

再審査報告書

令和3年11月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ヴォリブリス錠 2.5 mg
有 効 成 分 名	アンブリセンタン
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	肺動脈性肺高血圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>成人 <u>通常、成人にはアンブリセンタンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 10 mg を超えない範囲で適宜増量する。</u></p> <p>小児 通常、8 歳以上の小児には、体重に応じアンブリセンタンとして下記の投与量を 1 日 1 回経口投与する。 20～35 kg 未満：通常、2.5 mg とし症状に応じて 1 日 5 mg を超えない範囲で適宜増量する。 35～50 kg 未満：通常、5 mg とし症状に応じて 1 日 7.5 mg を超えない範囲で適宜増量する。 50 kg 以上：通常、5 mg とし症状に応じて 1 日 10 mg を超えない範囲で適宜増量する。</p>
承 認 年 月 日	<p>1. 平成 22 年 7 月 23 日</p> <p>2. 令和 3 年 3 月 23 日（小児に係る効能・効果及び用法・用量の追加）</p>
再 審 査 期 間	<p>1. 10 年</p> <p>2. 6 年 1 日</p>
承 認 条 件 *	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 **
備 考	<p>* 初回承認時に付与された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（令和元年 6 月 21 日付け事務連絡）。</p> <p>** 肺動脈性肺高血圧症に対する小児での用法・用量の承認時に付与された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ヴォリブリス錠 2.5 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査、及び表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	国内での治験症例に限られていることから、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間、全投与症例を対象として本剤の使用実態下での長期的な安全性及び臨床経過について調査を行い、以下の事項を把握する。 <ul style="list-style-type: none"> • 未知の副作用 • 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況 • 安全性に影響をおよぼす要因 • 有効性に影響をおよぼす要因 • 患者の予後、長期使用時の有効性及び安全性
重点調査項目	貧血 ^{※1} 、体液貯留 ^{※2} 、心不全 ^{※3} 、肝障害 ^{※4} 、出血 ^{※5} の発現状況 肝障害を有する患者における有効性及び安全性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を初めて使用する肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者を対象とする。但し、他医療機関・他診療科で服用開始された本剤の継続投与に該当する患者についても登録する。
実施期間	平成 22 年 9 月～平成 30 年 12 月 ^{※6}
目標症例数	900 症例（登録症例として）
観察期間	観察期間は、本剤投与開始から 1 年間とする。また、調査担当医師の協力を得られない場合を除き、継続して最長で投与開始後 5 年間まで継続観察を行う。
実施施設数	436 施設
収集症例数	1,723 例
安全性解析対象症例数	1,705 例
有効性解析対象症例数	1,299 例
備考	^{※1} MedDRA 高位グループ語（HLGT）「非溶血性貧血と骨髄抑制」に該当する事象、及び基本語（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」 ^{※2} MedDRA 標準検索式（SMQ）（狭域）「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」に該当する事象、及び高位語（HLT）「浮腫 NEC、全体液量増加」に該当する事象 ^{※3} MedDRA SMQ（広域）「心不全」に該当する事象 ^{※4} MedDRA SMQ（広域）「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」に該当する事象、及び HLGT 「肝および肝胆道系障害」に該当する事象 ^{※5} MedDRA SMQ（狭域）「出血」に該当する事象 ^{※6} 調査票回収を伴う症例の調査期間

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	PAH を対象とし、本剤及びホスホジエステラーゼ-5 阻害剤（以下、PDE5 阻害剤）の初期併用例 ^{※1} 及び逐次併用例 ^{※2} における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価すること。
調査方法	連続調査方式によるレトロスペクティブ調査
対象患者	平成 25 年 1 月から平成 27 年 8 月末までに本剤が初めて投与され、本剤投与開始時点の年齢が 15 歳以上、かつ PDE5 阻害剤（シルデナフィル、タダラフィル）の初期併用療法あるいは逐次併用療法を受けた PAH 患者を対象とする（但し、経

	ロペラプロスト製剤の使用有無は問わない)。なお、他施設での本剤が既に投与されている患者は除く。
実施期間	平成 28 年 9 月～平成 29 年 9 月
目標症例数	50 例
観察期間	本剤投与開始日から最長 3 年間とする。 なお、平成 25 年 9 月以降に本剤の投与を開始した症例については、平成 28 年 8 月末までの情報を対象とする。
実施施設数	5 施設
収集症例数	60 例
安全性解析対象症例数	48 例（初期併用例 20 例、逐次併用例 28 例）
	※ ¹ 本剤の投与日を起点として、その前後 1 カ月以内に PDE5 阻害剤が併用された症例。 ※ ² 本剤の投与日を起点として、その前後 1 カ月以内に PDE5 阻害剤の投与がされていない併用例。

表 3 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	PAH 患者における長期投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	先行試験である第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与 24 週間を完了した被験者のうち、本試験への参加を希望した被験者
実施期間	平成 22 年 7 月～平成 23 年 1 月 ^{※1}
用法・用量	被験者の状態に応じて 1 日 1 回、10 mg/日を上限として増減可能とする。
観察期間	本剤の承認時又は医療機関における採用時まで
予定症例数	20 例
評価項目	<安全性> 理学的検査、12 誘導心電図、有害事象等 <有効性> 本剤投与後における各評価時期の 6 分間歩行距離（6MWD）を LOCF ^{※2} 法で補完したデータによるベースラインからの平均変化量等
投与症例数	21 例 ^{※3}
安全性解析対象症例数	21 例 ^{※3}
有効性解析対象症例数	21 例 ^{※3}
備考	※ ¹ 本試験は、第Ⅱ/Ⅲ相試験に引き続いて実施した長期継続投与試験で、本剤が承認された時点で製造販売後臨床試験に読み替えることとしたものである。 ※ ² last observation carried forward（欠測値を最後に観察されたデータで補完すること） ※ ³ 本剤承認日以降も本剤を投与継続していたのは 18 例。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,705 例のうち 491 例に副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 例以上）は表 4 のとおりであった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）の安全性解析対象は少数例で比較は困難であるが、本調査における副作用発現割合は 28.8%（491/1,705 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合（88.0%（22/25 例））より高くなく、発現した副作用にも特に異なる傾向はなかった。

表4 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
血液およびリンパ系障害	83 (4.9)
貧血	73 (4.3)
代謝および栄養障害	34 (2.0)
体液貯留	28 (1.6)
神経系障害	72 (4.2)
浮動性めまい	10 (0.6)
頭痛	60 (3.5)
心臓障害	51 (3.0)
心不全	26 (1.5)
血管障害	22 (1.3)
潮紅	10 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	115 (6.7)
呼吸困難	16 (0.9)
鼻出血	18 (1.1)
喀血	12 (0.7)
間質性肺疾患	17 (1.0)
鼻閉	27 (1.6)
胃腸障害	38 (2.2)
下痢	10 (0.6)
悪心	10 (0.6)
肝胆道系障害	42 (2.5)
肝機能異常	31 (1.8)
肝障害	10 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	19 (1.1)
発疹	11 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	132 (7.7)
顔面浮腫	24 (1.4)
倦怠感	10 (0.6)
浮腫	39 (2.3)
末梢性浮腫	45 (2.6)
臨床検査	44 (2.6)
白血球数減少	13 (0.8)

MedDRA/J version 22.0

4.1.2 重点調査項目

貧血に関連する副作用の発現割合は4.8% (82/1,705例)であり、発現した副作用は、貧血73例及び鉄欠乏性貧血3例等であった。体液貯留に関連する副作用の発現割合は8.4% (143/1,705例)であり、発現した副作用は、末梢性浮腫45例及び浮腫39例等であった。心不全に関連する副作用の発現割合は7.0% (119/1,705例)であり、発現した副作用は、末梢性浮腫45例、浮腫39例及び心不全26例等であった。肝障害に関連する副作用の発現割合は3.2% (55/1,705例)であり、発現した副作用は、肝機能異常31例及び肝障害10例等であった。出血に関連する副作用の発現割合は2.7% (46/1,705例)であり、発現した副作用は、鼻出血18例及び喀血12例等であった。いずれの副作用に関しても、本剤の長期使用に伴って発現が増加する傾向は認められず、現時点で新たな対

応を講ずる必要はないと考える。

安全性解析対象症例のうち、肝機能障害を有する患者への使用例は 456 例であった。肝機能障害「有」患者での副作用発現割合は 32.5% (148/456 例) であり、肝機能障害「無」患者での副作用発現割合 (27.6% (342/1,241 例)) と大きな違いはなかった。なお、肝機能障害を有する患者のうち、担当医師により重度の肝機能障害と判断された 4 例で副作用は認められなかった。

4.2. 特定使用成績調査

安全性解析対象 48 例のうち、10 例に 14 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 20.8% (10/48 例) であった。主な副作用は頭痛 4 例及び顔面浮腫 2 例であった。

4.3. 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験に移行した症例は 18 例であり、本剤承認日以降の期間 (製造販売後臨床試験の期間) に副作用が認められたのは 4 例で、発現した副作用は頭痛、ほてり、鼻出血、鼻閉及び腹水 各 1 件であった。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 146 例 191 件、予測できない重篤な副作用は 189 例 246 件、予測できない非重篤な副作用は 285 例 381 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。浮腫については、大部分の症例の転帰は回復又は軽快で、浮腫により重篤な転帰をたどった症例はなく、関連する事象として体液貯留、心不全、末梢性浮腫等を「使用上の注意」に記載して注意喚起していることから、更なる対応は不要と判断した。肝機能異常については、発現後に本剤を中止する等の適切な対応がなされており、「重要な基本的注意」にて本剤投与中は必要に応じて定期的に、肝機能検査を実施しモニターすること、及び肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇等がみられた場合は本剤の投与を中止することを注意喚起していることから、更なる対応は不要と判断した。その他の副作用に関しても、本剤との関連性が明確な症例が集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	426	627	189	246	285	381
胃腸障害	50	56	27	30	25	26
腹水	12	13	11	12	1	1
下痢	13	13	1	1	12	12
一般・全身障害および投与部位の状態	137	148	33	35	105	113
状態悪化	10	10	3	3	7	7
死亡	10	10	10	10	0	0
倦怠感	14	14	1	1	13	13
浮腫	70	72	9	10	61	62

発熱	13	13	3	3	10	10
肝胆道系障害	50	56	10	11	41	45
肝機能異常	34	37	7	7	27	30
肝障害	14	15	1	1	13	14
臨床検査	72	83	13	13	62	70
血小板数減少	18	18	4	4	14	14
体重増加	13	13	0	0	13	13
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72	93	49	60	28	33
胸水	12	12	2	2	10	10
肺高血圧症	13	13	13	13	0	0

MedDRA/J version 23.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例のうち、本剤投与前（ベースライン）と投与後の評価時点の両方の評価結果がある症例での WHO 肺高血圧症機能分類（以下、「WHO 機能分類」）のベースラインからの変化量は表 6 のとおりであり、WHO 機能分類が改善した症例の割合は、本剤投与 60 カ月後まで 13.9～38.1%で推移した。承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験）において、本剤投与 12 週時及び 24 週／中止時に WHO 機能分類が改善していた症例は、それぞれ 9 例（36%）及び 10 例（40%）であり、改善した症例の割合は本調査より高かったが、患者背景の違いが影響した可能性があると考ええる。PAH の自然予後は不良のため病気の進行を抑えることが重要であり、本調査においても、WHO 機能分類の変化が「改善」及び「変化なし」の症例を合わせた割合は観察期間を通じ 90%以上であり、ベースラインからの改善、維持が認められていることから、有効性に特段の問題はないと考える。

表 6 WHO 機能分類の変化量

		投与開始前	1カ月	3カ月	6カ月	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月	60カ月
対象症例数		806	700	580	523	489	342	240	134	83
WHO 機能 分類	I	80(9.9%)	87(12.4%)	90(15.5%)	91(17.4%)	87(17.8%)	69(20.2%)	52(21.7%)	25(18.7%)	17(20.5%)
	II	360(44.7%)	342(48.9%)	290(50.0%)	265(50.7%)	257(52.6%)	188(55.0%)	141(58.8%)	85(63.4%)	50(60.2%)
	III	312(38.7%)	231(33.0%)	180(31.0%)	153(29.3%)	131(26.8%)	76(22.2%)	42(17.5%)	22(16.4%)	14(16.9%)
	IV	54(6.7%)	40(5.7%)	20(3.4%)	14(2.7%)	14(2.9%)	9(2.6%)	5(2.1%)	2(1.5%)	2(2.4%)
変化	改善	—	97(13.9%)	112(19.3%)	118(22.6%)	122(24.9%)	97(28.4%)	87(36.3%)	51(38.1%)	25(30.1%)
	変化なし	—	579(82.7%)	449(77.4%)	384(73.4%)	345(70.6%)	229(67.0%)	140(58.3%)	75(56.0%)	51(61.4%)
	悪化	—	24(3.4%)	19(3.3%)	21(4.0%)	22(4.5%)	16(4.7%)	13(5.4%)	8(6.0%)	7(8.4%)

6 分間歩行距離を評価した症例における結果は表 7 のとおりであった。本剤投与 24 カ月後までは、本剤投与前（ベースライン）からの変化量の平均値が+13.2～+44.9 m で推移し、ベースラインからの改善が認められた。承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験）における投与 12 週時及び 24 週／中止時における変化量の平均値は+33.5 m 及び+46.8 m であり、本調査結果より大きい結果であったが、患者背景の違いや、承認時までの臨床試験の症例数が少なかったこと等が影響した可能性があると考ええる。PAH の自然予後は不良のため病気の進行を抑えることが重要であり、

本調査においても、長期投与時を含めベースラインからの改善、維持が認められており、有効性に特段の問題はないと考える。

表 7 6 分間歩行距離の変化量

		投与開始前	1カ月	3カ月	6カ月	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月
対象症例数		133	47	36	40	31	15	5	5
6分間歩行距離	最小値	0	0	0	100	210	220	157	80
	最大値	650	609	591	574	600	683	530	668
	平均値±標準偏差	372.00±119.39	362.51±138.43	377.00±119.70	387.40±97.22	420.74±104.36	454.20±107.26	367.40±150.98	416.40±230.17
	中央値	375	384	395	395	430	434	405	410
変化量	平均値±標準偏差	—	38.15±70.03	13.17±73.77	44.02±68.41	18.94±70.98	44.87±88.83	-0.80±85.68	-14.40±116.77
	95%信頼区間	—	[17.59, 58.71]	[-11.79, 38.13]	[22.14, 65.90]	[-7.10, 44.97]	[-4.33, 94.06]	[-107.19, 105.59]	[-159.38, 130.58]

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した外国の措置報告は3件、研究報告は2件であった（表8）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 本剤の欧州製品概要の禁忌に、二次性肺高血圧症を伴う特発性肺線維症（以下、「IPF」）患者及び二次性肺高血圧症を伴わない IPF 患者が追記され、各国で DHPC（Direct Healthcare Professional Communication）が発行されたとの報告（平成 24 年 7 月） ② 小児を対象とした臨床試験で試験薬に欠陥包装品が検出されたため、Dear Investigator Letter を発行したとの報告（平成 24 年 12 月） ③ 幼若ラットを用いた毒性試験の結果をうけて、欧州の一部の規制当局より小児を対象とした本剤の臨床試験への組入れ中断要請があり、新規組入れを一時的に中断したとの報告（平成 25 年 3 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 特発性肺線維症の患者における本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験に関する報告（平成 24 年 2 月） ② 幼若ラットにおけるアンブリセンタンの反復投与毒性試験に関する報告（平成 25 年 3 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上