

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

2021年3月

グラクソ・スミスクライン株式会社

ヴォリブリス錠2.5mg

(一般名：アンブリセンタン)

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**ヴォリブリス錠2.5mg** の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 主な改訂内容

項目	内容
8.重要な基本的注意 [一部改訂]	肝機能検査の実施頻度について、変更しました。
5.効能又は効果に関連する注意 [一部改訂]	『小児』の用法及び用量追加の承認に伴い、関連する記載を追記及び記載整備しました。 また、副作用の項においては、小児臨床試験を含めた副作用発現頻度を再集計し更新しました。 あわせて、その他の副作用の項に記載していた、血管浮腫を血管性浮腫に記載整備しました。
7.用法及び用量に関連する注意 [一部改訂]	
9.特定の背景を有する患者に関する注意 [一部改訂]	
10.相互作用 [一部改訂]	
11.副作用 [一部改訂]	
15.その他の注意 [一部改訂]	

- ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://jp.gsk.com>) でもご覧になれます。

2. 改訂内容と改訂理由

重要な基本的注意

改訂後(下線部:改訂部分)	改訂前(下線部:改訂部分)
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においては<u>必要に応じて定期的に、肝機能検査を実施しモニター</u>すること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においても、<u>少なくとも1ヵ月に1回肝機能検査を実施</u>すること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。</p>

<改訂理由>

医療現場からの要望や、これまでに集積された安全性情報を踏まえ、肝機能検査の頻度を変更しました。本剤を使用する際には、患者の状態を適切にモニターしながら、肝機能検査を実施していただきますようお願い申し上げます。

効能又は効果に関連する注意、用法及び用量に関連する注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用、副作用、その他の注意

改訂後(下線部:改訂部分)			改訂前(下線部:改訂部分)														
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 WHO 機能分類クラス IV の患者における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。</p> <p>5.3 肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。</p> <p>5.4 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の外科的修復術後の肺動脈性肺高血圧症及び結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。</p>			<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>WHO 機能分類クラス IV の患者における有効性及び安全性は確立していない。</p>														
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>シクロスポリンと併用する場合には、本剤は成人及び 50kg 以上の小児は 1 日 1 回 5mg、50kg 未満の小児は 1 日 1 回 2.5mg を上限として投与すること。</p>			<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>シクロスポリンと併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与すること。</p>														
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児、8 歳未満又は体重 20kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。</p>			<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>18 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。</p>														
<p>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は成人及び 50kg 以上の小児は 1 日 1 回 5mg、50kg 未満の小児は 1 日 1 回 2.5mg を上限として投与すること。</td> <td>詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シクロスポリン	シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は成人及び 50kg 以上の小児は 1 日 1 回 5mg、50kg 未満の小児は 1 日 1 回 2.5mg を上限として投与すること。	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。	<p>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与すること。</td> <td>詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シクロスポリン	シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与すること。	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
シクロスポリン	シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は成人及び 50kg 以上の小児は 1 日 1 回 5mg、50kg 未満の小児は 1 日 1 回 2.5mg を上限として投与すること。	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
シクロスポリン	シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5mg を上限として投与すること。	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。															
<p>11. 副作用</p> <p>省略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 貧血 (7.6%)</p> <p>ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少があらわれることがある。</p> <p>11.1.2 体液貯留 (頻度不明)</p>			<p>11. 副作用</p> <p>省略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 貧血 (12.0%)</p> <p>ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少があらわれることがある。</p> <p>11.1.2 体液貯留 (頻度不明)</p>														

改訂後(下線部:改訂部分)				改訂前(下線部:改訂部分)																																																																			
<p>異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与などの処置を行うこと。</p> <p>11.1.3 心不全 (1.5%) 体液貯留に関連し、心不全があらわれることがある。</p> <p>11.1.4 間質性肺炎 (頻度不明) 間質性肺炎が発現又は増悪することがある。咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>過敏症反応(血管性浮腫、発疹等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center">省略</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>鼻閉^{注1)}</td> <td>鼻出血、咯血、呼吸困難^{注2)}、副鼻腔炎、鼻咽頭炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>便秘、悪心、腹痛、嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>トランスアミンナーゼ上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>末梢性浮腫</td> <td>疲労</td> <td>無力症</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center">省略</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 用量依存的に発現する。 注2) 海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。</p>					10%以上	10%未満	頻度不明	過敏症		過敏症反応(血管性浮腫、発疹等)		省略				呼吸器	鼻閉 ^{注1)}	鼻出血、咯血、呼吸困難 ^{注2)} 、副鼻腔炎、鼻咽頭炎		消化器		便秘、悪心、腹痛、嘔吐		肝臓		トランスアミンナーゼ上昇		全身症状	末梢性浮腫	疲労	無力症	省略				<p>異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与などの処置を行うこと。</p> <p>11.1.3 心不全 (頻度不明) 体液貯留に関連し、心不全があらわれることがある。</p> <p>11.1.4 間質性肺炎 (頻度不明) 間質性肺炎が発現又は増悪することがある。咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>過敏症反応(血管浮腫、発疹等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center">省略</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>鼻閉^{注1)}、鼻出血、咯血</td> <td></td> <td>呼吸困難^{注2)}、副鼻腔炎、鼻咽頭炎</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>便秘、悪心</td> <td>腹痛、嘔吐</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>トランスアミンナーゼ上昇</td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td></td> <td>末梢性浮腫、疲労</td> <td>無力症</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center">省略</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 用量依存的に発現する。 注2) 海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。</p>					10%以上	10%未満	頻度不明	過敏症		過敏症反応(血管浮腫、発疹等)		省略				呼吸器	鼻閉 ^{注1)} 、鼻出血、咯血		呼吸困難 ^{注2)} 、副鼻腔炎、鼻咽頭炎	消化器		便秘、悪心	腹痛、嘔吐	肝臓			トランスアミンナーゼ上昇	全身症状		末梢性浮腫、疲労	無力症	省略			
	10%以上	10%未満	頻度不明																																																																				
過敏症		過敏症反応(血管性浮腫、発疹等)																																																																					
省略																																																																							
呼吸器	鼻閉 ^{注1)}	鼻出血、咯血、呼吸困難 ^{注2)} 、副鼻腔炎、鼻咽頭炎																																																																					
消化器		便秘、悪心、腹痛、嘔吐																																																																					
肝臓		トランスアミンナーゼ上昇																																																																					
全身症状	末梢性浮腫	疲労	無力症																																																																				
省略																																																																							
	10%以上	10%未満	頻度不明																																																																				
過敏症		過敏症反応(血管浮腫、発疹等)																																																																					
省略																																																																							
呼吸器	鼻閉 ^{注1)} 、鼻出血、咯血		呼吸困難 ^{注2)} 、副鼻腔炎、鼻咽頭炎																																																																				
消化器		便秘、悪心	腹痛、嘔吐																																																																				
肝臓			トランスアミンナーゼ上昇																																																																				
全身症状		末梢性浮腫、疲労	無力症																																																																				
省略																																																																							
<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.4 幼若ラットの反復投与毒性試験において、生後7日から生後26日、36日又は62日まで1日1回経口投与した結果、異常呼吸音、無呼吸、低酸素血症及び脳重量の低値が認められている(ヒト小児推定AUCの2.3~3.8倍)。なお、脳の病理組織学的変化は認められていない。</p>				<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.4 幼若ラットの反復投与毒性試験において、生後7日から生後26日、36日又は62日まで1日1回経口投与した結果、異常呼吸音、無呼吸、低酸素血症及び脳重量の低値が認められている。なお、脳の病理組織学的変化は認められていない。</p>																																																																			

<改訂理由>

『小児』の用法及び用量追加の承認に伴い、関連する記載を追記及び記載整備しました。「血管浮腫」の記載については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)からの指導により全製品「血管性浮腫」に変更しております。

参考情報として、小児の臨床試験における安全性情報について次頁より提示致しますのでご参照ください。詳細は弊社ホームページ(<http://jp.gsk.com>)の製品情報からインタビューフォーム等をご参照ください。弊社ホームページでは、準備が整い次第、小児における臨床試験成績等の情報も掲載予定です。また、PMDAに報告された副作用症例の報告数等につきましては、医薬品副作用データベース(JADER) (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0006.html>)からもご覧

いただけます。副作用が疑われる情報につきましては、弊社ホームページ <https://jp.gsk.com/jp/contact-us/vaccine/>、又はPMDAホームページ <https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0002.html>からもご報告いただけますので、安全性情報の収集にご協力頂けますと幸いです。

3. 小児臨床試験における安全性情報

AMB112529試験成績(小児)

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有効性を評価する無作為化非盲検試験です。

9カ国(アルゼンチン、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ロシア、スペイン、米国)における23施設で実施されました。

治験薬と因果関係がある有害事象(Safety 集団)

投与群 症例数 (%)	低用量群 (21例)	高用量群 (20例)	合計 (41例)
治験薬と因果関係がある全有害事象	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)
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)

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
50kg 以上	5mg	10mg
35kg～50kg 未満	5mg	7.5mg
20kg～35kg 未満	2.5mg	5mg

本剤の8歳以上の小児の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、体重に応じて、通常2.5～5mgを1日1回、5～10mgを超えない範囲で適宜増量である。

AMB114588試験(長期継続投与試験)成績(小児)

8歳以上18歳未満の小児PAH患者におけるアンブリセンタンの安全性及び有効性を評価する非盲検試験です。9カ国(アルゼンチン、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ロシア、スペイン、米国)における22施設で実施されました。本試験は、先行試験(AMB112529試験)の長期継続投与試験であり、先行試験を含む平均投与期間は1238.5日、最長投与期間は2346日でした。

治験薬と因果関係がある有害事象 (Safety 集団)

投与群* 症例数 (%)	2.5mg (4例)	5mg (16例)	7.5mg (6例)	10mg (12例)	合計 (38例)
治験薬と因果関係がある全有害事象	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	0	1 (6)	0	0	1 (3)
失神	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	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)
顔面腫脹	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	0	1 (6)	0	1 (8)	2 (5)
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	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	0	0	0	1 (8)	1 (3)
血中ビリルビン増加	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)

本剤の8歳以上の小児の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、体重に応じて、通常2.5~5mgを1日1回、5~10mgを超えない範囲で適宜増量である。

*：投与された最高用量の用量群に属するものとした。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

VOPI7684-D2103N

作成年月2021年3月