央値
青色陰影領域：小児の Cmax,ss 推定値の 90% PI
灰色陰影領域：低用量群（5mg）又は高用量群（10mg）での成人の Cmax,ss 推定値の 5～95 パーセンタイル

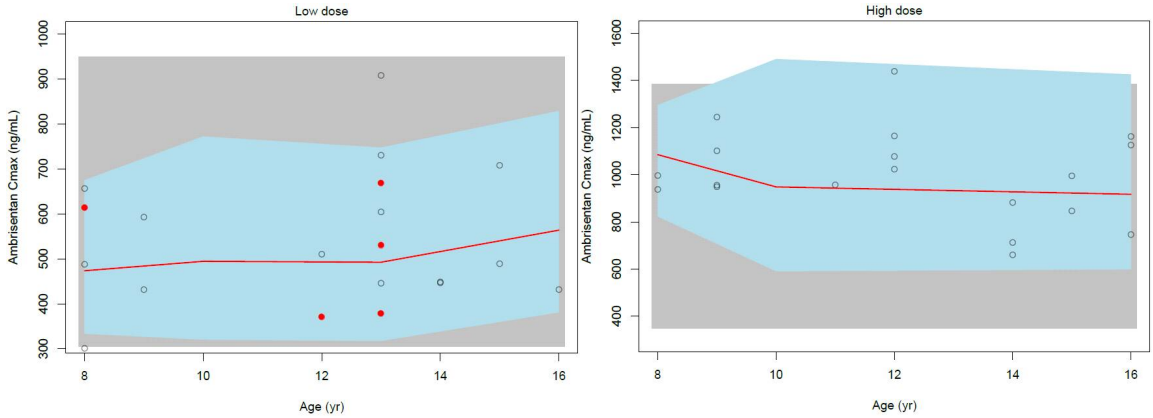


図 2.7.2.3-12　　用量群別の小児の PPK モデルによる Cmax,ss と年齢の関係

白丸：外国人小児の Cmax,ss 推定値
赤丸：日本人小児の Cmax,ss 推定値
実線：小児の Cmax,ss 推定値の中央値
青色陰影領域：小児の Cmax,ss 推定値の 90% PI
灰色陰影領域：低用量群（5mg）又は高用量群（10mg）での成人の Cmax,ss 推定値の 5～95 パーセンタイル

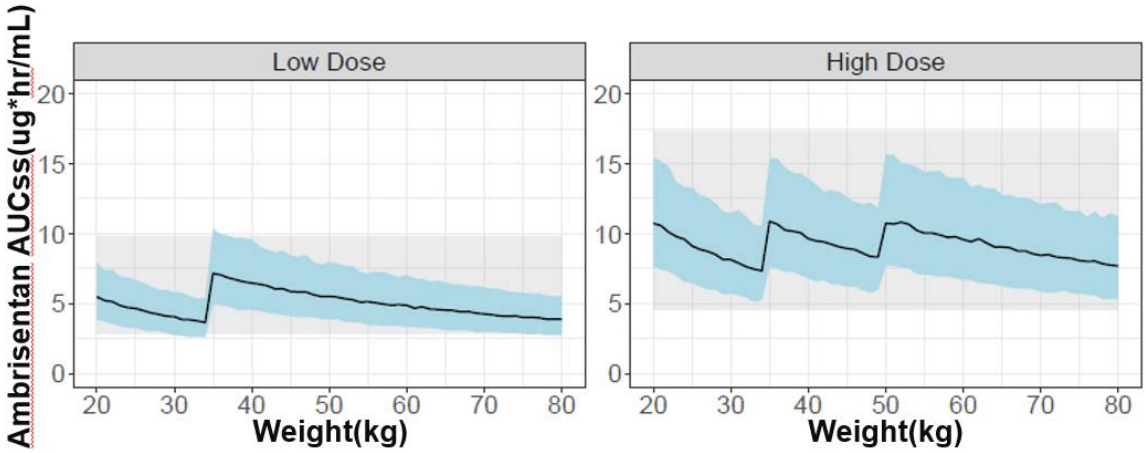


図 2.7.2.3-13　　シミュレーションによる小児の AUCss と体重の関係

実線：小児の AUCss 推定値の中央値
青色陰影領域：小児の AUCss 推定値の 90% PI
灰色陰影領域：低用量群（5mg）又は高用量群（10mg）での成人の AUCss 推定値の 5～95 パーセンタイル

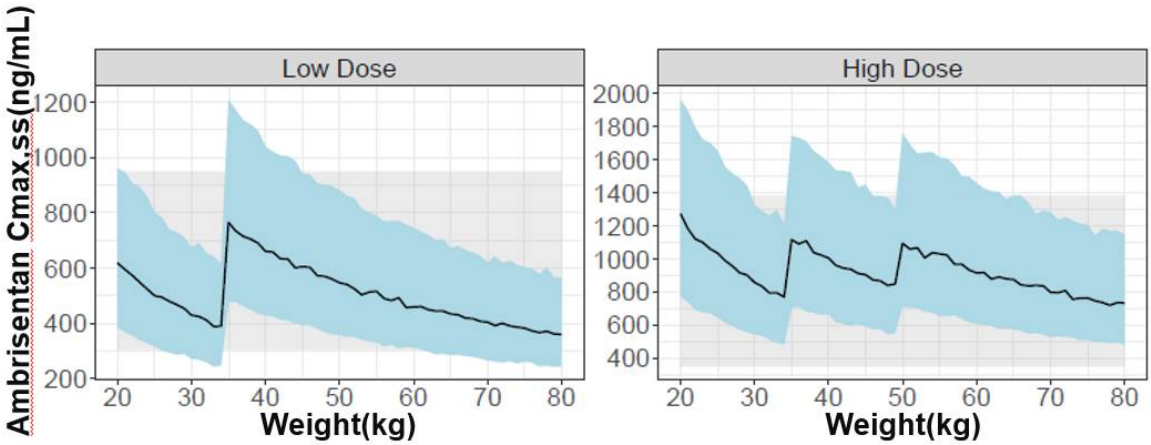


図 2.7.2.3-14　　シミュレーションによる小児の Cmax,ss と体重の関係

実線：小児の Cmax,ss 推定値の中央値
青色陰影領域：小児の Cmax,ss 推定値の 90% PI
灰色陰影領域：低用量群（5mg）又は高用量群（10mg）での成人の Cmax,ss 推定値の 5～95 パーセンタイル

2.7.2.3.1.2.3.　　人種の影響

東アジア全体における曝露量は、白人及びその他の人種よりもやや低値を示したが、人種は CL/F に対する有意な共変量ではなかった（表 2.7.2.3-4）。

白人よりも東アジア全体で曝露量が低かったが、これは人種の影響ではなく、アンブリセンタンの PK に影響する共変量である体重によるものと考えられた。

表 2.7.2.3-4　　人種により層別化した小児集団の投与量補正後のアンブリセンタンの推定曝露量（Post-hoc 推定値）の比較

パラメータ	人種	例数 (%)	幾何平均値 (95% 信頼区間)
AUCss (μg*hr/mL)	東アジア全体	6 (15)	3.95 (3.15-4.97)
	その他	5 (13)	5.85 (3.81-8.98)
	白人	28 (72)	7.50 (6.49-8.67)
Cmax,ss (ng/mL)	東アジア全体	6 (15)	550 (382-791)
	その他	5 (13)	641 (347-1180)
	白人	28 (72)	761 (658-881)
Cτ (ng/mL)	東アジア全体	6 (15)	56.1 (45.1-69.8)
	その他	5 (13)	96.1 (41.9-220)
	白人	28 (72)	117 (93.2-147)

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Table7.6-2
東アジア全体：東アジア人＋日本人、白人：白人／白色人種／ヨーロッパ人、その他：アメリカインディアン又はアラスカ先住民＋アジア - 中央／南アジア人＋アジア - 東南アジア人＋アフリカ系アメリカ人
Cτ ：1 投与間隔の最終時点での血漿中濃度

2.7.2.3.1.2.4.　　日本人患者と外国人患者の比較

8 歳以上 18 歳未満の日本人及び外国人小児 PAH 患者における投与量補正後の血漿中アンブリセンタン濃度は、いずれの体重区分においても全体集団の範囲内であり、曝露量（推定値）の幾何平均値は同程度であった（図 2.7.2.3-15 及び表 2.7.2.3-5）。日本人と外国人のアンブリセンタンの PK には、成人と同様に民族差は示唆されないと考えられた。

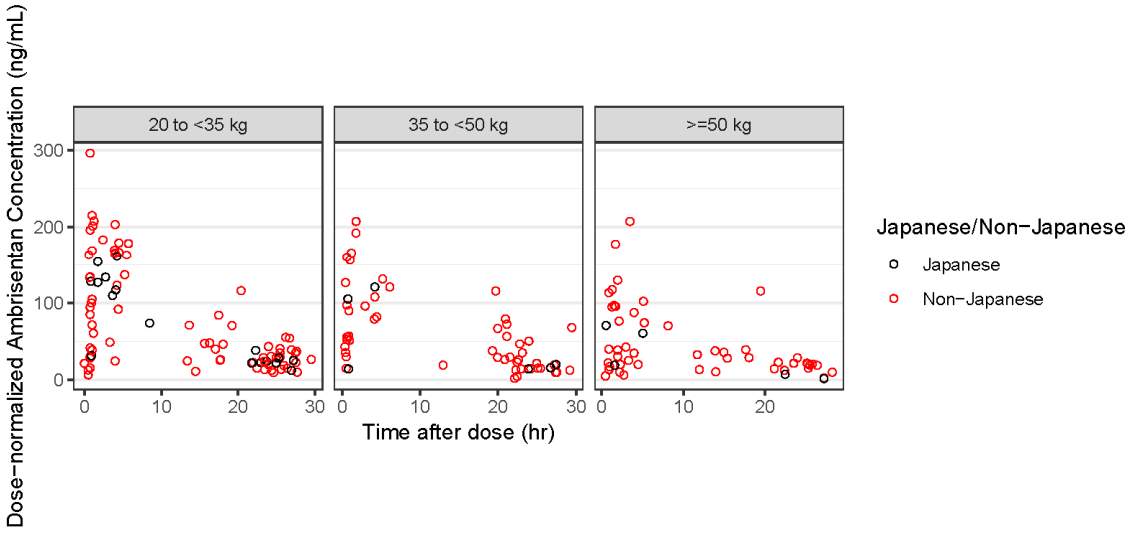


図 2.7.2.3-15　　日本人及び外国人の投与量補正後の血漿中アンブリセンタン濃度

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure12.2-1

表 2.7.2.3-5　小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの PK パラメータ（post-hoc 推定値）

パラメータ	人種	例数 (% of total)	幾何平均値（95%信頼区間）
AUCss (μg*hr/mL)	外国人	34 (87)	1.34 (1.20-1.50)
	日本人	5 (13)	1.28 (0.861-1.90)
Cmax (μg/mL)	外国人	34 (87)	142 (126-161)
	日本人	5 (13)	151 (103-221)
Cτ (ng/mL)	外国人	34 (87)	21 (17.3-25.5)
	日本人	5 (13)	18.2 (11.8-28.1)

PK-PD report [2019N411467_00] Table 12.3-8
日本人：日本人、外国人：東アジア人＋白人／白色人種／ヨーロッパ人＋アメリカインディアン又はアラスカ先住民＋アジア人－中央／南アジア人＋アジア人－東南アジア人＋アフリカ系アメリカ人.

2.7.2.3.2.　曝露量と反応の相関性

6MWD

小児における最終の PPK モデルを用いて、アンブリセンタン投与 12 週間後及び 24 週間後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の散布図を図 2.7.2.3-16 に示す。小児集団の AUCss と 6MWD には明確な関連性は認められなかった。また、肺血管抵抗（PVR）及び 6MWD のベースラインからの変化量の間においても相関は認められなかった。（図 2.7.2.3-17）

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。

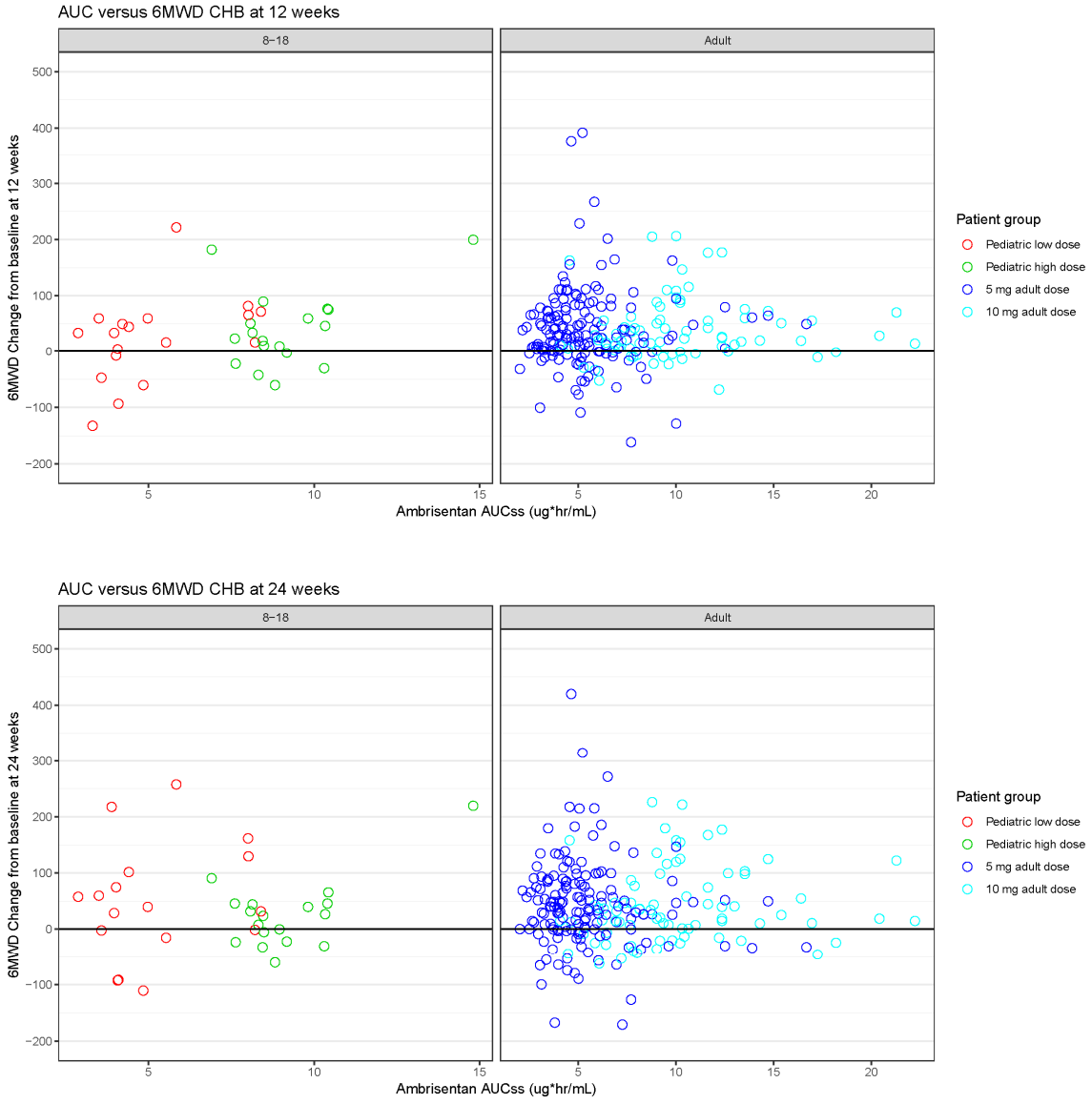


図 2.7.2.3-16　投与 12 週後及び 24 週後のアンブリセンタンの AUCss 推定値及び 6MWD のベースラインからの変化量（m）の散布図

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure8.1-1
CHB：ベースラインからの変化量

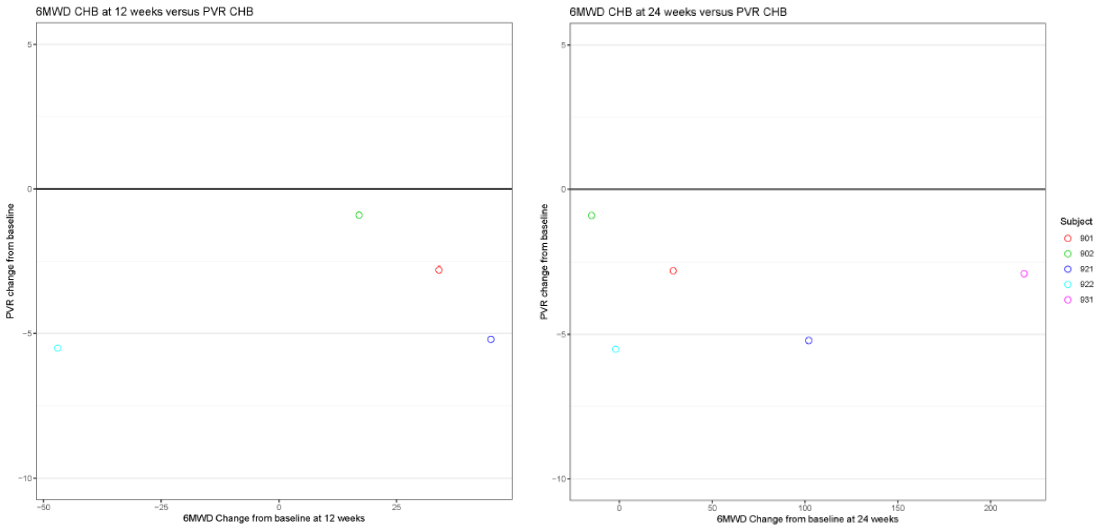


図 2.7.2.3-17　　投与 12 週後及び 24 週後の PVR ベースラインからの変化量（dyne・sec/cm^5）及び 6MWD のベースラインからの変化量（m）の散布図

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure8.2-1
CHB：ベースラインからの変化量

有害事象

治験薬と因果関係がある有害事象の発現の有無別のアンブリセンタンの曝露量（AUCss 及び Cmax,ss）を図 2.7.2.3-18 に示す。小児集団において、アンブリセンタンの曝露量と治験薬と因果関係がある有害事象の発現の有無に明確な関連性は認められなかった。

この結果は、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、成人集団においても、曝露量と治験薬と因果関係がある有害事象の重症度にも相関が認められていない。

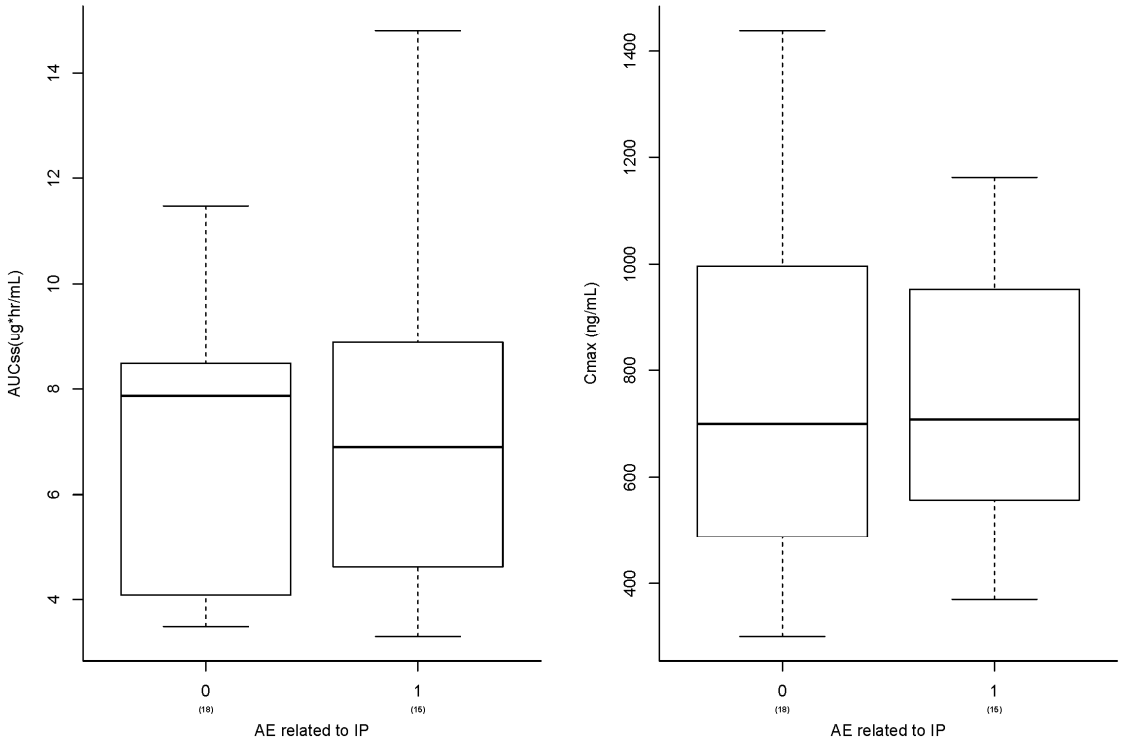


図 2.7.2.3-18　　因果関係ありの有害事象の発現の有無別のアンブリセンタンの曝露量

Data Source: PK-PD report [2019N411467_00] Figure8.3-1
IP：治験薬（アンブリセンタン）
0：治験薬と因果関係があると報告された有害事象が発現しなかった被験者
1：治験薬と因果関係があると報告された有害事象が発現した被験者

2.7.2.4.　　特別な試験

該当なし

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験デザイン	主な被験者の組み入れ基準	被験者数 ［男性／女性（N）］ 年齢（歳） 平均値（範囲）	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
AMB112529	IIb	安全性 PPK 忍容性 有効性	非盲検 無作為化 並行群間比較	8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者	41 (14/27) 12 ([redacted])	アンブリセンタン錠を体重区分ごとに決められた投与量で 1 日 1 回 24 週間経口投与。 低用量群：2.5 mg 又は 5 mg を 24 週間投与 高用量群：最初の 2 週間は 2.5 mg 又は 5 mg を投与、それ以後の 22 週間は 5 mg、7.5 mg 又は 10 mg を投与	完了 最終報告書 5.3.5.1

表 2.7.2.5-2　　小児の最終の PPK モデルのパラメータ推定値

Parameter [Units]	NONMEM Estimates				
	Point Estimate	95%信頼区間	%RSE		
CL/F [L/hr]	1.17	1.04-1.33	6.33		
Vc/F [L]	12.3	8.94-16.8	16.1		
Q/F [L/hr]	0.457	0.302-0.691	21.1		
Vp/F [L]	81.3	50.2-132	24.5		
Ka [hr-1]	2.46	1.49-4.07	25.7		
ALAG [hr]	0.525	0.393-0.700	14.7		
Coefficient of Body weight effect on CL/Q	0.75 FIX	-	-		
Coefficient of Body weight effect on Vc/Vp	1 FIX	-	-		
Inter-individual variability		Etabar (SE)	p val	CV%	Shr%
ω^2_{CL}	0.0477	-0.0000260 (0.0280)	0.999	21.8	19.0
Covar η_{CL}, η_{Vc}	-0.108	-	-	R=-0.621	-
ω^2_{Vc}	0.634	0.000878 (0.105)	0.933	94.1	16.5
Covar η_{CL}, η_{Q}	0.0776	-	-	R=0.872	-
Covar η_{Vc}, η_{Q}	-0.119	-	-	R=-0.367	-
ω^2_{Q}	0.166	-0.000152 (0.0453)	0.973	42.5	29.6
Covar η_{CL}, η_{Vp}	-0.00121	-	-	R=-0.0167	-
Covar η_{Vc}, η_{Vp}	0.0429	-	-	R=0.162	-
Covar η_{Q}, η_{Vp}	-0.00815	-	-	R=-0.0603	-
ω^2_{Vp}	0.110	-0.000389 (0.00729)	0.593	33.2	86.1
Covar η_{CL}, η_{Ka}	-0.0369	-	-	R=-0.167	-
Covar η_{Vc}, η_{Ka}	0.653	-	-	R=0.812	-
Covar η_{Q}, η_{Ka}	0.0584	-	-	R=0.142	-
Covar η_{Vp}, η_{Ka}	0.0664	-	-	R=0.198	-
ω^2_{Ka}	1.02	0.0125 (0.119)	0.916	133	25.9
Covar η_{CL}, η_{ALAG}	0.0156	-	-	R=0.229	-
Covar η_{Vc}, η_{ALAG}	-0.169	-	-	R=-0.680	-
Covar η_{Q}, η_{ALAG}	-0.00599	-	-	R=-0.0471	-
Covar η_{Vp}, η_{ALAG}	-0.00741	-	-	R=-0.0716	-
Covar η_{Vp}, η_{ALAG}	-0.264	-	-	R=-0.838	-
ω^2_{ALAG}	0.0973	0.000357 (0.0363)	0.922	31.2	26.4
Residual variability		95%信頼区間	%RSE		
Proportional Error	0.210	0.152 – 0.268	14.2	45.8	

Data Source: Table 7.5-1 from PK-PD report (GSK Document Number 2019N411467_00)
Abbreviations: %RSE: percent relative standard error of the estimate = SE*100; CL/F = apparent clearance, Vc/F = apparent volume of central compartment, Ka= absorption rate constant, Q/F = apparent inter-compartmental clearance, Vp/F = apparent volume of the peripheral compartment, ω2CL, ω2Vc, ω2Vp, ω2Ka and ω2Q = variance of random effect of CL/F, Vc/F, Vp/F, Ka and Q/F, respectively
Etabar is the arithmetic mean of the η estimates and the p-value for the null hypothesis that the true mean is 0, Shr = shrinkage.
Residual error terms were estimated as thetas (point estimate is). CV%= 100* or 100* for log-normally distributed variability terms. If ω2 >0.15, CV% = 100 *. Parameter estimates in this analysis are for the reference population which is a 70 kg PAH patient.

2.7.3 の略号等一覧

略号（略称）	内容
6MWD	6 分間歩行距離
ANCOVA	共分散分析
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
CI	心係数
Cmax, ss	定常状態時における最高血漿中濃度
CO	心拍出量
CSR	総括報告書
eCRF	電子症例報告書
EMA	欧州医薬品庁
ERA	エンセドリン受容体拮抗薬
ITT	Intent-to-Treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
LVEDP	左室拡張末期圧
MMRM	反復測定混合効果モデル
mPAP	平均肺動脈圧
mRAP	平均右房圧
NONMEM	非線形混合効果モデル
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
PCWP	肺動脈楔入圧
PDCO	欧州小児臨床開発委員会
PDE5	ホスホジエステラーゼ 5
[redacted]	[redacted]
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
RAP	右房圧
SF-10	SF-10 Health Survey for Children
SF-36	MOS Short Form 36 Health Survey
TAPSE	三尖弁輪収縮期移動距離
WHO	世界保健機関

2.7.3.　臨床的有効性

2.7.3.1.　背景及び概観

アンブリセンタン（ヴォリブリス錠 2.5 mg）は、本邦では成人を対象とした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で 2010 年 7 月に承認を取得している。本申請は、8 歳以上の小児の用法・用量の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り、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から得られたデータ及び解析結果を用いてアンブリセンタンの有効性を評価した。

＜小児 PAH 患者を対象とした臨床試験及び解析結果＞

- AMB112529 試験［母集団薬物動態（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）

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、付録の表 2.7.3.6-1 に示す。

AMB112529 試験は、日本人被験者も参加した 6 ヵ月間（24 週間）の無作為化、非盲検、国際共同、第 IIb 相試験であった。AMB112529 試験の有効性の主たる評価項目である 6 分間歩行距離（6MWD）のデータに関しては、小児 PAH 患者の有効性を裏付けるために、成人 PAH 患者を対象とした試験で得られたデータを用いたベイズ解析による外挿の検討も実施した（2.7.3.1.7.6.）。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 試験は初回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 試験は申請後に実施された試験であるため、その試験概要は 2.7.6.に添付した。なお、[redacted]及び[redacted]は、欧州医薬品庁（EMA）の欧州小児臨床開発委員会（PDCO）と合意した[redacted]（[redacted]、[redacted]）の一環として実施したものであった。

また、AMB112529 試験の小児 PAH 患者のデータから PPK 解析を実施し、更にアンブリセンタンの薬物動態（PK）及び 6MWD のベースラインからの変化量に関する曝露－反応解析を実施した（2.7.3.1.7.7.及び 2.7.2.3.）。

小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの長期的な安全性及び有効性データは、AMB112529 試験の長期継続試験である AMB114588 試験から得られた。この試験は本承認申請時点で進行中であり、本申請資料には中間解析結果（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点）を提示する。

なお、成人 PAH 患者におけるアンブリセンタンの有効性は、下記の臨床試験によって示されている（1.13.1.3.　ヴォリブリス錠 2.5 mg　初回承認時添付資料）。これらの臨床試験の結果は、小児 PAH 患者と成人 PAH 患者での有効性を比較する際に参照したが、初回の製造販売承認申請で提出済みであることから本申請の臨床データパッケージには含めなかった。

＜成人 PAH 患者を対象とした臨床試験＞

- 有効性を評価した試験
  - 国内第 II/III 相試験：AMB107816 試験
  - 海外第 III 相試験：AMB-320 試験及び AMB-321 試験（いずれも無作為化、二重盲検、プラセボ対照）
  - 海外第 II 相試験：AMB-220 試験（二重盲検、用量比較）及び AMB-222 試験
- 長期有効性を評価した試験
  - 国内第 III 相試験：AMB107818 試験
  - 海外第 III 相試験：AMB-320/321-E 試験及び AMB-220-E 試験

2.7.3.1.1. 試験の目的

AMB112529 試験の主要目的は、8 歳以上 18 歳未満で最もよくみられる臨床分類の PAH を有する小児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使用に関する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。PPK 解析の結果は 2.7.2.3.に記載する。

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。

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を有効性の主たる評価項目とした。ベイズ解析の目的は、成人対象試験での 6MWD の変化量のデータを利用して、成人データから小児 PAH 患者でも 6MWD に対する同様の有効性が予測できるかどうかを評価することであった。

AMB114588 試験では、あらゆる原因による死亡までの時間、及び 6 ヵ月ごとに評価した 6MWD のベースラインからの変化量を有効性の主たる評価項目とした。

2.7.3.1.2. 試験デザイン

AMB112529 試験は 2 用量群（低用量及び高用量）のアンブリセンタンの安全性、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、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。

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。本試験に組み入れられた被験者は少なくとも 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。6 ヵ月以後は、下記のいずれかの条件に該当するまでアンブリセンタンによる治療を継続できるものとした。

- 被験者が 18 歳になり、市販製剤が使用可能となった場合
- 小児集団に対する用法・用量が承認された場合
- 小児集団における開発計画が中止された場合
- 被験者が本試験への参加をこれ以上望まない場合
- 治験責任（分担）医師が、安全性等の理由によりアンブリセンタンの投与中止が被験者の最大の利益になると判断した場合

AMB112529 試験及び AMB114588 試験においては、いずれも被験者の倫理上及び安全上の利益を保護し、各試験の科学的妥当性を維持するために独立データモニタリング委員会を設け、安全性、曝露状況（血漿中アンブリセンタン濃度）及び／又は有効性について外部の客観的かつ医学的及び／又は統計学的なレビューを実施した。

小児対象試験と成人対象試験では、AMB112529 試験は評価期間が 24 週間であり、成人 PAH 患者を対象として有効性を評価した試験の主要評価期間が 12 週間であった他は、おおむね同じ試験デザインであった。また、AMB114588 試験は、成人 PAH 患者を対象として長期有効性を評価した国内及び海外試験とおおむね同じ試験デザインであった。なお、成人対象試験の試験デザインは、AMB112565 試験は 2.7.6、その他の試験は 1.13.1.3.　2.7.3.1.1.に記載されている。

2.7.3.1.3.　　対象患者集団

AMB112529 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、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 歳未満の男女の患者であった。右心カテーテル検査による平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上、肺血管抵抗（PVR）が 240 dyne·sec/cm^5（3 mmHg/L/min）以上、かつ左室拡張末期圧（LVEDP）又は肺動脈楔入圧（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（ただし、基準範囲上限の 3 倍未満）のためにスクリーニング来院の 1 ヵ月以上前に他のエンセドリン受容体拮抗薬（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、ホスホジエステラーゼ 5（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。

AMB112529 試験の主な除外基準は、ERA 又はシクロスポリン A を服用中の患者、体重 20 kg 未満の患者、作用機序に関連すると考えられる有害作用により PAH 治療薬に対する忍容性が認められない（別の ERA の投与中に肝機能検査値の異常が認められた場合を除く）患者であった。また、スクリーニング時に活動性肝炎（B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体）と診断された患者、臨床的に重大な肝酵素値上昇が認められた患者、重度の腎障害や臨床的に重大な体液貯留又は貧血が認められた患者も除外した。

AMB114588 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る小児 PAH 患者のみが組み入れられた。具体的には、AMB112529 試験の投与 24 週時の来院を完了した被験者、AMB112529 試験の投与 24 週時より前に治療の薬効が不十分又は臨床症状の悪化により他の PAH 治療薬の追加が必要となった被験者、アンブリセンタン投与開始後にベースライン時に投与していた PAH 治療薬の減量が必要となった被験者、治験責任（分担）医師によりアンブリセンタンの継続治療が必要と判断された被験者、という条件のいずれか一つ以上に該当した場合とした。

AMB114588 試験の主な除外基準は、AMB112529 試験でアンブリセンタンの投与を中止した又は同試験の治験実施計画書を遵守しなかった被験者、AMB114588 試験への移行時に重度の腎機能障害（過去 45 日以内に評価したクレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満）が認められた被験者、臨床的に重大な体液貯留又は貧血が認められた被験者、妊娠中又は授乳中の被験者、他の治験への参加又は他の治験薬の服用を予定している被験者であった。

選択・除外基準は、AMB112529 試験は成人 PAH 患者を対象として有効性を評価した試験と、AMB114588 試験は成人 PAH 患者を対象として長期有効性を評価した試験と、それぞれおおむね同じになるように設定した。なお、成人対象試験の選択・除外基準は、AMB112565 試験は 2.7.6、その他の試験は 1.13.1.3.　2.7.3.3.1.1.に記載されている。

2.7.3.1.4.　　治験薬

AMB112529 試験及び AMB114588 試験では、アンブリセンタンの 2.5 mg 錠、5 mg 錠及び 10 mg 錠を治験薬として提供した。本邦における実施施設では、2.5 mg 錠のみを用いて適切な用量になるように服薬錠数を調節した。

AMB112529 試験では表 2.7.3.1-1 に示すとおり、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（特発性 PAH、遺伝性 PAH、結合組織病に伴う PAH、先天性心疾患の外科的修復術後も持続する PAH）に層別化して行った。服薬の際には、錠剤を噛まずにそのまま飲み込むように指導した。高用量群に無作為化された被験者では、いずれの体重区分でも低用量群の用量にて投与を開始し、投与 2 週時に高用量群の用量に増量した。

表 2.7.3.1-1　　AMB112529 試験の各用量群における体重区分別のアンブリセンタン投与量

Body Weight	Low Dose		High Dose	
	Starting dose dispensed at Baseline	Dispensed at Week 2 onwards	Starting dose dispensed at Baseline	Dispensed at Week 2 onwards
≥50 kg	5 mg	5 mg	5 mg	10 mg
≥35 kg and <50 kg	5 mg	5 mg	5 mg	7.5 mg
≥20 kg and <35 kg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5 mg

AMB114588 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。

2.7.3.1.4.1. AMB112529 試験及び AMB114588 試験におけるアンブリセンタンの用法・用量の設定根拠

アンブリセンタンは主にグルクロン酸抱合を受けて代謝される。グルクロン酸抱合による代謝経路は出生後速やかに発達し、生後約 3～6 ヵ月で成人のレベルに近づくとされている[Routledge, 1994]。このため、小児への用法・用量に関するガイドライン[Bartelink, 2006]では、主にグルクロン酸抱合により代謝される薬剤については体重に基づいて推奨用量を設定するよう提言されている。このような考え方を支持し、小児及び成人のデータを示すための一般的なアプローチは、科学的枠組みが確立されたアロメトリーを活用することである[Anderson, 2008]。すなわち、Anderson の論文に示されているアロメトリックなパワーモデルに基づき、以下の式を用いて、小児における薬物クリアランスを推定し、体重に基づく推奨用量を設定した（図 2.7.3.1-1）。成人の基準用量は体重 70 kg の成人で 5 mg とした。

$$CLi = CLstd. \left(\frac{Wi}{Wstd} \right)^{3/4}$$

上式において、CLi は個別体重（Wi）におけるクリアランス、CLstd は標準体重（Wstd）におけるクリアランスを示している。

成人の基準用量を 5 mg として算出した体重に基づく小児用量を図 2.7.3.1-1 に示す。図に示すように、mg/kg の単位で表したアンブリセンタンの用量は総体重の関数として減少する。この推移は、体重で正規化した小児における薬物クリアランスは成人におけるクリアランスを超えるという、多くの薬剤についていわれている考え方[Bartelink,2006]と整合しており、その後 mg/kg 単位での用量の増量が必要になる。更に、mg/kg 単位では、アンブリセンタンの用量は総体重の増加に伴い、非線形性に増加している。これは、上記の式で表される体重と薬物消失との関係が非線形であることによる。

成人を対象とした臨床試験では 3 種類の有効成分含量（2.5、5 及び 10 mg）のアンブリセンタン錠を使用した。成人における有効性については用量反応性が認められた。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ことも、AMB112529 試験の目的の一つであった。したがって、AMB112529 試験では、8 歳以上 18 歳未満の被験者を体重区分に応じた用量の高用量群又は低用量群のいずれかに割り付けることとした。なお、両用量とも、上述した計算に基づくと、治療用量の範囲内であると予測された。

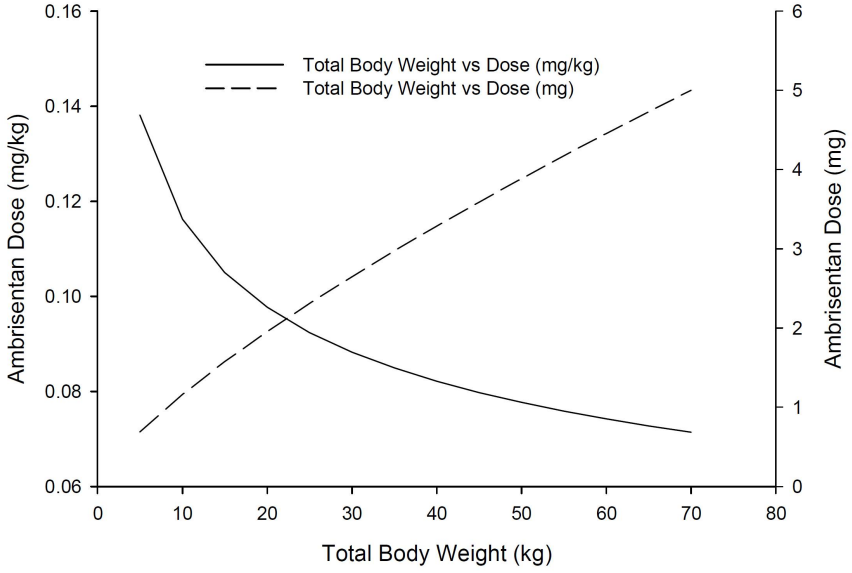


図 2.7.3.1-1　　小児の体重に基づくアンブリセンタンの推定用量

2.7.3.1.5.　　バイアス最小化のための方策

AMB112529 試験は非盲検試験であったが、被験者を表 2.7.3.1-1 に示す低用量群又は高用量群のいずれかに無作為割付けした。アンブリセンタン 2.5 mg 錠、5 mg 錠及び 10 mg 錠はそれぞれ錠剤の大きさ及び色が異なっているが、すべての用量の形状を合わせるために錠剤をカプセルに入れることは実用的でなく、特に低年齢の被験者では飲み込むことが困難となる恐れがあった。また、すべての用量で 2.5 mg 錠（及びマッチングプラセボ）を用いると、全被験者が実薬とプラセボを組み合わせて毎回計 4 錠の治験薬を服用する必要が生じ、組合せを間違える等、誤った用量を服用するといった容認できないリスクも想定された。そこで、盲検化することにより生じる被験者へのリスク及び不便さと、盲検試験として実施することのベネフィットを比較検討し、結果として本試験は非盲検試験として実施することとした。

ただし、バイアスを最小限に抑えるために各実施施設で盲検化の対策を講じることとし、治験薬の交付及びコンプライアンスチェック（服薬錠数の確認）は被験者の臨床評価に関与しない担当者が行った。被験者及びその両親（又は代諾者）には、治療内容（服用錠数）を評価担当者に口外しないよう指導した。これにより、評価担当者にバイアスが生じることはないと考えられた。

無作為化した治療内容は、各被験者の試験終了後に長期継続試験での用量調整又は追加治療のために必要な情報として、治験責任（分担）医師に開示された。

2.7.3.1.6.　　有効性の評価項目

AMB112529 試験では、投与 24 週時（又は中止時）の 6MWD のベースラインからの変化量を有効性の主たる評価項目とした。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のベースラインから投与 24 週時までの変化とした。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。

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。

両試験で用いた有効性の評価項目を表 2.7.3.1-2 に要約する。

表 2.7.3.1-2　AMB112529 試験及び AMB114588 試験における有効性評価項目

有効性評価項目	AMB112529 試験	AMB114588 試験
副次評価項目		
6MWD のベースラインからの変化量 [a]	投与 24 週時 投与 4 週、8 週、12 週、16 週及び 20 週時	6 ヵ月ごと
あらゆる原因による死亡までの時間	--	PAH の臨床的な増悪イベントの一部として収集
PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間	該当した場合	該当した場合
WHO 機能分類のベースラインからの変化	月 1 回、投与 24 週時まで	6 ヵ月ごと
NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量	投与 12 週時及び 24 週時	6 ヵ月ごと
ヘルスアウトカム（SF-10 及び学校の欠席日数）	月 1 回、投与 24 週時まで	3 ヵ月ごと
他の PAH 治療薬を追加するまでの時間	--	該当した場合
投与量を変更するまでの時間 [b]	--	該当した場合
探索的評価項目		
心エコー検査による主な予後因子のベースラインから投与 24 週時までの変化 [c]	投与 12 週時及び 24 週時	6 ヵ月ごと
その他の評価項目		
心肺血行動態のベースラインからの変化量 [d]	投与 24 週時（標準治療の一環として行われている場合のみ）	標準治療の一環として行われている場合のみ評価

Note: いずれの試験においても早期に試験を中止した被験者は、中止時及び追跡調査時（投与中止後 4～6 週後）にも 6MWD、WHO 機能分類、NT-proBNP 濃度（AMB112529 試験は中止時のみ）、ヘルスアウトカム、心エコーパラメータを評価した。

a. AMB112529 試験及び AMB114588 試験では、6MWD がベースラインから 20%減少した被験者では 1 週間以内に再検査を実施し、PAH の悪化を確認する必要があった。

b. 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（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量変更。

c. 心膜液貯留、RAP、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に基づく。

d. 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のみ。

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。なお、成人対象試験の有効性評価項目は、AMB112565 試験は 2.7.6、その他の試験は 1.13.1.3. 2.7.3.1.5.に記載されている。

2.7.3.1.6.1. 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。特発性 PAH では、運動耐容能は RAP、肺動脈圧及び心係数（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 分間歩行試験が用いられることが多い[Ollivier, 2019]。

そこで AMB112529 試験及び AMB114588 試験では、アンブリセンタンの小児 PAH 患者における有効性を評価するために、主として 6MWD を使用した。AMB112529 試験の 6MWD のデータに関しては、小児 PAH 患者の有効性を裏付けるために、成人 PAH 患者を対象とした試験で得られたデータを用いたベイズ解析による外挿の検討も行った（2.7.3.1.7.6.）。また、AMB112529 試験の小児 PAH 患者におけるアンブリセンタン投与 12 週時及び 24 週時の PK と 6MWD のベースラインからの変化量との間の相関を探索するため、PPK 解析を実施し、アンブリセンタンの PK と 6MWD のベースラインからの変化量に関する曝露－反応解析を実施した（2.7.3.1.7.7.）。

また、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]でのアンブリセンタンによる[redacted]の[redacted]をより[redacted]ため、[redacted]の[redacted]を[redacted]の[redacted]に[redacted]の[redacted]を用いて追加で[redacted]した[[redacted], 20[redacted]]（2.7.3.1.7.8.）。

2.7.3.1.6.2. PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間

PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間とは、無作為化時点から以下のいずれかが最初に発生するまでの時間と定義した。

- あらゆる原因による死亡又は肺移植待機リストへの登録及び／又は心房中隔裂開術
- PAH 悪化のための入院
- アンブリセンタン（AMB114588 試験のみ）、他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の追加又は増量
- PAH に関連する悪化：
  - WHO 機能分類の悪化
  - 運動負荷試験結果の悪化（1 週間以内の再試験を含め 2 回連続で 6MWD がベースラインから 20%減少）
  - 右心不全の臨床兆候又は症状（新たな末梢性浮腫、肝臓の増大、腹水、頸静脈圧の増加、心膜液貯留、呼吸困難の増悪）

2.7.3.1.6.3. WHO 機能分類

WHO 機能分類はニューヨーク心臓協会の心機能分類を改変したもので、身体活動耐容能の定性的評価によく使用されている。この分類は、個人の症状の重症度及び日常活動への影響を評価するもので、クラスが高いほど重症度が高い／影響が大きいことを示している。この分類（表 2.7.3.1-3）は、疾患の進行状況及び治療への反応を観察して評価するのに有用である[McGoon, 2004]。

表 2.7.3.1-3 WHO 肺高血圧症機能分類

WHO クラス	説明
I	身体活動に制限のない肺高血圧症患者。 普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や前失神など生じない。
II	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者。 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や前失神などが起こる。
III	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者。 安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や前失神などが起こる。
IV	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者。 これらの患者の一部は右心不全の症状を呈している。安静時にも呼吸困難および／または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

2.7.3.1.6.4. 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 試験及び AMB114588 試験で、血漿中 NT-proBNP 濃度を測定した。

また、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]]（2.7.3.1.7.8.）。

2.7.3.1.6.5. 心エコー検査に基づく予後因子

AMB112529 試験及び AMB114588 試験において、心膜液貯留、RAP、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）を予後因子とした。

2.7.3.1.6.6. 心肺血行動態

心肺血行動態は、AMB112529 試験及び AMB114588 試験において必須の評価としなかったが、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については心肺血行動態データを収集した。AMB112529 試験では日本人被験者の全例から心肺血行動態データを収集した。評価対象の血行動態パラメータは以下のとおりとした。

- 心拍数
- 平均血圧
- mPAP
- 平均右房圧（mRAP）

- LVEDP 又は PCWP
- PVR
- 心拍出量（CO）
- CI（計算値）
- 動脈血及び混合静脈血酸素飽和度（CO の算出に用いた方法を記録する。Fick の原理を用いた場合、酸素消費量を測定したか、推定したかを記載しておくこととした）

2.7.3.1.6.7. ヘルスアウトカム

小児用の SF-10 健康調査票は 10 項目からなり、5 歳以上の小児の過去 4 週間における身体的及び心理社会的機能を親が記入する健康評価法である。SF-10 に加え、学校の欠席日数及び PAH の症状による学校の欠席日数についても質問した。これらのヘルスアウトカム評価は AMB112529 試験及び AMB114588 試験の両方で行った。

2.7.3.1.6.8. 他の PAH 治療薬を追加するまでの時間

他の PAH 治療薬を追加するまでの時間は、長期安全性を評価する AMB114588 試験でのみ評価した。他の PAH 治療薬を追加するまでの時間とは、AMB112529 試験の無作為化時点から下記のいずれかが最初に発生して他の PAH 治療薬を追加するまでの時間と定義した。

- 臨床症状の悪化
- 治療の薬効が不十分（設定した治療ゴールを達成できない）

2.7.3.1.6.9. 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

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（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量を変更するまでの時間は、長期安全性を評価する AMB114588 試験でのみ評価した。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とは、AMB112529 試験の無作為化時点から臨床症状の悪化によって最初に投与量を変更するまでの時間と定義した。

2.7.3.1.7. 統計解析の手法

2.7.3.1.7.1. 症例数設定の根拠

AMB112529 試験の治験実施計画書に記載されていた主要な比較は、小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの 2 用量群（低用量群と高用量群）の安全性及び忍容性を比較することであった。副次的な比較は、2 用量群間の有効性パラメータのベースラインからの変化を比較することであった。小児では PAH の有病率が低く被験者の組入れに限界があったため、検出力がある臨床的な仮説検定は計画しなかった。過去のデータから予測した組入れ速度に基づき、妥当な期間（2 年）で試験終了が可能な目標症例数として 66 例を選択した。脱落率を 10%と想定すると、評価可能な被験者数は 60 例と予想された。

日本人の目標症例数は、実施可能性の観点から 6 例（AMB112529 試験での組入れ被験者数の 1 割）とした。

AMB114588 試験の被験者数は、実施可能性及び AMB112529 試験における組入れ例数及び完了例数に基づいており、被験者数の算出は行わなかった。

2.7.3.1.7.2. 解析対象集団

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、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た。AMB114588 試験では治験実施計画書には来院時／イベント発現時の用量群に属するものと定義していたが、中間報告のためのデータカットオフ及び解析に先立って解析計画書を改訂し、AMB114588 試験開始時の用量に基づく群に属するものとした。

他に、安全性解析対象（Safety）集団を設定した。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。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。本集団はすべての安全性の要約に用いた。

2.7.3.1.7.3. 有効性の解析

AMB112529 試験では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。データは、用量群別（低用量群、高用量群）及び全体で集計した。

PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間は Kaplan-Meier 曲線により示した。WHO 機能分類では各クラスを数値スケールと位置付け（つまり、クラス IV は数値の 4 として）、要約統計量の算出も行った。

SF-10 健康調査票の 10 項目のうち、それぞれ相互に排他的な 5 項目ずつからなる身体機能面及び心理社会面の 2 つの要約スコアを求めた。いずれのスコアも得点が高いほど状態が良好であることを示す。調査票作成者のガイドラインに従って、要約スコアを標準化して国民標準値に基づいたスコアに変換した。

有効性評価項目については低用量群及び高用量群の群間差の要約解析を予定していたが、被験者数が計画時より少なくなったため、最終的な解析計画ではこの解析は実施しないこととした。最終解析計画書には PAH の症状による学校の欠席日数に関するデータの提示を追加した。

AMB114588 試験における有効性評価項目は、先行試験である AMB112529 試験と同様の方法で解析した。

両試験におけるベースラインは、AMB112529 試験で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。したがって、投与 1 日目にアンブリセンタン投与前のデータがない場合は、AMB112529 試験におけるアンブリセンタン投与前の最後

のデータを当該パラメータのベースラインとして用いた。しかしながら、AMB114588 試験の有効性評価における 6 ヵ月ごとの評価時点は、AMB114588 試験の開始時からの時点（例：試験開始から 6 ヵ月後）で示してあり、AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始日からの時点とはしていない。

2.7.3.1.7.4. サブグループ解析

AMB112529 試験及び AMB114588 試験では、一部の人口統計学的特性、安全性及び有効性の結果を年齢層別（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）に集計した。このうち、6MWD のベースラインからの変化量に関する結果を 2.7.3.3.3.1.に提示する。

更に事後解析として、AMB112529 試験の 6MWD データを 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）及び体重区分別（20 kg 以上 35 kg 未満、35 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）に集計した。これらの事後解析結果は 2.7.3.3.3.2.に提示する。

2.7.3.1.7.5. 中間解析

幼若ラットの毒性データ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 AMB112529 試験の組入れを一時中断した。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欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会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ものの、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 AMB112529 試験の最終解析とすることとなった。

AMB114588 試験では中間解析を予定していなかったが、規制当局との相談に用いる解析を行うため、治験実施計画書の完成後に中間解析を追加で実施した。事前に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日と決め、この日までに収集したすべてのデータを中間解析用の解析計画書計画に従って解析した。

2.7.3.1.7.6. ベイズ解析

[redacted]における[redacted]するために、PDCO からの勧告に従い、[redacted]である [redacted]による[redacted]。主要解析には AMB112565 試験の成人 PAH 患者（108 例）のデータを利用し、その後の感度分析には、成人 PAH 患者を対象とした 4 試験［AMB112565 試験（108 例）、AMB-220 試験（29 例）、AMB-320 試験（134 例）、AMB-321 試験（63 例）］の計 334 例のデータを併合し、統合解析に用いた。

成人を対象とした AMB112565 試験では 100 例以上の成人データが得られており、小児 PAH 患者を対象とした AMB112529 試験と試験デザイン及び有効性評価項目が同様で、かつほぼ同時期に実施した試験であることから、外挿の検討に最適と考えられた。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、試験の実施時期は 2002～2005 年であった。したがって、AMB112565 試験の成人データを主要なベイズ解析

のために用いることとし、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。主要な人口統計学的特性については、性別では女性が、PAH の臨床分類別では特発性 PAH が多く、これは小児集団と成人集団で同様であった。

AMB112529 試験の投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量について共分散分析（ANCOVA）を実施した。用量群、ベースラインの 6MWD、ベースラインの WHO 機能分類（クラス II、III）及びベースラインにおける PAH の臨床分類（特発性／遺伝性 PAH、非特発性 PAH）を共変量とし、死亡又は入院による欠測データには 6MWD の最悪値である 0 を補完し、それ以外の欠測データについては直前の値を用いて補完［Last Observation Carried Forward（LOCF）］した。

更に、欠測値の補完をせずに AMB112529 試験のデータを反復測定混合効果モデル（MMRM）に当てはめた。このモデルは、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週及び 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量を反応変数、投与量、来院時点（4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週）、投与量と来院時点の交互作用、ベースラインの 6MWD、ベースラインの WHO 機能分類（クラス II、III）及びベースラインにおける PAH の臨床分類（特発性／遺伝性 PAH、非特発性 PAH）を共変量として調整した。また、被験者を変量効果とし、来院時点における被験者内相関を考慮した共分散構造は無構造とした。ベイズ解析には MMRM を用いた。

両モデルにおいて、用量群別及び全体での最小二乗平均推定値、標準誤差及び 95%信頼区間を用い、投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの調整済み平均変化量を低用量群と高用量群の間で記述的に比較した。

小児 PAH 患者でみられた有効性に対する主要なベイズ解析では、情報のある事前分布及び無情報（弱情報）事前分布の両方を検討した。情報のある事前分布は、成人 PAH 患者を対象とした AMB112565 試験の最小二乗平均値及び標準誤差を使用しており、小児被験者での治療効果が成人対象試験で認められた効果と等しいと事前に仮定することで、成人データから完全に借用することが可能であった。無情報事前分布は、平均ゼロを中心とし、成人データから得た標準誤差を二乗して成人の被験者数 N を掛けることで、被験者 1 例に等しい情報にスケール化した分散をもつ単位情報正規分布により規定された。これにより、小児被験者で考えられる治療効果について情報はないという事前の仮定になった。

解析を更に拡張してベイズ流の「動的借用（dynamic borrowing）」アプローチを用い、成人の有効性データ（AMB112565 試験）から情報のある事前分布を弱情報事前分布と併合し、ロバストな混合事前分布（robust mixture prior distribution）とした[Schmidli, 2014]。ロバストな混合事前分布は、情報のある成人の事前分布と弱情報事前分布の 2 つの成分に重みを付けた混合事前分布と定義され、それぞれの重みは w 及び（1−w）である。情報のある事前分布の成分に割り当てられた事前分布の重み（w）は、外挿における事前分布の信頼度を表す。事前分布の重み（w）が小さいと裾が重い混合事前分布となり、無情報分布の成分により大きな重みが割り当てられる。

次いで転換点（Tipping point）の解析を実施し、小児被験者に関する有効性の事後推定で統計学的に有意な治療効果のエビデンスを示すためには、どのくらいの事前分布の重み

（w）が必要であるかを明らかにした。これは、主たる評価項目の 95%信用区間の下限値が 0 を上回ることに相当する。この条件を満たす最小の事前分布の重みが転換点となる。

2.7.3.1.7.7. 母集団薬物動態及び曝露－反応解析

非線形混合効果モデル（NONMEM v7.4）による PPK 解析には、アンブリセンタンの血漿中濃度－時間推移データを使用した。詳細は 2.7.2.3.に記載する。

2.7.3.1.7.8. 6 分間歩行距離及び脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメントの事後解析

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] （[redacted] [redacted]）及び [redacted] [redacted] （[redacted]）の[redacted]に[redacted]を用いて追加で[redacted]した [[redacted], 20[redacted]]。

6MWD に関しては、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 6MWD のベースラインからの変化量が 20 m 以上（Rapporteur による議論で提案された基準）であった被験者の割合を、用量群別及び全体で算出した。PAH の臨床分類別（特発性 PAH、非特発性 PAH）のサブグループ解析も実施した。AMB114588 試験の最終評価時を除き、欠測データは直前の値を用いて補完（LOCF）した。

NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満の患者では、1200 ng/L 以上の患者と比べて転帰が良好であることから、文献では NT-proBNP 濃度の目標値は 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。PAH の臨床分類別（特発性 PAH、非特発性 PAH）のサブグループ解析も実施した。更に、ベースライン又は試験期間中のいずれかの時点で NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 超であった被験者の割合、500～1200 ng/L であった被験者の割合、500 ng/L 未満であった被験者の割合も算出した。ベースラインの NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 超であった被験者については、1200 ng/L 超を維持した被験者、少なくとも 1 時点の値又は最終評価時の値が 1200 ng/L 以下であった被験者の割合をそれぞれ算出した。ベースラインの NT-proBNP 濃度が 500～1200 ng/L であった被験者については、同じ範囲内で維持した被験者、少なくとも 1 時点の値又は最終評価時の値が高値（1200 ng/L 超）又は低値（500 ng/L 未満）になった被験者の割合をそれぞれ算出した。同様に、ベースラインで 500 ng/L 未満であった被験者については、500 ng/L 未満を維持した被験者、少なくとも 1 時点の値又は最終評価時の値が高値（500～1200 ng/L、又は 1200 ng/L 超）になった被験者の割合をそれぞれ算出した。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

有効性試験の要約を、本項及び付録の表 2.7.3.6-2 に記載した。各試験の有効性結果の詳細は評価項目ごとに 2.7.3.3.に記載した。

2.7.3.2.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験は、2 用量群（低用量及び高用量）のアンブリセンタンの安全性、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、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。体重 20 kg 以上 35 kg 未満の被験者は、いずれの用量群でもアンブリセンタン 2.5 mg で投与を開始し、高用量群は 2 週間後に用量を 5 mg に増量した。体重 35 kg 以上の被験者はアンブリセンタン 5 mg で投与を開始し、高用量群は 2 週間後に用量を体重 35 kg 以上 50 kg 未満の被験者で 7.5 mg に、体重 50 kg 以上の被験者で 10 mg に増量した。アンブリセンタンの有効性は、主として投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量で評価した。本試験には 41 例の被験者が組み入れられ、被験者の多く（80%）はベースライン時に PAH に対する治療を受けていた。

結果：いずれの用量群でも投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの平均変化量に改善が認められ、平均変化量（標準偏差）は低用量群（21 例）で 55.14（102.182） m（変化率約 19%）、高用量群（20 例）で 26.25（62.011） m（変化率約 7%）であった。投与 4～20 週時の 6MWD のベースラインからの平均変化量にも、両用量群ともに改善が認められた。

試験期間中、6 例（各群 3 例）に PAH の臨床的な増悪が認められ、報告された主なイベントは「右心不全の臨床兆候又は症状」（4 例）及び「PAH 悪化のための入院」（3 例）であった（1 例は両方のイベントに該当した）。

投与 24 週時の 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又は改善が認められた。WHO 機能分類にベースラインから 2 クラス以上の変化があった被験者はいなかった。

NT-proBNP 濃度の幾何平均値は投与 12 週時及び 24 週時のいずれの時点でも両用量群ともにベースラインからのわずかな低下が認められ、全体での変化率は投与 12 週時に-14.29%、投与 24 週時に-29.63%であった。

結論：24 週間の試験期間中に、6MWD 及び WHO 機能分類の変化により、運動耐容能の改善及び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は少数であった。これらの有効性に関する結果は、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たことによって裏付けられた。

ベイズ解析による外挿の検討：EMA と合意した [redacted] に従い、[redacted]を[redacted]、[redacted]（[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験）から[redacted]に関する[redacted]による[redacted]。

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。

結果：転換点において、事前分布の重みを 0.25 とした場合に事後中央値（95%信用区間）が 22.06（0.37, 46.39） m となり、アンブリセンタンにより小児被験者で統計学的に有意な治療

効果をもたらすことが示された。この転換点より、アンブリセンタンを投与した小児被験者で 6MWD が統計学的に有意に増加すると結論付けるためには、小児と成人の治療効果の類似性に 25%の信頼度（成人に対する事前分布の重み）さえあれば良いと推測できた。
結論：上記の結果から、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。更に、小児と成人の治療効果の類似性については、比較的小さい信頼度（25%）があるだけで、小児被験者において 6MWD が統計学的に有意に増加するというエビデンスが示されたものと考えられた。

PPK 解析及び曝露－反応解析：PPK 解析の目的の一つは、AMB112529 試験の小児集団においてアンブリセンタン投与 12 週時及び 24 週時の PK と 6MWD のベースラインからの変化量との間の相関を探索し、アンブリセンタンの PK と 6MWD のベースラインからの変化量に関する曝露－反応解析を実施することであった。AMB112529 試験の小児集団から得られた PK パラメータを用いてアンブリセンタンの推定曝露量［定常状態時における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCss）及び最高血漿中濃度（Cmax,ss）］を算出し、成人集団から算出した推定曝露量と比較した。アンブリセンタンは慢性的に投与する薬剤であるため、有効性評価（曝露量との比較）としては AUCss を使用することとした。
結果：成人集団の曝露量から、AMB112529 試験における 8 歳以上 18 歳未満の小児集団の曝露量が予測可能であった。アンブリセンタン投与 12 週時及び 24 週時の被験者ごとの AUCss を、小児集団及び成人集団のそれぞれについて用量群別に 6MWD のベースラインからの変化量に対してプロットした結果、アンブリセンタンの曝露量と 6MWD の間に相関関係はないことが示された。
結論：アンブリセンタン投与 12 週時及び 24 週時のいずれの時点においても、アンブリセンタンの曝露量と 6MWD のベースラインからの変化量との間に強い相関は認められなかった。成人集団でもアンブリセンタンの曝露量と有効性の測定値との間に強い相関はみられておらず、小児集団での結果との一貫性が認められた。小児集団において評価された用量範囲が狭いこと、及び個体間変動が大きいことから、成人集団及び小児集団のいずれにおいても曝露反応性に相関がみられないことが示唆された。

2.7.3.2.2. AMB114588 試験（長期継続試験）

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。本試験に組み入れられたすべての被験者は、少なくとも 6 ヵ月間にわたりアンブリセンタンの投与を継続した。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る被験者のみが参加可能であった。本試験では、あらゆる原因による死亡までの時間及び 6 ヵ月ごとに評価した 6MWD のベースラインからの変化量を有効性の主たる評価項目とした。アンブリセンタンは 2.5 m、5 mg、7.5 mg 又は 10 mg（0.25 mg/kg/日を超えない）で個々の被験者に合わせて調整した用量で、1 日 1 回経口投与した。被験者の多く（79%）は、ベースライン時に PAH に対する治療を受けていた。

結果：本試験の最終評価時には、アンブリセンタンのすべての用量群で 6MWD 平均値に改善が認められた。最終評価時点における 6MWD のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、2.5 mg 群で 71.47（117.363） m、5 mg 群で 48.15（53.344） m、7.5 mg 群で 3.05（94.659） m、10 mg 群で 34.24（72.135） m であった。これらの 6MWD の結果をベースラインから最終評価時点までの変化率で示すと、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。

PAH の臨床的な増悪は 11 例に認められ、報告された主なイベントは、「死亡」（5 例）及び「PAH に関連する悪化」（4 例）であった。あらゆる原因による死亡までの平均時間は 1190.8 日、最初に PAH の臨床的な増悪が認められるまでの平均時間は 791.5 日であった。

試験期間中に合計 17 例が他の PAH 治療薬の追加を必要とし、主な理由は「臨床症状の悪化」（6 例）及び「治療の薬効が不十分」（3 例）であった。他の PAH 治療薬を追加するまでの平均時間は全体で 658.8 日であり、「臨床症状の悪化」による場合は 584.2 日、「治療の薬効が不十分」による場合は 268.0 日であった。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、約 12 週～5 年超までの範囲であった。

NT-proBNP 濃度の幾何平均値は、最終評価時に低用量群（2.5 mg 群及び 5 mg 群）でベースラインからの変化率が低下を示していた（2.5 mg 群及び 5 mg 群：それぞれ 65.66%及び 35.51%の低下、7.5 mg 群及び 10 mg 群：それぞれ 59.06%及び 101.96%の上昇）。

結論：本試験の開始時点で 6MWD 及び WHO 機能分類の変化によって認められていた運動耐容能の改善及び症状の改善は、試験期間を通じて維持された。データカットオフ日までに、約 3 分の 1 の被験者で PAH の臨床的な増悪が報告された。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. 解析対象集団

AMB112529 試験では、組み入れられた 41 例の被験者すべてが Safety 集団及び ITT 集団に含まれた。AMB114588 試験では、AMB112529 試験から移行した 38 例の被験者すべてが Safety 集団及び ITT 集団に含まれた。

2.7.3.3.1.2. 被験者の内訳

2.7.3.3.1.2.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験には、日本を含む 9 ヵ国で被験者を組み入れた。その内訳はロシア連邦（8 例）、米国（7 例）、アルゼンチン（6 例）、ハンガリー（5 例）、日本（5 例）、フランス（3 例）、ドイツ（3 例）、イタリア（2 例）、スペイン（2 例）であった。

4 例の被験者（各用量群 2 例ずつ）を除き、すべての被験者が AMB112529 試験を完了した（表 2.7.3.3-1）。2 例の被験者（各用量群 1 例ずつ）は有害事象（肺炎及び急性心不全）により試験を中止した後、肺炎を発現した被験者は AMB112529 試験中に死亡に至った。一方、急性心不全の被験者は AMB114588 試験中に死亡に至ったため、後述する。

AMB114588 試験には 41 例中 38 例（93%）（各群 19 例）が移行した。このうち、重篤な急性心不全の発現によって先行した AMB112529 試験を中止した 1 例は、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、その数日後に死亡した。そのため、この被験者は上述したとおり AMB112529 試験では重篤な有害事象による中止例として報告されたが、AMB114588 試験でも中止例かつ死亡例として報告されている。

表 2.7.3.3-1　AMB112529 試験における被験者の内訳（ITT 集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Status			
Completed	19 (90)	18 (90)	37 (90)
Withdrawn	2 (10)	2 (10)[c]	4 (10)
Primary reason for study withdrawal [a]			
Adverse event	1 (5)	1 (5)[c]	2 (5)
Lost to follow-up	0	1 (5)	1 (2)
Investigator discretion	1 (5)[b]	0	1 (2)

Source: AMB112529 CSR Table 1.1, Listing 1.2
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).
a. Percentages are based on the number of subjects in the dose group.
b. Investigator discretion reasons: serious adverde event (AE), lack of efficacy, poor tolerance of treatment, no rationale for continuation.
c. Includes 1 subject noted as withdrawn from Study AMB112529 due to a serious AE of cardiac failure and subsequently died during Study AMB 114588 (Subject ID: [redacted]). This subject transitioned into the long-term extension study because of meeting the following inclusion criterion for the long-term extension study: "required additional targeted treatment for PAH due to inadequate response to the current treatment or worsening of their clinical condition prior to Week 24 in Study AMB112529". This subject was regarded as a death and a study withdrawal in the AE summary of the long-term extension study but not included as a withdrawal in the AE summary of the initial Study AMB112529.

2.7.3.3.1.2.2.　AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB114588 試験のデータカットオフ時点では、18 例が試験を完了し、16 例が試験を中止しており、4 例が試験を継続中であった（表 2.7.3.3-2）。試験を中止した主な理由は「治験責任（分担）医師の判断」又は「有害事象」であった。有害事象により中止した 5 例はすべて報告された事象により死亡に至ったが、いずれの事象もアンブリセンタンとの因果関係はないと判断された。この他に、アンブリセンタンの投与を完了した 1 例の被験者が、試験期間中に発現した有害事象［肺動脈性肺高血圧症（PAH の悪化）］により投与終了後に死亡した。

表 2.7.3.3-2　AMB114588 試験における被験者の内訳（ITT 集団）

	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9) n (%)	5 mg (N=19) n (%)	7.5 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=5) n (%)	Total (N=38) n (%)
Status					
Completed[b]	3 (33)	7 (37)	3 (60)	5 (100)	18 (47)
Withdrawn	4 (44)	10 (53)	2 (40)	0	16 (42)
Ongoing	2 (22)	2 (11)	0	0	4 (11)

	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9) n (%)	5 mg (N=19) n (%)	7.5 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=5) n (%)	Total (N=38) n (%)
Primary reason for study withdrawal[c]					
Adverse event	0	4 (21)	1 (20)	0	5 (13)
Lost to follow-up	0	2 (11)	0	0	2 (5)
Investigator discretion[d]	3 (33)	3 (16)	1 (20)	0	7 (18)
Withdrew consent	1 (11)	1 (5)	0	0	2 (5)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.1, Listing 1.1
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Subjects continued in the study until they reached 18 years of age.
c. Percentages were based on the number of subjects in the dose group.
d. Investigator discretion reasons: Enrolment to another study, precautionary due to toxicity concern (alert note relating to preclinical studies) – 2 subjects, to strengthen treatment, subject/parent did not wish to continue, subject/family situation interfering with ability to continue participation, investigators and patient's family decide to stop the study after a discution about the pharmacovigilance note and investigator decision (no further information reported).

2.7.3.3.1.3. 治験薬の曝露及び遵守状況

2.7.3.3.1.3.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験におけるアンブリセンタン投与日数の平均値及び中央値は両用量群で同程度であり、大部分の被験者は 151～180 日間にわたってアンブリセンタンが投与された（表 2.7.3.3-3）。

全被験者が 2 週間以上アンブリセンタンの投与を受け、ほとんどの被験者（90%、37 例）が予定していた 24 週間の投与期間を完了した。すべての評価時点で、両用量群ともに 94%以上の被験者で服薬状況が良好（予定されていたアンブリセンタンの 80～120%を投与された場合と定義）であった。すべての評価時点のうち、服薬状況が良好であった評価時点の割合は全体で 98.5%であった。

表 2.7.3.3-3 AMB112529 試験におけるアンブリセンタンの曝露状況（Safety 集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	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
Interval of days of exposure (n [%])			
≤30 days	0	1 (5)	1 (2)
31 to 60 days	1 (5)	0	1 (2)
61 to 90 days	0	1 (5)	1 (2)
91 to 120 days	1 (5)	0	1 (2)
121 to 150 days	0	0	0
151 to 180 days	18 (86)	17 (85)	35 (85)
181 to 210 days	1 (5)	1 (5)	2 (5)

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 day.

2.7.3.3.1.3.2. AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB114588 試験のデータカットオフ時点で 4 例の被験者が試験を継続中であり、これらの被験者では曝露データが最終データではないため、曝露状況の集計からは除外した。ただし、本試験開始から 72 ヵ月（6 年）以降に有効性及び／又は安全性評価が行われた被験者はこの継続中の 4 例のみであり、このうち 1 例は本試験において 96 ヵ月（8 年）以上アンブリセンタンを投与していた。

残りの 34 例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。AMB112529 試験での投与開始日からのアンブリセンタン投与日数（平均値及び中央値）は Safety 集団のすべての用量群で同程度であり、全体での投与期間の中央値は約 3.4 年であった（表 2.7.3.3-4）。投与期間の最長は 6 年を超えていた。

各来院時の服薬状況は、いずれの用量群でも 75%以上の被験者で良好であった。すべての評価時点のうち、服薬状況が良好であった評価時点の割合は全体で 97.8%であり、用量群別の平均値はすべての用量群で同程度（93.1～100.0%）であった。

表 2.7.3.3-4 AMB114588 試験におけるアンブリセンタンの曝露状況（Safety 集団）

	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=4)	5 mg (N=16)	7.5 mg (N=6)	10 mg (N=12)	Total (N=38)
Number of days of exposure[b]					
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
Interval of days of exposure (n [%])[b]					
n	3	15	6	10	34
≤180 days	0	1 (7)	0	0	1 (3)
181 to 360 days	0	2 (13)	0	0	2 (6)
361 to 540 days	1 (33)	2 (13)	1 (17)	1 (10)	5 (15)
541 to 720 days	0	0	1 (17)	1 (10)	2 (6)
721 to 900 days	0	1 (7)	0	0	1 (3)
901 to 1080 days	0	0	0	2 (20)	2 (6)
1081 to 1260 days	0	2 (13)	1 (17)	1 (10)	4 (12)
1261 to 1440 days	1 (33)	1 (7)	0	1 (10)	3 (9)
1441 to 1620 days	0	1 (7)	1 (17)	1 (10)	3 (9)
1621 to 1800 days	0	1 (7)	0	0	1 (3)
1801 to 1980 days	1 (33)	1 (7)	1 (17)	1 (10)	4 (12)
1981 to 2160 days	0	2 (13)	1 (17)	1 (10)	4 (12)
2161 to 2340 days	0	0	0	1 (10)	1 (3)
2341 to 2520 days	0	1 (7)	0	0	1 (3)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.1
Max=maximum; Min=minimum; n=number of subjects who had completed investigational product (or withdrawn) at the interim cut-off date; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
b. For each subject, exposure (days) = date of last dose of study drug - first dose date in Study AMB112529 + 1 day.

AMB114588 試験の中間報告書作成中に、先行試験である AMB112529 試験において高用量群の 1 例の被験者が 5 mg でアンブリセンタンの投与を開始し、投与 2 週時の増量の際に、試験開始時の体重（50 kg）に基づき治験実施計画書で規定された用量である 10 mg ではなく、7.5 mg に増量したことが判明した。この被験者は投与 2 週時以降の全期間を通じて

7.5 mg で投与され、本試験開始時の用量も 7.5 mg であった（ITT 集団の 7.5 mg 群として集計された）。この被験者以外に、AMB112529 試験中及び AMB114588 試験の開始時までにアンブリセンタンを誤った用量で投与された被験者はいなかった。

38 例中 25 例（65.8%）は、本試験期間を通して AMB112529 試験で規定された用量を維持し、増減することなく投与を継続した。残りの 13 例は試験期間中に少なくとも 1 回は用量を変更し、このうち 10 例は増量、1 例は 1 回減量、2 例は増量と減量の両方を行った（表 2.7.3.3-5）。最も多かった増量理由は小児の成長に伴う体重増加であった。試験期間中に用量調整を行った被験者の多くは、本試験開始時点で 2.5 mg 群又は 5 mg 群の被験者であった（表 2.7.3.3-6）。

最終用量は、本試験開始時の用量にかかわらず 10 例の被験者で 10 mg であった。最終用量が本試験開始時の用量より低い被験者は 2 例であり、高い被験者は 10 例であった（表 2.7.3.3-6）。このうち 1 例は、5 mg で本試験を開始し、約 6 ヵ月後に体重の変化により 7.5 mg に増量した。しかしながら、有害事象（紅斑及び疲労）を発現し、7.5 mg に増量しても明らかなベネフィットの追加効果がみられないと治験責任（分担）医師が判断したため、増量から 3 ヵ月後に 5 mg に減量した。最終用量は 2.5 mg であった。もう 1 例は 7.5 mg で開始し、約 1 年後に「治験責任（分担）医師の判断」により 5 mg に減量した。

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 例では、多くの被験者で最終用量が 5 mg（16 例）又は 10 mg（10 例）であった（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5　AMB114588 試験におけるアンブリセンタンの開始用量、最高用量及び最終用量（ITT 集団）

	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)
Initial Dose	Highest Dose				
2.5 mg	4	2	1	2	9
5 mg	0	14	2	3	19
7.5 mg	0	0	3	2	5
10 mg	0	0	0	5	5
Total	4	16	6	12	38
Initial Dose	Final Dose[b]				
2.5 mg	3	2	1	1	7
5 mg	1	13	1	2	17
7.5 mg	0	1	2	2	5
10 mg	0	0	0	5	5
Total	4	16	4	10	34

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.13, Table 1.14
a. Subjects are considered as belonging to the treatment group at the start of study AMB114588.
b. Excludes 4 subjects who are ongoing in the study at the time of the data cut-off.

表 2.7.3.3-6　AMB114588 試験におけるアンブリセンタンの開始用量、最高用量及び最終用量（ITT 集団）

Initial Dose	Highest Dose (mg)	Final Dose (mg)	Number of Subjects
2.5 mg (n=9)	2.5	2.5	4
	5	5	2
	7.5	7.5	1
	10	10	2
5 mg (n=19)	5	5	14
	7.5	2.5	1
	7.5	7.5	1
	10	5	1
	10	10	2
7.5 mg (n=5)	7.5	7.5	2
	7.5	5	1
	10	10	2
10 mg (n=5)	10	10	5

Source: AMB114588 CSR (Interim) Listing 1.11
Note:Initial dose represents the starting dose in AMB114588. Subjects are considered as belonging to their treatment group at the start of study AMB114588.

2.7.3.3.1.4.　人口統計学的特性及びベースラインの基準値の特性

2.7.3.3.1.4.1.　AMB112529 試験

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）。女性では初経前の被験者がわずかに多かった。女性が多いという男女の割合の不均衡は、高用量群でより顕著であった。

表 2.7.3.3-7　AMB112529 試験における人口統計学的特性（ITT 集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Age (yrs)			
Mean (SD)	11.8 (2.70)	12.3 (2.85)	12.0 (2.75)
Median	13.0	12.0	13.0
Min to Max	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Age category (yrs; n [%])			
8 to 11	7 (33)	7 (35)	14 (34)
12 to <18	14 (67)	13 (65)	27 (66)
Sex (n [%])			
Female	12 (57)	15 (75)	27 (66)
Male	9 (43)	5 (25)	14 (34)
Child bearing potential (females only; n [%])			
n	12	15	27
Pre-menarcheal	8 (67)	7 (47)	15 (56)
Potentially able to bear children	4 (33)	8 (53)	12 (44)
Ethnicity (n [%])			
Hispanic or Latino	5 (24)	8 (40)	13 (32)
Not Hispanic or Latino	16 (76)	12 (60)	28 (68)

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Geographic ancestry (n [%])[a]			
African American/African Heritage	2 (10)	0	2 (5)
American Indian or Alaskan Native	1 (5)	0	1 (2)
Asian – Central/South Asian Heritage	1 (5)	0	1 (2)
Asian – East Asian Heritage	1 (5)	0	1 (2)
Asian – Japanese Heritage	5 (24)	0	5 (12)
Asian – South East Asian Heritage	0	1 (5)	1 (2)
White – White/Caucasian/European Heritage	11 (52)	19 (95)	30 (73)
Weight (kg)			
Mean (SD)	38.76 (12.042)	40.12 (14.990)	39.42 (13.406)
Median	36.00	38.05	36.10
Min to Max	20.9 to 67.0	20.1 to 77.0	20.1 to 77.0
Weight category (kg, n [%])			
20 to <35 kg	10 (48)	9 (45)	19 (46)
35 to <50 kg	7 (33)	5 (25)	12 (29)
≥50 kg	4 (19)	6 (30)	10 (24)

Source: AMB112529 CSR Table 1.5
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. A subject may be represented in more than one geographical ancestry group.

PAH の臨床分類別では、特発性 PAH の被験者が 3 分の 2 を占めていた（表 2.7.3.3-8）。PAH 罹病期間（平均値及び中央値）は、高用量群と比較して低用量群で短かった。大半の被験者はベースライン時点で PAH に対する治療を受けており、その多くは PAH 治療薬（PDE5 阻害薬及びプロスタノイド）であった。本試験において併用された PAH 治療薬については 2.7.3.3.1.5.に記載する。他に、アセチルサリチル酸、アムロジピン、blocalcin、カプトプリル、フロセミド及びスピロノラクトン等の支持療法を受けていた被験者も 4 例みられた。

WHO 機能分類は治験実施計画書の規定に従ってすべての被験者でクラス II 又は III であり、その多くはクラス II であった（表 2.7.3.3-8）。WHO 機能分類がクラス III の被験者数は低用量群で高用量群より少なかった。また、6MWD のベースラインの平均値は低用量群で 442.23 m であり、高用量群の 407.32 m と比べて長かった。

表 2.7.3.3-8　AMB112529 試験におけるベースラインの疾患特性（ITT 集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Aetiology of PAH randomised strata (n [%])			
Idiopathic	13 (62)	14 (70)	27 (66)
Familial	0	2 (10)	2 (5)
Persistent PAH despite surgical repair	5 (24)	3 (15)	8 (20)
Secondary to connective tissue disease	3 (14)	1 (5)	4 (10)
Duration of PAH (days)			
n	20	20	40
Mean (SD)	1023.6 (1245.29)	1304.0 (1399.95)	1163.8 (1315.47)
Median	449.5	682.5	508.5
Min to Max	2 to 4189	0 to 4065	0 to 4189

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
PAH therapy use (n [%])			
Ongoing PAH therapy at Baseline	18 (86)	15 (75)	33 (80)
Prior PAH therapy, not ongoing at Baseline	0	1 (5)	1 (2)
No PAH therapy recorded	3 (14)	4 (20)	7 (17)
WHO Functional Class (n [%])			
Class II	18 (86)	14 (70)	32 (78)
Class III	3 (14)	6 (30)	9 (22)
6 Minute Walk Distance (m)			
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

Source: AMB112529 CSR Table 1.5
Min=minimum; Max=maximum; PAH=pulmonary arterial hypertension; SD=standard deviation; WHO=World Health Organization.
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).

2.7.3.3.1.4.2. AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB114588 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）。

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）。

表 2.7.3.3-9 AMB114588 試験における人口統計学的特性（ITT 集団）

	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)
Age (yrs)[b]					
Mean (SD)	9.7 (2.29)	11.9 (2.57)	12.6 (2.61)	15.2 (0.84)	11.9 (2.81)
Median	8.0	13.0	12.0	15.0	12.5
Min to Max	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Age category (yrs; n [%])[b]					
8 to 11	6 (67)	7 (37)	1 (20)	0	14 (37)
12 to <18	3 (33)	12 (63)	4 (80)	5 (100)	24 (63)
Sex (n [%])					
Female	7 (78)	9 (47)	4 (80)	5 (100)	25 (66)
Male	2 (22)	10 (53)	1 (20)	0	13 (34)
Child bearing potential (females only; n [%])[c]					
n	7	9	4	5	25
Pre-menarcheal	6 (86)	6 (67)	2 (50)	0	14 (56)
Potentially able to bear children	1 (14)	3 (33)	2 (50)	5 (100)	11 (44)
Ethnicity (n [%])[b]					
n	9	19	5	5	38
Hispanic or Latino	3 (33)	7 (37)	0	2 (40)	12 (32)
Not Hispanic or Latino	6 (67)	12 (63)	5 (100)	3 (60)	26 (68)
Geographic ancestry (n [%])[b,d]					
n	9	19	5	5	38
African American/African Heritage	1 (11)	1 (5)	0	0	2 (5)
American Indian or Alaskan Native	1 (11)	0	0	0	1 (3)
Asian – Central/South Asian Heritage	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Asian – East Asian Heritage	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Asian – Japanese Heritage	3 (33)	2 (11)	0	0	5 (13)

	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)
Asian – South East Asian Heritage	0	0	1 (20)	0	1 (3)
White – White/Caucasian/European Heritage	4 (44)	14 (74)	4 (80)	5 (100)	27 (71)
Weight (kg)[c]					
Mean (SD)	30.11 (4.457)	40.39 (13.711)	42.74 (5.874)	60.30 (10.040)	40.88 (13.789)
Median	29.60	38.00	39.80	58.70	37.50
Min to Max	25.2 to 37.0	20.1 to 70.8	36.7 to 50.0	50.4 to 77.2	20.1 to 77.2
Weight category (kg, n [%])[c]					
20 to <35	7 (78)	9 (47)	0	0	16 (42)
35 to <50	2 (22)	5 (26)	4 (80)	0	11 (29)
≥50	0	5 (26)	1 (20)	5 (100)	11 (29)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.5
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. At start of study treatment in Study AMB112529.
c. At entry to Study AMB114588.
d. A subject may be represented in more than one geographic ancestry group.

本試験に移行した被験者の多くは、ベースライン時に特発性 PAH を有していた（表 2.7.3.3-10）。AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始時には、全被験者の約 80%が PAH に対する治療を受けており、その多くは PAH 治療薬（プロスタノイド及び PDE5 阻害薬）であった。本試験において併用された PAH 治療薬については 2.7.3.3.1.5.に記載する。

PAH 罹病期間にも、概して高用量群ほど罹病期間が長いという傾向が認められた（表 2.7.3.3-10）。

表 2.7.3.3-10　AMB114588 試験におけるベースラインの疾患特性（ITT 集団）

	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)
Aetiology of PAH randomised strata (n [%])[c]					
Idiopathic	4 (44)	14 (74)	4 (80)	2 (40)	24 (63)
Familial	0	1 (5)	0	1 (20)	2 (5)
Persistent PAH despite surgical repair	3 (33)	3 (16)	1 (20)	1 (20)	8 (21)
Secondary to connective tissue disease	2 (22)	1 (5)	0	1 (20)	4 (11)
Duration of PAH (days)[c]					
Mean (SD)	1022.4 (1059.02)	1313.5 (1448.93)	64.6 (124.44)	2248.2 (1291.72)	1203.2 (1335.23)
Median	668.0	450.0	12.0	2017.0	508.5
Min to Max	11 to 2800	0 to 4189	0 to 287	728 to 4065	0 to 4189
PAH therapy use at Baseline (n [%])[b, c]					
Ongoing therapy	8 (89)	15 (79)	3 (60)	4 (80)	30 (79)
Prior PAH therapy, not ongoing	0	1 (5)	0	0	1 (3)
No PAH therapy recorded	1 (11)	3 (16)	2 (40)	1 (20)	7 (18)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.5
Max=maximum; Min=minimum; PAH=pulmonary arterial hypertension; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Background PAH therapy included all classes of PAH treatment.
c. At start of study treatment in Study AMB112529.

本試験に移行したすべての被験者におけるベースライン時の WHO 機能分類は、AMB112529 試験の治験実施計画書の規定に準拠し、クラス II 又は III であった。本試験開

始時には被験者の約 4 分の 1 に改善が認められ、クラス I と判定された（表 2.7.3.3-11）。残りの被験者は 1 例がクラス IV であったのを除き、すべてクラス II 又は III であった。

概して、6MWD は本試験開始時にベースラインと比較して改善が認められた（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-11　AMB114588 試験における WHO 機能分類及び 6MWD の特性（ITT 集団）

	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)
WHO Functional Class (n [%]) at start of study treatment in Study AMB112529					
Class II	9 (100)	15 (79)	4 (80)	4 (80)	32 (84)
Class III	0	4 (21)	1 (20)	1 (20)	6 (16)
WHO Functional Class (n [%]) at entry to Study AMB114588					
Class I	4 (44)	2 (11)	3 (60)	0	9 (24)
Class II	5 (56)	12 (63)	1 (20)	4 (80)	22 (58)
Class III	0	4 (21)	1 (20)	1 (20)	6 (16)
Class IV	0	1 (5)	0	0	1 (3)
6 Minute Walk Distance (m) at start of study treatment in Study AMB112529					
Mean (SD)	393.32 (99.393)	433.96 (123.120)	484.56 (89.889)	460.00 (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
6 Minute Walk Distance (m) at entry to Study AMB114588					
n	9	18	5	5	37
Mean (SD)	485.38 (75.619)	464.52 (125.709)	538.04 (119.203)	465.80 (99.329)	479.70 (109.686)
Median	480.00	455.50	580.00	477.00	477.00
Min to Max	333.5 to 561.0	160.0 to 710.0	365.0 to 640.0	300.0 to 560.0	160.0 to 710.0

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.5
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; WHO=World Health Organization.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.

なお、日本及び海外で実施した成人対象試験においても、性別では女性、PAH の臨床分類別では特発性 PAH の被験者が多く、WHO 機能分類は大半の被験者でクラス II 又は III であった（1.13.1.3.　2.7.3.3.1.2.及び 2.7.3.3.1.3.）。成長に伴って変化する人口統計学的特性を除き、小児を対象とした AMB112529 試験及び AMB114588 試験と比べて明らかな差異はみられなかった。

2.7.3.3.1.5.　PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）

AMB112529 試験では、ベースライン時に PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）の投与を受けていた被験者の割合は両用量群で同程度であった（低用量群：62%、高用量群：70%、全体：66%）。最も多くの被験者に投与されていた PAH 治療薬は PDE5 阻害薬（シルデナフィル）単剤であり、次いで PDE5 阻害薬とプロスタノイドの併用であった。投与 24 週時に PAH 治療薬を投与されていた被験者の割合は、ベースライン時と同じであった。

AMB114588 試験では、試験開始時に PAH 治療薬が投与されていた被験者の割合はすべての用量群で同程度であり、全体では 68%であった（表 2.7.3.3-12）。最も多くの被験者に投与されていた PAH 治療薬は PDE5 阻害薬（シルデナフィル）単剤であり、次いで PDE5 阻害薬とプロスタノイドの併用であった。

最終来院時までに、更に 1 例がこのクラスの PAH 治療薬を投与された（表 2.7.3.3-12）。試験期間を通じて被験者が投与された PAH 治療薬のパターンは変化し、新たにプロスタノイドや PDE5 阻害薬が投与されたが、試験期間中に最も多くの被験者に投与されたのは PDE5 阻害薬（シルデナフィル）単剤であり、次いで PDE5 阻害薬とプロスタノイドの併用であった。

表 2.7.3.3-12　AMB114588 試験における PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）（ITT 集団）

PAH Therapy Preferred Term	Ambrisentan Dose Group[a] 2.5 mg (N=9) n (%)	5 mg (N=19) n (%)	7.5 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=5) n (%)	Total (N=38) n (%)
Entry Visit[b]					
Any medication[c]	7 (78)	12 (63)	3 (60)	4 (80)	26 (68)
PDE-5i (monotherapy)					
Any medication	4 (44)	6 (32)	3 (60)	4 (80)	17 (45)
Sildenafil	4 (44)	5 (26)	3 (60)	4 (80)	16 (42)
Sildenafil citrate (SC)	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Prostanoid (monotherapy)					
Any medication	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Epoprostenol sodium (ES)	0	1 (5)	0	0	1 (3)
PDE-5i and prostanoid					
Any medication	3 (33)	5 (26)	0	0	8 (21)
SC + ES	0	2 (11)	0	0	2 (5)
Tadalafil + beraprost sodium	1 (11)	1 (5)	0	0	2 (5)
Sildenafil + iloprost	0	1 (5)	0	0	1 (3)
SC + beraprost sodium	1 (11)	0	0	0	1 (3)
SC + treprostinil	1 (11)	0	0	0	1 (3)
Tadalafil + treprostinil sodium (TS)	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Final Visit					
Any medication[c]	8 (89)	13 (68)	3 (60)	3 (60)	27 (71)
PDE-5i (monotherapy)					
Any medication	4 (44)	5 (26)	3 (60)	3 (60)	15 (39)
Sildenafil	3 (33)	5 (26)	3 (60)	3 (60)	14 (37)
Tadalafil	1 (11)	0	0	0	1 (3)
Prostanoid (monotherapy)					
Any medication	0	2 (11)	0	0	2 (5)
Epoprostenol sodium (ES)	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Treprostinil	0	1 (5)	0	0	1 (3)
PDE-5i and prostanoid					
Any medication	4 (44)	6 (32)	0	0	10 (26)
SC + beraprost sodium	1 (11)	1 (5)	0	0	2 (5)
Sildenafil + iloprost	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Sildenafil + SC + treprostinil + TS	1 (11)	0	0	0	1 (3)
Sildenafil + TS	0	1 (5)	0	0	1 (3)
SC + ES	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Tadalafil + beraprost sodium	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Tadalafil + ES	1 (11)	0	0	0	1 (3)
Tadalafil + selexipag	1 (11)	0	0	0	1 (3)
Tadalafil + TS	0	1 (5)	0	0	1 (3)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.9, Table 1.10
ES= epoprostenol sodium; PAH=pulmonary arterial hypertension; PDE-5i=phosphodiesterase-5 inhibitor; SC=sildenafil citrate
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of study AMB114588.
b. At entry to AMB114588.
c. Background PAH therapy included PDE-5i and prostanoid classes of treatment only.

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1. 6 分間歩行距離

本項では、AMB112529 試験における 6MWD のベースラインからの変化量、ベイズ解析による外挿の検討、曝露－反応解析、及び AMB112529 試験及び AMB114588 試験において 6MWD のベースラインからの変化量が臨床的に意義のある最小差の基準（20 m 以上）に該当した被験者の割合を提示した。

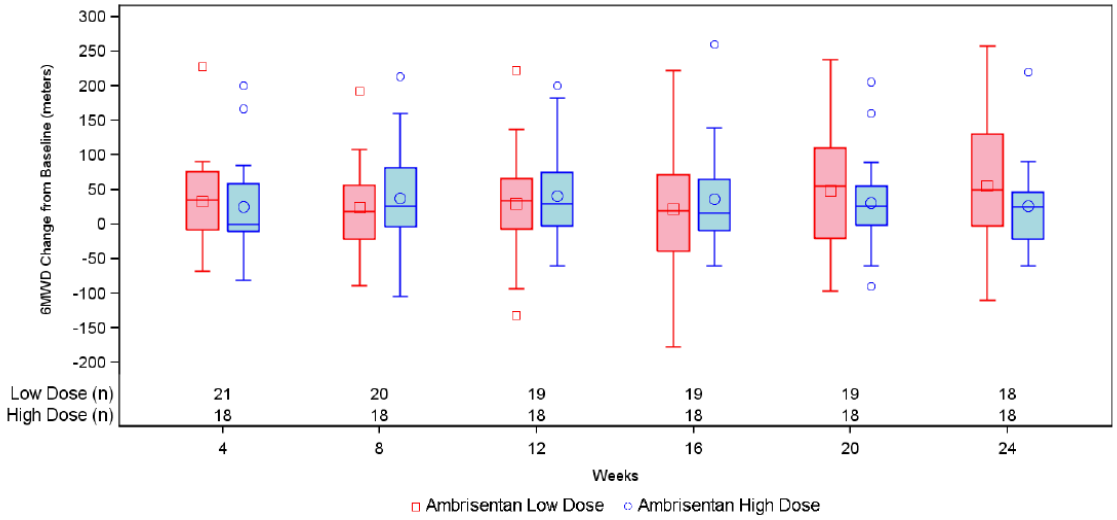
2.7.3.3.2.1.1. AMB112529 試験

投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの平均変化量は、いずれの用量群においても改善が認められた（表 2.7.3.3-13 及び図 2.7.3.3-1）。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（図 2.7.3.3-1）。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。

表 2.7.3.3-13 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[a] 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 2.7.3.3-1　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）

ベースライン時点ですべての被験者が 6 分間歩行試験を受けたものの、低用量群の 3 例及び高用量群の 4 例は 6 分間歩行試験を完了することができなかった。その後の評価時点では、低用量群ではすべての被験者が 6 分間歩行試験を完了できた。高用量群では、1 例が投与 8 週時及び 20 週時に、2 例が投与 12 週時に、3 例が投与 4 週時に 6 分間歩行試験を完了できなかった。2 用量群を併せて、これらの評価時点で被験者が歩行可能であった時間は 1.5～5.8 分間であった。

4 例の被験者（低用量群 3 例、高用量群 1 例）は、ベースライン時の 6 分間歩行試験中に酸素補給を必要とした。酸素補給を必要とした被験者数はその後も両用量群でほぼ一定であったが、低用量群では投与 4 週、8 週、12 週及び 16 週時に 2 例に減少していた。

2.7.3.3.2.1.1.1.　ベイズ解析

頻度論解析

最初のステップとして、小児対象試験である AMB112529 試験及び成人対象試験で観察された有効性の結果について、ベイズ解析による外挿の検討を行うことの妥当性を確認するために頻度論解析を実施した。

AMB112529 試験のデータを、ベースラインの共変量（6MWD、WHO 機能分類及び PAH の臨床分類）を含めた ANCOVA モデルに当てはめ、投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの最小二乗平均値の変化量を推定した。その結果、ベースラインからの平均変化量（95%信頼区間）は低用量群で 18.7（-23.9, 61.3） m であり、高用量群の 2.7（-37.9, 43.2） m より大きかったが、効果の大きさは粗解析（表 2.7.3.3-13）の平均変化量と比べ減

少していた。この減少は、LOCF による欠測値の補完方法及びベースラインの共変量の両方に起因すると考えられる。また、低用量及び高用量の 95%信頼区間が大きく重複していることから、2 用量群間の有効性に有意差はないことが示唆された。両用量群を併合した全体では、投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの平均変化量の推定値（95%信頼区間）は 10.7（-21.9、43.3） m であった。

また、AMB112529 試験のデータを MMRM モデルに当てはめた。高用量群の 1 例はベースライン後の 6MWD データが欠測していたため、欠測値の補完は行わずに本解析から除外した。その結果は ANCOVA モデルでの結果と同様の傾向を示し、ベースラインからの平均変化量の推定値（95%信頼区間）が低用量で 35.8（-5.1、76.8） m、高用量群で 13.7（-27.1、54.4） m であった（表 2.7.3.3-14）。両用量群を併合した全体では、投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの平均変化量の推定値（95%信頼区間）は 24.8（-6.1、55.6） m であった。

表 2.7.3.3-14　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（MMRM モデル、ITT 集団）

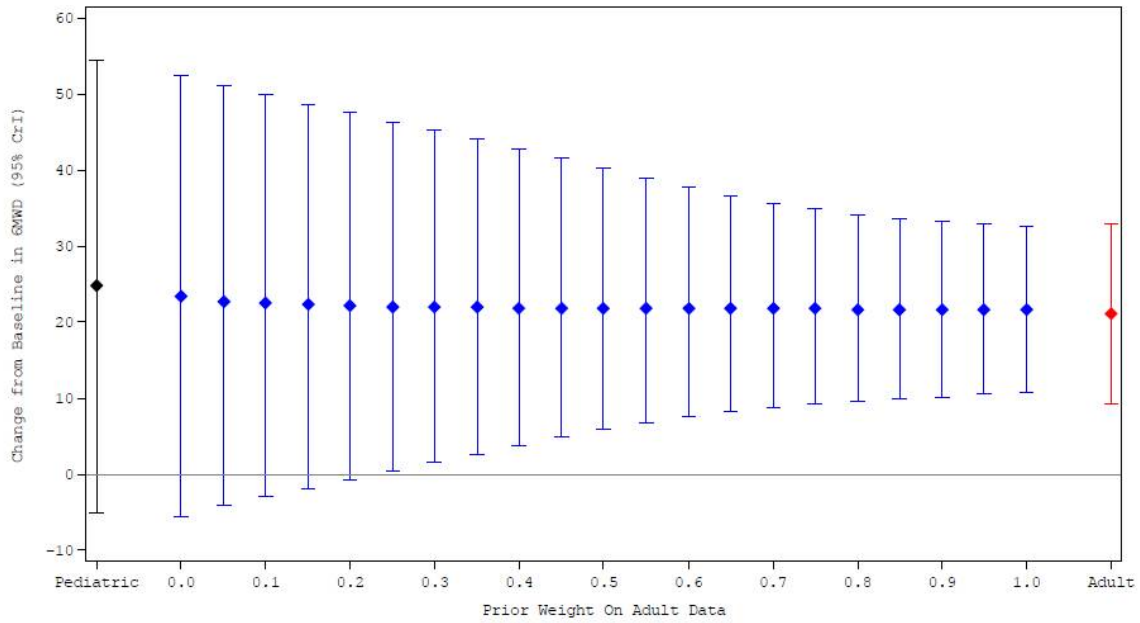
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=19)	Total (N=40)
N	21	19	40
Mean	35.8	13.7	24.8
S.E.	20.15	20.06	15.20
95% confidence interval	-5.1, 76.8	-27.1, 54.4	-6.1, 55.6

Source: AMB112529 Statistical Analysis Report Table 4.1
Note: MMRM (Mixed Model with Repeated Measures) adjusted for baseline Aetiology of PAH (Idiopathic PAH [IPAH]/ heritable PAH [HPAH] vs Non-IPAH), WHO functional class (II vs III) and baseline 6MWD, with no imputation for missing data. Terms in model include; Treatment, Baseline 6MWD, Visit, Treatment x Visit, Aetiology of PAH and WHO functional class.

これらの ANCOVA 及び 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、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

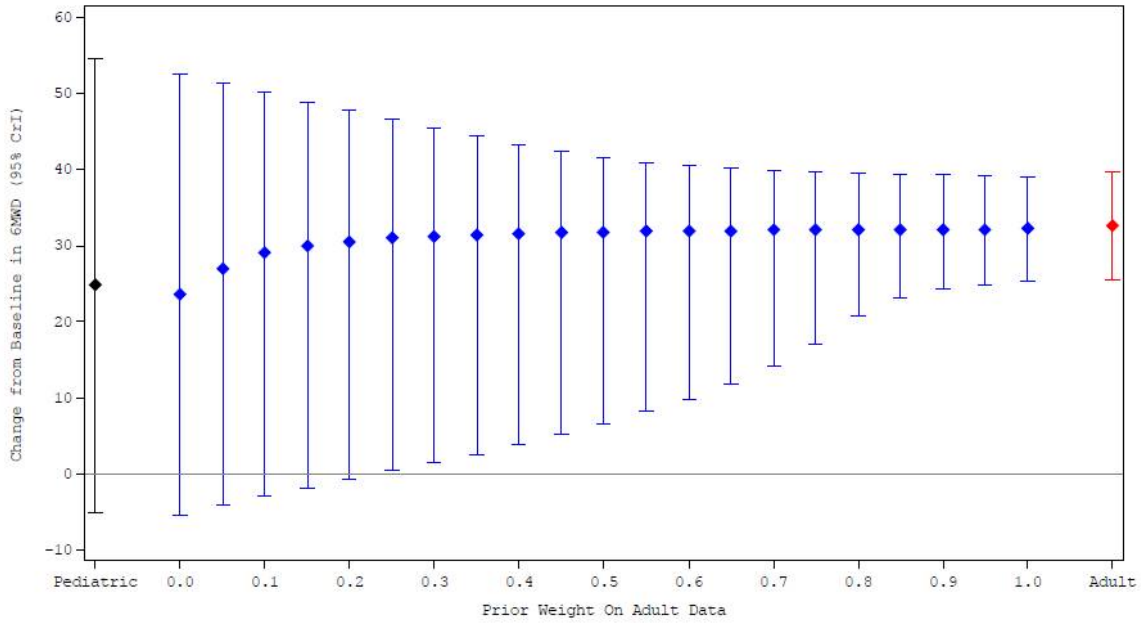
主要なベイズ解析として 6MWD のベースラインからの変化量について、ロバストな混合事前分布の成人（AMB112565 試験）の成分に対して、事前分布の重み（w）の関数として検討したときの事後中央値及び 95%信用区間を図 2.7.3.3-2 に示す。転換点において、事前分布の重みを 0.25 とした場合に事後中央値（95%信用区間）が 22.06（0.37, 46.39） m となり、AMB112529 試験の小児被験者でアンブリセンタンが統計学的に有意な治療効果をもたらすことが示された。この転換点より、アンブリセンタンを投与した小児被験者で統計学的に有意に 6MWD が増加するというエビデンスがあると結論付けるためには、小児と成人での治療効果の類似性に 25%の信頼度さえあれば良いと推測できた。



Source: AMB112529 Statistical Analysis Report Figure 2
For the paediatric and adult data, the least squared means and 95% confidence intervals are plotted. For the posterior distributions with varying weights on the adult prior distribution the medians and 95% credible intervals are plotted.

図 2.7.3.3-2　　成人データ（AMB112565 試験）の事前分布の重みに対する小児被験者の 6MWD のベースラインからの変化量に関する事後中央値と95%信用区間のプロット（主要なベイズ解析、AMB112529 試験、ITT 集団）

成人 PAH 患者を対象とした 4 試験の併合データを用いた感度分析の結果は、主要解析の結果と一致した（図 2.7.3.3-3）。転換点は主要解析の場合と同一であり、事前分布の重みを 0.25 とした場合の事後中央値（95%信用区間）は 30.93（0.37, 46.65） m であった。この中央値は主要解析での値（22.06 m）より大きかったが、95%信用区間は主要解析での値（0.37, 46.39 m）と類似していた。



Source: AMB112529 Statistical Analysis Report Figure 6
For the paediatric and adult data, the least squared means and 95% confidence intervals are plotted. For the posterior distributions with varying weights on the adult prior distribution the medians and 95% credible intervals are plotted.

図 2.7.3.3-3　　成人データ（4 試験の統合解析）の事前分布の重みに対する小児被験者の 6MWD のベースラインからの変化量に関する事後中央値と 95%信用区間のプロット（ベイズ感度分析、AMB112529 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.2.1.1.2.　　母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析

アンブリセンタン投与 12 週時及び 24 週時のいずれにおいても、アンブリセンタンの曝露量と 6MWD の間に明らかな相関関係は認められなかった。詳細は 2.7.2.3.2.に記載する。

2.7.3.3.2.1.2.　　AMB114588 試験（長期継続試験）

試験期間を通じて、いずれの用量群でも 6MWD のベースラインからの平均変化量に改善が認められた。しかしながら、7.5 mg 群は最初の 6 ヵ月間は他の用量群と同程度の改善が認められたものの、それ以降は変動し、最終評価時のベースラインからの変化量はわずかであった（表 2.7.3.3-15 及び図 2.7.3.3-4）。

最終評価時における 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。

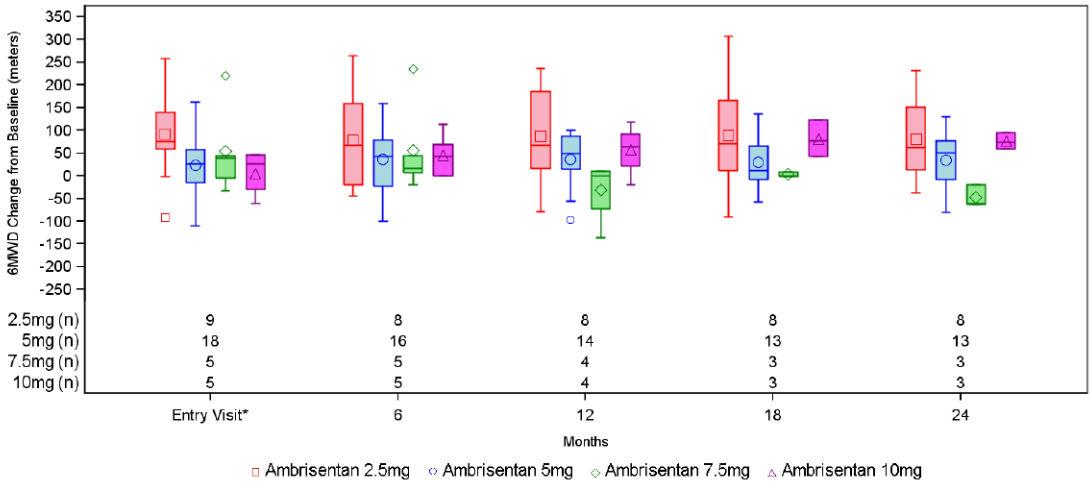
本試験開始から 60 ヵ月を超えると一部の用量群で被験者数が減少し（図 2.7.3.3-4）、6 年（72 ヵ月）後に評価が行われた被験者は 4 例、6.5 年後は 2 例、8 年後は 1 例であった。しかしながら、長期にわたって試験を継続したこれらの被験者ではベースラインからの大幅な改善が持続的にみられ、130.0～235.5 m の範囲で 6MWD の増加が認められた（ベースラインからの増加率は 26.75～56.00%）。

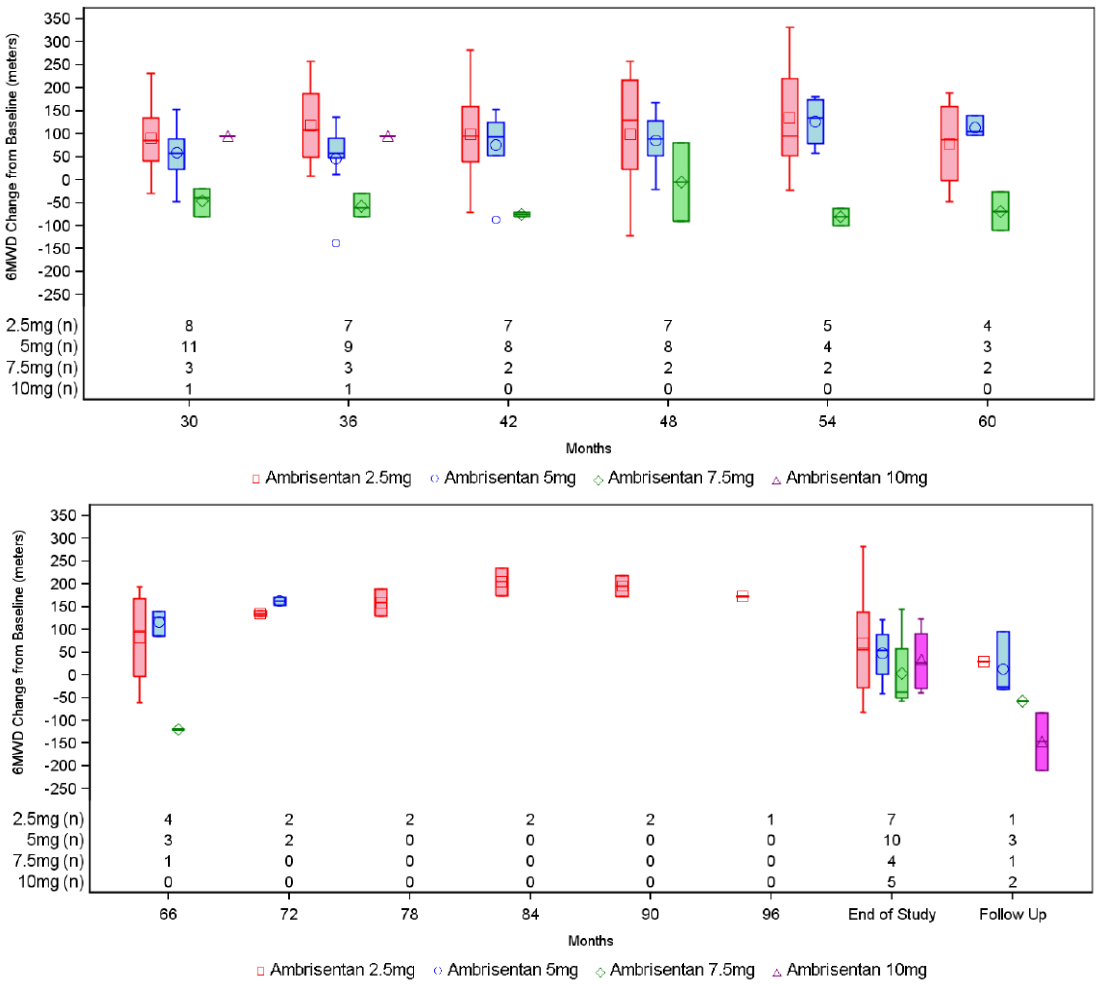
なお、本試験での結果は、日本及び海外で実施した成人対象の長期継続試験で得られた結果（1.13.1.3.　表 2.7.3.5-1、図 2.7.3.5-2 及び図 2.7.3.5-4）と同様の傾向であった。

表 2.7.3.3-15 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 (m)	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[b] 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.





Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 2.3
Note: Baseline is the last value recorded prior to start of study treatment from AMB112529. *Entry visit is at entry to AMB114588. Subjects are considered as belonging to their treatment group at the start of study AMB114588.
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 2.7.3.3-4　AMB114588 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）

ベースライン時に 6 分間歩行試験を受けた 38 例中 5 例が、6 分間歩行試験を完了することができなかった。この 5 例の内訳は、5 mg 群 3 例、2.5 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例であった。その後の評価時点では、ほとんどの被験者が 6 分間歩行試験を完了できたが、本試験開始から 12 ヵ月後に 5 mg 群及び 7.5 mg 群の各 1 例、追跡調査来院時に 10 mg 群の 2 例が 6 分間歩行試験を完了できなかった。全用量群を併せて、これらの評価時点で被験者が歩行可能であった時間は 2.3～5.8 分間であった。

4 例の被験者（2.5 mg 群 2 例、5 mg 群 2 例）が、ベースライン及び本試験開始時の 6 分間歩行試験中に酸素補給を必要とした。2.5 mg 群の 2 例はいずれも最終評価時までの全評価時点で酸素補給を必要とし、5 mg 群の 1 例は本試験開始から 36 ヵ月後までの全評価時点で酸

素補給を必要としたが、それ以降は最終評価時までの全評価時点で酸素補給を必要としなかった。

2.7.3.3.2.1.3. 6 分間歩行距離の事後解析

2.7.3.3.2.1.3.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験における事後解析の結果、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 例では過半数（15 例）が特発性 PAH であった。

表 2.7.3.3-16 AMB112529 試験において 6MWD がベースラインから 20 m 以上増加した被験者の割合（すべての被験者及び無作為化された被験者集団）

Time Point	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Week 12 (LOCF)	13 (62)	11 (55)	24 (59)
Week 24 (LOCF)	14 (67)	10 (50)	24 (59)
Idiopathic PAH	n=13	n=14	n=27
Week 12 (LOCF)	8 (62)	7 (50)	15 (56)
Week 24 (LOCF)	9 (69)	6 (43)	15 (56)
Non-idiopathic PAH	n=8	n=6	n=14
Week 12 (LOCF)	5 (63)	4 (67)	9 (64)
Week 24 (LOCF)	5 (63)	4 (67)	9 (64)

Source: AMB112529 post-hoc analysis Table 1, Table 3
LOCF = last observation carried forward
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).

2.7.3.3.2.1.3.2. AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB114588 試験における事後解析の結果、本試験開始から 12 ヵ月後及び最終評価時点で 6MWD のベースラインからの増加が 20 m 以上の被験者が過半数を占めた（表 2.7.3.3-17）。特発性 PAH の 24 例の被験者では、本試験開始から 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 14 例の被験者では、本試験開始から 12 ヵ月後及び最終評価時点において過半数の被験者で 6MWD のベースラインからの増加が 20 m 以上であった。

表 2.7.3.3-17　AMB114588 試験において 6MWD がベースラインから 20 m 以上増加した被験者の割合（すべての被験者及び無作為化された被験者集団）

Time Point	Number (%) of Subjects (N=38)
Month 12 (LOCF)	21 (55)
Last observation	22 (58)
Idiopathic PAH	n=24
Month 12 (LOCF)	12 (50)
Last observation	14 (58)
Non-idiopathic PAH	n=14
Month 12 (LOCF)	9 (64)
Last observation	8 (57)

Source: AMB114588 post-hoc analysis Table 1, Table 3
LOCF = last observation carried forward

2.7.3.3.2.2.　PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間

2.7.3.3.2.2.1.　AMB112529 試験

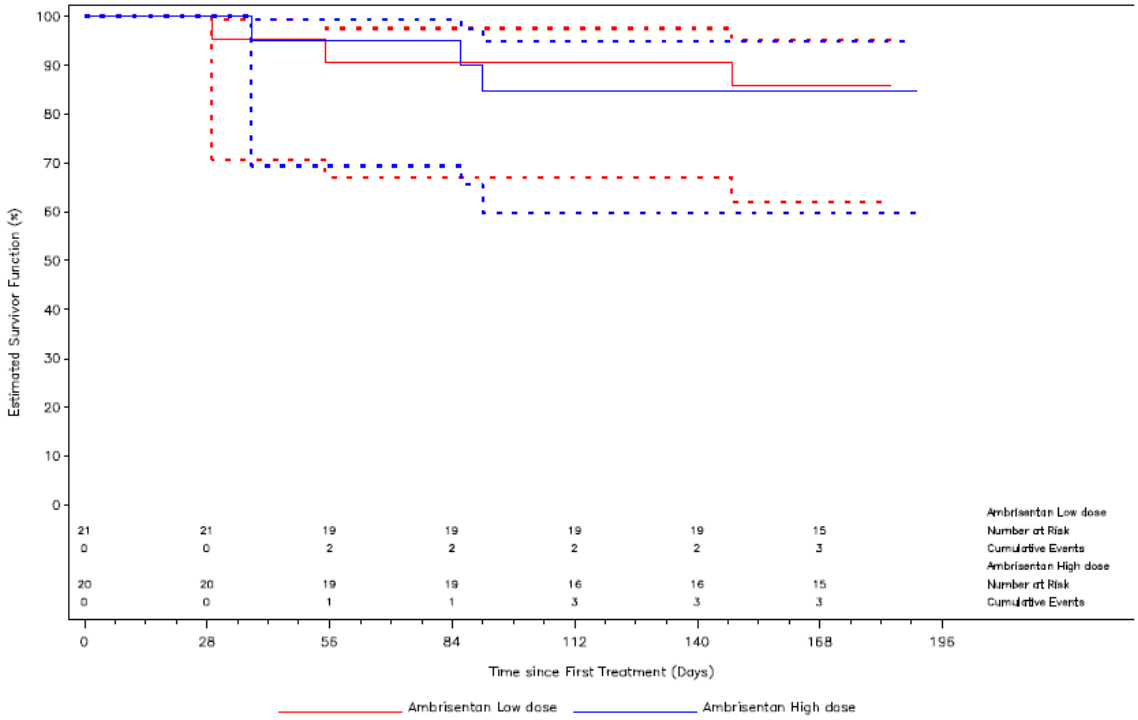
AMB112529 試験中に、6 例（各群 3 例）に PAH の臨床的な増悪が認められた（表 2.7.3.3-18）。PAH の臨床的な増悪のイベント及び増悪を認めるまでの平均時間は 2 用量群間で類似していた。Kaplan-Meier 法による解析結果では、無イベント生存率（PAH の臨床的な増悪がない確率）は両用量群で同程度であることが明らかになった（図 2.7.3.3-5）。

本試験での Kaplan-Meier 法による解析結果は、海外で実施した成人対象試験で得られた結果（1.13.1.3.　図 2.7.3.3-18 及び図 2.7.3.3-21）と比較して明らかな違いが認められなかった。

表 2.7.3.3-18　AMB112529 試験において PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間（ITT 集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Subjects with at least one criterion (n [%])	3 (14)	3 (15)	6 (15)
Death (all cause) or placement on active list for lung transplant	1 (5)	0	1 (2)
Hospitalisation for worsening of PAH	2 (10)	1 (5)	3 (7)
PAH related deterioration (n [%])	2 (10)	2 (10)	4 (10)
Increase from Baseline in WHO functional class	1 (50)	0	1 (25)
Deterioration in exercise testing	0	0	0
Clinical signs or symptoms of right sided heart failure	2 (100)	2 (100)	4 (100)
Time to first clinical worsening of PAH (days)			
n	3	3	6
Mean (SD)	77.3 (62.56)	71.7 (29.26)	74.5 (43.79)
Median	55.0	86.0	70.5
Min to Max	29 to 148	38 to 91	29 to 148

Source: AMB112529 CSR Table 2.6, Table 2.7
Min=minimum; Max=maximum; SD=standard deviation; PAH = pulmonary arterial hypertension; WHO = World Health Organization.
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).



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 2.7.3.3-5　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）

2.7.3.3.2.2.2.　AMB114588 試験（長期継続試験）

本項では、AMB114588 試験開始後に発現した PAH の臨床的な増悪のみを報告する。

被験者は PAH の臨床的な増悪とみなされたイベントの複数に該当する可能性があったが、最初の増悪のイベントとして最も多く報告されたものは「死亡」であり、次いで「PAH に関連する悪化」であった（表 2.7.3.3-19）。この他に 7.5 mg 群の 1 例が死亡したが、治験実施計画書に規定した「臨床的な増悪イベント」として eCRF への入力を忘れていたことが実施施設をクローズした後に判明したため、本集計には含まれていない。

PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間は被験者間及び用量群間でばらつきがあり、その平均値は 5 mg 群及び 7.5 mg 群で長かった。Kaplan-Meier 法による解析では、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 2.7.3.3-6）。

本試験での Kaplan-Meier 法による解析結果は、海外で実施した成人対象の長期継続試験で得られた結果（1.13.1.3.　図 2.7.3.5-14 及び図 2.7.3.5-15）と比較して明らかな違いが認められなかった。なお、日本で実施した成人対象試験は被験者数が限られていたことから、PAH の臨床的な増悪とみなされるイベントを発現した被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-19　AMB114588 試験において PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間（ITT 集団）

	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)
Subjects with at least one criterion (n [%])[b]	2 (22)	5 (26)	3 (60)	1 (20)	11 (29)[c]
Death (all cause) or placement on active list for lung transplant/atrial septostomy	0	3 (16)	1 (20)	1 (20)	5 (13)[c]
Hospitalisation for worsening of PAH	0	1 (5)	1 (20)	0	2 (5)
Addition of another targeted PAH therapeutic agents(s)	2 (22)	0	1 (20)	0	3 (8)
Change in dose of ambrisentan or other targeted PAH therapeutic agents	0	0	1 (20)	0	1 (3)
PAH related deterioration	1 (11)	2 (11)	0	1 (20)	4 (11)
Increase from Baseline in WHO functional class	0	1 (50)	0	1 (100)	2 (50)
Deterioration in exercise testing	0	0	0	0	0
Clinical signs or symptoms of right sided heart failure	1 (100)	1 (50)	0	1 (100)	3 (75)
Time to first clinical worsening of PAH (days)[b, c, d]					
n	2	5	3	1	11
Mean (SD)	315.5 (2.12)	896.2 (721.33)	1122.0 (704.09)	228.0 (-)	791.5 (650.07)
Median	315.5	868.0	909.0	228.0	549.0
Min to Max	314 to 317	101 to 1884	549 to 1908	228	101 to 1908

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.7, Table 2.8

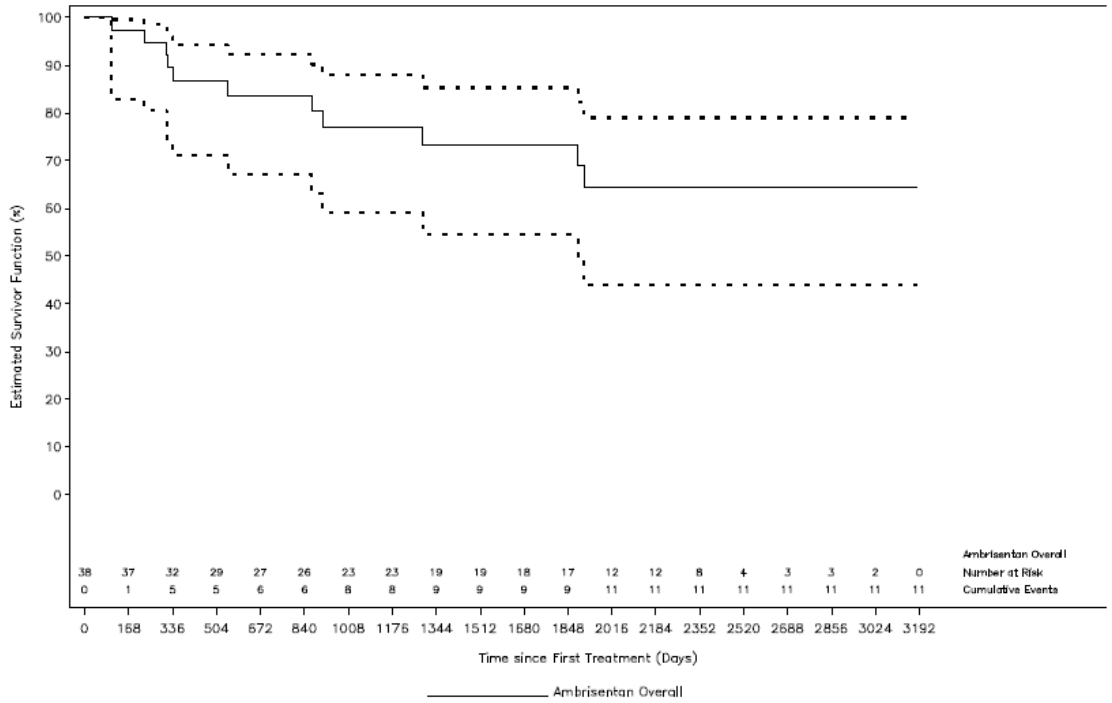
Max=maximum; Min=minimum; PAH=pulmonary arterial hypertension; SD=standard deviation; WHO=World Health Organisation.

a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.

b. This table only shows events of worsening that occurred in Study AMB114588.

c. One additional subject who died was not entered as a clinical worsening prior to site closure.

d. Time to worsening was calculated from Study AMB112529 Baseline which was the last assessment recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529.



Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 2.4
Note: Time to worsening is from Study 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 2.7.3.3-6　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）

あらゆる原因による死亡までの時間は AMB114588 試験でのみ解析した。本試験中に PAH の臨床的な増悪により死亡に至ったと報告された被験者は 5 例であり、先行試験である AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始から死亡までの時間の平均値及び中央値は 3 年を超えていた（表 2.7.3.3-20）。死亡例のうち、5 mg 群の 3 例及び 7.5 mg 群の 1 例は 8 歳以上 11 歳以下の年齢層の被験者であった。

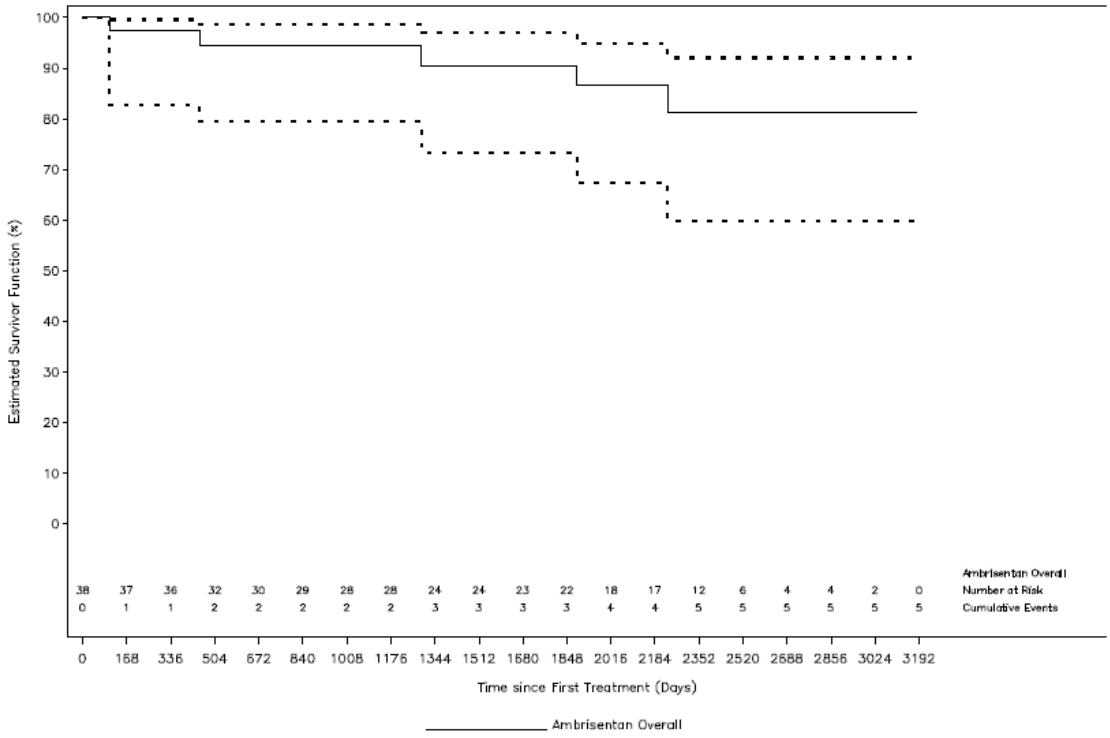
上述したように、この他に 1 例の被験者が死亡したが、実施施設をクローズした後に「臨床的な増悪イベント」として eCRF への入力を忘れていたことが判明したため、本集計にも含まれていない。この被験者は 12 歳以上 18 歳未満の年齢層に属し、最高用量である 7.5 mg を投与中に重篤な発育不全の有害事象が報告された後、投与 1885 日目（AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始から 5 年以上経過）に死亡した。

全体において死亡例数が少なかったため、Kaplan-Meier 法による解析結果の解釈には注意を要する（図 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-20　AMB114588 試験でのあらゆる原因による死亡までの時間（ITT 集団）

Time to death (days)	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)
n	0	3	1	1	5[b]
Mean (SD)	-	1092.7 (908.22)	2232.0 (-)	444.0 (-)	1190.8 (911.10)
Median	-	1293.0	2232.0	444.0	1293.0
Min to Max	-	101 to 1884	2232	444	101 to 2232

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.1, Listing 3.6
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. One additional subject who died on Study Day 1885 was inadvertently not entered as a clinical worsening prior to site closure.



Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 2.1
Note: The solid lines represent the Kaplan-Meier estimate. The dashed lines represent the upper and lower limit of the 95% confidence intervals.

図 2.7.3.3-7　AMB114588 試験でのあらゆる原因による死亡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）

2.7.3.3.2.3.　WHO 機能分類

2.7.3.3.2.3.1.　AMB112529 試験

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又は改善のいずれかであった。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（表 2.7.3.3-21）。

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。

本試験での結果（表 2.7.3.3-21）は、日本及び海外で実施した成人対象試験で得られた結果（1.13.1.3. 表 2.7.3.3-44、表 2.7.3.3-45 及び表 2.7.3.3-48）と同様の傾向であった。

表 2.7.3.3-21 AMB112529 試験における WHO 機能分類のベースラインからの変化（ITT 集団）

WHO Category[a]	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Change from Baseline at Week 24			
n	19	18	37
Improved	6 (32)	4 (22)	10 (27)
No change	12 (63)	14 (78)	26 (70)
Deteriorated	1 (5)	0	1 (3)
Change categorisation[b]			
-2	0	0	0
-1	6 (32)	4 (22)	10 (27)
0	12 (63)	14 (78)	26 (70)
+1	1 (5)	0	1 (3)
+2	0	0	0

Source: AMB112529 CSR Table 2.11
WHO = World Health Organization.
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.
Note: No subjects with post-last dose follow up visits. Three subjects did not participate in study AMB115488, one died, one lost to follow-up and the other was investigator discretion.
a. There are 4 WHO Functional Class grades based on severity of symptoms (Class I=none, Class IV=most severe). Grades mapped to numeric scale 1-4 (i.e., Class IV=4).
b. Change categorisation (based on -2, -1, 0, +1, +2); No Change (0), Improved (-1,-2), Deterioration (+1,+2).

2.7.3.3.2.3.2. AMB114588 試験（長期継続試験）

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おり、悪化したのは 5 mg 群の 2 例（先行した AMB112529 試験で 24 週間の投与を完了する前に本試験に移行した 1 例を含む）であった（表 2.7.3.3-22）。悪化した 2 例中 1 例はクラス II からクラス III へ変化しており、本試験開始から 12 ヵ月後にベースラインと同じクラスまで回復し、それ以降すべての評価時点でクラス II であった。もう 1 例はクラス II からクラス IV へ変化したが、本被験者は先行試験である AMB112529 試験で発現した急性心不全のために本試験を開始後、短期間で死亡した（最終評価時のデータなし）。本試験期間中には上記の 2 例に加えて、5 mg 群において 2 例で試験開始から 36 ヵ月後、42 ヵ月後に WHO 機能分類の悪化がみられ、48 ヵ月後まで継続した（いずれも最終評価時のデータなし）。本試験開始時にベースラインから 2 クラスの変化が認められた 1 例（ベースライン

はクラス II、本試験開始時は IV）を除き、すべての被験者はベースラインから 1 クラス以内の変化であった（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又は改善が認められ、ベースラインから 2 クラス以上改善した被験者も 1 例みられた（表 2.7.3.3-22）。

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。

本試験での結果（表 2.7.3.3-22）は、日本及び海外で実施した成人対象の長期継続試験で得られた結果（1.13.1.3. 表 2.7.3.5-7、図 2.7.3.5-11 及び図 2.7.3.5-13）と同様の傾向であった。

表 2.7.3.3-22　AMB114588 試験における WHO 機能分類のベースラインからの変化（ITT 集団）

WHO Category	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9) n (%)	5 mg (N=19) n (%)	7.5 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=5) n (%)	Total (N=38) n (%)
Entry Visit[b]					
Change from Baseline[c]					
n	9	19	5	5	38
Improved	4 (44)	3 (16)	3 (60)	0	10 (26)
No change	5 (56)	14 (74)	2 (40)	5 (100)	26 (68)
Deteriorated	0	2 (11)	0	0	2 (5)
Change categorisation[d]					
-2	0	0	0	0	0
-1	4 (44)	3 (16)	3 (60)	0	10 (26)
0	5 (56)	14 (74)	2 (40)	5 (100)	26 (68)
+1	0	1 (5)	0	0	1 (3)
+2	0	1 (5)	0	0	1 (3)
End of Study					
Change from Baseline[c]					
n	7	10	4	5	26
Improved	4 (57)	4 (40)	3 (75)	0	11 (42)
No change	3 (43)	6 (60)	1 (25)	5 (100)	15 (58)
Deteriorated	0	0	0	0	0
Change categorisation[d]					
-2	0	1 (10)	0	0	1 (4)
-1	4 (57)	3 (30)	3 (75)	0	10 (38)
0	3 (43)	6 (60)	1 (25)	5 (100)	15 (58)
+1	0	0	0	0	0
+2	0	0	0	0	0

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.14
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Entry Visit is at entry to Study AMB114588.
c. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
d. There were 4 grades of WHO Functional Class based on symptom severity (Class I=none, Class IV=most severe). Grades mapped to numeric scale 1-4 (i.e., Class IV=4). Change categorisation (based on -2, -1, 0, +1, +2); No Change (0), Improved (-1, -2), Deterioration (+1, +2).

2.7.3.3.2.4. 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント濃度

2.7.3.3.2.4.1. AMB112529 試験

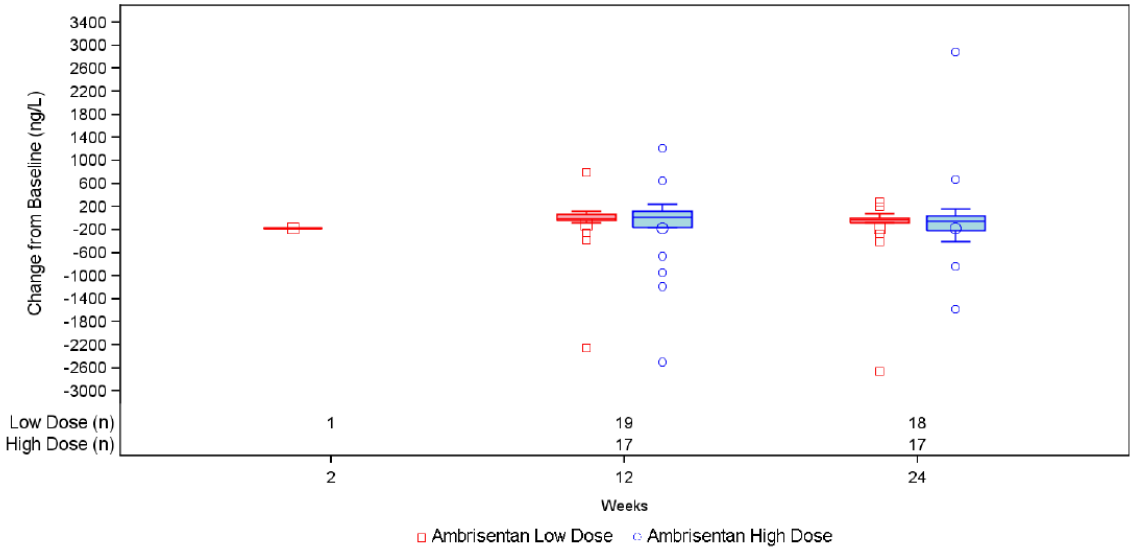
AMB112529 試験では、ベースライン時の NT-proBNP 濃度は被験者間でばらつきが大きく、2 用量群間で幾何平均値及び中央値に差がみられた（表 2.7.3.3-23）。投与 12 週時及び 24 週時には、NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化のばらつきは特に高用量群で顕著であった（図 2.7.3.3-8）。しかしながら、NT-proBNP 濃度の幾何平均値はベースラインからわずかに低下し、投与 12 週時から 24 週時にベースラインからの低下率が約 2 倍になった（表 2.7.3.3-23）。NT-proBNP 濃度のベースラインからの低下率は、投与 12 週時及び 24 週時に両用量群で同程度であった。

なお、日本及び海外で実施した成人対象試験では BNP 濃度を評価した。この小児対象試験で得られた 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（1.13.1.3. 表 2.7.3.3-59、2.7.3.3.2.7.1.2.及び図 2.7.3.3-23）と同様の傾向であった。

表 2.7.3.3-23 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
Week 12			
n	19	17	36
Geometric mean (SD [logs])	122.50 (1.595)	319.00 (1.475)	192.49 (1.593)
Median	166.00	307.00	175.47
Min to Max	6.5 to 2321.0	34.0 to 5772.0	6.5 to 5772.0
Week 24			
n	18	18	36
Geometric mean (SD [logs])	107.05 (1.363)	201.27 (1.443)	146.78 (1.420)
Median	123.80	207.06	166.28
Min to Max	6.5 to 835.0	18.0 to 3133.0	6.5 to 3133.0
Change from B/L[a, b]			
Week 12			
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
Week 24			
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.



Source: AMB112529 CSR Figure 2.5
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 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 2.7.3.3-8　AMB112529 試験における NT-proBNP 濃度のベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（ITT 集団）

2.7.3.3.2.4.2.　AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB114588 試験に移行した被験者では、ベースラインにおける NT-proBNP 濃度の幾何平均値に被験者間及び用量群間でばらつきが認められた（表 2.7.3.3-24）。本試験開始時においても、NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化のばらつきが認められた。

最終評価時には、低用量の 2.5 mg 群及び 5 mg 群で NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率が低下を示していた（表 2.7.3.3-24）。

本試験で得られた NT-proBNP 濃度の結果は、成人対象の長期継続試験の BNP 濃度でみられた結果（1.13.1.3.　表 2.7.3.5-15 及び 2.7.3.5.9.1.2.）とおおむね同様の傾向であった。

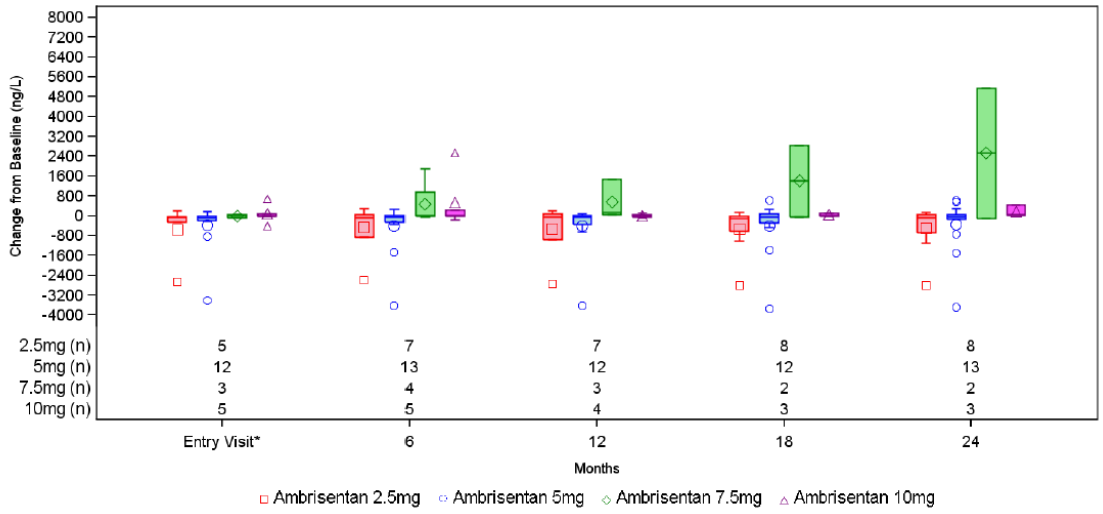
表 2.7.3.3-24　AMB114588 試験における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率（ITT 集団）

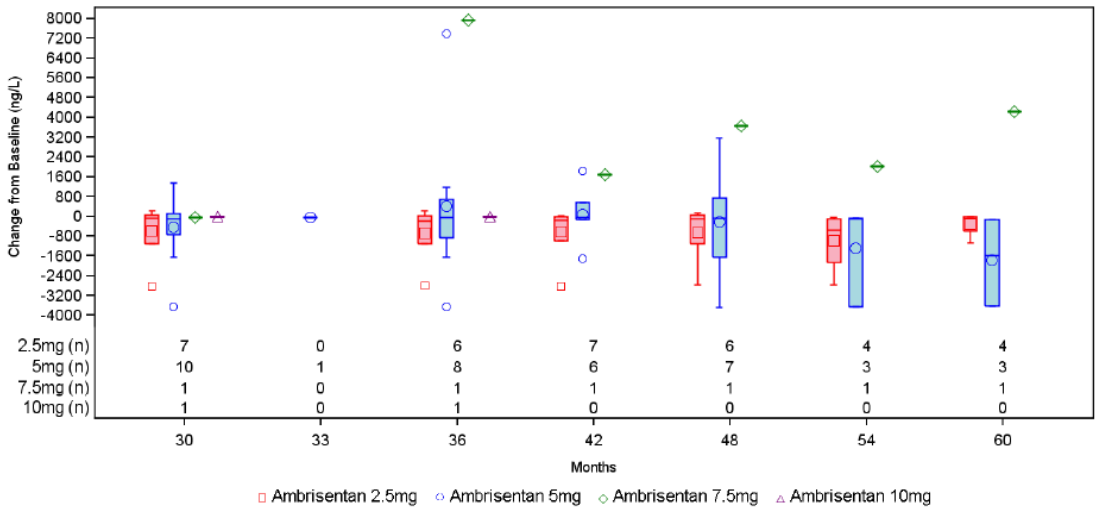
NT-proBNP (ng/L)	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=19)	7.5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	Total (N=38)
Baseline[b]					
n	9	19	4	5	37
Geometric mean (SD [logs])	265.69 (1.505)	244.77 (1.638)	106.55 (0.707)	213.72 (1.647)	224.09 (1.504)
Median	275.00	169.00	98.35	105.00	175.00
Min to Max	22.0 to 2878.0	21.0 to 5738.0	56.0 to 238.0	32.0 to 1657.0	21.0 to 5738.0

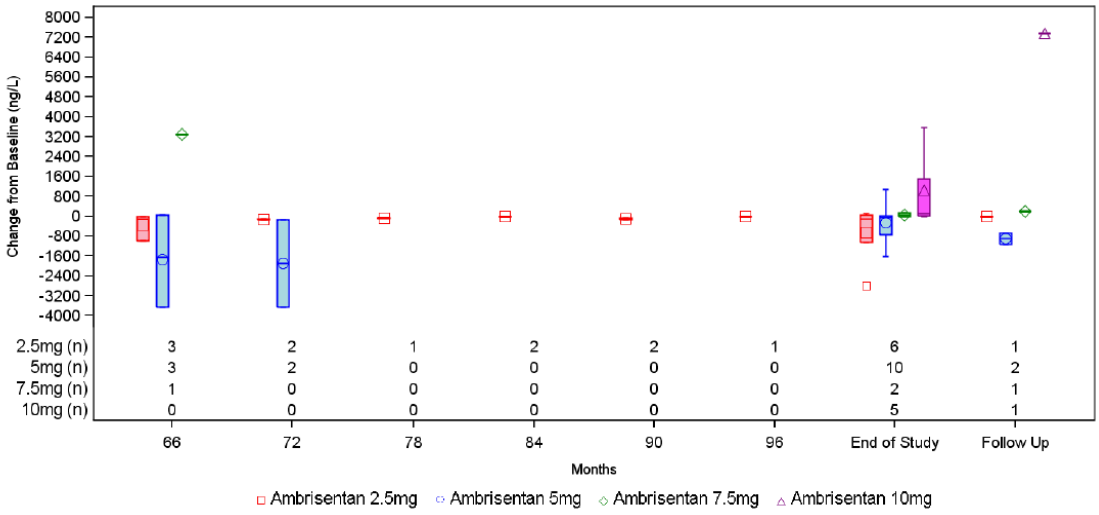
NT-proBNP (ng/L)	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=19)	7.5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	Total (N=38)
Entry Visit (ratio to B/L[b])[c,d]					
n	5	12	3	5	25
Geometric mean (SD [logs])	-46.55 (1.253)	-47.23 (0.837)	7.22 (0.520)	-12.55 (0.531)	-36.27 (0.855)
Median	-22.08	-47.04	16.07	-26.32	-26.32
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.

最終評価時において、NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量はばらつきが大きかったが、低用量の 2.5 mg 群及び 5 mg 群で低下が認められた（図 2.7.3.3-9）。







Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 2.8
Note: Baseline is the last value recorded prior to start of study treatment from AMB112529.
*Entry visit is at entry to AMB114588
Subjects are considered as belonging to their treatment group at the start of study AMB114588
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 2.7.3.3-9 AMB114588 試験における NT-proBNP 濃度のベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（ITT 集団）

2.7.3.3.2.4.3. 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の事後解析

2.7.3.3.2.4.3.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験の事後解析の結果、被験者の多くは投与 12 週時及び 24 週時に NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満となったことが示された（表 2.7.3.3-25）。投与 24 週時には、特発性 PAH の被験者 27 例中 21 例及び非特発性 PAH の被験者 14 例全例で、NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満であった。

表 2.7.3.3-25 AMB112529 試験において NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満になった被験者の割合（すべての被験者及び無作為化された被験者集団）

Time Point	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Week 12	18 (86)	14 (70)	32 (78)
Week 24	19 (90)	16 (80)	35 (85)
Idiopathic PAH	n=13	n=14	n=27
Week 12	10 (77)	8 (57)	18 (67)
Week 24	11 (85)	10 (71)	21 (78)
Non-idiopathic PAH	n=8	n=6	n=14
Week 12	8 (100)	6 (100)	14 (100)
Week 24	8 (100)	6 (100)	14 (100)

Source: AMB112529 post-hoc analysis Table 4, Table 6
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).

多くの被験者（30 例）はベースラインの NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 以下であり、そのうち 27 例は 500 ng/L 未満であった（表 2.7.3.3-26）。これらの NT-proBNP 濃度別の被験者数は両用量群でほぼ同じであった。また、ベースラインの NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 超であった被験者は 10 例であり、すべての被験者が特発性 PAH であった。ベースラインの NT-proBNP 濃度が 500 ng/L 未満であった被験者は、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（表 2.7.3.3-26）。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、試験期間中のいずれかの時点で 1200 ng/L を超えた被験者は、両用量群ともにいなかった（表 2.7.3.3-26）。

表 2.7.3.3-26　AMB112529 試験における NT-proBNP 濃度別の被験者割合（すべての被験者集団）

Time Point	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Baseline			
>1200 ng/L	4 (19)[b]	6 (30)[b]	10 (24)[b]
Idiopathic PAH[a]	4 (31)	6 (43)	10 (37)
Non-idiopathic PAH[a]	0	0	0
500 to 1200 ng/L	1 (5)	2 (10)	3 (7)
Idiopathic PAH[a]	1 (8)	0	1 (4)
Non-idiopathic PAH[a]	0	2 (33)	2 (14)
<500 ng/L	16 (76)	11 (55)	27 (66)
Idiopathic PAH[a]	8 (62)	7 (50)	15 (56)
Non-idiopathic PAH[a]	8 (100)	4 (67)	12 (86)
Any time during study			
>1200 ng/L	4 (19)	7 (35)	11 (27)
Idiopathic PAH[a]	4 (31)	7 (50)	11 (41)
Non-idiopathic PAH[a]	0	0	0
Baseline >1200 ng/L	4 (19)[b]	6 (30)[b]	10 (24)[b]
Remained >1200 ng/L	1 (5)	2 (10)	3 (7)
≥1 value ≤1200 ng/L	2 (10)	3 (15)	5 (12)
Last value ≤1200 ng/L	2 (10)	3 (15)	5 (12)
Baseline 500 to 1200 ng/L	1 (5)	2 (10)	3 (7)
≥1 value >1200 ng/L	0	0	0
Remained > 1200 ng/L	0	0	0
Remained 500 to 1200 ng/L	1 (5)	1 (5)	2 (5)
≥1 value <500 ng/L	0	1 (5)	1 (2)
Last value <500 ng/L	0	1 (5)	1 (2)
Baseline <500 ng/L	16 (76)	11 (55)	27 (66)
≥1 value >1200 ng/L	0	1 (5)	1 (2)
Remained >1200 ng/L	0	1 (5)	1 (2)
≥1 value 500 to 1200 ng/L	3 (14)[c]	0	3 (7)[c]
Remained 500 to 1200 ng/L	0	0	0

Time Point	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Remained <500 ng/L	12 (57)[d]	10 (50)	22 (54)[d]

Source: AMB112529 post-hoc analysis Table 7, Table 9
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.
Note: For subjects in the category 'remained" all NT-proBNP values had to be in the same range, whereas subjects in the 'last value' category could have fluctuations in range prior to the last value being obtained.
a. Percentages are calculated by idiopathic group.
b. One subject in each dose group had a baseline NT-proBNP value only.
c. Two subjects dropped below 500 ng/L and 1 subject rose to between 500 to 1200 ng/L at last visit.
d. One subject had an NT-proBNP value at baseline only.

2.7.3.3.2.4.3.2. AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB114588 試験の事後解析の結果、ほとんどすべての被験者が本試験開始から 12 ヵ月後及び最終評価時に NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満になったことが示された（表 2.7.3.3-27）。非特発性 PAH の被験者 14 例では、本試験開始から 12 ヵ月後には 14 例、最終評価時には 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、本試験開始から 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。

表 2.7.3.3-27 AMB114588 試験において NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満になった被験者の割合（すべての被験者及び無作為化された被験者集団）

Time Point	N (%) Subjects (n=38)
Month 12 (LOCF)	35 (92)
Last observation	33 (87)
Idiopathic PAH	n=24
Month 12 (LOCF)	21 (88)
Last observation	20 (83)
Non-idiopathic PAH	n=14
Month 12 (LOCF)	14 (100)
Last observation	13 (93)

Source: AMB114588 post-hoc analysis Table 4, Table 6
LOCF = last observation carried forward

本試験でも AMB112529 試験での結果と同様に、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 例では、1 例が 1200 ng/L 超を維持し、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（表 2.7.3.3-28）。

表 2.7.3.3-28　AMB114588 試験における NT-proBNP 濃度別の被験者割合（すべての被験者集団）

	N (%) Subjects (n=38)
Baseline	
>1200 ng/L	7 (18)[b]
Idiopathic PAH[a]	7 (29)
Non-idiopathic PAH[a]	0
500 to 1200 ng/L	3 (8)
Idiopathic PAH[a]	1 (4)
Non-idiopathic PAH[a]	2 (14)
<500 ng/L	27 (71)
Idiopathic PAH[a]	15 (63)
Non-idiopathic PAH[a]	12 (86)
Any time during study	
>1200 ng/L	11 (29)
Idiopathic PAH[a]	10 (42)
Non-idiopathic PAH[a]	1 (7)
Baseline >1200 ng/L	7 (18)[b]
Remained >1200 ng/L	1 (3)
≥1 value ≤1200 ng/L	5 (13)
Last value ≤1200 ng/L	5 (13)
Baseline 500 to 1200 ng/L	3 (8)
≥1 value >1200 ng/L	1 (3)
Remained >1200 ng/L	1 (3)
Remained 500 to 1200 ng/L	1 (3)
≥1 value <500 ng/L	2 (5)[c]
Last value <500 ng/L	1 (3)
Baseline <500 ng/L	27 (71)
≥1 value >1200 ng/L	3 (8)
Remained >1200 ng/L	2 (5)[d]
≥1 value 500 to 1200 ng/L	5 (13)[e]
Remained 500 to 1200 ng/L	2 (5)
Remained <500 ng/L	21 (55)

Source: AMB114588 post-hoc analysis Table 7, Table 9
LOCF = last observation carried forward
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
Note: For subjects in the category 'remained" all NT-proBNP values had to be in the same range, whereas subjects in the 'last value' category could have fluctuations in range prior to the last value being obtained.
a. Percentages are calculated by idiopathic group.
b. One subject had a baseline NT-proBNP value only.
c. One subject transitioned to NT-proBNP values between 500 to 1200 ng/L but was >1200 ng/L at last value.
d. One subject transitioned to NT-proBNP values >1200 ng/L but subsequently fell to between 500 to 1200 ng/L.
e. One subject transitioned to NT-proBNP values <500 ng/L then rose to values >1200 ng/L; 1 subject transitioned to NT-proBNP values >1200 ng/L but subsequently fell to between 500 to 1200 ng/L; 1 subject fell below 500 ng/L then rose to between 500 to 1200 ng/L.

2.7.3.3.2.5.　心エコー検査による予後因子

2.7.3.3.2.5.1.　AMB112529 試験

心エコー検査による評価では、ベースライン時に心膜液貯留を認めなかった被験者は全体で 80%を占め、その割合は両用量群で同程度であった。投与 24 週時には、ほとんどの被験者（低用量群 88%、高用量群 82%）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。

ベースラインの右室圧の平均値は、高用量群と比べて低用量群で低かった（表 2.7.3.3-29）。その他の心エコーパラメータのベースラインは両用量群で同程度であり、全体

での平均値（標準偏差）は RAP が 9.7（5.34） mmHg、TAPSE が 1.79（0.426） cm、収縮期左室扁平指数が 1.640（1.1377）、拡張期左室扁平指数が 1.283（0.3589）、三尖弁逆流ジェット速度が 3.636（1.5239） m/s であった。投与 24 週時には、右室圧のベースラインからの平均変化は両用量群ともに低下が認められ（表 2.7.3.3-29）、その他のパラメータのベースラインから変化はわずかであった。

表 2.7.3.3-29　AMB112529 試験における右室圧のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Right Ventricular Pressure (mmHg)	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Baseline[a]			
n	19	15	34
Mean (SD)	65.6 (21.55)	85.5 (32.84)	74.4 (28.47)
Median	63.0	81.0	69.5
Min to Max	34 to 100	33 to 140	33 to 140
Change from B/L[a]			
Week 12[b]			
n	17	14	31
Mean (SD)	3.7 (23.87)	-0.3 (22.23)	1.9 (22.85)
Median	-1.0	-6.0	-2.0
Min to Max	-27 to 71	-35 to 52	-35 to 71
Week 24[b]			
n	15	13	28
Mean (SD)	-1.9 (11.25)	-4.5 (22.84)	-3.1 (17.30)
Median	-2.0	-6.0	-5.0
Min to Max	-17 to 19	-50 to 34	-50 to 34

Source: AMB112529 CSR Table 2.14, Table 2.15
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 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.

2.7.3.3.2.5.2.　AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB114588 試験に移行した被験者の 84%（31 例）には、ベースライン時に心膜液貯留が認められず、その割合はすべての用量群で同程度であった。本試験開始時には、36 例中 31 例（86%）で心膜液貯留の状態に変化が認められず、2 例（2.5 mg 群及び 7.5 mg 群の各 1 例）で悪化し、3 例（2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg の各 1 例）で改善した。最終評価時には、24 例中 21 例（88%）で心膜液貯留に変化が認められず、3 例（2.5 mg 群 2 例、5 mg 群 1 例）で改善した。

全体におけるベースライン時の平均値（標準偏差）は、RAP が 8.9（4.83） mmHg、TAPSE が 1.81（0.441） cm、収縮期左室扁平指数が 1.502（0.7052）、拡張期左室扁平指数が 1.265（0.3348）、三尖弁逆流ジェット速度が 3.508（1.5338） m/s、右室圧が 71.0（26.69） mmHg であった。本試験開始時には、全体集団及び主に高用量群の被験者で右室圧の平均値に低下が認められた（表 2.7.3.3-30）。その他のパラメータでは、本試験開始時におけるベースラインからの変化はわずかであった。最終評価時には、右室圧を除くすべてのパラメータにおいてベースラインからの平均変化量にばらつきがみられ、用量との間に明

らかな関連は認められなかった。右室圧は多くの用量群で本試験開始時より大きな平均値の低下が認められたが、この結果は測定値の範囲が最も大きかった 5 mg 群の被験者では明らかではなかった（表 2.7.3.3-30）。

本試験での右室圧の結果は、日本で実施した成人対象の長期継続試験で得られた結果（1.13.1.3. 表 2.7.3.5-13）と同様の傾向であった。

表 2.7.3.3-30 AMB114588 試験における右室圧のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Right Ventricular Pressure (mmHg)	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	15	4	3	31
Mean (SD)	68.8 (22.55)	68.3 (29.62)	80.0 (23.51)	79.3 (36.53)	71.0 (26.69)
Median	66.0	63.0	81.5	81.0	66.0
Min to Max	35 to 100	33 to 140	55 to 102	42 to 115	33 to 140
Change from B/L[b]					
Entry Visit[c]					
n	8	15	4	3	30
Mean (SD)	0.3 (16.93)	-1.0 (19.29)	-11.3 (28.96)	-6.0 (1.73)	-2.5 (18.73)
Median	-2.0	-6.0	-6.0	-5.0	-5.0
Min to Max	-17 to 37	-26 to 34	-50 to 17	-8 to -5	-50 to 37
End of Study					
n	5	8	3	3	19
Mean (SD)	-15.0 (9.75)	2.5 (29.18)	-18.7 (30.02)	-6.0 (8.89)	-6.8 (23.28)
Median	-18.0	4.5	-20.0	-3.0	-5.0
Min to Max	-26 to 0	-52 to 54	-48 to 12	-16 to 1	-52 to 54

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.17, Table 2.18
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.

2.7.3.3.2.6. 心肺血行動態

2.7.3.3.2.6.1. AMB112529 試験

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。データが入手できた被験者は 7 例（低用量群 5 例、高用量群 2 例）であった。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。被験者数が少なかったため、アンブリセンタンの心肺血行動態に対する効果について明確な結論を導き出すことは困難であると考える。

なお、日本及び海外で実施した成人対象試験では、mPAP、mRAP、PVR は低下、CI は増加し、アンブリセンタン投与によって血行動態パラメータが改善したことが示されている（1.13.1.3. 表 2.7.3.3-57 及び表 2.7.3.3-58）。

表 2.7.3.3-31 AMB112529 試験における心肺血行動態パラメータのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Parameter	Treatment	Visit	n	Mean (SD)	Median	Min to Max
Heart rate (bpm)	Low dose	Baseline	5	91.0 (12.98)	92.0	70 to 105
		CFB at Week 24	5	5.2 (14.27)	4.0	-15 to 22
	High dose	Baseline	2	82.0 (25.46)	82.0	64 to 100
	Total	Baseline	7	88.4 (15.48)	92.0	64 to 105
Mean arterial blood pressure (mmHg)	Low dose	Baseline	5	77.6 (8.96)	78.0	66 to 91
		CFB at Week 24	5	2.0 (8.40)	2.0	-9 to 12
	High dose	Baseline	2	95.0 (21.21)	95.0	80 to 110
	Total	Baseline	7	82.6 (14.16)	78.0	66 to 110
Mean pulmonary arterial pressure (mmHg)	Low dose	Baseline	5	47.4 (18.96)	49.0	25 to 70
		CFB at Week 24	5	-2.2 (6.06)	-1.0	-12 to 4
	High dose	Baseline	2	56.0 (9.90)	56.0	49 to 63
	Total	Baseline	7	49.9 (16.54)	49.0	25 to 70
Mean right atrial pressure (mmHg)	Low dose	Baseline	5	3.6 (1.67)	4.0	2 to 6
		CFB at Week 24	5	1.4 (2.88)	2.0	-2 to 5
	High dose	Baseline	2	6.0 (0.00)	6.0	6
	Total	Baseline	7	4.3 (1.80)	4.0	2 to 6
Left ventricular end diastolic or pulmonary capillary wedge pressure (mmHg)	Low dose	Baseline	5	7.2 (2.17)	7.0	4 to 10
		CFB at Week 24	5	1.0 (2.92)	0.0	-2 to 5
	High dose	Baseline	2	13.5 (0.71)	13.5	13 to 14
	Total	Baseline	7	9.0 (3.56)	8.0	4 to 14
Pulmonary vascular resistance (mmHg/L/min)	Low dose	Baseline	5	11.88 (8.301)	6.80	4.5 to 23.0
		CFB at Week 24	5	-3.46 (1.903)	-2.90	-5.5 to -0.9
	High dose	Baseline	1	1.60 (-)	1.60	1.6 to 1.6
	Total	Baseline	6	10.17 (8.529)	6.70	1.6 to 23.0
Cardiac output (L/min)	Low dose	Baseline	5	4.28 (1.252)	3.60	3.3 to 6.2
		CFB at Week 24	5	1.32 (0.901)	1.20	0.6 to 2.8
	High dose	Baseline	2	3.50 (0.566)	3.50	3.1 to 3.9
	Total	Baseline	7	4.06 (1.115)	3.60	3.1 to 6.2
Cardiac index (calculated value; L/min/m^2)	Low dose	Baseline	5	3.42 (0.497)	3.50	2.7 to 4.0
		CFB at Week 24	5	0.94 (0.658)	0.70	0.3 to 2.0
	High dose	Baseline	2	2.40 (0.424)	2.40	2.1 to 2.7
	Total	Baseline	7	3.13 (0.665)	3.20	2.1 to 4.0
Arterial oxygen saturation (%)	Low dose	Baseline	5	95.2 (2.05)	95.0	92 to 97
		CFB at Week 24	5	-0.2 (1.30)	-1.0	-1 to 2
	High dose	Baseline	2	91.0 (1.41)	91.0	90 to 92
	Total	Baseline	7	94.0 (2.71)	95.0	90 to 97
Mixed venous oxygen saturation (%)	Low dose	Baseline	5	74.2 (2.59)	73.0	72 to 77
		CFB at Week 24	5	1.2 (2.59)	1.0	-2 to 5
	High dose	Baseline	2	62.0 (1.41)	62.0	61 to 63
	Total	Baseline	7	70.7 (6.34)	72.0	61 to 77

Source: AMB112529 CSR Table 2.16, Table 2.17
CFB = Change from baseline, 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).
Note: Baseline is the last value recorded prior to start of study treatment.

2.7.3.3.2.6.2. AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB112529 試験と同様に、AMB114588 試験でも右心カテーテル検査を実施した少数の被験者で心肺血行動態データを収集した。ベースライン以降にデータが入手できた被験者は 7 例（2.5 mg 群 3 例、5 mg 群 4 例）であった。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 6 例（2.5 mg 群 3 例、5 mg 群 3 例）であり、このうち 5 mg 群の 1 例は比較対照とするベースライン時の評価データがなかった。本試験移行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。被験者ごとの結果は 2.7.3.3.4.4.6.に提示する。

2.7.3.3.2.6.3. 肺血管抵抗係数の事後解析

心肺血行動態に関する事後解析として、肺血管抵抗係数（PVRI）を算出した。小児対象試験である AMB112529 試験及び AMB114588 試験では、心肺血行動態の評価項目に PVRI が含まれていなかったため、PVRI の算出には以下の計算式を用いた。

- PVRI = PVR/体表面積
- 体表面積（m^2） = 体重（kg）$^{0.425}$×身長（cm）$^{0.725}$×0.007184（DuBois の式）

また、成人対象試験においても PVRI は評価項目に含まれておらず、初回の製造販売承認申請時にデータを提示していなかったため、同様の計算式で算出した結果を本項に提示した。

AMB112529 試験では、PVRI の平均値はベースライン時に 10.799 mmHg/L/min/m^2 であり、投与 24 週時には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）。被験者ごとの結果は 2.7.3.3.4.4.6.に提示するが、すべての被験者で PVRI の低下がみられた。

表 2.7.3.3-32 AMB112529 試験における PVRI の変化量（日本人集団）

	Low dose group (N=5)	
	Baseline	Week 24
PVRI, mmHg/L/min/m^2		
n	5	5
Mean (SD)	10.799 (8.5777)	7.210 (6.0479)
Change from baseline, Mean (SD)	-	-3.589 (2.5998)

Source: AMB112529 post-hoc analysis Table 10, Table 11
SD=standard deviation.
Note: Baseline is the last value recorded prior to start of study treatment.

日本で成人を対象として実施した AMB107816 試験では、PVRI の平均値はベースライン時に 11.474 mmHg/L/min/m^2 であり、投与 12 週時（アンブリセンタン 5 mg 投与時）にはベースラインからの低下がみられた（表 2.7.3.3-33）。本試験では投与 12 週時以降に多くの被験者が 10 mg に増量し、投与 24 週時（又は中止時）には PVRI の平均値はベースラインから更に低下した。

表 2.7.3.3-33　AMB107816 試験における PVRI の変化量（最大の解析対象集団）

	Ambrisentan (N=25)		
	Baseline	Week 12	Week 24/Withdrawal
PVRI, mmHg/L/min/m^2			
n	24	21	16
Mean (SD)	11.474 (9.1716)	7.112 (5.1395)	6.561 (5.4240)
Change from baseline, Mean (SD)	-	-4.972 (5.1610)	-5.723 (5.4346)

Source: AMB107816 post-hoc analysis Table X.X
SD=standard deviation.
Note: Baseline is the last value recorded prior to start of study treatment.

小児対象試験での PVRI の結果（表 2.7.3.3-32）は、日本で実施した成人対象試験で得られた結果（表 2.7.3.3-33）と比較してベースラインがわずかに低く、投与 24 週時のベースラインから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。

2.7.3.3.2.7.　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、AMB114588 試験のみで評価した。

本試験では、17 例（45%）が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た（表 2.7.3.3-34）。6 例の被験者は「臨床症状の悪化」の理由によって他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）を追加しており、この 6 例は 4 つの用量群にほぼ均等に分布していた。「臨床症状の悪化」の理由によって他の PAH 治療薬を追加するまでの平均時間は各用量群で異なっており、7.5 mg 群が最も長く、10 mg 群が最も短かった。また、「治療の薬効が不十分」の理由によって他の PAH 治療薬の追加した被験者は、2.5 mg 群で 2 例、5 mg 群で 1 例であり、7.5 mg 群及び 10 mg 群にはいなかった。「治療の薬効が不十分」の理由によって他の PAH 治療薬を追加するまでの平均時間は、2.5 mg 群で 5 mg 群より長かった。なお、1 例の被験者は、本試験期間中の異なる来院時に複数の新規治療薬が追加されており、両方の理由が記録されていた。

「臨床症状の悪化」、「治療の薬効が不十分」以外の理由も含めた合計では、17 例の被験者が他の PAH 治療薬の追加を必要とした（表 2.7.3.3-34）。すべての理由による他の PAH 治療薬を追加するまでの平均時間は、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群ではおおむね同程度であり、7.5 mg 群では長かった。

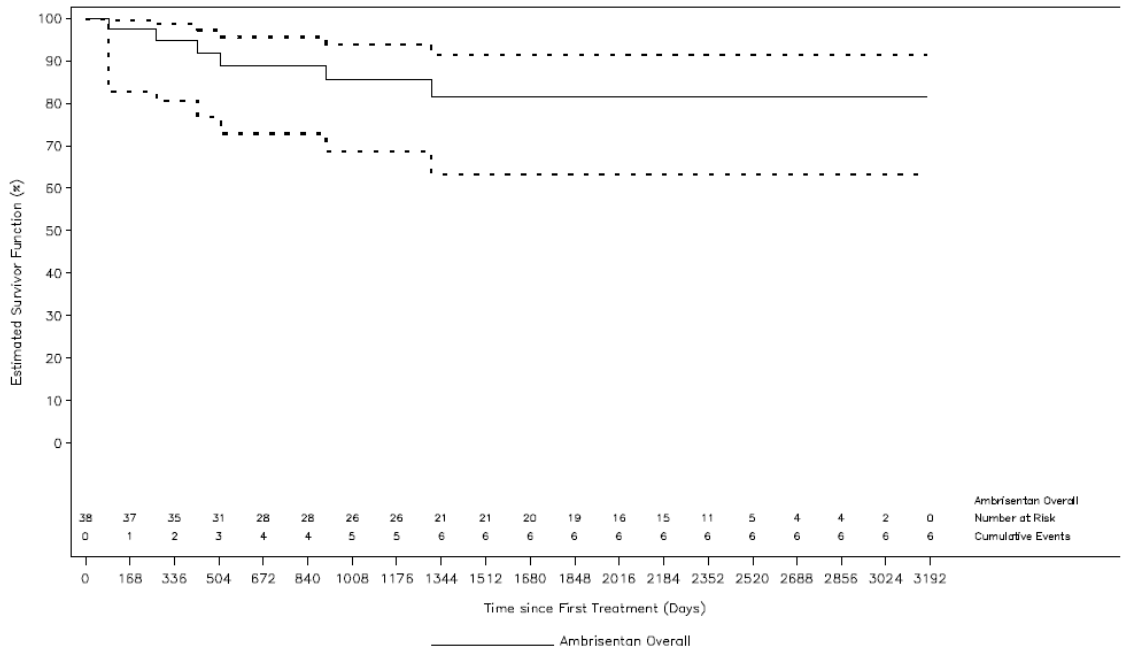
AMB114588 試験において他の PAH 治療薬を追加するまでの時間についての Kaplan-Meier 法に基づく推定値及び 95%信頼区間を、図 2.7.3.3-10 に示す。

表 2.7.3.3-34　AMB114588 試験において他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）を追加するまでの時間（ITT 集団）

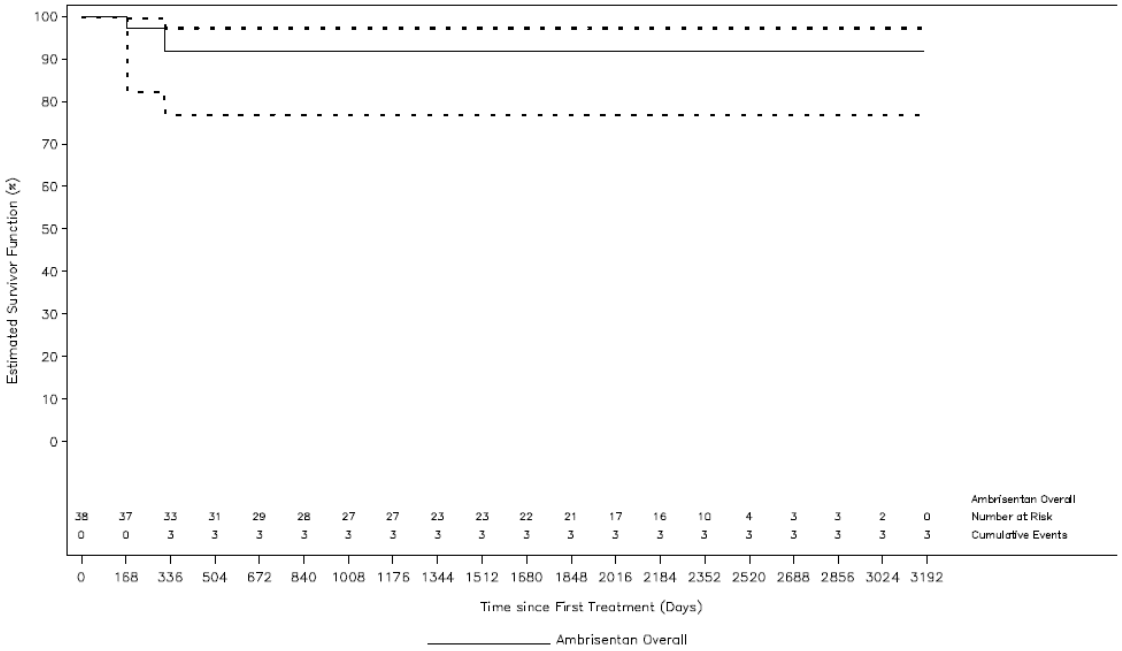
Time to addition (days)[b]	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=19)	7.5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	Total (N=38)
Due to deterioration of clinical condition					
n	1	2	1	2	6
Mean (SD)	510.0 (-)	697.5 (863.38)	909.0 (-)	345.5 (109.60)	584.2 (449.01)
Median	510.0	697.5	909.0	345.5	466.5
Min to Max	510	87 to 1308	909	268 to 423	87 to 1308
Due to lack of beneficial effect with previous therapy					
n	2	1	0	0	3
Mean (SD)	315.5 (2.12)	173.0 (-)	-	-	268.0 (82.29)
Median	315.5	173.0	-	-	314.0
Min to Max	314 to 317	173	-	-	173 to 317
Overall[c]					
n	5	8	2	2	17
Mean (SD)	802.8 (786.58)	466.4 (394.75)	1381.5 (668.22)	345.5 (109.60)	658.8 (595.03)
Median	314.0	396.5	1381.5	345.5	423.0
Min to Max	160 to 1882	87 to 1308	909 to 1854	268 to 423	87 to 1882

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.9
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Time to addition of targeted PAH therapeutic agents was from Study AMB112529 Baseline which was the last value recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529. This table was only for addition of therapeutic agents in Study AMB114588.
c. Also includes PAH therapeutic agents (prostanoids, PDE-5 inhibitors) started for other reasons i.e. 'Other', 'Electively'.

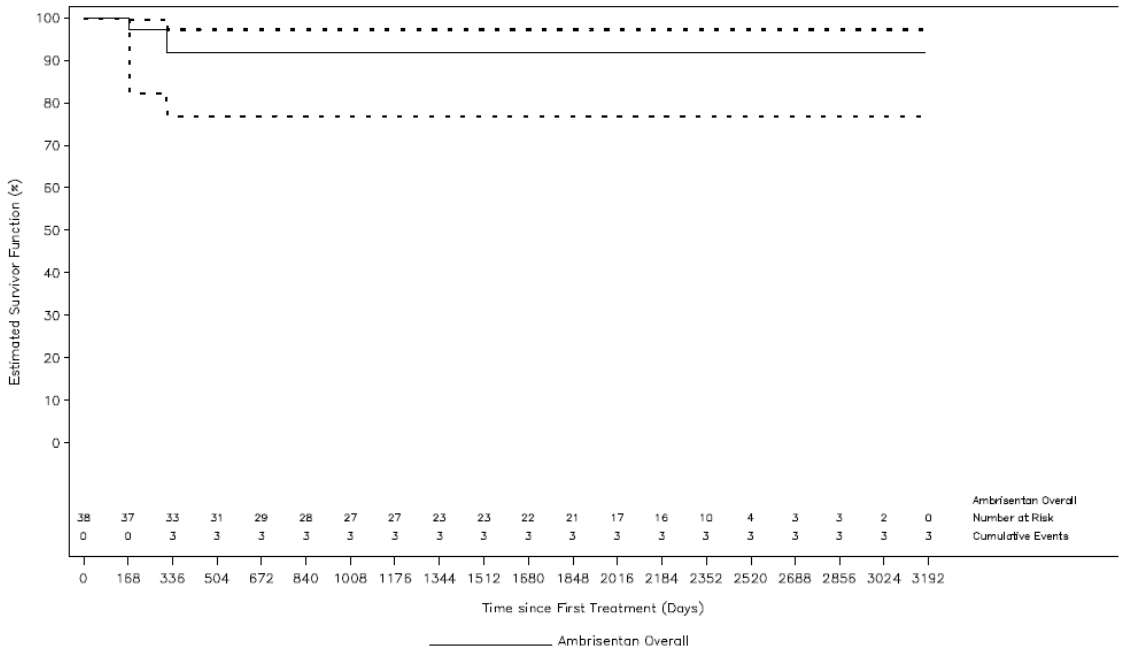
Due to deterioration of clinical condition



Due to lack of beneficial effect with previous therapy



Overall



Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 2.5
Note: Time to addition of targeted PAH is from Study AMB112529 baseline which is the last value recorded prior to study treatment in AMB112529.
The figure is only for events in AM114588.
The overall category also includes PAH therapeutic agents (prostanoids, PDE-5 inhibitors) started for other reasons i.e. 'Other', 'Electively'.
The solid lines represent the Kaplan-Meier estimate. The dashed lines represent the upper and lower limit of the 95% confidence intervals.

図 2.7.3.3-10　AMB114588 試験において他の PAH 治療薬を追加す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）

2.7.3.3.2.8. 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、AMB114588 試験のみで評価した。

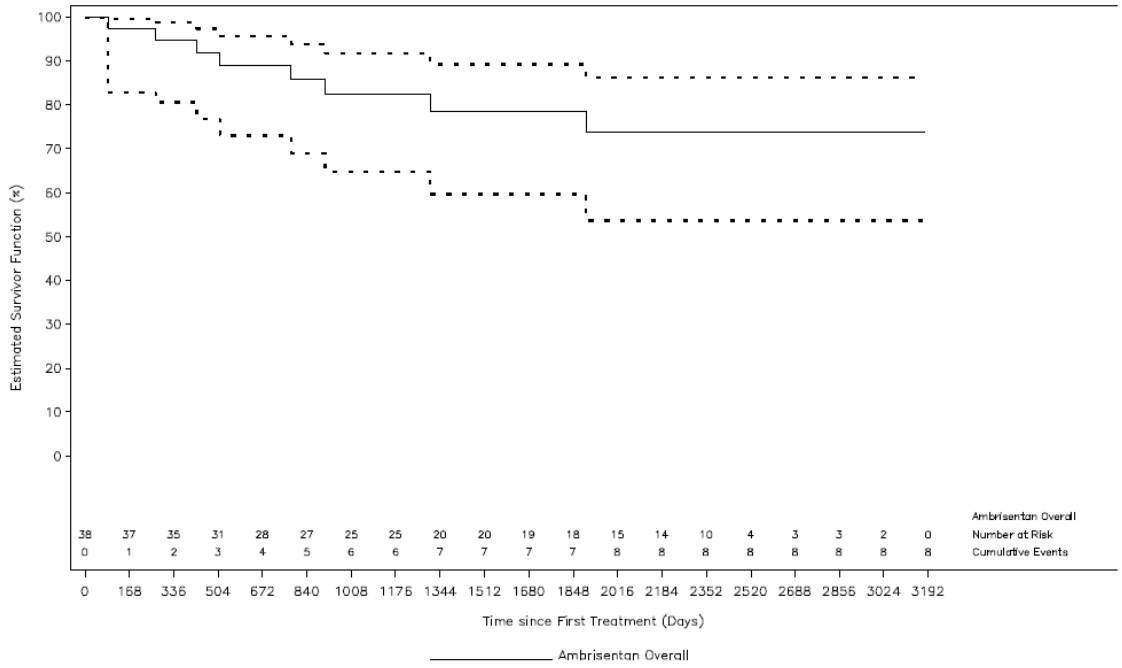
本試験では、合計 8 例（全体の約 5 分の 1）の被験者が臨床症状の悪化によってアンブリセンタン又は他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量変更が必要となり、その投与量変更までの時間は約 12 週～5 年超までの範囲であった（表 2.7.3.3-35）。本試験開始時におけるアンブリセンタンの投与量と、アンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量を変更するまでの平均時間との間に明らかな関連はなかった。

AMB114588 試験において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%信頼区間を図 2.7.3.3-11 に示す。

表 2.7.3.3-35 AMB114588 試験において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までの時間（ITT 集団）

Time to change (days)[b]	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)
n	2	3	1	2	8
Mean (SD)	645.0 (190.92)	1097.0 (922.77)	909.0 (-)	345.5 (109.60)	772.6 (595.60)
Median	645.0	1308.0	909.0	345.5	645.0
Min to Max	510 to 780	87 to 1896	909	268 to 423	87 to 1896

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.10
Max=maximum; Min=minimum., SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Time to change in dose is from Study AMB112529 Baseline which is the last value recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529. This table was only for dose changes in Study AMB114588.



Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 2.6
Note: Time to change in dose is from Study AMB112529 baseline which is the last value recorded prior to study treatment in AMB112529.
The figure is only for events 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 2.7.3.3-11 AMB114588 試験において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）

2.7.3.3.2.9. 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）

2.7.3.3.2.9.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験では、ベースラインの心理社会的要約スコアの平均値は両用量群で同程度であり、ベースラインの身体機能要約スコアの平均値は高用量群で低用量群に比較して数値上やや低かった（表 2.7.3.3-36）。試験期間中は概して 2 つの要約スコアの平均値に変化はみられなかった。投与 12～24 週時に身体機能要約スコアに数値上の増加（改善）がみられているが、ベースライン時の用量間の不均衡を踏まえると、ベースライン後の結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.3.3-36　AMB112529 試験における 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（ITT 集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Physical Health Summary			
Baseline[a]			
n	20	18	38
Mean (SD)	30.473 (18.1933)	26.629 (14.4301)	28.652 (16.4141)
Median	34.395	24.070	26.905
Min to Max	-6.35 to 53.81	-3.62 to 49.26	-6.35 to 53.81
Change from B/L[a] at Week 24[b]			
n	16	15	31
Mean (SD)	0.194 (11.7733)	2.811 (13.1172)	1.460 (12.3032)
Median	0.000	2.720	0.000
Min to Max	-22.70 to 20.87	-23.59 to 38.14	-23.59 to 38.14
Psychosocial Summary			
Baseline[a]			
n	20	18	38
Mean (SD)	47.485 (6.5477)	47.429 (7.6213)	47.458 (6.9788)
Median	46.240	46.690	46.240
Min to Max	34.65 to 62.28	33.77 to 62.28	33.77 to 62.28
Change from B/L[a] at Week 24[b]			
n	16	15	31
Mean (SD)	0.725 (8.6431)	0.412 (10.1331)	0.574 (9.2355)
Median	0.000	5.340	0.000
Min to Max	-16.04 to 21.39	-22.29 to 12.47	-22.29 to 21.39

Source: AMB112529 CSR Table 2.21, Table 2.22
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. There were no subjects with post-last dose follow up visits.

2.7.3.3.2.9.2.　AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB114588 試験に移行した被験者では、AMB112529 試験のベースラインにおける心理社会的要約スコアの平均値は全用量群で同程度であったが、身体機能要約スコアの平均値は 2.5 mg 群で他の用量群より数値上高かった（表 2.7.3.3-37）。2 つの要約スコアの平均値は、本試験開始時及び試験期間を通じておおむね安定していた。各用量群の被験者数が少なく、ばらつきが大きかったことから、明確な評価はできなかった。

表 2.7.3.3-37　AMB114588 試験における 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（ITT 集団）

	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)
Physical Health Summary					
Baseline[b]					
n	8	17	5	5	35
Mean (SD)	40.751 (12.9391)	28.357 (13.2000)	27.338 (15.7681)	31.156 (12.3272)	31.444 (13.8286)
Median	47.555	23.160	31.330	24.980	31.330
Min to Max	21.58 to 53.81	9.56 to 50.40	5.23 to 43.81	19.75 to 44.74	5.23 to 53.81

	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)
Change from B/L[b] at EOS					
n	6	9	4	5	24
Mean (SD)	-2.270 (8.4972)	-0.967 (16.4890)	-1.788 (12.0104)	-0.272 (15.1029)	-1.285 (13.0119)
Median	-0.790	1.580	-2.740	6.350	0.325
Min to Max	-17.03 to 7.25	-31.55 to 19.95	-15.23 to 13.56	-25.42 to 12.47	-31.55 to 19.95
Psychosocial Summary					
Baseline[b]					
n	8	17	5	5	35
Mean (SD)	51.809 (6.9341)	47.601 (6.3976)	46.774 (10.3830)	41.786 (3.4502)	47.614 (7.2445)
Median	51.590	48.910	46.240	40.890	46.240
Min to Max	42.67 to 62.28	34.65 to 56.04	33.77 to 62.28	38.22 to 46.24	33.77 to 62.28
Change from B/L[b] at EOS					
n	6	9	4	5	24
Mean (SD)	0.445 (6.1914)	-1.880 (7.9810)	2.225 (6.2357)	6.766 (6.5080)	1.187 (7.3283)
Median	0.000	0.000	2.675	4.450	1.335
Min to Max	-8.02 to 10.69	-11.59 to 10.70	-5.35 to 8.90	1.77 to 17.82	-11.59 to 17.82

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.22, Table 2.23
B/L=Baseline; EOS=End of Study; 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.

2.7.3.3.2.10. PAH の症状による学校の欠席日数

2.7.3.3.2.10.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験では、ベースライン時において過去 1 ヵ月間に PAH の症状のために学校を 1 日以上欠席した被験者の割合は低用量群で 26%、高用量群で 14%であった。PAH の症状による欠席日数は低用量群で 335 日中 64 日（19%）、高用量群で 267 日中 25 日（9%）であった。

試験期間を通じた 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～変化なしであった（中央値は両用量群ともに 0 日）。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、高用量群では 23.49%改善～変化なしであった。

2.7.3.3.2.10.2. AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB114588 試験に移行した被験者の 13%は、ベースライン時に過去 1 ヵ月間に PAH の症状のために学校を 1 日以上欠席していた。PAH の症状による欠席日数は全体で 540 日中 58 日（11%）であった。本試験開始時には、過去 1 ヵ月間に PAH の症状によって 1 日以上学校を欠席した被験者の割合はベースラインよりわずかに高く（17%）、PAH の症状による欠席日の割合は低かった［626 日中 31 日（5%）］。

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。

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

本項には、6MWD のベースラインからの変化量に関するサブグループ解析結果を示す。

2.7.3.3.3.1. 年齢層別（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）

2.7.3.3.3.1.1. AMB112529 試験

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変化量が大きかった。

表 2.7.3.3-38 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（年齢層別：8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）（ITT 集団）

Walking Distance (metres)	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Age category 8-11 years			
Baseline[a]			
n	7	7	14
Mean (SD)	367.14 (105.225)	341.90 (110.310)	354.52 (104.393)
Median	410.00	370.00	374.85
Min to Max	168.0 to 486.0	160.0 to 498.0	160.0 to 498.0
Change from Baseline at Week 24[b]			
n	6	6	12
Mean (SD)	102.08 (113.922)	15.85 (31.419)	58.97 (91.520)
Median	116.00	12.00	48.95
Min to Max	-92.0 to 258.0	-21.8 to 65.9	-92.0 to 258.0
Age category 12-18 years			
Baseline[a]			
n	14	13	27
Mean (SD)	479.78 (91.272)	442.54 (110.811)	461.85 (100.956)
Median	495.50	450.00	471.00
Min to Max	298.0 to 600.0	219.2 to 592.8	219.2 to 600.0
Change from Baseline at Week 24[b]			
n	12	12	24
Mean (SD)	31.67 (91.837)	31.45 (73.522)	31.56 (81.357)
Median	30.50	33.50	30.50
Min to Max	-110.0 to 218.0	-60.0 to 220.0	-110.0 to 220.0

Source: AMB112529 CSR Table 2.1002, Table 2.1003, Table 2.2002, Table 2.2003
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.

2.7.3.3.3.1.2. AMB114588 試験（長期継続試験）

AMB114588 試験の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（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 であり、いずれの年齢層でも改善傾向が認められた（表 2.7.3.3-39）。しかしながら、8 歳以上 11 歳以下の年齢層で特に被験者数が少なく、結果のばらつきも大きかった。

表 2.7.3.3-39　AMB114588 試験における最終評価時の 6MWD のベースラインからの変化量（年齢層別：8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）（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)
Age category 8-11 years					
Baseline[b]					
n	6	7	1	0	14
Mean (SD)	378.33 (110.611)	331.90 (110.510)	370.00 (-)	--	354.52 (104.393)
Median	415.25	300.00	370.00	--	374.85
Min to Max	168.0 to 486.0	160.0 to 498.0	370.00	--	160.0 to 498.0
Change from Baseline[b] at End of Study					
n	4	2	0	0	6
Mean (SD)	97.45 (131.384)	39.75 (88.035)	--	--	78.22 (113.115)
Median	67.75	39.75	--	--	67.75
Min to Max	-27.7 to 282.0	-22.5 to 102.0	--	--	-27.7 to 282.0
Age category 12-18 years					
Baseline[b]					
n	3	12	4	5	24
Mean (SD)	423.30 (83.108)	493.50 (87.451)	513.20 (72.835)	460.00 (94.170)	481.03 (85.349)
Median	462.00	514.50	520.00	450.00	490.00
Min to Max	327.9 to 480.0	290.0 to 600.0	420.0 to 592.8	330.0 to 580.0	290.0 to 600.0
Change from Baseline[b] at End of Study					
n	3	8	4	5	20
Mean (SD)	36.83 (110.814)	50.25 (50.261)	3.05 (94.659)	34.24 (72.135)	34.80 (71.042)
Median	54.10	54.50	-36.90	27.00	51.00
Min to Max	-81.6 to 138.0	-41.0 to 121.0	-58.0 to 144.0	-40.0 to 123.0	-81.6 to 144.0

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.2002, Table 2.2003, Table 2.3002, Table 2.3003
Min=minimum; Max=maximum; 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.

2.7.3.3.3.2.　部分集団別の事後解析

2.7.3.3.3.2.1.　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）

事後解析として、AMB112529 試験における 6MWD のベースラインからの変化量について、3 つの年齢層別（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 14 歳以下及び 15 歳以上 18 歳未満）のサブグループ解析を行った。

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）。

表 2.7.3.3-40　AMB112529 試験における 6MWD のベースラインからの変化量
（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）（ITT 集団）

Walking Distance (metres)	8 to <12 Years (N=14)			12 to <15 Years (N=18)			≥ 15 Years (N=9)		
	Low Dose (N=7)	High Dose (N=7)	Total (N=14)	Low Dose (N=11)	High Dose (N=7)	Total (N=18)	Low Dose (N=3)	High Dose (N=6)	Total (N=9)
Baseline[a], n	7	7	14	11	7	18	3	6	9
Mean (SD)	367.14 (105.225)	341.90 (110.310)	354.52 (104.393)	453.54 (84.220)	475.40 (97.905)	462.04 (87.611)	576.00 (31.749)	404.20 (121.210)	461.47 (129.666)
Median	410.00	370.00	374.85	462.00	500.00	475.50	588.00	423.00	450.00
Min to Max	168.0 to 486.0	160.0 to 498.0	160.0 to 498.0	298.0 to 558.0	290.0 to 592.8	290.0 to 592.8	540.0 to 600.0	219.2 to 580.0	219.2 to 600.0
Change from Baseline									
Week 4, n	7	7	14	11	6	17	3	5	8
Mean (SD)	55.46 (88.890)	18.01 (34.340)	36.74 (67.591)	23.81 (53.128)	17.53 (86.461)	21.59 (64.107)	15.00 (65.795)	43.58 (99.318)	32.86 (84.216)
Median	46.50	-1.00	11.50	35.00	-4.50	0.00	30.00	40.00	35.00
Min to Max	-24.0 to 228.0	-10.0 to 85.2	-24.0 to 228.0	-68.0 to 83.9	-81.0 to 167.2	-81.0 to 167.2	-57.0 to 72.0	-60.0 to 200.0	-60.0 to 200.0
Week 8, n	7	6	13	10	7	17	3	5	8
Mean (SD)	60.91 (69.874)	38.65 (37.827)	50.64 (56.310)	3.03 (60.488)	27.67 (102.531)	13.18 (78.464)	6.67 (42.395)	50.60 (74.457)	34.13 (64.795)
Median	39.00	23.40	25.00	1.50	27.00	13.00	0.00	60.00	30.50
Min to Max	-9.1 to 192.0	-4.0 to 90.0	-9.1 to 192.0	-89.0 to 108.3	-104.0 to 212.9	-104.0 to 212.9	-32.0 to 52.0	-40.0 to 160.0	-40.0 to 160.0
Week 12, n	7	6	13	9	7	16	3	5	8
Mean (SD)	73.80 (80.363)	39.17 (38.494)	57.82 (64.571)	-3.11 (71.945)	44.23 (74.076)	17.60 (74.456)	24.00 (72.993)	36.12 (100.901)	31.58 (85.903)
Median	50.00	31.00	50.00	17.00	34.20	27.00	60.00	24.00	35.30
Min to Max	-7.5 to 222.0	-2.4 to 90.0	-7.5 to 222.0	-132.0 to 82.0	-42.0 to 182.4	-132.0 to 182.4	-60.0 to 72.0	-60.0 to 200.0	-60.0 to 200.0
Week 16, n	6	6	12	10	7	17	3	5	8
Mean (SD)	68.18 (92.737)	34.77 (57.610)	51.48 (75.646)	-1.82 (90.594)	30.64 (62.358)	11.55 (79.662)	11.00 (56.312)	46.54 (125.822)	33.21 (101.443)
Median	46.50	7.10	25.00	4.50	20.00	9.00	0.00	24.70	12.35
Min to Max	-45.4 to 222.0	-10.0 to 139.0	-45.4 to 222.0	-178.0 to 137.8	-46.0 to 136.7	-178.0 to 137.8	-39.0 to 72.0	-60.0 to 260.0	-60.0 to 260.0
Week 20, n	7	6	13	9	7	16	3	5	8
Mean (SD)	73.50 (104.816)	28.25 (42.494)	52.62 (82.443)	43.09 (84.670)	43.64 (77.742)	43.33 (79.001)	6.33 (85.594)	17.30 (98.498)	13.19 (87.575)
Median	75.00	10.00	60.00	38.00	33.00	33.60	-20.00	32.00	6.00
Min to Max	-61.0 to 238.0	-11.7 to 89.0	-61.0 to 238.0	-97.0 to 188.8	-42.0 to 205.3	-97.0 to 205.3	-63.0 to 102.0	-90.0 to 160.0	-90.0 to 160.0
Week 24[b], n	6	6	12	9	7	16	3	5	8
Mean (SD)	102.08 (113.922)	15.85 (31.419)	58.97 (91.520)	46.44 (93.988)	24.91 (43.283)	37.03 (74.715)	-12.67 (84.388)	40.60 (108.976)	20.63 (97.882)
Median	116.00	12.00	48.95	29.00	40.00	34.50	32.00	27.00	29.50
Min to Max	-92.0 to 258.0	-21.8 to 65.9	-92.0 to 258.0	-91.0 to 218.0	-32.0 to 91.0	-91.0 to 218.0	-110.0 to 40.0	-60.0 to 220.0	-110.0 to 220.0

Source: AMB112529 post-hoc analysis Table 13
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.

Jul 09 2020 10:35:18

2.7.3.3.3.2.2. 体重区分別

事後解析として、AMB112529 試験における 6MWD のベースラインからの変化量について、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）のサブグループ解析を行った。

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。

表 2.7.3.3-41　AMB112529 試験における 6MWD のベースラインからの変化量
（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）（ITT 集団）

Walking Distance (metres)	20 to < 35 kg (N=19)			35 to < 50 kg (N=12)			≥ 50 kg (N=10)		
	Low Dose (N=10)	High Dose (N=9)	Total (N=19)	Low Dose (N=7)	High Dose (N=5)	Total (N=12)	Low Dose (N=4)	High Dose (N=6)	Total (N=10)
Baseline[a], n	10	9	19	7	5	12	4	6	10
Mean (SD)	383.79 (98.437)	356.03 (109.477)	370.64 (101.855)	483.86 (110.028)	444.40 (150.419)	467.42 (123.466)	515.50 (45.946)	453.33 (85.797)	478.20 (76.313)
Median	415.25	379.70	410.00	518.00	500.00	509.00	525.50	438.00	482.00
Min to Max	168.0 to 486.0	160.0 to 498.0	160.0 to 498.0	300.0 to 600.0	219.2 to 592.8	219.2 to 600.0	453.0 to 558.0	330.0 to 580.0	330.0 to 580.0
Change from Baseline									
Week 4, n	10	8	18	7	4	11	4	6	10
Mean (SD)	46.11 (78.611)	26.66 (73.849)	37.47 (74.941)	35.43 (45.077)	6.75 (38.483)	25.00 (43.276)	-3.50 (70.297)	34.82 (91.390)	19.49 (81.724)
Median	20.25	10.00	10.00	40.00	-0.50	30.00	-11.00	15.50	13.00
Min to Max	-24.0 to 228.0	-81.0 to 167.2	-81.0 to 228.0	-39.0 to 78.0	-32.0 to 60.0	-39.0 to 78.0	-68.0 to 76.0	-60.0 to 200.0	-68.0 to 200.0
Week 8, n	10	8	18	6	4	10	4	6	10
Mean (SD)	46.57 (75.848)	62.60 (74.519)	53.69 (73.481)	21.50 (36.237)	-25.55 (60.527)	2.68 (50.408)	-29.50 (43.715)	46.67 (67.289)	16.20 (68.553)
Median	42.25	53.05	42.50	33.00	-19.10	13.50	-21.00	43.50	11.00
Min to Max	-58.0 to 192.0	-35.0 to 212.9	-58.0 to 212.9	-41.0 to 52.0	-104.0 to 40.0	-104.0 to 52.0	-89.0 to 13.0	-40.0 to 160.0	-89.0 to 160.0
Week 12, n	9	8	17	6	4	10	4	6	10
Mean (SD)	36.84 (102.185)	42.80 (73.051)	39.65 (86.977)	52.33 (28.317)	31.30 (21.384)	43.92 (26.756)	-21.25 (65.204)	42.93 (91.779)	17.26 (84.826)
Median	45.00	30.50	45.00	63.00	27.10	47.10	-13.00	35.30	29.00
Min to Max	-132.0 to 222.0	-42.0 to 182.4	-132.0 to 222.0	17.0 to 82.0	11.0 to 60.0	11.0 to 82.0	-93.0 to 34.0	-60.0 to 200.0	-93.0 to 200.0
Week 16, n	9	8	17	6	4	10	4	6	10
Mean (SD)	33.77 (119.781)	37.54 (69.032)	35.54 (96.242)	35.17 (41.214)	8.20 (15.821)	24.38 (34.943)	-22.75 (53.144)	53.78 (113.928)	23.17 (98.561)
Median	30.00	7.10	20.00	31.50	10.00	10.00	-15.00	31.35	16.85
Min to Max	-178.0 to 222.0	-46.0 to 139.0	-178.0 to 222.0	-6.0 to 82.0	-10.0 to 22.8	-10.0 to 82.0	-90.0 to 29.0	-60.0 to 260.0	-90.0 to 260.0
Week 20, n	9	8	17	6	4	10	4	6	10
Mean (SD)	76.81 (99.514)	41.73 (79.102)	60.30 (89.526)	54.33 (72.179)	21.55 (16.351)	41.22 (57.185)	-24.00 (68.751)	23.58 (89.434)	4.55 (81.381)
Median	60.00	10.00	60.00	51.50	26.50	26.50	-27.00	38.25	20.50
Min to Max	-61.0 to 238.0	-42.0 to 205.3	-61.0 to 238.0	-20.0 to 144.0	-1.0 to 34.2	-20.0 to 144.0	-97.0 to 55.0	-90.0 to 160.0	-97.0 to 160.0
Week 24[b], n	8	8	16	6	4	10	4	6	10
Mean (SD)	94.81 (113.219)	22.01 (40.383)	58.41 (90.312)	58.00 (71.847)	11.85 (36.782)	39.54 (62.343)	-28.50 (84.335)	41.50 (97.496)	13.50 (94.648)
Median	88.50	16.00	46.00	36.00	17.50	36.00	-31.00	36.50	28.00
Min to Max	-92.0 to 258.0	-23.0 to 91.0	-92.0 to 258.0	-15.0 to 162.0	-32.0 to 44.4	-32.0 to 162.0	-110.0 to 58.0	-60.0 to 220.0	-110.0 to 220.0

Source: AMB112529 post-hoc analysis Table 12
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.

Jul 09 2020 10:35:18

2.7.3.3.4. 日本人における有効性

AMB112529 試験では日本の 3 施設で合計 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、試験を完了した。これらの 5 例の日本人被験者の結果は、両試験の結果を併せて以下に記載する。なお、日本人被験者は少数であるため、被験者ごとの結果を主として提示する。

2.7.3.3.4.1. 治験薬の曝露及び遵守状況

日本人集団では、両試験を通じたアンブリセンタンの投与日数は 1540～2106 日であり、最長は 5 年を超えていた（表 2.7.3.3-42）。治験薬の服薬状況は、1 例の被験者で AMB114588 試験の開始から 36 週後及び最終評価時に服薬率が 80%未満であったのを除き、すべての被験者でいずれの来院時でも良好であった。

AMB112529 試験ではすべての日本人被験者が低用量群に割り付けられたため、ベースライン時の体重が 35 kg 未満であった 3 例は 2.5 mg を、35 kg 以上であった 2 例は 5 mg を、試験期間を通して投与した（表 2.7.3.3-42）。AMB114588 試験では、すべての被験者が先行した AMB112529 試験と同じ用量のアンブリセンタンで試験を開始し、試験中に 1 回又は 2 回増量した。アンブリセンタンを減量した被験者はいなかった。被験者ごとの両試験を通じた最高用量及び最終用量は、3 例が 5 mg、1 例が 7.5 mg、残りの 1 例が 10 mg であった。

表 2.7.3.3-42 アンブリセンタンの曝露状況及び用量の推移（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects [redacted]	[redacted][b]	[redacted][c]	[redacted]	[redacted]	Japanese Total (N=5)
Duration of Exposure (Days)[a]	1574	1540	2103	2106	1664	1797.4 (283.98)
Study AMB112529						
Initial Dose	5.0	5.0	2.5	2.5	2.5	-
Final Dose	5.0	5.0	2.5	2.5	2.5	-
Study AMB114588						
Dose at start of the study	5.0	5.0	2.5	2.5	2.5	-
Highest Dose	10.0	5.0	5.0	7.5	5.0	-
Final Dose	10.0	5.0	5.0	7.5	5.0	-

Source: AMB114588 CSR (Interim) Listing 3.1, Table 3.1001
Note: The data in Japanese Total are presented as mean (standard deviation).
a. For each subject, exposure (days) = date of last dose of study drug - first dose date in Study AMB112529 + 1 day.
b. In this subject, the study treatment was interrupted from Day 1121 to Day 1152 for the following reason: “The subject had forgot taking IP”.
c. The study in this subject was discontinued at Day 2103 “at the investigator’s discretion: Treatment Strengthen”.

2.7.3.3.4.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

日本人被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-43 に示す。日本人集団は、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 の被験者が多く、全体集団での結果（表 2.7.3.3-7、表 2.7.3.3-8、表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-10）と同様の傾向がみられた。ベースライン時の年齢が [redacted] 歳であった被験者も組

み入れられており、日本人集団が特定の年齢層（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）及び体重区分（20 kg 以上 35 kg 未満、35 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）に偏ることはなかった。

ベースライン時の WHO 機能分類は日本人集団では全例がクラス II であり、全体集団（クラス II が 78%、クラス III が 22%）との間にわずかな違いがみられたものの、PAH 罹病期間や 6MWD の平均値はおおむね同程度であり、ベースラインの疾患特性に日本人集団と全体集団との間で明らかな差はなかった。

表 2.7.3.3-43　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects					Japanese Total (N=5)
Age (yrs)[a]						11.8 (2.17)
Sex						Female: 3 (60)
Child bearing potential (females only) at start of study treatment in AMB112529 and at entry to AMB114588	-	Potentially able to bear children	Pre-menarcheal	-	Pre-menarcheal	Pre-menarcheal: 2 (67) Potentially able to bear children: 1 (33)
Weight (kg)						
At start of study treatment in AMB112529	53	45.9	20.9	32	33	36.96 (12.604)
At entry to AMB114588	58.1	48.5	25.2	35.5	33	40.06 (13.116)
Aetiology of PAH randomised strata	Idiopathic PAH	Persistent PAH despite surgical repair	Idiopathic PAH	Idiopathic PAH	Secondary to connective tissue disease	Idiopathic: 3 (60)
Duration of PAH (days) [a]	449	4189	45	17	1288	449 (17, 4189)
WHO Functional Class						
At start of study treatment in AMB112529	Class II	Class II	Class II	Class II	Class II	Class II: 5 (100)
At entry to AMB114588	Class III	Class II	Class II	Class II	Class II	Class II: 4 (80) Class III 1 (20)
6 Minute Walk Distance (m)	453	518	360	462	327.9	424.18 (78.186)

Source: AMB112529 CSR Listing 1.4, Listing 1.5, Listing 1.6, Listing 2.1, Listing 3.18, Table 1.5001, AMB114588 CSR (Interim) Listing 1.3, Listing 2.6, Listing 3.18, Table 15.001
Note: The data in Japanese Total are presented as median (min, max) for duration of PAH; mean (standard deviation) for the other continuous variables; and n (%) for categorical variables.
a. At start of study treatment in Study AMB112529

2.7.3.3.4.3.　PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）

AMB112529 試験に組み入れられた日本人被験者 5 例のうち、1 例は PAH 治療薬未投与のまま本試験に組み入れられており、ベースライン時に PAH 治療薬を投与されていた被験者は 4 例であった。この 4 例の AMB112529 試験におけるベースライン時までの PAH 治療薬の投与状況を表 2.7.3.3-44 に示す。投与されていた PAH 治療薬は経口プロスタノイド（ベラプロスト）又は PDE5 阻害薬（シルデナフィル、タダラフィル）であった。これらの PAH 治療薬の投与開始から AMB112529 試験のベースライン時までの投与期間は、期間が最も短い被験者で 42 日（タダラフィル 20 mg）であり、残りの 3 例では約 3～6 ヵ月間（13～25 週

間）あるいは 1 年以上であった。これらの PAH 治療薬は治験実施計画書に従い、AMB112529 試験期間中は用量を変更せずに投与継続された。

表 2.7.3.3-44　AMB112529 試験におけるベースライン時までの PAH 治療薬の投与状況（日本人集団）

Subject ID	PAH 治療薬使用状況			
	一般名	一日投与量	アンブリセンタン投与開始日までの投与期間 [a]	AMB112529 試験終了時の投与状況
[redacted]	シルデナフィル	60 mg	—[b]	—[c]
	ベラプロスト	120 µg	—[b]	継続中
	タダラフィル	40 mg	89 日	継続中
[redacted]	ベラプロスト	120 µg	603 日	継続中 [d]
	シルデナフィル	60 mg	137 日	継続中
[redacted]	ベラプロスト	20 µg	48 日	継続中
	タダラフィル	20 mg	42 日	継続中
[redacted]	ベラプロスト	60 µg	176 日	継続中
	シルデナフィル	60 mg	168 日	継続中

Source: AMB112529 CSR Listing 1.1, Listing 1.9
a. [redacted] 番、[redacted] 番、[redacted] 番はスクリーニング来院日の翌日、[redacted] 番はスクリーニング来院日にアンブリセンタン投与が開始された。
b. PAH 治療薬の投与開始日の日付のデータがないため未算出であるが、ベースライン時までに約 1 年間以上使用していたことを確認した。
c. スクリーニング来院前（Day -90）に投与終了
d. AMB112529 試験中に同成分の薬剤（ドルナーからプロサイリン）に変更された。

なお、ベラプロスト、タダラフィル及びシルデナフィルは、以下に示すように投与後速やか（前者 2 剤は投与 4 週時、後者は投与 12 週時）に治療効果を発揮し、その効果が持続すると報告されている。AMB112529 試験の日本人被験者における PAH 治療薬のベースライン時までの投与期間はそれよりも長かったことから、AMB112529 試験でアンブリセンタン以外の PAH 治療薬の併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。

ベラプロスト

成人 PAH 患者を対象として、ベラプロストの有効性を評価した第 II 相試験（100PHS01 試験）では、6MWD の平均値は投与 4 週時まで増加し、それ以降 12 週時まで維持されていた[ベラサス LA 錠 60µg 公開資料概要, 2007]。また、BNP も同様に、ベースラインからの平均変化量は投与 3 週時に大きく低下し、それ以降ベースラインよりも低値で推移した[ベラサス LA 錠 60µg 公開資料概要, 2007]。

タダラフィル

未治療の成人 PAH 患者を対象として、アンブリセンタン及びタダラフィルによる初期併用療法の有効性を評価した第 III/IV 相試験（AMB112565 試験）では、対照群としたタダラフィル単独療法群において 6MWD の平均値が投与 4 週時に増加し、それ以降 24 週時まで維持された。同様に、NT-proBNP 濃度の幾何平均値は投与 4 週時に大きく低下し、それ以降投与 24 週時まで維持された。

シルデナフィル

成人 PAH 患者を対象として、シルデナフィルの有効性を評価した第 III 相試験（A1481140 試験及びその長期継続試験である A1481142 試験）では、6MWD におけるベースラインからの平均変化量は、シルデナフィル 40 mg 群及び 80 mg 群において投与 12 週時までに改善がみられ、それ以降、観察期間（最長 4 年間）を通して維持された[レバチオ錠 20 mg 公開資料概要, 2008]。

2.7.3.3.4.4. 有効性の結果

2.7.3.3.4.4.1. 6 分間歩行距離

6MWD は、AMB112529 試験の投与 24 週時に 5 例中 3 例の被験者でベースラインからの改善がみられ、2 例では明らかな変化がみられなかった（表 2.7.3.3-45）。AMB114588 試験移行後は、1 例で 6MWD がベースラインよりも減少したが、4 例では増加がみられた。

日本人集団全体では、AMB112529 試験の投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの平均変化量に増加が認められ、この増加は AMB114588 試験を通して維持された（表 2.7.3.3-45）。

日本人集団における 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（表 2.7.3.3-45）は、全体集団（表 2.7.3.3-15）とおおむね同程度であった。

表 2.7.3.3-45 6MWD のベースラインからの変化量及び変化率（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects					Japanese Total (N=5)
Age (yrs)						
Weight (kg)	53	45.9	20.9	32	33	
6MWD (m)						
Baseline	453	518	360	462	327.9	424.18 (78.186)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	29	-15	102	-2	218	66.40 (96.116)
After entry to Study AMB114588						
Month 6 [a]	57	30	60	-39	162.3	54.06 (72.455)
Month 12 [a]	101	17	26	-78	162.1	45.62 (90.995)
End of Study	89	72	55.5	-81.6	54.1	37.80 (68.239)
Percentage Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	6.4	-2.9	28.33	-0.43	66.48	19.576 (28.9639)
After entry to Study AMB114588						
Month 6 [a]	12.58	5.79	16.67	-8.44	49.5	15.220 (21.4063)
Month 12 [a]	22.3	3.28	7.22	-16.9	49.44	13.072 (24.6731)
End of Study	19.65	13.9	15.42	-17.7	16.5	9.562 (15.3629)

Source: AMB112529 CSR Listing 2.1, Listing 3.18, Table 2.1001, Table 2.2001, Table 2.3001, AMB114588 CSR (Interim) Listing 2.2, Table 2.3001, Table 2.4001
Note: The data in Japanese Total are presented as mean (standard deviation).
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
Note: The timepoint of Week 24 in Study AMB112529 was the same to that of Entry Visit in Study AMB114588.
a. From entry to the extension study.

2.7.3.3.4.4.2. PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間

AMB112529 試験中に、5 例中 1 例の被験者で投与 55 日目に最初の PAH の臨床的な増悪が認められた。報告されたイベントは「WHO 機能分類の悪化」及び「PAH に関連する悪化（右心不全の臨床兆候又は症状）」であった。AMB114588 試験中には、3 例に PAH の臨床的な増悪が認められた。各被験者における最初の発現までの時間は早い順に、AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始から 314 日目、317 日及び 335 日であり、報告されたイベントは、前者 2 例が「他の PAH 治療薬の追加」、最後の 1 例が「PAH に関連する悪化（右心不全の臨床兆候又は症状）」であった。この最後の 1 例は AMB112529 試験で投与 55 日目に最初のイベントが報告された被験者と同一被験者であったため、AMB112529 試験と AMB114588 試験の両試験を通して PAH の臨床的な増悪を認めた日本人被験者は 5 例中 3 例であった。

日本人集団全体において PAH の臨床的な増悪を認めるまでの平均時間は、AMB112529 試験で 55.0 日、AMB114588 試験で 322.0 日であり（表 2.7.3.3-46）、全体集団での結果（表 2.7.3.3-19）と比べて明らかな差は認められなかった。

なお、日本人集団には両試験を通して死亡例がいなかったため、あらゆる原因による死亡までの時間は算出されなかった。

表 2.7.3.3-46 PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間（日本人集団、ITT 集団）

	Study AMB112529			Study AMB114588				
	Ambrisentan Dose Group[a]			Ambrisentan Dose Group[b]				
	Low Dose (N=5)	High Dose (N=0)	Japanese Total (N=5)	2.5 mg (N=3)	5 mg (N=2)	7.5 mg (N=0)	10 mg (N=0)	Japanese Total (N=5)
Time to first clinical worsening of PAH (days)[c]								
n	1	0	1	2	1	0	0	3
Mean (SD)	55.0 (-)	-	55.0 (-)	315.5 (2.12)	335.0 (-)	-	-	322.0 (11.36)
Median	55.0	-	55.0	315.5	335.0	-	-	317.0
Min to Max	55	-	55	314 to 317	335	-	-	314 to 335

Source: AMB112529 CSR Table 2.6001, AMB114588 CSR (Interim) Table 2.7001
Min=minimum; Max=maximum; SD=standard deviation
a. 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).
b. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
c. In the Study AMB114588, time to worsening was calculated from Study AMB112529 Baseline which was the last assessment recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529.

2.7.3.3.4.4.3. WHO 機能分類

WHO 機能分類は、ベースライン時にすべての被験者でクラス II であった（表 2.7.3.3-47）。AMB112529 試験の投与 24 週時に 5 例中 4 例はベースラインから変化がみられず、1 例は悪化した（ただし、AMB114588 試験開始から 12 ヵ月後にベースラインと同じクラスまで回復）。AMB114588 試験の最終評価時には、4 例がベースラインから変化がみられず、1 例は改善した。

WHO 機能分類のベースラインからの変化は、日本人集団（表 2.7.3.3-47）と全体集団（表 2.7.3.3-21 及び表 2.7.3.3-22）で同様であった。

表 2.7.3.3-47　　WHO 機能分類のベースラインからの変化（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects					WHO category	Japanese Total (N=5)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	
Age (yrs)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
Weight (kg)	53	45.9	20.9	32	33		
WHO functional class							
Baseline	II	II	II	II	II	Change from Baseline	-
Week 24 in Study AMB112529	III	II	II	II	II	Improved	0
						No change	4 (80)
						Deteriorated	1 (20)
After entry to Study AMB114588							
Month 6 [a]	III	II	II	II	II	Improved	0
						No change	4 (80)
						Deteriorated	1 (20)
Month 12 [a]	II	II	II	II	II	Improved	0
						No change	5 (100)
						Deteriorated	0
End of Study	II	II	II	II	I	Improved	1 (20)
						No change	4 (80)
						Deteriorated	0

Source: AMB112529 CSR Listing 2.3, Listing 3.18, Table 2.11001, AMB 114588 CSR (Interim) Listing 2.6, Table 2.14001
Note: The data in Japanese Total are presented as n (%).
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
a. From entry to the extension study.

2.7.3.3.4.4.4.　　脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント濃度

日本人集団では、5 例中 4 例でベースラインの NT-proBNP 濃度が 1200 ng/L 未満であった（表 2.7.3.3-48）。AMB112529 試験の投与 24 週時に測定した 4 例中 1 例で NT-proBNP 濃度のベースラインからの低下が認められたが、3 例は臨床的に意味のある大きな変化がみられなかった。AMB114588 試験の最終評価時には 5 例中 1 例に NT-proBNP 濃度の低下がみられ、3 例には臨床的に意味のある大きな変化はみられなかったが、残りの 1 例には上昇が認められた。

日本人集団全体では、NT-proBNP 濃度の変化率は AMB112529 試験の投与 24 週時にはわずかでありベースラインからの変化がみられなかったが、AMB114588 試験の最終評価時には数値上の上昇がみられ（表 2.7.3.3-48）、全体集団での結果（表 2.7.3.3-23 及び表 2.7.3.3-24）と一致しなかった。

しかしながら、AMB112529 試験の投与 24 週時及び AMB114588 試験の最終評価時に事後解析で評価した 1200 ng/L を超えた日本人被験者はいなかった（表 2.7.3.3-48）。

表 2.7.3.3-48　　NT-proBNP 濃度の測定値及びベースラインからの変化（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects					Japanese Total (N=5)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Age (yrs)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Weight (kg)	53	45.9	20.9	32	33	
NT-proBNP (ng/L)						
Baseline	48.0	36.0	1234.0	22.0	43.0	72.60 (1.612)
Week 24 in Study AMB112529	42.0	31.0	835.0	-	97.0	101.34 (1.486)

Subject ID	Japanese Individual Subjects					Japanese Total (N=5)
After entry to Study AMB114588						
Month 6 [a]	305.0	26.0	379.0	-	34.0	100.54 (1.414)
Month 12 [a]	89.0	69.0	273.0	-	126.0	120.56 (0.598)
End of study	1117.0	62.0	186.0	6.5	93.0	95.12 (1.864)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	-6.0	-5.0	-399.0	-	54.0	-
After entry to Study AMB114588						
Month 6 [a]	257.0	-10.0	-855.0	-	-9.0	-
Month 12 [a]	41.0	33.0	-961.0	-	83.0	-
End of study	1069.0	26.0	-1048.0	-15.5	50.0	-
Ratio to Baseline (%)[b]						
Week 24 in Study AMB112529	-	-	-	-	-	3.56 (0.532)
After entry to Study AMB114588						
Month 6 [a]	-	-	-	-	-	2.75 (1.287)
Month 12 [a]	-	-	-	-	-	23.20 (1.164)
End of Study	-	-	-	-	-	31.01 (1.968)

Source: AMB112529 CSR Listing 2.4, Listing 3.18, Table 2.12001, Table 2.13001, AMB114588 CSR (Interim) Listing 2.7, Table 2.15001, Table 2.16001
Note: The data in Japanese Total are presented as geometric mean (standard deviation [logs]).
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
a. From entry to the extension study.
b. Ratio to baseline was expressed as percentage change from baseline.

2.7.3.3.4.4.5. 心エコー検査による予後因子

日本人集団では、ベースライン時に 5 例中 4 例の被験者は心膜液貯留がみられず、1 例は微量な貯留が認められたのみであった。心膜液の状態は、1 例で AMB112529 試験の投与 24 週時に改善（微量→なしへ変化）がみられ、AMB114588 試験の最終評価時まで持続した。他の 1 例は投与 24 週時に悪化（なし→微量へ変化）がみられたものの、AMB114588 試験の最終評価時にはベースライン時の状態に戻っていた。残りの 3 例は両試験を通して心膜液貯留が認められなかった。

右室圧はベースライン時に 41～95 mmHg であった（表 2.7.3.3-49）。AMB112529 試験の投与 24 週時に 1 例で上昇がみられ、AMB114588 試験の最終評価時まで持続した。残りの 4 例は両試験を通して低下が認められた。右室圧を除く各パラメータは、ベースライン時に mRAP が 5 mmHg、TAPSE が 1.7～2.1 cm、収縮期左室扁平指数が 0.60～2.1、拡張期左室扁平指数が 0.70～1.63、三尖弁逆流ジェット速度は 2.86～4.70 m/s であった。これらのパラメータのベースラインからの変化量には被験者間でばらつきがみられ、AMB112529 試験の投与 24 週時及び AMB114588 試験の最終評価時に一定の傾向は認められなかった。

日本人集団全体では、右室圧のベースラインからの平均値に AMB112529 試験の投与 24 週時点でわずかな低下がみられ、AMB114588 試験の最終評価時までおおむね同程度で持続した（表 2.7.3.3-49）。右室圧を除くパラメータには、AMB112529 試験の投与 24 週時及び AMB114588 試験の最終評価時に明らかなベースラインからの変化はみられなかった。

心エコーパラメータに関する日本人集団の結果（表 2.7.3.3-49）は、全体集団でみられた結果（2.7.3.3.2.5.）とおおむね一致していた。

表 2.7.3.3-49　　右室圧のベースラインからの変化量（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects					Japanese Total (N=5)
Age (yrs)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Weight (kg)	53	45.9	20.9	32	33	
Right ventricular pressure (mmHg)						
Baseline	43	57	95	66	41	60.4 (21.90)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	12	-12	-2	-	-9	-2.8 (10.69)
After entry to Study AMB114588						
Month 6 [a]	58	-14	-38	-6	-9	-1.8 (35.72)
Month 12 [a]	66	-20	-32	-15	-2	-0.6 (38.75)
End of study	54	-8	-26	-12	-18	-2.0 (32.03)

Source: AMB112529 CSR Listing 2.5, Listing 3.18, Table 2.14001, Table 2.15001, AMB114588 CSR (Interim) Listing 2.8, Table 2.17001, Table 2.18001
Note: The data in Japanese Total are presented as mean (standard deviation).
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
a. From entry to the extension study.

2.7.3.3.4.4.6.　　心肺血行動態

全体集団の結果に記載したように（2.7.3.3.2.6.）、ベースライン後に心肺血行動態を評価されたのは日本人被験者の 5 例のみであり、AMB112529 試験の投与 24 週時に 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改善傾向が認められた。AMB114588 試験中に評価データがある被験者は 2 例のみであった。

被験者別にみると、mPAP はベースライン時に 25～70 mmHg であった（表 2.7.3.3-50）。AMB112529 試験の投与 24 週時には 3 例に低下、2 例に上昇傾向がみられ、AMB114588 試験の最終評価時には 2 例中 2 例に低下が認められた。ベースラインの PVR 及び CI はそれぞれ 4.5～23 mmHg/L/min、2.7～4 L/min/m^2 であり、いずれも AMB112529 試験の投与 24 週時にすべての被験者でベースラインからの改善傾向がみられ、その傾向は AMB114588 試験の最終評価時まで維持された。更に、事後解析した PVRI はベースライン時に 3.26～20.99 mmHg/L/min/m^2 であり、AMB112529 試験の投与 24 週時にすべての被験者でベースラインからの低下がみられ、その傾向は AMB114588 試験の最終評価時まで維持された。

表 2.7.3.3-50　　心肺血行動態パラメータのベースラインからの変化量（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects					Japanese Total (N=5)
Age (yrs)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Weight (kg)	53	45.9	20.9	32	33	
Heart rate (bpm)						
Baseline	105	91	92	70	97	91.0 (12.98)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	-15	15	4	22	0	5.2 (14.27)
End of study in Study AMB114588	-	-	-5	10	-	-
Mean arterial blood pressure (mmHg)						
Baseline	78	66	91	78	75	77.6 (8.96)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	-3	8	-9	12	2	2.0 (8.40)
End of study in Study AMB114588	-	-	-11	-9	-	-

Subject ID	Japanese Individual Subjects					Japanese Total (N=5)
Mean pulmonary arterial pressure (mmHg)						
Baseline	49	32	70	61	25	47.4 (18.96)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	-12	4	1	-1	-3	-2.2 (6.06)
End of study in Study AMB114588	-	-	-8	-12	-	-
Mean right atrial pressure (mmHg)						
Baseline	2	4	4	6	2	3.6 (1.67)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	-1	3	2	-2	5	1.4 (2.88)
End of study in Study AMB114588	-	-	6	2	-	-
Left ventricular end diastolic or pulmonary capillary wedge pressure (mmHg)						
Baseline	7	10	7	8	4	7.2 (2.17)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	0	-2	3	-1	5	1.0 (2.92)
End of study in Study AMB114588	-	-	6.5	5.5	-	-
Pulmonary vascular resistance (mmHg/L/min)						
Baseline	6.8	4.5	18.5	23	6.6	11.88 (8.301)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	-2.8	-0.9	-5.2	-5.5	-2.9	-3.46 (1.903)
End of study in Study AMB114588	-	-	-9.4	-15	-	-
Cardiac output (L/min)						
Baseline	6.2	4.9	3.4	3.3	3.6	4.28 (1.252)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	1.4	2.8	1.2	0.6	0.6	1.32 (0.901)
End of study in Study AMB114588	-	-	3.1	3.7	-	-
Cardiac index (calculated value; L/min/m^2)						
Baseline	4	3.5	3.7	2.7	3.2	3.42 (0.497)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	0.7	2	1.1	0.3	0.6	0.94 (0.658)
End of study in Study AMB114588	-	-	1.7	1.9	-	-
Arterial oxygen saturation (%)						
Baseline	97	97	92	95	95	95.2 (2.05)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	-1	0	-1	-1	2	-0.2 (1.30)
End of study in Study AMB114588	-	-	5	0	-	-
Mixed venous oxygen saturation (%)						
Baseline	77	77	73	72	72	74.2 (2.59)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	0	2	-2	1	5	1.2 (2.59)
End of study in Study AMB114588	-	-	14	5	-	-
Pulmonary Vascular Resistance Index (mmHg/L/min/m^2) (Post-hoc analysis)						
Baseline	4.46	3.26	20.99	19.22	6.06	10.799 (8.5777)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	-1.97	-0.70	-6.89	-5.68	-2.70	-3.589 (2.5998)
End of study in Study AMB114588	-	-	-13.23	-13.86	-	

Source: AMB112529 CSR Listing 2.6, Listing 3.18, Table 2.16001, Table 2.17001, AMB114588 CSR (Interim) Listing 2.9, AMB112529 post-hoc analysis Table 10, Table 11, Listing 4, AMB114588 post-hoc analysis Listing 4
Note: The data in Japanese Total are presented as mean (standard deviation).
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.

2.7.3.3.4.4.7. 他の PAH 治療薬の追加

AMB114588 試験中に、他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）を追加した日本人被験者は 5 例中 4 例であり、「臨床症状の悪化」の理由に該当したのは 1 例、「治療の薬効が不十分」の理由に該当したのは 2 例であった（表 2.7.3.3-51）。このうち、1 例の被験者は試験期間中の異なる来院時に複数の新規治療薬が追加されたため、両方の理由で記録

された。他の 2 例が該当した理由は、「その他」又は「治療の薬効と関連のない変更」であった。

日本人集団において他の PAH 治療薬を追加するまでの平均時間（表 2.7.3.3-51）は、全体集団（表 2.7.3.3-34）と比較しておおむね同程度であった。

表 2.7.3.3-51　AMB114588 試験において他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）を追加するまでの時間（日本人集団、ITT 集団）

Time to addition (days)[b]	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=3)	5 mg (N=2)	7.5 mg (N=0)	10 mg (N=0)	Total (N=5)
Due to deterioration of clinical condition					
n	1	0	0	0	1
Mean (SD)	510.0 (-)	-	-	-	510.0 (-)
Median	510.0	-	-	-	510.0
Min to Max	510	-	-	-	510
Due to lack of beneficial effect with previous therapy					
n	2	0	0	0	2
Mean (SD)	315.5 (2.12)	-	-	-	315.5 (2.12)
Median	315.5	-	-	-	315.5
Min to Max	314 to 317	-	-	-	314 to 317
Overall[c]					
n	3	1	0	0	4
Mean (SD)	657.3 (645.55)	175.0 (-)	-	-	536.8 (579.64)
Median	314.0	175.0	-	-	285.0
Min to Max	256 to 1402	175	-	-	175 to 1402

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.9001
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Time to addition of targeted PAH therapeutic agents was from Study AMB112529 Baseline which was the last value recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529. This table was only for addition of therapeutic agents in Study AMB114588.
c. Also includes PAH therapeutic agents (prostanoids, PDE-5 inhibitors) started for other reasons i.e. 'Other', 'Electively'.

2.7.3.3.4.4.8.　アンブリセンタン又は他の PAH 治療薬の投与量変更

AMB114588 試験では、5 例中 1 例の日本人被験者で AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始から 510 日目に臨床症状の悪化によって他の PAH 治療薬（プロスタノイド）の投与量変更が必要となった。

2.7.3.3.4.4.9.　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）

身体機能要約スコアは AMB112529 試験の投与 24 週時及び AMB114588 試験の最終評価時に、ベースラインが低かった 1 例で改善、高かった 4 例で悪化する傾向がみられた（表 2.7.3.3-52）。心理社会学的要約スコアは AMB112529 試験の投与 24 週時には 1 例で変化がみられず、3 例で悪化し、AMB114588 試験の最終評価時には 1 例で改善し、2 例で変化がみられず、2 例で悪化した。

日本人集団全体では、AMB112529 試験の投与 24 週時及び AMB114588 試験の最終評価時に身体機能要約スコアに悪化傾向が認められ、心理社会的要約スコアはベースラインからほとんど変化しなかった（表 2.7.3.3-52）。

表 2.7.3.3-52　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（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects					Japanese Total (N=5)
Age (yrs)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Weight (kg)	53	45.9	20.9	32	33	
Physical Health Summary						
Baseline	9.56	44.71	49.26	32.45	49.26	37.048 (16.8353)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	5.45	-16.13	-22.7	3.4	-	-7.495 (14.0479)
After entry to Study AMB114588						
Month 6 [a]	25.15	-19.54	-23.62	6.13	4.55	-1.466 (20.1232)
Month 12 [a]	25.15	-13.41	-21.8	-2.94	-44.93	-11.586 (25.7088)
End of study	19.95	-19.54	-17.03	-5.67	-2.26	-4.910 (15.7047)
Psychosocial Summary						
Baseline	46.24	48.91	51.59	48.91	54.26	49.982 (3.0491)
Change from Baseline						
Week 24 in Study AMB112529	-8.92	0	-2.68	-6.24	-	-4.40 (3.9209)
After entry to Study AMB114588						
Month 6 [a]	-6.25	0	0	2.68	5.35	0.356 (4.3079)
Month 12 [a]	-8.92	-6.24	-5.35	-5.35	-29.41	-11.054 (10.3651)
End of study	-11.59	0	10.69	0	-8.02	-1.784 (8.6170)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Listing 2.11, Table 2.22001, Table 2.23001
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
a. From entry to the extension study.

2.7.3.3.4.4.10.　PAH 症状による学校の欠席日数

AMB112529 試験のベースライン時点で、過去 1 ヵ月間に PAH の症状のために学校を 1 日以上欠席した日本人被験者は 3 例であった。PAH の症状による欠席日数は 94 日中 51 日（54%）であった。AMB112529 試験の投与 24 週時では、PAH の症状のために学校を 1 日以上欠席した日本人被験者はベースラインと同じく 3 例であり、PAH の症状による欠席日の割合はベースラインと比較して低かった［35%（78 日中 27 日）］。AMB114588 試験の最終評価時には、PAH の症状のために学校を 1 日以上欠席した日本人被験者はいなかった。

これらの結果から、日本人集団における PAH の症状による欠席日数にはベースラインから改善がみられており、これは全体集団での結果（2.7.3.3.2.10.）とおおむね同様であった。

2.7.3.3.4.5.　日本人被験者における結果のまとめ

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 試験のデータカットオフ時点までに 1 例が治験責任（分担）医師の判断により治験を中止したが、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。

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 濃度は日本人集団でわずかな増加傾向が認められ、全体集団での結果と一致しなかった。しかしながら、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は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、日本人被験者のみで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。

以上から、被験者数は限られているものの、日本人被験者での長期にわたるアンブリセンタン投与の結果より、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。

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1. AMB112529 試験及び AMB114588 試験

小児 PAH 患者を対象とした AMB112529 試験及び AMB114588 試験で用いたアンブリセンタンの用量は、成人の用量に基づき体重区分別に設定した（2.7.3.1.4.1.）。AMB112529 試験及び AMB114588 試験の結果から、8 歳以上 18 歳未満の被験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同様であることが示された。成人では、アンブリセンタンによる治療により身体機能の評価［6MWD、MOS Short Form 36 Health Survey（SF-36）の身体機能要約スコア］、重要な衰弱症状の評価（ボルグ呼吸困難指数、WHO 機能分類、SF-36）及び PAH の臨床的な増悪までの時間において臨床的に意義のある改善が示され、更に長期間にわたり有益な効果が維持することが示されている（1.13.1.3.）。

8 歳以上 18 歳未満の小児では、特発性 PAH 及びその他の PAH 等の幅広い集団でアンブリセンタンの有効性が示された。AMB112529 試験では、6MWD 及び WHO 機能分類の変化から 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。6MWD の事後解析の結果では、小児被験者の大半で 20 m 以上の改善が示された。PAH の臨床的な増悪が認められた被験者数は低用量群及び高用量群ともに少数であった。また、これらの有効性の結果は、24 週間の試験期間にわたり 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。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 週間の試験期間にわたりおおむね安定していた。

更に、長期継続試験である AMB114588 試験では、AMB112529 試験の 24 週時にみられた有益な効果が維持された。継続試験期間にわたり、6MWD 及び WHO 機能分類の変化から運動耐容能及び臨床症状の改善が持続し、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、学校の欠席日数はすべての用量群でベースラインから変化なし又は改善していることが示された。

成人の有効性を小児被験者（8 歳以上 18 歳未満）に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。AMB112529 試験での小児被験者数は限られているものの、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貫性が認められると考えられた。

AMB112529 試験では 41 例の被験者のうち 37 例が 24 週間の投与期を完了し、38 例が AMB114588 試験に移行した。全被験者でのアンブリセンタンの AMB112529 試験開始時点からの投与期間の中央値（範囲）は 1263（100～2346）日であった。最も多く発現した有害事象は AMB112529 試験では頭痛、AMB114588 試験では上気道感染であり、有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。AMB112529 試験及び AMB114588 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 患者を対象に実施した臨床試験から得られた安全性プロファイルとおおむね同様であり、臨床的に問題となるような安全性の新たな懸念は認められなかった（2.7.4.）。

2.7.3.4.1.1. 投与量の増量による効果

成人の臨床評価では、アンブリセンタンの用量反応性をより明確に検討するために第 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）を実施し、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。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ことも目的として被験者を高用量群又は低用量群のいずれかに無作為に割り付けた。低用量群及び高用量群ともに体重が 20 kg 以上 35 kg 未満の被験者では本剤の投与を 2.5 mg の用量で開始し、高用量群については投与開始から 2 週間後に 5 mg に増量した。体重が 35 kg 以上の被験者では、本剤の投与を 5 mg の用量で開始し、高用量群については投与開始から 2 週間後に、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 試験で主たる有効性評価として用いた 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が、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（2.7.3.3.2.1.1.）。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。2.7.3.3.3.2.に示すように、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、一部の部分集団では 6MWD のベースラインからの変化量は低用量群より高用量群で大きかった。すなわち年齢別では、6MWD のベースラインからの変化量が「8 歳以上 11 歳以下」のグループ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のに対し、「12 歳以上 14 歳以下」及び「15 歳以上 18 歳未満」のグループ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い結果であった。また、体重別では、6MWD のベースラインからの変化量が「20 kg 以上 35 kg 未満」のグループ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」のグループ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。一方、「50 kg 以上」のグループ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い結果であった。

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。小児における PAH 患者は極めて少ないことから AMB112529 試験の目標被験者数は実施可能性に基づき設定し、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。成人の臨床試験においても症例

数が 64 例と少なかった第 II 相臨床試験（AMB-220 試験）では明確な用量反応性は確認できなかった。症例数が少ないことと関連し、低用量群及び高用量群のベースラインの基準値の特性にも若干の不均衡がみられた。6MWD のベースラインの平均値は低用量群で 442.23 m と高用量群の 407.32 m と比べて歩行距離が長く、WHO 機能分類クラス III の被験者数が低用量群では高用量群より少なかった。このようなベースラインの違いから、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優位であった可能性も考えられた。

長期継続試験である AMB114588 試験では、被験者は AMB112529 試験終了時に投与されていた用量で AMB114588 試験を開始し、以降、治験責任（分担）医師の判断に基づく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、25 例は用量を増減せずに AMB114588 試験開始時の用量で投与を継続したが、残りの 13 例では用量を変更し、10 例は最終用量が開始用量よりも増量された（2.7.3.3.1.3.2.）。

2.7.3.4.2. 母集団薬物動態解析

AMB112529 試験の PK データによる PPK 解析を実施し、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 PK の特徴を明らかにした。小児 PAH 患者における PPK モデルは成人の PPK モデルと同様に体重を共変量として構築され、アンブリセンタン投与時の小児 PAH 患者の曝露量は体重区分別に投与量を調整することで、成人 PAH 患者の曝露量と同程度であることが明らかになった（2.7.2.3.1.2.1.）。

2.7.3.4.3. 小児 PAH 患者（8 歳以上）に対する推奨用法・用量

AMB112529 試験及びその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有効性及び良好な安全性プロファイルが示された。小児 PPK モデルでは、アンブリセンタンの PPK モデルにおいて有意であった共変量は成人と同様に体重のみであった。PPK 解析の結果から、小児 PAH 患者にアンブリセンタンを投与した場合、成人と同程度の曝露量が得られることが示唆された。ベイズ解析による外挿の検討では小児集団における有効性（6MWD）は成人集団でみられた有効性と一貫性が認められたことから、成人 PAH 患者での有効性を小児 PAH 患者に外挿可能であることが示された。また、AMB112529 試験及び AMB114588 試験で評価した 6MWD 以外の有効性評価項目の結果についても成人 PAH 患者の結果とおおむね同様であった。

以上から、8 歳以上の小児患者に対する推奨用法・用量は、AMB112529 試験及び AMB114588 試験で検討した用法・用量と同様に成人と同範囲の曝露量になるように設定し、体重に応じて下記のとおりとする。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、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十分な投与量で治療が行われることが一般的であるため、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が適切であると考えられた。

- 体重 50 kg 以上の小児では、初回量として 5 mg を 1 日 1 回投与し、臨床反応及び忍容性に応じて 10 mg 1 日 1 回まで増量する。

- 体重 35 kg 以上 50 kg の小児では、初回量として 5 mg を 1 日 1 回投与し、臨床反応及び忍容性に応じて 7.5 mg 1 日 1 回まで増量する。
- 体重 35 kg 未満の小児では、初回量として 2.5 mg を 1 日 1 回投与し、臨床反応及び忍容性に応じて 5 mg 1 日 1 回まで増量する。

上記の推奨用法・用量は小児 PAH 患者を対象とした AMB112529 試験で検討され、PPK 解析を実施した結果、小児の AUCss の幾何平均値は低用量群（20 例）で 4.82 µg*hr/mL、高用量群（19 例）で 9.15 µg*hr/mL であった。これらの曝露量は、それぞれ成人の PPK 解析の結果と比較し、低用量（5 mg 投与時）の曝露量 4.98 µg*hr/mL 及び高用量の曝露量（10 mg 投与時）9.12 µg*hr/mL の 90%以内であった。この用法・用量によってすべての年齢層（及び体重）にわたり成人の 5～95 パーセンタイルの範囲内の曝露量が得られ、成人データと同様に 6MWD の改善が得られる。5～95 パーセンタイルという目標値は小児への外挿に関する欧州の規制当局の指示に従っている[EMA, 2018a; EMA, 2018b]。

2.7.3.4.4. 日本人小児における推奨用法・用量

小児 PPK モデルから、8 歳以上 18 歳未満の日本人及び外国人小児 PAH 患者における投与量補正後の血漿中アンブリセンタン濃度は、いずれの体重区分においても全体集団の範囲内であり、曝露量（推定値）の幾何平均値は同程度であった。日本人と外国人のアンブリセンタンの PK には、成人と同様に、民族差は示唆されないと考えられる（2.7.2.3.1.2.4.）。

AMB112529 試験及びその長期継続試験である AMB114588 試験では、アンブリセンタンの日本人小児 PAH 患者に対する有効性が示された。日本人集団では AMB112529 試験の投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの平均変化量に増加が認められ、この増加は AMB114588 試験を通して維持された。日本人集団における 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（2.7.3.3.4.4.1.）。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結果は全体集団での結果とおおむね一致した。NT-proBNP 濃度の変化は日本人集団と全体集団との結果と一致しなかったが、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。

心肺血行動態は日本人被験者の全例で評価され、AMB112529 試験の投与 24 週時に 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改善傾向が認められ、その傾向は AMB114588 試験の最終評価時まで維持された。

AMB112529 試験ですべての日本人被験者は無作為化の結果、低用量群に割り付けられたが、AMB114588 試験ではアンブリセンタンの 1 日用量は 5 例中 4 例で増量され、アンブリセンタン 5 mg、7.5 mg 及び 10 mg を長期間投与したときの日本人における安全性が評価された。アンブリセンタン投与により日本人に特有な有害事象の発現は認められず、日本人被験者で報告された有害事象のプロファイルは小児全体集団とほぼ同様であると考えられた。また、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認められなかった（2.7.4.4.6.14.）。

以上のように、日本人小児に対するアンブリセンタンの有効性が示され、安全性プロファイルは良好であることが示された。また、アンブリセンタンの PK、有効性及び安全性は、日本人集団と全体集団で類似していると考えられた。したがって、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・用量とすることは妥当と考えられた。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

小児 PAH 患者におけるアンブリセンタンの長期有効性は、進行中の長期継続試験である AMB114588 試験の結果より評価した。本試験におけるアンブリセンタンの有効性は、主としてあらゆる原因による死亡までの時間及び 6MWD のベースラインからの変化量で評価した。

先行試験に組み入れられた 41 例の小児被験者のうち、38 例が本試験に移行した。データカットオフ時点で本試験を完了又は中止していた 34 例において、アンブリセンタンの投与期間は 14 週～約 6.5 年の範囲であった。試験を継続中であった 4 例の被験者では、最長 8 年までの有効性及び安全性評価データが得られており、それらに基づくアンブリセンタンのプロファイルより、小児 PAH 患者に対してアンブリセンタンを長期投与することは可能かつ妥当であることが示唆された。

先行試験であった AMB112529 試験では、試験開始時における被験者の体重に基づいて規定した低用量群又は高用量群に被験者を無作為に割り付け、アンブリセンタンを 24 週間投与した。長期継続試験である本試験開始時には、治験責任（分担）医師の判断によってアンブリセンタンの用量を変更することが可能であったが、多くの被験者（38 例中 25 例）が非盲検の本試験期間を通じて先行試験で割り付けられた用量で投与を継続していたことから、この 2 試験で用いた投与方法は小児の年齢層の患者に対して忍容性を示し、かつ臨床上のベネフィットをもたらすことが裏付けられている。本試験期間中に 12 例の被験者が 1 回以上アンブリセンタンを増量したが、最も多かった増量理由は小児の成長に伴う体重増加であり、最終評価時のアンブリセンタンの用量が 5 mg 又は 10 mg であった被験者が多かった。最終用量が本試験開始時の用量より低かった被験者は 2 例のみであった。そのうち 1 例は本試験開始から約 1 年後に治験責任（分担）医師の判断により 7.5 mg から 5 mg に減量しており、もう 1 例は体重が増加したために 5 mg から 7.5 mg に増量したが、有害事象により 5 mg に減量し、最終評価時には 2.5 mg が投与されていた。

本試験期間中に 5 例の被験者が PAH の臨床的な増悪から死亡に至っており、先行試験での投与開始時点から死亡までの時間の平均値及び中央値は 3 年を超えていた。

6MWD の結果、本試験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、これは先行した AMB112529 試験を通して病状が改善したことを示していた。各評価時点におけるベースラインからの変化量は、本試験開始から 6 ヵ月後にすべての用量群で、それ以降 60 ヵ月後までの評価時点及び最終評価時に全用量群を併合した全体で、同程度の改善が認められた。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。

WHO 機能分類は、本試験開始時には多くの被験者でベースラインから変化なし又は改善を示しており、悪化したのは 2 例のみであった。悪化した 2 例中 1 例はクラス II からクラス III へ変化しており、本試験開始から 12 ヵ月後にベースラインと同じクラスまで回復し、それ以降すべての評価時点でクラス II であった。もう 1 例はクラス II からクラス IV へ変化したが、この被験者は本試験を開始した後、先行した AMB112529 試験で発現した急性心不全のために短期間で死亡した。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又は改善しており、ベースラインから 2 クラス以上改善した被験者も 1 例みられた。一方、最終評価時のデータがない被験者のうち 2 例は試験開始後に WHO 機能分類がクラス II からクラス III へ悪化し、この悪化はデータカットオフ時点での最後の来院時まで継続していた。

本試験期間中に 17 例（45%）が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、その理由は 6 例が「臨床症状の悪化」、3 例が「治療の薬効が不十分」であった。他の PAH 治療薬を追加するまでの平均時間は、「治療の薬効が不十分」による場合は 268.0 日、「臨床症状の悪化」による場合は 584.2 日であった。追加した PAH 治療薬として多かったのは、シルデナフィル（PDE5 阻害薬）単剤、又は PDE5 阻害薬とプロスタノイドの併用であった。

以上のように、AMB114588 試験における 38 例のデータから、最長 8 年までの長期投与におけるアンブリセンタンの有効性が示された。また、有効性の結果は過去に成人 PAH 患者で報告された結果と類似しており、先行試験（最長 24 週間投与）の最終評価時に認められた数値上での好ましい結果は、長期にわたって持続することが確認された。小児 PAH 患者には未だ臨床上のアンメットニーズが存在しており、このような希少性の高い疾患の小児患者に対しては更なる治療の選択肢が求められている。この点を踏まえると、先行試験と本試験の結果から 8 歳以上の小児 PAH 患者に対するアンブリセンタンの長期投与が支持された。

有効性の結論

- 小児 PAH 患者に対するアンブリセンタンの有効性は、AMB112529 試験及びその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。
- アンブリセンタンの有効性は、両試験における NT-proBNP 濃度の幾何平均値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、両試験における被験者の大半はベースライン時及び AMB114588 試験開始時に

1200 ng/L 未満であることが示され、概して NT-proBNP 濃度は投与期間中を通して低下又は安定していた。

- 長期継続試験である AMB114588 試験でのすべての死亡は、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、アンブリセンタン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。AMB114588 試験中に PAH の臨床的な増悪は 11 例の被験者で報告され、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。
- 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、被験者の約半数は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開始から投与量を変更するまでの時間（約 12 週～5 年超）に一定の傾向はみられなかった。
- AMB112529 試験で測定された 8 歳から 18 歳未満の小児 PAH 患者における血漿中アンブリセンタン濃度は、これまでの成人データから予測される範囲内であった。小児集団の曝露量（AUCss 及び Cmax,ss）は成人集団の曝露量と同程度であったため、8 歳から 18 歳未満の小児集団における体重に基づく投与量調整方法は適切であると考えた。アンブリセンタンの曝露量は投与 12 週時及び 24 週時のいずれの時点でも 6MWD のベースラインからの変化量との強い相関が認められなかったが、これは成人集団での結果と同様であった。
- 治験実施計画書で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。
- 8 歳以上 18 歳未満の日本人小児 PAH 患者における投与量補正後の血漿中アンブリセンタン濃度は、全体集団の分布に含まれていた。小児における日本人と外国人のアンブリセンタンの薬物動態には、成人と同様に、民族差は示唆されないと考えられた。
- 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 濃度の変化は日本人集団と全体集団との結果と一致しなかったが、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。日本人被験者のみで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。被験者数は限られているも

のの、日本人被験者での長期にわたるアンブリセンタン投与の結果より、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。

2.7.3.6. 付録

以下の表を付録として添付した。

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約
表 2.7.3.6-2 小児を対象とした臨床試験の主要な有効性の結果

2.7.4 の略号等一覧

略号（略称）	内容
6MWD	6 分間歩行距離
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
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	定常状態時における血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
Cmax, ss	定常状態時における最高血漿中濃度
CSR	総括報告書
CT	コンピュータ断層撮影
ECG	心電図
eCRF	電子症例報告書
eGFR	推算糸球体濾過量
ERA	エンドセリン受容体拮抗薬
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLGT	高位グループ語
HLT	高位語
ICH	日米欧医薬品規制調和国際会議
IgM	免疫グロブリン M
INR	国際標準化比
ITT	Intent-to-Treat
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MRI	磁気共鳴画像
NEC	Not Elsewhere Classified（他に分類されない）
PAH	肺動脈性肺高血圧症
PDCO	欧州小児臨床開発委員会
PDE5	ホスホジエステラーゼ 5
PK	薬物動態
PT	基本語
QTc	補正した QT 間隔
RAP	右房圧
RNA	リボ核酸
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
TAPSE	三尖弁輪収縮期移動距離
WHO	世界保健機関

2.7.4. 臨床的安全性

2.7.4.1. 医薬品への曝露

アンブリセンタンは1日1回経口投与するエンドセリン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、本邦において成人を対象にした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で2010年7月23日にグラクソ・スミスクライン株式会社（販売名：ヴォリブリス錠 2.5 mg）が製造販売承認を取得し2010年9月に上市した。本剤は希少疾病用医薬品の指定を受け再審査期間として10年が設定された。また、2010年9月からアンブリセンタンの使用成績調査（全例調査）を実施し、本調査は2018年12月に終了している。

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1. 安全性の評価に用いた試験

本申請は8歳以上の小児PAH患者に対する用法・用量の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。8歳以上の小児PAH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の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。

本2.7.4では、AMB112529試験及びAMB114588試験から得られた小児PAH患者の安全性データを示す。AMB112529試験については、安全性データをアンブリセンタンの低用量群と高用量群別に提示する。AMB114588試験については、中間解析の安全性データを、試験期間中に投与された最高用量に基づく用量群別に提示する。両試験に組み入れられた5例の日本人の各被験者の結果は2.7.4.4.6.に提示する。

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）の成績の一部を参考資料として本申請資料に含めた。使用成績調査では、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。実臨床で小児に使用されているアンブリセンタンの用法・用量は本承認申請の用法・用量（案）をほぼ網羅しているため（表 2.7.4.6-2、表 2.7.4.6-3）、小児に使用した際のアンブリセンタンの安全性を裏付ける上で使用成績調査から収集した小児患者80例の調査結果を参考として用いることは妥当であると考える。したがって、日本人小児患者80例の結果を本申請資料に含め2.7.4.6.に提示する。

表 2.7.4.1-1　本臨床データパッケージに含めた安全性の評価資料及び参考資料

試験番号 （報告書番号） 試験開始日 試験終了日 実施場所 （施設数）	評価参考	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	目標被験者数 登録／完了被験者数	男性／女性, N 年齢（歳） 中央値 （範囲）	安全性 評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
AMB112529 （2019N407876_02） 2011 年 1 月 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 日本を含む 9 ヵ国 （23 施設）	評価	安全性 母集団薬物動態 有効性	第 IIb 相 無作為化 非盲検	PAH 患者	アンブリセンタン錠を体重区分に応じた投与量で 1 日 1 回 24 週間経口投与。 低用量群：2.5 mg 又は 5 mg を 24 週間投与 高用量群：最初の 2 週間は 2.5 mg 又は 5 mg を投与、それ以後の 22 週間は 5 mg、7.5 mg 又は 10 mg を投与	66 41/37	14/27 13.0 ([redacted])	有害事象 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 心エコー検査	完了 最終報告書 5.3.5.1
AMB114588 （2019N418957_01） 2011 年 6 月 継続中 （カットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 日本を含む 9 ヵ国 （22 施設）	評価	長期安全性 有効性	第 IIb 相 AMB112529 試験からの長期継続試験	PAH 患者（AMB112529 試験を完了した被験者）	アンブリセンタン錠 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg（0.25 mg/kg/日を超えない）を 1 日 1 回 6 ヵ月以上経口投与	最大 66 38/18 （継続中:4）	13/25 12.5 ([redacted])	有害事象 臨床検査値 理学的検査 バイタルサイン 思春期の発育 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 12 誘導心電図 心エコー検査	実施中 中間報告書 5.3.5.2
114782 2010 年 9 月 2018 年 12 月 日本 （登録施設数：769 施設 調査票回収施設数： 436 施設）	参考	安全性 有効性	使用成績調査 （全例調査）	PAH 患者（アンブリセンタンを投与された全症例）	アンブリセンタン錠 5 mg を 1 日 1 回経口投与（症状に応じて 1 日 10 mg を超えない範囲で適宜増量） 観察期間：1 年間（担当医師の協力を得られない場合を除き、最長で投与開始後 5 年間）	- 80 （8 歳以上 15 歳未満における調査票回収症例数）	32/48 11 ([redacted])	有害事象 副作用	完了 解析帳票 5.3.6

更に、成人 PAH 患者におけるアンブリセンタンの承認の根拠となった以下の第 II/III 相及び第 III 相臨床試験から得られた安全性データを小児 PAH 患者との比較に用いた。これら 5 試験の資料は本臨床データパッケージには含めていないが、いずれも成人 PAH の適応の製造販売承認申請時に提出した申請資料（1.13.1.3.　ヴォリブリス錠 2.5 mg　初回承認時添付資料）に含まれている。

- AMB107816 試験（国内第 II/III 相試験）
- AMB107818 試験（国内第 III 相試験）
- AMB-320 試験（海外第 III 相試験）
- AMB-321 試験（海外第 III 相試験）
- AMB320/321-E 試験（海外第 III 相試験）

成人 PAH 患者を対象として安全性を評価した AMB107816 試験は投与期間の長さを含め、AMB-320 試験及び AMB-321 試験は投与期間が 12 週間であった他は、小児 PAH 患者を対象とした AMB112529 試験とおおむね同様のデザインであった。また、成人 PAH 患者を対象にアンブリセンタンを長期投与した AMB107818 試験及び AMB320/321-E 試験は、小児 PAH 患者を対象とした長期継続試験の AMB114588 試験とおおむね同じデザインであった。成人 PAH 患者を対象とした試験のデザインは、1.13.1.3.　2.7.3.1.1.に記載されている。各試験の概要は表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2　小児 PAH 患者の安全性データとの比較に用いた成人 PAH 患者を対象にした第 II/III 相及び第 III 相試験の概略

試験番号	試験デザイン	用量（用法：1 日 1 回、経口投与）	被験者数	投与期間
＜国内試験＞				
AMB107816	多施設共同、非盲検	0~12 週：アンブリセンタン 5 mg	25	12 週
		12~24 週：アンブリセンタン 2.5 mg, 5 mg 又は 10 mg		12 週
AMB107818[a]	多施設共同、非盲検（AMB107816 試験から継続）	アンブリセンタン 2.5 mg, 5 mg 又は 10 mg	21	長期
＜海外試験＞				
AMB-320	多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ対照	プラセボ	67	12 週
		アンブリセンタン 5 mg	67	
		アンブリセンタン 10 mg	68	
AMB-321	多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ対照	プラセボ	65	12 週
		アンブリセンタン 2.5 mg	64	
		アンブリセンタン 5 mg	63	
AMB-320/321-E[b]	多施設共同、非盲検（AMB-320 試験又は AMB-321 試験から継続）	アンブリセンタン 2.5 mg	96[c]	長期
		アンブリセンタン 5 mg	191[c]	
		アンブリセンタン 10 mg	96[c]	

Source: 1.13.1.3. Table 2.5.1-2, Table 2.7.4-2

a. データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［SAE については、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（SAE データカットオフ日）までに報告されたデータを含む］

b. データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの中間報告書。各用量は投与開始時の用量。比較には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日として解析したデータも一部用いた。

c. AMB-320 試験、AMB-321 試験又は AMB-320/321-E 試験でアンブリセンタンを 1 回以上投与された被験者数。

2.7.4.1.1.1.1. 試験デザイン

2.7.4.1.1.1.1.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験は、2 用量群（低用量及び高用量）のアンブリセンタンの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態（PK）を評価した 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である AMB114588 試験へ移行することが可能であり、移行した場合は AMB112529 試験の追跡調査を不要とした。肺高血圧症臨床分類の第 1 群のうち、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、WHO 機能分類がクラス II 又は III の 8 歳以上 18 歳未満の小児患者を組み入れた。

被験者はベースライン時の年齢別（8 歳以上 11 歳以下／12 歳以上 18 歳未満）及び PAH の臨床分類別［特発性 PAH／遺伝性 PAH／結合組織病に伴う PAH／先天性心疾患の外科的修復術後も持続する PAH］に層別してアンブリセンタンの低用量群又は高用量群のいずれかに無作為化され、アンブリセンタンを 1 日 1 回服用した。各用量群の被験者が使用するアンブリセンタンの用量は体重区分別（50 kg 以上／35 kg～50 kg 未満／20 kg～35 kg 未満）に規定した（表 2.7.4.1-3）。高用量群に無作為化された被験者は、いずれの体重区分でも低用量群の用量で投与を開始し、投与 2 週時に高用量群の用量に増量した。

表 2.7.4.1-3 AMB112529 試験の各用量群における体重区分別のアンブリセンタンの投与量

Body Weight	Low Dose[a]	High Dose	
		Initial Dose	Week 2 Onwards
≥50 kg	5 mg	5 mg	10 mg
≥35 kg and <50 kg	5 mg	5 mg	7.5 mg
≥20 kg and <35 kg	2.5 mg	2.5 mg	5 mg

a. Including dose levels for initial dose and at Week 2 onwards.

AMB112529 試験では、いずれの評価項目についても統計学的仮説検定は計画しなかった。目標症例数は実施可能性に基づき 66 例（各用量群に 33 例）と設定したが、欧州小児臨床開発委員会（PDCO）との協議を経て評価可能例数を 40 例（各用量群に 20 例）に変更した。症例数変更の経緯について以下に述べる。

AMB112529 試験は 2011 年に開始されたが、試験実施中に幼若ラットを用いた非臨床毒性試験において脳重量の低値が認められたため、本所見について治験責任（分担）医師及び各国の規制当局に報告し協議を行った結果、20[redacted] 年に新たな被験者の組入れを中断した。この時点で 41 例の被験者（日本人 5 例を含む）が組み入れられていた。

追加の毒性試験を実施した結果、幼若ラットにアンブリセンタンの 4～20 mg/kg/日を生後 7 日から 8 週間にわたり経口投与した試験において異常呼吸音、無呼吸及び低酸素血症が認められ、脳の病理組織学的変化又は神経行動学的変化は認められなかったものの脳重量の低

値が認められた。当該所見がみられたときの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は、8 歳以上 18 歳未満のヒト小児にアンブリセンタン 5～10 mg を投与した時の推定曝露量の 2.3～3.8 倍に相当する（2.4.4.5.）。本所見は、本邦で 2018 年 10 月にヴォリブリス錠 2.5 mg の添付文書を改訂した際にその他の注意の項に非臨床試験に基づく情報として追記された[ヴォリブリス錠 2.5 mg 添付文書, 2019]。年齢の低い小児患者における本所見の臨床的意義は完全に明らかになっていないものの、低酸素血症は咽喉頭部の機能的連動が障害を受け無呼吸時間が増加したために生じたものと考えられている。したがって、本毒性所見は咽喉頭部の発達が完了していない乳幼児（0～3 歳）に潜在的リスクとなり得るが、成人及び 8 歳以上 18 歳未満の小児に影響はないと考えられる。

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。この中間解析の症例数は既に組み入れられていた 41 例とした。追加の毒性試験による評価を検討し、中間解析の結果及び組入れを再開した場合の影響を含めて PDCO と協議を行った結果、本試験は新たな被験者の組入れは行わず目標症例数を予定の 66 例（評価可能症例として 60 例）から 40 例（評価可能症例）に変更することが了承され、[redacted]は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]した。また、既に組み入れられた 41 例での中間解析は本試験の最終解析とした。組入れ例数が計画時より少なくなったため、治験実施計画書で計画していた有効性評価項目に関する低用量群及び高用量群の群間差の比較は実施しなかった。

2.7.4.1.1.1.1.2. 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。AMB114588 試験に組み入れられた被験者は少なくとも 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。6 ヵ月以降は、下記のいずれかの条件に該当するまで AMB114588 試験においてアンブリセンタンによる治療を継続できるものとした。

- 被験者が 18 歳になり、市販製剤が使用可能となった場合
- 小児集団に対するアンブリセンタンの用法・用量が追加承認された場合
- 小児集団における開発計画が中止された場合
- 被験者が本試験への参加をこれ以上望まない場合
- 治験責任（分担）医師が、安全性等の理由によりアンブリセンタンの投与中止が被験者の最大の利益になると判断した場合

AMB114588 試験に組み入れられた被験者は、治験責任（分担）医師の判断に基づき被験者ごとにアンブリセンタンの用量を調整して 0.25 mg/kg/日を超えない範囲で 1 日 1 回 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、又は 10 mg のいずれかの用量を投与することとした。AMB114588 試験の終了後は治験薬の最終投与日から 30 日間、被験者を追跡調査した。また、被験者の年齢が 20 歳に達した時点で、思春期の発育の評価のために来院するよう指導した。アンブリセンタンの投与を中止した被験者では、アンブリセンタンの最終投与日から 4～6 週以内に追跡調査来院を行うこととした。

なお、AMB112529 試験及び AMB114588 試験ではいずれにおいても、被験者の倫理上及び安全上の利益を保護し、各試験の科学的妥当性を維持するために独立データモニタリング委員会を設け、安全性、曝露状況（血漿中アンブリセンタン濃度）及び／又は有効性について外部の客観的かつ医学的及び／又は統計学的なレビューを実施した。

2.7.4.1.1.1.2. 解析対象集団

安全性の解析対象は安全性解析対象（Safety）集団とした。有効性及び対象集団の解析対象は ITT 集団とした。各解析対象集団の定義を以下に示す。

- Safety 集団：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。
- ITT 集団：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。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 AMB114588 試験開始時の用量に基づく群に属するものとした。

2.7.4.1.1.1.3. 安全性の評価方法及び解析手法

アンブリセンタンの安全性の評価には、臨床的評価及び臨床検査値の評価を含めた。すべての安全性のデータは Safety 集団を対象に用量群別及び全体で記述的に又は図示化して提示した。また、使用可能なデータを評価時点別に要約した。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で安全性評価に用いた評価項目は、有害事象、臨床検査、理学的検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び心エコー検査であった。また、すべての被験者を対象に思春期の発育の評価を実施した。妊娠可能な女性被験者では、妊娠検査を月 1 回実施した。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項目に含めた。

いずれの試験においてもベースラインは、AMB112529 試験で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。したがって、投与 1 日目にアンブリセンタン投与前のデータがない場合は、AMB112529 試験におけるアンブリセンタン投与前の最後のデータをベースライン値として用いた。なお、AMB114588 試験における安全性評価の評価時点は、AMB114588 試験の開始時からの時点（例：試験開始から 6 ヵ月後）で示してあり、AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始日からの時点とはしていない。

2.7.4.1.1.1.3.1. 有害事象

有害事象のコーディングには日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を使用し、AMB112529 試験では Version 21.0／J Version 21.0 を、AMB114588 試験では Version 22.0／J Version 22.0 を用いた。医師記載用語は基本語（PT）に読み替え、

PT は器官別大分類（SOC）別に分類した。有害事象の収集期間は AMB112529 試験のアンブリセンタン投与開始時から追跡調査までとした。

有害事象は「治験薬が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、治験薬との因果関係の有無は問わない。つまり、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない及び意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患（新たな疾患又は増悪）のことである」と定義された。

有害事象は、AMB112529 試験では「アンブリセンタン初回投与日以降に発現した有害事象」とし、AMB114588 試験では「AMB112529 試験のアンブリセンタンの初回投与日以降に発現し AMB114588 試験においても引き続きみられた有害事象又は AMB114588 試験で新たに発現した有害事象（AMB112529 試験で発現し 24 週間の試験期間中に回復した有害事象は除く）」とした。

よくみられた有害事象、重症度別の有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象、SOC 別の有害事象のそれぞれについて発現例数及び発現割合を要約した。有害事象の重症度は治験責任（分担）医師が 3 段階（軽度、中等度、重度）で判定し、同一被験者で複数回発現した有害事象は最も重い重症度で集計した。治験薬と因果関係がある有害事象とは、治験薬により引き起こされた合理的な可能性があると治験責任（分担）医師が判断した有害事象とした。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師が 2 段階（あり／なし）で判定した。

また、初回発現時期別の有害事象は、いずれかの有害事象を初回発現した被験者数を時期別に集計し、累積被験者数及びその割合で提示した。AMB112529 試験ではアンブリセンタン投与開始から 2 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週間ごとに、AMB114588 試験では AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始から 1 年ごとに集計した。

以下の事象を注目すべき有害事象と定義した。これらの注目すべき有害事象のカテゴリーに該当する MedDRA の PT を GlaxoSmithKline 社の社員で構成された Clinical Safety Group が特定した。

- 貧血
- 肝毒性
- 過敏症
- 低血圧
- 男性不妊症
- 浮腫／体液貯留

また、AMB112529 試験及び AMB114588 試験のいずれにおいても年齢別のサブグループ（8 歳以上 11 歳以下／12 歳以上 18 歳未満）ごとに、よくみられた有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合を集計し提示した。なお、年齢別の集計は AMB112529 試験の開始時の年齢に基づいている。

2.7.4.1.1.1.3.2. 臨床検査

臨床検査による評価には血液学的検査、生化学的検査及び肝機能検査を含めた。臨床検査値は測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点別に算出して評価した。一部の臨床検査項目［ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、クレアチニン］について、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の数及び割合を評価時点別に集計した。臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値の基準は、付録 2.7.4.7.6.に示す。

被験者の安全性を確保し肝事象の病因を評価できるよう、肝機能検査値に基づく中止及び追跡調査基準を規定した。肝機能検査値に関する中止及び追跡調査基準は付録 2.7.4.7.7.に示す。

AMB112529 試験では、血液学的検査、生化学的検査及び肝機能検査は中央検査施設で測定した。AMB112529 試験の被験者の適格性を判断する場合には、各治験実施施設での検査値を用いることを可能とした。

AMB114588 試験では、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査）は AMB114588 試験開始から 3 ヵ月ごと及び試験終了時／中止時に、肝機能検査は追跡調査時も含めて AMB114588 試験開始から 1 ヵ月ごとに中央検査施設で測定した。ただし、肝機能検査について 3 ヵ月ごとの来院に相当しない月の評価は、各治験実施施設での検査結果を用いることができることとした。

2.7.4.1.1.1.3.3. 理学的検査

理学的検査にはボディマス指数、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／又は腹水の有無を含めた。結果は評価時点別に要約した。

2.7.4.1.1.1.3.4. バイタルサイン

バイタルサインの評価には身長、体重、血圧及び心拍数を含めた。バイタルサインは測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点別に算出した。バイタルサインの測定値又はベースラインからの変化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の数及び割合を評価時点別に集計した。臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサインの基準は付録 2.7.4.7.6.に示す。

2.7.4.1.1.1.3.5. 思春期の発育

思春期の発育について、女性の乳房発育／陰毛発生、男性の外性器の発育／陰毛発生及び精巣容積、並びにそのベースラインからの変化を評価した。評価には Tanner 分類[Marshall, 1969; Marshall, 1970; Cameron, 2004]を用い、男性の精巣容積は Prader の精巣容量測定器により測定した。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評価した。エストロゲンは女性被験者においてのみ測定した。

思春期の発育の評価は、AMB112529 試験ではベースライン時、投与 12 週時及び 24 週時に実施し、AMB114588 試験では AMB114588 試験開始から 6 ヵ月ごと、試験終了時／中止時、追跡調査時並びに被験者が 20 歳に達した時点に実施した。

小児内分泌医又は小児内分泌医と同等に Tanner 分類の使用経験のある者が、男女とも各項目について、1 度（思春期前）から 5 度（成人型）の 5 段階で評価した。各段階の定義は付録 2.7.4.7.8.に示す。

2.7.4.1.1.1.3.6. 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（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量を変更するまでの時間

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［プロスタノイド、ホスホジエステラーゼ 5（PDE5 阻害薬）］の投与量を変更するまでの時間は、AMB112529 試験で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、用量群別及び全体で記述的に要約した。

本評価は AMB114588 試験においてのみ実施した。

2.7.4.1.1.1.3.7. 心エコー検査

AMB112529 試験及び AMB114588 試験では、PAH の臨床的な増悪が認められた時の安全性評価を確実に行えるよう心エコー検査を実施しデータを収集した。心膜液貯留の量は心エコーによる傍胸骨の長軸像及び短軸像から検討した。長軸像及び短軸像の両方で得られた最大値を記録し、下記に従い評価した。心エコーは ITT 集団を対象に解析した。

- Absent（なし）
- Trace（微量）：Separation of pericardial layers in both systole and diastole
- Small（少量）：Diastolic separation equals 1 cm
- Moderate（中程度）：Diastolic separation of 1 to 2 cm
- Large（大量）：Diastolic separation equals 2 cm

また、有効性の探索的評価項目として PAH の臨床的な増悪に関連する心エコーの予後因子特定の可能性について評価した。有効性評価の結果は 2.7.3.3.2.5.に記載した。

2.7.4.1.1.1.3.8. 12 誘導心電図

AMB112529 試験及び AMB114588 試験において、治験責任（分担）医師の医学的及び科学的判断に基づき、12 誘導心電図の所見を「正常」「異常－臨床的に重要でない」又は「異常－臨床的に重要」に分類し、各カテゴリーに該当する被験者の数及び割合を評価時点別に集計した。心電図所見の詳細は集計しなかった。

12 誘導心電図の測定は AMB112529 試験ではベースライン時、投与 12 週時、投与 24 週時（又は早期中止時）及び追跡調査時に実施し、AMB114588 試験では AMB114588 試験開始から 6 ヵ月ごと、試験終了／中止時及び追跡調査時に実施した。

2.7.4.1.1.1.3.9. 成人 PAH 患者を対象に実施した第 II/III 相及び III 相試験における評価項目

成人 PAH 患者を対象とした第 II/III 相及び第 III 相試験と小児 PAH 患者を対象とした試験（AMB112529 試験及び AMB114588 試験）との間で共通していた安全性評価項目は、有害事象、血液学的検査、生化学的検査（肝機能検査含む）、バイタルサイン及び 12 誘導心電図であった。

成人 PAH 患者を対象とした第 II/III 相及び第 III 相試験では、注目すべき有害事象の定義は、その他の重要な有害事象として末梢性浮腫、肝機能障害、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、出血に関連する事象及び過敏症の可能性のある事象が挙げられた。一方、小児 PAH 患者を対象とした試験では、注目すべき有害事象として「貧血」、「肝毒性」、「過敏症」、「低血圧」、「男性不妊症」、「浮腫／体液貯留」のカテゴリーを予め定義した。

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1. AMB112529 試験

被験者の内訳

AMB112529 試験では、本試験に組み入れられ、無作為化された 41 例すべての被験者を Safety 集団及び ITT 集団に含めた（低用量群：21 例、高用量群：20 例）（表 2.7.4.1-4）。いずれの用量群においても被験者の約 90%（低用量群：19 例、高用量群：18 例）が試験を完了し、4 例（各用量群 2 例）が試験を中止した。試験中止の理由は、有害事象（2 例）、治験責任（分担）医師による判断、追跡不能（各 1 例）であった。

41 例のすべての被験者でアンブリセンタンは 2 週間以上投与された。

表 2.7.4.1-4 AMB112529 試験における被験者の内訳（ITT 集団）

	Ambrisentan		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Status			
Completed	19 (90)	18 (90)	37 (90)
Withdrawn	2 (10)	2 (10)[c]	4 (10)
Primary reason for study withdrawal[a]			
Adverse event	1 (5)	1 (5)[c]	2 (5)
Lost to follow-up	0	1 (5)	1 (2)
Investigator discretion	1 (5)[b]	0	1 (2)

Source: AMB112529 CSR Table 1.1
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. Percentages are based on the number of subjects in the dose group.
b. Investigator discretion reasons: SAE, lack of efficacy, poor tolerance of treatment, no rationale for continuation.
c. One subject withdrew from Study AMB112529 due to a serious AE of cardiac failure and subsequently died during Study AMB 114588 (Subject ID: [redacted]). This subject transitioned into Study AMB114588 because of meeting the following inclusion criterion for Study AMB114588: “required additional targeted treatment for PAH due to inadequate response to the current treatment or worsening of clinical condition prior to Week 24 in Study AMB112529”. This subject was regarded as a death and a study withdrawal in the AE summary of Study AMB114588 but not included as a withdrawal in the AE summary of the initial Study AMB112529.

治験薬の曝露

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 2.7.4.1-5）。

表 2.7.4.1-5　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
Interval of Days of Exposure (n (%))			
≤30	0	1 (5)	1 (2)
31 to 60	1 (5)	0	1 (2)
61 to 90	0	1 (5)	1 (2)
91 to 120	1 (5)	0	1 (2)
121 to 150	0	0	0
151 to 180	18 (86)	17 (85)	35 (85)
181 to 210	1 (5)	1 (5)	2 (5)

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.

治療の遵守状況は、すべての評価時点において両群ともに 94%以上の被験者で良好（80%以上 120%以下）であった。AMB112529 試験におけるすべての評価時点のうち、服薬遵守率が良好であった評価時点の割合は全体で 98.5%であった。

2.7.4.1.2.2.　AMB114588 試験

被験者の内訳

先行試験である AMB112529 試験に組み入れられた 41 例の被験者のうち、38 例が AMB114588 試験に移行した。データカットオフの時点で、38 例のうち 18 例（47%）が AMB114588 試験を完了しており、16 例（42%）が試験を中止し、4 例（11%）は試験を継続中であった。試験中止の主な理由は治験責任（分担）医師による判断（7 例）及び有害事象（5 例）であった（表 2.7.4.1-6）。

表 2.7.4.1-6　AMB114588 試験における被験者の内訳（ITT 集団）

	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg (N=9) n (%)	5 mg (N=19) n (%)	7.5 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=5) n (%)	Total (N=38) n (%)
Status					
Completed[b]	3 (33)	7 (37)	3 (60)	5 (100)	18 (47)
Withdrawn	4 (44)	10 (53)	2 (40)	0	16 (42)
Ongoing	2 (22)	2 (11)	0	0	4 (11)
Primary reason for study withdrawal[c]					
Adverse event	0	4 (21)	1 (20)	0	5 (13)[e]
Lost to follow-up	0	2 (11)	0	0	2 (5)
Investigator discretion[d]	3 (33)	3 (16)	1 (20)	0	7 (18)
Withdrew consent	1 (11)	1 (5)	0	0	2 (5)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.1, Listing 1.1
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Subjects continued in the study until they reached 18 years of age.
c. Percentages were based on the number of subjects in the dose group.
d. Investigator discretion reasons: Enrolment to another study, precautionary due to toxicity concern (alert note relating to preclinical studies), to strengthen treatment, subject/parent did not wish to continue, subject/family situation interfering with ability to continue participation, investigators and patient's family decide to stop the study after a discussion about the pharmacovigilance note and investigator decision (no further information reported).
e. All were fatal serious adverse events.

治験薬の曝露

データカットオフの時点で 4 例が試験を継続中であり、この 4 例の曝露データは最終データではないため、曝露状況の集計から除外した。したがって、曝露状況についてはデータカットオフ時点までに AMB114588 試験を完了又は中止した 34 例の結果を述べる。ただし、曝露状況を除くその他のすべての安全性評価項目の解析には試験を継続中の 4 例を含めた。

AMB114588 試験において、全被験者におけるアンブリセンタンの初回投与日から最終評価時までの曝露期間の範囲は 100～2346 日（14.3～335.1 週間）、中央値は 1263 日（180.4 週間）であった（表 2.7.4.1-7）。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った。半数以上の被験者でアンブリセンタンは AMB112529 試験開始から 3 年以上投与され、AMB112529 試験と AMB114588 試験を通算した累積投与期間は最長で 6 年を超えていた。

表 2.7.4.1-7　AMB114588 試験におけるアンブリセンタンの曝露状況（Safety 集団）

	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg (N=4)	5 mg (N=16)	7.5 mg (N=6)	10 mg (N=12)	Total (N=38)
Number of days of exposure[b]					
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
Interval of days of exposure (n[%])[b]					
n	3	15	6	10	34
≤180	0	1 (7)	0	0	1 (3)
181 to 360	0	2 (13)	0	0	2 (6)
361 to 540	1 (33)	2 (13)	1 (17)	1 (10)	5 (15)
541 to 720	0	0	1 (17)	1 (10)	2 (6)
721 to 900	0	1 (7)	0	0	1 (3)
901 to 1080	0	0	0	2 (20)	2 (6)
1081 to 1260	0	2 (13)	1 (17)	1 (10)	4 (12)
1261 to 1440	1 (33)	1 (7)	0	1 (10)	3 (9)
1441 to 1620	0	1 (7)	1 (17)	1 (10)	3 (9)
1621 to 1800	0	1 (7)	0	0	1 (3)
1801 to 1980	1 (33)	1 (7)	1 (17)	1 (10)	4 (12)
1981 to 2160	0	2 (13)	1 (17)	1 (10)	4 (12)
2161 to 2340	0	0	0	1 (10)	1 (3)
2341 to 2520	0	1 (7)	0	0	1 (3)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.1
Max=maximum; Min=minimum; n=number of subjects who had completed investigational product (or withdrawn) at the interim cut-off date; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
b. For each subject, exposure (days) = date of last dose of study drug - first dose date in Study AMB112529 + 1 day.

ITT 集団における治療の遵守状況は、各評価時点でいずれの用量群においても 75%以上の被験者で良好（80%以上 120%以下）であった。AMB114588 試験におけるすべての評価時点のうち、服薬遵守率が良好であった評価時点の割合は全体で 97.8%であり、用量群間で同程度であった（範囲：93.1%～100.0%）。

AMB114588 試験の中間報告書の作成中に、AMB112529 試験において高用量群の 1 例が 5 mg でアンブリセンタンの投与を開始し、投与 2 週時の増量の際に、試験開始時の体重（50 kg）に基づき治験実施計画書で規定された用量である 10 mg ではなく、7.5 mg に増量したことが判明した。この被験者は投与 2 週時以降の全期間を通じて 7.5 mg で投与され、AMB114588 試験の開始時の用量も 7.5 mg であった。この他に AMB112529 試験中及び AMB114588 試験の開始時までにアンブリセンタンを誤った用量で投与された被験者はいなかった。

AMB114588 試験の試験期間中の用量調節

AMB114588 試験で被験者は AMB112529 試験の終了時点で投与されていた用量で AMB114588 試験を開始し、その後は治験責任（分担）医師の判断に基づきアンブリセンタンの用量調節又は PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の追加及び投与量の変更を可能とした。

AMB114588 試験の開始時点で投与されていた用量を開始用量、AMB114588 試験中に投与された最も高い用量を最高用量、AMB114588 試験を中止／完了した時点又はデータカットオフ時に継続していた場合はその時点の用量を最終用量とした（表 2.7.4.1-8）。

AMB114588 試験に移行した 38 例のうち、25 例は用量を増減せずに AMB114588 試験の開始用量で投与を継続した。残りの 13 例は用量を変更し（表 2.7.4.1-8）、このうち 10 例は増量のみ、1 例は 1 回減量、2 例は増量及び減量の両方を行った。開始用量にかかわらず、最高用量が 10 mg であった被験者は 11 例であった。最終用量が開始用量より低い被験者は 2 例であった。このうち 1 例は 5 mg で AMB114588 試験を開始し体重の変化により 7.5 mg に増量したが、紅斑及び疲労（いずれも非重篤かつ軽度）を発現し、増量後に追加効果がみられないと治験責任（分担）医師が判断したため 5 mg に戻した。AMB114588 試験終了時の用量は 2.5 mg であった。残りの 1 例は開始用量が 7.5 mg 群の被験者であり、治験責任（分担）医師の判断により減量した。各被験者におけるアンブリセンタンの用量調節を開始用量ごとに以下に述べる。

- 開始用量が 2.5 mg であった 9 例のうち、4 例は 2.5 mg で投与を継続した。残りの 5 例のうち、2 例が 5 mg、1 例が 7.5 mg、2 例が 10 mg まで増量し、これを最高用量として投与を継続した。
- 開始用量が 5 mg であった 19 例のうち、14 例は 5 mg で投与を継続し、残りの 5 例は用量を調節した。この 5 例のうち、1 例が 7.5 mg、2 例が 10 mg まで増量し、これを最高用量として投与を継続した。残りの 2 例のうち、1 例は 7.5 mg まで増量した後に軽度の疲労及び治験薬と因果関係のある軽度の紅斑を、他の 1 例は 10 mg まで増量した後に治験薬と因果関係のある軽度の顔面腫脹をそれぞれ発現したため減量した。
- 開始用量が 7.5 mg 群であった 5 例のうち、2 例は開始用量で投与を継続した。残りの 3 例は用量を調節した。このうち 2 例は 10 mg まで増量し、このうち 1 例は試験完了時まで、他の 1 例は死亡する 2 日前までこれを最高用量として投与を継続した。残りの 1 例では特定されていない理由により治験責任（分担）医師の判断に基づき減量した。
- 開始用量が 10 mg であった 5 例では、いずれの被験者においても用量の変更は行われなかった。

表 2.7.4.1-8 AMB114588 試験におけるアンブリセンタンの開始用量、最高用量及び最終用量（ITT 集団）

Initial Dose	Highest Dose (mg)	Final Dose (mg)	Number of Subjects
2.5 mg, n=9	2.5	2.5	4
	5	5	2
	7.5	7.5	1
	10	10	2
5 mg, n=19	5	5	14
	7.5	2.5	1
	7.5	7.5	1
	10	5	1
	10	10	2
7.5 mg, n=5	7.5	7.5	2
	7.5	5	1
	10	10	2
10 mg, n=5	10	10	5

Source: AMB114588 CSR (Interim) Listing 1.11

2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験に組み入れられた被験者の年齢の範囲は[redacted]歳であり、中央値は低用量群で 13 歳、高用量群で 12 歳であった。全体の 66%（27 例）が 12 歳以上 18 歳未満の被験者であった（表 2.7.4.1-9）。大半の被験者は白人／ヨーロッパ系であり、その割合は低用量群で 52%（11 例）、高用量群で 95%（19 例）であった。日本人の割合は 12%（5 例）であり、いずれの被験者も低用量群に無作為化された。全体で女性の割合は男性よりも高く（66%）、用量群別にみると低用量群（57%）に比べて高用量群（75%）で女性の割合は高かった。思春期の発育段階が思春期前であった被験者は女性で 11 例（40.7%）、男性で 5 例（35.7%）であった。体重の平均値は低用量群（38.76 kg）と高用量群（40.12 kg）で同程度であった。

表 2.7.4.1-9　AMB112529 試験における人口統計学的特性（ITT 集団）

Demographics	Ambrisentan		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Age (yrs)			
Mean (SD)	11.8 (2.70)	12.3 (2.85)	12.0 (2.75)
Median	13.0	12.0	13.0
Min to Max	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Age category (yrs; n [%])			
8 to 11	7 (33)	7 (35)	14 (34)
12 to <18	14 (67)	13 (65)	27 (66)
Sex (n [%])			
Female	12 (57)	15 (75)	27 (66)
Male	9 (43)	5 (25)	14 (34)
Child bearing potential (females only; n [%])			
n	12	15	27
Pre-menarcheal	8 (67)	7 (47)	15 (56)
Potentially able to bear children	4 (33)	8 (53)	12 (44)
Ethnicity (n [%])			
Hispanic or Latino	5 (24)	8 (40)	13 (32)
Not Hispanic or Latino	16 (76)	12 (60)	28 (68)
Geographic ancestry (n [%])[a]			
African American/African Heritage	2 (10)	0	2 (5)
American Indian or Alaskan Native	1 (5)	0	1 (2)
Asian – Central/South Asian Heritage	1 (5)	0	1 (2)
Asian – East Asian Heritage	1 (5)	0	1 (2)
Asian – Japanese Heritage	5 (24)	0	5 (12)
Asian – South East Asian Heritage	0	1 (5)	1 (2)
White – White/Caucasian/European Heritage	11 (52)	19 (95)	30 (73)
Weight (kg)			
Mean (SD)	38.76 (12.042)	40.12 (14.990)	39.42 (13.406)
Median	36.00	38.05	36.10
Min to Max	20.9 to 67.0	20.1 to 77.0	20.1 to 77.0
Weight category (kg, n [%])			
20 to <35 kg	10 (48)	9 (45)	19 (46)
35 to <50 kg	7 (33)	5 (25)	12 (29)
≥50 kg	4 (19)	6 (30)	10 (24)

Source: AMB112529 CSR Table 1.5
Min=minimum; Max=maximum; PAH=pulmonary arterial hypertension; 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. A subject may be represented in more than one geographical ancestry group.

PAH の既往歴及びベースラインの疾患特性

AMB112529 試験に組み入れられた被験者は、両群ともに多くが特発性 PAH を有していた（低用量群：62%、高用量群：70%）（表 2.7.4.1-10）。PAH の罹病期間の平均値は低用量群で 2.80 年、高用量群で 3.57 年であり、高用量群は低用量群に比べて罹病期間が長かった。大半（80%）の被験者はベースライン時点で PAH に対する治療を受けていた。

WHO 機能分類はすべての被験者でクラス II 又は III であり、被験者の大半がクラス II であった（78%）。

被験者の運動耐容能を評価するために 6 分間歩行距離（6MWD）を使用した。ベースライン時の 6MWD の平均値は、低用量群で 442 m、高用量群で 407 m であった。

表 2.7.4.1-10　AMB112529 試験における PAH の既往歴とベースラインの疾患特性（ITT 集団）

Baseline Characteristic	Ambrisentan		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Aetiology of PAH randomised strata (n[%])			
Idiopathic	13 (62)	14 (70)	27 (66)
Familial	0	2 (10)	2 (5)
Persistent PAH despite surgical repair	5 (24)	3 (15)	8 (20)
Secondary to connective tissue disease	3 (14)	1 (5)	4 (10)
Duration of PAH (days)			
n	20	20	40
Mean (SD)	1023.6 (1245.29)	1304.0 (1399.95)	1163.8 (1315.47)
Median	449.5	682.5	508.5
Min to Max	2 to 4189	0 to 4065	0 to 4189
PAH therapy use (n [%])			
Ongoing PAH therapy at Baseline	18 (86)	15 (75)	33 (80)
Prior PAH therapy, not ongoing at Baseline	0	1 (5)	1 (2)
No PAH therapy recorded	3 (14)	4 (20)	7 (17)
WHO Functional Class (n [%])			
Class II	18 (86)	14 (70)	32 (78)
Class III	3 (14)	6 (30)	9 (22)
6 Minute Walk Distance (m)			
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

Source: AMB112529 CSR Table 1.5
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).

ベースライン時に、多くの被験者［27 例（66%）］で PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）が投与されていた（2.7.3.3.1.5.）。PAH 治療薬の内訳は、PDE5 阻害薬（シルデナフィル）単剤が 18 例（44%）（低用量群：5 例、高用量群：13 例）、PDE5 阻害薬とプロスタノイドの併用が 8 例（20%）（低用量群：7 例、高用量群：1 例）、プロスタノイドの単剤が 1 例（2%）（低用量群）であった。

2.7.4.1.3.2.　AMB114588 試験

AMB114588 試験に移行した被験者のベースラインでは、大半の被験者［71%（27 例）］が白人／ヨーロッパ系であり、日本人の割合は 13%（5 例）であった。性別では過半数（66%）の被験者が女性であった。AMB114588 試験開始時の用量が高用量になるほどベースラインの平均年齢が高く、AMB114588 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 2.7.4.1-11）。また、全体の 63%（24 例）が 12 歳以上 18 歳未満の被験者であった。

年齢別にみると、女性の割合は 8 歳以上 11 歳以下の年齢層で 2.5 mg 群（83%）及び 5 mg 群（57%）において男性より高かったのに対し、12 歳以上 18 歳未満の年齢層では 5 mg 群（42%）で男性に比べて低かった。平均体重は、8 歳以上 11 歳以下の年齢層で 29.35 kg、12 歳以上 18 歳未満の年齢層で 47.61 kg であった。8 歳以上 11 歳以下のすべての女性被験者は

初経前であった。この他の人口統計学的特性は 8 歳以上 11 歳以下と 12 歳以上 18 歳未満の被験者の間で同様であった。

表 2.7.4.1-11　AMB114588 試験における人口統計学的特性（ITT 集団）

Demographics	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg N=9	5 mg N=19	7.5 mg N=5	10 mg N=5	Total N=38
Age (yrs)[b]					
Mean±SD	9.7±2.29	11.9±2.57	12.6±2.61	15.2±0.84	11.9±2.81
Median (min to max)	8.0 (to)	13.0 (to)	12.0 (to)	15.0 (to)	12.5 (to)
Age strata (yrs)[b], n (%)					
8 to 11	6 (67)	7 (37)	1 (20)	0	14 (37)
12 to <18	3 (33)	12 (63)	4 (80)	5 (100)	24 (63)
Sex, n (%)					
Female	7 (78)	9 (47)	4 (80)	5 (100)	25 (66)
Male	2 (22)	10 (53)	1 (20)	0	13 (34)
Child bearing potential (females only)[c], n (%)					
n	7	9	4	5	25
Pre-menarcheal	6 (86)	6 (67)	2 (50)	0	14 (56)
Potentially able to bear children	1 (14)	3 (33)	2 (50)	5 (100)	11 (44)
Ethnicity[b], n (%)					
Hispanic or Latino	3 (33)	7 (37)	0	2 (40)	12 (32)
Not Hispanic or Latino	6 (67)	12 (63)	5 (100)	3 (60)	26 (68)
Geographic ancestry[b], n (%)					
African American/African Heritage	1 (11)	1 (5)	0	0	2 (5)
American Indian or Alaskan Native	1 (11)	0	0	0	1 (3)
Asian – Central/South Asian Heritage	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Asian – East Asian Heritage	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Asian – Japanese Heritage	3 (33)	2 (11)	0	0	5 (13)
Asian – South East Asian Heritage	0	0	1 (20)	0	1 (3)
White – White/ Caucasian/European Heritage	4 (44)	14 (74)	4 (80)	5 (100)	27 (71)
Weight[c] (kg)					
Mean±SD	30.11±4.457	40.39±13.711	42.74±5.874	60.30±10.040	40.88±13.789
Median (min to max)	29.60 (25.2 to 37.0)	38.00 (20.1 to 70.8)	39.80 (36.7 to 50.0)	58.70 (50.4 to 77.2)	37.50 (20.1 to 77.2)
Weight category (kg)[c], n (%)					
20 to <35 kg	7 (78)	9 (47)	0	0	16 (42)
35 to <50 kg	2 (22)	5 (26)	4 (80)	0	11 (29)
≥50 kg	0	5 (26)	1 (20)	5 (100)	11 (29)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.5
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. At start of study treatment in Study AMB112529.
c. At entry to Study AMB114588.

PAH の既往歴及びベースラインの疾患特性

AMB114588 試験に移行した被験者では、ベースライン時に 24 例（63%）が特発性 PAH を有しており、平均罹病期間は 10 mg 群で最も長かった（表 2.7.4.1-12）。アンブリセンタンの投与開始時に全被験者の約 80%が PAH に対する治療を受けていた。ベースライン時の WHO 機能分類は、すべての被験者でクラス II 又は III であった。AMB114588 試験開始時の WHO 機能分類は 9 例（24%）がクラス I であり、残りの被験者はクラス IV の 1 例を除いてクラス II 又は III であった。6MWD の平均値は、ベースライン時に 434 m、AMB114588 試験の開始時に 480 m であった。

表 2.7.4.1-12　AMB114588 試験における PAH の既往歴及びベースラインの疾患特性（ITT 集団）

Baseline Characteristic	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg N=9	5 mg N=19	7.5 mg N=5	10 mg N=5	Total N=38
Aetiology of PAH at Start of Study Treatment in AMB112529, n (%)					
Idiopathic	4 (44)	14 (74)	4 (80)	2 (40)	24 (63)
Familial	0	1 (5)	0	1 (20)	2 (5)
Persistent PAH despite surgical repair	3 (33)	3 (16)	1 (20)	1 (20)	8 (21)
Secondary to connective tissue disease	2 (22)	1 (5)	0	1 (20)	4 (11)
Duration of PAH at Start of Study Treatment in AMB112529 (days)					
Mean±SD	1022.4±1059.02	1313.5±1448.93	64.6±124.44	2248.2±1291.72	1203.2±1335.23
Median	668.0	450.0	12.0	2017.0	508.5
(min to max)	(11 to 2800)	(0 to 4189)	(0 to 287)	(728 to 4065)	(0 to 4189)
PAH Therapy Use at Start of Study Treatment in AMB112529, n (%)					
Ongoing PAH therapy at BL	8 (89)	15 (79)	3 (60)	4 (80)	30 (79)
Prior PAH therapy, not ongoing at BL	0	1 (5)	0	0	1 (3)
No PAH therapy recorded	1 (11)	3 (16)	2 (40)	1 (20)	7 (18)
WHO Functional Class at Start of Study Treatment in AMB112529, n (%)					
Class II	9 (100)	15 (79)	4 (80)	4 (80)	32 (84)
Class III	0	4 (21)	1 (20)	1 (20)	6 (16)
WHO Functional Class at Entry to the Extension Study, n (%)					
Class I	4 (44)	2 (11)	3 (60)	0	9 (24)
Class II	5 (56)	12 (63)	1 (20)	4 (80)	22 (58)
Class III	0	4 (21)	1 (20)	1 (20)	6 (16)
Class IV	0	1 (5)	0	0	1 (3)
6 Minute Walk Distance at Start of Study Treatment in AMB112529 (m)					
Mean±SD	393.32±99.393	433.96±123.120	484.56±89.889	460.00±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)
6 Minute Walk Distance at Entry to the Extension Study (m)					
n	9	18	5	5	37
Mean±SD	485.38±75.619	464.52±125.709	538.04±119.203	465.80±99.329	479.70±109.686
Median	480.00	455.50	580.00	477.00	477.00
(min to max)	(333.5 to 561.0)	(160.0 to 710.0)	(365.0 to 640.0)	(300.0 to 560.0)	(160.0 to 710.0)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.5
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.

PAH 治療薬

AMB114588 試験の開始時に PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）を投与されていた被験者の割合は、全体で 68%（26 例）であった（表 2.7.4.1-13）。このうち 17 例（45%）では PDE5 阻害薬（シルデナフィル）単剤、8 例（21%）では PDE5 阻害薬とプロスタノイドの併用、1 例（3%）ではプロスタノイド単剤をアンブリセンタンと併用していた。PDE5 阻害薬とプロスタノイドの両方を投与されていた 8 例の AMB114588 試験開始時におけるアンブリセンタンの用量は 2.5 mg 又は 5 mg であった。

アンブリセンタンに加えて PDE5 阻害薬単剤、プロスタノイド単剤、又は PDE5 阻害薬とプロスタノイドの両方を投与された被験者数は、AMB114588 試験の開始から 1 年後及び

AMB114588 試験の最終評価時で同程度であった。PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）を投与された被験者数は、AMB114588 試験の開始から 2 年以降に、被験者数の減少に伴い減少した。

AMB114588 試験の開始時の用量が 7.5 mg 又は 10 mg であった被験者のうち、データカットオフ時点までに PDE5 阻害薬とプロスタノイドの両方をアンブリセンタンと併用した被験者はいなかった。

表 2.7.4.1-13　AMB114588 試験における PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）（ITT 集団）

Preferred Term	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg N=9	5 mg N=19	7.5 mg N=5	10 mg N=5	Total N=38
Entry Visit to the Extension Study, n (%)					
Any medication	7 (78)	12 (63)	3 (60)	4 (80)	26 (68)
PDE5i (monotherapy)[b]	4 (44)	6 (32)	3 (60)	4 (80)	17 (45)
Prostanoid (monotherapy)[c]	0	1 (5)	0	0	1 (3)
PDE5i and Prostanoid in combination[d]	3 (33)	5 (26)	0	0	8 (21)
6-Month Visit, n (%)					
Any medication	7 (78)	11 (58)	3 (60)	4 (80)	25 (66)
PDE5i (monotherapy)[b]	4 (44)	7 (37)	3 (60)	4 (80)	18 (47)
Prostanoid (monotherapy)[c]	0	1 (5)	0	0	1 (3)
PDE5i and Prostanoid in combination[d]	3 (33)	3 (16)	0	0	6 (16)
1-Year Visit, n (%)					
Any medication	8 (89)	11 (58)	3 (60)	4 (80)	26 (68)
PDE5i (monotherapy)[b]	5 (56)	5 (26)	3 (60)	4 (80)	17 (45)
Prostanoid (monotherapy)[c]	0	2 (11)	0	0	2 (5)
PDE5i and Prostanoid in combination[d]	3 (33)	4 (21)	0	0	7 (18)
2-Year Visit, n (%)					
Any medication	7 (78)	9 (47)	3 (60)	2 (40)	21 (55)
PDE5i (monotherapy)[b]	3 (33)	4 (21)	3 (60)	2 (40)	12 (32)
Prostanoid (monotherapy)[c]	0	2 (11)	0	0	2 (5)
PDE5i and Prostanoid in combination[d]	4 (44)	3 (16)	0	0	7 (18)
Final Visit, n (%)					
Any medication	8 (89)	13 (68)	3 (60)	3 (60)	27 (71)
PDE5i (monotherapy)[b]	4 (44)	5 (26)	3 (60)	3 (60)	15 (39)
Prostanoid (monotherapy)[c]	0	2 (11)	0	0	2 (5)
PDE5i and Prostanoid in combination[d]	4 (44)	6 (32)	0	0	10 (26)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.9, Table 1.10
PDE5i =PDE5 Inhibitors
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Including sildenafil and sildenafil citrate.
c. Including epoprostenol sodium.
d. Including the following combinations: sildenafil citrate + beraprost sodium, sildenafil + iloprost, sildenafil + sildenafil citrate + treprostinil + treprostinil sodium, sildenafil + treprostinil sodium, sildenafil citrate + epoprostenol sodium, tadalafil + beraprost sodium, tadalafil + epoprostenol sodium, tadalafil + selexipag, tadalafil + treprostinil sodium.

心血管系の併用薬

AMB112529 試験の試験期間中に心血管系治療薬の併用を開始し AMB114588 試験でも引き続き併用した被験者又は AMB114588 試験で使用を開始した被験者は 21 例（55%）であった。このうち、16 例では AMB114588 試験開始時におけるアンブリセンタンの用量が 2.5 mg 及び 5 mg であった。併用された主な心血管系治療薬は、フロセミド（9 例、24%）、ジゴキシン（7 例、18%）、イブプロフェン及びスピロノラクトン（各 6 例、16%）であった。

2.7.4.2. 有害事象

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1. よくみられた有害事象

####### 2.7.4.2.1.1.1.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験では全体で最も多くみられた有害事象の SOC は、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった（表 2.7.4.2-10）。

大半の被験者（80%）で有害事象が発現し、発現割合は低用量群（81%）及び高用量群（80%）で同程度であった（表 2.7.4.2-1）。低用量群では頭痛、悪心及び腹痛［いずれも 4 例（19%）］が多くみられ、高用量群では頭痛［6 例（30%）］及び悪心［3 例（15%）］が多くみられた。

表 2.7.4.2-1 AMB112529 試験においていずれかの用量群で 2 例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)
肺炎	3 (14)	0	3 (7)
上気道感染	3 (14)	1 (5)	4 (10)
下痢	2 (10)	0	2 (5)
胃腸炎	2 (10)	1 (5)	3 (7)
鼻閉	2 (10)	2 (10)	4 (10)
末梢性浮腫	2 (10)	1 (5)	3 (7)
四肢痛	2 (10)	1 (5)	3 (7)
咽頭炎	2 (10)	1 (5)	3 (7)
発熱	2 (10)	1 (5)	3 (7)
嘔吐	2 (10)	0	2 (5)
背部痛	1 (5)	2 (10)	3 (7)
紅斑	1 (5)	2 (10)	3 (7)
顔面浮腫	1 (5)	2 (10)	3 (7)
喉頭炎	0	2 (10)	2 (5)

Source: AMB112529 CSR Table 3.3
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
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).

初回発現時期別の有害事象として、いずれかの有害事象を初回発現した累積被験者数を投与開始から 2 週間、投与 4 週時以降は 4 週間ごとに集計し、投与開始から早期に発現した有害事象及びその種類を評価した（付録 2.7.4.7.3.）。投与開始から 2 週後までに有害事象の初

回発現がみられた被験者数の割合は低用量群で 57%、高用量群で 35%であり、最も多く発現した事象は頭痛であった［低用量群 4 例（19%）、高用量群 5 例（25%）］。

有害事象を発現した被験者では、低用量群で投与開始から 8 週後までに、高用量群で投与開始から 16 週後までに、有害事象の初回発現がみられた。

2.7.4.2.1.1.1.2. AMB114588 試験

AMB114588 試験では一部の用量群における被験者数が少なかったため、すべての用量群を合計した全体の結果に基づき解釈を述べる。

AMB114588 試験では、全体で最も多くみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」［23 例（61%）］であった（表 2.7.4.2-11）。

全体で 89%の被験者に有害事象が発現し、用量群別の発現割合は 5 mg 群で 81%、10 mg 群で 92%であり、2.5 mg 群及び 7.5 mg 群ではすべての被験者で有害事象が発現した（表 2.7.4.2-2）。全体で上気道感染［10 例（26%）］及び上咽頭炎（鼻咽頭炎）［9 例（24%）］が多くみられた。

用量群別でみると、2.5 mg 群及び 7.5 mg 群では上気道感染（それぞれ 2 例及び 3 例）、5 mg 群では上咽頭炎（5 例）、10 mg 群では貧血（4 例）が多くみられた。

初回発現時期別の有害事象として、いずれかの有害事象を初回発現した累積被験者数を AMB112529 試験の投与開始から 1 年ごとに集計し、早期に発現した有害事象及びその種類を評価した（付録 2.7.4.7.3.）。アンブリセンタン投与開始から 1 年後までに 23 例（61%）、2 年後までに 29 例（76%）、3 年後までに 31 例（82%）、4 年後までに 33 例（87%）、5 年後までに 34 例（89%）に有害事象の初回発現がみられた。

表 2.7.4.2-2 AMB114588 試験において全被験者で 3 例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)
腹痛	0	1 (6)	0	2 (17)	3 (8)
背部痛	0	1 (6)	2 (33)	0	3 (8)

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
便秘	1 (25)	1 (6)	0	1 (8)	3 (8)
接触皮膚炎	0	1 (6)	1 (17)	1 (8)	3 (8)
下痢	0	1 (6)	2 (33)	0	3 (8)
月経困難症	0	2 (13)	0	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)
非心臓性胸痛	0	2 (13)	0	1 (8)	3 (8)
四肢痛	0	0	2 (33)	1 (8)	3 (8)
肺炎	1 (25)	1 (6)	1 (17)	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)
歯痛	0	1 (6)	0	2 (17)	3 (8)

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.

2.7.4.2.1.1.2. 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1. AMB112529 試験

有害事象の多くは軽度（22%）又は中等度（49%）であった。重度の有害事象は各用量群で 2 例（10%）に計 6 件みられた。内訳は、低用量群では消化不良及び肺炎が各 1 例に 1 件、高用量群では急性心不全及び肝腫大が同一被験者 1 例に各 1 件、医療機器関連感染及び右室不全が同一被験者 1 例に各 1 件であった。すべての重度の有害事象は、消化不良及び肝腫大を除き、重篤な有害事象と判断された（表 2.7.4.2-6）。いずれの重度の有害事象も治験薬と因果関係なしと判断された。

2.7.4.2.1.1.2.2. AMB114588 試験

有害事象の多くは軽度（21%）又は中等度（37%）であった。重度の有害事象は 12 例（32%）に 23 件発現し、このうち 2 例以上に発現した事象は、急性心不全及び肺動脈性肺高血圧症であった（AMB114588 試験の 2.7.6.を参照）。

重度の有害事象のうち重篤と判断されたものは、急性心不全（2 例）、肺動脈性肺高血圧症（2 例）、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、自己免疫性リンパ増殖症候群、急性右室不全、右室不全、発育不全、肺高血圧症、伝導障害、貧血及び片頭痛（各 1 例）であった（表 2.7.4.2-7）。

いずれの重度の有害事象も治験薬と因果関係なしと判断された。

2.7.4.2.1.1.3. 治験薬と因果関係がある有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1. AMB112529 試験

治験薬と因果関係があると判断された有害事象は、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（各用量群 3 例）であった。この他に 2 例以上の被験者で発現した有害事象は、低用量群では鼻閉及び末梢性浮腫（各 2 例）、高用量群では悪心（2 例）であった。

表 2.7.4.2-3　AMB112529 試験で治験薬と因果関係があると判断された有害事象（Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan		
	Low Dose N=21	High Dose N=20	Total N=41
Any event	8 (38)	7 (35)	15 (37)
頭痛	3 (14)	3 (15)	6 (15)
鼻閉	2 (10)	1 (5)	3 (7)
末梢性浮腫	2 (10)	0	2 (5)
血管浮腫	1 (5)	0	1 (2)
うっ血性心不全	1 (5)	0	1 (2)
労作性呼吸困難	1 (5)	0	1 (2)
好酸球増加症	1 (5)	0	1 (2)
運動耐性低下	1 (5)	0	1 (2)
白色便	1 (5)	0	1 (2)
顔面浮腫	1 (5)	1 (5)	2 (5)
疲労	1 (5)	1 (5)	2 (5)
全身健康状態悪化	1 (5)	0	1 (2)
ほてり	1 (5)	0	1 (2)
低血圧	1 (5)	0	1 (2)
鉄欠乏	1 (5)	0	1 (2)
動悸	1 (5)	1 (5)	2 (5)
心嚢液貯留	1 (5)	0	1 (2)
ストレス	1 (5)	0	1 (2)
嘔吐	1 (5)	0	1 (2)
上腹部痛	0	1 (5)	1 (2)
背部痛	0	1 (5)	1 (2)
口内乾燥	0	1 (5)	1 (2)
紅斑	0	1 (5)	1 (2)
国際標準比増加	0	1 (5)	1 (2)
リンパ球減少症	0	1 (5)	1 (2)
悪心	0	2 (10)	2 (5)

Source: AMB112529 CSR Table 3.7
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
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).

有害事象の発現の有無別のアンブリセンタンの曝露量に関する解析

AMB112529 試験の小児 PAH 患者のデータを用いて、治験薬と因果関係がある有害事象の発現の有無別のアンブリセンタンの曝露量（AUCss 及び Cmax,ss）について検討した。結果は 2.7.2.3.2.に提示した。

成人 PAH 患者では臨床試験においてアンブリセンタンの用量増加に伴い鼻閉の発現割合が増加する傾向がみられたが（1.13.1.3.　2.5.5.3.1.）、小児 PAH 患者では鼻閉の用量依存的な発現割合の増加はみられなかった。これは、小児の被験者数が少なかったこと及び一部の鼻閉が上咽頭炎と報告され、鼻閉の例数が少なくなったためと考えられる。

2.7.4.2.1.1.3.2. AMB114588 試験

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%の被験者で発現した（表 2.7.4.2-4）。このうち、全体で 2 例以上に発現した事象は頭痛（3 例）、貧血及び胃腸炎（各 2 例）であった。

表 2.7.4.2-4 AMB114588 試験で治験薬と因果関係があると判断された有害事象（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]	1 (25)	5 (31)	3 (50)	6 (50)	15 (39)
頭痛	0	1 (6)	2 (33)	0	3 (8)
貧血	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
胃腸炎	1 (25)	0	0	1 (8)	2 (5)
上腹部痛	0	0	1 (17)	0	1 (3)
脱毛症	0	0	1 (17)	0	1 (3)
血管浮腫	0	0	1 (17)	0	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (8)	1 (3)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (8)	1 (3)
気管支炎	0	1 (6)	0	0	1 (3)
うっ血性心不全	0	1 (6)	0	0	1 (3)
難聴	1 (25)	0	0	0	1 (3)
食欲減退	0	0	1 (17)	0	1 (3)
口内乾燥	0	0	1 (17)	0	1 (3)
湿疹	0	1 (6)	0	0	1 (3)
紅斑	0	0	1 (17)	0	1 (3)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (17)	0	1 (3)
ほてり	0	0	1 (17)	0	1 (3)
充血	0	0	0	1 (8)	1 (3)
乗物酔い	0	1 (6)	0	0	1 (3)
鼻閉塞	0	0	1 (17)	0	1 (3)
上咽頭炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
悪心	0	0	1 (17)	0	1 (3)
末梢性浮腫	0	1 (6)	0	0	1 (3)
顎痛	0	0	1 (17)	0	1 (3)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
失神寸前の状態	0	1 (6)	0	0	1 (3)
副鼻腔炎	0	1 (6)	0	0	1 (3)
皮膚裂傷	0	0	0	1 (8)	1 (3)
顔面腫脹	0	0	0	1 (8)	1 (3)
失神	0	1 (6)	0	0	1 (3)
回転性めまい	0	0	0	1 (8)	1 (3)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.7
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.

2.7.4.2.1.1.2. 死亡

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で報告された死亡の症例の叙述は付録 2.7.4.7.5.「死亡及び重篤な有害事象の叙述」に添付した。

2.7.4.2.1.1.2.1. AMB112529 試験

低用量群の [redacted] 歳の [redacted] 被験者 1 例（5%）は肺炎（重篤）を発現し死亡した。本被験者はアンブリセンタン投与の開始から 138 日目に重度の肺炎を発現した。アンブリセンタンの投与を継続しつつ肺炎の治療を行ったが、肺炎の発現から 10 日後に死亡した。本事象は治験薬と因果関係なしと判断された。

2.7.4.2.1.1.2.2. AMB114588 試験

データカットオフの時点までに 6 例（16%）が重篤な有害事象により死亡した（表 2.7.4.2-5）。死亡した被験者の最高用量は、3 例が 5 mg、1 例が 7.5 mg、2 例が 10 mg であった。死因は 3 例が急性心不全（急性右室不全を含む）、2 例が肺動脈性肺高血圧症、1 例が発育不全であった。急性心不全により死亡した 1 例は AMB112529 試験で急性心不全（重篤）を発現して試験を中止したが、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、その数日後に本事象によって死亡した。肺動脈性肺高血圧症により死亡した 2 例のうち 1 例は、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。いずれの重篤な事象も治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

死亡した 6 例のうち 2 例はアンブリセンタンの投与を中止したが、4 例は死亡の前日又は 2 日前にアンブリセンタンの最終投与を受けたため、治験薬の処置は「該当せず（not applicable）」と記録された。

死亡した 6 例のアンブリセンタン投与開始から死亡までの期間の平均値は 3 年以上であった。

表 2.7.4.2-5 AMB114588 試験における死亡（Safety 集団）

Subject ID	Age (year)/ Gender	Preferred Term	Time Since First Dose	SAE (yes/no)	Relate to Drug (yes/no)	Drug-Withdrawn (yes/no)	Study-Withdrawn (yes/no)
Ambrisentan 5 mg Group[a]							
[redacted]	[redacted]	急性心不全	1884	Y	N	Y	Y
[redacted][b]	[redacted]	急性心不全	85	Y	N	Not applicable	Y
[redacted]	[redacted]	急性右室不全	1293	Y	N	Not applicable	Y
Ambrisentan 7.5 mg Group[a]							
[redacted][c]	[redacted]	発育不全	1885	Y	N	Y	Y
Ambrisentan 10 mg Group[a]							
[redacted][d]	[redacted]	肺動脈性肺高血圧症	-[e]	Y	N	Not applicable	N
[redacted]	[redacted]	肺動脈性肺高血圧症	2231	Y	N	Not applicable	Y

Source: AMB114588 CSR (Interim) Listing 3.6
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. This subject had cardiac failure acute during Study AMB112529 transitioned into Study AMB114588 because of meeting the following inclusion criterion for Study AMB114588: “required additional targeted treatment for PAH due to inadequate response to

the current treatment or worsening of clinical condition prior to Week 24 in Study AMB112529" and subsequently died during Study AMB 114588 due to the ongoing cardiac failure acute. This subject was regarded as a death and a study withdrawal in the AE summary of Study AMB114588 but not included as a withdrawal in the AE summary of the initial Study AMB112529.
c. The subject had an SAE of failure to thrive which resulted in death over 5 years from start of ambrisentan treatment (Study Day 1885) and was inadvertently not entered onto the eCRF as a clinical worsening prior to site closure.
d. The subject reached [redacted] and hence completed the treatment period and the study prior to the final event outcome of death.
e. Time since first dose is unknown.

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で報告された重篤な有害事象の症例の叙述は、付録 2.7.4.7.5.「死亡及び重篤な有害事象の叙述」に添付した。

2.7.4.2.1.3.1. AMB112529 試験

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の 6 例（29%）に 6 件、高用量群の 2 例（10%）に 3 件であった（表 2.7.4.2-6）。2 例以上に発現した事象はなかった。AMB112529 試験で死亡に至った肺炎（2.7.4.2.1.2.1.）並びに AMB112529 試験で発現し AMB114588 試験へ移行後に死亡に至った急性心不全（2.7.4.2.1.2.2.）を除き、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。重篤な有害事象のうち治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された事象は全身健康状態低下のみであった。

表 2.7.4.2-6 AMB112529 試験における重篤な有害事象（死亡を含む）（Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan		
	Low Dose N=21	High Dose N=20	Total N=41
Any event	6 (29)	2 (10)	8 (20)
医療機器破損	1 (5)	0	1 (2)
全身健康状態低下	1 (5)[a]	0	1 (2)
肺高血圧症	1 (5)	0	1 (2)
咽頭炎	1 (5)	0	1 (2)
肺炎	1 (5)	0	1 (2)
失神	1 (5)	0	1 (2)
急性心不全	0	1 (5)[b]	1 (2)
医療機器関連感染	0	1 (5)	1 (2)
右室不全	0	1 (5)	1 (2)

Source: AMB112529 CSR Table 3.9
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
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. The event was assessed by the investigator to be related to ambrisentan treatment.
b. The subject in the High dose group experiencing an SAE of cardiac failure acute was withdrawn from Study AMB112529 but continued ambrisentan treatment and transitioned into Study AMB114588. This subject died from the ongoing cardiac failure acute several days after entry to Study AMB114588. Therefore, this event was counted as an SAE in both Study AMB112529 and Study AMB114588.

2.7.4.2.1.3.2. AMB114588 試験

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 2.7.4.2-7）。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、肺動脈性肺高血圧症（10 mg 群 3 例）、貧血（5 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例）、急性心不全（5 mg 群 2 例）及び肺炎（5 mg 群 1 例、7.5 mg 群 1 例）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1件）］、治験薬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。（2.7.4.2.1.4.1.2.、2.7.4.2.1.4.2.2.、2.7.4.3.2.2.3.）。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 2.7.4.2-7　AMB114588 試験における重篤な有害事象（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)
急性右室不全	0	1 (6)	0	0	1 (3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (25)	0	0	0	1 (3)
虫垂炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
完全房室ブロック	1 (25)	0	0	0	1 (3)
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (8)	1 (3)
自己免疫性リンパ増殖症候群	0	1 (6)	0	0	1 (3)
伝導障害	0	0	0	1 (8)	1 (3)
医療機器関連合併症	0	0	0	1 (8)	1 (3)
月経困難症	0	1 (6)	0	0	1 (3)
発育不全	0	0	1 (17)	0	1 (3)
過換気	0	1 (6)	0	0	1 (3)
低血圧	1 (25)	0	0	0	1 (3)
インフルエンザ	0	0	1 (17)	0	1 (3)
倦怠感	1 (25)	0	0	0	1 (3)
片頭痛	0	0	1 (17)	0	1 (3)
鼓膜炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (8)	1 (3)
急性中耳炎	0	1 (6)	0	0	1 (3)
慢性中耳炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
肺高血圧症	0	0	0	1 (8)	1 (3)
右室不全	0	0	1 (17)	0	1 (3)
上室性頻脈	0	0	0	1 (8)	1 (3)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
側弯症	0	0	1 (17)	0	1 (3)
嘔吐	1 (25)	0	0	0	1 (3)
移動性ペースメーカー	0	0	0	1 (8)	1 (3)

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.

2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1. 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

2.7.4.2.1.4.1.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験では、低用量群の 1 例（5%）が肺炎（重篤）を発現して死亡し、試験中止に至った（2.7.4.2.1.2.1.）。また、高用量群の 1 例（5%）は急性心不全（重篤）を発現したために AMB112529 試験を中止したが、治験薬の投与を中止することなく AMB114588 試験に移行し、その数日後に本事象によって死亡した（2.7.4.2.1.2.2.、2.7.4.4.3.1.）。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。

治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象はみられなかった。

2.7.4.2.1.4.1.2. AMB114588 試験

AMB114588 試験では、試験中止に至った重篤な有害事象が 5 例（13%）で報告された。その内訳は、急性心不全（5 mg 群 2 例、うち 1 例は AMB112529 試験で発現）、急性右室不全（5 mg 群 1 例）、発育不全（7.5 mg 群 1 例）、肺動脈性肺高血圧症（10 mg 群 1 例）であった。いずれの事象も死亡に至り（2.7.4.2.1.2.2.）、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。

治験薬の休薬に至った有害事象は、2.5 mg 群の 1 例に 4 件発現した。発現した事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（重篤、重度）、完全房室ブロック（重篤、重度）、低血圧（重篤、重度）（2.7.4.2.1.3.2.、2.7.4.2.1.4.2.2.、2.7.4.3.2.2.3.）及び治験薬と因果関係ありと判断された難聴（非重篤、中等度）であった。

アンブリセンタンの減量に至った有害事象は 2 例に 3 件発現した。その内訳は 7.5 mg 群の 1 例に発現した疲労及び治験薬と因果関係ありと判断された紅斑、並びに 10 mg 群の 1 例に発現し治験薬と因果関係ありと判断された顔面腫脹であった。いずれの事象も重症度は軽度であった。

2.7.4.2.1.4.2. 注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験において注目すべき有害事象は、低用量群で 6 例（29%）に 8 件、高用量群で 3 例（15%）に 3 件に発現した（表 2.7.4.2-8）。低用量群でみられた貧血及び低血圧（各 1 例）を除き、注目すべき有害事象はいずれも「浮腫／体液貯留」のカテゴリーに該当した。全体で 2 例以上にみられた注目すべき有害事象は末梢性浮腫及び顔面浮腫（各 3 例）であり、末梢性浮腫はいずれも投与開始から 16 週後までに、顔面浮腫はいずれも投与開始から 4 週後までに発現した（付録 2.7.4.7.3.）。

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 5 例に 6 件報告された。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。

いずれの事象も試験中止又は治験薬投与中止に至らなかった。また、重篤な事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-8　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)
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)
顔面浮腫 [a]	1 (5)	2 (10)	3 (7)
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 [redacted] had drug-related events of angioedema and hypotension.
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).

2.7.4.2.1.4.2.2.　AMB114588 試験

AMB114588 試験において、注目すべき有害事象は全体で 20 例（53%）に発現し、発現割合は全用量群で同程度であった（表 2.7.4.2-9）。

最も多くみられた注目すべき有害事象は貧血であり、5 mg 群及び 10 mg 群の計 6 例に 11 件発現した。このうち 2 例に発現した貧血は重篤な有害事象と判断された。いずれも治験薬と因果関係なしと判断された。治験薬と因果関係ありと判断された貧血は 2 例に 3 件みられた（2.7.4.3.1.2.2.）。

「浮腫／体液貯留」のカテゴリーに該当する事象は 6 例に 8 件［末梢性浮腫（2 件）、血管浮腫、腹水、眼瞼浮腫、眼部腫脹、限局性浮腫、顔面腫脹（各 1 件）］発現した。このうち 1 例で限局性浮腫、腹水及び血管浮腫が発現した。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浮腫関連の事象は血管浮腫、顔面腫脹及び末梢性浮腫であった。

3 例にみられた肝機能検査値異常は「肝毒性」のカテゴリーに該当する注目すべき有害事象と判断された（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇等）（2.7.4.3.2.2.）。以下にこの 3 例の概要を示す。

- 10 mg 群の 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（軽度）及び血中ビリルビン増加（軽度）が発現した。いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係ありと判断された。
- 5 mg 群の 1 例では、中等度のトランスアミナーゼ上昇が 2 件発現した。いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。
- 2.5 mg 群の 1 例では、ALT が高値となり肝機能検査値に基づく中止基準に該当したため治験薬を一時的に休薬した。この ALT 高値はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（重篤、重度）の有害事象と判断された。このアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現日と同日に本被験者は完全房室ブロック（重篤、重度）及び低血圧（重篤、重度）を発現し（2.7.4.2.1.3.2.、2.7.4.2.1.4.1.2.、2.7.4.3.2.2.3.）、いずれの事象も治験薬の一時的な休薬に至った。治験責任（分担）医師はいずれの事象も治験薬と因果関係なし

と判断した。この他に本被験者はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常（軽度）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（軽度）を発現した。いずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断された。

この他に 5 mg 群の 1 例で「肝毒性」のカテゴリーに該当する注目すべき有害事象として重度の肝腫大が発現したが、肝機能検査値異常はみられなかった。本事象は治験薬と因果関係なしと判断された。

「低血圧」のカテゴリーに該当する事象は 2 例に発現した。1 例は失神及び失神寸前の状態を発現し、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係ありと判断された。他の 1 例では低血圧（重篤）がみられ、この被験者は ALT 高値が肝機能検査値に基づく中止基準に該当した 2.5 mg 群の被験者であった。

また、この他に治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係ありと判断された注目すべき有害事象として湿疹及び紅斑（各 1 例）が報告された。

いずれの注目すべき有害事象も試験中止又は治験薬投与中止に至らなかった。

ほとんどの注目すべき有害事象は回復した。未回復の事象はいずれも非重篤の事象であった。

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。

表 2.7.4.2-9　AMB114588 試験における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)
湿疹	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
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)
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)
血管浮腫	0	0	1 (17)	0	1 (3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (25)	0	0	0	1 (3)
腹水	0	0	1 (17)	0	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (25)	0	0	0	1 (3)
喘息	0	0	0	1 (8)	1 (3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (25)	0	0	0	1 (3)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (8)	1 (3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (25)	0	0	0	1 (3)
拡張期血圧低下	0	1 (6)	0	0	1 (3)
気管支痙攣	0	0	1 (17)	0	1 (3)
結膜炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
眼瞼浮腫	0	1 (6)	0	0	1 (3)
眼部腫脹	0	0	1 (17)	0	1 (3)
潮紅	0	1 (6)	0	0	1 (3)
肝腫大	0	1 (6)	0	0	1 (3)
低血圧	1 (25)	0	0	0	1 (3)
限局性浮腫	0	0	1 (17)	0	1 (3)
失神寸前の状態	0	1 (6)	0	0	1 (3)
顔面腫脹	0	0	0	1 (8)	1 (3)
失神	0	1 (6)	0	0	1 (3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (6)	0	0	1 (3)
蕁麻疹	0	0	1 (17)	0	1 (3)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (17)	0	1 (3)
ヘモグロビン減少	0	1 (6)	0	0	1 (3)

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.

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では SOC 別の有害事象を提示する。

2.7.4.2.1.5.1. AMB112529 試験

よくみられた有害事象の SOC（いずれかの用量群で 30%以上）は「胃腸障害」、「感染症及び寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」であった（表 2.7.4.2-10）。低用量群と高用量群で発現割合の差が 10%を越えた SOC は「胃腸障害」（低用量群：62%、高用量群：25%）であった。

治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の SOC のうち発現割合が高かったもの（いずれかの用量群で 10%以上）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」、「心臓障害」「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

重篤な有害事象の SOC のうち発現割合が高かったもの（いずれかの用量群で 10%以上）は、「感染症及び寄生虫症」及び「心臓障害」であった。

表 2.7.4.2-10 AMB112529 試験における SOC 別の有害事象（Safety 集団）

SOCs, n (%)	Ambrisentan		
	Low Dose N=21	High Dose N=20	Overall N=41
Treatment-emergent AEs ≥20% of Subjects in Any Dose Group			
胃腸障害	13 (62)	5 (25)	18 (44)
感染症および寄生虫症	10 (48)	8 (40)	18 (44)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (29)	6 (30)	12 (29)
神経系障害	6 (29)	6 (30)	12 (29)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (29)	4 (20)	10 (24)
筋骨格系および結合組織障害	4 (19)	4 (20)	8 (20)
Drug-related Treatment-emergent AEs ≥10% of Subjects in Any Dose Group			
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (19)	2 (10)	6 (15)
神経系障害	3 (14)	3 (15)	6 (15)
心臓障害	3 (14)	1 (5)	4 (10)
胃腸障害	2 (10)	2 (10)	4 (10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14)	1 (5)	4 (10)
Treatment-emergent SAEs ≥10% of Subjects in Any Dose Group			
感染症および寄生虫症	2 (10)	1 (5)	3 (7)
心臓障害	0	2 (10)	2 (5)

Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7, Table 3.9
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
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).

2.7.4.2.1.5.2. AMB114588 試験

最もよくみられた有害事象の SOC は「感染症及び寄生虫症」であった（表 2.7.4.2-11）。

治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の SOC のうち発現割合が高かったもの（全体で 10%以上）は、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

重篤な有害事象の SOC のうち発現割合が高かったもの（全体で 10%以上）は、「心臓障害」、「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

表 2.7.4.2-11　AMB114588 試験における SOC 別の有害事象（Safety 集団）

SOCs, n (%)	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg N=4	5 mg N=16	7.5 mg N=6	10 mg N=12	Overall N=38
Treatment-emergent AEs ≥30% of Overall Subjects					
感染症および寄生虫症	3 (75)	8 (50)	4 (67)	8 (67)	23 (61)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50)	5 (31)	4 (67)	5 (42)	16 (42)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25)	6 (38)	4 (67)	4 (33)	15 (39)
胃腸障害	2 (50)	6 (38)	3 (50)	3 (25)	14 (37)
神経系障害	1 (25)	6 (38)	3 (50)	3 (25)	13 (34)
Drug-related Treatment-emergent AEs ≥10% of Overall Subjects					
感染症および寄生虫症	1 (25)	1 (6)	0	2 (17)	4 (11)
神経系障害	0	2 (13)	2 (33)	0	4 (11)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (6)	2 (33)	1 (8)	4 (11)
Treatment-emergent SAEs ≥10% of Overall Subjects					
心臓障害	1 (25)	3 (19)	1 (17)	2 (17)	7 (18)
感染症および寄生虫症	0	2 (13)	2 (33)	3 (25)	7 (18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6)	0	3 (25)	4 (11)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7, 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.
Note: Treatment-emergent AEs were those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.

2.7.4.2.2.　個別有害事象の文章による説明

AMB112529 試験及び AMB114588 試験における死亡、重篤な有害事象、及び試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の症例の叙述の記述箇所を表 2.7.4.2-12 に示す。また、両試験における死亡及び重篤な有害事象の症例の叙述の和訳は、付録 2.7.4.7.5.「死亡及び重篤な有害事象の叙述」に添付した。

表 2.7.4.2-12　死亡、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象に関する叙述の記載箇所

	死亡	重篤な有害事象	試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象
AMB112529 試験	CSR Section 13 Case Narratives (5.3.5.1)	CSR Section 13 Case Narratives (5.3.5.1)	CSR Section 13 Case Narratives (5.3.5.1)
AMB114588 試験	CSR Section 10 Case Narratives (5.3.5.2)	CSR Section 10 Case Narratives (5.3.5.2)	CSR Section 10 Case Narratives (5.3.5.2)

2.7.4.3.　臨床検査値の評価

臨床検査は中央検査施設及び各治験実施施設で実施した。本項では特に記載のない限り、中央検査施設の検査データを提示する。

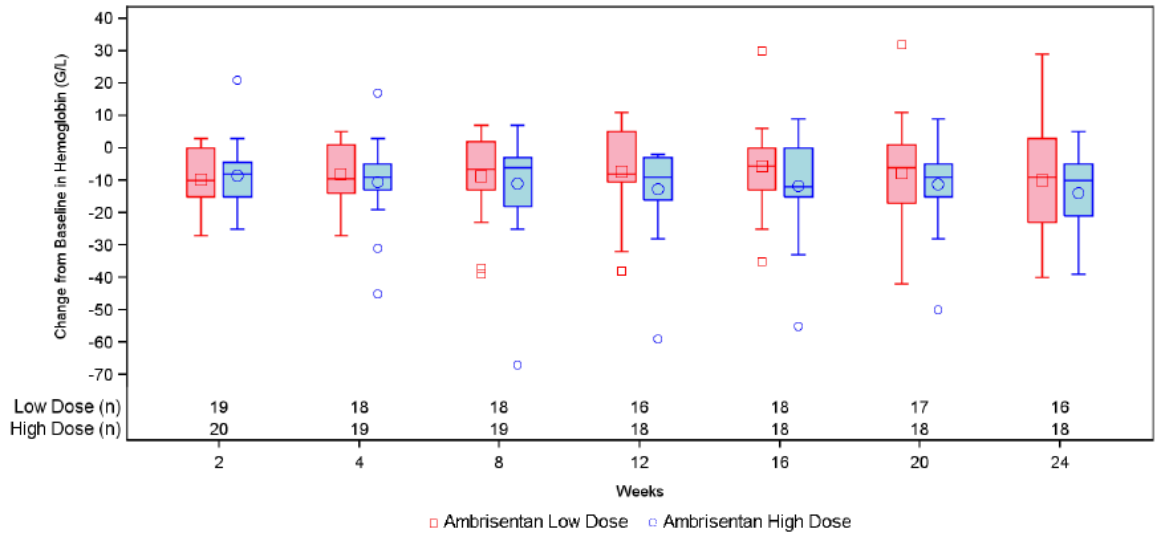
2.7.4.3.1.　血液学的検査

2.7.4.3.1.1.　AMB112529 試験

2.7.4.3.1.1.1.　試験期間中の経時変化

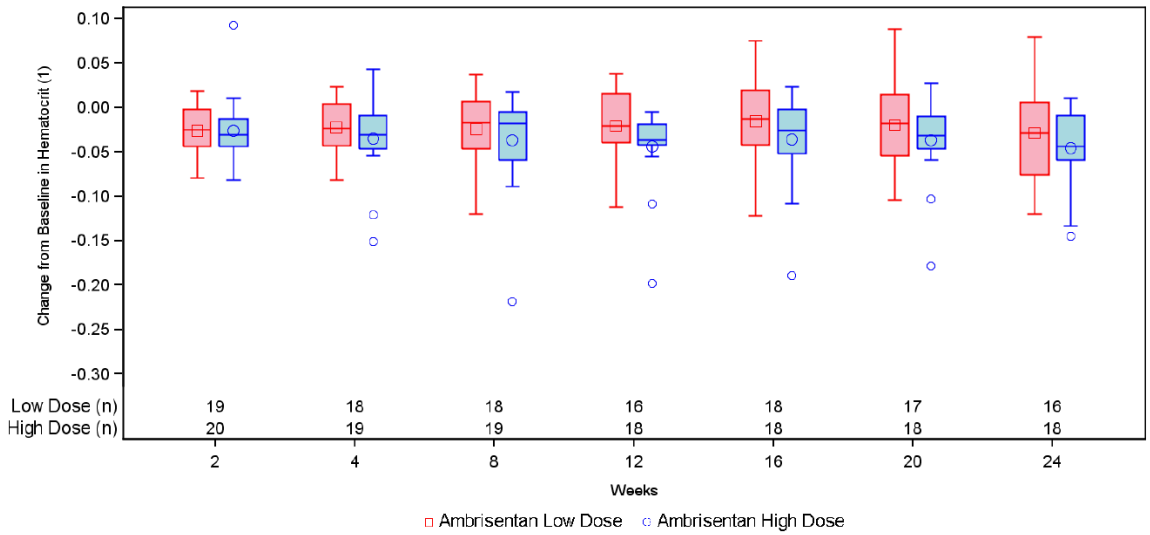
血液学的検査項目の平均値は、試験期間を通しておおむね基準範囲内であった。

低用量群及び高用量群の両用量群でヘモグロビン（図 2.7.4.3-1）、ヘマトクリット（図 2.7.4.3-2）及び血小板数（図 2.7.4.3-3）の平均値は治験薬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。この他に臨床的に意義のあるベースラインからの経時変化はみられなかった。



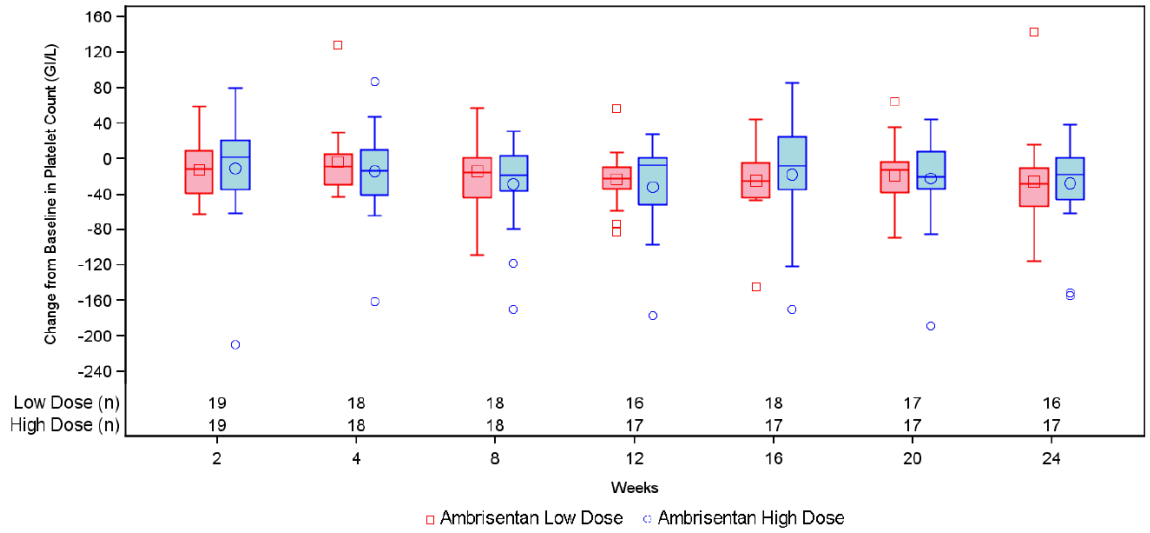
Source: AMB112529 CSR Figure 3.5
Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).
Note: The central box represents the 25th to 75th percentiles and the middle line represents the median value. 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 2.7.4.3-1　AMB112529 試験の各評価時点におけるヘモグロビンのベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（Safety 集団）



Source: AMB112529 CSR Figure 3.5
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 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 2.7.4.3-2　AMB112529 試験の各評価時点におけるヘマトクリットのベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（Safety 集団）



Source: AMB112529 CSR Figure 3.5
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 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.
Note: GI/L is unit reported in source Figure 3.5, and equates to G/L.

図 2.7.4.3-3　AMB112529 試験の各評価時点における血小板数のベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（Safety 集団）

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。

2.7.4.3.1.1.2. 臨床的に重要となる可能性のある血液学的検査値

血液学的検査値（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に該当した被験者数は両用量群ともに少なく（各検査項目の基準ごとに 2 例以下）、試験期間を通して本基準に該当した被験者の割合の増加もみられなかった（表 2.7.4.3-1）。

ベースライン後のいずれかの評価時点において、高用量群の 2 例がヘモグロビン及びヘマトクリットが臨床的に重要となる可能性のある基準に該当したが、いずれの被験者もベースライン時のヘモグロビン及びヘマトクリットが臨床的に重要となる可能性のある基準に該当していた。

表 2.7.4.3-1 AMB112529 試験で血液学的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被験者の割合（Safety 集団）

Haematology Parameter	Respect to Clinical Concern Value	Number (%) of Subjects			
		Ambrisentan Low Dose N=21		Ambrisentan High Dose N=20	
		Baseline[f]	Any Visit[a,b]	Baseline[f]	Any Visit[a,b]
Haemoglobin[c] (G/L)	n	19	21	20	20
	Above	0	0	2 (10)	2 (10)
	Below	0	1 (5)	0	0
Haematocrit[d] (%)	n	19	21	20	20
	Above	0	0	2 (10)	2 (10)
	Below	0	1 (5)	0	2 (10)
Platelets[e] (GI/L)	n	19	21	19	20
	Below	0	0	0	1 (5)

Source: AMB112529 CSR Table 3.23
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. Any time post-baseline visit.
b. Subjects with both Normal and Low values were counted once under their worst case (Low); Subjects with both Normal and High values were counted once under their worst case (High); Subjects with both High and Low values were counted under both categories.
c. Haemoglobin values of clinical concern: Males: <98 G/L or >180 G/L, Females: <91 G/L or >161 G/L.
d. Haematocrit values of clinical concern: male: <0.32 or >0.54, Females: <0.29 or >0.506.
e. Platelet value of clinical concern: <100 GI/L or >500 GI/L.
f. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529.

有害事象と判断された血液学的検査値異常

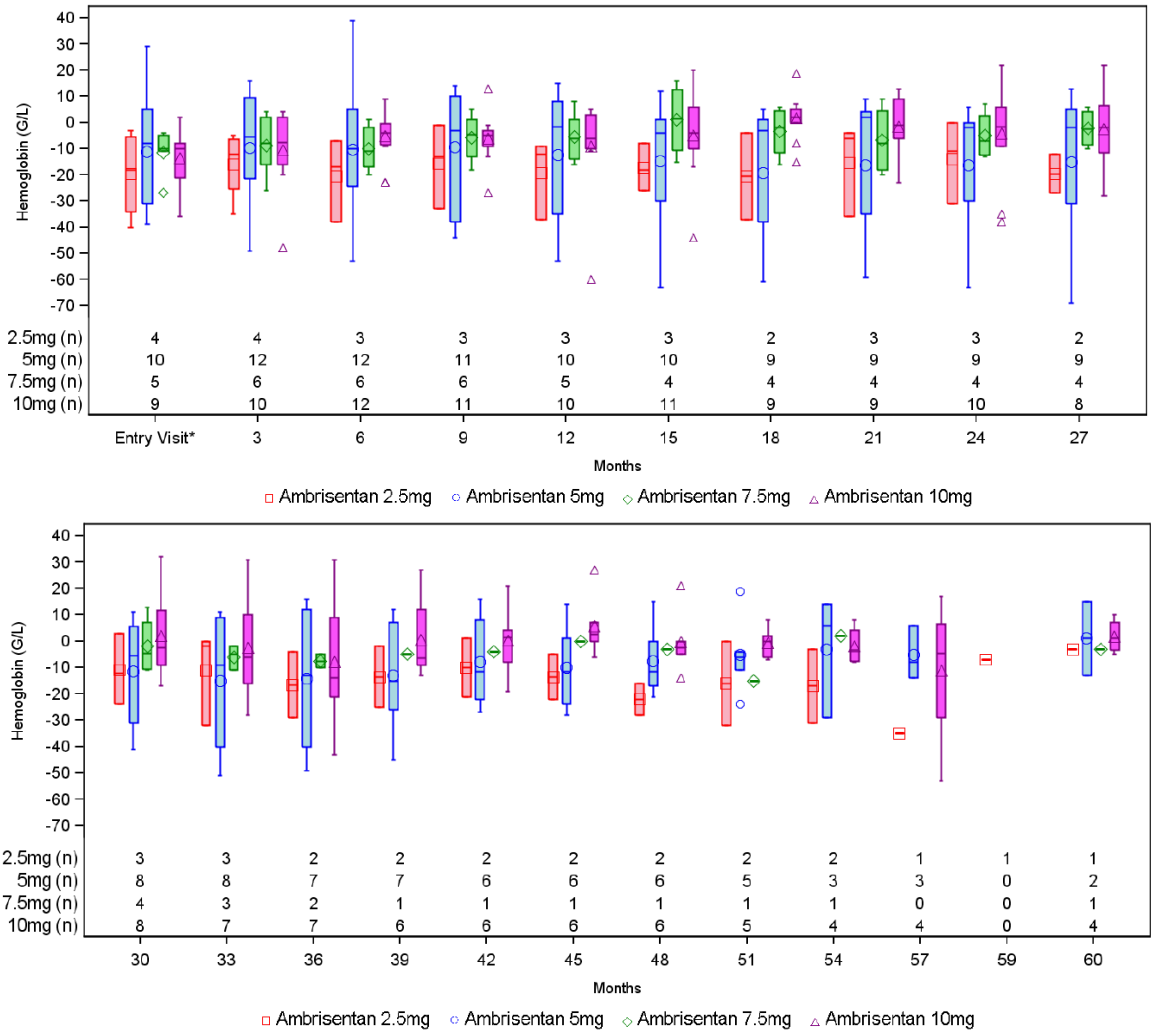
有害事象と判断された血液学的検査値異常は、低用量群の 3 例に 4 件、高用量群の 1 例に 3 件報告された。低用量群では好中球減少症及び白血球減少症（同一被験者に各 1 件）、貧血及び好酸球増加症（各 1 例）が発現し、高用量群では 1 例が約 1 週間の間に好中球減少症、ヘパリン起因性血小板減少症及びリンパ球減少症を発現した。このうち、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、低用量群に発現した好酸球増加症及び高用量群に発現したリンパ球減少症であった。

2.7.4.3.1.2. AMB114588 試験

2.7.4.3.1.2.1. 試験期間中の経時変化

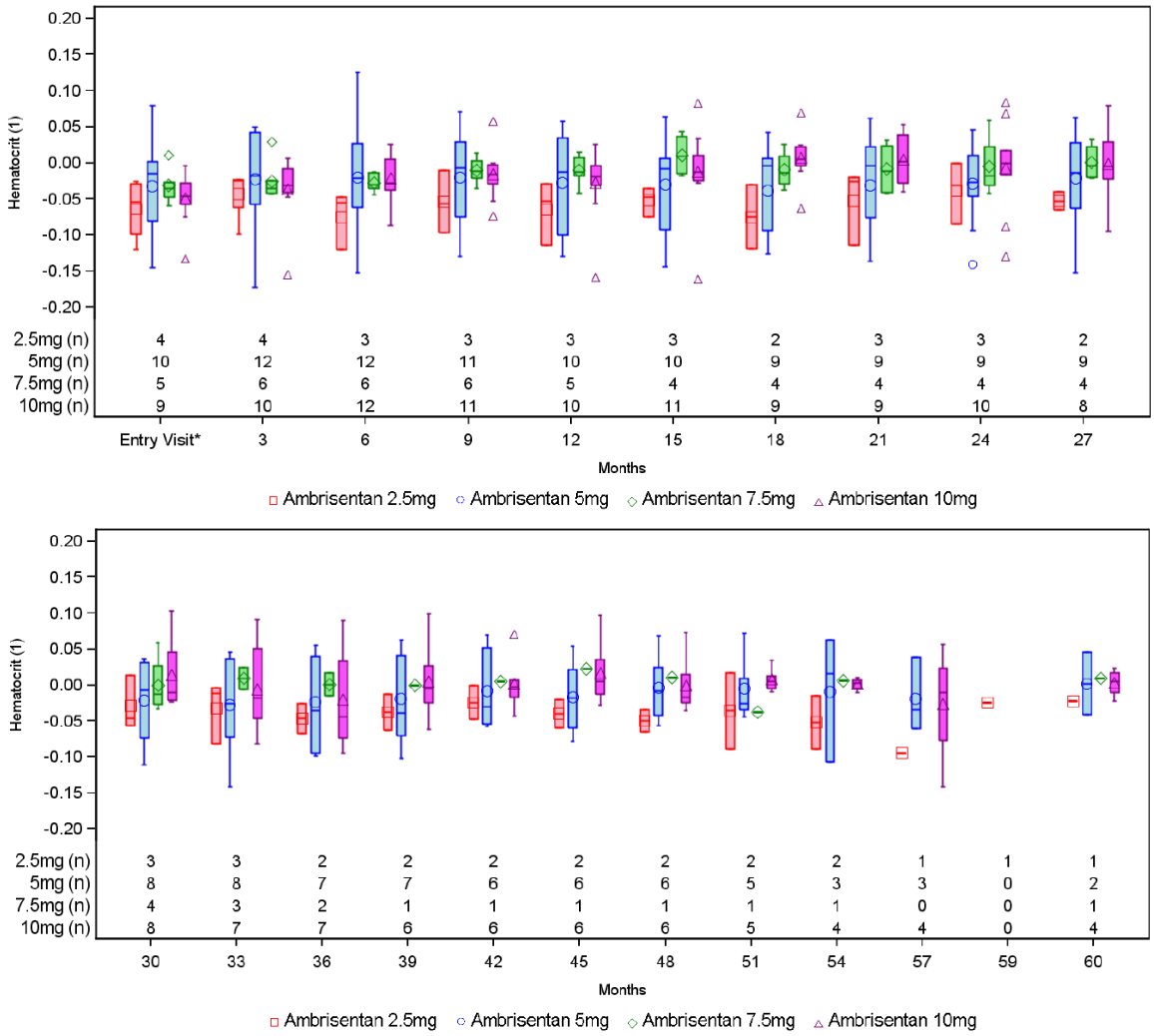
血液学的検査項目の平均値は、試験期間を通しておおむね基準範囲内であった。

全被験者におけるヘモグロビン（図 2.7.4.3-4）、ヘマトクリット（図 2.7.4.3-5）及び血小板数（図 2.7.4.3-6）の平均値はベースラインからわずかに低下した。ベースラインからの低下はいずれの項目においても AMB114588 試験開始から 36 ヵ月後まで継続してみられた。それ以降は、被験者数は半分以下となり各用量群の被験者が少なく、十分な解釈を行うことはできなかった。



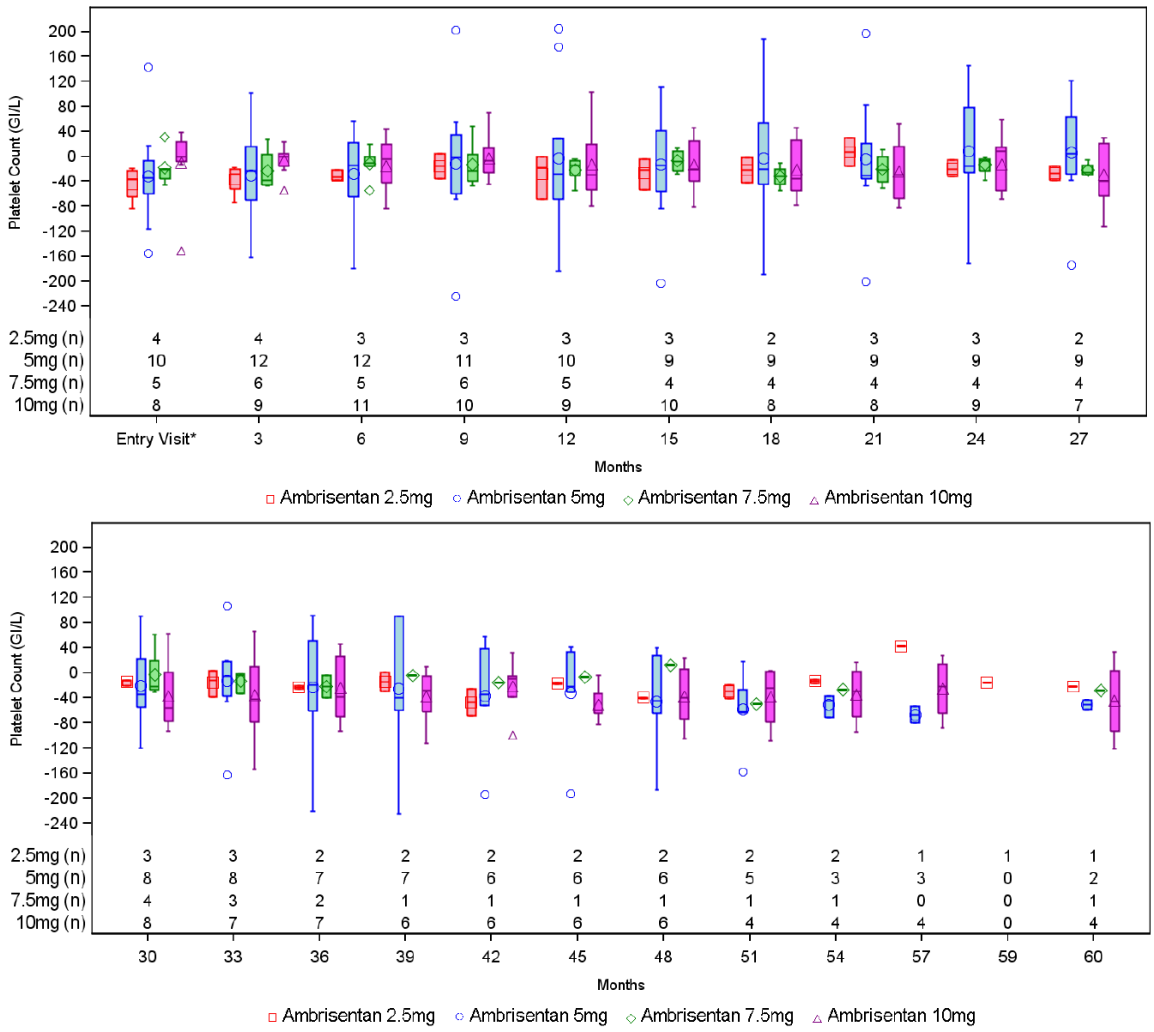
Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 3.5
Note: The central box represents the 25th to 75th percentiles and the middle line represents the median value. Whiskers are drawn from the upper edge of the box to the largest value within the upper fence, and from the lower edge of the box to the smallest value 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.
Note: Data from Month 63 to Month 96 not presented due to low subject numbers.
Note: Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
Note: * Entry Visit was value at entry to Study AMB114588.

図 2.7.4.3-4 AMB114588 試験開始から 60 ヵ月後までの各評価時点におけるヘモグロビンのベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（Safety 集団）



Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 3.5
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.
Note: Data from Month 63 to Month 96 not presented due to low subject numbers.
Note: Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
Note: * Entry Visit was value at entry to Study AMB114588.

図 2.7.4.3-5　AMB114588 試験開始から 60 ヵ月後までの各評価時点におけるヘマトクリットのベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（Safety 集団）



Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 3.5
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.
Note: Data from Month 63 to Month 96 not presented due to low subject numbers.
Note: Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
Note: * Entry Visit was value at entry to Study AMB114588.

図 2.7.4.3-6　AMB114588 試験開始から 60 ヵ月後までの各評価時点における血小板数のベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（Safety 集団）

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。赤血球数の平均値はベースライン後のほとんどの評価時点でベースラインから低下した（平均変化量は-0.35 TI/L 未満）。

赤血球指数及びリンパ球百分率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平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積及びリンパ球百分率のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、それぞれ-8.5（14.38） G/L、-1.08（2.370） pg/cell、-1.0（5.19） FL 及び-3.71（11.294）%であった。

2.7.4.3.1.2.2. 臨床的に重要となる可能性のある血液学的検査値

AMB114588 試験の開始時に、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した血液学的検査値は認められなかった。ベースライン後のいずれかの評価時点で、血液学的検査値（ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板）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（各検査項目の基準ごとに 4 例以下）（表 2.7.4.3-2）。

表 2.7.4.3-2 AMB114588 試験で血液学的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被験者の割合（Safety 集団）

Haematology Parameter	Respect to Clinical Concern Value	Number (%) of Subjects		
		Ambrisentan[a], N=38		
		Entry Visit[b]	Any Visit[c,d]	Note
Haemoglobin[e] (G/L)	n	29	37	
	Above	0	1 (3)	1 in the 10 mg group
	Below	0	4 (11)	3 in the 5 mg group and 1 in the 10 mg group
Haematocrit[f] (%)	n	29	37	
	Above	0	3 (8)	all 3 in the 10 mg group
	Below	0	3 (8)	2 in the 5 mg group and 1 in the 10 mg group
Platelets[g] (GI/L)	n	29	37	
	Above	0	2 (5)	both in the 5 mg group
	Below	0	1 (3)	1 in the 5 mg group

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.23
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
b. At entry to Study AMB114588.
c. Any time post-baseline visit.
d. Subjects with both Normal and Low values were counted once under their worst case (Low); Subjects with both Normal and High values were counted once under their worst case (High); Subjects with both High and Low values were counted under both categories.
e. Haemoglobin values of clinical concern: Males: <98 G/L or >180 G/L, Females: <91 G/L or >161 G/L.
f. Haematocrit values of clinical concern: Males: <0.32 or >0.54, Females: <0.29 or >0.506.
g. Platelet value of clinical concern: <100 GI/L or >500 GI/L.

有害事象と判断された血液学的検査値異常

AMB114588 試験では 10 例で血液学的検査値異常が有害事象と判断された。報告された事象は貧血（6 例）、鉄欠乏性貧血（3 例）、好中球減少症（1 例）であった。6 例に発現した貧血のうち、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貧血は 2 例、重篤と判断された貧血は 2 例にみられた（2.7.4.2.1.4.2.2.）。

2.7.4.3.2. 生化学的検査及び肝機能検査

2.7.4.3.2.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験では、生化学的検査項目の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

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。

総ビリルビンが高値を示した低用量群の 1 例を除き、ALT、AST、GGT 及びクレアチニンを含め、その他の生化学的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被験者はいなかった。

この低用量群の 1 例（[redacted] 歳、[redacted]被験者）は、総ビリルビン（測定値：30～46 µmol/L）がベースライン時及びベースライン後のほとんどの評価時点で基準範囲（0～22 µmol/L）の上限を上回り、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（34.2 µmol/L 超）に該当した。本被験者では AST（測定値：48 IU/L）が投与 2 週時に基準範囲（0～42 IU/L）の上限を上回った点を除き、ALT、AST、GGT は試験期間中いずれも基準範囲内であった。本被験者はベースライン時に合併症を有していなかった。また、いずれの検査値も有害事象と判断されなかった。

2.7.4.3.2.2. AMB114588 試験

2.7.4.3.2.2.1. 試験期間中の生化学的検査値及びベースラインからの変化量

全被験者の ALT、AST、GGT、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン及び推算糸球体濾過量（eGFR）の平均値は、AMB114588 試験期間を通して基準範囲内であった。

全体として、ALP 及びクレアチニンを除き、生化学的検査項目の平均値は AMB114588 試験中ほとんど変化しなかった（表 2.7.4.3-3）。ALP の平均値は AMB114588 試験の開始時及びそれ以降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。クレアチニンの平均値は AMB114588 試験の開始時にベースラインからわずかに上昇し、その後の各評価時点において更に上昇を続けた。これに伴い eGFR の平均値は最終評価時にベースラインから低下したが、BUN は安定していた。この他の生化学的検査項目の平均値に、臨床的に意義のあるベースラインからの変化又は傾向は認められなかった。

eGFR 値について、中央検査施設での eGFR の算出方法が誤っていたことが中間解析のデータ固定の前に判明した。誤算出のあった被験者に対する安全性評価及び臨床的判断の影響の可能性を詳細に調査し正確な算出値との差をレビューした結果、いずれの被験者も eGFR の分類の変更はみられず、誤った算出方法による被験者の適格性及び安全性への影響も認められなかった。したがって、修正は行わず中央検査施設での eGFR 算出値を中間解析に用いた。

表 2.7.4.3-3　AMB114588 試験における評価時点別の生化学的検査値及びベースラインからの変化量（Safety 集団）

Parameters	Ambrisentan[a] N=38	
Total Bilirubin (μmol/L)	n	
Baseline[b] mean±SD	38	13.0±7.66
Entry Visit[c], mean±SD	33	10.6±4.97
Mean change from baseline±SD		-2.5±6.51
Year-1, mean±SD	30	10.4±5.53
Mean change from baseline±SD		-2.6±4.58
End of Study, mean±SD	25	12.0±9.63
Mean change from baseline±SD		-2.4±7.63
Alkaline Phosphatase (IU/L)		
Baseline[b] mean±SD	38	227.1±112.12
Entry Visit[c], mean±SD	33	192.6±98.34
Mean change from baseline±SD		-24.4±47.38
Year-1, mean±SD	30	191.2±90.94
Mean change from baseline±SD		-47.3±66.14
End of Study, mean±SD	24	110.0±56.84
Mean change from baseline±SD		-119.5±94.35
BUN (mmol/L)		
Baseline[b] mean±SD	38	4.79±1.314
Entry Visit[c], mean±SD	33	4.47±1.236
Mean change from baseline±SD		-0.33±1.023
Year-1, mean±SD	30	4.38±1.156
Mean change from baseline±SD		-0.48±1.498
End of Study, mean±SD	24	4.59±1.644
Mean change from baseline±SD		-0.25±1.534
Creatinine (μmol/L)		
Baseline[b] mean±SD	38	49.33±13.915
Entry Visit[c], mean±SD	33	51.24±14.225
Mean change from baseline±SD		1.36±7.211
Year-1, mean±SD	30	49.82±11.040
Mean change from baseline±SD		3.52±7.332
End of Study, mean±SD	24	60.71±17.682
Mean change from baseline±SD		9.35±10.332
eGFR[d] (mL/sec/1.73m^2)		
Baseline[b] mean±SD	38	1.84271±0.349274
Entry Visit[c], mean±SD	33	1.85256±0.378467
Mean change from baseline±SD		0.00747±0.382706
Year-1, mean±SD	30	1.88393±0.281473
Mean change from baseline±SD		-0.02711±0.312724
End of Study, mean±SD	24	1.66601±0.392309
Mean change from baseline±SD		-0.18143±0.316631

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.24, Table 3.25
Note: Change from baseline is required only for the subset of subjects who have QUEST Central labs throughout.
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
b. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
c. Entry Visit was at entry to Study AMB114588.
d. Prior to the data lock point for this interim analysis, an inconsistency was noted in how eGFR had been calculated. The data has been retained as provided for this interim analysis.

2.7.4.3.2.2.2.　臨床的に重要となる可能性のある生化学的検査値

ベースライン後のいずれかの評価時点において、臨床的に重要となる可能性のある ALT（基準範囲上限の 3 倍以上）、AST（基準範囲上限の 3 倍以上）及び総ビリルビン（34.2 μmol/L 超）は、それぞれ 1 例（5 mg 群）、1 例（5 mg 群）及び 3 例［2.5 mg 群、

5 mg 群、10 mg 群（各 1 例）］にみられた。ただし、AMB114588 試験の開始時に、ALT、AST 又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被験者はいなかった。

クレアチニン及びその他の生化学的検査項目（GGT）に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。

なお、有害事象として腎結石症及び蛋白尿が各 1 例に発現したが、いずれの事象も軽度であり、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。両被験者ともに、クレアチニンは AMB112529 試験のベースライン時及び AMB114588 試験の開始時を含むベースライン後の複数の評価時点で基準範囲を下回っていた。

2.7.4.3.2.2.3. 肝臓関連の有害事象と判断された肝機能検査値

3 例にみられた肝機能検査値異常（治験実施施設での測定値を含む）が、有害事象又は重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇等）と判断された（2.7.4.2.1.4.2.2.）。この 3 例の概要を以下に示す。

- [redacted] 歳の[redacted]被験者（最高用量 10 mg）：
  本被験者は、投与 204 日目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（治験実施施設での測定値：69 IU/L、基準範囲：0～32 IU/L）及び血中ビリルビン増加（治験実施施設での測定値：28.1 µmol/L、基準範囲：0～20.5 µmol/L）を発現した。いずれの事象も軽度であり治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係ありと判断され、治験薬の投与を中止することなく発現後 1 ヵ月以内に回復した。
- [redacted] 歳の[redacted]被験者（最高用量 5 mg）：
  本被験者はトランスアミナーゼ上昇を 2 件発現した。いずれの事象も中等度であり、アンブリセンタンの投与を中止することなく発現日から 6 週間後に回復し、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。トランスアミナーゼ上昇の初回発現日の AST は 244 IU/L（基準範囲：0～42 IU/L）であり臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した。また、トランスアミナーゼ上昇の初回発現日の ALT は 135 IU/L（基準範囲：0～45 IU/L）であり、トランスアミナーゼ上昇が回復するまでに ALT は臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した（140 IU/L、210 IU/L、191 IU/L）。2 回目のトランスアミナーゼ上昇の発現日における AST は 281 IU/L、ALT は 210 IU/L（基準範囲：0～48 IU/L）であり、いずれも臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した。
- [redacted] 歳の[redacted]被験者（最高用量 2.5 mg）：
  本被験者は外科的修復術後も持続する顕著な PAH を有し、ベースラインの WHO 機能分類はクラス II であった。既往歴として心室中隔欠損症、開存動脈管結紮及び自閉症スペクトラム障害があり、合併症としてベースライン時に肝嚢胞を有していた。両試験期間を通してシルデナフィルの併用（1 日量：20～60 mg）を継続していたが、ボセンタン又は sitaxsentan の使用歴はなかった。AMB112529 試験期間中、肝臓に関連する有害事象は認められなかった。AMB112529 試験でのアンブリ

センタン投与の開始直前及びAMB114588試験の試験期間中を含むベースライン後のすべての評価時点で、ALT、AST及び総ビリルビンは基準範囲内であった。本被験者はAMB112529試験で低用量群に割り付けられ、AMB112529試験及びAMB114588試験を通して一貫してアンブリセンタン2.5 mgを投与された。
両試験を通算してアンブリセンタン2.5 mgを約2年間投与された後、本被験者は同日にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（重篤）、完全房室ブロック（重篤）及び低血圧（重篤）を発現した（2.7.4.2.1.3.2.、2.7.4.2.1.4.1.2.、2.7.4.2.1.4.2.2.）。この3件の重篤な有害事象の発現時の生化学的検査は治験実施施設で行われ、測定値はALTが133 IU/L（基準範囲：3～30 IU/L）、ASTが112 IU/L（基準範囲：2～40 IU/L）、総ビリルビンが6.84 µmol/L（基準範囲：5.13～20.52 µmol/L）であった。このALT高値は肝機能検査値に基づく中止基準に該当したことから肝事象として報告され、また、臨床的に重要となる可能性のある基準にも該当した。肝炎ウイルスの血清学的検査の結果は、A型肝炎IgM抗体陰性、抗B型肝炎ウイルス表面抗原抗体陽性、B型肝炎ウイルス表面抗原陰性、C型肝炎陰性であり、サイトメガロウイルスは陰性であった。また、重篤な有害事象の発現時には自己免疫疾患を有していなかった。腹部超音波検査を実施したものの肝機能異常を示す所見はみられず、前回の検査時にみられた嚢胞も認められなかった。肝生検は実施していない。治療を行った結果、ALT及びASTは2週間以内に基準範囲に戻り3件の重篤な有害事象はすべて回復した。いずれの重篤な有害事象も治験薬の一時的な休薬に至ったが、デチャレンジ陽性、リチャレンジ陰性であり、治験責任（分担）医師は治験薬と因果関係なしと判断した。
また、本被験者では、AMB114588試験中に治験実施施設で測定した2回のASTの測定値（40 IU/L及び39 IU/L、基準範囲：21～36 IU/L）が、それぞれアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常（軽度）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（軽度）の有害事象と判断された。

この他に1例が重度の肝腫大を発現した。本被験者の概要を以下に示す。

- [redacted]歳の[redacted]被験者（最高用量5 mg）
  本被験者は、AMB112529試験期間中の投与85日目に重度の急性心不全（重篤）及び肝腫大を発現し、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、AMB112529試験から持続していた重篤な急性心不全によりAMB112529試験の開始から101日目に死亡した。肝腫大の転帰は軽快であった。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（2.7.4.2.1.2.2.、2.7.4.4.3.2.）。ベースライン時のALT、AST及び総ビリルビンは基準範囲内であった。ALTは投与8週時に51 IU/L（基準範囲：0～45 IU/L）まで上昇し、ASTは投与4週時以降に57～62 IU/L（基準範囲：0～42 IU/L）まで上昇した。本被験者は、AMB114588試験では肝機能検査を実施しなかった。

2.7.4.3.2.2.4. 臨床的に重要となる可能性のある肝機能検査値

肝機能検査値が有害事象と判断された 3 例及び重度の肝腫大を発現した 1 例とは別に、4 例の被験者で肝機能検査値がベースライン以降のいずれかの評価時点で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は判断されなかった。このうち、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、1 例は GGT（治験実施施設の測定値）が該当した。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 3 例のうち、1 例はベースライン時の総ビリルビンが基準範囲の上限を上回り、もう 1 例では基準範囲の上限及び臨床的に重要となる可能性のある基準の閾値を上回っていた。残りの 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。GGT（治験実施施設の測定値）が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した 1 例において、GGT はベースライン時（117 IU/L、基準範囲：0～45 IU/L）及び AMB114588 試験開始時（94 IU/L）を含むベースライン以降のほとんどの評価時点で基準範囲の上限を上回っていた。

2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1. 理学的検査及びバイタルサイン

2.7.4.4.1.1. AMB112529 試験

2.7.4.4.1.1.1. 理学的検査

ベースライン時に肝臓の大きさは両用量群ともに被験者の 90%で正常であった。低用量群では、すべての被験者で頸静脈圧は基準範囲内であり、末梢性浮腫も認められなかった。高用量群では頸静脈圧が基準範囲内であった被験者及び末梢性浮腫が認められなかった被験者の割合は、それぞれ 75%及び 95%であった。両用量群ともにすべての被験者で腹水はみられず、酸素飽和度の平均値（標準偏差）は 96.5（3.21）%であった。

投与 12 週時及び 24 週時に行った理学的検査の各項目は、いずれの用量群においてもおおむね安定しており、明らかな傾向は認められなかった。各評価時点における被験者の所見の概要を以下に示す。

投与 12 週時：

- 肝臓の大きさの改善が 2 例、悪化が 2 例にみられた（改善及び悪化は各用量群で各 1 例）。
- 末梢性浮腫の悪化が各用量群で 1 例にみられた。
- 頸静脈圧の改善及び悪化が高用量群の各 1 例にみられた。

投与 24 週時：

- 肝臓の大きさの改善が低用量群の 2 例、高用量群の 1 例にみられた。
- 末梢性浮腫の改善が低用量群の 1 例にみられた。
- 頸静脈圧及び末梢性浮腫の悪化が低用量群の各 1 例にみられた。
- 頸静脈圧の改善が高用量群の 1 例にみられた。

2.7.4.4.1.1.2. バイタルサイン

ベースラインにおける心拍数の平均値（標準偏差）は、全被験者で 84.7（13.41）bpm であった。全体として、投与 2 週時以降のほとんどの評価時点で心拍数の平均値にわずかな減少が認められた。投与 24 週時における心拍数のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は-4.0（15.82）bpm であった。身長及び体重の平均値は投与 8 週時以降にわずかに増加し、本試験における発育途上の小児被験者の特性を反映していた。この他に臨床的に意義のあるベースラインからの変化はみられなかった。

心拍数が投与 8 週時に低用量群の 1 例で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、治験薬の投与を中止することなく発現から 2 日以内に回復し、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。

バイタルサイン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の割合は低く、両用量群間で同程度であった（表 2.7.4.4-1）。

表 2.7.4.4-1 AMB112529 試験でバイタルサイン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の割合（Safety 集団）

Vital Signs Parameter	Respect to Clinical Concern Value	Number (%) of Subjects			
		Ambrisentan Low Dose N=21		Ambrisentan High Dose N=20	
		Baseline[e]	Any Visit[a,b]	Baseline[e]	Any Visit[a,b]
Systolic blood pressure[c] (mmHg)	n	21	21	20	20
	Below	0	1 (5)	1 (5)	2 (10)
Heart Rate[d] (beats/min)	n	21	21	20	20
	Above	0	2 (10)	0	2 (10)
	Below	0	1 (5)	0	0

Source: AMB112529 CSR Table 3.32
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: No subjects with post-last dose follow up visits. Three subjects did not participate in study AMB115488, one died, one lost to follow-up and the other was investigator discretion.
a. Any time post-baseline visit.
b. Subjects with both normal and low values were counted once under their worst case (low); subjects with both normal and high values were counted once under their worst case (high); subjects with both high and low values were counted under both categories.
c. Systolic blood pressure value of clinical concern: <80 mmHg or >160 mmHg or > 30 mmHg change from baseline.
d. Heart rate value of clinical concern: <50 bpm or >120 bpm
e. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529.

2.7.4.4.1.2. AMB114588 試験

2.7.4.4.1.2.1. 理学的検査

AMB114588 試験の開始時に肝臓の大きさが正常であった被験者及び頸静脈圧が基準範囲内であった被験者の割合は、それぞれ 89%（38 例中 34 例）及び 84%（38 例中 32 例）であった。末梢性浮腫は 1 例の被験者に、腹水は 2 例の被験者にみられた。酸素飽和度の平均値（標準偏差）は 97.0（2.84）%であった。

AMB114588 試験の開始後の各評価時点において理学的検査項目はおおむね安定又は改善し、変化に明らかな傾向は認められなかった。最終評価時に肝臓の大きさが正常であった被験者及び頸静脈圧が基準範囲内であった被験者の割合はいずれも 92%（26 例中 24 例）であ

った。酸素飽和度の平均値（標準偏差）は 96.7（2.36）%であった。末梢性浮腫はみられず、腹水は 2 例の被験者にみられた。

2.7.4.4.1.2.2. バイタルサイン

ベースライン時における収縮期血圧の平均値（標準偏差）は 99.7（9.40）mmHg であった。全体として収縮期血圧は 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変化量の平均値（標準偏差）は 7.0（15.07）mmHg であった。

ベースライン時における心拍数の平均値（標準偏差）は、83.9（12.99）bpm であった。心拍数のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、AMB114588 試験の開始時に -3.1（16.49）bpm、最終評価時に-3.0（9.55）bpm であった。

身長及び体重の平均値は AMB114588 試験の開始時から漸増し、本試験における発育途上にある小児被験者の特性を反映していた。

この他に臨床的に意義のある又は一貫したベースラインからの変化はみられなかった。

AMB114588 試験の開始時以降のいずれかの評価時点で収縮期血圧、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（各検査項目の基準ごとに 6 例以下）（表 2.7.4.4-2）。

表 2.7.4.4-2 AMB114588 試験でバイタルサイン値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の割合（Safety 集団）

Vital Sign Parameters	Respect to Clinical Concern Value	Total Number (%) of Subjects		
		Ambrisentan[a], N=38		
		Entry Visit[b]	Any Visit[c,d]	Note
Systolic Blood Pressure[e] (mmHg)	n	38	38	
	Above	0	6 (16)	Post-entry visit; 3 in the 5 mg group, 2 in the 10 mg group, and 1 in the 2.5 mg group
	Below	1 (3)	3 (8)	Entry Visit and Post-entry visit: all in the 5 mg group
Diastolic Blood Pressure[f] (mmHg)	n	38	38	
	Above	2 (5)	6 (16)	Entry Visit: 2 in the 7.5 mg group Post-entry visit: 3 in the 7.5 mg group, 2 in the 10 mg group, and 1 in the 5 mg group
	Below	1 (3)	5 (13)	Entry Visit: 1 in the 7.5 mg group Post-entry visit: 2 in the 5 mg group, 1 each in the 2.5 mg, 7.5 mg, and 10 mg groups
Heart Rate[g] (beats/min)	n	38	38	
	Above	2 (5)	2 (5)	Entry Visit and Post-entry visit: 1 each in the 5 mg and 10 mg groups
	Below	0	4 (11)	Post-entry visit: 2 in the 5 mg group and 1 each in 7.5 mg and 10 mg groups

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.32, Table 3.33
BL=baseline.
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
b. At entry to Study AMB114588.
c. Any time post-baseline visit. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
d. Subjects with both Normal and Low values were counted once under their worst case (Low); Subjects with both Normal and High values were counted once under their worst case (High); Subjects with both High and Low values were counted under both categories.
e. Systolic blood pressure value of clinical concern: <80 mmHg or >160 mmHg or > 30 mmHg change from baseline.
f. Diastolic blood pressure clinical concern: <40 mmHg or >110 mmHg or >20 mmHg change from baseline.
g. Heart rate value of clinical concern: <50 bpm or >120 bpm.

2.7.4.4.2. 思春期の発育

2.7.4.4.2.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験には 27 例の女性被験者及び 14 例の男性被験者が組み入れられ、すべての被験者を対象に思春期の発育に関する評価を実施した。評価に用いた Tanner 分類は付録 2.7.4.7.8.に提示した。

女性被験者では、ベースライン時のエストロン（低用量群：98.40 pmol/L、高用量群：153.23 pmol/L、以下同順）、エストラジオール（133.28 pmol/L、202.41 pmol/L）、卵胞刺激ホルモン（3.908 IU/L、5.560 IU/L）、インヒビン B（28.5 ng/L、47.4 ng/L）及び黄体形成ホルモン（3.46 IU/L、6.42 IU/L）の平均値は低用量群で高用量群と比べて低かった（表 2.7.4.4-3）。投与 12 週時及び 24 週時に内分泌学的パラメータの評価を実施した被験者は両用量群ともに少なく、測定値のばらつきも大きく、ベースライン後の各評価時点におけるベースラインからの変化に明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.4.4-3　AMB112529 試験における内分泌学的パラメータ評価の結果（女性のみ）（Safety 集団）

Parameters	Ambrisentan			
	Low Dose N=21		High Dose N=20	
Estriol (nmol/L)	n		n	
Baseline[a] mean±SD	10	0.150±0.0000	11	0.150±0.0000
Week 12, mean±SD	10	0.150±0.0000	10	0.150±0.0000
Mean change from baseline±SD	8	0.0000	8	0.0000
Week 24, mean±SD	8	0.150±0.0000	10	0.150±0.0000
Mean change from baseline±SD	6	0.0000	8	0.0000
Estrone (pmol/L)				
Baseline[a] mean±SD	10	98.40±106.046	11	153.23±127.852
Week 12, mean±SD	10	94.60±83.699	10	204.55±227.900
Mean change from baseline±SD	8	6.88±88.030	8	41.75±255.552
Week 24, mean±SD	8	67.50±60.248	10	163.15±173.394
Mean change from baseline±SD	6	21.50±50.545	8	16.38±211.492
Estradiol (pmol/L)				
Baseline[a] mean±SD	9	133.28±169.959	11	202.41±271.316
Week 12, mean±SD	9	127.61±163.965	10	296.20±411.918
Mean change from baseline±SD	7	22.57±182.249	8	65.81±568.752
Week 24, mean±SD	7	46.21±43.101	10	244.10±360.103
Mean change from baseline±SD	5	-31.30±71.487	8	52.13±481.237
Follicle Stimulating Hormone (IU/L)				
Baseline[a] mean±SD	12	3.908±3.3258	15	5.560±3.1052
Week 12, mean±SD	11	3.868±2.8674	13	5.431±3.3370
Mean change from baseline±SD	11	0.586±1.4121	13	-0.023±2.1048
Week 24, mean±SD	10	2.990±2.6015	12	6.933±3.9672
Mean change from baseline±SD	10	0.010±1.3900	12	1.542±2.5185
Inhibin B (ng/L)				
Baseline[a] mean±SD	10	28.5±39.38	8	47.4±36.71
Week 12, mean±SD	10	35.3±40.04	10	52.4±38.74
Mean change from baseline±SD	9	4.9±10.03	7	1.7±33.70
Week 24, mean±SD	10	27.6±26.99	11	62.2±46.84
Mean change from baseline±SD	9	-5.2±36.44	7	16.0±37.96
Luteinizing Hormone (IU/L)				
Baseline[a] mean±SD	12	3.46±4.516	15	6.42±6.596
Week 12, mean±SD	11	3.43±4.309	13	6.19±5.530
Mean change from baseline±SD	11	0.39±3.117	13	-0.28±6.881
Week 24, mean±SD	11	2.47±3.552	13	7.63±9.062
Mean change from baseline±SD	11	-0.56±1.192	13	1.15±6.806
Sex Hormone Binding Globulin (nmol/L)				
Baseline[a] mean±SD	11	65.2±28.59	11	58.2±17.85
Week 12, mean±SD	10	66.8±33.41	11	63.2±29.73
Mean change from baseline±SD	10	1.3±9.55	9	7.4±18.91
Week 24, mean±SD	10	56.7±23.12	11	60.5±23.74
Mean change from baseline±SD	10	-9.2±13.62	8	3.1±14.21
Mean change from baseline±SD	9	-5.2±36.44	7	16.0±37.96

Source: AMB112529 CSR Table 3.27, Table 3.28
Note: There were no subjects with post-last dose follow up visits. Of the 3 subjects who did not participate in study AMB115488, one died, one was lost to follow-up and the other was investigator discretion.
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 was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.

ベースライン時に乳房発育が思春期前の段階（1 度）であった女性被験者は、低用量群で 7 例（58%）、高用量群で 4 例（27%）であった。陰毛発生が成人型及び成人に近い型（5 度及び 4 度）と評価された女性被験者は、低用量群で 1 例（8%）、高用量群で 6 例

（40%）であった。投与 24 週時の思春期の発育は、低用量群の 2 例（18%）で乳房発育が 1 度から次の段階へ移行していたことを除き、ベースラインと同様であった。

男性被験者では、ベースライン時の精巣容積の中央値（範囲）は低用量群で左右のいずれも 8.0（3～25）mL であり、高用量群では右が 3.0（1～15）mL、左が 4.0（1～12）mL であった。ベースライン時の外性器の発育及び陰毛発生が 1 度であった被験者は低用量群で 1 例（11%）、高用量群では 4 例（80%）であり、これは投与 24 週時においても同様であった。

全体として、いずれの用量群においても投与 24 週時における男性の精巣容積又は男性／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ものはみられなかった。

2.7.4.4.2.2. AMB114588 試験

AMB114588 試験に移行した 25 例の女性被験者及び 13 例の男性被験者を対象に、思春期の発育に関する評価を実施した。20 歳に達した時点で再来院し思春期の発育の評価を行った被験者は 10 例（女性 7 例、男性 3 例）であった。

女性被験者におけるベースライン時のエストロン、エストラジオール、卵胞刺激ホルモン、インヒビン B 及び黄体形成ホルモンの平均値は、2.5 mg 群及び 5 mg 群に比べて 7.5 mg 群及び 10 mg 群で高く、これは AMB114588 試験の開始時も同様であった。AMB114588 試験開始後の各評価時点における被験者はいずれの用量群においても少なく、測定値のばらつきも大きかった。AMB114588 試験開始後の各評価時点におけるベースラインからの変化に明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4.4-4）。

表 2.7.4.4-4 AMB114588 試験における内分泌学的パラメータ評価の結果（Safety 集団）

Parameters	Ambrisentan[a] N=38	
Estriol (nmol/L)	n	
Baseline[b] mean±SD	19	0.150±0.0000
Entry Visit[c], mean±SD	15	0.150±0.0000
Mean change from baseline±SD	11	0.0000
End of Study, mean±SD	14	0.164±0.0535
Mean change from baseline±SD	11	0.0000
Estrone (pmol/L)		
Baseline[b] mean±SD	19	121.45±122.888
Entry Visit[c], mean±SD	15	131.47±151.344
Mean change from baseline±SD	11	14.95±178.202
End of Study, mean±SD	16	166.38±113.184
Mean change from baseline±SD	13	-0.08±140.684
Estradiol (pmol/L)		
Baseline[b] mean±SD	18	168.28±240.674
Entry Visit[c], mean±SD	15	178.63±305.338
Mean change from baseline±SD	11	25.23±407.553
End of Study, mean±SD	16	227.81±232.786
Mean change from baseline±SD	12	-50.58±257.744

Parameters	Ambrisentan[a] N=38	
Follicle Stimulating Hormone (IU/L)		
Baseline[b] mean±SD	25	4.420±3.0112
Entry Visit[c], mean±SD	21	5.743±4.0267
Mean change from baseline±SD	21	1.052±2.0619
End of Study, mean±SD	18	5.981±3.5208
Mean change from baseline±SD	18	0.786±3.6903
Inhibin B (ng/L)		
Baseline[b] mean±SD	17	37.3±39.47
Entry Visit[c], mean±SD	17	47.0±44.37
Mean change from baseline±SD	12	13.7±31.62
End of Study, mean±SD	15	44.8±44.48
Mean change from baseline±SD	10	-4.6±52.45
Luteinizing Hormone (IU/L)		
Baseline[b] mean±SD	25	4.71±5.886
Entry Visit[c], mean±SD	20	4.28±5.167
Mean change from baseline±SD	20	-0.30±3.685
End of Study, mean±SD	18	8.56±8.037
Mean change from baseline±SD	18	2.20±8.686
Sex Hormone Binding Globulin (nmol/L)		
Baseline[b] mean±SD	21	62.1±24.01
Entry Visit[c], mean±SD	16	56.8±21.18
Mean change from baseline±SD	13	-5.2±13.89
End of Study, mean±SD	16	68.4±28.52
Mean change from baseline±SD	13	8.1±17.40

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.27, Table 3.28
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
b. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
c. Entry Visit was at entry to Study AMB114588.

ベースライン時に、2.5 mg 群及び 5 mg 群の女性被験者（計 13 例）では大半の被験者で乳房発育（9 例）及び陰毛発生（8 例）の段階が 1 度であり、7.5 mg 群及び 10 mg 群の女性被験者（計 12 例）では 1 例で乳房発育が、2 例で陰毛発生が 1 度であった。

AMB114588 試験開始時の乳房発育及び陰毛発生の段階はベースラインとおおむね同様であり、2.5 mg 群及び 5 mg 群の数例でより成熟した段階への移行が認められた。AMB114588 試験の最終評価時には、2.5 mg 群の 1 例で乳房発育が、5 mg 群の 1 例で陰毛発生が 1 度と評価されたが、その他のすべての被験者では乳房発育及び陰毛発育のいずれも 1 度より成熟した段階と評価された。20 歳に達した時点で思春期の発育の評価を行った 7 例のすべての女性被験者は、乳房発育及び陰毛発生のいずれも 4 度又は 5 度と評価された。

男性被験者ではベースライン時に 10 例が右精巣容積の測定を、12 例が左精巣容積の測定を実施し、両精巣容積の中央値（範囲）はいずれも 6.5（1～25）mL であった。AMB114588 試験開始時に 12 例が右精巣容積の測定を、13 例が左精巣容積の測定を実施し、各精巣容積の中央値（範囲）は、右が 11.5（1～25）mL、左が 8.0（1～25）mL であった。男性被験者の 38%（13 例中 5 例）でベースライン時及び AMB114588 試験開始時の外性器の発育及び陰毛発生は 1 度であった。

AMB114588 試験の最終評価時に、ベースラインからの精巣容積の変化量の中央値（範囲）は、右が 5.0（0～20）mL、左が 12.0（0～20）mL であり、外性器の発育及び陰毛発生の評価を実施した 5 例のうち 4 例が、いずれの項目も 5 度又は 4 度と評価された。

20 歳に達した時点で思春期の発育の評価を実施した 3 例の被験者では左右のいずれの精巣容積もベースラインから増加した。ベースラインからの変化量の中央値（範囲）は右が 9.0（8～10） mL、左が 13.0（8～17） mL であった。外性器の発育及び陰毛発生はいずれも 5 度と評価された。

全体として、AMB114588 試験の最終評価時における内分泌学的パラメータを含む思春期発育の各評価項目のベースラインからの変化に臨床的に問題となるものはみられなかった。

2.7.4.4.3. 12 誘導心電図

2.7.4.4.3.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験では、ベースライン時及びベースライン後の各評価時点で、いずれの用量群においても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（表 2.7.4.4-5）。

高用量群の 5 例でベースライン時に臨床的に重要と考えられる心電図異常が認められた。このうち 4 例はベースライン後のすべての評価時点で臨床的に重要と考えられる心電図異常が認められ、残る 1 例はベースライン後の心電図データが欠測していた。この他に高用量群の 1 例で、ベースライン時に臨床的に重要でないと考えられる心電図異常が、投与 12 週時及び早期中止時に臨床的に重要と考えられる心電図異常が認められた。本被験者は AMB112529 試験中に重篤な急性心不全を発現して試験を中止したが、治験薬の投与を中止することなく AMB114588 試験に移行し、その数日後に本事象によって死亡に至った（2.7.4.2.1.2.2.、2.7.4.2.1.4.1.1.）。

AMB112529 試験中に右脚ブロック（軽度）及び頻脈（軽度）（各 1 例）の有害事象が報告された。いずれの事象も治験薬の投与を中止することなく発現から 2 日以内に回復し、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みられなかった。

表 2.7.4.4-5　AMB112529 試験における 12 誘導心電図の所見（Safety 集団）

Category	Number (%) of Subjects	
	Ambrisentan Low Dose N=21	Ambrisentan High Dose N=20
Baseline[a]		
n	21	20
Normal	4 (19)	3 (15)
Abnormal, not clinically significant	17 (81)	12 (60)
Abnormal, clinically significant	0	5 (25)
Week 12		
n	19	19
Normal	4 (21)	3 (16)
Abnormal, not clinically significant	15 (79)	11 (58)
Abnormal, clinically significant	0	5 (26)
Week 24		
n	19	18
Normal	2 (11)	2 (11)
Abnormal, not clinically significant	17 (89)	12 (67)
Abnormal, clinically significant	0	4 (22)
Any time post-baseline[b]		
n	19	19
Normal	1 (5)	2 (11)
Abnormal, not clinically significant	18 (95)	12 (63)
Abnormal, clinically significant	0	5 (26)

Source: AMB112529 CSR Table 3.35
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: Of the 3 subjects who did not participate in study AMB115488, one died, one was lost to follow-up and the other was investigator discretion.
a. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
b. There were no subjects with post-last dose follow up visits. For 'Any time post-baseline' if a subject had more than one ECG result, the worst case was chosen for a conservative approach.

2.7.4.4.3.2.　AMB114588 試験

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）。

臨床的に重要と考えられる心電図異常は、ベースライン以降のいずれかの評価時点で 6 例に認められた。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、残り 2 例のうち 1 例（5 mg 群）では、AMB114588 試験開始時に認められた［本被験者では先行の AMB112529 試験において投与 12 週時及び早期中止時に認められた（2.7.4.4.3.1.）］。残る 1 例（7.5 mg 群）では AMB114588 試験開始から 12 ヵ月後に 1 回認められたが、本被験者ではベースライン及び AMB114588 試験開始時を含む他の評価時点の心電図異常はすべて臨床的に重要でないと考えられるものであった。また本被験者では臨床的に重要と考えられる心電図異常が認められた日と同日に肺動脈性肺高血圧症及び背部痛が発現した。

AMB114588 試験中に、完全房室ブロック（重篤、2.5 mg 群 1 例）、第一度房室ブロック及び上室性頻脈［いずれも重篤、10 mg 群（各 1 例）］が発現したがいずれも回復した。完全房室ブロックを発現した被験者は治験薬を一時的に休薬した。いずれの重篤な有害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及び心室性不整脈は認められなかったが、1 例（10 mg 群）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。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断され、本被験者はアンブリセンタンの投与を継続した。本事象は発現から 18 日後に回復した。

表 2.7.4.4-6　AMB114588 試験における 12 誘導心電図の所見（Safety 集団）

Category	Number (%) of Subjects				
	Ambrisentan[a]				
	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	Total
Baseline[b]					
n	4	16	6	12	38
Normal	2 (50)	2 (13)	2 (33)	1 (8)	7 (18)
Abnormal, not clinically significant	2 (50)	13 (81)	4 (67)	8 (67)	27 (71)
Abnormal, clinically significant	0	1 (6)	0	3 (25)	4 (11)
Entry Visit[c]					
n	4	16	6	12	38
Normal	1 (25)	0	2 (33)	1 (8)	4 (11)
Abnormal, not clinically significant	3 (75)	14 (88)	4 (67)	8 (67)	29 (76)
Abnormal, clinically significant	0	2 (13)	0	3 (25)	5 (13)
Any time post-baseline[d]					
n	4	16	6	12	38
Normal	0	0	2 (33)	0	2 (5)
Abnormal, not clinically significant	4 (100)	14 (88)	3 (50)	9 (75)	30 (79)
Abnormal, clinically significant	0	2 (13)	1 (17)	3 (25)	6 (16)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.35
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
b. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
c. Entry visit was at entry to Study AMB114588.
d. If a subject had more than one ECG result, the worst case was chosen for a conservative approach.

2.7.4.4.4.　心エコー検査

2.7.4.4.4.1.　AMB112529 試験

AMB112529 試験では、ベースライン時に両用量群とも大半の被験者で心膜液貯留が認められず（低用量群：81%、高用量群：79%）、投与 24 週時においても同様にほとんどの被験者で心膜液貯留は認められなかった。ベースライン時に微量の心膜液貯留を認め投与 12 週時に中程度の心膜液貯留がみられた 1 例は、AMB112529 試験中の投与 138 日目に肺炎により死亡した。

ベースライン時の右室圧の平均値は高用量群と比べて低用量群で低く（表 2.7.3.3-29）、右房圧（RAP）、三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）、収縮期左室扁平指数、拡張期左室扁平指数、三尖弁逆流ジェット速度の平均値は両用量群間で同程度であった。

右室圧の平均値は高用量群において投与 12 週時にベースラインから低下し（-0.3 mmHg）、24 週時には両用量群ともにベースラインからの低下が認められた（低用量群：-1.9 mmHg、高用量群：-4.5 mmHg）。投与 24 週時には右室圧を除く心エコーパラメータにベースラインからの変化はほとんどみられなかった。

2.7.4.4.4.2. AMB114588 試験

AMB114588 試験に移行した被験者のうち、84%（37 例中 31 例）の被験者ではベースライン時に心膜液貯留が認められず、その割合はすべての用量群で同程度であった。
AMB114588 試験の開始時に 86%（36 例中 31 例）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ず、2 例（2.5 mg 群及び 7.5 mg 群の各 1 例）で悪化し、3 例（2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群の各 1 例）で改善した。最終評価時には、88%（24 例中 21 例）で心膜液貯留にベースラインからの変化は認められず、3 例（2.5 mg 群 2 例、5 mg 群 1 例）で改善した。

AMB112529 試験、AMB114588 試験又は両試験で心膜液貯留が認められた 13 例のうち、大半の被験者で心膜液貯留の状態は微量又は少量であり、多くの被験者において心膜液貯留は「なし」、「微量」又は「少量」のいずれかに変化した［このうち 1 例でベースライン時に少量の心膜液貯留が認められたが、治験責任（分担）医師の判断により次の予定来院日の前に AMB112529 試験を中止した］。中程度の心膜液貯留は 3 例に認められ、大量の心膜液貯留はいずれの被験者においても認められなかった。中程度の心膜液貯留が認められた 3 例はいずれも死亡した。このうち 1 例は AMB112529 試験中に肺炎により死亡し（2.7.4.4.4.1.）、残りの 2 例は PAH の悪化に関連する事象によりそれぞれ AMB114588 試験中の投与 1884 日目及び 2231 日目に死亡した（うち 1 例では AMB114588 試験開始時に中程度の心膜液貯留が認められ、その後の心膜液貯留の状態は「なし」「微量」「少量」又は「中程度」のいずれかに変化し、最終評価時には中程度であった）。したがって、中程度の心膜液貯留は本試験の対象集団における予後不良因子と考えられる。

この他の心エコーパラメータについて、最終評価時には右室圧を除くすべてのパラメータのベースラインからの平均変化量にばらつきがみられ、用量との間に明らかな関連は認められなかった（表 2.7.4.4-7）。右室圧の平均値は、5 mg 群を除きいずれの用量群においても本試験開始時より低下した。

表 2.7.4.4-7　AMB114588 試験における右室圧のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	Ambrisentan[1]				
	2.5 mg N=9	5 mg N=19	7.5 mg N=5	10 mg N=5	Total N=38
Baseline[2], n	9	15	4	3	31
Mean±SD	68.8±22.55	68.3±29.62	80.0±23.51	79.3±36.53	71.0±26.69
Median (min to max)	66.0 (35 to 100)	63.0 (33 to 140)	81.5 (55 to 102)	81.0 (42 to 115)	66.0 (33 to 140)
Entry Visit[3], n	8	17	5	4	34
Mean±SD	69.4±26.53	67.5±23.05	75.0±26.87	76.3±29.23	70.1±24.17
Median (min to max)	80.0 (32 to 100)	65.0 (38 to 114)	72.0 (48 to 105)	80.5 (37 to 107)	71.5 (32 to 114)
Change from BL at Entry Visit, n	8	15	4	3	30
Mean±SD	0.3±16.93	-1.0±19.29	-11.3±28.96	-6.0±1.73	-2.5±18.73
Median (min to max)	-2.0 (-17 to 37)	-6.0 (-26 to 34)	-6.0 (-50 to 17)	-5.0 (-8 to -5)	-5.0 (-50 to 37)
End of Study, n	5	9	4	4	22
Mean±SD	47.4±18.26	50.7±24.71	59.8±14.86	79.0±33.93	56.7±25.00
Median (min to max)	54.0 (23 to 69)	49.0 (10 to 97)	58.5 (45 to 77)	80.5 (39 to 116)	50.0 (10 to 116)
Change from BL at End of Study, n	5	8	3	3	19
Mean±SD	-15.0±9.75	2.5±29.18	-18.7±30.02	-6.0±8.89	-6.8±23.28
Median (min to max)	-18.0 (-26 to 0)	4.5 (-52 to 54)	-20.0 (-48 to 12)	-3.0 (-16 to 1)	-5.0 (-52 to 54)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.17, Table 2.18
1. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
2. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from AMB112529.
3. Entry Visit was at entry to Study AMB114588.

2.7.4.4.5.　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

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の評価は AMB114588 試験でのみ実施した。

AMB114588 試験において、6 例が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）の投与量を変更した。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みられなかった。この 6 例が投与量を変更するまでの時間の中央値（範囲）は 468.5（354~1462）日であった。

2.7.4.4.6. 日本人における安全性

AMB112529 試験には日本の 3 施設から 5 例の日本人が組み入れられ、これらすべての被験者は AMB114588 試験に移行した。この 5 例の日本人の安全性の結果を以下に記載する。

2.7.4.4.6.1. 被験者の内訳

AMB112529 試験に組み入れられた 5 例の日本人はすべて低用量群に無作為化され、いずれの被験者も 24 週間のアンブリセンタンの投与を完了した。

AMB112529 試験を完了後、すべての被験者は長期継続試験である AMB114588 試験に移行した。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に試験を中止した。なお、5 例のすべての評価はデータカットオフ時点までに完了した。

2.7.4.4.6.2. 治験薬の曝露

AMB112529 試験では、日本人 5 例の曝露期間の中央値（範囲）は、165（161～174）日であった（表 2.7.4.4-8）。治療の遵守状況は 5 例ですべての評価時点で良好（80%以上 120%以下）であり、全体集団と同様であった。

AMB114588 試験に移行した 5 例の日本人におけるアンブリセンタンの初回投与日からの曝露期間の範囲は 1540～2106 日、中央値は 1664 日であった。すべての日本人では、AMB112529 試験と AMB114588 試験を通算して 4 年以上にわたりアンブリセンタンが投与されており、最長の累積投与期間は約 5.8 年であった。治療の遵守状況は、1 例の被験者で AMB114588 試験開始から 36 ヵ月後及び最終評価時に服薬率が 80%未満であったことを除き、その他のすべての被験者ではいずれの評価時点でも良好であった。

AMB114588 試験では、すべての日本人は先行試験の AMB112529 試験で投与されていた用量で試験を開始した。AMB114588 試験の開始時の投与量（開始用量）は 2 例が 5 mg、3 例が 2.5 mg であった（表 2.7.4.4-8）。開始用量が 5 mg であった 1 例は AMB114588 試験を完了するまで 5 mg で投与を継続していた。残る 4 例では投与量を 1 回又は 2 回増量した。結果として最高用量は 3 例が 5 mg、1 例が 7.5 mg、1 例が 10 mg であった。投与量を減量した被験者はいなかった。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ていた。

表 2.7.4.4-8　アンブリセンタンの曝露状況と用量の推移（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects					Japanese Total (N=5)
	[redacted]	[redacted][b]	[redacted][c]	[redacted]	[redacted]	
Study AMB112529						
Number of days of exposure[a]	161	174	164	166	165	-
Mean (SD)	-	-	-	-	-	166.0 (4.85)
Median	-	-	-	-	-	165.0
Min to Max	-	-	-	-	-	161 to 174
Initial Dose (mg)	5.0	5.0	2.5	2.5	2.5	
Final Dose (mg)	5.0	5.0	2.5	2.5	2.5	
Study AMB114588						
Number of days of exposure[a]	1574	1540	2103	2106	1664	
Mean (SD)	-	-	-	-	-	1797.4 (283.98)
Median	-	-	-	-	-	1664.0
Min to Max	-	-	-	-	-	1540 to 2106
Initial Dose (mg)	5.0	5.0	2.5	2.5	2.5	-
Highest Dose (mg)	10.0	5.0	5.0	7.5	5.0	-
Final Dose (mg)	10.0	5.0	5.0	7.5	5.0	-

Source: AMB112529 CSR Listing 1.1, Listing 1.4, Listing 3.1, Table 3.1001; AMB114588 CSR (Interim) Listing 1.3, Listing 3.1, Table 3.1001

a. Exposure (days) = date of last dose of study drug - first dose date in Study AMB112529 + 1 day.

b. In this subject, the study treatment was interrupted from Day 1121 to Day 1152 for the following reason: “The subject had forgot taking investigational product”.

c. The study in this subject was discontinued at Day 2103 “at the investigator’s discretion: Treatment Strengthen”.

2.7.4.4.6.3.　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

AMB112529 試験に組み入れられた日本人 5 例の年齢は中央値（範囲）が 13（[redacted]～[redacted]）歳であり、特定の年齢層（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）に偏ることはなかった。性別は女性（5 例中 3 例）がやや多かった（表 2.7.4.4-9）。妊娠可能な被験者は 1 例のみであった。体重区分別では 20 kg 以上 35 kg 未満が 3 例、35 kg 以上 50 kg 未満が 1 例、50 kg 以上が 1 例であり、被験者が特定の体重区分に偏ることはなかった。

PAH の臨床分類別では特発性 PAH がやや多かった（5 例中 3 例）。PAH の罹病期間の中央値（範囲）は 449（17～4189）日であり、ベースライン時の WHO 機能分類はすべてクラス II であった。

日本人 5 例の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に、全体集団との明らかな差はみられなかった。

表 2.7.4.4-9　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects					Japanese Total (N=5)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Age (yrs) [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	13.0 ([redacted], [redacted])
Sex	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Female: 3 (60)
Child bearing potential (females only) at start of study treatment in AMB112529 and at entry to AMB114588	-	Potentially able to bear children	Pre-menarcheal	-	Pre-menarcheal	Pre-menarcheal: 2 (67) Potentially able to bear children: 1 (33)
Weight (kg)						
At start of study treatment in AMB112529	53	45.9	20.9	32	33	36.96 (12.604)
At entry to AMB114588	58.1	48.5	25.2	35.5	33	40.06 (13.116)
Aetiology of PAH randomised strata	Idiopathic PAH	Persistent PAH despite surgical repair	Idiopathic PAH	Idiopathic PAH	Secondary to connective tissue disease	Idiopathic: 3 (60)
Duration of PAH (days)[a]	449	4189	45	17	1288	449.0 (17, 4189)
WHO Functional Class						
At start of study treatment in AMB112529	Class II	Class II	Class II	Class II	Class II	Class II: 5 (100)
At entry to AMB114588	Class III	Class II	Class II	Class II	Class II	Class II: 4 (80) Class III 1 (20)

Source: AMB112529 CSR Listing 1.4, Listing 1.5, Listing 1.6, Listing 2.1, Listing 3.18, Table 1.5001; AMB114588 CSR (Interim) Listing 1.3, Listing 2.6, Listing 3.18, Table 1.5001
Note: The data in Japanese Total are presented as median (min, max) for age and duration of PAH; mean (standard deviation) for the other continuous variables; and n (%) for categorical variables.
a. At start of study treatment in Study AMB112529.

2.7.4.4.6.4.　前治療及び併用療法

日本人 5 例のうち 4 例はベースライン時に PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）の投与を受けていた。4 例のすべての被験者はプロスタノイド（ベラプロスト）又は PDE5 阻害薬（シルデナフィル、タダラフィル）を使用していた（表 2.7.4.4-10）。

表 2.7.4.4-10　ベースライン時までに使用されていた PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）（日本人集団）

Subject ID	Japanese Individual Subjects				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PAH therapy use					
Ongoing PAH therapy at Baseline	Beraprost sodium, Tadalafil	Beraprost sodium, Sildenafil citrate	Beraprost sodium, Tadalafil	None	Beraprost sodium, Sildenafil citrate
Prior PAH therapy, not ongoing at Baseline	Sildenafil citrate[a]	None	None	None	None
No PAH therapy recorded	None	None	None	None	None

Source: AMB112529 CSR Listing 1.5, Listing 1.9

2.7.4.4.6.5. 有害事象

AMB112529 試験では、5 例のすべての日本人で有害事象が発現した（表 2.7.4.4-11）。日本人で 2 例以上にみられた有害事象は悪心、頭痛、上咽頭炎及び腹痛であった。このうち、日本人においてのみ報告された事象はなかった。

表 2.7.4.4-11 AMB112529 試験でみられた有害事象（日本人集団、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan		
	Low Dose N=5	High Dose N=0	Total N=5
Any event	5 (100)	-	5 (100)
悪心	4 (80)	-	4 (80)
頭痛	2 (40)	-	2 (40)
上咽頭炎	2 (40)	-	2 (40)
腹痛	2 (40)	-	2 (40)
便秘	1 (20)	-	1 (20)
小腸炎	1 (20)	-	1 (20)
嘔吐	1 (20)	-	1 (20)
アデノイド咽頭炎	1 (20)	-	1 (20)
胃腸炎	1 (20)	-	1 (20)
帯状疱疹	1 (20)	-	1 (20)
耳下腺炎	1 (20)	-	1 (20)
上気道感染	1 (20)	-	1 (20)
背部痛	1 (20)	-	1 (20)
筋骨格痛	1 (20)	-	1 (20)
四肢痛	1 (20)	-	1 (20)
顎痛	1 (20)	-	1 (20)
咳嗽	1 (20)	-	1 (20)
鼻出血	1 (20)	-	1 (20)
鼻の炎症	1 (20)	-	1 (20)
鼻閉塞	1 (20)	-	1 (20)
口腔咽頭痛	1 (20)	-	1 (20)
肺高血圧症	1 (20)	-	1 (20)
アレルギー性鼻炎	1 (20)	-	1 (20)
右脚ブロック	1 (20)	-	1 (20)
動悸	1 (20)	-	1 (20)
頻脈	1 (20)	-	1 (20)
アレルギー性結膜炎	1 (20)	-	1 (20)
眼瞼浮腫	1 (20)	-	1 (20)
血管浮腫	1 (20)	-	1 (20)
湿疹	1 (20)	-	1 (20)
そう痒症	1 (20)	-	1 (20)
好酸球増加症	1 (20)	-	1 (20)
発熱	1 (20)	-	1 (20)
不規則月経	1 (20)	-	1 (20)
ほてり	1 (20)	-	1 (20)
低血圧	1 (20)	-	1 (20)

Source: AMB112529 CSR Table 3.2001
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 試験では 5 例のすべての日本人で有害事象が発現した（表 2.7.4.4-12）。このうち 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）であった。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。

表 2.7.4.4-12　AMB114588 試験において全被験者で 2 例以上にみられた有害事象（日本人集団、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan				
	2.5 mg N=0	5 mg N=3	7.5 mg N=1	10 mg N=1	Total N=5
Any event	-	3 (100)	1 (100)	1 (100)	5 (100)
上咽頭炎	-	3 (100)	1 (100)	1 (100)	5 (100)
悪心	-	2 (67)	1 (100)	1 (100)	4 (80)
咽頭炎	-	2 (67)	0	1 (100)	3 (60)
上気道感染	-	2 (67)	1 (100)	0	3 (60)
鼻出血	-	1 (33)	1 (100)	1 (100)	3 (60)
口腔咽頭痛	-	2 (67)	1 (100)	0	3 (60)
アレルギー性鼻炎	-	2 (67)	0	1 (100)	3 (60)
接触皮膚炎	-	1 (33)	1 (100)	1 (100)	3 (60)
頭痛	-	1 (33)	1 (100)	1 (100)	3 (60)
肺動脈性肺高血圧症	-	0	1 (100)	1 (100)	2 (40)
ほてり	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
腹痛	-	1 (33)	0	1 (100)	2 (40)
便秘	-	1 (33)	0	1 (100)	2 (40)
下痢	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
非心臓性胸痛	-	1 (33)	0	1 (100)	2 (40)
穿刺部位疼痛	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
発熱	-	2 (67)	0	0	2 (40)
気管支炎	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
胃腸炎	-	1 (33)	0	1 (100)	2 (40)
インフルエンザ	-	2 (67)	0	0	2 (40)
外耳炎	-	2 (67)	0	0	2 (40)
肺炎	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
背部痛	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
筋肉痛	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
顎痛	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
湿疹	-	1 (33)	0	1 (100)	2 (40)
発疹	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
アレルギー性結膜炎	-	1 (33)	0	1 (100)	2 (40)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2001
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
Note: Treatment Emergent Adverse Events are those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.
Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.

2.7.4.4.6.6.　重症度別の有害事象

AMB112529 試験及び AMB114588 試験において、日本人に発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった。

2.7.4.4.6.7. 治験薬と因果関係がある有害事象

AMB112529 試験では治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、日本人では 2 例に 7 件が発現した。その内訳は、1 例が頭痛、動悸、血管浮腫、ほてり、低血圧、残りの 1 例は頭痛及び好酸球増加症を発現した。いずれの事象も軽度であった。

AMB114588 試験では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 件が発現した。内訳は 5 mg 群の 1 例が気管支炎、乗物酔い、副鼻腔炎及び湿疹、7.5 mg 群の 1 例が頭痛、鼻閉塞、血管浮腫、顎痛及びほてりを発現した。いずれの事象も軽度であった。

2.7.4.4.6.8. 死亡

AMB112529 試験及び AMB114588 試験において、日本人で死亡例はなかった。

2.7.4.4.6.9. その他の重篤な有害事象

AMB112529 試験において、日本人の 1 例に重篤な肺高血圧症が 1 件発現した。本事象は中等度であり、治験薬の投与を中止することなく発現から 93 日目に回復した。この時、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメントの濃度、肺動脈圧及び心拍出量はベースライン時と比べて改善していた。本事象は、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。

AMB114588 試験では重篤な有害事象は 4 例に 8 件が発現した。5 mg 群の 2 例が過換気（1 件）及び肺炎（2 件）、7.5 mg 群の 1 例が肺炎（1 件）、10 mg 群の 1 例が非心臓性胸痛（1 件）及び肺動脈性肺高血圧症（3 件）を発現した。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬の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。

2.7.4.4.6.10. 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

両試験において、日本人で試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。また、治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象もみられなかった。

2.7.4.4.6.11. 注目すべき有害事象

AMB112529 試験において、1 例で注目すべき有害事象が 3 件報告された。発現した事象は眼瞼浮腫、血管浮腫、低血圧であり、いずれも非重篤かつ軽度であった。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。眼瞼浮腫及び低血圧は試験期間中に回復した。血管浮腫は AMB112529 試験の終了時まで断続的にみられた。いずれの注目すべき事象も試験中止又は治験薬投与中止に至らなかった。

AMB114588 試験において、注目すべき有害事象は日本人 5 例のすべての被験者にみられた（表 2.7.4.4-13）。3 例以上に発現した事象は接触皮膚炎［5 mg 群、7.5 mg 群、10 mg 群（各 1 例）］及びアレルギー性鼻炎［5 mg 群（2 例）、10 mg 群（1 例）］であった。注目すべき有害事象のうち、治験薬と因果関係ありと治験責任（分担）医師が判断した事象は、5 mg 群の 1 例に発現した湿疹及び 7.5 mg 群の 1 例に発現した血管浮腫であった。いずれの

注目すべき有害事象も非重篤かつ軽度であり、試験中止又は治験薬投与中止には至らなかった。

表 2.7.4.4-13　AMB114588 試験における注目すべき有害事象
（日本人集団、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan				
	2.5 mg N=0	5 mg N=3	7.5 mg N=1	10 mg N=1	Total N=5
Any event	-	3 (100)	1 (100)	1 (100)	5 (100)
接触皮膚炎	-	1 (33)	1 (100)	1 (100)	3 (60)
アレルギー性鼻炎	-	2 (67)	0	1 (100)	3 (60)
湿疹	-	1 (33)	0	1 (100)	2 (40)
発疹	-	1 (33)	1 (100)	0	2 (40)
アレルギー性結膜炎	-	1 (33)	0	1 (100)	2 (40)
血管浮腫	-	0	1 (100)	0	1 (20)
紅斑	-	1 (33)	0	0	1 (20)
そう痒症	-	1 (33)	0	0	1 (20)
蕁麻疹	-	0	1 (100)	0	1 (20)
喘息	-	0	0	1 (100)	1 (20)
貧血	-	0	0	1 (100)	1 (20)
鉄欠乏性貧血	-	1 (33)	0	0	1 (20)
眼瞼浮腫	-	1 (33)	0	0	1 (20)
腹水	-	0	1 (100)	0	1 (20)
限局性浮腫	-	0	1 (100)	0	1 (20)
拡張期血圧低下	-	1 (33)	0	0	1 (20)
浮動性めまい	-	0	1 (100)	0	1 (20)
潮紅	-	1 (33)	0	0	1 (20)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.17001
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
Note: Treatment Emergent Adverse Events are those events either starting in AMB112529 and continuing into AMB114588 or starting in AMB114588.
Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.

2.7.4.4.6.12.　臨床検査値の評価

2.7.4.4.6.12.1.　血液学的検査

AMB112529 試験では、いずれの日本人においても治験薬投与後、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数にベースラインからの大きな変動はみられなかった。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に該当した被験者はいなかった。1 例にて投与 60 日目に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 81 日後に回復した。

AMB114588 試験では、5 mg 群の 1 例で血小板数が複数の評価時点で臨床的に重要となる可能性のある基準に該当したが、いずれも有害事象と判断されなかった。また、2 例で血液学的検査異常が有害事象と判断され、その内訳は貧血（10 mg 群の 1 例）及び鉄欠乏性貧血（5 mg 群の 1 例）であった。いずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断され、非重篤かつ軽度であり、治験薬投与中止には至らなかった。

2.7.4.4.6.12.2. 生化学的検査及び肝機能検査

AMB112529 試験では、生化学的検査値及び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日本人はいなかった。

AMB114588 試験では、10 mg 群の 1 例が中央検査施設及び治験実施施設で測定した総ビリルビンに上昇が認められ複数の評価時点で臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した。本被験者のベースライン時の総ビリルビンは基準範囲の上限を上回っており、ベースライン以降、試験期間を通して変動しながら上昇したが、有害事象として報告されなかった。

2.7.4.4.6.13. その他の安全性評価

2.7.4.4.6.13.1. 理学的検査及びバイタルサイン

理学的検査

AMB112529 試験では、すべての日本人でベースライン時の肝臓の大きさは正常であり、頸静脈圧は基準範囲内であった。末梢性浮腫及び腹水は認められず、酸素飽和度の中央値（範囲）は 98.0（96～100）%であった。投与 12 週時に 1 例で肝臓の大きさの悪化及び末梢性浮腫が認められたが、投与 24 週時にはいずれも投与 12 週時と比較して改善した。投与 24 週時の酸素飽和度の中央値（範囲）は 98.0（95～99）%であった。

AMB114588 試験開始時に 5 例の酸素飽和度の中央値（範囲）は 98.0（95～99）%であった。10 mg 群の 1 例で、AMB114588 試験の開始時以降の複数の評価時点で肝臓の大きさの異常及び腹水が認められたが、肝臓の大きさ及び腹水ともに AMB114588 試験の開始から 48 ヵ月後に改善がみられ、最終評価時には変化なしであった。本被験者は AMB112529 試験の投与 12 週時においても肝臓の大きさ及び末梢性浮腫の悪化が認められた被験者であった。この他に理学的検査項目に異常が認められた日本人はいなかった。AMB114588 試験の最終評価時の酸素飽和度の中央値（範囲）は、98.0（96～99）%であった。

バイタルサイン

AMB112529 試験では、ベースライン時にバイタルサインが臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した日本人はいなかった。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発現から 2 日以内に回復し、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。投与 24 週時に他の 1 例で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。身長及び体重の平均値は投与 24 週時まで漸増し、本試験における発育途上の小児被験者の特性を反映していた。

AMB114588 試験では試験期間中のいずれかの評価時点で、収縮期血圧（2 例）及び拡張期血圧（3 例）が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当し（表 2.7.4.4-14）、収縮期血圧が該当した被験者は 5 mg 群及び 10 mg 群の各 1 例であり、拡張期血圧が該当した被験者は 5 mg 群、7.5 mg 群及び 10 mg 群の各 1 例であった。このうち 7.5 mg 群の 1 例は AMB112529 試験で投与 24 週時に拡張期血圧が基準に該当した被験者であった。いずれの収縮期血圧及び拡張期血圧も有害事象と判断されなかった。身長及び体重の平均値はいずれも

AMB114588 試験の開始から 48 ヵ月後まで漸増した。それ以降は被験者数の減少に伴い体重の平均値が減少したものの身長の平均値は最終評価時まで継続して漸増し、発育途上にある小児被験者の特性を反映していた。

表 2.7.4.4-14　AMB114588 試験でバイタルサイン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（日本人集団、Safety 集団）

Vital Sign Parameters	Respect to Clinical Concern Value	Total Number (%) of Subjects		
		Ambrisentan[a], N=5		
		Entry Visit[b]	Any Visit[c,d]	Note
Systolic Blood Pressure[e] (mmHg)	n	5	5	-
	Above	0	2 (40)	Post-entry visit; 1 in the 5 mg group, and 1 in the 10 mg group
	Below	0	0	-
Diastolic Blood Pressure[f] (mmHg)	n	5	5	-
	Above	1 (20)	3 (60)	Entry Visit: 1 in the 7.5 mg group Post-entry visit: 1 in the 5 mg group, 1 in the 7.5 mg group, 1 in the 10 mg group
	Below	0	0	-
Heart Rate[g] (beats/min)	n	5	5	-
	Above	0	0	-
	Below	0	0	-

Source: AMB114588 CSR (Interim) Listing 3.19, Table 3.32001, Table 3.33001
BL=Baseline
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
b. At entry to Study AMB114588.
c. Any time post-baseline visit. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from AMB112529.
d. Subjects with both Normal and Low values were counted once under their worst case (Low); Subjects with both Normal and High values were counted once under their worst case (High); Subjects with both High and Low values were counted under both categories.
e. Systolic blood pressure value of clinical concern: <80 mmHg or >160 mmHg or > 30 mmHg change from baseline.
f. Diastolic blood pressure clinical concern: <40 mmHg or >110 mmHg of >30 mmHg change from baseline.
g. Heart rate value of clinical concern: <50 bpm or >120 bpm.

2.7.4.4.6.13.2.　思春期の発育

AMB112529 試験では、日本人被験者のうち女性が 3 例、男性が 2 例であった。

女性被験者で、エストロン、エストラジオール、卵胞刺激ホルモン、インヒビン B 及び黄体形成ホルモンは試験期間中のすべての評価時点において基準範囲内で推移した。

思春期の発育の評価を実施した女性被験者 3 例のうち、陰毛発育がベースライン時に 2 度であった 1 例で投与 12 週時に 3 度に移行し、投与 24 週時には投与 12 週時からの変化はみられなかった（表 2.7.4.4-15）。この他の被験者における思春期の発育はベースラインと同じであった（評価に用いた Tanner 分類は付録 2.7.4.7.8.を提示した）。

表 2.7.4.4-15　AMB112529 試験における[redacted]被験者の乳房発育段階及び陰毛発生段階の推移

（日本人集団）

	Japanese Individual Subjects		
Subject ID	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Age (yrs)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sex	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] Breast Development Stages			
Baseline[a]	5	1	4
Week 12	5	1	4
Week 24	5	1	4
[redacted] Pubic Hair Development Stages			
Baseline[a]	4	1	2
Week 12	4	1	3
Week 24	4	1	3

Source: AMB112529 CSR Listing 3.22. Listing 1.4

Note:

[redacted] breast development was assessed and rated based on the following criteria:

1: Pre-adolescent; elevation of papilla only, 2: Breast bud stage; elevation of breast/papilla as small mound, 3: Further enlargement of breast and areola, with no separation of their contours, 4: Projection of areola and papilla to form secondary mound above level of breast, 5: Mature stage; projection of papilla only

[redacted] pubic hair development was assessed and rated based on the following criteria:

1: Pre-adolescent; vellus over pubes not developed over anterior abdominal wall, 2: Sparse growth long, pigmented, downy hair, appearing along labia, 3: Darker, coarser and more curled hair spread sparsely over junction of pubes, 4: Hair now adult in type, area covered smaller than adults and no spread to thighs, 5: Adult in quantity and type, distributed as inverse triangle and spread to thighs

a. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from AMB112529.

男性被験者では、1 例でベースライン時の精巣容積が左右のいずれも 12 mL であり、外性器の発育及び陰毛発生の段階はいずれも 3 度であった（表 2.7.4.4-16）。本被験者では、投与 12 週時に外性器の発育及び陰毛発生のいずれも次の発育段階に移行した。24 週時には投与 12 週時からの変化はみられず、精巣容積は左右いずれも 3 mL 増加した。残る 1 例ではベースライン時の精巣容積が左右のいずれも 5 mL であり、外性器の発育及び陰毛発生はいずれも 2 度であった。外性器の発育は投与 12 週時に次の段階に移行し、投与 24 週時には投与 12 週時と同じであった。陰毛発生は投与 12 週時に次の段階に移行したものの、投与 24 週時にベースラインに戻った。投与 24 週時に精巣容積は左右いずれも 1 mL 増加した。

表 2.7.4.4-16　AMB112529 試験における[redacted]被験者の外性器の発育段階及び陰毛発生段階の推移

（日本人集団）

	Japanese Individual Subjects	
Subject ID	[redacted]	[redacted]
Age (yrs)	[redacted]	[redacted]
Sex	[redacted]	[redacted]
[redacted] Genital Development Stages		
Baseline[a]	3	2
Week 12	4	3
Week 24	4	3
[redacted] Pubic Hair Development Stages		
Baseline[a]	3	2
Week 12	4	3
Week 24	4	2
Testicular Volume (mL) Right/Left		
Baseline	12/12	5/5
Week 12	15/12	6/6
Week 24	15/15	6/6

Source: AMB112529 CSR Listing 3.22, Listing 1.4

Note:

[redacted] Genital Development Stages was assessed and rated based on the following criteria.

1: Pre-adolescent; testes, scrotum and penis same size and proportion, 2: Scrotum and testes have enlarged and change in texture of scrotal skin, 3: Growth of penis, mainly length and some breadth, growth of testes and scrotum, 4: Penis, testes and scrotum further enlarged and further darkening of scrotal skin, 5: Genitalia adult in size and shape

[redacted] Pubic Hair Development Stages was assessed and rated based on the following criteria.

1: Pre-adolescent; velus over pubes no further developed than over abdominal wall, 2: Sparse growth of long, pigmented, downy hair at the base of penis, 3: Darker, coarser and more curled hair spread sparsely over junction of pubes, 4: Hair adult in type but area covered smaller than adult and no spead to thighs, 5: Adult in quantity and type, distributed as inverse triangle and spread to thighs

a. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from AMB112529.

AMB114588 試験では、AMB112529 試験から移行した女性被験者 3 例及び男性被験者 2 例を対象に思春期の発育を評価した。このうち、20 歳に達した時点で再来院し思春期の発育の評価を行った被験者は女性被験者が 2 例、男性被験者が 1 例であった。

女性被験者で、エストロン、エストラジオール、卵胞刺激ホルモン、インヒビン B 及び黄体形成ホルモンはベースライン及び AMB114588 試験開始後のすべての評価時点において基準範囲内で推移した。AMB114588 試験では、思春期の発育の評価を行った 3 例のうち 1 例でベースラインから AMB114588 試験の最終評価時までに乳房発育及び陰毛発生とも変化はみられなかった（表 2.7.4.4-17）。他の 1 例ではベースライン時に乳房発育及び陰毛発生が 1 度であり、最終評価時に乳房発育が 2 度に移行した。残る 1 例ではベースライン時に乳房発育が 4 度、陰毛発生が 2 度であり、最終評価時までに乳房発育及び陰毛発育のいずれも 5 度に移行した。3 例中 2 例は再来院したが、再来院時の評価はいずれも最終評価時と同じであった。

表 2.7.4.4-17　AMB114588 試験における[redacted]被験者の乳房発育段階及び陰毛発生段階の推移

（日本人集団、Safety 集団）

	Japanese Individual Subjects[a]		
Subject ID	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Age (yrs)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sex	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ambrisentan Dose Group	5 mg	5 mg	5 mg
[redacted] breast development stages			
Baseline[b]	5	1	4
Entry Visit[c]	5	1	4
End of Study	5	2	5
20 years old	5	-	5
[redacted] pubic hair development stages			
Baseline[b]	4	1	2
Entry Visit[c]	4	1	3
End of Study	4	1	5
20 years old	4	-	5

Source: AMB114588 CSR (Interim) Listing 3.22, Listing 1.4

a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.

b. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from AMB112529.

c. Entry Visit was at entry to Study AMB114588.

Note:

[redacted] breast development was assessed and rated based on the following criteria:

1: Pre-adolescent; elevation of papilla only, 2: Breast bud stage; elevation of breast/papilla as small mound, 3: Further enlargement of breast and areola, with no separation of their contours, 4: Projection of areola and papilla to form secondary mound above level of breast, 5: Mature stage; projection of papilla only

[redacted] pubic hair development was assessed and rated based on the following criteria:

1: Pre-adolescent; vellus over pubes not developed over anterior abdominal wall, 2: Sparse growth long, pigmented, downy hair, appearing along labia, 3: Darker, coarser and more curled hair spread sparsely over junction of pubes, 4: Hair now adult in type, area covered smaller than adults and no spread to thighs, 5: Adult in quantity and type, distributed as inverse triangle and spread to thighs

男性被験者では、1 例で精巣容積が AMB114588 試験開始時に左右いずれも 15 mL であり、外性器の発育及び陰毛発生はいずれも 4 度であった（表 2.7.4.4-18）。最終評価時に左はベースラインから 3 mL 増加し右に変化はみられなかった。再来院時には左右いずれもベースラインから 8 mL 増加した。外性器の発育及び陰毛発生は最終評価時にいずれも 5 度に移行し再来院時も同様であった。残る 1 例では AMB114588 試験開始時に精巣容積が左右いずれも 6 mL、外性器の発育は 3 度、陰毛発生は 2 度であった。最終評価時に、精巣容積は左右いずれもベースラインから 20 mL 増加し、外性器の発育及び陰毛発生はいずれも 5 度に移行した。本被験者は再来院しなかった。

表 2.7.4.4-18　AMB114588 試験における[redacted]被験者の外性器の発育段階及び陰毛発生段階の推移

（日本人集団、Safety 集団）

	Japanese Individual Subjects[a]	
Subject ID	[redacted]	[redacted]
Age (yrs)	[redacted]	[redacted]
Sex	[redacted]	[redacted]
Ambrisentan Dose Group	10 mg	7.5 mg
[redacted] Genital Development Stages		
Baseline [b]	3	2
Entry Visi [c]	4	3
End of Study	5	5
20 years old	5	-
[redacted] Pubic Hair Development Stages		
Baseline [b]	3	2
Entry Visi [c]	4	2
End of Study	5	5
20 years old	5	-
Testicular volume Right/ Left (mL)		
Baseline [b]	12/12	5/5
Entry Visi [c]	15/15	6/6
End of Study	12/15	25/25
20 years old	20/20	-

Source: AMB114588 CSR (Interim) Listing 3.22, Listing 1.4
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received
b. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529.
c. Entry Visit was at entry to Study AMB114588.
Note:
[redacted] Genital Development Stages was assessed and rated based on the following criteria.
1: Pre-adolescent; testes, scrotum and penis same size and proportion, 2: Scrotum and testes have enlarged and change in texture of scrotal skin, 3: Growth of penis, mainly length and some breadth, growth of testes and scrotum, 4: Penis, testes and scrotum further enlarged and further darkening of scrotal skin, 5: Genitalia adult in size and shape
[redacted] Pubic Hair Development Stages was assessed and rated based on the following criteria.
1: Pre-adolescent; velus over pubes no further developed than over abdominal wall, 2: Sparse growth of long, pigmented, downy hair at the base of penis, 3: Darker, coarser and more curled hair spread sparsely over junction of pubes, 4: Hair adult in type but area covered smaller than adult and no spead to thighs, 5: Adult in quantity and type, distributed as inverse triangle and spread to thighs

2.7.4.4.6.13.3.　12 誘導心電図

AMB112529 試験では、すべての日本人でベースライン時に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。投与 12 週及び 24 週時における各被験者の心電図所見はベースラインと同様であった。1 例で投与 166 日目に右脚ブロックが有害事象として報告されたが、本事象は非重篤かつ軽度であり発現日と同日に回復し、治験薬と因果関係なしと判断された。

AMB114588 試験の開始時に、すべての日本人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。AMB114588 試験開始時から 12 ヵ月後（投与 510 日目）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有害事象として報告された。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。この他の評価時点における本被験者の心電図の異常は、ベースラインと同様に臨床的に重要でないと考えられた。この他の被験者では AMB114588 試験を通して心電図所見に変化はみられなかった。

2.7.4.4.6.13.4.　心エコー検査

日本人では、ベースライン時に 5 例中 4 例で心膜液貯留がみられず 1 例で微量な心膜液貯留が認められた。この 1 例では、心膜液の状態は、AMB112529 試験の投与 24 週時に改善（微量→なしへ変化）し、AMB114588 試験の最終評価時まで持続した。他の 1 例で投与 24 週時に悪化（なし→微量へ変化）がみられたものの、AMB114588 試験の最終評価時にはベースラインの状態に戻っていた。残る 3 例は両試験を通して心膜液貯留が認められなかった。

右室圧は AMB112529 試験の投与 24 週時に 1 例で上昇し、これは AMB114588 試験の最終評価時まで持続した。残る 4 例では両試験を通して低下がみられた。詳細は 2.7.3.3.4.4.5.に示した。

右室圧を除くパラメータのベースラインからの変化量に被験者間でばらつきがみられ、AMB112529 試験の投与 24 週時及び AMB114588 試験の最終評価時に一定の傾向は認められなかった。

AMB112529 試験及び AMB114588 を通して、日本人に安全性上問題となる心エコーの所見はみられなかった。

2.7.4.4.6.13.5.　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

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。

2.7.4.4.6.14.　日本人被験者における安全性のまとめ

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。AMB112529 試験では、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でも同様であった。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、2 例に 7 件が発現した。その内訳は、1 例が頭痛、動悸、血管浮腫、ほてり、低血圧、残りの 1 例は頭痛及び好酸球増加症を発現した。いずれの事象も軽度であった。日本人では重篤な有害事象（肺高血圧症）が 1 例に発現した。本事象は中等度であり、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 件発現した。発現した事象は眼瞼浮腫、血管浮腫、低血圧であり、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。

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、臨床的に問題となる所見はみられなかった。

5 例の日本人は AMB112529 試験で低用量群に無作為化されたものの、AMB114588 試験中にアンブリセンタンの用量は 5 例中 4 例で増量された。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。

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。AMB114588 試験では、日本人で 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）であった。これは全体集団でもおおむね同様であり、全体集団では上気道感染（10 例）、上咽頭炎（9 例）、頭痛（7 例）、貧血（6 例）、発熱（6 例）及び咽頭炎（6 例）が発現した。日本人で 3 例以上に報告された有害事象のうち、接触皮膚炎及びアレルギー性鼻炎は日本人においてのみ発現したが、いずれも非重篤かつ軽度であり、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、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 件が発現し、いずれも軽度であった。その内訳は、1 例が気管支炎、乗物酔い、副鼻腔炎及び湿疹を発現し、他の 1 例は頭痛、鼻閉塞、血管浮腫、顎痛及びほてりを発現した。重篤な有害事象は 4 例にみられ、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。いずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与を中止することなく回復し、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 例のすべての日本人に報告され、3 例以上にみられ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。いずれも非重篤かつ軽度であり、試験中止又は治験薬投与中止には至らなかった。このうち湿疹及び血管浮腫が治験薬と因果関係ありと判断された。湿疹は成人 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た事象である。

AMB114588 試験では血小板数の高値（1 例）及び総ビリルビンの高値（1 例）が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した。このうち総ビリルビンが高値を示した被験者のベースライン時の総ビリルビン値は、基準範囲の上限を上回っていた。この血小板数及び総ビリルビンの高値のいずれも有害事象と判断されなかった。また、2 例で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。いずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断され、非重篤かつ軽度であり、治験薬投与中止に至らなかった。

AMB114588 試験の試験期間中のいずれかの評価時点で、収縮期血圧（2 例）及び拡張期血圧（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して報告されなかった。

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報告された。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。

以上より、アンブリセンタン投与により日本人に特有な有害事象が発現する傾向は認められず、日本人に報告された有害事象のプロファイルは全体集団とおおむね同様であると考えられた。また、日本人における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認められなかった。

2.7.4.4.7. 成人 PAH 患者を対象とした第 II/III 相及び第 III 相試験の結果との比較

成人 PAH 患者を対象として国内外で実施した第 II/III 相及び／又は第 III 相試験（表 2.7.4.1-2）（以下、成人を対象とした試験）に組み入れられた被験者では、大半の被験者で WHO 機能分類がクラス II 又は III であり、PAH の臨床分類別では特発性 PAH を有する被験者が最も多く、また女性の割合は男性に比べて高かった（1.13.1.3.　2.7.3.3.1.2.、2.7.3.3.1.3.）。これは小児患者を対象として実施した AMB112529 試験及び AMB114588 試験（以下、小児 PAH 患者を対象とした試験）と同様であり、小児 PAH 患者を対象とした試験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、成長に伴って変化する人口統計学的特性を除き、成人を対象とした試験と比べて明らかな差異はみられなかった。

小児 PAH 患者を対象とした試験で多くみられた有害事象は、成人を対象とした試験でも同様に報告され（1.13.1.3.　表 2.7.4.2-25、表 2.7.4.2-35、表 2.7.4.2-45）、小児 PAH 患者における有害事象の発現割合に成人（1.13.1.3.　表 2.7.4.2-20、表 2.7.4.2-22、表 2.7.4.2-35、表 2.7.4.2-45）と大きな差はみられなかった。小児 PAH 患者を対象とした試験でよくみられた有害事象の SOC は、成人を対象とした試験においても同様に有害事象の SOC として報告された（1.13.1.3.　表 2.7.4.2-81、表 2.7.4.2-82、表 2.7.4.2-88）。治験薬と因果関係がある有害事象のうち小児 PAH 患者を対象とした試験で最も多く報告された事象は、成人を対象とした試験でもおおむね同様に報告された（1.13.1.3.　表 2.7.4.2-21、表 2.7.4.2-24、表 2.7.4.2-39、表 2.7.4.2-49）。小児 PAH 患者を対象とした試験でみられた重度の有害事象、死亡に至った有害事象、試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は、成人を対象とした試験でみられた事象と同様に（1.13.1.3.　2.7.4.2.1.1.2.1.、表 2.7.4.2-38、表 2.7.4.2-52、表 2.7.4.7-8-7-1、2.7.4.2.1.4.1.2.3.、5.3.5.3.2 Section 4.1.4.2.1.、表 2.7.4.2-57、表 2.7.4.2-62、表 2.7.4.2-64）、その多くは PAH による既知の特性及び病状の進行に関連した事象であるか、又は本邦におけ

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であった。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試験と一部異なるものの（2.7.4.1.1.1.3.）、小児 PAH 患者を対象とした試験で報告さ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、成人を対象とした試験でも同様に報告された（1.13.1.3. 2.7.4.2.1.4.2、2.7.4.3.2.1.2.1、表 2.7.4.2-76、表 2.7.4.2-77、表 2.7.4.2-78）。

血液学的検査の評価では、小児 PAH 患者を対象とした試験で報告されたヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板値のベースラインからの変化は、成人を対象とした試験（1.13.1.3. 表 2.7.4.3-32、表 2.7.4.3-33、表 2.7.4.3-43、表 2.7.4.3-45、表 2.7.4.3-46、表 2.7.4.3-51）でみられた変化とおおむね同様であった。また、小児 PAH 患者を対象とした試験でみられた血液学的検査値異常のうち有害事象と判断されたものは、成人を対象とした試験で有害事象と判断された事象と大きく異なるものではなかった（1.13.1.3. 2.7.4.3.2.1.2.1.、2.7.4.3.2.2.2.1.、表 2.7.4.3-40、表 2.7.4.3-44）。

肝機能への影響について、成人を対象とした試験の結果からアンブリセンタン投与により肝機能異常が発現するリスクは低いことが示唆されており（1.13.1.3. 表 2.7.4.3-3、表 2.7.4.3-4、表 2.7.4.3-5、表 2.7.4.3-9、表 2.7.4.3-10、表 2.7.4.3-11、表 2.7.4.3-12、表 2.7.4.3-13、表 2.7.4.3-15、表 2.7.4.3-16、表 2.7.4.3-17）、小児 PAH 患者を対象とした試験の結果でも同様に、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。

バイタルサインの評価では、小児 PAH 患者を対象とした試験でみられた心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値のベースラインからの変化は、成人を対象とした試験［1.13.1.3. 2.7.4.4.1.（表 2.7.4.2-2、表 2.7.4.2-3、表 2.7.4.2-6、表 2.7.4.2-9、表 2.7.4.2-10、表 2.7.4.2-13、表 2.7.4.2-15）］でみられた変化と大きく異なるものではなかった。

心電図について、小児 PAH 患者を対象とした試験ではベースライン時に臨床的に重要でない心電図異常を有する被験者の割合が成人を対象とした試験に比べて高かったものの、ベースライン後の心電図所見の変化は、成人 PAH 患者でみられた変化（1.13.1.3. 表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.2-17）と大きく異なるものではなく、成人を対象とした試験と同様に臨床的に問題となる所見はみられなかった。

心エコー検査において小児 PAH 患者を対象とした試験でみられた右室圧の低下は、成人を対象とした試験で得られた結果（1.13.1.3. 表 2.7.3.5-13）でも同様にみられた。

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その他の PAH 治療薬の投与量を変更するまでの時間は、成人を対象としたいずれの試験においても評価項目として含めていなかった。

なお、成人を対象とした試験では、肝臓の大きさ、末梢性浮腫及び頸静脈圧の評価は実施していなかった。

以上より小児 PAH 患者の結果は成人 PAH 患者の結果とおおむね同様の傾向であった。

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

小児において肝機能低下患者（肝硬変あり／なし）又は腎機能低下患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。

なお、アンブリセンタンを投与された全症例を対象に本邦で実施した使用成績調査より収集した日本人小児患者の結果から、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者における有害事象及び副作用の発現例数及び割合を算出し集計した。詳細は 2.7.4.6.2.10.に提示する。

2.7.4.5.1. 内因性要因

2.7.4.5.1.1. 年齢別の有害事象

2.7.4.5.1.1.1. AMB112529 試験

AMB112529 試験には、8 歳以上 11 歳以下の被験者 14 例（低用量群：7 例、高用量群：7 例）が、12 歳以上 18 歳未満の被験者 27 例（低用量群：14 例、高用量群：13 例）が組み入れられた。

AMB112529 試験でアンブリセンタンの初回投与日以降に発現した有害事象を年齢層別（8 歳以上 11 歳以下／12 歳以上 18 歳未満）に集計した。

よくみられた有害事象

8 歳以上 11 歳以下の年齢層では、全体で多くの被験者（64%）に有害事象がみられ、用量群別の発現割合は低用量群で 71%（5 例）、高用量群で 57%（4 例）であった。
（表 2.7.4.5-1）。2 例以上に発現した有害事象は、低用量群では咽頭炎、腹痛、嘔吐及び発熱（各 2 例）であり、高用量群では 2 例以上に発現したものはなかった。

表 2.7.4.5-1 AMB112529 試験でいずれかの用量群で 2 例以上に発現した有害事象（8 歳以上 11 歳以下、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan	
	Low Dose N=7	High Dose N=7
Any event	5 (71)	4 (57)
咽頭炎	2 (29)	1 (14)
腹痛	2 (29)	0
嘔吐	2 (29)	0
発熱	2 (29)	0

Source: AMB112529 CSR Table 3.2002
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).

12 歳以上 18 歳未満の年齢層では、大半（89%）の被験者に有害事象がみられ、用量群別の発現割合は低用量群で 86%（12 例）、高用量群で 92%（12 例）であった（表 2.7.4.5-2）。最も多く発現した有害事象は低用量群では上腹部痛、頭痛、悪心（各 3 例）であり、高用量群では頭痛（6 例）であった。

表 2.7.4.5-2　AMB112529 試験でいずれかの用量群で 2 例以上に発現した有害事象（12 歳以上 18 歳未満、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan	
	Low Dose N=14	High Dose N=13
Any event	12 (86)	12 (92)
上腹部痛	3 (21)	2 (15)
頭痛	3 (21)	6 (46)
悪心	3 (21)	3 (23)
腹痛	2 (14)	1 (8)
鼻閉	2 (14)	2 (15)
上咽頭炎	2 (14)	1 (8)
末梢性浮腫	2 (14)	0
肺炎	2 (14)	0
上気道感染	2 (14)	1 (8)
背部痛	1 (7)	2 (15)
顔面浮腫	1 (7)	2 (15)
紅斑	0	2 (15)

Source: AMB112529 CSR Table 3.3003
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).

治験薬と因果関係がある有害事象

8 歳以上 11 歳以下の年齢層では、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有害事象は、低用量群で 2 例に 3 件（好酸球増加症、嘔吐、頭痛）、高用量群で 1 例に 1 件（リンパ球減少症）発現した。

12 歳以上 18 歳未満の年齢層では、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有害事象は両用量群ともに各 6 例に発現した（表 2.7.4.5-3）。低用量群では末梢性浮腫、頭痛及び鼻閉が各 2 例に発現した。高用量群で最も多くの被験者に発現した事象は頭痛（3 例）であった。

表 2.7.4.5-3　AMB112529 試験でいずれかの用量群で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象（12 歳以上 18 歳未満、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan	
	Low Dose N=14	High Dose N=13
Any event	6 (43)	6 (46)
末梢性浮腫	2 (14)	0
頭痛	2 (14)	3 (23)
鼻閉	2 (14)	1 (8)
悪心	0	2 (15)

Source: AMB112529 CSR Table 3.7003
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).

その他の重篤な有害事象

8 歳以上 11 歳以下の年齢層では、重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は低用量群で 3 例に 3 件（医療機器破損、咽頭炎、失神）、高用量群では 2 例に 3 件（急性心不全、右室不全、医療機器関連感染）発現した。

12 歳以上 18 歳未満の年齢層では、重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は低用量群で 3 例に 3 件（全身健康状態低下、肺炎、肺高血圧症）みられたが、高用量群では発現しなかった。このうち治験責任（分担）医師が治験薬と因果関係ありと判断した事象は全身健康状態低下であった。

試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

AMB112529 試験では、高用量群の [redacted] 歳の被験者 1 例及び低用量群の [redacted] 歳の被験者 1 例で試験中止に至った重篤な有害事象が発現した。[redacted] 歳の被験者は重篤な急性心不全を発現して AMB112529 試験を中止したが、治験薬の投与を中止することなく AMB114588 試験に移行し、その数日後に本事象によって死亡した。[redacted] 歳の被験者は重篤な肺炎を発現して死亡し、AMB112529 試験の中止に至った。詳細は 2.7.4.2.1.2.1.に記載した。

2.7.4.5.1.1.2. AMB114588 試験

AMB114588 試験には 8 歳以上 11 歳以下の被験者 14 例が、12 歳以上 18 歳未満の被験者 24 例が組み入れられた。8 歳以上 11 歳以下の Safety 集団における用量群別の被験者数は、2.5 mg 群が 4 例、5 mg 群が 7 例、10 mg 群が 3 例であり、7.5 mg 群に該当する被験者はいなかった。12 歳以上 18 歳未満では、5 mg 群が 9 例、7.5 mg 群が 6 例、10 mg 群が 9 例であり、2.5 mg 群に該当する被験者はいなかった。

AMB112529 試験のアンブリセンタンの初回投与日以降に発現し AMB114588 試験でも引き続きみられた有害事象又は AMB114588 試験で新たに発現した有害事象を年齢別（8 歳以上 11 歳以下／12 歳以上 18 歳未満）に集計した。

よくみられた有害事象

8 歳以上 11 歳以下の年齢層では、1 例を除きすべての被験者に有害事象が発現した（表 2.7.4.5-4）。全体で最も多くみられた有害事象は、上咽頭炎（4 例）、咽頭炎（4 例）及び上気道感染（4 例）であった。

表 2.7.4.5-4　AMB114588 試験において全体で 3 例以上に発現した有害事象
（8 歳以上 11 歳以下、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan[a,b]			
	2.5 mg N=4	5 mg N=7	10 mg N=3	Total N=14
Any event[c]	4 (100)	6 (86)	3 (100)	13 (93)
上咽頭炎	0	3 (43)	1 (33)	4 (29)
咽頭炎	1 (25)	2 (29)	1 (33)	4 (29)
上気道感染	2 (50)	1 (14)	1 (33)	4 (29)
胃腸炎	1 (25)	1 (14)	1 (33)	3 (21)
インフルエンザ	0	2 (29)	1 (33)	3 (21)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2002
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. No subject was in the 7.5 mg group. Therefore, this dose group is not displayed.
c. Treatment-emergent AEs were those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.

12 歳以上 18 歳未満の年齢層では、大半の被験者（88%）に有害事象が発現した（表 2.7.4.5-5）。全体で最も多く発現した有害事象は頭痛及び上気道感染（各 6 例）であった。

表 2.7.4.5-5　AMB114588 試験において全体で 3 例以上に発現した有害事象
（12 歳以上 18 歳未満、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan[a,b]			
	5 mg N=9	7.5 mg N=6	10 mg N=9	Total N=24
Any event[c]	7 (78)	6 (100)	8 (89)	21 (88)
頭痛	2 (22)	2 (33)	2 (22)	6 (25)
上気道感染	2 (22)	3 (50)	1 (11)	6 (25)
貧血	2 (22)	0	3 (33)	5 (21)
上咽頭炎	2 (22)	1 (17)	2 (22)	5 (21)
悪心	1 (11)	2 (33)	1 (11)	4 (17)
発熱	1 (11)	2 (33)	1 (11)	4 (17)
背部痛	1 (11)	2 (33)	0	3 (13)
鼻出血	0	2 (33)	1 (11)	3 (13)
口腔咽頭痛	1 (11)	1 (17)	1 (11)	3 (13)
四肢痛	0	2 (33)	1 (11)	3 (13)
顎痛	1 (11)	2 (33)	0	3 (13)
肺動脈性肺高血圧症	0	1 (17)	2 (22)	3 (13)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.3003
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
b. No subject was in the 2.5 mg group. Therefore, this dose group is not displayed.
c. Treatment-emergent AEs were those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.

治験薬と因果関係がある有害事象

8 歳以上 11 歳以下の年齢層で、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有害事象は 4 例に 7 件（10 mg 群の 2 例に 4 件、5 mg 群の 1 例に 1 件、2.5 mg 群の 1 例に 2 件）発現した。胃腸炎は 2 例［2.5 mg 及び 10 mg 群（各 1 例）］に発現した。この他の事象は、難聴（2.5 mg 群の 1 例）、末梢性浮腫（5 mg 群の 1 例）、顔面腫脹（10 mg 群

の 1 例）、上咽頭炎及び皮膚裂傷（10 mg 群の同一被験者に各 1 件）であった（表 2.7.4.5-6）。

表 2.7.4.5-6　AMB114588 試験において発現した治験薬と因果関係がある有害事象（8 歳以上 11 歳以下、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan[a,b]			
	2.5 mg N=4	5 mg N=7	10 mg N=3	Total N=14
Any event[c]	1 (25)	1 (14)	2 (67)	4 (29)
胃腸炎	1 (25)	0	1 (33)	2 (14)
上咽頭炎	0	0	1 (33)	1 (7)
難聴	1 (25)	0	0	1 (7)
末梢性浮腫	0	1 (14)	0	1 (7)
皮膚裂傷	0	0	1 (33)	1 (7)
顔面腫脹	0	0	1 (33)	1 (7)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.7002
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. No subject was in the 7.5 mg group. Therefore, this dose group is not displayed.
c. Treatment-emergent AEs were those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.

12 歳以上 18 歳未満の年齢層では、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有害事象は 11 例（46%）に発現した（表 2.7.4.5-7）。2 例以上の被験者に発現した事象は頭痛（3 例）及び貧血（2 例）であった。

表 2.7.4.5-7　AMB114588 試験において全体で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象（12 歳以上 18 未満、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan[a,b]			
	5 mg N=9	7.5 mg N=6	10 mg N=9	Total N=24
Any event[c]	4 (44)	3 (50)	4 (44)	11 (46)
頭痛	1 (11)	2 (33)	0	3 (13)
貧血	1 (11)	0	1 (11)	2 (8)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.7003
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. No subject was in 2.5 mg group. Therefore, this dose group is not displayed.
c. Treatment-emergent AEs were those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.

重篤な有害事象

8 歳以上 11 歳以下の年齢層において重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は 9 例（64%）に報告された（表 2.7.4.5-8）。2 例以上に発現した重篤な有害事象は 5 mg 群に発現した急性心不全（2 例）であった。

表 2.7.4.5-8　AMB114588 試験において発現した重篤な有害事象（死亡を含む）（8 歳以上 11 歳以下、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan[a,b]			
	2.5 mg N=4	5 mg N=7	10 mg N=3	Total N=14
Any event[c]	2 (50)	5 (71)	2 (67)	9 (64)
急性心不全	0	2 (29)	0	2 (14)
急性右室不全	0	1 (14)	0	1 (7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (25)	0	0	1 (7)
完全房室ブロック	1 (25)	0	0	1 (7)
第一度房室ブロック	0	0	1 (33)	1 (7)
自己免疫性リンパ増殖症候群	0	1 (14)	0	1 (7)
伝導障害	0	0	1 (33)	1 (7)
過換気	0	1 (14)	0	1 (7)
低血圧	1 (25)	0	0	1 (7)
倦怠感	1 (25)	0	0	1 (7)
急性中耳炎	0	1 (14)	0	1 (7)
慢性中耳炎	0	0	1 (33)	1 (7)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	1 (33)	1 (7)
肺高血圧症	0	0	1 (33)	1 (7)
嘔吐	1 (25)	0	0	1 (7)
移動性ペースメーカー	0	0	1 (33)	1 (7)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.9002
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. No subject was in the 7.5 mg group. Therefore, this dose group is not displayed.
c. Treatment-emergent AEs were those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.

12 歳以上 18 歳未満の年齢層において重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は 12 例（50%）に発現した（表 2.7.4.5-9）。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、貧血、肺炎及び肺動脈性肺高血圧症（各 2 例）であった。

表 2.7.4.5-9　AMB114588 試験において発現した重篤な有害事象（死亡を含む）（12 歳以上 18 歳未満、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	Ambrisentan[a,b]			
	5 mg N=9	7.5 mg N=6	10 mg N=9	Total N=24
Any event[c]	2 (22)	4 (67)	6 (67)	12 (50)
貧血	1 (11)	0	1 (11)	2 (8)
肺炎	1 (11)	1 (17)	0	2 (8)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	2 (22)	2 (8)
虫垂炎	0	0	1 (11)	1 (4)
医療機器関連合併症	0	0	1 (11)	1 (4)
月経困難症	1 (11)	0	0	1 (4)
発育不全	0	1 (17)	0	1 (4)
インフルエンザ	0	1 (17)	0	1 (4)
片頭痛	0	1 (17)	0	1 (4)
鼓膜炎	0	0	1 (11)	1 (4)
非心臓性胸痛	0	0	1 (11)	1 (4)
右室不全	0	1 (17)	0	1 (4)
側弯症	0	1 (17)	0	1 (4)
副鼻腔炎	0	0	1 (11)	1 (4)
上室性頻脈	0	0	1 (11)	1 (4)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.9003
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. No subject was in the 2.5 mg group. Therefore, this dose group is not displayed.
c. Treatment-emergent AEs were those events either starting in Study AMB112529 and continuing into Study AMB114588 or starting in Study AMB114588.

試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

8 歳以上 11 歳以下の年齢層では、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は 4 例に発現した。内訳は、急性心不全（5 mg 群の 2 例、いずれも重篤）、急性右室不全（5 mg 群の 1 例、重篤）及び肺動脈性肺高血圧症（10 mg 群 1 例、重篤）であった。

12 歳以上 18 歳未満の年齢層では、7.5 mg 群の 1 例で発育不全（重篤）が発現し、AMB114588 試験及び治験薬の投与を中止した。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験で発現した有害事象を年齢別（8 歳以上 11 歳以下／12 歳以上 18 歳未満）で集計した結果、被験者数にばらつきがあったものの、いずれの年齢別のサブグループにおいても、有害事象の発現傾向に全体集団との大きな違いは認められなかった。また、年齢別のサブグループ別に検討した結果、有害事象にも大きな違いはみられなかった。

2.7.4.5.2. 外因性要因

本申請において外因性要因の評価は実施していない。

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

小児 PAH 患者を対象としたアンブリセンタンの薬物相互作用試験は実施していない。

外国人健康成人男女を対象に実施した臨床試験においてシクロスポリンとの併用によりアンブリセンタンの AUC が約 2 倍になったとの報告が、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]に提示されている。そのため、AMB112529 試験及び AMB114588 試験でシクロスポリンの併用は禁止とした。いずれの試験においてもシクロスポリンを服用した被験者は報告されなかった。

2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

ラット及びウサギを用いてアンブリセンタンの胚・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割合の増加がみられた（2.4.4.5.）。したがって、妊娠中又は妊娠を予定している女性に対しアンブリセンタンの投与は避けるべきである。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験の試験期間中、女性被験者（性的活動が可能な場合）はスクリーニング時から試験終了時まで及びアンブリセンタンの最終投与後 30 日間は、2 種類の信頼性の高い避妊法を継続的かつ正しく使用することを求められた。いずれの試験においても試験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。したがって、アンブリセンタン投与中の授乳は避けるべきである。

2.7.4.5.5. 過量投与

アンブリセンタンの作用機序を踏まえると、アンブリセンタンの過量投与により顕著な低血圧が引き起こされる可能性があり、重度の低血圧が発現した場合には積極的な心血管系の処置が必要となる可能性がある。なお、アンブリセンタンを過量投与した場合の解毒剤は存在しない。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験において、過量投与された被験者は報告されなかった。

2.7.4.5.6. 薬物乱用

アンブリセンタンの作用機序を踏まえると、アンブリセンタンが乱用される可能性は低いと考えられる。

小児 PAH 患者を対象とした臨床試験（AMB112529 試験及び AMB114588 試験）ではアンブリセンタンの乱用は報告されなかった。

2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

アンブリセンタンの離脱症状及び反跳現象を評価する試験は、いずれの年齢に関しても実施していない。これまでに得られたデータから、他の ERA と同様に、アンブリセンタンの急激な投与中止による PAH の反跳現象の発現は示唆されていない。

2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転や機械操作又は精神機能障害に対するアンブリセンタンの影響について評価した試験は、すべての年齢において実施していない。自動車運転や機械操作に影響を及ぼす可能性のある有害事象（浮動性めまい、失神等）がアンブリセンタンを投与中の被験者に報告されたが（1.13.1.3. 表 2.7.4.2-22、表 2.7.4.2-50）、いずれの有害事象も PAH 患者で一般的によくみられている事象である。これまでに知られているアンブリセンタンの安全性プロファイルから自動車運転や機械操作又は精神機能障害に対する悪影響を及ぼすことは示唆されていない。

2.7.4.6. 市販後データ

2.7.4.6.1. 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。

2.7.4.6.2. 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。本項では 8 歳以上 15 歳未満の小児を対象に集計した結果を示す。

2.7.4.6.2.1. 市販後における曝露状況

2.7.4.6.2.1.1. 使用成績調査におけるアンブリセンタンの曝露状況

8 歳以上 15 歳未満の小児患者 80 例におけるアンブリセンタンの平均 1 日投与量及び総投与日数区分別の曝露状況を表 2.7.4.6-1 に示す。平均 1 日投与量は本申請における小児の用法・用量（案）を参考に「2.5 mg 未満」、「2.5 mg 以上 5 mg 未満」、「5 mg 以上 7.5 mg 未満」、「7.5 mg 以上 10 mg 未満」に分類した（1.8.3.1.）。

平均 1 日投与量が 2.5 mg 未満の小児は 17 例（21%）にみられたが、10 mg 以上の小児は認められなかった。

アンブリセンタンの曝露期間の範囲（中央値）は 4～1827 日（1095.0 日）であった。全体の 85%の小児において 361 日（約 1 年）以上アンブリセンタンが投与されていた。平均 1 日投与量が 7.5 mg 未満に分類された合計 11 例（14%）の小児では総投与日数が 180 日以下であった。

表 2.7.4.6-1 使用成績調査におけるアンブリセンタンの曝露状況
（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

	平均 1 日投与量				
	＜2.5 mg	2.5≦～＜5 mg	5≦～＜7.5 mg	7.5≦～＜10 mg	合計
	(N=17)	(N=48)	(N=9)	(N=6)	(N=80)
曝露期間（日）					
平均値 (SD)	713.0	987.9	1089.7	1390.7	971.1
	(624.31)	(559.42)	(545.51)	(425.85)	(579.84)
中央値	740.0	1095.0	1096.0	1433.0	1095.0
最小、最大	4、1827	6、1827	74、1826	731、1826	4、1827

	平均 1 日投与量				
	＜2.5 mg	2.5≦～＜5 mg	5≦～＜7.5 mg	7.5≦～＜10 mg	合計
	(N=17)	(N=48)	(N=9)	(N=6)	(N=80)
総投与日数 n (%)					
≦30 日	4 (23.5)	2 (4.2)	0	0	6 (7.5)
31≦～≦90 日	1 (5.9)	1 (2.1)	1 (11.1)	0	3 (3.8)
91≦～≦180 日	1 (5.9)	1 (2.1)	0	0	2 (2.5)
181≦～≦270 日	0	0	0	0	0
271≦～≦360 日	0	1 (2.1)	0	0	1 (1.3)
361≦～≦720 日	2 (11.8)	9 (18.8)	0	0	11 (13.8)
721≦～≦1080 日	1 (5.9)	9 (18.8)	3 (33.3)	1 (16.7)	14 (17.5)
1081≦～≦1440 日	5 (29.4)	11 (22.9)	3 (33.3)	2 (33.3)	21 (26.3)
1441≦～≦1800 日	2 (11.8)	6 (12.5)	0	1 (16.7)	9 (11.3)
1801 日≦	1 (5.9)	8 (16.7)	2 (22.2)	2 (33.3)	13 (16.3)
不明	0	0	0	0	0

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査

2.7.4.6.2.1.2. 使用成績調査における体重別の平均 1 日投与量

平均 1 日投与量を体重区分毎に表 2.7.4.6-2 に示した。

体重が「20 kg 未満」の小児が 9 例含まれた他、1 日平均投与量が用法・用量（案）よりも低用量であった小児は「20 kg 以上 35 kg 未満」、「35 kg 以上 50 kg 未満」及び「50 kg 以上」でそれぞれ 12 例、9 例及び 2 例であり、高用量であった小児は「20 kg 以上 35 kg 未満」及び「35 kg 以上 50 kg 未満」がそれぞれ 4 例及び 2 例であった。

表 2.7.4.6-2 使用成績調査における体重別の平均 1 日投与量
（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

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

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査

1 日平均投与量が用法・用量（案）より低用量である傾向がみられた。専門家によると、PAH 治療薬による治療導入時には、成人においても承認用量より低い用量で安全性を確認してから承認用量で治療を行う場合があり、小児でも低用量から使用されたと考えられた。実際に、「20 kg 以上 35 kg 未満」の小児 50 例のうち 20 例は初回 1 日用量が 2.5 mg 未満であったが、このうち 15 例はその後の最大 1 日投与量が 2.5 mg 以上であり 12 例は 2.5～5 mg の範囲内であった。「35 kg 以上 50 kg 未満」の小児では、15 例のうち 12 例は初回 1 日用量が 5 mg 未満であり、このうち 6 例ではその後の最大 1 日投与量が 5 mg 以上であり 5 例は 5～7.5 mg の範囲内であった。「50 kg 以上」の小児では、6 例全例の初回 1 日投与量が 5 mg 未満であり、その後の最大 1 日投与量は全例で 5～10 mg であった。

このように、多くの症例では初回 1 日用量が用法・用量（案）よりも低用量から開始されたが、これらのほとんどの小児の最大 1 日用量は用法・用量（案）の範囲内であり、実臨床での小児に対するアンブリセンタンの使用は、用法・用量（案）におおむね準じたものと考えられた（表 2.7.4.6-3）。

表 2.7.4.6-3　使用成績調査における体重別の初回 1 日投与量及び最大 1 日投与量（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

初回 1 日投与量	最大 1 日投与量	体重区分				全体
		20 kg 未満	20~35 kg 未満	35~50 kg 未満	50 kg 以上	
例数		9	50	15	6	80
＜2.5 mg	合計	4	20	3	1	28
	＜2.5 mg	1	5	0	0	6
	2.5 mg	2	7	1	0	10
	2.5 mg＜～＜5 mg	0	2	0	0	2
	5 mg	0	3	1	0	4
	5 mg＜～＜7.5 mg	0	1	0	0	1
	7.5 mg	1	0	1	0	2
	7.5 mg＜～＜10 mg	0	0	0	0	0
	10 mg	0	2	0	1	3
2.5 mg≦～＜5 mg	合計	5	30	9	5	49
	2.5 mg	3	14	4	0	21
	2.5 mg＜～＜5 mg	1	3	1	0	5
	5 mg	1	10	2	2	15
	5 mg＜～＜7.5 mg	0	1	0	0	1
	7.5 mg	0	1	1	0	2
	7.5 mg＜～＜10 mg	0	0	0	0	0
	10 mg	0	1	1	3	5
5 mg≦	合計	0	0	3	0	3
	5 mg	0	0	1	0	1
	5 mg＜～＜7.5 mg	0	0	0	0	0
	7.5 mg	0	0	1	0	1
	7.5 mg＜～＜10 mg	0	0	0	0	0
	10 mg	0	0	1	0	1

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査

2.7.4.6.2.2. 使用成績調査における有害事象及び副作用発現状況

8 歳以上 15 歳未満における有害事象及び副作用発現状況を表 2.7.4.6-4 に示した。

使用成績調査において最もよくみられた有害事象の SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」11 例（13.8%）であった。

有害事象の発現割合は 41.3%（33/80 例）であり、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。

重篤な有害事象の発現割合は 18.8%（15/80 例）であり、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。

最もよくみられた副作用の SOC は「胃腸障害」4 例（5.0%）であった。

副作用の発現割合は 20.0%（16/80 例）であり、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各 2 例（2.5%）であった。重篤な副作用は腹水の 2 例であった。

表 2.7.4.6-4 使用成績調査における有害事象及び副作用発現状況
（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

器官別大分類 基本語 n (%)	N=80					
	有害事象			副作用		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
例数	15 (18.8)	18 (22.5)	33 (41.3)	2 (2.5)	14 (17.5)	16 (20)
感染症および寄生虫症	4 (5.0)	5 (6.3)	9 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	4 (5.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
貧血	0 (0.0)	4 (5.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バセドウ病	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語 n (%)	N=80					
	有害事象			副作用		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
精神障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.5)	4 (5.0)	6 (7.5)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)
脳出血	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	4 (5.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳微小出血	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	5 (6.3)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	5 (6.3)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
潮紅	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
ほてり	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.8)	8 (10.0)	11 (13.8)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)
喘息	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
喀血	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
肺高血圧症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
いびき	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
上気道の炎症	0 (0.0)	4 (5.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺動脈性肺高血圧症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (5.0)	5 (6.3)	9 (11.3)	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (5.0)
腹痛	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)
齲歯	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
嘔吐	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
蛋白漏出性胃腸症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (1.3)	6 (7.5)	7 (8.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
肝不全	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性肝炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	6 (7.5)	6 (7.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ケロイド瘢痕	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語 n (%)	N=80					
	有害事象			副作用		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
腎前性腎不全	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈奇形	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	6 (7.5)	7 (8.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
状態悪化	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
発熱	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
血管穿刺部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	4 (5.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静療法	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
製品の問題	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器閉塞	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器の問題	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査
MedDRA J Ver. 22.0
Note: 同一症例かつ同一の PT 又は SOC の場合は重篤＞非重篤の優先順位で集計
Note: グラクソ・スミスクライン株式会社が関連性を否定できないと判断した場合も副作用に含める

使用成績調査で得られた 8 歳以上 15 歳未満の小児における有害事象及び副作用の種類は、AMB112529 試験及び AMB114588 試験で報告されたものと同様の傾向であった。

また、使用成績調査における成人でみられた副作用（付録 2.7.4.7.9.）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。

2.7.4.6.2.3. 使用成績調査における有害事象による死亡例

8 歳以上 15 歳未満の小児において有害事象による死亡は 2 例にみられた。

その内容は以下の通りであるが、いずれの事象も報告医によりアンブリセンタンとの因果関係はないと判断されている。

[redacted]歳の[redacted]

アンブリセンタン 2.5 mg 1 日 1 回で開始、269 日目に 3 mg 1 日 1 回に増量、2 mg 1 日 2 回に増量後の投与開始 553 日目に心不全を発現し死亡した。

[redacted] 歳の[redacted]

アンブリセンタン 1.5 mg 1 日 2 回投与開始、19 日目に 1.75 mg 1 日 2 回に増量。投与開始後 28 日目に脳出血、動静脈奇形を発現。投与開始 713 日目に高ビリルビン血症、肝障害、虚血性肝炎及び肝不全を発現した。その後、アンブリセンタンを 2.25 mg 1 日 2 回に増量し、投与開始 726 日目に腎前性腎不全、投与開始 733 日目に心不全を発現し死亡した。

2.7.4.6.2.4. 使用成績調査における平均 1 日投与量別発現状況

2.7.4.6.2.4.1. 使用成績調査における平均 1 日投与量別の有害事象

8 歳以上 15 歳未満における平均 1 日投与量別の有害事象発現状況を表 2.7.4.6-5 に示す。

有害事象の発現割合は平均 1 日投与量が「2.5 mg 未満」では 35.3%（6/17 例）、「2.5 mg 以上 5 mg 未満」では 37.5%（18/48 例）、「5 mg 以上 7.5 mg 未満」では 66.7%（6/9 例）、「7.5 mg 以上 10 mg 未満」では 50.0%（3/6 例）であった。

2 例以上に報告された有害事象は、「2.5 mg 未満」では頭痛 2 例（11.8%）、「2.5 mg 以上 5 mg 未満」では貧血及び胃腸炎が各 4 例（8.3%）、気管支炎、咽頭炎及び上気道の炎症が各 3 例（6.3%）、肺炎、心不全、鼻閉、肝機能異常、肝障害、湿疹、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び節足動物刺傷が各 2 例（4.2%）、「5 mg 以上 7.5 mg 未満」では心不全、喀血が各 2 例（22.2%）、「7.5 mg 以上 10 mg 未満」では肝障害が 2 例（33.3%）にみられた。

2 例以上に報告された重篤な有害事象は、「2.5 mg 以上 5 mg 未満」では心不全及び肺炎が各 2 例（4.2%）、「5 mg 以上 7.5 mg 未満」で心不全及び喀血が各 2 例（22.2%）であった。

症例数が少ないため、AMB114588 試験の各用量群と発現割合を比較することは難しいが、全般として発現割合の高い有害事象の傾向は同様と考えられた。

平均 1 日投与量が 5 mg 以上では、5 mg 未満と比べて有害事象の発現割合が高かったが、平均 1 日投与量の増加に伴い特有にみられた有害事象はなかった。

表 2.7.4.6-5　使用成績調査における平均 1 日投与量別の有害事象発現状況（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

器官別大分類 基本語 n (%)	＜2.5 mg (N=17)			2.5≦～＜5 mg (N=48)			5≦～＜7.5 mg (N=9)			7.5≦～＜10 mg (N=6)		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
例数	1 (5.9)	5 (29.4)	6 (35.3)	8 (16.7)	10 (20.8)	18 (37.5)	4 (44.4)	2 (22.2)	6 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	3 (6.3)	4 (8.3)	7 (14.6)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	3 (6.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
バセドウ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語 n (%)	＜2.5 mg (N=17)			2.5≦～＜5 mg (N=48)			5≦～＜7.5 mg (N=9)			7.5≦～＜10 mg (N=6)		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
頭痛	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳微小出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	6 (12.5)	6 (12.5)	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
いびき	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
肺動脈性肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (5.9)	2 (11.8)	3 (17.6)	2 (4.2)	1 (2.1)	3 (6.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
腹水	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
蛋白漏出性胃腸症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語 n (%)	＜2.5 mg (N=17)			2.5≦～＜5 mg (N=48)			5≦～＜7.5 mg (N=9)			7.5≦～＜10 mg (N=6)		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	4 (8.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ケロイド瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎前性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈奇形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
注射部位皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
状態悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
発熱	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語 n (%)	＜2.5 mg (N=17)			2.5≦～＜5 mg (N=48)			5≦～＜7.5 mg (N=9)			7.5≦～＜10 mg (N=6)		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
鎮静療法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
製品の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査
MedDRA J Ver. 22.0
Note: 同一症例かつ同一の PT 又は SOC の場合は重篤＞非重篤の優先順位で集計

2.7.4.6.2.4.2. 使用成績調査における平均 1 日投与量別の副作用

8 歳以上 15 歳未満の小児患者における平均 1 日投与量別の副作用発現状況を表 2.7.4.6-6 に示す。

副作用の発現割合は平均 1 日投与量が「2.5 mg 未満」では 29.4%（5/17 例）、「2.5 mg 以上 5 mg 未満」では 16.7%（8/48 例）、「5 mg 以上 7.5 mg 未満」では 22.2%（2/9 例）、「7.5 mg 以上 10 mg 未満」では 16.7%（1/6 例）であった。

2 例以上に報告された副作用は、「2.5 mg 未満」では頭痛 2 例（11.8%）、「2.5 mg 以上 5 mg 未満」では鼻閉 2 例（4.2%）であった。「5 mg 以上 7.5 mg 未満」及び「7.5 mg 以上 10 mg 未満」では 2 例以上に報告された副作用はなかった。

重篤な副作用として、「2.5 mg 未満」及び「2.5 mg 以上 5 mg 未満」で腹水が各 1 例（5.9%及び 2.1%）にみられた。

平均 1 日投与量の増加に伴い副作用の発現割合が増加する傾向は認められず、特有にみられた副作用もなかった。

表 2.7.4.6-6　使用成績調査における平均 1 日投与量別の副作用発現状況（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

器官別大分類 基本語 n (%)	＜2.5 mg (N=17)			2.5≦～＜5 mg (N=48)			5≦～＜7.5 mg (N=9)			7.5≦～＜10 mg (N=6)		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
例数	1 (5.9)	4 (23.5)	5 (29.4)	1 (2.1)	7 (14.6)	8 (16.7)	-	2 (22.2)	2 (22.2)	-	1 (16.7)	1 (16.7)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (11.1)	1 (11.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (11.1)	1 (11.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	3 (6.3)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
いびき	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (16.7)	1 (16.7)
腹水	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (16.7)	1 (16.7)
悪心	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (16.7)	1 (16.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (16.7)	1 (16.7)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	1 (11.1)	1 (11.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	1 (11.1)	1 (11.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	1 (11.1)	1 (11.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (11.1)	1 (11.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査
MedDRA J Ver. 22.0

Note: 同一症例かつ同一の PT 又は SOC の場合は重篤＞非重篤の優先順位で集計
Note: グラクソ・スミスクライン株式会社が関連性を否定できないと判断した場合も副作用に含める

2.7.4.6.2.5. 使用成績調査における体重別発現状況

2.7.4.6.2.5.1. 使用成績調査における体重別の有害事象

8 歳以上 15 歳未満の小児における体重別の有害事象発現状況を表 2.7.4.6-7 に示す。

有害事象の発現割合は「20 kg 未満」では 22.2%（2/9 例）、「20 kg 以上 35 kg 未満」では 40.0%（20/50 例）、「35 kg 以上 50 kg 未満」では 53.3%（8/15 例）、「50 kg 以上」では 50.0%（3/6 例）であった。

2 例以上に報告された有害事象は、「20 kg 未満」では肝機能異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 2 例（22.2%）、「20 kg 以上 35 kg 未満」では気管支炎、胃腸炎、咽頭炎及び上気道の炎症が各 3 例（6.0%）、貧血、心不全、鼻出血、鼻閉、腹水、肝障害、湿疹、発熱及び節足動物刺傷が各 2 例（4.0%）、「35 kg 以上 50 kg 未満」では頭痛、心不全、喀血及び月経過多が各 2 例（13.3%）にみられた。「50 kg 以上」では 2 例以上に報告された有害事象はなかった。

2 例以上に報告された重篤な有害事象は「20 kg 以上 35 kg 未満」では心不全、腹水が各 2 例（4.0%）、「35 kg 以上 50 kg 未満」では心不全、喀血が各 2 例（13.3%）であった。「20 kg 未満」及び「50 kg 以上」では 2 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。

有害事象の発現割合は「20 kg 未満」で低かったが体重の増加に伴い発現割合が増加する傾向はなかった。

表 2.7.4.6-7　使用成績調査における体重別の有害事象発現状況（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

器官別大分類 基本語 n (%)	体重＜20 kg (N=9)			体重 20≦～＜35 kg (N=50)			体重 35≦～＜50 kg (N=15)			体重 50 kg≦ (N=6)		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
例数	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	7 (14.0)	13 (26.0)	20 (40.0)	4 (26.7)	4 (26.7)	8 (53.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	5 (10.0)	7 (14.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
バセドウ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語 n (%)	体重＜20 kg (N=9)			体重 20≦～＜35 kg (N=50)			体重 35≦～＜50 kg (N=15)			体重 50 kg≦ (N=6)		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳微小出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.0)	7 (14.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
いびき	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
肺動脈性肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	6 (12.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
蛋白漏出性胃腸症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (2.0)	2 (4.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Feb 01 2021 10:39:43

器官別大分類 基本語 n (%)	体重＜20 kg (N=9)			体重 20≦～＜35 kg (N=50)			体重 35≦～＜50 kg (N=15)			体重 50 kg≦ (N=6)		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
肝機能異常	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ケロイド瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎前性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈奇形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	4 (8.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
状態悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
臨床検査	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語 n (%)	体重＜20 kg (N=9)			体重 20≦～＜35 kg (N=50)			体重 35≦～＜50 kg (N=15)			体重 50 kg≦ (N=6)		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
鎮静療法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
製品の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査
MedDRA J Ver. 22.0
Note: 同一症例かつ同一の PT 又は SOC の場合は重篤＞非重篤の優先順位で集計

2.7.4.6.2.5.2. 使用成績調査における体重別の副作用

8 歳以上 15 歳未満の小児患者における体重別の副作用発現状況を表 2.7.4.6-8 に示す。

副作用の発現割合は「20 kg 未満」では 11.1%（1/9 例）、「20 kg 以上 35 kg 未満」では 24.0%（12/50 例）、「35 kg 以上 50 kg 未満」では 13.3%（2/15 例）、「50 kg 以上」では 16.7%（1/6 例）であった。

2 例以上に報告された副作用は「20 kg 以上 35 kg 未満」では鼻閉、腹水各 2 例（4.0%）、「35 kg 以上 50 kg 未満」では頭痛 2 例（13.3%）であった。「20 kg 未満」及び「50 kg 以上」では 2 例以上に報告された副作用はなかった。

重篤な副作用は「20 kg 以上 35 kg 未満」で腹水 2 例（4.0%）であった。

副作用の発現割合と体重との関連性は認められなかった。

表 2.7.4.6-8　使用成績調査における体重別の副作用発現状況（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

器官別大分類 基本語 n (%)	体重＜20 kg (N=9)			体重 20≦～＜35 kg (N=50)			体重 35≦～＜50 kg (N=15)			体重 50 kg≦ (N=6)		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
例数	-	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (4.0)	10 (20.0)	12 (24.0)	-	2 (13.3)	2 (13.3)	-	1 (16.7)	1 (16.7)
血液およびリンパ系障害	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	2 (13.3)	2 (13.3)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	2 (13.3)	2 (13.3)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
いびき	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	-	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (16.7)	1 (16.7)
腹水	-	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (16.7)	1 (16.7)
悪心	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (16.7)	1 (16.7)
嘔吐	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (16.7)	1 (16.7)
肝胆道系障害	-	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	-	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	1 (6.7)	1 (6.7)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (6.7)	1 (6.7)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	-	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査
MedDRA J Ver. 22.0

Note: 同一症例かつ同一の PT 又は SOC の場合は重篤＞非重篤の優先順位で集計
Note: グラクソ・スミスクライン株式会社が関連性を否定できないと判断した場合も副作用に含める

2.7.4.6.2.6. 使用成績調査における長期使用

観察期間（休薬期間を含む）がアンブリセンタンの投与開始から 361 日未満の症例を非長期使用、観察期間がアンブリセンタン投与開始から 361 日以上の症例を長期使用と定義し、アンブリセンタンの長期使用における安全性について検討した。

8 歳以上 15 歳未満の小児 80 例において、非長期使用例は 12 例及び長期使用症例は 68 例収集された。長期使用について観察期間を「361～720 日以内」、「721～1080 日以内」、「1081 日以上」に分け、それぞれの有害事象発現例数及び副作用発現例数を集計した（表 2.7.4.6-9）。長期使用によって有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向はなかった。

表 2.7.4.6-9 使用成績調査における有害事象及び副作用の発現状況
（非長期使用・長期使用別：安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

	非長期使用症例	長期使用症例			合計
	投与開始から 360 日以内	観察期間 361～720 日以内	観察期間 721～1080 日以内	観察期間 1081 日以上	
	N=12 n (%)	N=11 n (%)	N=14 n (%)	N=43 n (%)	N=80 n (%)
有害事象発現症例	7 (58.3)	3 (27.3)	8 (57.1)	15 (34.9)	33 (41.3)
重篤な有害事象発現症例	2 (16.7)	1 (9.1)	4 (28.6)	8 (18.6)	15 (18.8)
副作用発現症例	5 (41.7)	1 (9.1)	4 (28.6)	6 (14.0)	16 (20.0)
重篤な副作用発現症例	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (2.5)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査

2.7.4.6.2.7. 使用成績調査における初回発現時期

有害事象及び副作用の種類別にそれぞれの初回発現時期を表 2.7.4.6-10 及び表 2.7.4.6-11 に示した。

有害事象発現症例の 33 例のうち、9 例（27.3%）が 30 日以内、22 例（66.7%）が 360 日以内に報告された。副作用発現症例の 16 例では、7 例（43.8%）が 30 日以内、11 例（68.8%）が 360 日以内に報告された。長期使用によって有害事象及び副作用の初回発現が増加する傾向はなかった。

表 2.7.4.6-10　使用成績調査における有害事象の種類別の初回発現までの期間（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

器官別大分類 基本語	有害事象の初回発現までの期間（日）[a]											合計 n (%)[c] (N=80)	
	≦30 日	31 日≦ ～ ≦90 日	91 日≦ ～ ≦180 日	181 日≦ ～ ≦270 日	271 日≦ ～ ≦360 日	361 日≦ ～ ≦720 日	721 日≦ ～ ≦1080 日	1081 日≦ ～ ≦1440 日	1441 日≦ ～ ≦1800 日	1801 日≦	不明 [b]		
有害事象発現症例数 (%)[d]	9 (27.3)	6 (18.2)	3 (9.1)	3 (9.1)	1 (3.0)	5 (15.2)	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	33	(41.3)
有害事象累積発現症例数 (%)[e]	9 (27.3)	15 (45.5)	18 (54.5)	21 (63.6)	22 (66.7)	27 (81.8)	29 (87.9)	30 (90.9)	31 (93.9)	31 (93.9)	2 (6.1)		
感染症および寄生虫症	1	1	2	3	1	0	0	0	1	0	0	9	(11.3)
菌血症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
気管支炎	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	4	(5.0)
胃腸炎	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	4	(5.0)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
上咽頭炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
咽頭炎	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3	(3.8)
肺炎	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	(2.5)
鼻炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
皮膚感染	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
細菌感染	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
医療機器関連感染	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
血液およびリンパ系障害	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	5	(6.3)
貧血	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0	4	(5.0)
低色素性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	(1.3)
鉄欠乏性貧血	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	(2.5)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	(2.5)
バセドウ病	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	(2.5)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	3	(3.8)
体液貯留	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)

器官別大分類 基本語	有害事象の初回発現までの期間（日）[a]											合計 n (%)[c] (N=80)	
	≦30 日	31 日≦～≦90 日	91 日≦～≦180 日	181 日≦～≦270 日	271 日≦～≦360 日	361 日≦～≦720 日	721 日≦～≦1080 日	1081 日≦～≦1440 日	1441 日≦～≦1800 日	1801 日≦	不明 [b]		
精神障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
不眠症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
神経系障害	3	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	6	(7.5)
脳出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
頭痛	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	4	(5.0)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
脳微小出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	(1.3)
眼障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	(2.5)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	(2.5)
心臓障害	0	0	0	0	0	3	1	0	1	0	0	5	(6.3)
心不全	0	0	0	0	0	3	1	0	1	0	0	5	(6.3)
血管障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
潮紅	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
ほてり	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2	0	1	2	4	0	0	0	0	1	11	(13.8)
喘息	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
鼻出血	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	(2.5)
喀血	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	(2.5)
鼻閉	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	(2.5)
肺高血圧症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	(1.3)
いびき	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
上気道の炎症	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4	(5.0)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
胃腸障害	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	3	9	(11.3)
腹痛	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
腹水	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	(2.5)
齲歯	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
下痢	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	(2.5)
胃炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)

器官別大分類 基本語	有害事象の初回発現までの期間（日）[a]											合計 n (%)[c] (N=80)	
	≦30 日	31 日≦～≦90 日	91 日≦～≦180 日	181 日≦～≦270 日	271 日≦～≦360 日	361 日≦～≦720 日	721 日≦～≦1080 日	1081 日≦～≦1440 日	1441 日≦～≦1800 日	1801 日≦	不明 [b]		
悪心	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	3	(3.8)
嘔吐	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	(2.5)
蛋白漏出性胃腸症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	(1.3)
肝胆道系障害	2	1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	7	(8.8)
肝不全	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
肝機能異常	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	(3.8)
脂肪肝	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
虚血性肝炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
肝障害	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	4	(5.0)
皮膚および皮下組織障害	1	0	0	0	0	3	0	1	0	0	1	6	(7.5)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
湿疹	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	(2.5)
ケロイド瘢痕	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
発疹	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
四肢痛	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	(2.5)
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)
腎前性腎不全	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	(2.5)
月経過多	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	(2.5)
月経障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
動静脈奇形	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	1	3	1	0	0	0	1	7	(8.8)
状態悪化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)

器官別大分類 基本語	有害事象の初回発現までの期間（日）[a]											合計 n (%)[c] (N=80)	
	≦30 日	31 日≦～≦90 日	91 日≦～≦180 日	181 日≦～≦270 日	271 日≦～≦360 日	361 日≦～≦720 日	721 日≦～≦1080 日	1081 日≦～≦1440 日	1441 日≦～≦1800 日	1801 日≦	不明 [b]		
注射部位皮膚炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
浮腫	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	(2.5)
発熱	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	(2.5)
血管穿刺部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)
臨床検査	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	4	(5.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(2.5)
ヘモグロビン減少	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	3	(3.8)
節足動物刺傷	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	(2.5)
骨折	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)
鎮静療法	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)
製品の問題	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
医療機器閉塞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
医療機器の問題	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査
MedDRA J Ver. 22.0
a. 同一症例において、PT が同一となる有害事象が複数回発現した場合、初回有害事象発現までの投与日数を用いて集計した。
b. 有害事象発現日が不明な症例については、有害事象発現までの期間不明として集計した。
c. 各投与区分及び有害事象の種類における症例の重複を除き集計した。
d. (有害事象発現症例数/合計症例数)*100
e. (有害事象累積発現症例数/合計症例数)*100

表 2.7.4.6-11　使用成績調査における副作用の種類別の初回発現までの期間（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

器官別大分類 基本語	副作用の初回発現までの期間（日）[a]											合計 n (%)[c] (N=80)	
	≦30 日	31 日≦ ～ ≦90 日	91 日≦ ～ ≦180 日	181 日≦ ～ ≦270 日	271 日≦ ～ ≦360 日	361 日≦ ～ ≦720 日	721 日≦ ～ ≦1080 日	1081 日≦ ～ ≦1440 日	1441 日≦ ～ ≦1800 日	1801 日≦	不明 [b]		
副作用発現症例数 (%)[d]	7 (43.8)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	16	(20.0)
副作用累積発現症例数 (%)[e]	7 (43.8)	7 (43.8)	8 (50.0)	10 (62.5)	11 (68.8)	12 (75.0)	13 (81.3)	14 (87.5)	14 (87.5)	14 (87.5)	2 (12.5)		
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	(1.3)
低色素性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	(1.3)
神経系障害	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	(3.8)
頭痛	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	(3.8)
血管障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
潮紅	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
ほてり	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	3	(3.8)
鼻出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
鼻閉	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	(2.5)
いびき	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	(1.3)
胃腸障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	(5.0)
腹水	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	(2.5)
下痢	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	(2.5)
嘔吐	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
肝胆道系障害	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(2.5)
肝機能異常	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(2.5)
皮膚および皮下組織障害	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	(2.5)
発疹	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	(2.5)
浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	(1.3)

器官別大分類 基本語	副作用の初回発現までの期間（日）[a]											合計 n (%)[c] (N=80)	
	≦30 日	31 日≦ ～ ≦90 日	91 日≦ ～ ≦180 日	181 日≦ ～ ≦270 日	271 日≦ ～ ≦360 日	361 日≦ ～ ≦720 日	721 日≦ ～ ≦1080 日	1081 日≦ ～ ≦1440 日	1441 日≦ ～ ≦1800 日	1801 日≦	不明 [b]		
臨床検査	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	(2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(1.3)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	(1.3)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査
MedDRA J Ver. 22.0
Note: グラクソ・スミスクライン株式会社が関連性を否定できないと判断した場合も副作用に含める。
a. 同一症例において、PT が同一となる副作用が複数回発現した場合、初回副作用発現までの投与日数を用いて集計した。
b. 副作用発現日が不明な症例については、副作用発現までの期間不明として集計した。
c. 各投与区分及び副作用の種類における症例の重複を除き集計した。
d. (副作用発現症例数/合計症例数)*100
e. (副作用累積発現症例数/合計症例数)*100

2.7.4.6.2.8. 使用成績調査における重点調査事項

使用成績調査において、貧血、体液貯留、心不全、肝障害、出血及び肝障害を有する患者における有効性及び安全性を重点調査事項としている。8 歳以上 15 歳未満の小児における貧血、体液貯留、心不全、肝障害、出血の有害事象及び副作用発現状況を表 2.7.4.6-12 に示す。

重点調査事項の有害事象の発現割合は 41.3%（33/80 例）であった。内訳は、貧血 6 例（7.5%）、体液貯留 5 例（6.3%）、心不全 6 例（7.5%）、肝障害 9 例（11.3%）及び出血 7 例（8.8%）であった。重篤な有害事象の発現割合は 18.8%（15/80 例）であった。内訳は、体液貯留 3 例（3.8%）、心不全 5 例（6.3%）、肝障害 3 例（3.8%）及び出血 4 例（5.0%）であった。

重点調査事項の副作用の発現割合は 20.0%（16/80 例）であった。内訳は、貧血 1 例（1.3%）、体液貯留 3 例（3.8%）、心不全 1 例（1.3%）、肝障害 4 例（5.0%）及び出血 1 例（1.3%）であった。重篤な副作用の発現割合は 2.5%（2/80 例）であった。内訳は、体液貯留 2 例（2.5%）及び肝障害 2 例（2.5%）であった。

重点調査事項は以下の条件で集計した。

貧血：HLGT：非溶血性貧血と骨髄抑制、PT：ヘモグロビン減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、平均赤血球ヘモグロビン減少、赤血球数減少、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、濃厚赤血球輸血、輸血

体液貯留：SMQ（狭域）：血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷、HLT：浮腫 NEC、全体液量増加

心不全：SMQ（広域）：心不全

肝障害：SMQ（広域）：薬剤に関連する肝障害－包括的検索、HLGT：肝および肝胆道系障害

出血：SMQ（狭域）出血

表 2.7.4.6-12 使用成績調査における重点調査事項の有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

重点調査事項 基本語 n (%)	(N=80)					
	有害事象			副作用		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
例数	15 (18.8)	18 (22.5)	33 (41.3)	2 (2.5)	14 (17.5)	16 (20.0)
貧血	0 (0.0)	6 (7.5)	6 (7.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
貧血	0 (0.0)	4 (5.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (6.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (3.8)
腹水	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)
体液貯留	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
心不全	5 (6.3)	1 (1.3)	6 (7.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
心不全	5 (6.3)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)

重点調査事項 基本語 n (%)	(N=80)					
	有害事象			副作用		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
肝障害	3 (3.8)	6 (7.5)	9 (11.3)	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (5.0)
腹水	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
肝不全	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性肝炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (8.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
脳出血	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
喀血	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳微小出血	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査
MedDRA J Ver. 22.0
Note: 同一症例かつ同一の PT 又は重点調査事項の場合は、重篤＞非重篤の優先順位で採用し、集計する。
Note: グラクソ・スミスクライン株式会社が関連性を否定できないと判断した場合も副作用に含める。

2.7.4.6.2.9. 他の PAH 治療薬併用時の安全性

アンブリセンタンの使用理由が PAH の症例（67 例）を対象に、アンブリセンタンと他の PAH 治療薬併用時（アンブリセンタン含め 2 剤及び 3 剤以上併用時）の安全性について検討した。なお、PAH 治療薬 3 剤以上併用有無の集計は、3 剤以上の PAH 治療薬が少なくとも 1 日以上同時に投与されている症例を併用例（PAH 併用薬 3 剤以上併用「有」）とし、併用開始した時点（3 剤以上併用した時点）で消失していない又は併用開始以降に発現した有害事象及び副作用の発現状況を検討した。

アンブリセンタンと他の PAH 治療薬併用例は 64 例収集された。有害事象の発現割合は 2 剤併用で 41.2%（7/17 例）、3 剤以上併用で 40.4%（19/47 例）であった。副作用の発現割合は 2 剤併用で 17.6%（3/17 例）、3 剤以上併用で 21.3%（10/47 例）であった。他の PAH 治療薬の併用がなくアンブリセンタン単独で治療された症例は 3 例であり、有害事象は発現しなかった。

他の PAH 治療薬種類別の有害事象及び副作用の発現状況について表 2.7.4.6-13 に示した。全般として他の PAH 治療薬を併用した場合、有害事象及び副作用の発現割合が高くなる傾向がみられた。

表 2.7.4.6-13　使用成績調査における他の PAH 治療薬併用時の有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

患者背景項目		調査例数	有害事象			副作用		
			発現例数	発現件数	発現割合(%)	発現例数	発現件数	発現割合(%)
PAH 治療例数		67	26	103	38.8	13	23	19.4
本剤投与期間中に使用された他の PAH 併用薬の有無	無	3	0	0	0.0	0	0	0.0
	有	64	26	103	40.6	13	23	20.3
ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤	無	20	5	16	25.0	1	1	5.0
	有	47	21	87	44.7	12	22	25.5
エンドセリン受容体拮抗薬	無	62	23	91	37.1	13	23	21.0
	有	5	3	9	60.0	0	0	0.0
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬	無	66	25	93	37.9	13	23	19.7
	有	1	1	7	100.0	0	0	0.0
プロスタサイクリン製剤	無	35	12	30	34.3	6	8	17.1
	有	32	14	73	43.8	7	15	21.9
その他薬剤	無	15	4	13	26.7	2	4	13.3
	有	52	22	90	42.3	11	19	21.2
PAH 併用薬 3 剤以上併用の有無	無	20	7	25	35.0	3	5	15.0
	有	47	19	78	40.4	10	18	21.3
他の PAH 治療薬併用状況	併用なし	3	0	0	0.0	0	0	0.0
	2 剤併用	17	7	25	41.2	3	5	17.6
	3 剤以上	47	19	78	40.4	10	18	21.3

Source: ヴォリブリス使用成績調査
Note: PAH 治療薬併用時までに消失していない、もしくは併用後に発現した有害事象及び副作用を併用例として集計した。

2.7.4.6.2.10.　使用成績調査における特別な背景を有する患者

使用成績調査における特別な背景を有する患者として、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者における有害事象及び副作用発現状況を表 2.7.4.6-14 及び表 2.7.4.6-15 に示す。

2.7.4.6.2.10.1.　使用成績調査における腎機能障害を有する患者での発現状況

8 歳以上 15 歳未満の小児における腎機能障害を有する患者への使用例は 5 例収集された。有害事象の発現割合は 40.0%（2/5 例）であった。報告された事象は悪心、肝機能異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 例（20.0%）であった。重篤な有害事象はなかった。腎機能障害を有しない患者での有害事象の発現割合は 41.3%（31/75 例）であった。

副作用の発現割合は 20.0%（1/5 例）であり、報告された事象は悪心が 1 例（20.0%）であった。腎機能障害を有しない患者での副作用の発現割合も 20.0%（15/75 例）であった。

腎機能障害の有無は有害事象及び副作用の発現割合に影響しないと考えられた。

表 2.7.4.6-14　使用成績調査における腎機能障害を有する患者での有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

器官別大分類 基本語 n (%)	(N=5)					
	有害事象			副作用		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
例数	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
悪心	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査
MedDRA J Ver. 22.0
Note: 同一症例かつ同一の PT 又は SOC の場合は重篤＞非重篤の優先順位で集計
Note: グラクソ・スミスクライン株式会社が関連性を否定できないと判断した場合も副作用に含める

2.7.4.6.2.10.2.　使用成績調査における肝機能障害を有する患者での発現状況

8 歳以上 15 歳未満の小児における肝機能障害を有する患者への使用例は 17 例収集された。有害事象の発現割合は 58.8%（10/17 例）であった。報告された事象は胃腸炎が 4 例（23.5%）、気管支炎及び肝機能異常が各 3 例（17.6%）等であった。重篤な有害事象の発現割合は 41.2%（7/17 例）であり、報告された事象は肺炎及び心不全が各 2 例（11.8%）等であった。肝機能障害を有しない患者での有害事象の発現割合は 36.5%（23/63 例）であった。

副作用の発現割合は 17.6%（3/17 例）であった。報告された事象は肝機能異常が 2 例（11.8%）、腹水及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 例（5.9%）であった。重篤な副作用の発現割合は 5.9%（1/17 例）であり、報告された事象は腹水が 1 例（5.9%）であった。

肝機能障害を有しない患者での副作用の発現割合は 20.6%（13/63 例）であった。

肝機能障害を有する患者において有害事象の発現割合が高い傾向がみられたが、副作用の発現割合は同様の傾向と考えられた。

表 2.7.4.6-15　使用成績調査における肝機能障害を有する患者での有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象 8 歳以上 15 歳未満）

器官別大分類 基本語 n (%)	(N=17)					
	有害事象			副作用		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
例数	7 (41.2)	3 (17.6)	10 (58.8)	1 (5.9)	2 (11.8)	3 (17.6)
感染症および寄生虫症	3 (17.6)	2 (11.8)	5 (29.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (5.9)	3 (17.6)	4 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語 n (%)	(N=17)					
	有害事象			副作用		
	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
細菌感染	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (5.9)	2 (11.8)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (11.8)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)
腹水	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)
蛋白漏出性胃腸症	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (5.9)	3 (17.6)	4 (23.5)	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)
肝不全	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (17.6)	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)
高ビリルビン血症	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性肝炎	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎前性腎不全	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈奇形	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: ヴォリブリス錠使用成績調査
MedDRA J Ver. 22.0
Note: 同一症例かつ同一の PT 又は SOC の場合は重篤＞非重篤の優先順位で集計
Note: グラクソ・スミスクライン株式会社が関連性を否定できないと判断した場合も副作用に含める

安全性の結果の概要及び結論

結果の概要

AMB112529 試験及び AMB114588 試験（カットオフ時点でのデータ）から得られた小児 PAH 患者の全体集団の安全性の結果の概要を以下に示す。

- AMB112529 試験と AMB114588 試験を通算したアンブリセンタンの累積投与期間の中央値（範囲）は 180.4（14.3～335.1）週間であった。被験者の半数以上でアンブリセンタンは 3 年以上投与され、累積投与期間は最長で 6 年を超えていた。
- 両試験で多くの被験者が PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）を使用していた。最も多くの被験者に投与されていた PAH 治療薬は PDE5 阻害薬の単剤であり、次いで PDE5 阻害薬及びプロスタノイドの併用であった。
- 両試験において大半の被験者で有害事象が発現し、その重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。最も多くの被験者に発現した有害事象は、AMB112529 では頭痛、AMB114588 試験では上気道感染であった。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象のうち最も多かった事象は両試験ともに頭痛であった。
- 両試験において計 7 例が死亡した。1 例は AMB112529 試験中に重篤な肺炎を発現して死亡した。AMB114588 試験では 6 例が死亡し、このうち 1 例は、[redacted]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。この 6 例の死亡は 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、アンブリセンタンの投与開始から死亡までの期間の平均値は 3 年以上であった。
- 重篤な有害事象（死亡を含む）は、AMB112529 試験では 8 例（20%）に 9 件発現した。2 例以上に発現した事象はなかった。死亡に至った肺炎並びに AMB112529 試験で発現し AMB114588 試験への移行後に死亡に至った急性心不全を除き、すべての重篤な有害事象は治験薬の投与を中止することなく回復した。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係ありと判断された事象は全身健康状態低下のみであった。

  AMB114588 試験において、重篤な有害事象（死亡を含む）は 21 例（55%）に 38 件発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、肺動脈性肺高血圧症（3 例）、貧血、急性心不全及び肺炎（各 2 例）であった。重篤な有害事象のうち 2 件（急性心不全及び発育不全）は治験薬投与中止に至った。1 例に発現した 3 件の重篤な有害事象（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）は治験薬の休薬に至った。重篤な有害事象はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。
- 注目すべき有害事象は、AMB112529 試験で 9 例に 11 件報告された。貧血及び低血圧（各 1 例）を除き、注目すべき有害事象はいずれも「浮腫／体液貯留」のカテゴリーに該当した。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注目すべき有害事象は 6 件報告された。その内訳は、末梢性浮腫（2 件）、顔面浮腫（2 件）、血管浮腫（1 件）、低血圧（1 件）であった。いずれの注目すべき事象も試験中止又は治験薬投与中止に至らなかった。

  AMB114588 試験で注目すべき有害事象は 20 例（53%）に発現した。最も多くの被験者にみられた事象は貧血であり、6 例に 11 件発現した。「浮腫／体液貯留」のカテゴリ

一に該当する事象は、6 例に 8 件発現した。3 例にみられた肝機能検査値異常は「肝毒性」に該当する注目すべき有害事象と判断された。このうち、2 例において有害事象発現時に臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した肝機能検査値異常（ALT 又は AST）が 5 件報告された。注目すべき有害事象のうち重篤と判断された事象は、貧血（2 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び低血圧（各 1 例）であった。治験責任（分担）医師が治験薬と因果関係ありと判断した事象は、貧血（3 件）、末梢性浮腫、血管浮腫、顔面腫脹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、失神、失神直前の状態、湿疹及び紅斑（各 1 件）であった。試験中止又は治験薬投与中止に至った注目すべき有害事象はなかった。

- AMB112529 試験及び AMB114588 試験において、思春期の発育の評価を行った男性被験者の精巣容積は、予想された通り、成長に伴いより成熟した段階へと移行した。いずれの試験においても、女性及び男性の内分泌学的パラメータには臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- AMB112529 試験では肝事象は報告されなかった。AMB114588 試験では 1 例で基準範囲上限の 3 倍以上の ALT がみられ、肝事象が報告された。
- 両試験において QTc 間隔延長に関連する有害事象及び心室性不整脈はみられなかった。第一度房室ブロックの発現に伴い QTc 間隔延長が 1 例に報告されたが、本事象はアンブリセンタンを中止することなく回復し、治験薬と因果関係なしと判断された。
- 両試験において、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。
- クレアチニンの平均値は AMB114588 試験の開始時にベースラインからわずかに上昇し、その後更に上昇を続けた。これに伴い、eGFR の平均値は最終評価時にわずかに低下した。この他の腎機能パラメータに大きな変化はみられなかった。腎機能検査項目の変化について臨床的な関連はないと考えられた。
- AMB112529 試験では低用量群及び高用量群で比較したところ、安全性パラメータに用量群間で顕著な差はみられなかった。
- AMB112529 試験及び AMB114588 試験で発現した有害事象を年齢別（8 歳以上 11 歳以下／12 歳以上 18 歳未満）で集計した結果、被験者数にばらつきがあったものの、いずれの年齢別のサブグループにおいても、有害事象の発現傾向に全体集団と大きな違いはみられなかった。また、年齢別のサブグループ別に検討した結果、有害事象にも大きな違いはみられなかった。

AMB112529 試験及び AMB114588 試験に組み入れられた日本人集団（5 例）及び使用成績調査で収集した 8 歳以上 15 歳未満の日本人小児患者 80 例における結果の概要を以下に示す。

- 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。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 5 例のうち 4 例が、AMB112529 試験のベースライン時にアンブリセンタン以外の PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）を使用していた。
- AMB112529 試験で 5 例の日本人はすべて低用量群に無作為化され、AMB114588 試験中にアンブリセンタンの用量が 5 例中 4 例で増量された。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 試験では 5 例のすべての日本人で有害事象が発現した。AMB112529 試験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）が多く、AMB114588 試験では上咽頭炎（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）が多くみられた。
- 治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、AMB112529 試験では 1 例に 5 件（頭痛、動悸、血管浮腫、ほてり、低血圧）、他の 1 例に 2 件（頭痛、好酸球増加症）が発現し、AMB114588 試験では 1 例に 4 件（気管支炎、乗物酔い、副鼻腔炎及び湿疹）、他の 1 例に 5 件（頭痛、鼻閉塞、血管浮腫、顎痛、ほてり）発現した。
- 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 AMB112529 試験及び AMB114588 試験を通していずれの日本人においても認められなかった。
- AMB112529 試験でみられた重篤な有害事象は肺高血圧症（1 例）であった。本事象は中等度であり、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。AMB114588 試験で重篤な有害事象は 4 例に 8 件発現し、内訳は肺炎（2 例に 3 件）、肺動脈性肺高血圧症（1 例に 3 件）、非心臓性胸痛（1 例に 1 件）及び過換気（1 例に 1 件）であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬と因果関係なしと判断された。
- AMB112529 試験で発現した注目すべき有害事象は、眼瞼浮腫、血管浮腫、低血圧（各 1 例）であり、いずれも非重篤かつ軽度であった。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。AMB114588 試験で注目すべき有害事象は 5 例のすべての日本人に報告された。このうち 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）であり、治験薬と因果関係ありと判断された事象は湿疹及び血管浮腫（各 1 例）であった。
- AMB112529 試験及び AMB114588 試験では計 3 例で血液学的検査値異常が有害事象と判断された。内訳は好酸球増加症、貧血及び鉄欠乏性貧血であり、いずれも非重篤かつ軽度であった。血液学的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被験者は AMB112529 試験ではみられず、AMB114588 試験では 5 mg 群の 1 例（血小板数）であった。

- 生化学的検査値及び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被験者は AMB112529 試験ではみられず、AMB114588 試験では総ビリルビンで 10 mg 群の 1 例が該当した。
- AMB112529 試験では 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、1 例で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。AMB114588 試験ではいずれかの評価時点で収縮期血圧（2 例）及び拡張期血圧（3 例）が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当し、いずれも有害事象と判断されなかった。
- 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有害事象として報告された。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。
- 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発現割合は 41.3%（33/80 例）であり、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。重篤な有害事象の発現割合は 18.8%（15/80 例）であり、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。副作用発現の割合は 20.0%（16/80 例）であり、頭痛が 3 例（3.8%）、鼻閉、腹水、悪心及び肝機能異常が各 2 例（2.5%）であった。重篤な副作用は腹水の 2 例であった。

安全性の結論

- 小児 PAH 患者（8 歳以上 18 歳未満）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 患者を対象に実施した第 II/III 及び第 III 相試験におけるアンブリセンタンの安全性プロファイルとおおむね同様であった。
- 各被験者の体重区分に応じた用量でアンブリセンタンを経口投与した 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者において、理学的検査及び思春期の発育の評価を含め、臨床的に問題となるような安全性の新たな懸念は認められなかった。
- 日本人の小児 PAH 患者（8 歳以上 18 歳未満）において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。
- 本邦にて長期間にわたり実施し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 試験で報告された結果と同様の傾向であった。また、使用成績調査における成人の副作用報告と比べて、8 歳以上 15 歳未満の小児における副作用の種類は同様の傾向であり、小児に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。

- 小児 PAH 患者を対象とした AMB112529 試験及び AMB114588 試験から得た安全性の結果、並びに使用成績調査から得られた 8 歳以上 15 歳未満の小児患者のデータにおいて、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。

2.7.4.7. 付録

以下を付録として添付した。

2.7.4.7.1. 重篤な有害事象（死亡を含む）を発現した症例一覧
2.7.4.7.2. 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の一覧
2.7.4.7.3. 有害事象を初回発現した被験者の時期別の累積被験者数とその割合
2.7.4.7.4. 日本人及び全体集団における有害事象
2.7.4.7.5. 死亡及び重篤な有害事象の叙述
2.7.4.7.6. 臨床的に重要となる可能性のある検査値（臨床検査値、バイタルサイン）の基準
2.7.4.7.7. 肝機能検査値に関する中止及び追跡調査基準
2.7.4.7.8. Tanner 分類
2.7.4.7.9. 患者背景別副作用発現状況「年齢（小児、成人、高齢者）別」

2.7.5. 参考文献

Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:303-32.

Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, et al. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations. Clin Pharmacokinet. 2006;45(11):1077-97.

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

EMA. Overview of comments received on ' Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics ' (EMA/189724/2018). 2018a.

EMA. Modelling and simulation questions and answers. 2018b.

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

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.

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.

McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2004 Jul;126(1 Suppl):14S-34S.

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.

Rapporteur Pre-Submission Meeting 議事録. Volibris (ambrisentan) tablets Treatment of Paediatric Patients (8 to <18 years) with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Rapporteur Pre-Submission Meeting. 2020.

Routledge PA. Pharmacokinetics in children. J Antimicrob Chemother. 1994 Aug;34 Suppl A:19-24.

Schmidli H, Gsteiger S, Roychoudhury S, et al. Robust Meta-Analytic-Predictive Priors in Clinical Trials with Historical Control Information. Biometrics. 2014 Dec;70(4):1023-32.
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.

ベラサス LA 錠 60 μg 公開資料概要. （ベラプロストナトリウム）2007 年 10 月 19 日承認. Available at URL (2020.7): https://www.pmda.go.jp/drugs/2007/P200700047/index.html. 2007.

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 公開資料概要. （シルデナフィルクエン酸塩）2008 年 1 月 25 日承認. Available at URL (2020.7): https://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800013/index.html. 2008.

2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	目標被験者数 登録／完了被験者数	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
AMB112529 （2019N407876_02）	安全性 PPK 有効性	第 IIb 相 無作為化 非盲検	PAH 患者	アンブリセンタン錠を体重ごとに決められた投与量で 1 日 1 回 24 週間経口投与。 低用量群：2.5 mg 又は 5 mg を 24 週間投与 高用量群：最初の 2 週間は 2.5 mg 又は 5 mg を投与、それ以後の 22 週間は 5 mg、7.5 mg 又は 10 mg を投与	66 41/37	完了 最終報告書 5.3.5.1
AMB114588 （2019N418957_01）	長期安全性 有効性	第 IIb 相 AMB112529 試験からの継続	PAH 患者 （AMB112529 試験を完了した被験者）	アンブリセンタン錠 2.5 mg、5 mg、7.5 mg 又は 10 mg（0.25 mg/kg/日を超えない）を 1 日 1 回 6 ヵ月以上経口投与	最大 66 38/18 （継続中:4）	実施中 中間報告書 5.3.5.2
AMB112565 （2014N193963_00）	安全性 有効性	第 III/IV 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 event-driven	PAH 患者	アンブリセンタン錠 10 mg 1 日 1 回及び／又はタダラフィル錠 40 mg 1 日 1 回を単独又は併用で 24 週間以上経口投与 忍容性に問題がない場合、アンブリセンタンは 8 週間投与後に 5 mg から 10 mg に、タダラフィルは 4 週間投与後に 20 mg から 40 mg に増量	614 610/453	完了 最終報告書 5.3.5.4

AMB112529

AMB112529 試験

1. 治験の標題

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.

2. 報告書番号

2019N407876_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験。9 ヵ国計 23 施設［アルゼンチン（3 施設）、フランス（3 施設）、ドイツ（3 施設）、ハンガリー（1 施設）、イタリア（2 施設）、日本（3 施設）、ロシア（3 施設）、スペイン（1 施設）、米国（4 施設）］で被験者が組み入れられた。

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし。

5. 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2011 年 1 月 4 日
最後の被験者の観察終了日：2013 年 11 月 12 日
早期終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

6. 開発のフェーズ

IIb

7. 目的

主要目的

8 歳以上 18 歳未満の小児肺動脈性肺高血圧症（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。

副次目的

小児の PAH 治療に対する本剤の使用に関して補助的な有効性データ（ベースラインからの有効性パラメータの変化）を収集すること及び小児集団における本剤の母集団薬物動態（PK）を検討する。

探索的目的

心エコー検査による主な予後因子の 24 週時におけるベースラインからの変化を評価する。

その他の目的

心肺血行動態の 24 週時におけるベースラインからの変化を評価する。

8. 治験方法

本試験は、8 歳以上 18 歳未満の PAH 患者を対象に 2 用量群（低用量及び高用量）に無作為化し、各被験者の体重区分に応じた用量でのアンブリセンタンの安全性、忍容性及び有効性を評価する、6 ヵ月（24 週間）の無作為化、非盲検試験であった。

本試験の試験期間は最大 2 週間のスクリーニング／ベースライン期、24 週間の投与期及びアンブリセンタン投与終了後 4～6 週間の追跡調査期で構成された。

組み入れ基準に該当したすべての被験者をベースライン期の年齢別（8 歳以上 11 歳以下／12 歳以上 18 歳未満）及び PAH の臨床分類別［特発性 PAH／遺伝性 PAH／結合組織病に伴う PAH／心房中隔欠損、心室中隔欠損、房室中隔欠損及び動脈管開存症に伴う外科的修復術後も持続する PAH］に層別して本剤の低用量群又は高用量群のいずれかに無作為割付けをした。各用量群で使用するアンブリセンタンの用量は体重区分別（50 kg 以上／35～50 kg 未満／20～35 kg 未満）に規定した（表 1）。

表 1　各用量群における体重別のアンブリセンタンの用量

体重	低用量群	高用量群
50 kg 以上	5 mg	10 mg
35 kg～50 kg 未満	5 mg	7.5 mg
20 kg～35 kg 未満	2.5 mg	5 mg

無作為化後は、割り付けられたアンブリセンタンの 1 日 1 回経口投与を可能な限り速やかに開始し、24 週間又は被験者の状態が悪化し代替治療又は追加治療が必要になるまでアンブリセンタンを投与した。本試験を完了した被験者は長期継続試験（AMB114588 試験）に移行可能であり、移行した場合、追跡調査は不要であった。

本試験では治験薬としてアンブリセンタン 2.5 mg、5 mg 及び 10 mg 錠を用いたが、それぞれ大きさ及び色が異なっていた。すべての用量の形状を合わせるために錠剤をカプセルに入れると低年齢の小児で飲み込むことがより困難な剤形になる。また、プラセボ錠を用意しすべての用量群で 2.5 mg 錠を用いると、被験者はすべての用量群で 4 錠服用する必要があり、低年齢の小児では飲み込むことが困難になる。更に、服用錠数が多くなることから実薬錠とプラセボ錠の組み合わせを間違える等誤った用量を服用するリスクが想定された。したがって、試験を盲検下で実施するベネフィットよりも被験者に対するリスクと不便さが上回ると判断し、本試験は非盲検下で実施することとした。

しかし、評価バイアスを最小限に抑えるため、治験実施施設にて評価担当者に対して盲検化の対策を行った。アンブリセンタンの処方やコンプライアンスチェック（服薬錠数の確認）は各治験実施施設で指名された被験者の評価にかかわらない担当者が行った。被験者及び両親又は代諾者は治療（服用錠数）について評価担当者に口外しないよう指導された。これにより評価バイアスは最小化された。

9. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準：

主な選択基準は以下の通りであった。

- 無作為化時点で 8 歳以上 18 歳未満の男性及び女性。
- 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 である患者。
- 右心カテーテル検査による平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上かつ肺血管抵抗（PVR）が 240 dyne sec/cm^5 以上及び左室拡張末期圧（LVEDP）又は肺動脈楔入圧（PCWP）が 15 mmHg 以下の患者。
- PAH に対する前治療について（1）未治療の患者、（2）肝機能検査値上昇のために少なくとも 1 ヵ月前に他のエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の投与を中止した患者、又は（3）PAH 治療薬［プロスタノイド又はホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬］の投与量がスクリーニング来院前 1 ヵ月以上の間安定している患者。PAH 治療薬の投与を受けている場合には、スクリーニング来院時から全投与期間の評価が終了するまで治療を変更しないこと。
- 肝機能検査値上昇のために ERA を中止した場合は、肝機能検査値が基準範囲上限の 3 倍未満であること。

除外基準：

主な除外基準は以下の通りであった。

- ERA 又はシクロスポリン A を服用中の患者。
- 体重が 20 kg 未満の患者。
- 作用機序に関連すると考えられる有害作用により PAH 治療薬に対する忍容性が不良の患者（別の ERA 服用中に肝機能検査異常が認められた場合を除く）。
- スクリーニング時に活動性肝炎（B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体）と診断された患者又は臨床的に重大な肝酵素上昇が認められた患者。
- スクリーニング時に重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス＜30 mL/min）、臨床的に重大な体液貯留又は貧血を有する患者。

中止基準

主な中止基準は、治療に対する忍容性が認められない被験者又はベースライン時に投与していた PAH 治療薬（PDE5 阻害薬又はプロスタノイド）の変更が必要な被験者とした。

試験を中止した被験者の治療は、治験責任（分担）医師の判断及び各地域の PAH ガイドラインに従い実施した。臨床症状が増悪して投与 24 週時より前に追加治療（ベースライン時に投与していた PAH 治療薬の増量を含む）が必要となった患者は、その時点で試験を終了したものと判断した。

また、独立データモニタリング委員会は手順書に従って定期的にデータを検討し、潜在的なリスクがベネフィットを上回ると判断した場合には、いかなる時点でも試験を中止することができることとした。

10. 治療及び投与

10.1. 治験薬

治験依頼者はアンブリセンタン 5 mg 錠（バッチ番号：CFNC、DHHX、HHGW）、10 mg 錠（バッチ番号：CFND、DHHV、HHHB）及び 2.5 mg 錠（バッチ番号：CDSH、GHVY、KHMV、KWKH）を提供した。日本の施設では 2.5 mg 錠のみを用いて適切な用量になるよう服用錠数を調節した。

被験者は高用量群又は低用量群のいずれかに無作為化され、アンブリセンタンを 1 日 1 回 24 週間経口服用した。高用量群及び低用量群のいずれの被験者も低用量群の用量で投与を開始し、高用量群に無作為化された被験者は投与 2 週時に高用量群の用量に増量した（表 1）。

10.2. 併用可能薬・併用禁止薬

本試験の組入れ時点で被験者が服用している標準治療（薬）は、試験期間を通して服用を継続できることとした。ただし、PAH 治療薬［プロスタノイド（トレプロスチニル、エポプロステノール、イロプロスト）、血管拡張薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、一酸化窒素）又は PDE5 阻害薬（シルデナフィル、タダラフィル）］を服用していた場合は、スクリーニング来院前 1 ヵ月間に PAH 治療が安定していた患者であり又投与期間を通して PAH 治療を継続しなければならないこととした。忍容性の問題で PAH 治療薬（PDE5 阻害薬又はプロスタノイド）を変更又は中止した患者は、試験を中止した。

アンブリセンタン以外の ERA（例：ボセンタン、sitaxentan）及びシクロスポリンは、試験期間中、併用禁止とした。

11. 評価基準

11.1. 安全性の評価項目

主要評価項目：

- 有害事象
- 重篤な有害事象
- 臨床検査値
- 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、心拍数）
- 思春期の発育（投与 12 週時及び 24 週時における内分泌学的評価のベースラインからの変化）

その他の評価項目：

- 12 誘導心電図

探索的評価項目：

- 心エコー検査［ベースライン時、投与 12 週時及び 24 週時（又は早期中止時）並びに追跡調査時（該当する場合）、PAH の悪化又は PAH 治療を変更した場合に実施することとした］

11.2. 薬物動態の評価項目

副次評価項目：

- 投与 4 週（投与前）、8 週（投与 0.5～4 時間後）、12 週（投与前）、16 週（投与 0.5～4 時間後）、20 週（投与 4～22 時間後）及び 24 週（投与前）時に採取した血漿検体（1 被験者につき 1 検体）に基づく母集団 PK 評価
- PK 解析／曝露と応答関係の検討

11.3. 有効性の評価項目

副次評価項目：

- 投与 24 週時の 6 分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの変化量
- 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
- 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

探索的評価項目：

- 投与 24 週時における心エコー検査による主な予後因子のベースラインからの変化：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）及び三尖弁逆流ジェット速度による右室圧

その他の評価項目：

- 投与 24 週時におけるベースラインからの心肺血行動態の変化（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医療機関で組み入れられた被験者におけるサブスタディ）。

心肺血行動態の評価には以下を含めた。

- 心拍数
- 平均動脈圧
- 平均右房圧（mRAP）
- mPAP
- LVEDP／PCWP

- PVR
- 心拍出量（CO）
- 心係数（CI）（計算値）
- 動脈血及び混合静脈血酸素飽和度

11.3.1. ヘルスアウトカムズの評価項目

副次評価項目：

- SF-10 Health Survey for Children（SF-10）健康調査票を用いた被験者による概括評価のベースラインから投与 24 週時までの変化
- PAH の症状による学校の欠席日数

12. 統計手法

12.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

小児における PAH の有病率が低いことから、本試験では仮説検定は計画せず、目標被験者数は実施可能性に基づき設定した。本試験では、時間の経過に伴い変化する臨床手技や試験の解釈による影響が最小限になる適切な組み入れ期間は最長 2 年と考え、この 2 年間に組み入れ可能な被験者数として、66 例［各群 33 例（年齢及び病因別の被験者数は設定せず）］とした。脱落率を 10%と仮定し、評価可能例数は 60 例と見積もった。

本試験では実施中に目標評価可能例数の変更を行い、40 例とした。症例数変更の経緯については 12.3.4.1.項を参照。

12.2. 解析対象集団

- Intent-to-Treat（ITT）集団：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。実際に投与された本剤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みなした。本集団はすべての有効性の要約に用いた。
- 安全性解析対象（Safety）集団：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。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みなした。本集団はすべての安全性の要約に用いた。なお、本試験の 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。
- PK 集団：ITT 集団のうち、PK 用血液検体が採取されアンブリセンタンの濃度測定が行われ、アンブリセンタンの投与時間及びアンブリセンタン投与から PK 用血液検体採取までの時間の記録を有するすべての被験者。

12.3. 解析方法

小児における PAH の有病率が低く被験者の組入れに限界があったため、検出力に基づく統計学的仮説検定は計画しなかった。

すべてのデータは用量群別（低用量群、高用量群）及び全体で記述的に又は図示化して提示した。使用可能なデータは評価時点別に要約した。重要な安全性評価項目及び有効性評価項目のデータについては、年齢別（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）の要約を示した。また、日本におけるアンブリセンタンの小児適応の承認申請のために、日本の治験実施施設で組み入れた日本人被験者の結果も出力した。

12.3.1. 安全性の解析方法

特に記載のない限り、安全性の解析対象は Safety 集団とした。

AMB112529 試験では有害事象はアンブリセンタン初回投与日以降に発現した有害事象とした。有害事象のコーディングには日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.0 を使用した。有害事象の収集期間はアンブリセンタン投与開始日から追跡調査時までとした。すべての有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類し要約した。すべての有害事象、比較的よくみられた有害事象、重症度別の有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与の中止に至った有害事象、注目すべき有害事象のそれぞれについて発現例数及び発現割合を要約した。また、初回発現時期別の有害事象として、いずれかの有害事象を初回発現した被験者数を時期別（アンブリセンタン投与開始から 2 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週間ごと）に集計し、累積被験者数及びその割合で提示した。

以下の事象を注目すべき有害事象と定義した。これらの注目すべき有害事象のカテゴリーに該当する MedDRA の PT を GlaxoSmithKline 社の社員から構成された Clinical Safety Group が特定した。

- 貧血
- 肝毒性
- 過敏症
- 低血圧
- 男性不妊症
- 浮腫／体液貯留

臨床検査及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点別に算出した。臨床検査は測定値について、バイタルサインは測定値及びベースラインからの変化量について、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の数及び割合を評価時点別に集計した。

AMB112529 試験において、血液学的検査、生化学的検査及び肝機能検査は中央検査施設で測定した。AMB112529 試験への被験者の適格性を判断するためのみ、各治験実施施設での検査値を用いることを可能とした。

理学的検査の評価結果は評価時点別に要約した。

12 誘導心電図については、異常所見を示した被験者の数及び割合を要約した。

思春期の発育については、女性の乳房発育／陰毛発生、男性の外性器発育／陰毛発生、精巣容積及びベースラインからの変化、並びに内分泌パラメータ（卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、性ホルモン結合グロブリン、総テストステロン、インヒビン B、エストロゲ

ン）及びベースラインからの変化（男女別）を評価時点別（ベースライン、投与 12 週時及び試験終了／中止時）に要約した。なお、エストロゲンは女性被験者についてのみ提示した。思春期発育の評価には Tanner 分類[Marshall, 1969; Marshall, 1970; Cameron , 2004]を用いた。精巣容積の測定には、Prader の精巣容量測定器を用いた。これらの要約は更に下記に定義したベースライン時の発育段階別に提示した。

- 男性：思春期前（精巣容積が 4 mL 未満）、思春期後（精巣容積が 4 mL 以上）
- 女性：思春期前（乳房発育段階が 1 度）、思春期後（乳房発育段階が 2 度以上）

12.3.2. 薬物動態の解析方法

本試験では、母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析を行うために PK データを収集した（適宜、他試験のデータを補完した）。母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析は別途報告することとした。

12.3.3. 有効性の解析方法

有効性データの解析は ITT 集団を対象とした。症例数が少なかったため、すべての有効性のデータは記述的に又は図示化して提示した。なお、有効性の解析では観察されたデータのみを用い欠測値の補完は行わなかった。

下記項目を評価時点別に要約した。

- 6MWD の測定値、測定値のベースラインからの変化量及び変化率を酸素使用の有無別及び全体で要約。
- 歩行時間が 6 分未満であった被験者の歩行時間。
- 6 分間歩行試験実施中に使用された酸素量。
- PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間。
- PAH の臨床的な増悪の各基準に該当した被験者の数及び割合。
- WHO 機能分類及びベースラインからの変化。ベースラインからの変化については、改善（-2、-1）、変化なし（0）、悪化（+1、+2）のカテゴリー別の被験者の数及び割合も集計した。
- NT-proBNP 濃度の測定値及びベースラインからの変化。
- 登校日数、学校の欠席日数、PAH の症状による学校の欠席日数及びベースラインからの変化。
- SF-10 健康調査票を用いた概括評価のスコア及びベースラインからの変化量。身体機能要約スコア及び心理社会的要約スコア別に集計した。

PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を提示した。PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間は、無作為化時点から以下のいずれかが最初に発生するまでの時間と定義した。

- あらゆる原因の死亡又は肺移植待機リストへの登録
- PAH 悪化のための入院

- 他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の追加又は増量及び／又は心房中隔裂開術
- PAH に関連する悪化：
  - WHO 機能分類の増加
  - 運動負荷試験の悪化（1 週間以内の再試験を含め 2 回連続で 6MWD が 20%減少）
  - 右心不全の臨床兆候又は症状（新たな末梢性浮腫、肝臓の増大、腹水、頸静脈圧の増加、心膜液貯留、呼吸困難の増悪）

12.3.3.1. 探索的な解析

心エコー検査による主な予後因子として、心膜液貯留、右房圧、三尖弁輪移動距離、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及び右室圧の測定値及びベースラインからの変化を用量群別及び全体で評価時別に要約した。

12.3.3.2. その他の解析

心肺血行動態について、心拍数、平均動脈圧、mPAP、mRAP、LVEDP 又は PCWP、PVR、CO、CI（計算値）、動脈血及び混合静脈血酸素飽和度の測定値、並びにベースラインからの変化を用量群別及び評価時別に、被験者ごとの一覧を作成した。

12.3.4. 試験の実施及び解析計画の重要な変更

12.3.4.1. 試験実施の変更

本試験の実施中に幼若ラットを用いた本剤の非臨床試験において毒性が認められ、GlaxoSmithKline 社は 20[redacted] 年 [redacted] 月に本件に関して治験責任（分担）医師及び規制当局に報告した。この時点で本試験には 41 例の被験者が組み入れられていた。本試験の参加国の各規制当局と相談した結果、既に組み入れられた被験者は、治験責任（分担）医師、保護者及び被験者の希望がある場合には引き続きアンブリセンタンの服薬を継続することを認められた。この後まもなく新たな被験者の組み入れは中断された。組入れ中断時に組み入れられていた 41 例のすべての被験者は、組入れを中断している間、本試験を完了又は早期中止した。

8 歳以上 18 歳未満の被験者におけるアンブリセンタンの臨床実績を裏付けるため、20[redacted] 年 [redacted] 月までに収集したすべてのデータを用いて、治験実施計画書では当初計画していなかった中間解析を実施し、安全性、忍容性、母集団 PK 及び有効性データのレビューを行った。中間解析の症例数は、組入れ中断から経過した時間、組入れを中断している間に PAH 治療に対する医療環境が変化したこと、組入れ再開に伴う課題及び組入れ時期の異なる患者集団を併合したデータに交絡が含まれ解釈に影響する可能性を考慮し、既に組み入れられていた 41 例とした。この 41 例は、本試験を継続することの臨床的及び科学的な価値を欧州小児臨床開発委員会（PDCO）が判断するためのデータとして妥当であると考えた。

GlaxoSmithKline 社は PDCO に対して[redacted]し、PDCO は[redacted]（[redacted]）から[redacted]（[redacted]）に

[redacted]した。[redacted]、[redacted]に20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]。また、[redacted]こととした。

12.3.4.2. 解析計画の重要な変更

治験実施計画書ではすべてのデータを用量群別（低用量群、高用量群）及び全体で要約し、有効性評価項目について低用量群及び高用量群の群間差の要約解析を実施することを計画していた。しかし、組入れ例数が少なくなったため（12.3.4.1.）群間差の要約解析は実施せず、要約統計量の表、図及び各症例データ一覧を検討することによって群間差を評価した。ただし、要約統計量はすべての評価項目について用量群別に算出した。

最終解析計画書にはPAHの症状による学校の欠席日数の評価を追加した。また、アンブリセンタンの血漿中濃度－時間データの提示は治験実施計画書では計画していなかったが、解析計画書完成後に追加帳票として作成した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

本試験には41例の被験者が組み入れられ、21例が低用量群、20例が高用量群に無作為化された。いずれの用量群においても大半の被験者（90%）が本試験を完了した（表 2）。試験中止の主な理由は両群で類似していた。有害事象により試験を中止した2例の被験者はいずれも報告された事象によって死亡に至った。

低用量群19例及び高用量群19例の計38例（93%）が長期継続試験（AMB114588試験）に移行した。

表 2 被験者の内訳及び試験中止理由（ITT集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Status			
Completed	19 (90)	18 (90)	37 (90)
Withdrawn	2 (10)	2 (10)[c]	4 (10)
Primary reason for study withdrawal [a]			
Adverse event	1 (5)	1 (5)[c]	2 (5)
Lost to follow-up	0	1 (5)	1 (2)
Investigator discretion	1 (5)[b]	0	1 (2)

Source: AMB112529 CSR Table 1.1
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. Percentages are based on the number of subjects in the dose group.
b. Investigator discretion reasons: SAE, lack of efficacy, poor tolerance of treatment, no rationale for continuation.
c. One subject was noted as withdrawn from Study AMB112529 due to a serious AE of cardiac failure (Subject ID: [redacted]). This subject transitioned into Study AMB114588 because of meeting the following inclusion criterion for Study AMB114588: “required additional targeted treatment for PAH due to inadequate response to the current treatment or worsening of clinical condition prior to Week 24 in Study AMB112529”. However, this subject was included as a withdrawal in the AE summary of the Study AMB112529.

13.2. 解析対象集団

41 例の無作為化されたすべての被験者が Safety 集団及び ITT 集団に含まれた（表 3）。

表 3　解析対象集団（Randomized 集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Randomised	21	20	41
Safety Population	21 (100)	20 (100)	41 (100)
Intention-to-Treat Population	21 (100)	20 (100)	41 (100)

Source: AMB112529 CSR Table 1.2
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: The Safety Population is defined as all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug. Subjects are considered as belonging to the Low or High dose group according to the dose received. The Intention-to-Treat (ITT) Population is defined as all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug. Subjects are considered as belonging to their randomized treatment group, regardless of the actual dose of ambrisentan received.

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団において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（[redacted]歳）であり、全体の約 2/3 が 12 歳以上 18 歳未満であった（表 4）。平均体重は両群間で同程度であった。

全体で女性の割合（66%）は男性よりも高く、用量群別にみると低用量群（57%）に比べて高用量群（75%）で女性の割合はより高かった。

大半の被験者（73%）は白人／ヨーロッパ系であり、日本人は 5 例（12%）であった。

WHO 機能分類は治験実施計画書の規定に従ってすべての被験者でクラス II 又は III であり、大半（78%）の被験者でクラス II であった。PAH 罹患期間の範囲は両群で同程度であり（0～4189 日）、低用量群では高用量群に比べて罹患期間の中央値は短かった（低用量群：449.5 日、高用量群：682.5 日）。大半の被験者（66%）が特発性 PAH を有しており、全被験者の 80%が投与開始時に PAH に対する治療を受けていた 。ベースラインの 6MWD の平均値は両群で同程度であった（低用量群：442.23 m、高用量群：407.32 m）。

表 4　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（ITT 集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Age (yrs)			
Mean (SD)	11.8 (2.70)	12.3 (2.85)	12.0 (2.75)
Median	13.0	12.0	13.0
Min to Max	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Age category (yrs; n [%])			
8 to 11	7 (33)	7 (35)	14 (34)
12 to <18	14 (67)	13 (65)	27 (66)
Sex (n [%])			
Female	12 (57)	15 (75)	27 (66)
Male	9 (43)	5 (25)	14 (34)

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21)	High Dose (N=20)	Total (N=41)
Child bearing potential (females only; n [%])			
n	12	15	27
Pre-menarcheal	8 (67)	7 (47)	15 (56)
Potentially able to bear children	4 (33)	8 (53)	12 (44)
Ethnicity (n [%])			
Hispanic or Latino	5 (24)	8 (40)	13 (32)
Not Hispanic or Latino	16 (76)	12 (60)	28 (68)
Geographic ancestry (n [%])[a]			
African American/African Heritage	2 (10)	0	2 (5)
American Indian or Alaskan Native	1 (5)	0	1 (2)
Asian – Central/South Asian Heritage	1 (5)	0	1 (2)
Asian – East Asian Heritage	1 (5)	0	1 (2)
Asian – Japanese Heritage	5 (24)	0	5 (12)
Asian – South East Asian Heritage	0	1 (5)	1 (2)
White – White/Caucasian/European Heritage	11 (52)	19 (95)	30 (73)
Weight (kg)			
Mean (SD)	38.76 (12.042)	40.12 (14.990)	39.42 (13.406)
Median	36.00	38.05	36.10
Min to Max	20.9 to 67.0	20.1 to 77.0	20.1 to 77.0
Weight category (kg, n [%])			
20 to <35 kg	10 (48)	9 (45)	19 (46)
35 to <50 kg	7 (33)	5 (25)	12 (29)
≥50 kg	4 (19)	6 (30)	10 (24)
Aetiology of PAH randomised strata			
Idiopathic	13 (62)	14 (70)	27 (66)
Familial	0	2 (10)	2 (5)
Persistent PAH despite surgical repair	5 (24)	3 (15)	8 (20)
Secondary to connective tissue disease	3 (14)	1 (5)	4 (10)
Duration of PAH (days)			
n	20	20	40
Mean (SD)	1023.6 (1245.29)	1304.0 (1399.95)	1163.8 (1315.47)
Median	449.5	682.5	508.5
Min to Max	2 to 4189	0 to 4065	0 to 4189
PAH therapy use (n [%])			
Ongoing PAH therapy at Baseline	18 (86)	15 (75)	33 (80)
Prior PAH therapy, not ongoing at Baseline	0	1 (5)	1 (2)
No PAH therapy recorded	3 (14)	4 (20)	7 (17)
WHO Functional Class (n [%])			
Class II	18 (86)	14 (70)	32 (78)
Class III	3 (14)	6 (30)	9 (22)
6 Minute Walk Distance (m)			
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

Source: AMB112529 CSR Table 1.5
Min=minimum; Max=maximum; PAH=pulmonary arterial hypertension; SD=standard deviation; WHO=World Health Organisation.
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. A subject may be represented in more than one geographical ancestry group.

13.4. 合併症

ベースライン時に合併症を有する被験者の割合は両群で同程度であった。いずれかの用量群で 2 例（10%）以上にみられた合併症を表 5 に示した。

表 5　主な合併症（いずれかの群で 10%以上の被験者）（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Any condition	18 (86)	17 (85)	35 (85)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (48)	8 (40)	18 (44)
肺動脈性肺高血圧症	2 (10)	6 (30)	8 (20)
喘息	3 (14)	0	3 (7)
鼻出血	1 (5)	2 (10)	3 (7)
先天性、家族性および遺伝性障害	6 (29)	4 (20)	10 (24)
心室中隔欠損症	3 (14)	0	3 (7)
21 トリソミー	2 (10)	0	2 (5)
心臓障害	3 (14)	4 (20)	7 (17)
慢性心不全	2 (10)	1 (5)	3 (7)
筋骨格系および結合組織障害	5 (24)	2 (10)	7 (17)
骨粗鬆症	2 (10)	0	2 (5)
神経系障害	5 (24)	2 (10)	7 (17)
頭痛	2 (10)	0	2 (5)
眼障害	3 (14)	2 (10)	5 (12)
近視	1 (5)	2 (10)	3 (7)
乱視	2 (10)	0	2 (5)
皮膚および皮下組織障害	3 (14)	1 (5)	4 (10)
アトピー性皮膚炎	2 (10)	0	2 (5)

Source: AMB112529 CSR Table 1.7
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
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).

13.5. 前治療及び併用療法

ベースライン時に PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）を投与されていた被験者の割合は両群で同程度であった（低用量群：62%、高用量群：70%）。最も多くの被験者に投与されていた PAH 治療薬はシルデナフィルであった。投与 24 週時に PAH 治療薬の投与を受けていた被験者の割合は、ベースライン時の割合と同じであった。

試験期間中、いずれの用量群においても大半の被験者（低用量群：90%、高用量群：80%）が PAH 治療薬以外の薬剤を併用した。多くの被験者に投与された併用薬剤は、全体でアセトアミノフェン（29%）、フロセミド（22%）、アセチルサリチル酸及びイブプロフェン（各 17%）であり、両群で同程度であった。

13.6. 治療の遵守状況

治療の遵守状況は、すべての評価時点において両群ともに 94%以上の被験者で良好（80%以上 120%以下）であった。すべての評価時点のうち、服薬遵守率が良好であった評価時点の割合は全被験者において 98.5%であり、平均値（標準偏差）は両群で同程度であった［低用量群：97.96（9.362）%、高用量群：99.29（3.198）%］。

14. 安全性の結果

14.1. 治験薬の曝露

本試験では、41 例のすべての被験者がアンブリセンタンを 2 週間以上投与され、37 例（90%）が 24 週間の投与を完了した。

アンブリセンタンの曝露期間の平均値（標準偏差）は両群で同程度であり［低用量群：162.0（28.03）日、高用量群：160.9 日（39.48）］、曝露期間は大半の被験者（低用量群：86%、高用量群：85%）で 151～180 日であった（表 6）。

表 6　アンブリセンタンの曝露状況（Safety 集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	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
Interval of Days of Exposure (n [%])			
≤30 days	0	1 (5)	1 (2)
31 to 60 days	1 (5)	0	1 (2)
61 to 90 days	0	1 (5)	1 (2)
91 to 120 days	1 (5)	0	1 (2)
121 to 150 days	0	0	0
151 to 180 days	18 (86)	17 (85)	35 (85)
181 to 210 days	1 (5)	1 (5)	2 (5)

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 day.

14.2. 有害事象

14.2.1. 有害事象の概略

大半の被験者（80%）で有害事象が発現し、発現割合は両群で同程度であった（表 7）。アンブリセンタンの投与用量の減量、増量又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 7　有害事象の概略（Safety 集団）

	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Events	17 (81)	16 (80)	33 (80)
Treatment-Emergent Adverse Events related to IP	8 (38)	7 (35)	15 (37)
Treatment-Emergent Severe Adverse Events	2 (10)	2 (10)	4 (10)
Treatment-Emergent Adverse Events leading to Permanent Discontinuation of IP or Withdrawal from the Study	1 (5)	0	1 (2)
Fatal Treatment-Emergent Serious Adverse Events	1 (5)	0	1 (2)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events	6 (29)	2 (10)	8 (20)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events related to IP	1 (5)	0	1 (2)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events leading to Permanent Discontinuation of IP or Withdrawal from the Study	1 (5)	0	1 (2)
Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest	6 (29)	3 (15)	9 (22)

Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.4, Table 3.6, Table 3.7, Table 3.9, Table 3.13, Table 3.14, Table 3.15, Table 3.17
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).

有害事象を発現した被験者では、低用量群で投与開始から 8 週後までに、高用量群で投与開始から 16 週後までに、すべての被験者で有害事象の初回発現がみられた。

14.2.2.　比較的よくみられた有害事象

本試験において全体で最も多く発現した有害事象の SOC は「胃腸障害」［低用量群：13 例（62%）、高用量群：5 例（25%）］、及び「感染症および寄生虫症」［低用量群：10 例（48%）、高用量群：8 例（40%）］であった。この他の有害事象の SOC の発現割合は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［低用量群：6 例（29%）、高用量群：4 例（20%）］を除き、両群間で同程度であった。

いずれかの用量群で 10%超にみられた有害事象（PT）は頭痛、悪心、腹痛、上腹部痛及び上咽頭炎であった（表 8）。

表 8　いずれかの用量群で 5%超に発現した有害事象（Safety 集団）

Preferred Term	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
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)
鼻閉	2 (10)	2 (10)	4 (10)
上気道感染	3 (14)	1 (5)	4 (10)
背部痛	1 (5)	2 (10)	3 (7)
紅斑	1 (5)	2 (10)	3 (7)
顔面浮腫	1 (5)	2 (10)	3 (7)
胃腸炎	2 (10)	1 (5)	3 (7)
末梢性浮腫	2 (10)	1 (5)	3 (7)

Preferred Term	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
四肢痛	2 (10)	1 (5)	3 (7)
咽頭炎	2 (10)	1 (5)	3 (7)
肺炎	3 (14)	0	3 (7)
発熱	2 (10)	1 (5)	3 (7)
下痢	2 (10)	0	2 (5)
喉頭炎	0	2 (10)	2 (5)
嘔吐	2 (10)	0	2 (5)

Source: AMB112529 CSR Table 3.3
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
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).

14.2.3. 重症度別の有害事象

発現した有害事象の多くは軽度（22%）又は中等度（49%）であり、各用量群における有害事象の重症度は全体と同様であった。重度の有害事象は各群で 2 例（10%）の被験者に発現し、低用量群では消化不良及び肺炎が各 1 例に報告され、高用量群では急性心不全及び肝腫大が 1 例に、医療機器関連感染及び右室不全が 1 例に報告された。

14.2.4. 治験薬と因果関係がある有害事象

治験薬と因果関係がある有害事象は、低用量群で 8 例（38%）及び高用量群で 7 例（35%）に発現した（表 9）。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であった。

表 9　治験薬と因果関係がある有害事象（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Any event	8 (38)	7 (35)	15 (37)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (19)	2 (10)	6 (15)
顔面浮腫	1 (5)	1 (5)	2 (5)
疲労	1 (5)	1 (5)	2 (5)
末梢性浮腫	2 (10)	0	2 (5)
運動耐性低下	1 (5)	0	1 (2)
全身健康状態低下	1 (5)	0	1 (2)
神経系障害	3 (14)	3 (15)	6 (15)
頭痛	3 (14)	3 (15)	6 (15)
心臓障害	3 (14)	1 (5)	4 (10)
動悸	1 (5)	1 (5)	2 (5)
うっ血性心不全	1 (5)	0	1 (2)
心嚢液貯留	1 (5)	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
胃腸障害	2 (10)	2 (10)	4 (10)
悪心	0	2 (10)	2 (5)
上腹部痛	0	1 (5)	1 (2)
口内乾燥	0	1 (5)	1 (2)
白色便	1 (5)	0	1 (2)
嘔吐	1 (5)	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14)	1 (5)	4 (10)
鼻閉	2 (10)	1 (5)	3 (7)
労作性呼吸困難	1 (5)	0	1 (2)
血液およびリンパ系障害	1 (5)	1 (5)	2 (5)
好酸球増加症	1 (5)	0	1 (2)
リンパ球減少症	0	1 (5)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	1 (5)	1 (5)	2 (5)
血管浮腫	1 (5)	0	1 (2)
紅斑	0	1 (5)	1 (2)
臨床検査	0	1 (5)	1 (2)
国際標準比増加	0	1 (5)	1 (2)
代謝および栄養障害	1 (5)	0	1 (2)
鉄欠乏	1 (5)	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5)	1 (2)
背部痛	0	1 (5)	1 (2)
精神障害	1 (5)	0	1 (2)
ストレス	1 (5)	0	1 (2)
血管障害	1 (5)	0	1 (2)
ほてり	1 (5)	0	1 (2)
低血圧	1 (5)	0	1 (2)

Source: AMB112529 CSR Table 3.7
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
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)

14.3. 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

14.3.1. 死亡

本試験に組み入れた被験者のうち、低用量群の 1 例の被験者が投与期間中に肺炎を発現し死亡した。高用量群の 1 例は投与期間中に急性心不全を発現し本試験を中止したが、アンブリセンタンの投与を中止することなく長期継続試験（AMB114588 試験）に移行後し、その数日後に本事象により死亡した。死亡に至ったいずれの有害事象も治験薬との因果関係はないと判断された。

14.3.2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）が 8 例に 9 件発現した（表 10）。大半の重篤な有害事象は低用量群の被験者で報告された。死亡に至った有害事象を除き、すべての有害事象は回復した。重篤な有害事象に対してアンブリセンタン投与の変更は行われなかった。重篤な有害事象のうち低用量群に発現した全身健康状態低下（1 件）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た。

表 10　　重篤な有害事象（死亡含む）（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Any event	6 (29)	2 (10)	8 (20)
感染症および寄生虫症	2 (10)	1 (5)	3 (7)
医療機器関連感染	0	1 (5)	1 (2)
咽頭炎	1 (5)	0	1 (2)
肺炎	1 (5)	0	1 (2)
心臓障害	0	2 (10)	2 (5)
急性心不全	0	1 (5)	1 (2)
右室不全	0	1 (5)	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5)	0	1 (2)
全身健康状態低下	1 (5)	0	1 (2)
神経系障害	1 (5)	0	1 (2)
失神	1 (5)	0	1 (2)
製品の問題	1 (5)	0	1 (2)
医療機器破損	1 (5)	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5)	0	1 (2)
肺高血圧症	1 (5)	0	1 (2)

Source: AMB112529 CSR Table 3.9
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
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: Table contains all serious adverse events, including those that led to death.

14.3.3.　試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象として、低用量群の 1 例で肺炎が報告された。本事象は死亡に至った重篤な有害事象であった。

本試験の試験中止に至った有害事象の集計には含まれていなかったものの、この他に高用量群の 1 例（5%）が急性心不全（重篤）を発現したために本試験を中止した。

14.3.4.　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は全体で 9 例（22%）に発現した（表 11）。2 例以上にみられた注目すべき有害事象は顔面浮腫及び末梢性浮腫であり、顔面浮腫はいずれも投与 4 週時までに、末梢性浮腫はいずれも投与 16 週時までに発現した。いずれの事象も試験中止又は治験薬投与中止に至らなかった。

表 11　注目すべき有害事象（Safety 集団）

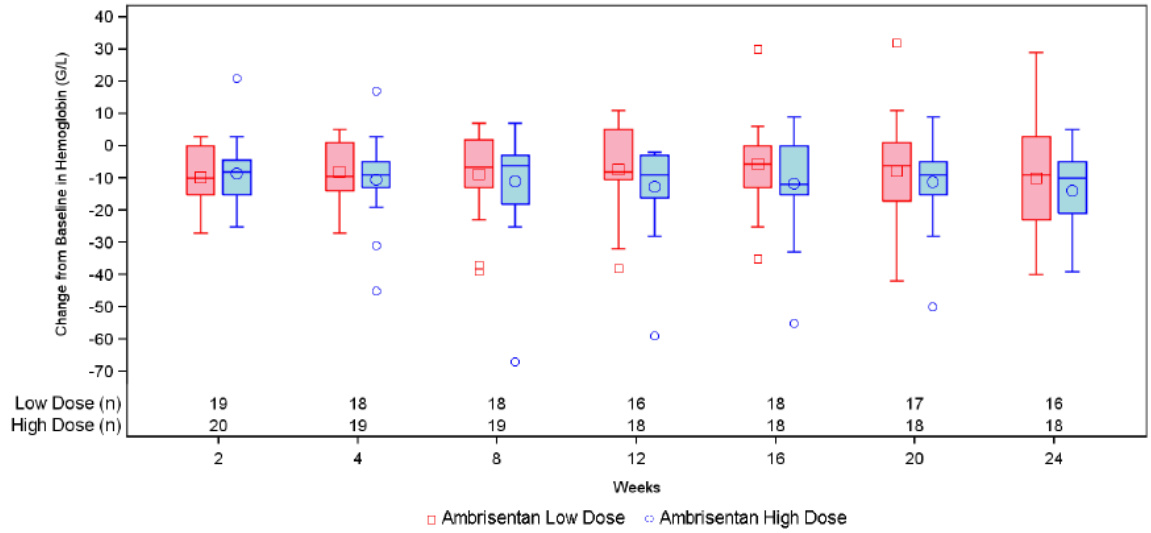
System Organ Class Preferred Term	Ambrisentan Dose Group		
	Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Any event	6 (29)	3 (15)	9 (22)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (14)	3 (15)	6 (15)
顔面浮腫	1 (5)	2 (10)	3 (7)
末梢性浮腫	2 (10)	1 (5)	3 (7)
眼障害	2 (10)	0	2 (5)
眼瞼浮腫	1 (5)	0	1 (2)
眼窩周囲浮腫	1 (5)	0	1 (2)
血液およびリンパ系障害	1 (5)	0	1 (2)
貧血	1 (5)	0	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	1 (5)	0	1 (2)
血管浮腫	1 (5)	0	1 (2)
血管障害	1 (5)	0	1 (2)
低血圧	1 (5)	0	1 (2)

Source: AMB112529 CSR Table 3.17
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
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).

14.4. 臨床検査値の評価

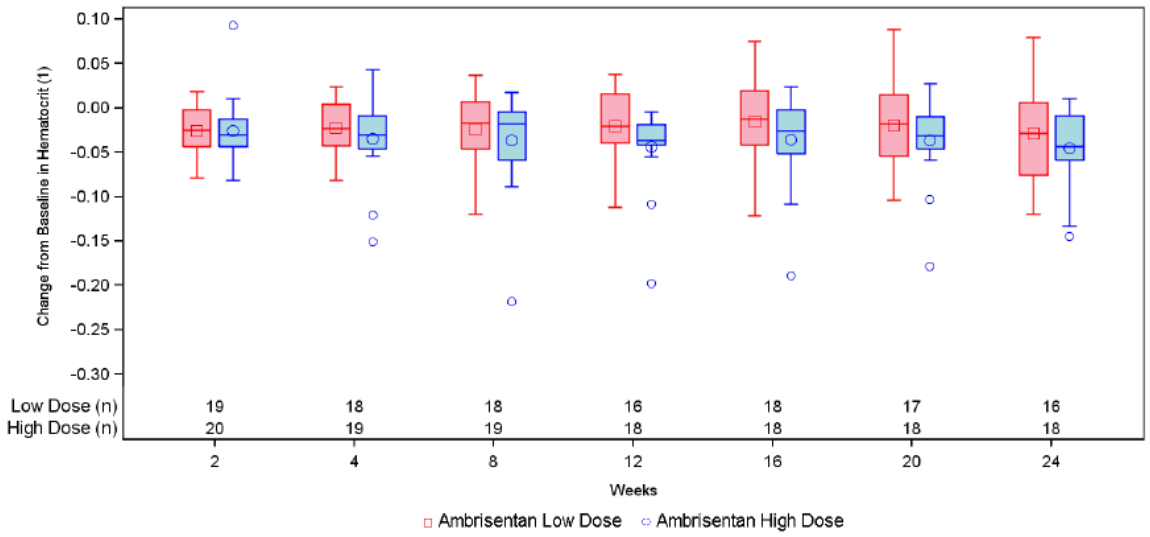
血液学的検査で、ベースラインにおける全被験者のヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数の平均値（標準偏差）は、141.4（14.85）g/L、0.4343（0.05054）、225.6（64.17） GI/L であった。両群でヘモグロビン（図 1）、ヘマトクリット（図 2）及び血小板数（図 3）の平均値はアンブリセンタン投与後にベースラインから投与 4 週時までいずれもわずかに低下し、その後低下したまま安定して推移した。この他に臨床的に意義のあるベースラインからの経時変化はみられなかった。

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。



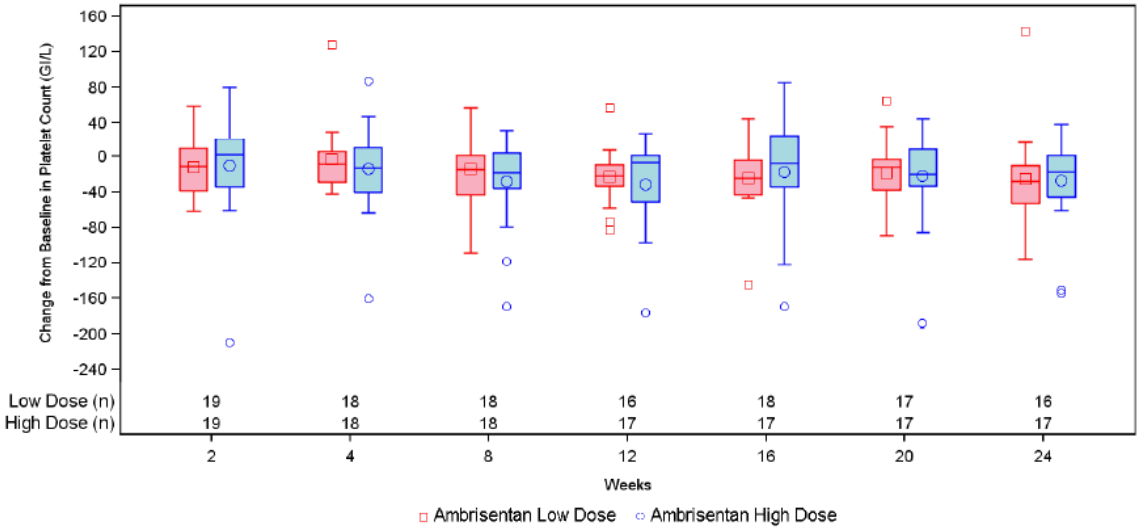
Source: AMB112529 CSR Figure 3.5
Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).
Note: The central box represents the 25th to 75th percentiles and the middle line represents the median value. 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 1　各評価時点におけるヘモグロビンのベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（Safety 集団）



Source: AMB112529 CSR Figure 3.5
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 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　各評価時点におけるヘマトクリットのベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（Safety 集団）



Source: AMB112529 CSR Figure 3.5
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 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.
Note: GI/L is unit reported in source Figure 3.5, and equates to G/L.

図 3　各評価時点における血小板数のベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（Safety 集団）

試験期間中、生化学的検査に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

血液学的検査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の割合は、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数のいずれにおいても低く、両群で同程度であった（表12）。

表 12　血液学的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被験者の割合（Safety 集団）

Time	Category	Ambrisentan Dose Group		
		Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Haemoglobin G/L (Reference range Males: 98 to 180, Females: 91 to 161)				
Baseline[a]	n	19	20	39
	>reference range high	0	2 (10)	2 (5)
	<reference range low	0	0	0
Any time post-Baseline[b]	n	21	20	41
	>reference range high	0	2 (10)	2 (5)
	<reference range low	1 (5)	0	1 (2)
Haematocrit (Reference range Males: 0.32 to 0.54, Females: 0.29 to 0.506)				
Baseline[a]	n	19	20	39
	>reference range high	0	2 (10)	2 (5)
	<reference range low	0	0	0
Any time post-Baseline[b]	n	21	20	41
	>reference range high	0	2 (10)	2 (5)
	<reference range low	1 (5)	2 (10)	3 (7)
Platelets GI/L (Reference range: 100 to 500)				
Baseline[a]	n	19	19	38
	>reference range high	0	0	0
	<reference range low	0	0	0
Any time post-Baseline[b]	n	21	20	41
	>reference range high	0	0	0
	<reference range low	0	1 (5)	1 (2)

Source: AMB112529 CSR Table 3.23
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 was the last value recorded prior to start of study treatment.
b. There were no subjects with post-last dose follow up visits. Of the 3 subjects who did not participate in study AMB115488, one died, one was lost to follow-up and the other was investigator discretion. For 'Any time post-Baseline':
Subjects with both Normal and Low values were counted once under their worst case (Low).
Subjects with both Normal and High values were counted once under their worst case (High).
Subjects with both High and Low values were counted under both categories.

治験実施計画書に定義した肝機能検査値に関する中止及び追跡調査基準に該当した被験者はいなかった。低用量群の 1 例で総ビリルビンが、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に該当した。アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼで、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。

14.5. バイタルサイン

ベースラインにおける心拍数の平均値（標準偏差）は、全被験者で 84.7（13.41）bpm であった。

全体として、投与 2 週時以降の大半の評価時点で心拍数の平均値にわずかな減少が認められた。投与 24 週時における心拍数のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、それぞれ-4.0（15.82）bpm であった。この他に臨床的に意義のあるベースラインからの変化はみられなかった。バイタルサイン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の割合は低く、両群間で同程度であった（表 13）。

表 13　バイタルサイン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の割合（Safety 集団）

Time	Category	Ambrisentan Dose Group		
		Low Dose (N=21) n (%)	High Dose (N=20) n (%)	Total (N=41) n (%)
Systolic blood pressure (mmHg) (Reference range: 80 to 160)				
Baseline[a]	n	21	20	41
	<reference range low	0	1 (5)	1 (2)
Any time post-Baseline[b]	n	21	20	41
	<reference range low	1 (5)	2 (10)	3 (7)
Heart Rate (beats/min) (Reference range: 50 to 120)				
Any time post-Baseline[b]	n	21	20	41
	>reference range high	2 (10)	2 (10)	4 (10)
	<reference range low	1 (5)	0	1 (2)

Source: AMB112529 CSR Table 3.32
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 was the last value recorded prior to start of study treatment.
b. There were no subjects with post-last dose follow up visits. Three subjects did not participate in study AMB115488, one died, one lost to follow-up and the other was investigator discretion. For 'Any time post-Baseline':
Subjects with both Normal and Low values were counted once under their worst case (Low).
Subjects with both Normal and High values were counted once under their worst case (High).
Subjects with both High and Low values were counted under both categories.

14.6. 理学的検査及び思春期の発育

投与 12 週時及び 24 週時において、理学的検査の各項目及び思春期の発育はいずれの用量群においてもおおむね安定しており、ベースラインからの変化に明らかな傾向は認められなかった。

15. 薬物動態

PK 解析の結果は別の報告書にまとめた。

16. 有効性の結果

16.1. 副次評価項目

16.1.1. 投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量

ベースラインにおける 6MWD の平均値（標準偏差）は両群間で同程度であった（表 14）。投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの平均変化量は低用量群及び高用量群でそれぞれ 55.14 m 及び約 26.25 m であり、全体として約 40.69m の改善が認められた。

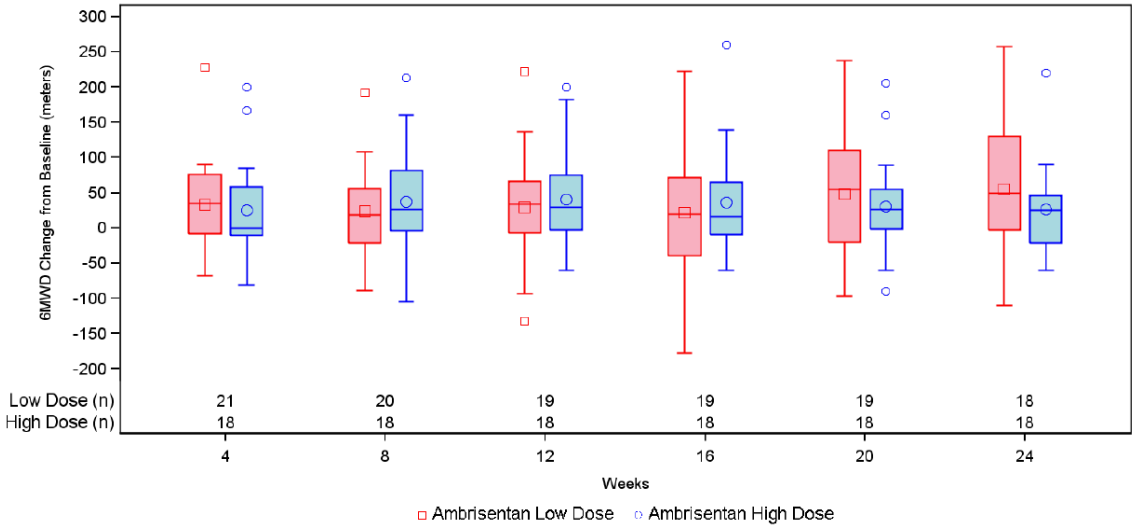
表 14　投与 24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量（ITT 集団）

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
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. Of the 3 subjects who did not participate in study AMB115488, one died, one was lost to follow-up and the other was investigator discretion.

16.1.2.　各評価時点における 6MWD のベースラインからの平均変化量

投与 4 週時から 24 週時までのすべての評価時点で、いずれの用量群においても 6MWD のベースラインからの平均変化量に改善が認められた（図 4）。

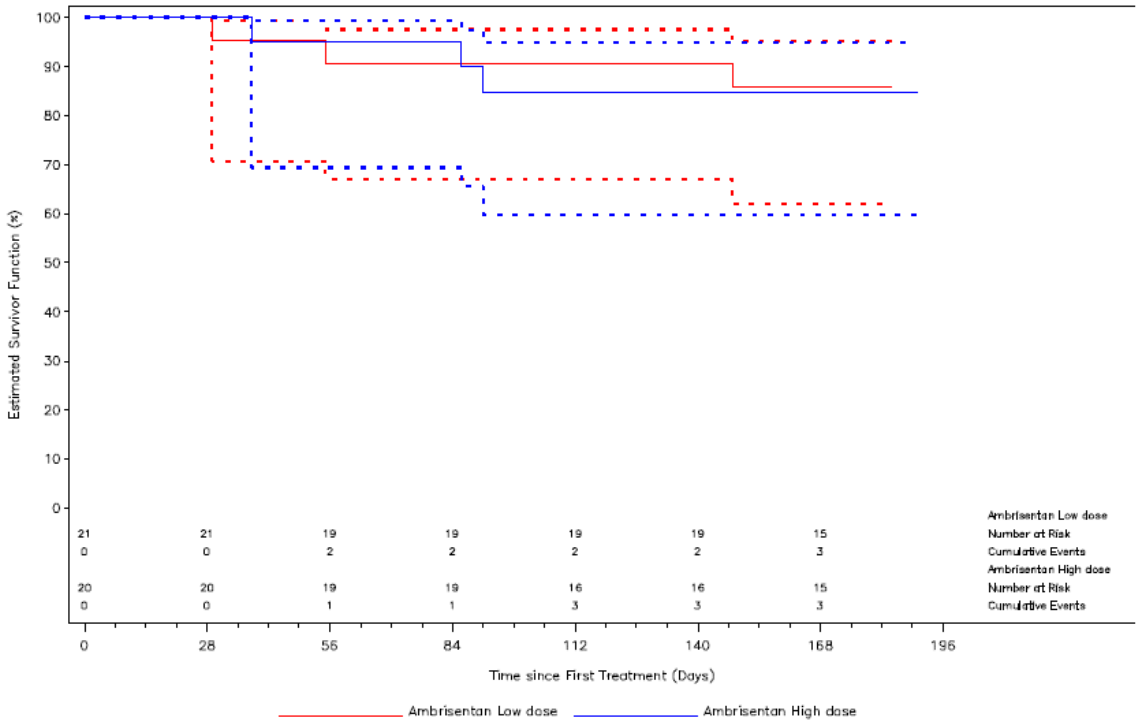


Source: AMB112529 CSR Figure 2.2
6MWD = 6 minute walking distance.
Low dose: 2.5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 5 mg (≥35 kg).
High dose: 5 mg (body weight ≥20 kg and <35 kg); 7.5 mg (≥35 kg and <50 kg); 10 mg (≥50 kg).
Note: The central box represents the 25th to 75th percentiles and the middle 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 4　各評価時点における 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）

16.1.3. PAH の臨床的な増悪

PAH の臨床的な増悪が認められた被験者は各群で 3 例であった。PAH の臨床的な増悪の理由及び増悪を認めるまでの平均時間は両群間で類似していた。増悪の理由のうち最も多かったのは右心不全の臨床兆候又は症状、並びに PAH 悪化のための入院であった。Kaplan-Meier 曲線による解析では、無イベント生存率（PAH の臨床的な増悪がない確率）は両群間で同程度であった（図 5）。



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.
Note: All subjects who completed End of Therapy Visit at Week 24 (Day 168) enrolled into the long-term follow-up study and hence did not have a follow-up visit at Day 196.

図 5 Kaplan-Meier 法に基づく PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間の推定値及び 95%信頼区間（ITT 集団）

16.1.4. NT-proBNP 濃度のベースラインから投与 24 週時までの変化

ベースラインの NT-pro BNP 濃度の幾何平均値は被験者間でばらつきが大きく、2 用量群の間で幾何平均値（低用量群：179.77、高用量群：412.20）及び中央値（低用量群：169.00、高用量群：453.00）に差がみられた。投与 12 週時及び 24 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化のばらつきは特に高用量群で大きかった。

投与 12 週及び 24 週時において、NT-proBNP 濃度のベースラインからの低下率は両群で同程度であった。全被験者において、投与 24 週時におけるベースラインからの低下率は 29.63%であった。

16.2. 探索的評価項目

16.2.1. 心エコー検査による主な予後因子

心エコー検査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は全体で 80%を占め、その割合はいずれの用量群においても同程度であった。また、全被験者における各パラメータの平均値（標準偏差）は、RAP が 9.7（5.34）mmHg、TAPSE が 1.79（0.426）cm、収縮期左室扁平指数が 1.640（1.1377）、拡張期左室扁平指数が 1.283（0.3589）、三尖弁逆流ジェット速度が 3.636（1.5239）m/s であり、これらは各用量群においても全体と同程度であった。ベースラインの右室圧の平均値（標準偏差）は、高用量群に比べて低用量群で低かった［低用量群：65.6（21.55）mmHg、高用量群：85.5（32.84）mmHg）］。

投与 24 週時において、大半の被験者（低用量群：88%、高用量群：82%）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。その他のほとんどのパラメータについても、ベースラインからの平均変化量はわずかであり、両群で同程度であった。また、両群において右室圧のベースラインからの平均変化量（標準偏差）に減少が認められた［低用量群：-1.9（11.25）mmHg、高用量群：-4.5（22.84）mmHg］。

16.3. その他の評価項目

16.3.1. 心肺血行動態

右心カテーテル検査を受けた少数の被験者（低用量群 5 例、高用量群 2 例）から心肺血行動態のデータを収集した。投与後に心肺血行動態が測定されたのは低用量群の 5 例であった。投与 24 週時に低用量群で CI、mPAP 及び PVR を含む血行動態パラメータにわずかな数値的改善が認められた。

表 15　心肺血行動態のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Parameter	Treatment	Visit	n	Mean (SD)	Median	Min to Max
Heart rate (bpm)	Low dose	Baseline	5	91.0 (12.98)	92.0	70 to 105
		Week 24	5	5.2 (14.27)	4.0	-15 to 22
Mean arterial blood pressure (mmHg)	Low dose	Baseline	5	77.6 (8.96)	78.0	66 to 91
		Week 24	5	2.0 (8.40)	2.0	-9 to 12
Mean pulmonary arterial pressure (mmHg)	Low dose	Baseline	5	47.4 (18.96)	49.0	25 to 70
		Week 24	5	-2.2 (6.06)	-1.0	-12 to 4
Mean right atrial pressure (mmHg)	Low dose	Baseline	5	3.6 (1.67)	4.0	2 to 6
		Week 24	5	1.4 (2.88)	2.0	-2 to 5
Left ventricular end diastolic or pulmonary capillary wedge pressure (mmHg)	Low dose	Baseline	5	7.2 (2.17)	7.0	4 to 10
		Week 24	5	1.0 (2.92)	0.0	-2 to 5
Pulmonary vascular resistance (mmHg/L/min)	Low dose	Baseline	5	11.88 (8.301)	6.80	4.5 to 23.0
		Week 24	5	-3.46 (1.903)	-2.90	-5.5 to -0.9
Cardiac output (L/min)	Low dose	Baseline	5	4.28 (1.252)	3.60	3.3 to 6.2
		Week 24	5	1.32 (0.901)	1.20	0.6 to 2.8
Cardiac index (calculated value; L/min/m^2)	Low dose	Baseline	5	3.42 (0.497)	3.50	2.7 to 4.0
		Week 24	5	0.94 (0.658)	0.70	0.3 to 2.0
Arterial oxygen saturation (%)	Low dose	Baseline	5	95.2 (2.05)	95.0	92 to 97
		Week 24	5	-0.2 (1.30)	-1.0	-1 to 2
Mixed venous oxygen saturation (%)	Low dose	Baseline	5	74.2 (2.59)	73.0	72 to 77
		Week 24	5	1.2 (2.59)	1.0	-2 to 5

Source: AMB112529 CSR Table 2.16, Table 2.17
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.

16.4. ヘルスアウトカムズ

16.4.1. WHO 機能分類のベースラインから投与 24 週時までの変化

ベースラインにおいて、すべての被験者の WHO 機能分類はクラス II 又は III であった。ベースライン後すべての評価時点における WHO 機能分類は、低用量群ではクラス I～III、高用量群ではクラス 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又は改善のいずれかであった。また、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。

16.4.2. SF-10 健康調査票を用いた被験者の概括評価のベースラインから投与 24 週時までの変化

ベースラインでは、身体機能要約スコアの平均値が高用量群（26.629）で低用量群（30.473）に比べ数値的に低かったものの、心理社会的スコアの平均値は高用量群（47.429）及び低用量群（47.485）で類似していた。

投与期間中、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共に、低用量群において数値的な変化はほとんど見られなかった。高用量群では、投与 12 週時から 24 週までの期間に身体機能要約スコアにわずかな数値的増加がみられた。

16.4.3. PAH の症状による学校の欠席日数

ベースラインにおいて PAH の症状のために学校を欠席した日数は、低用量群では登校日数 335 日のうち 64 日（19%）、高用量群では登校日数 267 日のうち 25 日（9%）であった。

投与 24 週時において、PAH の症状により過去 1 ヵ月間に学校を欠席した日数のベースラインからの変化の範囲（中央値）は、低用量群では 19 日間の改善～10 日間の悪化（0 日）、高用量群では 6 日間の改善～変化なし（0 日）であり、高用量群で欠席日数の増加は認められなかった。PAH の症状により過去 1 ヵ月間に PAH の症状のために学校を欠席した日数の割合の変化の範囲（中央値）は、低用量群では 95.45%改善～41.18%悪化（0%）、高用量群では 23.49%改善～変化なし（0%）であった。

17. 結論

- 41 例の被験者のデータからアンブリセンタンのおおむね良好な忍容性が示され、新たな安全性の懸念は理学的検査及び思春期の発育を含め認められなかった。
- 24 週間の投与期間中、6MWD に基づく運動耐容能の改善及び WHO 機能分類の変化に基づく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、低用量群及び高用量群のいずれにおいても少なかった。
- 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たことによりアンブリセンタンの有効性の所見が裏付けられた。

- SF-10 健康調査票に基づく身体機能要約スコア及び心理社会的スコアのベースラインからの変化は、24 週間の投与期間を通して数値的な変化はほとんど見られなかった。
- 低用量群及び高用量群で比較したところ、6MWD を除き、安全性及び有効性の評価のいずれにおいても両群間で顕著な差はみられなかった。6MWD では、投与 24 週時に高用量群に比べて低用量群で数値的な増加がみられたが、被験者数が少なかったため解釈に注意が必要である。
- 24 週間の本試験でみられた 8 歳以上 18 歳未満の PAH 患者に対するアンブリセンタンのベネフィット及びリスクのプロファイルは、成人 PAH 患者と同様であると考えられた。

18. 報告書の日付

20[redacted] 年 [redacted] 月

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
有害事象発現例数 ANY EVENT	17 (81.0%)	16 (80.0%)	33 (80.5%)	8 (38.1%)	7 (35.0%)	15 (36.6%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	13 (61.9%)	5 (25.0%)	18 (43.9%)	2 (9.5%)	2 (10.0%)	4 (9.8%)
悪心 Nausea	4 (19.0%)	3 (15.0%)	7 (17.1%)	0	2 (10.0%)	2 (4.9%)
腹痛 Abdominal pain	4 (19.0%)	1 (5.0%)	5 (12.2%)	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	3 (14.3%)	2 (10.0%)	5 (12.2%)	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
下痢 Diarrhoea	2 (9.5%)	0	2 (4.9%)	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)	0	0	0
嘔吐 Vomiting	2 (9.5%)	0	2 (4.9%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
便秘 Constipation	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
消化不良 Dyspepsia	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
小腸炎 Enteritis	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
白色便 Faeces pale	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
歯痛 Toothache	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	10 (47.6%)	8 (40.0%)	18 (43.9%)	0	0	0
上咽頭炎 Nasopharyngitis	3 (14.3%)	2 (10.0%)	5 (12.2%)	0	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	3 (14.3%)	1 (5.0%)	4 (9.8%)	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	2 (9.5%)	1 (5.0%)	3 (7.3%)	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	2 (9.5%)	1 (5.0%)	3 (7.3%)	0	0	0
肺炎 Pneumonia	3 (14.3%)	0	3 (7.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
耳感染 Ear infection	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	0	2 (10.0%)	2 (4.9%)	0	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)	0	0	0
アデノイド咽頭炎 Adenoiditis	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
医療機器関連感染 Device related infection	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
インフルエンザ Influenza	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
注入部位感染 Infusion site infection	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
中耳炎 Otitis media	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
耳下腺炎 Parotitis	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	6 (28.6%)	6 (30.0%)	12 (29.3%)	4 (19.0%)	2 (10.0%)	6 (14.6%)
顔面浮腫 Face oedema	1 (4.8%)	2 (10.0%)	3 (7.3%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	2 (9.5%)	1 (5.0%)	3 (7.3%)	2 (9.5%)	0	2 (4.9%)
発熱 Pyrexia	2 (9.5%)	1 (5.0%)	3 (7.3%)	0	0	0
疲労 Fatigue	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)
無力症 Asthenia	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
運動耐性低下 Exercise tolerance decreased	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
全身健康状態低下 General physical health deterioration	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
神経系障害 Nervous system disorders	6 (28.6%)	6 (30.0%)	12 (29.3%)	3 (14.3%)	3 (15.0%)	6 (14.6%)
頭痛 Headache	4 (19.0%)	6 (30.0%)	10 (24.4%)	3 (14.3%)	3 (15.0%)	6 (14.6%)
浮動性めまい Dizziness	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)	0	0	0
失神 Syncope	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (28.6%)	4 (20.0%)	10 (24.4%)	3 (14.3%)	1 (5.0%)	4 (9.8%)
鼻閉 Nasal congestion	2 (9.5%)	2 (10.0%)	4 (9.8%)	2 (9.5%)	1 (5.0%)	3 (7.3%)
鼻出血 Epistaxis	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
咳嗽 Cough	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
鼻の炎症 Nasal inflammation	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
鼻閉塞 Nasal obstruction	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (19.0%)	4 (20.0%)	8 (19.5%)	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
背部痛 Back pain	1 (4.8%)	2 (10.0%)	3 (7.3%)	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
四肢痛 Pain in extremity	2 (9.5%)	1 (5.0%)	3 (7.3%)	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
筋肉痛 Myalgia	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
顎痛 Pain in jaw	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	4 (19.0%)	3 (15.0%)	7 (17.1%)	3 (14.3%)	1 (5.0%)	4 (9.8%)
動悸 Palpitations	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)
右脚ブロック Bundle branch block right	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
急性心不全 Cardiac failure acute	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
右室不全 Right ventricular failure	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (14.3%)	3 (15.0%)	6 (14.6%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)
紅斑 Erythema	1 (4.8%)	2 (10.0%)	3 (7.3%)	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
血管浮腫 Angioedema	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
接触皮膚炎 Dermatitis contact	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
湿疹 Eczema	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
そう痒症 Pruritus	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	3 (14.3%)	1 (5.0%)	4 (9.8%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
好中球減少症 Neutropenia	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)	0	0	0
貧血 Anaemia	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
好酸球増加症 Eosinophilia	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
ヘパリン起因性血小板減少症 Heparin-induced thrombocytopenia	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
眼障害 Eye disorders	3 (14.3%)	0	3 (7.3%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	1 (4.8%)	2 (10.0%)	3 (7.3%)	0	0	0
足骨折 Foot fracture	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
各種物質毒性 Toxicity to various agents	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.9%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
肝腫大 Hepatomegaly	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
臨床検査 Investigations	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
国際標準比増加 International normalised ratio increased	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)	0	1 (5.0%)	1 (2.4%)
製品の問題 Product issues	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
医療機器破損 Device breakage	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
ストレス Stress	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB112529-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB112529試験)

	Adverse Events			Drug-related Adverse Events		
System Organ Class Preferred Term	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)	Low dose (N=21)	High dose (N=20)	Total (N=41)
ほてり Hot flush	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
低血圧 Hypotension	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)

n (%)
Data Source: AMB112529 CSR Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 21.0/J Version 21.0
Note:
Adverse events were collected on or after the first date of study treatment.
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).
Population: Safety
amb112529_table_ae.sas 1.904.450.040

AMB114588

AMB114588 試験

1. 治験の標題

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)

2. 報告書番号

2019N418957_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験。9 ヵ国計 22 施設［アルゼンチン（3 施設）、フランス（3 施設）、ドイツ（2 施設）、ハンガリー（1 施設）、イタリア（2 施設）、日本（3 施設）、ロシア（3 施設）、スペイン（1 施設）、米国（4 施設）］で被験者が組み入れられた。本継続試験に参加したすべての治験実施施設は先行試験の AMB112529 試験に参加した治験実施施設と同じであった。

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし。

5. 治験期間

最初の被験者の AMB112529 試験からの組入れ日：2011 年 6 月 21 日
最後の被験者の AMB112529 試験からの組入れ日：2013 年 11 月 12 日
中間データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

6. 開発のフェーズ

IIb

7. 目的

主要目的

8 歳以上 18 歳未満の小児肺動脈性肺高血圧症（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。

副次目的

小児 PAH 治療に対するアンブリセンタンの使用に関して補助的な有効性データ（有効性パラメータのベースラインからの変化）を収集する。

探索的目的

心エコー検査による主な予後因子の AMB112529 試験のベースラインからの変化を評価する。

その他の目的

心肺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医療機関で組み入れられた被験者における心肺血行動態の AMB112529 試験のベースラインからの変化を評価する。

8. 治験方法

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。本継続試験に組み入れられたすべての被験者は、少なくとも 6 ヵ月間、アンブリセンタンによる治療を継続することとした。6 ヵ月後以降は、下記のいずれかの条件に該当するまで本継続試験でアンブリセンタンによる治療を継続できるものとした。

- 被験者が 18 歳になり、市販製剤が使用可能となった場合
- 被験者の年齢集団に対する用法・用量が追加承認された場合
- 小児集団における開発計画が中止された場合
- 被験者が本継続試験への参加をこれ以上望まない場合
- 治験責任（分担）医師が安全性等の理由によりアンブリセンタンの中止が被験者の最大の利益になると判断した場合

本継続試験に組み入れられた被験者には、被験者ごとにアンブリセンタンの用量を調整して投与することとした。被験者の評価は、各評価パラメータの規定に従い本継続試験開始から 1 ヵ月、3 ヵ月及び／又は 6 ヵ月ごとに実施した。被験者が上記の条件のいずれかに該当し試験を終了した場合、治験責任（分担）医師は、可能な限り最善の標準治療法で被験者を治療することとした。アンブリセンタンの最終投与日から 30 日間、被験者を追跡調査した。被験者の年齢が 20 歳に達した時点で、思春期の発育評価のために来院するよう指導した。

なお、アンブリセンタンの投与を中止した被験者のみ、アンブリセンタンの最終投与日から 4～6 週以内に追跡調査来院を行うこととした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準：

主な選択基準は以下の通りであった。

- AMB112529 試験に参加し治験実施計画書を遵守した患者のうち、投与 24 週時の来院を完了した患者、又は投与 24 週時の来院を完了しなかった場合は以下のいずれかの条件に該当した患者
    - AMB112529 試験で投与 24 週時より前に現行の治療に対する反応が不十分又は臨床症状の悪化により他の PAH 治療薬の追加が必要となった
    - アンブリセンタンを追加後、ベースライン時に投与していた PAH 治療薬の減量が必要となった

- 治験責任（分担）医師によりアンブリセンタンの継続治療が必要と判断された

除外基準

主な除外基準は以下の通りであった。

- AMB112529 試験を中止した患者
- AMB112529 試験の治験実施計画書を遵守しなかった患者
- AMB112529 試験から本継続試験への移行時に重度の腎機能障害（移行前 45 日以内に評価したクレアチニンクリアランスの推定値が＜30 mL/min）を有する患者
- 治験責任（分担）医師による評価で臨床的に重大な体液貯留又は貧血が認められた患者

中止基準

主な中止基準は以下の通りであった。

- 肝機能検査の値が基準閾値を超えた場合
- 有害事象が発現し治験責任（分担）医師が中止を要すると判断した場合
- 妊娠検査が陽性となった場合
- 追跡調査が行えない場合

独立データモニタリング委員会は有害事象等の安全性のデータを検討し、潜在的なリスクがベネフィットを上回ると判断した場合には、いかなる時点でも試験を中止できることとした。

10. 治療及び投与

10.1. 治験薬

治験依頼者はアンブリセンタン 5 mg 錠（バッチ番号：CBVNT、CFNC、DHHX、HHGW、TZNN）、10 mg 錠（バッチ番号：CBHKS、CFND、DHHV、HHHB、VBKM）及び 2.5 mg 錠（バッチ番号：CDSH、GHVY、KHWV、KWKH、NFGB、YCMK）を提供した。日本の治験実施施設では、2.5 mg 錠のみを用いて適切な用量になるよう服用錠数を調節した。

本継続試験では、被験者ごとにアンブリセンタンの用量を調整して 0.25mg/kg/日を超えない範囲で 1 日 1 回 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、又は 10 mg のいずれかの用量を経口投与することとした。治験責任（分担）医師は AMB112529 試験の終了時点で被験者が投与されていたアンブリセンタンの用量を知らされた。治験責任（分担）医師は、被験者の体重、臨床症状及び忍容性等を総合して用量調整の必要性について最良の判断を行い、AMB112529 試験の終了時と同じ用量で投与を継続するか、もしくは決められた範囲内で 1 回につき 2.5 mg ずつ増減することでアンブリセンタンの用量を調整できることとした。

アンブリセンタンの用量を変更した場合は、以下のうちいずれかの変更理由を記録することとした。

- 体重の変化
- 臨床症状の悪化
- 有害事象等の忍容性の問題
- その他

10.2. 併用可能薬・併用禁止薬

併用禁止薬を除く標準治療（薬）は、いつでも追加又は変更可能とした。

他の PAH 治療薬［プロスタノイド又はホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬等］は治験責任（分担）医師の判断に基づき追加投与可能とした。

アンブリセンタン以外のエンドセリン受容体拮抗薬（例：ボセンタン、sitaxentan）及びシクロスポリン A は、試験期間中、併用禁止とした。

11. 評価基準

11.1. 安全性の評価項目

主要評価項目：

- 有害事象
- 重篤な有害事象
- 臨床検査値
- 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、心拍数）
- 思春期の発育（6 ヵ月ごと、及び年齢が 20 歳に達した時点で評価した内分泌学的評価のベースラインからの変化）
- 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（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量を変更するまでの時間

探索的評価項目：

心エコー検査［試験期間中は 6 ヵ月ごと、試験終了時及び試験中止時（投与中止から 4～6 週間後）に実施することとした］

その他の評価項目：

12 誘導心電図

11.2. 有効性の評価項目

副次評価項目：

- あらゆる原因による死亡までの時間
- 6 ヵ月ごとに評価した 6 分間歩行距離（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
- 以下の理由により他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）を追加するまでの時間
    - 臨床症状の悪化
    - 治療の薬効が不十分（設定した治療ゴールを達成できない）

- 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（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量を変更するまでの時間
- 6 ヵ月ごとの WHO 機能分類のベースラインからの変化
- 6 ヵ月ごと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の変化量

探索的評価項目：

6 ヵ月ごとの心エコー検査による主な予後因子のベースラインからの変化：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

その他の評価項目：

心肺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医療機関で組み入れられた被験者におけるベースラインからの心肺血行動態の変化

心肺血行動態の評価には以下を含めた。

- 心拍数
- 平均動脈圧
- 平均肺動脈圧（mPAP）
- 平均右房圧（mRAP）
- 左室拡張末期圧（LVEDP）／肺動脈楔入圧（PCWP）
- 肺血管抵抗（PVR）
- 心拍出量（CO）
- 心係数（CI）（計算値）
- 動脈血及び混合静脈血酸素飽和度

11.2.1. ヘルスアウトカムズの評価項目

副次評価項目：

- 3 ヵ月ごとの 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のベースラインからの変化
- PAH の症状による学校の欠席日数

12. 統計手法

12.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

本試験は継続試験のため、被験者数は AMB112529 試験における組入れ例数及び完了例数に基づいている。被験者数の算出は行わなかった。

12.2. 解析対象集団

- Intent-to-Treat（ITT）集団：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。本継続試験開始時の投与量の用量群に属するものとみなされた。治験対象集団及びすべての有効性の要約に用いた。
- 安全性解析対象（Safety）集団：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。投与された最高用量の用量群に属するものとみなされた。すべての安全性の要約に用いた。

12.3. 解析方法

本継続試験では、小児における PAH の有病率が低く AMB112529 試験の被験者数は限られていたため、本継続試験でも統計学的仮説検定及び正式な比較は計画しなかった。本中間報告書では、AMB112529 試験で無作為化され、本継続試験に移行した 8 歳以上 18 歳未満のすべての被験者の結果を示している。重要な安全性評価項目及び有効性評価項目のデータは、年齢別（8 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）の要約を示した。また、日本におけるアンブリセンタンの小児適応の承認申請のために、日本の治験実施施設で組み入れられた日本人被験者の結果も示した。

ベースライン値は、AMB112529 試験で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。投与 1 日目にアンブリセンタン投与前のパラメータのデータがない場合は、AMB112529 試験におけるアンブリセンタン投与前の最後のデータを用いた。

12.3.1. 安全性の解析方法

特に記載のない限り、安全性の解析対象は Safety 集団とした。すべての安全性のデータは用量群別及び全体で記述的に又は図示化して提示した。使用可能なデータは評価時点別に要約した。

有害事象のコーディングには日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.0 を使用し、すべての有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類した。有害事象の収集期間は、アンブリセンタン投与開始時から追跡調査時までとした。本継続試験において有害事象は、AMB112529 試験でアンブリセンタンの初回投与日以降に発現し本継続試験でも引き続きみられた有害事象又は本継続試験で新たに発現した有害事象とした。AMB112529 試験で発現し 24 週間の試験期間中に回復した有害事象は本継続試験の集計から除外した。

すべての有害事象、比較的よくみられた有害事象、重症度別の有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象のそれぞれについて発現例数及び発現割合を要約した。また、初回発現時期別の有害事象として、いずれかの有害事象を初回発現した被験者数を時期別（AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始時から 1 年ごと）に集計し、累積被験者数及びその割合を提示した。

以下の事象を注目すべき有害事象と定義した。これらの注目すべき有害事象のカテゴリーに該当する MedDRA の PT を GlaxoSmithKline 社の社員から構成された Clinical Safety Group が特定した。

- 貧血
- 肝毒性
- 過敏症
- 低血圧
- 男性不妊症
- 浮腫／体液貯留

臨床検査及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点別に算出した。臨床検査は測定値について、バイタルサインは測定値及びベースラインからの変化量について、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の数及び割合を評価時点別に集計した。

臨床検査（血液学的検査、生化学的検査）は AMB114588 試験開始から 3 ヵ月ごと及び試験終了時／中止時に、肝機能検査は追跡調査時も含めて AMB114588 試験開始から 1 ヵ月ごとに中央検査施設で測定した。ただし、肝機能検査について 3 ヵ月ごとの来院に相当しない月の評価は、各治験実施施設での検査結果を用いることができることとした。

理学的検査の評価結果は評価時点別に要約した。

12 誘導心電図は、心電図の異常を示した被験者の数及び割合を評価時点別に要約した。

思春期の発育について、女性の乳房発育／陰毛発生、男性の外性器発育／陰毛発生、精巣容積及びベースラインからの変化、並びに内分泌パラメータ（卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、性ホルモン結合グロブリン、総テストステロン、インヒビン B、エストロゲン）及びベースラインからの変化（男女別）を、評価時点別（継続試験開始時、継続試験開始から 6 ヵ月ごと、試験終了時／中止時、20 歳に達した時点等）に要約した。なお、エストロゲンは女性被験者についてのみ提示した。思春期の発育の評価には Tanner 分類[Marshall, 1969; Marshall, 1970; Cameron , 2004]を用いた。精巣容積の測定には、Prader の精巣容量測定器を用いた。これらの要約は更に下記に定義したベースライン時の発育段階別に提示した。

- 男性：思春期前（精巣容積が 4 mL 未満）、思春期後（精巣容積が 4 mL 以上）
- 女性：思春期前（乳房発育段階が 1 度以上）、思春期後（乳房発育段階が 2 度以上）

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（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量を変更するまでの時間は、AMB112529 試験での無作為化時点から忍容性の問題（有害事象等）が初めて発生するまでの時間と定義し用量群別及び全体で記述的に要約した。

12.3.2. 有効性の解析方法

特に記載のない限り、有効性データの解析は ITT 集団を対象に提示した。症例数が少ないため、すべての有効性のデータは記述的又は図示化して用量群別及び全体で提示した。有効性の解析では収集したデータのみを用い欠測値の補完は行わなかった。

下記項目は用量群別に要約し、必要な場合は評価時点別でも要約した。

- あらゆる原因による死亡
- 6MWD の測定値、ベースラインからの測定値の変化量及び変化率。酸素使用の有無別及び全体で要約。
- 歩行時間が 6 分未満であった被験者の歩行時間
- 6MWD テスト実施中に使用された酸素量
- PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間
- PAH の臨床的な増悪の各基準に該当した被験者の数及び割合
- 以下の理由により他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）を追加するまでの時間：
    - 臨床症状の悪化
    - 治療の薬効が不十分（設定した治療ゴールを達成できない）
- 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（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量を変更するまでの時間
- WHO 機能分類及びベースラインからの変化。ベースラインからの変化については、改善（-2、-1）、変化なし（0）、悪化（+1、+2）のカテゴリー別の被験者の数及び割合も集計した。
- NT-proBNP 濃度の測定値及びベースラインからの変化
- 登校日数、学校の欠席日数、PAH の症状による学校の欠席日数及びベースラインからの変化
- SF-10 健康調査票を用いた被験者の概括評価のスコア及びベースラインからの変化量。身体機能要約スコア及び心理社会的要約スコア別に集計した。

PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を提示した。PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間は、AMB112529 試験での無作為化時点から AMB114588 試験において以下のいずれかが最初に発生するまでの時間と定義した。

- あらゆる原因による死亡、肺移植待機リストへの登録、及び／又は心房中隔裂開術
- PAH 悪化のための入院
- 臨床症状の悪化による他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の追加
- 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（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量の変更
- PAH に関連する悪化：
    - WHO 機能分類の増加
    - 運動負荷試験の悪化（1 週間以内の再試験を含め 2 回連続で 6MWD 測定値がベースラインから 20%減少）
    - 右心不全の臨床兆候又は症状（新たな末梢性浮腫、肝臓の増大、腹水、頸静脈圧の増加、心膜液貯留、呼吸困難の増悪）

他の PAH 治療薬を追加するまでの時間は、AMB112529 試験での無作為化時点から以下のいずれかが最初に発生し、他の PAH 治療薬を追加するまでの時間と定義した。

- 臨床症状の悪化
- 治療の薬効が不十分（設定した治療ゴールを達成できない）

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）の投与量を変更するまでの時間は、無作為化時点から臨床症状の悪化によって最初に投与量を変更するまでの時間と定義した。

12.3.2.1. 探索的な解析

心エコー検査による主な予後因子として、心膜液貯留、RAP、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及び右室圧の測定値及びベースラインからの変化を用量群別及び全体で評価時点別に要約した。

12.3.2.2. その他の解析

心肺血行動態について、心拍数、平均動脈圧、mPAP、mRAP、LVEDP 又は PCWP、PVR、CO、CI（計算値）、動脈血及び混合静脈血酸素飽和度の測定値及びベースラインからの変化を用量群別及び評価時点別に、被験者ごとの一覧を作成した。

12.3.3. 中間解析

中間解析は本継続試験の治験実施計画書で計画されていなかったが、規制当局との相談に用いる解析結果として追加した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日とし、この日までに収集したすべてのデータを事前に解析計画書に規定した最終解析計画に従って解析した。本解析結果は中間解析結果としてまとめた。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

AMB112529 試験に組み入れられた 41 例の被験者のうち、38 例が本継続試験に移行した。

38 例の被験者のうち 18 例（47%）がデータカットオフ日までに本継続試験を完了し、試験完了例の割合は高用量群であるほど高かった（表 1）。残る 20 例の被験者うち 16 例は試験を中止し、4 例はデータカットオフの時点で継続中であった。年齢が 20 歳に達した時点で思春期の発育評価のために来院した被験者は、女性 7 例及び男性 3 例であった。

試験中止の主な理由は治験責任（分担）医師による判断［7 例（18%）］が最も多く、次いで有害事象［5 例（13%）］であった。有害事象による中止はすべて死亡に至ったことによるが、いずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断された。この他に 1 例の被験者が本継続試験中に発現した有害事象により死亡したが、死亡に至る前に本継続試験を終了していたため、本継続試験の中止例には含まれなかった（14.3.1.参照）。

表 1　被験者の内訳及び試験中止理由（ITT 集団）

	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9) n (%)	5 mg (N=19) n (%)	7.5 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=5) n (%)	Total (N=38) n (%)
Status					
Completed[b]	3 (33)	7 (37)	3 (60)	5 (100)	18 (47)
Withdrawn	4 (44)	10 (53)[f]	2 (40)	0	16 (42)
Ongoing	2 (22)	2 (11)	0	0	4 (11)
Primary reason for study withdrawal[c]					
Adverse event	0	4 (21)[f]	1 (20)	0	5 (13)
Lost to follow-up	0	2 (11)	0	0	2 (5)
Investigator discretion[d]	3 (33)	3 (16)	1 (20)	0	7 (18)
Withdrew consent	1 (11)	1 (5)	0	0	2 (5)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.1, Listing 1.1
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Subjects continued in the study until they reached 18 years of age.
c. Percentages were based on the number of subjects in the dose group.
d. Investigator discretion reasons: Enrolment to another study, precautionary due to toxicity concern (alert note relating to preclinical studies) – 2 subjects, to strengthen treatment, subject/parent did not wish to continue, subject/family situation interfering with ability to continue participation, investigators and patient's family decide to stop the study after a discussion about the pharmacovigilance note and investigator decision (no further information reported).
f. One subject withdrew from Study AMB112529 due to a serious AE of cardiac failure acute and subsequently died during Study AMB 114588 (Subject ID: [redacted]). This subject transitioned into Study AMB114588 because of meeting the following inclusion criterion for Study AMB114588: “required additional targeted treatment for PAH due to inadequate response to the current treatment or worsening of clinical condition prior to Week 24 in Study AMB112529”. This subject was regarded as a death and a study withdrawal in the AE summary of Study AMB114588 but not included as a withdrawal in the AE summary of the initial Study AMB112529.

13.2. 解析対象集団

38 例のすべての被験者が Safety 集団及び ITT 集団に含まれた（表 2）。治験対象集団及び有効性の解析対象は ITT 集団とし、ITT 集団での用量群は本継続試験開始時の用量に基づいた。また、安全性の解析対象は Safety 集団とし、Safety 集団での用量群は本継続試験での最高用量に基づいた（12.2.参照）。したがって、本継続試験中にアンブリセンタンを増量された被験者は 2 つの解析対象集団の間で異なる用量群に含まれ、各用量群の被験者数は解析対象集団の間で異なっていた。

表 2　AMB114588 試験開始時におけるアンブリセンタンの初期用量及び最高用量（ITT 集団）

	Highest Ambrisentan Dose Group				
Initial Dose	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	Total[a] (N=38)
2.5 mg	4	2	1	2	9
5 mg	0	14	2	3	19
7.5 mg	0	0	3	2	5
10 mg	0	0	0	5	5
Total[b]	4	16	6	12	38

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.13
a. Row totals represent subject numbers in each dose group for the ITT Population.
b. Column totals represent subject numbers in each dose group for the Safety Population.

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団において本継続試験に組み入れられた被験者の過半数（66%）は女性であり、ベースラインの年齢の平均値は高用量群であるほど高かった（表 3）。本継続試験開始時には妊娠可能な女性被験者の割合及び体重は高用量群であるほど高かった。大半の被験者（71%）は白人／ヨーロッパ系であり、日本人は 5 例（13%）であった。

表 3　人口統計学的特性（ITT 集団）

	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)
Age (yrs)[b]					
Mean (SD)	9.7 (2.29)	11.9 (2.57)	12.6 (2.61)	15.2 (0.84)	11.9 (2.81)
Median	8.0	13.0	12.0	15.0	12.5
Min to Max	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Age strata (yrs; n [%]) [b]					
8 to 11	6 (67)	7 (37)	1 (20)	0	14 (37)
12 to <18	3 (33)	12 (63)	4 (80)	5 (100)	24 (63)
Sex (n [%])					
Female	7 (78)	9 (47)	4 (80)	5 (100)	25 (66)
Male	2 (22)	10 (53)	1 (20)	0	13 (34)
Child bearing potential (females only; n [%]) [c]					
n	7	9	4	5	25
Pre-menarcheal	6 (86)	6 (67)	2 (50)	0	14 (56)
Potentially able to bear children	1 (14)	3 (33)	2 (50)	5 (100)	11 (44)
Ethnicity (n [%])[b]	9	19	5	5	38
Hispanic or Latino	3 (33)	7 (37)	0	2 (40)	12 (32)
Not Hispanic or Latino	6 (67)	12 (63)	5 (100)	3 (60)	26 (68)
Geographic ancestry (n [%])[b,d]	9	19	5	5	38
African American/African Heritage	1 (11)	1 (5)	0	0	2 (5)
American Indian or Alaskan Native	1 (11)	0	0	0	1 (3)
Asian – Central/South Asian Heritage	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Asian – East Asian Heritage	0	1 (5)	0	0	1 (3)
Asian – Japanese Heritage	3 (33)	2 (11)	0	0	5 (13)
Asian – South East Asian Heritage	0	0	1 (20)	0	1 (3)
White – White/Caucasian/European Heritage	4 (44)	14 (74)	4 (80)	5 (100)	27 (71)
Weight (kg)[c]					
Mean (SD)	30.11 (4.457)	40.39 (13.711)	42.74 (5.874)	60.30 (10.040)	40.88 (13.789)
Median	29.60	38.00	39.80	58.70	37.50
Min to Max	25.2 to 37.0	20.1 to 70.8	36.7 to 50.0	50.4 to 77.2	20.1 to 77.2
Weight category (kg, n [%])[c]					
20 to <35 kg	7 (78)	9 (47)	0	0	16 (42)
35 to <50 kg	2 (22)	5 (26)	4 (80)	0	11 (29)
≥50 kg	0	5 (26)	1 (20)	5 (100)	11 (29)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.5
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. At start of study treatment in Study AMB112529.
c. At entry to Study AMB114588.
d. A subject may be represented in more than one geographic ancestry group.

ベースライン時に、ITT 集団の大半の被験者は、特発性 PAH（63%）又は先天性心疾患の外科的修復術後も持続する PAH（21%）を有していた（表 4）。結合組織病に伴う PAH（11%）及び遺伝性 PAH（5%）を有する被験者は少なかった。

ベースライン時に、全被験者の約 80%が何らかの PAH 治療を受けていた。PAH 罹患期間（範囲：0～4189 日）は、全体として、高用量群であるほど長い傾向が認められた。

表 4　ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）

	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)
Aetiology of PAH randomised strata[c]					
Idiopathic	4 (44)	14 (74)	4 (80)	2 (40)	24 (63)
Familial	0	1 (5)	0	1 (20)	2 (5)
Persistent PAH despite surgical repair	3 (33)	3 (16)	1 (20)	1 (20)	8 (21)
Secondary to connective tissue disease	2 (22)	1 (5)	0	1 (20)	4 (11)
Duration of PAH (days)[c]					
Mean (SD)	1022.4 (1059.02)	1313.5 (1448.93)	64.6 (124.44)	2248.2 (1291.72)	1203.2 (1335.23)
Median	668.0	450.0	12.0	2017.0	508.5
Min to Max	11 to 2800	0 to 4189	0 to 287	728 to 4065	0 to 4189
PAH therapy use at Baseline (n [%])[b, c]					
Ongoing therapy	8 (89)	15 (79)	3 (60)	4 (80)	30 (79)
Prior PAH therapy, not ongoing	0	1 (5)	0	0	1 (3)
No PAH therapy recorded	1 (11)	3 (16)	2 (40)	1 (20)	7 (18)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.5
Max=maximum; Min=minimum; PAH=pulmonary arterial hypertension; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Background PAH therapy included all classes of PAH treatment.
c. At start of study treatment in Study AMB112529.

本継続試験に組み入れられた被験者の WHO 機能分類は、治験実施計画書の組み入れ規定に従って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（表 5）。本継続試験開始時には被験者の約 1/4（24%）はクラス I であった。残りの被験者の WHO 機能分類はクラス IV の 1 例を除き、クラス II 又は III であった。

6MWD の平均値は、ベースライン時に 434.42 m 及び本継続試験開始時に 479.70 m であった。

表 5　ベースライン時及び継続試験開始時の WHO 機能分類及び 6MWD の特性（ITT 集団）

	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)
WHO Functional Class (n [%])[b]					
Class II	9 (100)	15 (79)	4 (80)	4 (80)	32 (84)
Class III	0	4 (21)	1 (20)	1 (20)	6 (16)
WHO Functional Class (n [%])[c]					
Class I	4 (44)	2 (11)	3 (60)	0	9 (24)
Class II	5 (56)	12 (63)	1 (20)	4 (80)	22 (58)
Class III	0	4 (21)	1 (20)	1 (20)	6 (16)
Class IV	0	1 (5)	0	0	1 (3)
6 Minute Walk Distance (m)[b]					
Mean (SD)	393.32 (99.393)	433.96 (123.120)	484.56 (89.889)	460.00 (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
6 Minute Walk Distance (m)[c]					
n	9	18	5	5	37
Mean (SD)	485.38 (75.619)	464.52 (125.709)	538.04 (119.203)	465.80 (99.329)	479.70 (109.686)
Median	480.00	455.50	580.00	477.00	477.00
Min to Max	333.5 to 561.0	160.0 to 710.0	365.0 to 640.0	300.0 to 560.0	160.0 to 710.0

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.5
6MWD=6-minute walk distance; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; WHO=World Health Organisation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. At start of study treatment in Study AMB112529.
c. At entry to Study AMB114588.

13.4. 合併症

ベースライン時に被験者の約 90%が合併症を有していた。5%超の被験者にみられた合併症は、喘息、慢性心不全、鼻出血、近視及び心室中隔欠損症（各 3 例［8%］）であった。

13.5. 前治療及び併用療法

本継続試験開始時に、PAH 治療薬（プロスタノイド又は PDE5 阻害薬）を服用していた被験者の割合は、全用量群で同程度であった（範囲：60～80%）。最も多くの被験者に投与されていた薬剤はシルデナフィルであった。本継続試験の最終評価時までに、更に 1 例が PAH 治療薬を使用した。試験期間を通じて被験者が使用した PAH 治療薬の種類は変化し、新たなプロスタノイドや PDE5 阻害薬の使用が報告されたものの、本継続試験中は最も多くの被験者（37%）でシルデナフィル単剤がアンブリセンタンと併用されていた。

大半の被験者［31 例（82%）］は、PAH 治療薬以外の薬剤を併用した。内訳は、AMB112529 試験中に併用開始し本継続試験でも引き続き併用した被験者が 4 例、本継続試験中に併用開始した被験者が 27 例であった。多くの被験者で併用された薬剤は、アセトアミノフェン（32%）、アモキシリン（29%）、フロセミド（24%）、アセチルサリチル酸（21%）であった。本継続試験中に新たに併用を開始した被験者の割合は、いずれの用量群間においても同程度であった（範囲：58～100%）。多くの被験者で併用開始された PAH 治療薬以外の薬剤は、アモキシリン及びアセトアミノフェン（各 29%）であり、この他の薬剤を併用開始した被験者は 5 例（13%）以下であった。

13.6. 治療の遵守状況

ITT 集団における治療の遵守状況は、各評価時点でいずれの用量群においても 75%以上の被験者で良好（80%以上 120%以下）であった。本継続試験におけるすべての評価時点のうち、服薬遵守率が良好であった評価時点の割合は全体の 97.8%であり、全用量群間で同程度であった（範囲：93.1%～100.0%）。

14. 安全性の結果

14.1. 治験薬の曝露

データカットオフの時点で 4 例の被験者が本継続試験を継続中であり、これらの被験者の曝露データは最終データではないため、曝露状況の集計から除外した。しかしながら、本継続試験開始から 72 ヵ月（6 年）以降に有効性及び／又は安全性評価が行われた被験者はこの継続中の 4 例のみであり、このうち 1 例は本継続試験において 96 ヵ月（8 年）以上アンブリセンタンを投与していた。

残りの 34 例はデータカットオフ日までに本継続試験を完了又は中止しており、アンブリセンタンを AMB112529 試験での投与開始から少なくとも 14 週間服用し、アンブリセンタン投与の累積投与期間は最長で 6 年を超えていた。投与期間の中央値は全用量群で同程度であり、被験者の多くはアンブリセンタンを 3 年以上投与された（表 6）。

表 6　アンブリセンタンの曝露状況（Safety 集団）

	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=4)	5 mg (N=16)	7.5 mg (N=6)	10 mg (N=12)	Total (N=38)
Number of days of exposure[b]					
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
Interval of days of exposure (n [%])[b]					
n	3	15	6	10	34
≤180	0	1 (7)	0	0	1 (3)
181 to 360	0	2 (13)	0	0	2 (6)
361 to 540	1 (33)	2 (13)	1 (17)	1 (10)	5 (15)
541 to 720	0	0	1 (17)	1 (10)	2 (6)
721 to 900	0	1 (7)	0	0	1 (3)
901 to 1080	0	0	0	2 (20)	2 (6)
1081 to 1260	0	2 (13)	1 (17)	1 (10)	4 (12)
1261 to 1440	1 (33)	1 (7)	0	1 (10)	3 (9)
1441 to 1620	0	1 (7)	1 (17)	1 (10)	3 (9)
1621 to 1800	0	1 (7)	0	0	1 (3)
1801 to 1980	1 (33)	1 (7)	1 (17)	1 (10)	4 (12)
1981 to 2160	0	2 (13)	1 (17)	1 (10)	4 (12)
2161 to 2340	0	0	0	1 (10)	1 (3)
2341 to 2520	0	1 (7)	0	0	1 (3)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.1
Max=maximum; Min=minimum; n=number of subjects who had completed investigational product (or withdrawn) at the interim cut-off date; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
b. For each subject, exposure (days) = date of last dose of study drug - first dose date + 1 day.

14.1.1. アンブリセンタン投与量

本試験を継続中の 4 例の被験者を含む 38 例のうち、25 例は、本継続試験期間を通して用量を増減せず継続試験開始時の用量で投与を継続した。残りの 13 例の被験者は用量を変更し、このうち 10 例は増量のみ、1 例は 1 回減量、2 例は増量及び減量の両方を行った。本継続試験中に用量調節を実施した被験者の大半は、本継続試験開始時点で 2.5 mg 及び 5 mg を投与されていた（表 7）。

用量を増量した被験者のうち、本継続試験開始時に 2.5 mg を投与され 5 mg、7.5 mg 及び 10 mg まで増量した被験者はそれぞれ 2 例、1 例及び 2 例であり、本継続試験開始時に 5 mg を投与され 7.5 mg 及び 10 mg まで増量した被験者は（その後減量した被験者を含め）、それぞれ 2 例及び 3 例であり、本継続試験開始時に 7.5 mg を投与され 10 mg まで増量した被験者は 2 例であった（表 2）。本継続試験開始時の用量にかかわらず、11 例の最終用量は 10 mg であった。最終用量が本継続試験開始時の用量より低い被験者は 2 例であった。

中間データカットオフの時点で本試験を完了又は中止した 34 例では、多くの被験者が最終用量として 5 mg（16 例）又は 10 mg（10 例）を投与されていた（表 7）。

表 7　AMB114588 試験におけるアンブリセンタンの初期用量及び最終用量（ITT 集団）

	Final Ambrisentan Dose Group[b]				
Initial Dose	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	Total
2.5 mg	3	2	1	1	7
5 mg	1	13	1	2	17
7.5 mg	0	1	2	2	5
10 mg	0	0	0	5	5
Total	4	16	4	10	34[a]

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 1.14
a. Number of subjects who had completed investigational product (or withdrawn) at the interim cut-off date
b. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.

14.2. 有害事象

14.2.1. 有害事象の概略

大半の被験者［89%（34 例）］で有害事象が発現し、発現割合は全用量群で同程度であった（表 8）。AMB112529 試験で発現し本継続試験でも継続してみられた有害事象が 2 例、本継続試験で新たに発現した有害事象が 32 例の被験者に報告された。

表 8　有害事象の概略（Safety 集団）

	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Events	4 (100)	13 (81)	6 (100)	11 (92)	34 (89)
Treatment-Emergent Adverse Events related to IP	1 (25)	5 (31)	3 (50)	6 (50)	15 (39)
Treatment-Emergent Severe Adverse Events[b]	1 (25)	5 (31)	2 (33)	4 (33)	12 (32)
Treatment-Emergent Adverse Events leading to Permanent Discontinuation of IP or Withdrawal from the Study	0	3 (19)	1 (17)	1 (8)	5 (13)
Fatal Serious Treatment-Emergent Adverse Events	0	3 (19)	1 (17)	2 (17)	6 (16)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events	2 (50)	7 (44)	4 (67)	8 (67)	21 (55)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events leading to Permanent Discontinuation of IP or Withdrawal from the Study	0	3 (19)	1 (17)	1 (8)	5 (13)
Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest	2 (50)	8 (50)	3 (50)	7 (58)	20 (53)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.4, Table 3.6, Table 3.7, Table 3.9, Table 3.13, Table 3.15, Table 3.17
Note: Treatment Emergent Adverse Events are those events either starting in AMB112529 and continuing into AMB114588 or starting in AMB114588.
a: Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
b: Four subjects had adverse events with severity 'Not Applicable'. These events are excluded from this table.

14.2.1.1.　初回発現時期別の有害事象

AMB112529 試験のアンブリセンタン投与開始から 1 年未満の間に、被験者の過半数（いずれの用量群でも 56%以上）に有害事象の初回発現が報告された（ただし、AMB112529 試験中に回復した事象は集計に含まれない）。大半の有害事象の初回発現はアンブリセンタンの投与開始後 5 年未満の間にみられ、初回発現時期と用量群との関連は認められなかった。

14.2.1.2.　アンブリセンタンの用量変更を必要とした有害事象

2.5 mg 群の被験者 1 例で休薬に至った有害事象 4 件［難聴（1 件、非重篤）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、完全房室ブロック及び低血圧（各 1 件、いずれも重篤）］が発現した。減量に至った有害事象（非重篤）は 2 例に発現した。このうち 1 例は 5 mg で本継続試験を開始し体重の変化により 7.5 mg に増量したが、軽度の紅斑及び軽度の疲労を発現し、増量後に追加効果がみられないと治験責任（分担）医師が判断したため 5 mg に戻した。本継続試験終了時の用量は 2.5 mg であった。もう 1 例の被験者は 5 mg で本継続試験を開始し、体重の変化により 10 mg に増量したが、軽度の顔面腫脹を発現したため 5 mg に戻した。この時、治験責任（分担）医師は減量の理由を「忍容性が良好な通常用量に戻した」と記録した。

14.2.2.　比較的よくみられた有害事象

全体で最も多く発現した有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」［23 例（61%）］であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」［16 例（42%）］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［15 例（39%）］、「胃腸障害」［14 例（37%）］及び「神経系障害」［13 例（34%）］であった。この他の有害事象の SOC の発現割合は全被験者の 1/3 未満であった。

全体で上気道感染、上咽頭炎及び頭痛が多くみられ、発現割合は被験者数の多い 5 mg 群及び 10 mg 群で同程度であった（表 9）。

表 9　全被験者の 5%超又はいずれかの用量群で 2 例以上に発現した有害事象
（Safety 集団）

Preferred Term	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
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)
腹痛	0	1 (6)	0	2 (17)	3 (8)
背部痛	0	1 (6)	2 (33)	0	3 (8)
便秘	1 (25)	1 (6)	0	1 (8)	3 (8)
接触皮膚炎	0	1 (6)	1 (17)	1 (8)	3 (8)
下痢	0	1 (6)	2 (33)	0	3 (8)
月経困難症	0	2 (13)	0	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)
非心臓性胸痛	0	2 (13)	0	1 (8)	3 (8)
四肢痛	0	0	2 (33)	1 (8)	3 (8)
肺炎	1 (25)	1 (6)	1 (17)	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)
歯痛	0	1 (6)	0	2 (17)	3 (8)
動物咬傷	0	0	0	2 (17)	2 (5)
急性心不全	0	2 (13)	0	0	2 (5)
浮動性めまい	0	0	2 (33)	0	2 (5)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (13)	0	0	2 (5)
外耳炎	0	2 (13)	0	0	2 (5)
扁桃炎	0	0	0	2 (17)	2 (5)
回転性めまい	0	0	0	2 (17)	2 (5)

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 adverse events were those events either started in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started in Study AMB114588.

14.2.3.　重症度別の有害事象

有害事象の多くは軽度又は中等度であった（全体で 58%、用量群別で 50～75%）。重度の有害事象は 12 例（32%）の被験者に 23 件発現し、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された。

重度の有害事象は、2 例に報告された急性心不全及び肺動脈性肺高血圧症を除き、いずれも 1 例の被験者に報告された［急性心不全（2 例に各 1 件）、肺動脈性肺高血圧症（2 例に各 1 件）、伝音難聴、耳管機能障害、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（同一被験者 1 例に各 1 件）、肝腫大、末梢性浮腫（同一被験者 1 例に各 1 件）、白内障、自己免疫性リンパ増殖症候群（同一被験者 1 例に各 1 件）、右室不全、発育不全（同一被験者 1 例に各 1 件）、肺高血圧症、伝導障害（同一被験者 1 例に各 1 件）、結膜炎、緊張性頭痛（同一被験者 1 例に各 1 件）、急性右室不全（1 例に 1 件）、貧血（1 例に 1 件）、消化不良（1 例に 1 件）、片頭痛（1 例に 1 件）］。また、2.5 mg 群に発現した伝音難聴及び耳管機能障害、5 mg 群に発現した消化不良、肝腫大、末梢性浮腫及び白内障、10 mg 群に発現した結膜炎及び緊張性頭痛を除き、いずれの重度の事象も重篤な有害事象であった。

14.2.4. 治験薬と因果関係がある有害事象

治験薬と因果関係がある有害事象は、15 例（39%）の被験者に発現した（表 10）。発現割合が最も高かった有害事象は頭痛であり、3 例（8%）の被験者に発現した。頭痛の重症度は 2 例の被験者で軽度、1 例の被験者で中等度であった。胃腸炎及び貧血は各 2 例に発現した。この他の治験薬と因果関係がある有害事象はすべて各 1 例に発現した。

表 10 治験薬と因果関係がある有害事象（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
Any related event[b]	1 (25)	5 (31)	3 (50)	6 (50)	15 (39)
感染症および寄生虫症	1 (25)	1 (6)	0	2 (17)	4 (11)
胃腸炎	1 (25)	0	0	1 (8)	2 (5)
気管支炎	0	1 (6)	0	0	1 (3)
上咽頭炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
副鼻腔炎	0	1 (6)	0	0	1 (3)
神経系障害	0	2 (13)	2 (33)	0	4 (11)
頭痛	0	1 (6)	2 (33)	0	3 (8)
失神寸前の状態[c]	0	1 (6)	0	0	1 (3)
失神[c]	0	1 (6)	0	0	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (6)	2 (33)	1 (8)	4 (11)
脱毛症	0	0	1 (17)	0	1 (3)
血管浮腫[c]	0	0	1 (17)	0	1 (3)
湿疹[c]	0	1 (6)	0	0	1 (3)
紅斑[c]	0	0	1 (17)	0	1 (3)
顔面腫脹[c]	0	0	0	1 (8)	1 (3)
耳および迷路障害	1 (25)	1 (6)	0	1 (8)	3 (8)
難聴	1 (25)	0	0	0	1 (3)
乗物酔い	0	1 (6)	0	0	1 (3)
回転性めまい	0	0	0	1 (8)	1 (3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
貧血[c]	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)

System Organ Class Preferred Term	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
血管障害	0	0	1 (17)	1 (8)	2 (5)
ほてり	0	0	1 (17)	0	1 (3)
充血	0	0	0	1 (8)	1 (3)
心臓障害	0	1 (6)	0	0	1 (3)
うっ血性心不全	0	1 (6)	0	0	1 (3)
胃腸障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)
上腹部痛	0	0	1 (17)	0	1 (3)
口内乾燥	0	0	1 (17)	0	1 (3)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (17)	0	1 (3)
悪心	0	0	1 (17)	0	1 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6)	0	0	1 (3)
末梢性浮腫[c]	0	1 (6)	0	0	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (8)	1 (3)
皮膚裂傷	0	0	0	1 (8)	1 (3)
臨床検査	0	0	0	1 (8)	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[c]	0	0	0	1 (8)	1 (3)
血中ビリルビン増加[c]	0	0	0	1 (8)	1 (3)
代謝および栄養障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)
食欲減退	0	0	1 (17)	0	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)
顎痛	0	0	1 (17)	0	1 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)
鼻閉塞	0	0	1 (17)	0	1 (3)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.7
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 adverse events were those events either started in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started in Study AMB114588.
c. Events of special interest.

14.3. 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

14.3.1. 死亡

6 例の被験者が、AMB112529 試験から引き続きみられた有害事象又は本継続試験で新たに発現した有害事象により死亡した。

死亡した被験者のうち最高用量が 5 mg であった被験者が 3 例と最も多く、1 例は急性右室不全、2 例は急性心不全により死亡した。最高用量が 10 mg であった 2 例の被験者は、いずれも肺動脈性肺高血圧症により死亡した。最高用量が 7.5 mg であった 1 例の被験者は発育不全により死亡したが、eCRF に「臨床的な増悪のイベント」として記録されていなかったことが治験実施施設のクローズ後に判明したため、有効性評価項目のあらゆる原因による死亡（15.1.1.）及び PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間（15.1.3.）の集計には含まれなかった。

死亡した 6 例の被験者のうち 1 例は、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。この 1 例を除いた 5 例は死亡に至った有害事象を発現し本継続試験を中止した。いずれの死亡も治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

なお、急性心不全により死亡した 1 例の被験者（最高用量 5 mg）は、AMB112529 試験中に重篤な急性心不全を発現したため AMB112529 試験を早期中止し本継続試験に移行したが、本継続試験中に本事象により死亡した。したがって、この被験者は AMB112529 試験では重篤な有害事象により試験を早期中止した被験者として、本継続試験では死亡し試験を早期中止した被験者として報告された。

14.3.2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は 21 例に 38 件発現した（表 11）。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。

重篤な有害事象の発現割合は 7.5 mg 群及び 10 mg 群で高かった。死亡に至った有害事象を除き重篤な有害事象はすべて回復した。2.5 mg 群の被験者 1 例で死亡以外の 3 件の重篤な有害事象（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）が発現したためアンブリセンタンを休薬した。このうち、重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は肝機能検査値に基づく中止基準に該当した。

重篤な有害事象により本継続試験を中止した 5 例の被験者は、いずれも死亡に至ったことにより中止した。

表 11　重篤な有害事象（死亡含む）（Safety 集団）

Preferred Term	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
Any event[b]	2 (50)	7 (44)	4 (67)	8 (67)	21 (55)
心臓障害	1 (25)	3 (19)	1 (17)	2 (17)	7 (18)
急性心不全	0	2 (13)	0	0	2 (5)
急性右室不全	0	1 (6)	0	0	1 (3)
完全房室ブロック	1 (25)	0	0	0	1 (3)
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (8)	1 (3)
伝導障害	0	0	0	1 (8)	1 (3)
右室不全	0	0	1 (17)	0	1 (3)
上室性頻脈	0	0	0	1 (8)	1 (3)
移動性ペースメーカー	0	0	0	1 (8)	1 (3)
感染症および寄生虫症	0	2 (13)	2 (33)	3 (25)	7 (18)
肺炎	0	1 (6)	1 (17)	0	2 (5)
虫垂炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
インフルエンザ	0	0	1 (17)	0	1 (3)
鼓膜炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
急性中耳炎	0	1 (6)	0	0	1 (3)
慢性中耳炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6)	0	3 (25)	4 (11)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	3 (25)	3 (8)
過換気	0	1 (6)	0	0	1 (3)
肺高血圧症	0	0	0	1 (8)	1 (3)

Preferred Term	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25)	0	0	2 (17)	3 (8)
医療機器関連合併症	0	0	0	1 (8)	1 (3)
倦怠感	1 (25)	0	0	0	1 (3)
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (8)	1 (3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
貧血	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (6)	0	0	1 (3)
自己免疫性リンパ増殖症候群	0	1 (6)	0	0	1 (3)
胃腸障害	1 (25)	0	0	0	1 (3)
嘔吐	1 (25)	0	0	0	1 (3)
臨床検査	1 (25)	0	0	0	1 (3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (25)	0	0	0	1 (3)
代謝および栄養障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)
発育不全	0	0	1 (17)	0	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)
側弯症	0	0	1 (17)	0	1 (3)
神経系障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)
片頭痛	0	0	1 (17)	0	1 (3)
生殖系および乳房障害	0	1 (6)	0	0	1 (3)
月経困難症	0	1 (6)	0	0	1 (3)
血管障害	1 (25)	0	0	0	1 (3)
低血圧	1 (25)	0	0	0	1 (3)

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 adverse events were those events either started in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started in Study AMB114588.

14.3.3. 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象は 5 例で報告された。いずれの事象も死亡に至った重篤な有害事象であった。

14.3.4. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は全体で約半数（53%）の被験者に発現した（表 12）。最も多くの被験者に発現した注目すべき有害事象は貧血［6 例（16%）］であった。貧血を発現した被験者のうち、2 例は AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始後 1 年未満の間に貧血を初めて発現し、残りの 4 例の被験者は、アンブリセンタン投与開始後 2 年、3 年、5 年、7 年未満の間（各 1 例）に貧血の初回発現がみられた。いずれの事象も試験中止又は治験薬投与中止に至らなかった。

表 12　注目すべき有害事象（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
Any event of special interest[b]	2 (50)	8 (50)	3 (50)	7 (58)	20 (53)
皮膚および皮下組織障害	1 (25)	3 (19)	3 (50)	3 (25)	10 (26)
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)
発疹	0	1 (6)	2 (33)	0	3 (8)
湿疹	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
そう痒症	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
血管浮腫	0	0	1 (17)	0	1 (3)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (17)	0	1 (3)
顔面腫脹	0	0	0	1 (8)	1 (3)
蕁麻疹	0	0	1 (17)	0	1 (3)
血液およびリンパ系障害	0	4 (25)	0	4 (33)	8 (21)
貧血	0	2 (13)	0	4 (33)	6 (16)
鉄欠乏性貧血	0	3 (19)	0	0	3 (8)
臨床検査	1 (25)	3 (19)	0	1 (8)	5 (13)
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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (25)	0	0	0	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (25)	0	0	0	1 (3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (25)	0	0	0	1 (3)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (8)	1 (3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (25)	0	0	0	1 (3)
拡張期血圧低下	0	1 (6)	0	0	1 (3)
ヘモグロビン減少	0	1 (6)	0	0	1 (3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (6)	0	0	1 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (13)	1 (17)	1 (8)	4 (11)
アレルギー性鼻炎	0	2 (13)	0	1 (8)	3 (8)
喘息	0	0	0	1 (8)	1 (3)
気管支痙攣	0	0	1 (17)	0	1 (3)
眼障害	0	1 (6)	1 (17)	1 (8)	3 (8)
アレルギー性結膜炎	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
眼部腫脹	0	0	1 (17)	0	1 (3)
眼瞼浮腫	0	1 (6)	0	0	1 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6)	1 (17)	1 (8)	3 (8)
末梢性浮腫	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
限局性浮腫	0	0	1 (17)	0	1 (3)
神経系障害	0	1 (6)	2 (33)	0	3 (8)
浮動性めまい	0	0	2 (33)	0	2 (5)
失神寸前の状態	0	1 (6)	0	0	1 (3)
失神	0	1 (6)	0	0	1 (3)
血管障害	1 (25)	1 (6)	0	0	2 (5)
潮紅	0	1 (6)	0	0	1 (3)
低血圧	1 (25)	0	0	0	1 (3)
胃腸障害	0	0	1 (17)	0	1 (3)
腹水	0	0	1 (17)	0	1 (3)
肝胆道系障害	0	1 (6)	0	0	1 (3)
肝腫大	0	1 (6)	0	0	1 (3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (8)	1 (3)
結膜炎	0	0	0	1 (8)	1 (3)

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 adverse events were those events either started in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started in Study AMB114588

14.3.4.1. 肝関連の有害事象

14.3.4.1.1. 肝機能検査値に基づく中止基準に該当した事象

1 例の被験者で、アンブリセンタン 2.5 mg を 2 年以上投与した後（投与 781 日目）にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇がみられた。ALT の上昇は肝機能検査値に基づく中止基準に該当したためアンブリセンタンを休薬したが試験は中止しなかった。この ALT 上昇はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象と報告され、同日に完全房室ブロック及び低血圧が発現した。いずれの事象も重篤かつ重度であり、治験薬の一時的な休薬に至ったが発現から 23 日以内に回復し、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。この被験者では投与 620 日目に AST が上昇しアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（非重篤）の有害事象と報告され投与 781 日目の時点においても継続していたため、投与 781 日目にみられた AST 上昇は新たな有害事象として報告されなかった。この被験者で肝画像検査及び肝生検は実施しなかった。本被験者では重篤な有害事象の発現から 2 日後に腹部超音波検査を実施したが、肝機能検査値の上昇を引き起こす可能性のある異常所見はみられなかった。

14.3.4.1.2. 肝毒性の注目すべき有害事象

「肝毒性」に該当する注目すべき有害事象（肝機能検査値に基づく中止基準に該当した被験者を含む）は 4 例に発現した（表 13）。このうち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被験者は 2 例であった。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。もう 1 例（14.3.4.1.1.）では AST 上昇を含む 5 件の肝機能検査値異常が認められ、いずれも有害事象と判断された。このうち肝機能検査値に基づく中止基準に該当した ALT 上昇がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（重篤、重度）と判断され、アンブリセンタンの一時的な休薬に至ったが死亡に至らなかった。本被験者で投与 620 日目にみられた AST 上昇（基準範囲上限を超えたが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）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象と判断された。残りの 2 例の被験者のうち、1 例は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を発現し、AST 及び総ビリルビンともに基準範囲の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。いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係ありと判断された。

重度の肝腫大及び重篤かつ重度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除き、その他の事象はいずれも軽度であった。肝腫大及び ALT 上昇が肝機能検査値に基づく中止基準に該当した被験者に発現したアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を除き、すべての事象は回復した。試験中止又は治験薬投与中止に至った「肝毒性」に該当する注目すべき有害事象は報告されなかった。

表 13　「肝毒性」に該当する注目すべき有害事象を発現した被験者

Dose Group[a]	ID[b]	Adverse Event PT	I	Fatal SAE	Non-Fatal SAE	W/d of IP	W/d from Study	Related to IP	Associated lab value: Outside NR/PCC (Y/N) When?	AE/lab value Resolved: Y/N (When)	Other lab values outside NR/PCC without separate AE record: Y/N When?
2.5 mg	A[c]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Day 620)	Mi						Y/N Day 620 (local lab)	N (ongoing)	Y/N Multiple visits (all local labs)
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加[d] (Day 780)	S		X	DI			Y/Y[e] Unsched. Day 781 (local lab)	Y (23 days)	Y/N F/U for AE: + 2 days (local lab) + 7 days (local lab)
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 (Day 486)	Mi						Y/N Day 486 (local lab)	Y (6 days)	Y/N Multiple visits (all local labs)
		血中アルカリホスファターゼ増加 (Day 449)	Mi						Y/N Day 450	Y (38 days)	Y/N Multiple visits
		血中乳酸脱水素酵素増加 (Day 450)	Mi						Y/N Day 450	Y (332 days)	Y/N Months 21,33
5 mg	B	肝腫大 (Day 85)	S						N/N	N (ongoing)	N/N
	C	トランスアミナーゼ上昇 (Day 827)[f] (Day 1233)	M M						Y/Y (ALT&AST)[e] Day 827 Y/Y (ALT&AST)[e] Day 1233	Y (42 days) Y (42 days)	F/U for both AEs: Y/Y (ALT) Multiple visits Y/Y (AST) Multiple visits
10 mg	D	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Day 204)	Mi					X	Y/N Month 1 (Day 204) (local lab)	Y (31 days)	Y/N Month 2
		血中ビリルビン増加 (Day 204)	Mi					X	Y/N Month 1 (Day 204) (local lab)	Y (31 days)	Y/N Month 4, 7, 8
Total				Fatal and/or non-fatal: 1		0	0	1			

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Listing 3.2, Listing 3.6, Listing 3.7, Listing 3.10, Listing 3.11
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
AE=adverse event; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; DI=dose interrupted; I=intensity; ID=identifier; IP=investigational product; N=no; NR=normal range; M=moderate; Mi=mild; PCC=potential clinical concern; PT=preferred term; S=severe; SAE=serious adverse event; Unsched.=unscheduled; Y=yes; W= withdrawal; d= discontinuation
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
b. Unique subject identifier
c. Subject met protocol-specified stopping criteria for liver events.
d. Concurrent SAEs of atrioventricular block complete and hypotension.
e. PCC value –表 15 参照
f. Transaminases increased included ALT and AST (表 15).

14.3.4.2. 貧血及び好中球減少症

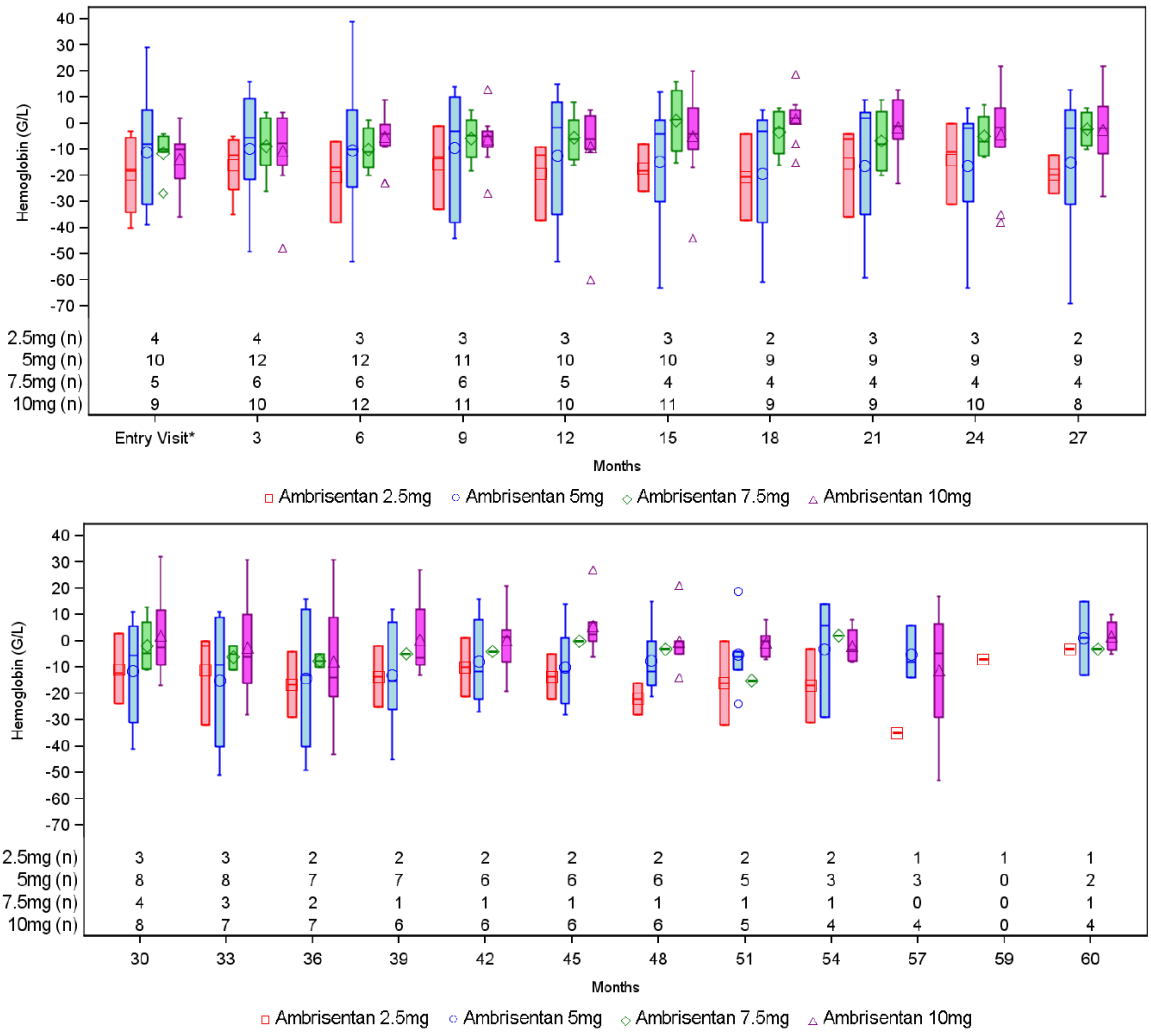
貧血は 6 例の被験者に 11 件発現した。このうち重篤な貧血は 5 mg 群の 1 例及び 10 mg 群の 1 例に発現したが、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された。貧血の多くは軽度又は中等度であった。治験薬と因果関係ありと判断された貧血は 2 例に 3 件発現した。アンブリセンタン投与量の変更又は試験中止には至った事象はなく、11 件のうち 10 件は回復した（発現期間の範囲：3～219 日目）。貧血を発現した被験者のうち 2 例の被験者で貧血の発現日と同日にヘモグロビンが基準範囲の下限及び臨床的に重要となる可能性のある基準の閾値を下回り、3 例はいずれかの評価時点でヘモグロビンが基準範囲の下限を下回った。5 mg 群の 1 例は貧血の回復から 1 ヵ月後に鉄欠乏性貧血を発現した。この他に 5 mg 群の 2 例がそれぞれ 1 件の鉄欠乏性貧血を発現し、ヘモグロビンがいずれかの評価時点で基準範囲下限を下回った。

好中球減少症は 5 mg 群の被験者 1 例で発現した。この事象は軽度であり治験薬と因果関係なしと判断された。好中球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。

14.4. 臨床検査値の評価

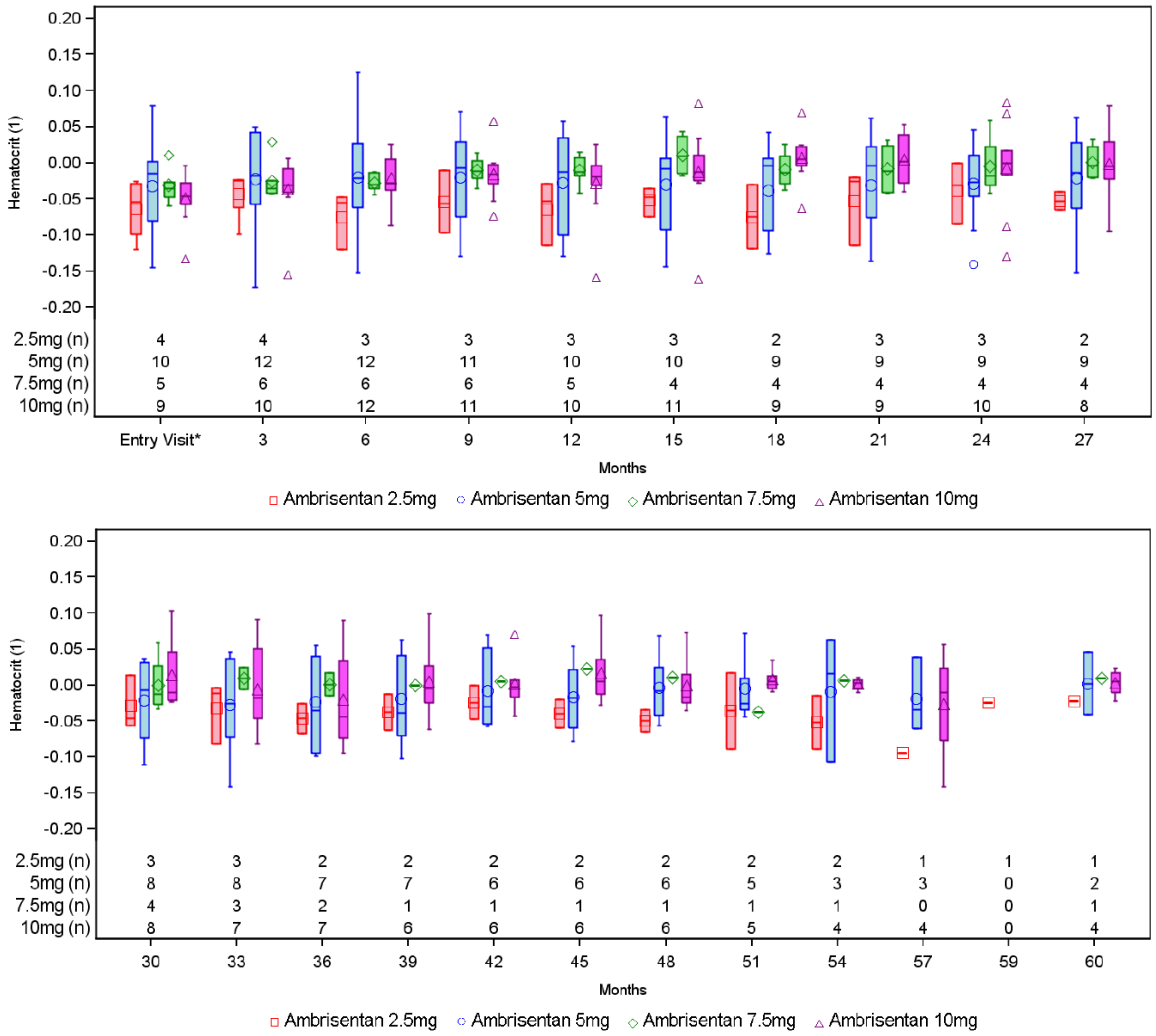
14.4.1. 臨床検査値の経時変化

血液学的検査で、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中央測定での平均値（標準偏差）は、ベースラインからわずかに低下した。ベースラインからの低下は本継続試験開始時に最も大きく、その後は小さくなったものの継続試験開始から 60 ヵ月後まで継続してみられた。ただし、継続試験開始から 60 ヵ月以降は被験者数が減少し十分な解釈を行うことはできなかった。ヘモグロビンのベースラインからの低下は、2.5 mg 群及び 5 mg 群で、7.5 mg 群及び 10 mg 群に比べて顕著であった（図 1）。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。



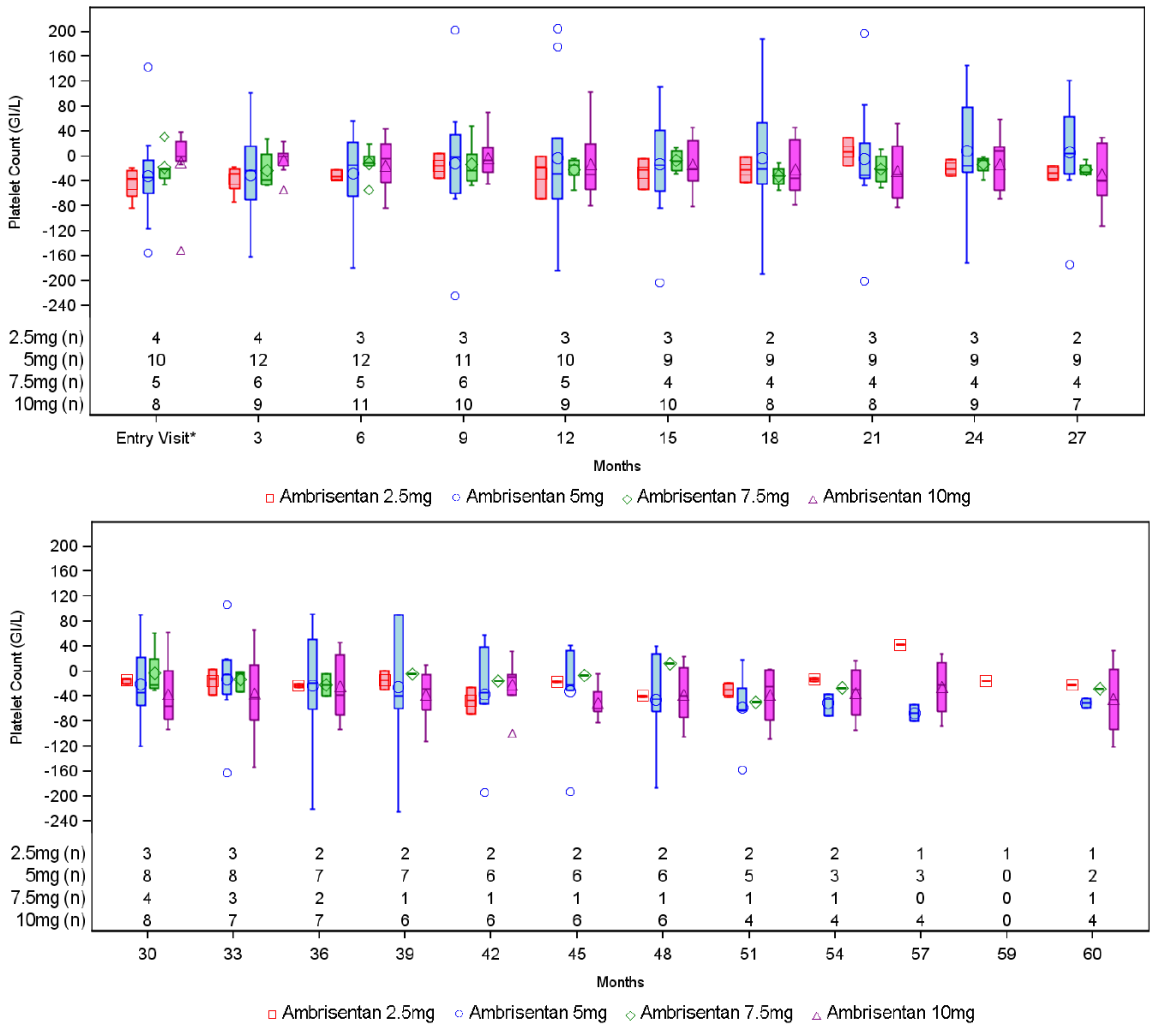
Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 3.5
Note: Data from Month 63 to Month 96 not presented due to low subject numbers.
Note: Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
Note: * Entry Visit was value at entry to the extension study.
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 1　継続試験開始から 60 ヵ月後までの各評価時点におけるヘモグロビンのベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（中央測定値、Safety 集団）



Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 3.5
Note: Data from Month 63 to Month 96 not presented due to low subject numbers.
Note: Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
Note: * Entry Visit was value at entry to the extension study.
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　継続試験開始から 60 ヵ月後までの各評価時点におけるヘマトクリットのベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（中央測定値、Safety 集団）



Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 3.5
Note: Data from Month 63 to Month 96 not presented due to low subject numbers.
Note: Subjects were considered as belonging to the treatment group according to highest dose received.
Note: Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
Note: * Entry Visit was value at entry to the extension study.
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 3　継続試験開始から 60 ヵ月後までの各評価時点における血小板数のベースラインからの平均変化量の箱ひげ図（中央測定値、Safety 集団）

生化学的検査項目については、継続試験開始から 60 ヵ月以降は被験者数が減少し十分な解釈を行うことはできなかった。アルカリホスファターゼの平均値は、本継続試験開始時及び継続試験開始から 96 ヵ月後までのすべての評価時点でベースラインから低下し、最終評価時の平均変化量（標準偏差）は-119.5（94.35）IU/L であった。乳酸脱水素酵素及び尿酸の平均値は、継続試験開始から 57 ヵ月後までベースラインから低下し、最終評価時の平均変化量（標準偏差）はそれぞれ-31.5（50.72）IU/L 及び-48.04（94.393）μmol/L であった。

クレアチニンの平均値は、本継続試験開始時にベースラインからわずかに上昇し、継続試験開始時以降の評価時点において更に上昇を続け、最終評価時の平均変化量（標準偏差）は9.35（10.332）μmol/L であった。これに伴い、推算糸球体濾過量（eGFR）の平均値はベースラインからわずかに低下し、最終評価時の平均変化量（標準偏差）は
-0.18143（0.316631）mL/sec/1.73 m^2 であった。血中尿素窒素に顕著な変化はみられなかった。腎機能検査項目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。腎結石症及び蛋白尿の有害事象が各 1 例に発現したが、いずれも軽度で発現後 3 ヵ月以内に回復しており、特定の傾向は認められなかった。したがって、腎機能検査項目の変化に臨床的な関連性はないと考えられた。

14.4.2. 臨床的に重要となる可能性のある検査値

本継続試験開始時に、血液学的検査項目（ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数）はいずれの被験者においても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。ベースライン以降のいずれかの評価時点で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数はヘモグロビン（低値）で最も多く、次いでヘマトクリット（低値及び高値）及び血小板数（高値）であった（表 14）。ヘモグロビンが低値になった被験者の多くは最高用量が5 mg の被験者であった。

表 14　血液学的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被験者の割合（Safety 集団）

		Ambrisentan Dose Group[a]				
		2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
Haemoglobin G/L (Reference range Males: 98 to 180, Females: 91 to 161)						
Baseline[b]	n	4	14	6	12	36
	>reference range high	0	0	0	1 (8)	1 (3)
	< reference range low	0	0	0	0	0
Any time post-Baseline[b,c]	n	4	15	6	12	37
	>reference range high	0	0	0	1 (8)	1 (3)
	< reference range low	0	3 (20)[d]	0	1 (8)[e]	4 (11)
Haematocrit (1) (Reference range Males: 0.32 to 0.54, Females: 0.29 to 0.506)						
Baseline[b]	n	4	14	6	12	36
	>reference range high	0	0	0	1 (8)	1 (3)
	< reference range low	0	0	0	0	0
Any time post-Baseline[b,c]	n	4	15	6	12	37
	>reference range high	0	0	0	3 (25)	3 (8)
	< reference range low	0	2 (13)	0	1 (8)	3 (8)
Platelets GI/L (Reference range: 100 to 500)						
Baseline[b]	n	4	14	6	11	35
	>reference range high	0	0	0	0	0
	< reference range low	0	0	0	0	0
Any time post-Baseline[b,c]	n	4	15	6	12	37
	>reference range high	0	2 (13)	0	0	2 (5)
	< reference range low	0	1 (7)	0	0	1 (3)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.23
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
b. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.

c. For 'Any time post-Baseline':
Subjects with both Normal and Low values were counted once under their worst case (Low).
Subjects with both Normal and High values were counted once under their worst case (High).
Subjects with both High and Low values were counted under both categories.
d. 2 subjects reported anadverse event of anaemia.
e. Subject reported a concurrent adverse event of anaemia.

本継続試験開始時に、中央測定の生化学的検査値（ALT、AST 及び総ビリルビン値）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。

ベースライン後の評価時点で、中央検査施設又は治験実施施設での生化学的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被験者は 6 例であった。このうち 4 例の検査値は有害事象と判断されず、2 例の検査値は有害事象と判断された（14.3.4.1.2.）。ベースライン後のいずれかの評価時点で中央測定の ALT、AST 及び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（表 15）。臨床的に重要となる可能性のある値はアンブリセンタン投与開始から 1 ヵ月以降の複数の評価時点で散見されたが、基準に該当した被験者の割合及び用量群に特定の傾向は認められなかった。中央測定での評価では、ALT 及び AST が臨床的に重要となる可能性のある値を示した被験者においてのみ 2 件の肝機能検査値異常を伴う有害事象（トランスアミナーゼ上昇）を発現したが、いずれの事象も中等度であり治験薬と因果関係なしと判断された（表 13）。

27 例の被験者が各治験実施施設で 1 項目以上の生化学的検査項目を測定した。この 27 例のうち、治験実施施設で測定した ALT 及び 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、ALT が肝機能検査値に基づく中止基準に該当した 1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象（重篤）が報告された（14.3.4.1.1.）。本事象は治験薬と因果関係なしと判断された（表 13）。

表 15　生化学的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被験者の割合（Safety 集団）

		Ambrisentan Dose Group[a]				
		2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
Central Laboratory						
Alanine aminotransferase IU/L (Reference range <3 times upper limit of normal)						
Baseline[b]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	0	0	0	0
Any time post-Baseline[b,c]	n	4	15	6	12	37
	>reference range high	0	1 (7)	0	0	1 (3)
Aspartate aminotransferase IU/L (Reference range <3 times upper limit of normal)						
Baseline[b]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	0	0	0	0
Any time post-Baseline[b,c]	n	4	15	6	12	37
	>reference range high	0	1 (7)[d]	0	0	1 (3)
Total bilirubin umol/L (Reference range <34.2 µmol/L)						
Baseline[b]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	1 (25)	0	0	0	1 (3)
Any time post-Baseline[b,c]	n	4	15	6	12	37
	>reference range high	1 (25)[e]	1 (7)	0	1 (8)[f]	3 (8)

		Ambrisentan Dose Group[a]				
		2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
Gamma glutamyl transferase IU/L (Reference range <3 times upper limit of normal)						
Baseline[b]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	0	0	0	0
Any time post-Baseline[b,c]	n	4	15	6	12	37
	>reference range high	0	0	0	0	0
Creatinine UMOL/L (Reference range <176.8 UMOL/L)						
Baseline[b]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	0	0	0	0
Any time post-Baseline[b,c]	n	4	15	6	12	37
	>reference range high	0	0	0	0	0
Local Laboratory						
Alanine aminotransferase IU/L (Reference range <3 times upper limit of normal)						
Any time post-Baseline[b,c]	n	2	9	6	10	27
	>reference range high	1 (50)[g]	0	0	0	1 (4)
Aspartate aminotransferase IU/L (Reference range <3 times upper limit of normal)						
Any time post-Baseline[b]	n	2	9	6	10	27
	>reference range high	0	0	0	0	0
Total bilirubin umol/L (Reference range <34.2 µmol/L)						
Any time post-Baseline[b,c]	n	2	9	6	10	27
	>reference range high	0	0	0	1 (10)	1 (4)
Gamma glutamyl transferase IU/L (Reference range <3 times upper limit of normal)						
Any time post-Baseline[b,c]	n	2	8	6	10	26
	>reference range high	1 (50)	0	0	1 (10)	2 (8)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.26
ALT=alanine transferase; AST=aspartate aminotransferase; GGT=gamma glutamyl transferase; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
b. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
c. For 'Any time post-Baseline':
Subjects with both Normal and Low values were counted once under their worst case (Low).
Subjects with both Normal and High values were counted once under their worst case (High).
Subjects with both High and Low values are counted under both categories.
d. Subject had a value high of normal range (but not clinical concern range) at Baseline. Subject also experienced a concurrent ALT value high of clinical concern range, as indicated in this table. ALT and AST values were TEAEs.
(Section 14.3.4.1.2., 表 13, Footnote f).
e. Subject also had a value high of clinical concern range at Baseline, as indicated in this table.
f. Subject also had a bilirubin value high of clinical concern range by local laboratory, as indicated in this table.
g. Subject also had a GGT value by local laboratory that was high of clinical concern range, as indicated in this table. This ALT value was a SAE and met protocol-defined stopping criteria for liver events (Section 14.3.4.1.1., 表 13, footnote c, d, e)

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 4 例の被験者のうち 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上限及び／又は臨床的に重要となる可能性のある基準の閾値を上回っており、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。もう 1 例は、総ビリルビンが継続試験開始から 1 ヵ月後においてのみ臨床的に重要となる可能性のある基準に該当し、その後は基準範囲に回復した。残りの 1 例は 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、ベースライン時の GGT は基準範囲を上回っていた。

この他に肝機能検査値に基づく中止基準に該当し重篤な有害事象が認められた 1 例の被験者（14.3.4.1.1.）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。

14.5. バイタルサイン

本継続試験開始時及びそれ以降のすべての評価時点において、全被験者の心拍数の平均値及び中央値はベースラインからわずかに減少した。心拍数のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本継続試験開始時に-3.1（16.49）bpm であり、最終評価時に-3.0（9.55）bpm であった。収縮期血圧は、継続試験開始から 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、本継続試験の最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 7.0（15.07） mmHg であった。この他に臨床的に意義のある又は一貫したベースラインからの変化はみられなかった。

ベースライン以降のいずれかの評価時点でバイタルサイン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の割合を表 16 に示した。

表 16　バイタルサイン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の割合（Safety 集団）

		Ambrisentan Dose Group[a]				
		2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
Absolute values						
Systolic blood pressure mmHg (Reference range: 80 to 160)						
Entry Visit[b]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	0	0	0	0
	<reference range low	0	1 (6)	0	0	1 (3)
Any time post-Baseline[c, d]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	0	0	0	0
	<reference range low	0	2 (13)	0	0	2 (5)
Diastolic blood pressure mmHg (Reference range: 40 to 110)						
Entry Visit[b]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	0	0	0	0
	<reference range low	0	0	0	0	0
Any time post-Baseline[c, d]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	0	0	0	0
	<reference range low	0	0	0	0	0
Heart rate - beats/min (Reference range: 50 to 120)						
Entry Visit[b]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
Any time post-Baseline[c, d]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
	<reference range low	0	2 (13)	1 (17)	1 (8)	4 (11)
Change from Baseline values						
Systolic blood pressure mmHg (Reference range: ≤30 change from Baseline)						
Entry Visit[b]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	0	0	0	0
	<reference range low	0	0	0	0	0
Any time post-Baseline[c,d]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	1 (25)	3 (19)	0	2 (17)	6 (16)
	<reference range low	0	1 (6)	0	0	1 (3)

		Ambrisentan Dose Group[a]				
		2.5 mg (N=4) n (%)	5 mg (N=16) n (%)	7.5 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=12) n (%)	Total (N=38) n (%)
Diastolic blood pressure mmHg (Reference range: ≤20 change from Baseline)						
Entry Visit[b]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	0	2 (33)	0	2 (5)
	<reference range low	0	0	1 (17)	0	1 (3)
Any time post-Baseline[c,d]	n	4	16	6	12	38
	>reference range high	0	1 (6)	3 (50)	2 (17)	6 (16)
	<reference range low	1 (25)	2 (13)	1 (17)	1 (8)	5 (13)

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.32, Table 3.33
a. Subjects were considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
b. Entry Visit was at entry to Study AMB114588
c. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
d. For 'Any time post-Baseline':
Subjects with both Normal and Low values were counted once under their worst case (Low).
Subjects with both Normal and High values were counted once under their worst case (High).
Subjects with both High and Low values were counted under both categories.

14.6. 理学的検査及び思春期の発育

理学的検査の各パラメータは、ベースライン時以降ほとんど変化しなかった又は改善がみられ、変化に明らかな傾向はみられなかった。また、内分泌学的パラメータを含む思春期の発育の評価項目のベースラインからの変化に明らかな傾向は認められなかった。

14.7. 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（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量を変更するまでの時間

6 例の被験者が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、PDE5 阻害薬）の投与量を変更した。このうちアンブリセンタンの投与量を変更した被験者は 2 例であった。1 例は投与量変更に至る有害事象を発現しなかったものの本継続試験（及びアンブリセンタンの投与）を中止し、もう 1 例はアンブリセンタンの用量を 5 mg から 10mg に増量した。

各用量群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との間に明らかな関係は認められなかった。投与量を変更するまでの時間の中央値は 468.5 日（範囲：354~1462 日）であった。

15. 有効性の結果

15.1. 副次評価項目

15.1.1. あらゆる原因による死亡

本継続試験中に臨床症状の悪化により死亡に至ったと報告された被験者は 5 例であり、AMB112529 試験でのアンブリセンタン投与開始から死亡までの時間の平均値及び中央値は 3 年以上であった（表 17）。

表 17　あらゆる原因による死亡までの時間（ITT 集団）

	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)
Time to death (days)					
n	0	3	1	1	5[b]
Mean (SD)	-	1092.7 (908.22)	2232.0	444.0	1190.8 (911.10)
Median	-	1293.0	2232.0	444.0	1293.0
Min to Max	-	101 to 1884	2232 to 2232	444 to 444	101 to 2232

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.1
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. One additional subject who died on Study Day 1885 was inadvertently not entered as a clinical worsening prior to site closure.

15.1.2.　6 ヵ月ごとに評価した 6MWD のベースラインからの変化量

本継続試験に参加した被験者では、ベースライン時の 6MWD の平均値（標準偏差）は 2.5 mg 群及び 5 mg 群の被験者で最も短かった（表 18）。本継続試験開始時には、ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）はすべての用量群を通して改善がみられ、2.5 mg 群でみられた改善（それぞれ 92.06 m、75.00 m）が最も大きかった。同程度のベースラインからの変化量の改善は、本継続試験開始から 6 ヵ月後でも認められた。7.5 mg 群を除き、6 ヵ月以降すべての来院時にベースラインからの変化量で改善がみられ、試験を継続した被験者で安定的又は継続的な改善が示された。本継続試験の最終評価時におけるベースラインからの改善率の平均値及び中央値はそれぞれ 14.248%及び 10.795%であった。

表 18　6MWD のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Walking Distance (m)	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					
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

Walking Distance (m)	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)
Month 12					
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.

本継続試験開始から 60 ヵ月後以降の被験者数は一部の用量群で少なく、6 年（72 ヵ月）後に評価が行われた被験者は 4 例であり、6.5 年後は 2 例、8 年後は 1 例に減少した。しかしながら、試験で最も長期間投与したこれらの被験者で継続してベースラインからの大幅な改善が認められ、6MWD の変化量は 130.0～235.5 m（ベースラインからの改善率は 26.75～56.00%）の範囲であった。

15.1.3. PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間

本 2.7.6.には総括報告書と同様に、継続試験開始後に発生した臨床的な増悪のみを記載した。被験者は PAH の臨床的な増悪とみなされた理由の複数に該当する可能性があったが、最初に発生した増悪の理由として最も多く報告されたのは、死亡及び PAH に関連する悪化であった（表 19）。

PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間は被験者間及び用量群間でばらつきがあり、5 mg 群及び 7.5 mg 群の被験者で長かった。Kaplan Meier 曲線による解析では、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。

表 19　PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間（ITT 集団）

	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)
Subjects with at least one criterion (n [%])[b]	2 (22)	5 (26)	3 (60)	1 (20)	11 (29)[c]
Reason for first clinical worsening of PAH					
Death (all cause) or placement on active list for lung transplant/atrial septostomy	0	3 (16)	1 (20)	1 (20)	5 (13)[c]
Hospitalisation for worsening of PAH	0	1 (5)	1 (20)	0	2 (5)
Addition of another targeted PAH therapeutic agents(s)	2 (22)	0	1 (20)	0	3 (8)
Change in dose of ambrisentan or other targeted PAH therapeutic agents	0	0	1 (20)	0	1 (3)
PAH related deterioration	1 (11)	2 (11)	0	1 (20)	4 (11)
Increase from Baseline in WHO functional class	0	1 (50)	0	1 (100)	2 (50)
Clinical signs or symptoms of right sided heart failure	1 (100)	1 (50)	0	1 (100)	3 (75)

	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)
Time to first clinical worsening (days) [b,d]					
n	2	5	3	1	11
Mean (SD)	315.5 (2.12)	896.2 (721.33)	1122.0 (704.09)	228.0	791.5 (650.07)
Median	315.5	868.0	909.0	228.0	549.0
Min to Max	314 to 317	101 to 1884	549 to 1908	228 to 228	101 to 1908

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.7, Table 2.8
ITT=Intention-to-Treat; Max=maximum; Min=minimum; PAH=pulmonary arterial hypertension; SD=standard deviation; WHO=World Health Organisation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. This table only shows events of worsening that occurred in Study AMB114588.
c. One additional subject who died was not entered as a clinical worsening prior to site closure.
d. Time to worsening was calculated from Study AMB112529 Baseline which was the last assessment recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529.

15.1.4. 他の PAH 治療薬を追加するまでの時間

全被験者の約 45%（17 例）が試験期間中に他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）を追加しており、追加した理由は 6 例が「臨床症状の悪化」、3 例が「治療の薬効が不十分」であった（表 20）。1 例の被験者は本継続試験中の異なる来院時に複数の新規治療薬が追加されたため、両方の理由で記録された。

表 20 他の PAH 治療薬を追加するまでの時間（ITT 集団）

Time to addition (days)[b]	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)
Due to deterioration of clinical condition					
n	1	2	1	2	6
Mean (SD)	510.0	697.5 (863.38)	909.0	345.5 (109.60)	584.2 (449.01)
Median	510.0	697.5	909.0	345.5	466.5
Min to Max	510 to 510	87 to 1308	909 to 909	268 to 423	87 to 1308
Due to lack of beneficial effect with previous therapy					
n	2	1	0	0	3
Mean (SD)	315.5 (2.12)	173.0	-	-	268.0 (82.29)
Median	315.5	173.0	-	-	314.0
Min to Max	314 to 317	173 to 173	-	-	173 to 317
Overall[c]					
n	5	8	2	2	17
Mean (SD)	802.8 (786.58)	466.4 (394.75)	1381.5 (668.22)	345.5 (109.60)	658.8 (595.03)
Median	314.0	396.5	1381.5	345.5	423.0
Min to Max	160 to 1882	87 to 1308	909 to 1854	268 to 423	87 to 1882

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.9
ITT=Intention-to-Treat; Min=minimum; Max=maximum; PAH=pulmonary arterial hypertension; PDE-5=phosphodiesterase type-5; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Time to addition of targeted PAH therapeutic agents was from Study AMB112529 Baseline which was the last value recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529. This table was only for addition of therapeutic agents in Study AMB114588.
c. Also includes PAH therapeutic agents (prostanoids, PDE-5 inhibitors) started for other reasons i.e. 'Other', 'Electively'.

15.1.5. 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

アンブリセンタン又は他の PAH 治療薬（プロスタノイド、PDE5 阻害薬）の投与量を変更するまでの時間は、約 12 週～5 年の範囲であった（表 21）。本継続試験開始時のアンブリ

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との間に明らかな関連はなかった。

表 21　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（ITT 集団）

Time to change (days)[b]	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)
n	2	3	1	2	8
Mean (SD)	645.0 (190.92)	1097.0 (922.77)	909.0	345.5 (109.60)	772.6 (595.60)
Median	645.0	1308.0	909.0	345.5	645.0
Min to Max	510 to 780	87 to 1896	909 to 909	268 to 423	87 to 1896

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.10
ITT=Intention-to-Treat; Min=minimum; Max=maximum; PAH=pulmonary arterial hypertension; SD=standard deviation.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Time to change in dose is from Study AMB112529 Baseline which is the last value recorded prior to start of study treatment in Study AMB112529. This table was only for dose changes in Study AMB114588.

15.1.6. WHO 機能分類

本継続試験に移行したすべての被験者では、ベースライン時の WHO 機能分類はクラス II 又は III であった。

本継続試験開始時には、多くの被験者で WHO 機能分類クラスがベースラインから変化なし又は改善しており、悪化したのは 2 例（1 例はクラス II からクラス III、もう 1 例はクラス II からクラス IV への変化）であった。悪化した 2 例中 1 例はクラス II からクラス III へ変化しており、本継続試験のすべての評価時点でクラス III であった。もう 1 例はクラス II からクラス IV へ変化したが、本被験者は先行試験である AMB112529 試験で発現した急性心不全のために継続試験を開始後、短期間で死亡した。最終評価時には、すべての被験者で WHO 機能分類クラスがベースラインから変化なし又は改善しており、そのうち 1 例はベースラインから 2 クラス以上改善していた（表 22）。

要約統計量の結果から、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。

表 22　WHO 機能分類クラスのベースラインからの変化（ITT 集団）

WHO Category	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9) n (%)	5 mg (N=19) n (%)	7.5 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=5) n (%)	Total (N=38) n (%)
Entry Visit[b]					
Change from Baseline[c]					
n	9	19	5	5	38
Improved	4 (44)	3 (16)	3 (60)	0	10 (26)
No change	5 (56)	14 (74)	2 (40)	5 (100)	26 (68)
Deteriorated	0	2 (11)	0	0	2 (5)

WHO Category	Ambrisentan Dose Group[a]				
	2.5 mg (N=9) n (%)	5 mg (N=19) n (%)	7.5 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=5) n (%)	Total (N=38) n (%)
Change categorisation[d]					
-2	0	0	0	0	0
-1	4 (44)	3 (16)	3 (60)	0	10 (26)
0	5 (56)	14 (74)	2 (40)	5 (100)	26 (68)
+1	0	1 (5)	0	0	1 (3)
+2	0	1 (5)	0	0	1 (3)
End of Study					
Change from Baseline[c]					
n	7	10	4	5	26
Improved	4 (57)	4 (40)	3 (75)	0	11 (42)
No change	3 (43)	6 (60)	1 (25)	5 (100)	15 (58)
Deteriorated	0	0	0	0	0
Change categorisation[d]					
-2	0	1 (10)	0	0	1 (4)
-1	4 (57)	3 (30)	3 (75)	0	10 (38)
0	3 (43)	6 (60)	1 (25)	5 (100)	15 (58)
+1	0	0	0	0	0
+2	0	0	0	0	0

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.14
ITT=Intention-to-Treat.
a. Subjects were considered as belonging to their treatment group at the start of Study AMB114588.
b. Entry Visit is at entry to Study AMB114588.
c. Baseline was the last value recorded prior to start of study treatment from Study AMB112529.
d. There were 4 grades of WHO FC based on symptom severity (Class I=none, Class IV=most severe). Grades mapped to numeric d. scale 1-4 (i.e., Class IV=4). Change categorisation (based on -2, -1, 0, +1, +2); No Change (0), Improved (-1, -2), Deterioration (+1, +2).

15.1.7. 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）

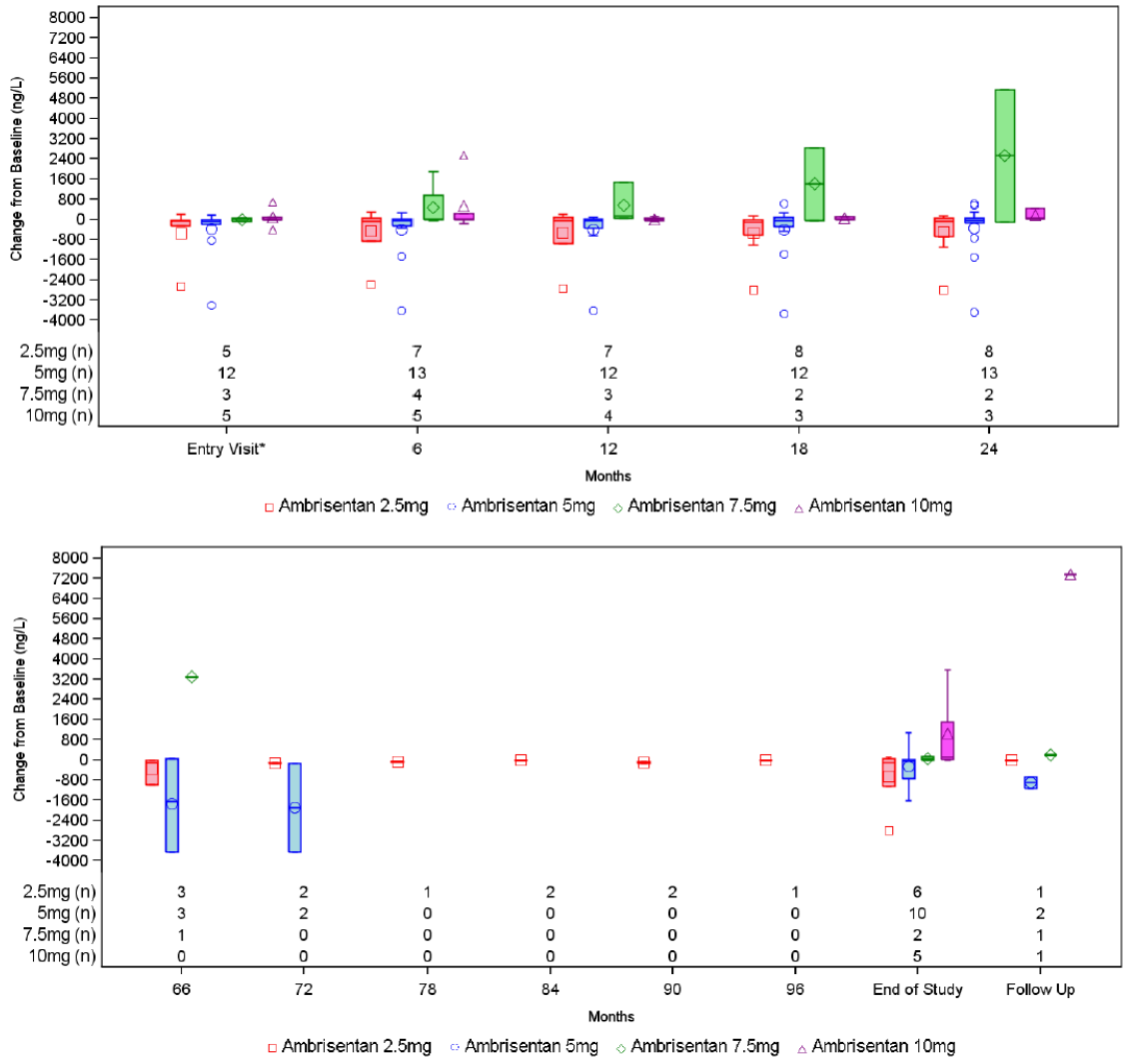
本継続試験に移行した被験者では、ベースライン時における NT-proBNP 濃度の幾何平均値に被験者間及び用量群間でばらつきが認められた（表 23）。本継続試験開始時においても、NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化のばらつきが認められた。最終評価時には、低用量群（2.5 mg 及び 5 mg）で NT-proBNP 濃度の変化率が低下を示していた（表 23）。

表 23 NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率（ITT 集団）

	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] (ng/L)					
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)[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)[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; ITT=Intention-to-Treat; 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.

最終評価時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量はばらつきが大きかったが、低用量群（2.5 mg 群及び 5 mg 群）で低下していた（図 4）。



Source: AMB114588 CSR (Interim) Figure 2.8
Note: Baseline is the last value recorded prior to start of study treatment from AMB112529.
Note: *Entry visit is at entry to AMB114588
Note: Subjects are considered as belonging to their treatment group at the start of study AMB114588
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 4　NT-proBNP 濃度のベースラインからの平均変化量の箱ひげ図
（投与 32～60 週時のデータは除く）（ITT 集団）

15.2. 探索的評価項目

15.2.1. 心エコー検査による主な予後因子

心エコー検査による評価では、本継続試験に移行した被験者の 84%（31 例）はベースライン時に心膜液貯留が認められず、その割合はアンブリセンタンの各投与群間で同程度であった。ベースラインの RAP、TAPSE、収縮期左室扁平指数、拡張期左室扁平指数、三尖弁逆流ジェット速度及び右室圧の平均値（標準偏差）は、それぞれ 8.9 (4.83) mmHg、1.81 (0.441) cm、1.502 (0.7052)、1.265 (0.3348)、3.508 (1.5338) m/s 及び 71.0 (26.69) mmHg であった。

本継続試験開始時には、36 例中 31 例（86%）は心膜液貯留の状態に変化は認められず、2 例（2.5 mg 群及び 7.5 mg 群各 1 例）が悪化し、3 例（2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群各 1 例）が改善した。右室圧の平均値は全体及び主に高用量群の被験者で低下が認められた（表 24）のを除き、その他のパラメータでは本継続試験開始時にベースラインからの平均変化量は小さかった。

最終評価時には、24 例中 21 例（88%）に心膜液貯留に変化は認められず、3 例（2.5 mg 群 2 例、5 mg 群 1 例）が改善した。右室圧を除くすべてのパラメータではベースラインからの平均変化量にばらつきが大きく、用量相関性はなかった。右室圧はほとんどの用量群でより大きな平均値の低下が認められた（表 24）。しかしながら、この所見は、測定値の範囲が最も大きかった 5 mg 群の被験者では明らかではなかった。

表 24　右室圧（mmHg）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	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	15	4	3	31
Mean (SD)	68.8 (22.55)	68.3 (29.62)	80.0 (23.51)	79.3 (36.53)	71.0 (26.69)
Median	66.0	63.0	81.5	81.0	66.0
Min to Max	35 to 100	33 to 140	55 to 102	42 to 115	33 to 140
Change from B/L[b] at Entry Visit[c]					
n	8	15	4	3	30
Mean (SD)	0.3 (16.93)	-1.0 (19.29)	-11.3 (28.96)	-6.0 (1.73)	-2.5 (18.73)
Median	-2.0	-6.0	-6.0	-5.0	-5.0
Min to Max	-17 to 37	-26 to 34	-50 to 17	-8 to -5	-50 to 37
Change from B/L[b] at End of Study					
n	5	8	3	3	19
Mean (SD)	-15.0 (9.75)	2.5 (29.18)	-18.7 (30.02)	-6.0 (8.89)	-6.8 (23.28)
Median	-18.0	4.5	-20.0	-3.0	-5.0
Min to Max	-26 to 0	-52 to 54	-48 to 12	-16 to 1	-52 to 54

Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 2.17, Table 2.18
B/L=Baseline; ITT=Intention-to-Treat; 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.

15.3. その他の評価項目

15.3.1. 心肺血行動態

右心カテーテル検査を受けた少数例のサブグループに対して、追加の心肺血行動態データを収集した。ベースライン後にデータが入手できた被験者は 7 例（2.5 mg 群 3 例、5 mg 群 4 例）であり、このうち 5 mg 群の 1 例は比較対象となるベースライン評価が行われなかった。継続試験移行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）のみであった。

15.4. ヘルスアウトカムズ

15.4.1. SF-10 健康調査票を用いた被験者の概括評価

本継続試験に移行した被験者では、ベースライン時に身体機能要約スコアの平均値が 2.5 mg 群で高用量群と比較して数値的に高かったものの、心理社会的要約スコアの平均値は全用量群で同程度であった。これら 2 つの尺度の平均スコアは、本継続試験開始時及び試験期間を通じて安定していた。

15.4.2. PAH の症状による学校の欠席日数

ベースラインでは、本継続試験に移行した被験者の 13%が過去 1 ヵ月以内に PAH の症状によって学校を 1 日以上欠席していた。登校予定日のうち、PAH の症状により欠席した日数は全体で 540 日中 58 日（11%）であった。

本継続試験開始時には、過去 1 ヵ月以内に PAH の症状によって 1 日以上学校を欠席した被験者の割合は、ベースラインよりもわずかに高く（17%）、欠席日の割合は低かった［626 日中 31 日（5%）］。

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。

16. 結論

- データカットオフ日までの投与期間が最長 8 年の 38 例の被験者における長期投与データから、アンブリセンタンのおおむね良好な忍容性が確認され、理学的検査及び思春期の発育を含め新たな安全性の懸念は認められなかった。
- いずれの用量群（2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg）においても、アンブリセンタンを長期投与した際の忍容性及び臨床的有用性が認められ、投与量は大半の被験者で試験期間を通して一定であった。データカットオフ日までに本継続試験を完了又は中止した被験者におけるアンブリセンタンの投与期間は、最短で 100 日、最長で 6 年超であった。
- 全体で多く発現した有害事象は上気道感染、上咽頭炎及び頭痛であり、治験責任（分担）医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象では頭痛の発現割合が最も高かっ

た。重篤な有害事象（死亡 6 件を含む）が 38 件発現したが、いずれもアンブリセンタンと因果関係なしと判断された。

- 死亡した 6 例の被験者（アンブリセンタン投与終了後に死亡した被験者を含む）は、いずれも小児 PAH による既知の特性や病状の進行に関連した事象により死亡した。アンブリセンタンの投与開始から死亡までの期間の平均値は 3 年超であった。
- 4 例の被験者で肝機能検査値異常が有害事象と判断された。このうち重篤な有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件であり、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。この他に 4 例で、総ビリルビン又は 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いずれも有害事象と判断されず、1 例を除きベースラインの測定値が基準範囲又は臨床的に重要となる可能性のある基準の閾値を上回っていた。
- クレアチニンの平均値は、本継続試験開始時にベースラインからわずかに上昇し、開始時以降の評価時点においても更に上昇を続けた。これに伴い、eGFR の平均値は最終評価時にわずかに低下した。この他の腎機能検査項目に顕著な変化はみられなかった。腎機能検査項目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。腎臓関連の有害事象が 2 例に発現したが、特定の傾向は認められなかった。したがって腎機能検査項目の変化に臨床的な関連性はないと考えられた。
- 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平均値は、ベースラインからわずかに低下した。ベースライン後のいずれかの評価時点で、約 10%の被験者でヘモグロ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。最も多く報告された注目すべき有害事象は貧血であり（6 例、11 件）、その大半が回復し、試験中止又は治験薬投与中止に至った事象はなかった。
- データカットオフ日までに、38 例中 11 例（被験者の約 3 分の 1）に PAH の臨床的な増悪（死亡を含む）が報告された。PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間は被験者間及び用量群間でばらつきがあり、約 100 日から 5 年超の範囲であった。
- 38 例中 17 例（被験者の約半数）で、何らかの理由によりアンブリセンタンとは別に他の PAH 治療薬を追加する必要があった。このうち 8 例の被験者は、「臨床症状の悪化」又は「治療の薬効が不十分」との理由により他の PAH 治療薬を追加した。
- 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、38 例中 8 例（被験者の約 5 分の 1）で認められた。投与量を変更するまでの時間（約 12 週～5 年超）とアンブリセンタンの投与量との間に明らかな関連はなかった。
- 本継続試験開始時に 6MWD 及び WHO 機能分類の変化による運動耐容能及び症状の改善が示されており、その改善は本継続試験期間にわたって継続して認められた。
- NT-proBNP 濃度は本継続試験期間を通してばらついており、最終評価時にベースラインからのわずかな低下が認められた。
- SF-10 健康調査票による身体機能要約スコア及び心理社会的要約のベースラインからの変化量は、本継続試験期間を通してほぼ安定していた。

- 本継続試験のデータカットオフ日までのデータから、8 歳以上 18 歳未満の PAH 患者に対するアンブリセンタンのベネフィット及びリスクは、成人 PAH 患者と同様であると考えられた。

17. 報告書の日付

20[redacted] 年 [redacted] 月（20[redacted] 年 [redacted] 月改訂）

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
有害事象発現例数 ANY EVENT	4 (100.0%)	13 (81.3%)	6 (100.0%)	11 (91.7%)	34 (89.5%)	1 (25.0%)	5 (31.3%)	3 (50.0%)	6 (50.0%)	15 (39.5%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	3 (75.0%)	8 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (66.7%)	23 (60.5%)	1 (25.0%)	1 (6.3%)	0	2 (16.7%)	4 (10.5%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	2 (50.0%)	3 (18.8%)	3 (50.0%)	2 (16.7%)	10 (26.3%)	0	0	0	0	0
上咽頭炎 Nasopharyngitis	0	5 (31.3%)	1 (16.7%)	3 (25.0%)	9 (23.7%)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
咽頭炎 Pharyngitis	1 (25.0%)	3 (18.8%)	0	2 (16.7%)	6 (15.8%)	0	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (25.0%)	2 (12.5%)	0	2 (16.7%)	5 (13.2%)	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)
インフルエンザ Influenza	0	3 (18.8%)	1 (16.7%)	1 (8.3%)	5 (13.2%)	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	1 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	2 (12.5%)	0	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
麦粒腫 Hordeolum	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	0	2 (12.5%)	0	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
中耳炎 Otitis media	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
慢性中耳炎 Otitis media chronic	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	0	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	0	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	0	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)
扁桃炎 Tonsillitis	0	0	0	2 (16.7%)	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
虫垂炎 Appendicitis	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
耳感染 Ear infection	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
精巣上体炎 Epididymitis	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
鼓膜炎 Myringitis	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
急性中耳炎 Otitis media acute	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
歯周炎 Periodontitis	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
足部白癬 Tinea pedis	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
気管気管支炎 Tracheobronchitis	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	2 (50.0%)	5 (31.3%)	4 (66.7%)	5 (41.7%)	16 (42.1%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)
発熱 Pyrexia	0	2 (12.5%)	2 (33.3%)	2 (16.7%)	6 (15.8%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	2 (12.5%)	0	1 (8.3%)	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
胸痛 Chest pain	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
疲労 Fatigue	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)
穿刺部位疼痛 Puncture site pain	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
無力症 Asthenia	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位分泌物 Catheter site discharge	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛 Catheter site pain	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
悪寒 Chills	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
医療機器関連合併症 Complication associated with device	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
限局性浮腫 Localised oedema	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
倦怠感 Malaise	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (25.0%)	6 (37.5%)	4 (66.7%)	4 (33.3%)	15 (39.5%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	3 (18.8%)	1 (16.7%)	1 (8.3%)	5 (13.2%)	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	1 (6.3%)	2 (33.3%)	1 (8.3%)	4 (10.5%)	0	0	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症 Pulmonary arterial hypertension	0	0	1 (16.7%)	3 (25.0%)	4 (10.5%)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	2 (12.5%)	0	1 (8.3%)	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (25.0%)	1 (6.3%)	0	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
アデノイド肥大 Adenoidal hypertrophy	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
喘息 Asthma	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
咳嗽 Cough	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
過換気 Hyperventilation	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
低酸素症 Hypoxia	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
鼻の炎症 Nasal inflammation	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
鼻閉塞 Nasal obstruction	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
胸膜炎 Pleurisy	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
呼吸障害 Respiratory disorder	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
呼吸器症状 Respiratory symptom	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
扁桃肥大 Tonsillar hypertrophy	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	2 (50.0%)	6 (37.5%)	3 (50.0%)	3 (25.0%)	14 (36.8%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
悪心 Nausea	0	2 (12.5%)	2 (33.3%)	1 (8.3%)	5 (13.2%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
嘔吐 Vomiting	1 (25.0%)	2 (12.5%)	1 (16.7%)	0	4 (10.5%)	0	0	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	0	1 (6.3%)	0	2 (16.7%)	3 (7.9%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
便秘 Constipation	1 (25.0%)	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
下痢 Diarrhoea	0	1 (6.3%)	2 (33.3%)	0	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	1 (6.3%)	0	2 (16.7%)	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	0	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
腹部膨満 Abdominal distension	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
腹水 Ascites	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
口内乾燥 Dry mouth	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
胃炎 Gastritis	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
歯の障害 Tooth disorder	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	1 (25.0%)	6 (37.5%)	3 (50.0%)	3 (25.0%)	13 (34.2%)	0	2 (12.5%)	2 (33.3%)	0	4 (10.5%)
頭痛 Headache	0	3 (18.8%)	2 (33.3%)	2 (16.7%)	7 (18.4%)	0	1 (6.3%)	2 (33.3%)	0	3 (7.9%)
浮動性めまい Dizziness	0	0	2 (33.3%)	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
顔面麻痺 Facial paralysis	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
嗜眠 Lethargy	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
片頭痛 Migraine	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
小発作てんかん Petit mal epilepsy	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態 Presyncope	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)
痙攣発作 Seizure	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
傾眠 Somnolence	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
会話障害 Speech disorder	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
失神 Syncope	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)
遅発性ジスキネジア Tardive dyskinesia	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	6 (37.5%)	1 (16.7%)	4 (33.3%)	11 (28.9%)	0	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
貧血 Anaemia	0	2 (12.5%)	0	4 (33.3%)	6 (15.8%)	0	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	0	3 (18.8%)	0	0	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
リンパ組織過形成 Lymphoid tissue hyperplasia	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
好中球減少症 Neutropenia	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	1 (25.0%)	5 (31.3%)	3 (50.0%)	2 (16.7%)	11 (28.9%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)
急性心不全 Cardiac failure acute	0	2 (12.5%)	0	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
動悸 Palpitations	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
急性右室不全 Acute right ventricular failure	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
完全房室ブロック Atrioventricular block complete	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)
伝導障害 Conduction disorder	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
肺動脈弁狭窄 Pulmonary valve stenosis	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
右室不全 Right ventricular failure	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
移動性ペースメーカー Wandering pacemaker	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (25.0%)	4 (25.0%)	3 (50.0%)	3 (25.0%)	11 (28.9%)	0	1 (6.3%)	2 (33.3%)	1 (8.3%)	4 (10.5%)

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
接触皮膚炎 Dermatitis contact	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	1 (8.3%)	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
紅斑 Erythema	1 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	3 (7.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
発疹 Rash	0	1 (6.3%)	2 (33.3%)	0	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)
そう痒症 Pruritus	0	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
脱毛症 Alopecia	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
血管浮腫 Angioedema	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹 Eczema asteatotic	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
硬化性苔癬 Lichen sclerosus	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
蕁麻疹 Urticaria	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	5 (31.3%)	3 (50.0%)	2 (16.7%)	10 (26.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
顎痛 Pain in jaw	0	2 (12.5%)	2 (33.3%)	0	4 (10.5%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
背部痛 Back pain	0	1 (6.3%)	2 (33.3%)	0	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	0	0	2 (33.3%)	1 (8.3%)	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
骨嚢腫 Bone cyst	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
尾骨痛 Coccydynia	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
瘻孔 Fistula	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
側弯症 Scoliosis	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (16.7%)	3 (25.0%)	6 (15.8%)	1 (25.0%)	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	3 (7.9%)
乗物酔い Motion sickness	0	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)
回転性めまい Vertigo	0	0	0	2 (16.7%)	2 (5.3%)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
伝音難聴 Conductive deafness	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
難聴 Deafness	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)
耳閉 Ear congestion	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
耳出血 Ear haemorrhage	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
耳管機能障害 Eustachian tube dysfunction	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	0	2 (12.5%)	3 (50.0%)	1 (8.3%)	6 (15.8%)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	1 (6.3%)	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
乱視 Astigmatism	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
白内障 Cataract	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
眼痛 Eye pain	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
眼部腫脹 Eye swelling	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
斜視 Strabismus	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
視力障害 Visual impairment	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	1 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (16.7%)	3 (25.0%)	6 (15.8%)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
動物咬傷 Animal bite	0	0	0	2 (16.7%)	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
耳部処置合併症 Ear procedural complication	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
歯肉損傷 Gingival injury	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
手骨折 Hand fracture	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
上肢骨折 Upper limb fracture	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	1 (25.0%)	4 (25.0%)	0	1 (8.3%)	6 (15.8%)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 Aspartate aminotransferase abnormal	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加 Blood parathyroid hormone increased	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
拡張期血圧低下 Blood pressure diastolic decreased	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
体重減少 Weight decreased	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	0	2 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (8.3%)	4 (10.5%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
食欲減退 Decreased appetite	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
発育不全 Failure to thrive	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
１型糖尿病 Type 1 diabetes mellitus	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	2 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (8.3%)	4 (10.5%)	0	0	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	2 (12.5%)	0	1 (8.3%)	3 (7.9%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
勃起増強 Erection increased	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	1 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (16.7%)	1 (8.3%)	4 (10.5%)	0	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	2 (5.3%)
ほてり Hot flush	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)
潮紅 Flushing	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
充血 Hyperaemia	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
低血圧 Hypotension	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	2 (12.5%)	1 (16.7%)	0	3 (7.9%)	0	0	0	0	0
不眠症 Insomnia	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
異常行動 Abnormal behaviour	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
自動症 Automatism	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
幻覚 Hallucination	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
パニック発作 Panic attack	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
製品の問題 Product issues	1 (25.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
医療機器破損 Device breakage	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
医療機器リーク Device leakage	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	2 (12.5%)	0	0	2 (5.3%)	0	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
自己免疫性リンパ増殖症候群 Autoimmune lymphoproliferative syndrome	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

表 AMB114588-1 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象 (AMB114588試験)

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)	2.5mg Ambrisentan (N=4)	5mg Ambrisentan (N=16)	7.5mg Ambrisentan (N=6)	10mg Ambrisentan (N=12)	Total (N=38)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
肝腫大 Hepatomegaly	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
ワクチンアレルギー Allergy to vaccine	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
治療手技 Therapeutic procedure	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: AMB114588 CSR (Interim) Table 3.2, Table 3.7
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Note:
Adverse events that started on or after the first dose of treatment in Study AMB112529 and continued into Study AMB114588 or started on or after the first date of Study AMB114588 were collected.
Subjects are considered as belonging to the treatment group according to the highest dose received.
Population: Safety
amb114588_table_ae.sas 1.904.450.040

AMB112565

AMB112565 試験

1. 治験の標題

AMBITION: A Randomized, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension

2. 報告書番号

2014N193963_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、14 ヵ国（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、オランダ、スペイン、スウェーデン、英国及び米国）の 120 施設で実施した。

4. 公表文献

Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):834-44.

5. 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2010 年 10 月 18 日
最後の被験者の最後の来院日：2014 年 7 月 31 日

6. 開発のフェーズ

III/IV

7. 目的

主要目的

肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象に 2 つの治療方法、すなわち第一選択としての併用療法（アンブリセンタン＋タダラフィル）と単独療法（アンブリセンタン又はタダラフィル）を比較することであり、臨床的治療失敗のイベントを初めて発現するまでの時間により評価する。

副次目的

PAH 患者に第一選択としての併用療法又は単独療法を開始した後の、PAH に関する他の臨床評価項目の変化を比較する。

その他の目的

第一選択としての併用療法の安全性及び忍容性を単独療法と比較する。

探索的目的

PAH 患者の運動耐容能に対するアンブリセンタン血漿中濃度のピーク値とトラフ値の影響を評価する。

8. 治験方法

本試験は無作為化、二重盲検、event-driven の第 III/IV 相試験であった。組入れ例数及び試験期間はイベントの発現率に依存した。適格性基準に合致したすべての被験者は 24 週間以上の治療を受けることとした。スクリーニング及び無作為化時の評価を受けた後、被験者は投与 4、8、16、24 週時、その後は 12 週間ごとに有効性及び安全性の評価を受けた。また、被験者は 1 ヵ月ごとに臨床検査による安全性の評価を受けた。

適格な被験者を PAH の分類（特発性 PAH／遺伝性 PAH、非特発性 PAH）及び WHO 機能分類（クラス II、クラス III）により層別し、無作為化した。

被験者は併用療法群（アンブリセンタン＋タダラフィル）、アンブリセンタン単独療法群又はタダラフィル単独療法群のいずれかに 2：1：1 の比で層別割り付けされた（図 1）。盲検性を保つために、被験者に適宜プラセボを投与した。

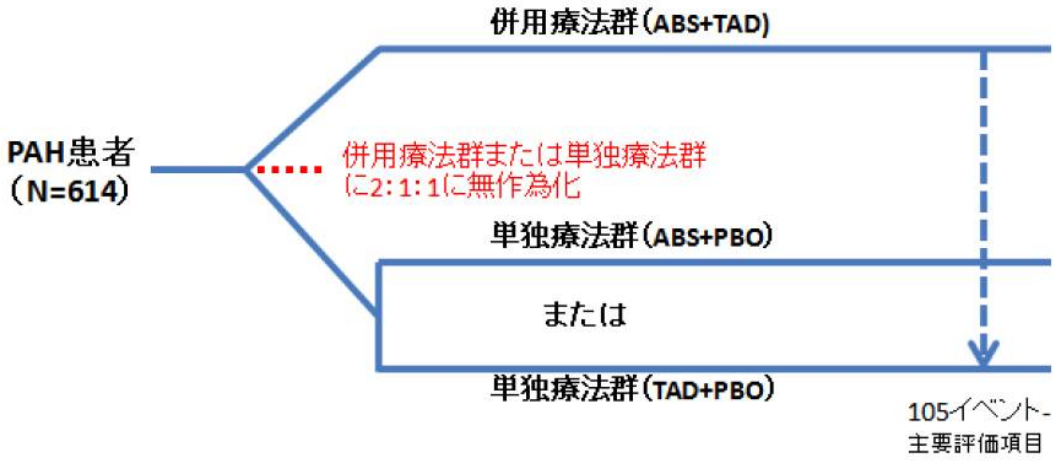


図 1　治験デザイン

治験薬の目標用量はアンブリセンタンが 10 mg 1 日 1 回、タダラフィルが 40 mg 1 日 1 回とした。開始用量はタダラフィルで 20 mg、アンブリセンタンで 5 mg とし、忍容性に問題がない場合、タダラフィルは 4 週間投与後に 20 mg から 40 mg に、アンブリセンタンは 8 週間投与後に 5 mg から 10 mg に増量した。

独立データモニタリング委員会（IDMC）が被験者の安全性と健康状態をモニターし、集積データを定期的にレビューした。IDMC は事前に規定した基準に基づき、試験の継続又は早期中止を勧告した。

臨床評価判定委員会（CEC）が試験中に報告された主要及びその後の臨床的治療失敗のイベントについて判定を行った。CEC のメンバーは治療の内容及び治験責任（分担）医師に対して盲検下にあった。

外部の Scientific Steering Committee の勧告により 20[redacted] 年後半に[redacted]（[redacted]）し、[redacted]／[redacted]した。[redacted]では、[redacted]による PAH（[redacted]）の[redacted]ため、[redacted]した。また、[redacted]（[redacted]）の[redacted]するため、[redacted]とした。[redacted]で[redacted]ことから、[redacted]ために、[redacted]は[redacted]こととした。

mITT 集団において 105 例の被験者に初回イベントが発現するためには、520 例の被験者［併用療法群 260 例、単独療法群 260 例（アンブリセンタン群 130 例、タダラフィル群 130 例）］を確保する必要があり、そのためには 614 例の組入れが必要と推定された。

mITT 集団で 105 件の臨床的治療失敗のイベント（主要評価項目）が判定された時点で、すべての被験者に 28 日以内に最終評価来院（FAV）又は 24 週時来院のいずれか遅い方の来院をするように通知した。1 回目のデータベース固定（最後の被験者の FAV よりも後）までの間、被験者には盲検下で治験薬を投与した。その後 4 週間以内に試験終了（EoS）のため来院した。FAV 後に発現したイベントは主要評価項目の解析には用いなかったが、様々な感度分析では用いた。EoS 来院時に被験者の盲検を解除し、治験責任（分担）医師の判断による治療を行った。治験薬の最終投与から 30 日後に電話連絡により安全性の追跡調査を行った。その後データクリーニングを行い、2 回目の（最終）データベース固定を行った。

9. 診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

PAH と確定診断され、スクリーニング前に実施した右心カテーテル検査による平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上、肺血管抵抗（PVR）が 300 dyne·sec/cm^5 以上、肺動脈楔入圧（PCWP）又は左室拡張末期圧（LVEDP）が 12 mmHg 以下（PVR が 300 dyne·sec/cm^5 以上 500 dyne·sec/cm^5 未満の場合）又は PCWP 又は LVEDP が 15 mmHg 以下（PVR が 500 dyne·sec/cm^5 以上の場合）の患者。被験者は下記の左室疾患／機能障害のリスクファクターのうち 3 つ以上を有してはならないものとした。

i. BMI が 30 kg/m^2 以上
ii. 本態性高血圧の既往
iii. 糖尿病（タイプを問わない）
iv. 下記のいずれかの重症の冠動脈疾患の既往
    - 心筋梗塞の既往
    - 経皮的インターベンションの既往
    - 侵襲的血管造影又は CT 血管造影による冠動脈疾患の血管造影所見（1 つ以上の血管で 50%超の狭窄）
    - 負荷試験後の画像検査で陽性（薬物による負荷又はトレッドミルによる運動負荷）
    - 冠動脈手術の既往
    - 慢性安定狭心症

WHO 機能分類クラスが II 又は III と判定されている患者。

肺換気血流スキャンで陰性であること。肺換気血流スキャンの結果が明確でない場合、スクリーニング前の肺動脈造影により慢性血栓塞栓性肺高血圧症を否定することが文書化されていること。

スクリーニング時の 6 分間歩行距離（6MWD）が 125 m 以上 500 m 以下であり、スクリーニング時とベースライン時の 6MWD の差が 10%を超えない被験者。

主な除外基準

スクリーニング来院日前に 14 日以上にわたる継続的な PAH 治療［プロスタノイド、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）、ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬］を受けたことがある患者。PAH 治療が 14 日未満の場合は、スクリーニング来院日前 7 日以内に PAH 治療を受けていない患者。

ERA（ボセンタン又は sitaxentan）、又は PDE5 阻害薬（シルデナフィル）の投与を受けたことがあり、肝機能異常以外の忍容性の問題で投与を中止したことがある患者。

10. 治療及び投与

治験薬はアンブリセンタン 5 mg 錠又はマッチングプラセボ、タダラフィル 20 mg 錠又はマッチングプラセボとした。治験責任（分担）医師は、併用療法群、アンブリセンタン単独療法群及びタダラフィル単独療法群に無作為化された被験者に、それぞれ以下の通り治験薬を投与した。

- 併用療法群：
  - アンブリセンタン 5 mg を 1 錠とアンブリセンタンのプラセボ 1 錠を最初の 8 週間、忍容性が良好であれば、その後アンブリセンタン 5 mg を 2 錠（10 mg 1 日 1 回）
  - タダラフィル 20 mg を 1 錠とタダラフィルのプラセボ 1 錠を最初の 4 週間、その後タダラフィル 20 mg を 2 錠（40 mg 1 日 1 回）
  - 軽～中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：>30 mL/min 及び <80 mL/min）を有する被験者は、投与 4 週の来院時に忍容性を慎重に評価し、リスクとベネフィットを考慮した上で、タダラフィル 20 mg 1 日 1 回で継続するか、40 mg 1 日 1 回に増量するかを治験責任（分担）医師が判断する
- アンブリセンタン単独療法群：以下の両方を投与する
  - アンブリセンタン 5 mg を 1 錠とアンブリセンタンのプラセボ 1 錠を最初の 8 週間、忍容性が良好であれば、その後アンブリセンタン 5 mg を 2 錠（10 mg 1 日 1 回）
  - タダラフィルのプラセボ 2 錠
- タダラフィル単独療法群：以下の両方を投与する
  - タダラフィル 20 mg を 1 錠とタダラフィルのプラセボ 1 錠を最初の 4 週間、その後タダラフィル 20 mg を 2 錠（40 mg 1 日 1 回）
  - アンブリセンタンのプラセボ 2 錠
  - 軽～中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：>30 mL/min 及び <80 mL/min）を有する被験者は、投与 4 週の来院時に忍容性を慎重に評価し、リス

ク・ベネフィットを考慮した上で、タダラフィル 20 mg 1 日 1 回で継続するか 40 mg 1 日 1 回に増量するかを治験責任（分担）医師が判断する

治験責任（分担）医師は臨床的治療失敗のイベントと判断した後（CEC の判定を待つ必要はなく）、適切な場合に被験者に盲検下併用療法及び／又は現行の治療に追加して非経口プロスタノイド（吸入剤）投与することを要請することができた。前者の場合、単独療法群に無作為化された被験者は併用療法を受けていることを確実にするため、もう一方の薬剤を追加した。

注意：これらの介入はオプションであり、治験責任（分担）医師は必ずしもいずれかを選択する必要はなかった。盲検下併用療法の要請及び非経口プロスタノイドの投与開始は、いずれも臨床的治療失敗のイベントの発現後のみ実施できたが、同時に開始することはできなかった。

11. 評価基準

試験の目的	関連する評価項目	評価項目の定義及び詳細
主要目的： PAH 患者に対する 2 つの治療方法［第一選択としての併用療法（アンブリセンタン 10 mg 1 日 1 回+タダラフィル 40 mg 1 日 1 回）と単独療法（アンブリセンタン 10 mg 1 日 1 回又はタダラフィル 40 mg 1 日 1 回）］を比較する	最初の臨床的治療失敗のイベントまでの時間	無作為化から、以下の臨床的治療失敗のイベントのいずれかが最初に発現するまでの時間： ・ 死亡（すべての死因による） ・ PAH 増悪による入院（と判定） 　・ PAH 増悪による入院 　・ 肺又は心肺移植 　・ 心房中隔裂開術 　・ 非経口プロスタノイドの開始 ・ 疾患進行（と判定） 　・ ベースライン後の 2 回連続した来院（間隔 14 日以上）で 6MWD がベースラインから 15%を超えて減少し、WHO 機能分類クラス III 又は IV の症状を有する ・ 長期臨床反応が不十分（と判定、以下すべての基準に合致することが必要） 　・ 無作為化された治療を 1 回以上受け、6 ヵ月以上試験に参加 　・ ベースライン後 14 日以上間隔をあけた、2 回連続した来院で 6MWD がベースラインから減少 　・ 6 ヵ月以上の間隔をあけた 2 回の来院で WHO 機能分類がクラス III であると評価

試験の目的	関連する評価項目	評価項目の定義及び詳細
副次目的： PAH 患者における第一選択としての併用療法又は単独療法を開始した後の、PAH に関する他の評価項目の変化について比較する	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）	投与 24 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
	投与 24 週時に十分な臨床反応を示した被験者の割合	・ 6MWD がベースラインから 10%改善 及び
		・ WHO 機能分類がクラス I 又は II に改善又は維持されている 及び
		・ 投与 24 週時までに臨床的な増悪[1]のイベントが発現していない
	6MWD	投与 24 週時における 6MWD[2] のベースラインからの変化量
	WHO 機能分類	投与 24 週時における WHO 機能分類のベースラインからの変化
	ボルグ呼吸困難指数（BDI）	投与 24 週時における運動直後の BDI のベースラインからの変化
探索的目的： PAH 患者におけるアンブリセンタン血漿中濃度のピーク時及びトラフ時の運動耐容能に対する影響を評価する	6MWD のピーク・トラフ評価	・ 投与 16 週後のプラセボで調整した 6MWD のベースラインからの平均変化量 ・ 投与 16 週時のトラフ時のプラセボで調整した 6MWD のベースラインからの平均変化量に対する投与 16 週時のピーク時のプラセボで調整した 6MWD のベースラインからの平均変化量の比 ・ Hinkley's 法を用いた上記の中間推定値
安全性及び忍容性	安全性の評価項目は有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、臨床検査とした	
ヘルスアウトカムズ	投与 24 週までの生活の質（QOL）のベースラインからの変化：健康関連 QOL 及び QOL は、Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review（CAMPHOR）及び MOS Short Form 36 Health Survey（SF-36 健康調査票）を用いて評価した。	

1. 死亡、PAH による入院及び疾患進行を臨床的な増悪イベントとした。
2. 無作為化時に測定した 2 回の 6MWD の平均値をベースライン値とした。

12. 統計手法

本試験は event-driven 試験であり、併用療法群と単独療法併合群の比較に対して約 97%、併用療法群と各単独療法群（アンブリセンタン又はタダラフィル単独）の比較に対して約 85%の検出力を持たせるために、mITT 集団で臨床的治療失敗のイベントを発現した被験者が 105 例必要であった。3 つの比較それぞれに対して第 1 種の過誤（α）は 5%（両側）とした。

解析対象集団	定義
ITT (Intent-to-Treat)	無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者
mITT (Modified Intent-to-Treat)	無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者で、治験実施計画書第 02 版で改訂された PAH の診断と分類の適格性基準に合致した被験者
Non-mITT	無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者で、治験実施計画書第 02 版で改訂された PAH の診断と分類の適格性基準に合致しなかった被験者

主要解析には、無作為化から FAV までの間に mITT 集団で判定されたすべてのイベントを含めた（1 回目のデータベース固定）。FAV を行った被験者のうちイベントが発現していない、又は FAV 後にイベントが発現した被験者は個々の FAV で打切りとした。早期中止し、FAV を行わず、イベントの発現もなかった被験者は EoS 来院時で打切りとした（被験者の EoS 来院が最後の被験者の FAV よりも前の場合）。FAV を行わなかった被験者で、最後の被験者の FAV よりも後にイベントが発現した場合、最後の被験者の FAV 時点で打切りとし、イベントは EoS の解析に含めた。FAV を行わなかった被験者で、最後の被験者の FAV 以前にイベントが発現した場合は、主要解析に含めた。主要解析に含まれなかった最初のイベントは、すべて EoS の解析に含めた。

主要解析では、2 件以上のイベントを発現した被験者では、各被験者で最初に発現したイベントを用いた。この場合、イベント別の解析には、すべてのイベントを別々に集計した。

関心のある主要な比較は、各被験者の FAV までの間に発現した最初の臨床的治療失敗のイベントまでの時間の併用療法群（アンブリセンタン＋タダラフィル）と単独療法併合群（アンブリセンタン＋プラセボ、又はタダラフィル＋プラセボ）のハザード比であった。この比較では mITT 集団を用いた。比較は有意水準両側 5%で行った。

副次評価項目の解析では階層的な step-down 法を用い、事前に規定した順序で解析を行うこととした。各評価項目では、併用療法群と単独療法併合群との比較が統計学的に有意（有意水準両側 5%）であった場合に、その評価項目に対して併用療法群と各単独療法群の比較を行うこととした。

事前に定義した解析対象集団における解析には、本試験で無作為化されたすべての被験者を含めた。主要解析では層別 log-rank 検定及び Cox 比例ハザード回帰モデルを用いた。イベントまでの時間の評価項目では、追跡不能の被験者は各自の試験最終日で打切りとした。その他の評価項目では、感度分析として複数の欠測値補完の解析手法を適用した。それらの方法は反復測定混合効果モデル、Worst Rank Score Analysis、WOCF 又は LOCF であった。

QOL は SF-36 健康調査票と CAMPHOR 調査票を用いて評価し、各スコア及び投与 24 週時におけるベースラインからの平均変化量を評価時点ごと、投与群ごとに要約した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 解析対象集団

合計 610 例が無作為化され、605 例が治験薬を 1 回以上投与された。この 605 例の被験者を ITT 集団とした。このうち、治験実施計画書第 2 版で改訂された PAH の診断と分類の適格性基準に合致した mITT 集団は 500 例であり、合致しなかった non-mITT 集団は 105 例であった。

表 1　解析対象集団（無作為化された被験者）

Population	Randomized Treatment									
	Combination Therapy (N=306)		Monotherapy Pooled (N=304)		Ambrisentan Monotherapy (N=152)		Tadalafil Monotherapy (N=152)		Total (N=610)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized subjects who did not receive one dose of IP	4/306	(1)	1/304	(<1)	0	-	1/152	(<1)	5/610	(<1)
ITT population[a]	302/306	(99)	303/304	(100)	152/152	(100)	151/152	(99)	605/610	(99)
	N=302		**N=303**		**N=152**		**N=151**		**N=605**	
mITT population[b]	253/302	(84)	247/303	(82)	126/152	(83)	121/151	(80)	500/605	(83)
	N=253		**N=247**		**N=126**		**N=121**		**N=500**	
Non-mITT population[b]	49/302	(16)	56/303	(18)	26/152	(17)	30/151	(20)	105/605	(17)
	N=49		**N=56**		**N=26**		**N=30**		**N=105**	

Source: AMB112565 CSR Table 1.4
a. Percentages are based on the number of subjects in the Randomised population.
b. Percentages are based on the number of subjects in the ITT population.

13.2. 被験者の内訳

mITT 集団で FAV よりも前に試験を中止した被験者の割合は併用療法群で 17%、アンブリセンタン単独療法群で 24%、タダラフィル単独療法群で 23%であった。試験中止理由として最も多かったのはいずれの群でも有害事象であり、その割合は併用療法群で 9%、単独療法群はいずれも 12%であった。FAV よりも前に治験薬投与を中止した被験者の割合は併用療法群で 22%、アンブリセンタン単独療法群で 34%。タダラフィル単独療法群で 24%であった。治験薬投与の中止理由として最も多かったのはいずれの群でも有害事象であり、その割合は併用療法群で 14%、アンブリセンタン単独療法群で 19%、タダラフィル単独療法群で 15%であった。

表 2　FAV までの被験者の内訳（mITT 集団）

	Combination Therapy (N=253)		Monotherapy Pooled (N=247)		Ambrisentan Monotherapy (N=126)		Tadalafil Monotherapy (N=121)		BCT Initiated (N=83)[c]		Total (N=500)	
Subject Status	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Withdrawn from Study[a,b]	43	(17)	58	(23)	30	(24)	28	(23)	15	(18)	101	(20)
Primary reason for study withdrawal[a,b]												
Adverse event	24	(9)	30	(12)	15	(12)	15	(12)	13	(16)	54	(11)
Protocol deviation	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	-	0	-	2	(<1)
Lost to follow-up	0	-	2	(<1)	0	-	2	(2)	0	-	2	(<1)
Investigator discretion	11	(4)	12	(5)	8	(6)	4	(3)	2	(2)	23	(5)
Withdrew consent	7	(3)	13	(5)	6	(5)	7	(6)	0	-	20	(4)

Subject Status	Combination Therapy (N=253)		Monotherapy Pooled (N=247)		Ambrisentan Monotherapy (N=126)		Tadalafil Monotherapy (N=121)		BCT Initiated (N=83)[c]		Total (N=500)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IP stopped permanently/prematurely[b]												
Yes	55	(22)	72	(29)	43	(34)	29	(24)	20	(24)	127	(25)
Primary reason for IP discontinuation[b]												
Adverse event	36	(14)	42	(17)	24	(19)	18	(15)	19	(23)	78	(16)
Protocol deviation	0	-	1	(<1)	1	(<1)	0	-	0	-	1	(<1)
Lost to follow-up	0	-	2	(<1)	0	-	2	(2)	0	-	2	(<1)
Investigator discretion	7	(3)	15	(6)	12	(10)	3	(2)	0	-	22	(4)
Decision by subject or proxy	12	(5)	12	(5)	6	(5)	6	(5)	1	(1)	24	(5)

Source: AMB112565 CSR Table 1.1, Table 1.2

BCT=盲検下併用療法, IP=Investigational product

a. A subject is considered to have completed the blinded phase of the study if the answer to the question 'Did patient fail to complete the blinded phase of the study?' on the Study Conclusion electronic case report form (eCRF) page is answered 'No'; otherwise the subject is considered to be an early withdrawal. All subjects will be considered to have completed the study upon completion of assessments and procedures up to and including the Follow-up visit. A subject is considered to have completed the study if the answer to the question. "Has the subject withdrawn from the study?' on the Study Conclusion eCRF page is answered 'No'; otherwise the subject is considered to be an early withdrawal.

b. Percentages are based on the number of subjects in the treatment group.

c. Subset of randomised columns.

ITT 集団における FAV までの被験者の内訳は、mITT 集団とおおむね同様であった。

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

mITT 集団における重要な人口統計学的特性及びベースライン特性を表 3 に示す。

ITT 集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は mITT 集団とおおむね同様であった。

表 3　人口統計学的特性及びベースライン特性（mITT 集団）

	Combination Therapy (N=253)		Monotherapy Pooled (N=247)		Ambrisentan Monotherapy (N=126)		Tadalafil Monotherapy (N=121)		Total (N=500)	
Age (yrs): Mean (SD)	54.5 (14.29)		54.2 (14.89)		53.9 (14.70)		54.5 (15.15)		54.4 (14.58)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sex: Female	188	(74)	200	(81)	100	(79)	100	(83)	388	(78)
Ethnicity: Not Hispanic/Latino	223	(88)	226	(91)	113	(90)	113	(93)	449	(90)
Region: North America	116	(46)	112	(45)	51	(40)	61	(50)	228	(46)
Region: Rest of the World	137	(54)	135	(55)	75	(60)	60	(50)	272	(54)
Concomitant calcium channel blockers: Yes	77	(30)	79	(32)	37	(29)	42	(35)	156	(31)
WHO FC Score II	76	(30)	79	(32)	38	(30)	41	(34)	155	(31)
WHO FC Score III	177	(70)	168	(68)	88	(70)	80	(66)	345	(69)
Etiology of PAH										
Idiopathic PAH	127	(50)	138	(56)	72	(57)	66	(55)	265	(53)
Heritable PAH	7	(3)	7	(3)	3	(2)	4	(3)	14	(3)
Associated PAH	119	(47)	102	(41)	51	(40)	51	(42)	221	(44)
Associated with, n:	119		102		51		51		221	
Connective tissue disease	103	(87)	84	(82)	44	(86)	40	(78)	187	(85)
Limited scleroderma	52	(44)	30	(29)	17	(33)	13	(25)	82	(37)
Baseline 6 Minute Walk Distance (meters): Mean (SD)	353.50 (87.888)		351.72 (91.827)		354.19 (92.317)		349.15 (91.626)		352.62 (89.770)	
Baseline BDI Scores: Mean (SD)	4.44 (2.343)		4.31 (2.298)		4.50 (2.412)		4.11 (2.164)		4.38 (2.319)	
Baseline Pro-B-Type Natriuretic Peptide (ng/L): Mean (SD)	1606.1 (1752.70)		1504.9 (2287.30)		1570.2 (1585.19)		1437.9 (2838.87)		1555.6 (2035.48)	

	Combination Therapy (N=253)	Monotherapy Pooled (N=247)	Ambrisentan Monotherapy (N=126)	Tadalafil Monotherapy (N=121)	Total (N=500)
Time (days) from diagnosis to 1st IP administration					
Q1 (1st quartile)	8.0	10.0	9.0	12.0	10.0
Median	20.0	25.0	20.5	29.0	22.0
Q3 (3rd quartile)	48.0	62.0	47.0	65.0	52.0

Source: AMB112565 CSR Table 1.9, Table 1.14
Notes: Ethnicity and race are not available for some subjects. In France ethnicity and race are not required to be collected. Baseline is the last value prior to dosing except for 6MWD and BDI. This output was not included in the RAP and was identified post database freeze.

14. 有効性の結果

14.1. 主要評価項目

mITT 集団では、Cox 比例ハザード回帰モデルによるハザード比から、併用療法群の被験者では単独療法併合群の被験者に比べてベースラインから FAV までの間に臨床的治療失敗のイベントを最初に発現するリスクが低いことが確認された（表 4）。このリスクの減少は 50%であり、群間差は統計学的に有意であった［ハザード比：0.502、95%信頼区間（CI）：0.348, 0.724、log-rank 検定 p=0.0002］。併用療法群とアンブリセンタン単独療法群の比較（ハザード比：0.477、95%CI：0.314, 0.723、log-rank 検定 p=0.0004）、併用療法群とタダラフィル単独療法群の比較（ハザード比：0.528、95%CI：0.338, 0.827、log-rank 検定 p=0.0045）でも統計学的有意差が認められた。アンブリセンタン単独療法群との比較におけるリスク減少（52%）及びタダラフィル単独療法群との比較におけるリスクの減少（47%）は、単独療法併合群との比較におけるリスクの減少と類似していた。Kaplan-Meier 法による 1、2、3 年目に臨床的治療失敗のイベントを最初に発現した確率は、単独療法併合群や各単独療法群と比べて併用療法群で低かった。

表 4　ベースライン時から FAV までの間に臨床的治療失敗と判定されたイベントを最初に発現するまでの時間（mITT 集団）

	Combination Therapy (N=253)		Monotherapy Pooled (N=247)		Ambrisentan Monotherapy (N=126)		Tadalafil Monotherapy (N=121)		Total (N=500)	
Subjects with Event	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
First Clinical Failure Event[a]	46	(18)	77	(31)	43	(34)	34	(28)	123	(25)
Death (all-cause)	9	(4)	8	(3)	2	(2)	6	(5)	17	(3)
Hospitalization for worsening PAH[b]	10	(4)	30	(12)	18	(14)	12	(10)	40	(8)
Any hospitalization for worsening PAH	6	(2)	21	(9)	12	(10)	9	(7)	27	(5)
Initiation of parenteral prostanoid therapy	4	(2)	9	(4)	6	(5)	3	(2)	13	(3)
Lung or heart/lung transplant	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Atrial septostomy	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Disease progression	10	(4)	16	(6)	12	(10)	4	(3)	26	(5)
Unsatisfactory long-term clinical response	17	(7)	23	(9)	11	(9)	12	(10)	40	(8)

Subjects with Event	Combination Therapy (N=253)		Monotherapy Pooled (N=247)		Ambrisentan Monotherapy (N=126)		Tadalafil Monotherapy (N=121)		Total (N=500)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Analysis of time to first clinical failure event										
Number of subjects censored	207	(82)	170	(69)	83	(66)	87	(72)	-	-
Kaplan-Meier probability of event by 1 yr (%)[c,d]	11.09		24.47		24.04		24.87		-	
95% CI	(7.62, 16.01)		(19.28, 30.76)		(17.12, 33.13)		(17.71, 34.27)		-	
Kaplan-Meier probability of event by 2 yrs (%)[c,d]	20.28		36.77		38.84		34.34		-	
95% CI	(15.07, 27.00)		(30.07, 44.42)		(29.66, 49.69)		(25.22, 45.60)		-	
Kaplan-Meier probability of event by 3 yrs (%)[c,d]	32.41		43.89		47.85		39.39		-	
95% CI	(23.23, 44.03)		(35.57, 53.21)		(36.77, 60.34)		(27.53, 54.09)		-	
Hazard Ratio from Cox Model	-		0.502		0.477		0.528		-	
95% CI	-		(0.348, 0.724)		(0.314, 0.723)		(0.338, 0.827)		-	
Stratified log-rank test p-value	-		0.0002		0.0004		0.0045		-	
Proportional Hazards assumption p-value	-		0.9489		0.7595		0.8951		-	

Source: AMB112565 CSR Table 4.1, Table 4.3
Note: Table is based on a subject's first event. Hazard ratio from the Cox Proportional Hazards model and stratified log-rank p-value adjusted for Etiology of PAH (Idiopathic PAH/Hereditary PAH vs Non-idiopathic PAH) and WHO Functional Class (II vs III). For censored subjects, time (days) is calculated as the number of days from randomization to final assessment visit. Comparisons are for combination therapy relative to monotherapy pooled, ambrisentan monotherapy or tadalafil monotherapy.
a. Subjects may have more than one type of event and multiple events of the same type. Only the first event is counted here.
b. Any SAE hospitalisation that is identified through SAE review by the CEAC (Clinical Endpoint Adjudication Committee), but not by the investigator, and classified as a clinical failure event is tabulated above in 'Hospitalisation for worsening PAH' row.
c. Adjusted hazard ratio > 1 indicates a higher risk for Combination therapy compared with monotherapy group.
d. 1 yr=365 days, 2 yrs=730 days, 3 yrs=1095 days.

ITT 集団においても、臨床的治療失敗のイベントまでの時間の解析では同様の結果が得られた。Cox モデルによるハザード比から、ITT 集団で併用療法群の被験者では単独療法併合群の被験者に比べてベースラインから FAV までの間に臨床的治療失敗のイベントを最初に発現するリスクが低いことが確認された。このリスクの減少は 47%であり、群間差は統計学的に有意であった（ハザード比：0.532、95%CI：0.385, 0.733、log-rank 検定 p<0.0001）。併用療法群とアンブリセンタン単独療法群の比較（ハザード比：0.507、95%CI：0.350, 0.734、log-rank 検定 p=0.0002）、併用療法群とタダラフィル単独療法群の比較（ハザード比：0.551、95%CI：0.374, 0.813、log-rank 検定 p=0.0023）でも統計学的有意差が認められた。アンブリセンタン単独療法群との比較におけるリスクの減少（49%）及びタダラフィル単独療法群との比較におけるリスクの減少（45%）は、単独療法併合群との比較におけるリスクの減少と類似していた。Kaplan-Meier 法による 1、2、3 年目に臨床的治療失敗のイベントを最初に発現した確率は、単独療法併合群や各単独療法群と比べて併用療法群で低かった。

臨床的な増悪を最初に発現するまでの時間

mITT 集団では、Cox 比例ハザード回帰モデルによるハザード比から、併用療法群では単独療法併合群に比べてベースラインから FAV までの間に臨床的な増悪イベントを最初に発現するリスクが低いことが確認された。このリスクの減少は 49%であり、群間差は統計学的に有意であった（ハザード比：0.514、95% CI：0.340, 0.778、log-rank 検定 p=0.0013）。併用療法群とアンブリセンタン単独療法群の比較では統計学的な有意差が認められた（ハザード比：0.443、95% CI：0.279, 0.704、log-rank 検定 p=0.0004）が、併用療法群とタダラフィル単

独療法群の比較では統計学的な有意差は認められなかった（ハザード比：0.611、95% CI：0.364, 1.028、log-rank 検定 p=0.0607）。アンブリセンタン単独療法群との比較におけるリスクの減少（56%）及びタダラフィル単独療法群との比較におけるリスクの減少（39%）は、単独療法併合群との比較におけるリスクの減少と類似していた（すなわち、同じ減少方向であった）。Kaplan-Meier 法による 1、2、3 年目に臨床的な増悪イベントを最初に発現した確率は、3 年目のタダラフィル単独療法群を除き（併用療法群 27.73%、タダラフィル単独療法群 24.88%）、単独療法併合群や各単独療法群と比べて併用療法群で低かった。ITT 集団でも臨床的な増悪イベントを最初に発現するまでの時間の解析では同様の結果が得られ、タダラフィル単独療法群との比較においても統計学的有意差が認められた 。

14.2. 副次評価項目

mITT 集団における各副次評価項目の結果を表 5 に示す。

表 5　副次評価項目の要約及び各階層の検定結果（mITT 集団）

Secondary Endpoint	Combination Therapy vs Monotherapy Pooled	Statistically Significant (Y/N/NA)	Combination Therapy vs Ambrisentan Monotherapy	Statistically Significant (Y/N/NA)	Combination Therapy vs Tadalafil Monotherapy	Statistically Significant (Y/N/NA)
Change from Baseline at Week 24 in NT-proBNP						
Mean ratio expressed as % Difference (95% CI)	-33.81 (-44.78, -20.66)	-	-25.09 (-40.04, -6.40)	-	-41.51 (-53.16, -26.97)	-
p-value	<0.0001	Y	0.0111	Y	<0.0001	Y
% Subjects with Satisfactory Clinical Response at Week 24						
Odds Ratio from Logistic Regulation (95% CI) Observed case -no imputation	1.563 (1.054, 2.319)	-	1.424 (0.878, 2.308)	-	1.723 (1.047, 2.833)	-
p-value	0.0264	Y	0.1518	N	0.0321	Y
Change from Baseline at Week 24 in 6MWD						
Median Difference (95% CI)	22.75 (12.00, 33.50)	-	24.75 (11.00, 38.50)	-	20.85 (8.00, 33.70)	-
p-value	<0.0001	Y	0.0005	Y	0.0030	Y
Change from Baseline at Week 24 in WHO Functional Class						
Median Difference (95% CI)	0.0 (0.0, 0.0)	-	0.0 (0.0, 0.0)	-	0.0 (0.0, 0.0)	-
p-value	0.2287	N	0.3211[a]	NA	0.3259[a]	NA
Change from Baseline at Week 24 in BDI						
Median Difference (95%CI)	-0.38 (-0.75, 0.00)	-	-0.50 (-1.00, 0.00)	-	-0.50 (-1.00, 0.00)	-
p-value	0.0376[a]	NA	0.0960[a]	NA	0.0855[a]	NA

Source: AMB112565 CSR Table 8.2, Table 8.4, Table 8.22, Table 8.42, Table 8.47
a- Not tested per hierarchical testing strategy, p-value provided for informational purposes only.

ITT 集団では、投与 24 週時における NT-proBNP の変化量、十分な臨床反応を示した被験者の割合、6MWD のベースラインからの変化量でも同様に統計学的に有意な結果が得られた。ITT 集団では mITT 集団と同様に、投与 24 週時における WHO 機能分類のベースラインからの変化は併用療法群と単独療法併合群の比較で統計学的有意差は得られず、投与 24 週時における BDI のベースラインからの変化は、階層法の規定に基づき検定は行わなかった。

ヘルスアウトカム／QOL

mITT 集団では、SF-36 のすべての尺度及び項目において、すべての群で投与 24 週時にベースラインからの増加（改善）傾向が認められた。いずれも、統計学的に有意な群間差は認められなかった。CAMPHOR ではすべての群で投与 24 週時にベースラインからのスコアの減少（改善）が認められた。しかし、併用療法群と単独療法併合群の間に統計学的有意差は認められなかった。

15. 安全性の結果

15.1. 治験薬の曝露

mITT 集団において、無作為化された治療の FAV までの曝露期間の平均値は、併用療法群ではアンブリセンタンとタダラフィルのいずれも 550.0 日、アンブリセンタン単独療法群で 466.5 日、タダラフィル単独療法群で 501.2 日であった。盲検下併用療法の投与を受けた被験者の割合は、併用療法群で 11%、アンブリセンタン単独療法群で 31%、タダラフィル単独療法群で 17%であった。盲検下併用療法の曝露期間の平均値は、併用療法群の 356.8 日に対してアンブリセンタン単独療法群で 55.6 日、タダラフィル単独療法群で 14.0 日であった。ITT 集団の曝露状況も mITT 集団とおおむね同様であった。

15.2. 有害事象

主要な安全性評価対象期間はベースラインから FAV までの期間であった。この期間は有効性の主要な評価期間と同じであり、治験責任（分担）医師、被験者ともに盲検下にあった。有害事象の種類別の要約を下表に示す。完全を期すため、3 つの解析対象集団それぞれについて要約した。

表 6　有害事象の概要（ベースラインから FAV まで、割り付けられた投与群別）

Subjects with any event/ Population	On Randomized Treatment					
	Combination Therapy		Ambrisentan Monotherapy		Tadalafil Monotherapy	
	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
AE						
mITT	247/253	(98)	120/126	(95)	114/121	(94)
non-mITT	49/49	(100)	26/26	(100)	28/30	(93)
ITT	296/302	(98)	146/152	(96)	142/151	(94)
Severe AE						
mITT	99/253	(39)	41/126	(33)	48/121	(40)
non-mITT	28/49	(57)	17/26	(65)	10/30	(33)
ITT	127/302	(42)	58/152	(38)	58/151	(38)
IP Related AE						
mITT	190/253	(75)	76/126	(60)	68/121	(56)
non-mITT	35/49	(71)	18/26	(69)	19/30	(63)
ITT	225/302	(75)	94/152	(62)	87/151	(58)
Fatal AE						
mITT	7/253	(3)	3/126	(2)	8/121	(7)
non-mITT	1/49	(2)	3/26	(12)	2/30	(7)
ITT	8/302	(3)	6/152	(4)	10/151	(7)

Subjects with any event/ Population	On Randomized Treatment					
	Combination Therapy		Ambrisentan Monotherapy		Tadalafil Monotherapy	
	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
SAE						
mITT	92/253	(36)	45/126	(36)	50/121	(41)
non-mITT	28/49	(57)	15/26	(58)	13/30	(43)
ITT	120/302	(40)	60/152	(39)	63/151	(42)
AE leading to permanent discontinuation of IP						
mITT	31/253	(12)	14/126	(11)	14/121	(12)
non-mITT	16/49	(33)	7/26	(27)	5/30	(17)
ITT	47/302	(16)	21/152	(14)	19/151	(13)
AE leading to withdrawal from the study						
mITT	22/253	(9)	9/126	(7)	13/121	(11)
non-mITT	10/49	(20)	7/26	(27)	4/30	(13)
ITT	32/302	(11)	16/152	(11)	17/151	(11)

Source: AMB112565 CSR Table 17.6, Table 17.14, Table 17.27, Table 17.31, Table 17.35, Table 17.41, Table 17.45, Table 18.6, Table 18.14, Table 18.27, Table 18.31, Table 18.35, Table 18.41, Table 18.45, Table 19.6, Table 19.14, Table 19.27, Table 19.31, Table 19.35, Table 19.41, Table 19.45.
Note: Only adverse events with onset between 1st dose of study drug and last dose + 30 days through FAV are tabulated.

15.2.1. 比較的よくみられた有害事象

mITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中に最もよくみられた有害事象（上位 3 事象）は、併用療法群で末梢性浮腫、頭痛及び鼻閉であり、アンブリセンタン単独療法群、タダラフィル単独療法群では頭痛、末梢性浮腫及び下痢であった。

Non-mITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中に最もよくみられた有害事象（上位 3 事象）は、併用療法群で末梢性浮腫、頭痛及び鼻咽頭炎であった。アンブリセンタン単独療法群で最もよくみられた有害事象は末梢性浮腫、頭痛、咳嗽、浮動性めまい、鼻閉、肺高血圧症であった。タダラフィル単独療法群で最もよくみられた有害事象（上位 3 事象）は頭痛、末梢性浮腫及び呼吸困難であった。

ITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中に最もよくみられた有害事象（上位 3 事象）は、併用療法群とアンブリセンタン単独療法群で末梢性浮腫、頭痛及び下痢であった。タダラフィル単独療法群で最もよくみられた有害事象（上位 3 事象）は頭痛、末梢性浮腫及び呼吸困難であった。

15.2.2. 治験薬と因果関係のある有害事象

mITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中、治験薬と因果関係のある有害事象は併用療法群で 75%（253 例中 190 例）、アンブリセンタン単独療法群で 60%（126 例中 76 例）、タダラフィル単独療法群で 56%（121 例中 68 例）の被験者に発現した。治験薬と因果関係のある有害事象のうち最もよくみられた事象（上位 3 事象）は、併用療法群で頭痛、末梢性浮腫及び

鼻閉、アンブリセンタン単独療法群で末梢性浮腫、頭痛及び潮紅、タダラフィル単独療法群で頭痛、末梢性浮腫及び筋肉痛であった。

Non-mITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中、治験薬と因果関係のある有害事象は併用療法群で 71%（49 例中 35 例）、アンブリセンタン単独療法群で 69%（26 例中 18 例）、タダラフィル単独療法群で 63%（30 例中 19 例）の被験者に発現した。治験薬と因果関係のある有害事象のうち最もよくみられた事象（上位 3 事象）は、併用療法群で頭痛、末梢性浮腫及び筋肉痛、アンブリセンタン単独療法群で頭痛、末梢性浮腫及び鼻閉、タダラフィル単独療法群で頭痛、末梢性浮腫及び呼吸困難であった。

ITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中、治験薬と因果関係のある有害事象は併用療法群で 75%（302 例中 225 例）、アンブリセンタン単独療法群で 62%（152 例中 94 例）、タダラフィル単独療法群で 58%（151 例中 87 例）の被験者に発現した。治験薬と因果関係のある有害事象のうち最もよくみられた事象（上位 3 事象）は、併用療法群及びアンブリセンタン単独療法群では末梢性浮腫、頭痛及び鼻閉であり、タダラフィル単独療法群では頭痛、末梢性浮腫及び筋肉痛であった。

15.3. 死亡

mITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中に死亡に至った有害事象は、併用療法群の 3%（253 例中 7 例）、アンブリセンタン単独療法群の 2%（126 例中 3 例）、及びタダラフィル単独療法群の 7%（121 例中 8 例）に発現した。死亡に至った事象はすべての投与群で「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC の事象が多かった。いずれかの投与群で 2 例以上の被験者で発現した死亡に至った事象は肺高血圧症のみであり、併用療法群の 1 例、アンブリセンタン単独療法群の 2 例、タダラフィル単独療法群の 1 例で報告された。

Non-mITT 集団

ベースラインから FAV までの試験期間中に死亡に至った有害事象は、併用療法群の 2%（49 例中 1 例）、アンブリセンタン単独療法群の 12%（26 例中 3 例）、及びタダラフィル単独療法群の 7%（30 例中 2 例）に発現した。いずれの投与群においても、2 例以上の被験者で発現した死亡に至った事象はなかった。

ITT 集団

ベースラインから FAV までの試験期間中に死亡に至った有害事象は、併用療法群の 3%（302 例中 8 例）、アンブリセンタン単独療法群の 4%（152 例中 6 例）、及びタダラフィル単独療法群の 7%（151 例中 10 例）に発現した。いずれかの投与群で 2 例以上の被験者で発

現した死亡に至った事象は肺高血圧症のみであり、併用療法群の 1 例、アンブリセンタン単独療法群の 2 例、タダラフィル単独療法群の 1 例で報告された。

15.4. 重篤な有害事象

mITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中の重篤な有害事象は、併用療法群及びアンブリセンタン単独療法群で 36%（それぞれ 253 例中 92 例、126 例中 45 例）、タダラフィル単独療法群で 41%（121 例中 50 例）の被験者に報告された。最もよくみられた重篤な有害事象（上位 3 事象）は、併用療法群で肺高血圧症、肺炎及び呼吸困難、アンブリセンタン単独療法群で肺高血圧症、肺炎、心不全及び失神、タダラフィル単独療法群で肺高血圧症、失神、貧血及び肺炎であった。

Non-mITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中の重篤な有害事象は、併用療法群で 57%（49 例中 28 例）、アンブリセンタン単独療法群で 58%（26 例中 15 例）、タダラフィル単独療法群で 43%（30 例中 13 例）の被験者に報告された。各投与群で 3 例以上の被験者で報告された重篤な有害事象は、併用療法群で肺炎及び貧血、アンブリセンタン単独療法群で肺高血圧症、右室不全及び肺炎であり、タダラフィル単独療法群ではなかった。

ITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中の重篤な有害事象は、併用療法群で 40%（302 例中 120 例）、アンブリセンタン単独療法群で 39%（152 例中 60 例）、タダラフィル単独療法群で 42%（151 例中 63 例）の被験者に報告された。最もよくみられた重篤な有害事象（上位 3 事象）は、併用療法群で肺炎、肺高血圧症、呼吸困難、貧血及び失神、アンブリセンタン単独療法群で肺高血圧症、肺炎及び右室不全、タダラフィル単独療法群で肺高血圧症、肺炎及び失神であった。

15.5. 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

mITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中に治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、併用療法群で 12%（253 例中 31 例）、アンブリセンタン単独療法群で 11%（126 例中 14 例）、タダラフィル単独療法群で 12%（121 例中 14 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象で最もよくみられた事象（上位 3 事象）は、併用療法群では呼吸困難、末梢性浮腫及び頭痛であった。アンブリセンタン単独療法群とタダラフィル単独療法群で最もよくみられた事象はそれぞれ末梢性浮腫及び筋肉痛であり、いずれの単独療法群も他に 3 例以上の被験者で発現した事象はなかった。

Non-mITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中に治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、併用療法群で 33%（49 例中 16 例）、アンブリセンタン単独療法群で 27%（26 例中 7 例）、タダラフィル単独療法群で 17%（30 例中 5 例）であった。いずれの投与群においても 3 例以上の被験者で発現した事象はなかった。

ITT 集団

ベースラインから FAV までの期間中に治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、併用療法群で 16%（302 例中 47 例）、アンブリセンタン単独療法群で 14%（152 例中 21 例）、タダラフィル単独療法群で 13%（151 例中 19 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象で最もよくみられた事象（上位 3 事象）は、併用療法群で呼吸困難、末梢性浮腫及び頭痛、アンブリセンタン単独療法群で肺高血圧症、心不全及び末梢性浮腫であった。タダラフィル単独療法群で 3 例以上の被験者で発現した事象は、筋肉痛のみであった。

15.6. 注目すべき有害事象

体液貯留、低血圧、貧血、過敏症、肝臓関連の有害事象を注目すべき有害事象とした。Non-mITT 集団を除く解析対象集団において、体液貯留と貧血はいずれの単独療法群よりも併用療法群で高頻度に発現した。しかし、これらの有害事象に関して、薬剤間の相乗効果は示唆されなかった。

15.7. 臨床検査値の評価

3 つの解析対象集団それぞれにおいて、血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインにおける平均値はいずれの投与群でもおおむね同程度であり、ほとんどの検査項目でベースラインから投与 24 週時又はベースラインから FAV に注目すべき変動はみられなかった。3 つの解析対象集団それぞれにおいて、精巣機能パラメータ（総テストステロン、性ホルモン結合グロブリン、卵胞刺激ホルモン、黄体ホルモン、インヒビン B）のベースラインの平均値は、いずれの投与群でもおおむね同様であった。3 つの解析対象集団それぞれで、すべての投与群にベースライン又はベースラインから FAV までの変化において臨床的に重要な可能性があるテストステロン値（大部分は低値）が認められたが、この患者集団では様々な性腺機能低下症との交絡があり、結果の解釈には注意が必要である。3 つの解析対象集団それぞれにおいて、ベースラインの尿検査パラメータはいずれの投与群でもおおむね同程度であり、ほとんどの尿検査パラメータは試験期間を通して明らかな変動がみられなかった。ベースライン、FAV、投与 24 週時にいくつかの尿検査パラメータで陽性の結果が得られたが、いずれの投与群、解析対象集団でも、治験薬投与に関連した明確な傾向は認められなかった。

15.7.1. 肝機能検査

3 つの解析対象集団それぞれにおいて、ベースライン（基準範囲内）からその後のいずれかの来院時に臨床的に重要な肝機能検査値の単独の変動が認められた。いくつかの肝機能検査パラメータで基準範囲外への変動が認められたが、いずれの投与群、解析対象集団におい

ても治験薬投与に関連した明らかな傾向は認められなかった。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。

15.8. その他の安全性評価

15.8.1. バイタルサイン

3 つの解析対象集団それぞれにおいて、ベースラインから投与 24 週時、ベースラインから FAV までの体重、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の平均変化量は小さく、投与群間に臨床的に重要な差は認められなかった。3 つの解析対象集団それぞれにおいて、ベースラインから投与 24 週時、ベースラインから FAV までの心電図パラメータの変動は投与群間でおおむね同様であり、全体的にベースラインからの変化量に治験薬投与に関連した明らかな傾向は認められなかった。

15.8.2. 妊娠

試験期間中に 3 例の妊娠（併用療法群 2 例、タダラフィル単独療法群 1 例）が報告された。3 例とも妊娠中絶を選択した。3 例のうち 1 例（併用療法群）は妊娠中絶のために入院後、死亡した。本被験者は中絶の痛みのためにミソプロストール（3 回分）と Dexketoprofen、Pepcidine（いずれも用量不明）を投与されていた。本被験者はその後失神して床に倒れているところを発見された。蘇生が試みられたが、被験者は死亡した。この死亡は妊娠中絶前に発現したと報告された。

16. 結論

第一選択としてのアンブリセンタンとタダラフィルの併用療法により、臨床的治療失敗のイベントのリスクは単独療法の併合及び各単独療法に比べて 50%低下し、この治療間の差は主に PAH の悪化による入院が減少したことによるものであった。また、副次評価項目（NT-proBNP 濃度の低下、運動耐容能の増加）においても併用療法は単独療法と比べて臨床的に重要な改善をもたらした。アンブリセンタンとタダラフィルの併用時の安全性プロファイルは許容可能なものであり、それぞれの薬剤の単独療法時の既知のプロファイルと同様であった。これらの結果は、第一選択としてのアンブリセンタンとタダラフィルによる併用療法の良好なベネフィット及びリスクを支持するものである。

17. 報告書の日付

20[redacted] 年 [redacted] 月