

アンブリゼンタン錠 2.5mg「KMP」

AMBRISENTAN Tablets「KMP」

| | |
|------------------|----------|
| 承認番号 | 販売開始 |
| 30300AMX00361000 | 2021年12月 |



注)注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重度の肝障害のある患者[9.3.1 参照]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|---------------|---|
| 有効成分 [1錠中] | アンブリゼンタン 2.5mg |
| 添加剤 | カルナウバロウ、クロスカルメロース Na、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸 Mg、タルク、乳糖、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 |

3.2 製剤の性状

| | |
|--------|------------------|
| 外形 | |
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 性状 | 白色 |
| 直径(mm) | 7.1 |
| 厚さ(mm) | 3.7 |
| 重量(mg) | 約147 |
| 本体表示 | アンブリゼンタン 2.5 KMP |

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 WHO 機能分類クラス IV の患者における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
- 5.3 肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはアンブリゼンタンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

シクロスポリンと併用する場合には、本剤は成人1日1回5mgを上限として投与すること。[10.2、16.7.4 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においては必要に応じて定期的に、肝機能検査を実施しモニターすること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ(AST、ALT)上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
- 8.2 ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始

1ヵ月後に血液検査を実施すること。また、その後も定期的に検査を実施することが望ましい。[9.1.1、11.1.1 参照]

- 8.3 本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。[9.1.3 参照]
- 8.4 特発性肺線維症(IPF)を対象とした海外臨床試験において、本剤投与によりIPFの病態増悪リスクの増加の可能性が示されている。肺の線維化を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する際は、肺線維症の治療に精通した呼吸器科医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。[15.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の貧血患者

貧血が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎患者

間質性肺炎が増悪することがある。[11.1.4 参照]

9.1.3 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

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

9.1.4 出血の危険因子を有する患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

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

9.3.2 中等度の肝障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

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

肝機能障害を増悪させるおそれがある。[16.6.2 参照]

*9.4 生殖能を有する者

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

- ・妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性。
- ・本剤の投与中及び最終投与後5日間において避妊する必要性及び適切な避妊法。
- ・妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------------|---|---|
| シクロスポリン [7.、16.7.4 参照] | シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は成人 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。 |

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 貧血（7.6%）

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

11.1.2 体液貯留（頻度不明）

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

11.1.3 心不全（1.5%）

体液貯留に関連し、心不全があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

| | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 |
|-------|-------------------|---------------------------------------|------------------|
| 過敏症 | | 過敏症反応（血管性浮腫、発疹等） | |
| 精神神経系 | 頭痛 | めまい | |
| 循環器 | 潮紅 | 動悸、低血圧 | |
| 呼吸器 | 鼻閉 ^{注1)} | 鼻出血、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 | | トランスアミナーゼ上昇 | |
| 全身症状 | 末梢性浮腫 | 疲労 | 無力症 |
| 眼 | | | 視覚障害（霧視等）、眼窩周囲浮腫 |
| 血液 | | 白血球減少 | |

注 1) 用量依存的に発現する。

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にアンプリセンタン 2.5mg^{注1)}、5mg 又は 10mg を単回経口投与した時、アンプリセンタンは速やかに吸収され、投与後 2~2.5 時間（中央値）に最高血漿中濃度（Cmax）に達した。Cmax 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は用量の増加にほぼ比例して増加した。消失半減期（t_{1/2}）は約 10~19 時間であった¹⁾。

表 1 空腹時単回投与後の薬物動態パラメータ

| 投与量（例数） | Cmax (ng/mL) | tmax (h) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|-----------------------------|-----------------|---------------|------------------------------|----------------------|
| 2.5mg ^{注1)} (11 例) | 178.7±32.05 | 2.5 (1.0-4.0) | 1438.8±372.60 | 10.0±3.62 |
| 5mg (11 例) | 362.0±42.53 | 2.0 (1.0-4.0) | 2944.5±608.55 | 13.6±4.83 |
| 10mg (12 例) | 766.8±90.68 | 2.0 (1.0-4.0) | 6894.1±1612.50 | 18.8±10.98 |

平均値±標準偏差、tmax は中央値（範囲）

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

16.1.2 反復投与

成人肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者にアンプリセンタン 5mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与した時、投与後 4 時間に Cmax に達し、t_{1/2} は 11 時間であった。定常状態における AUC₀₋₂₄ は 8337.4ng·h/mL、Cmax は 674.3ng/mL であった。また、アンプリセンタン 5mg 及び 10mg を投与した時の定常状態時における投与前及び投与後 2~4 時間の血漿中アンプリセンタン濃度は表 2 のとおりであった²⁾。

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

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

平均値±標準偏差

16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人及び成人 PAH 患者における母集団薬物動態解析の結果から、年齢及び性別はアンプリセンタンの薬物動態に大きな影響を与えなかった³⁾ (外国人データ)。

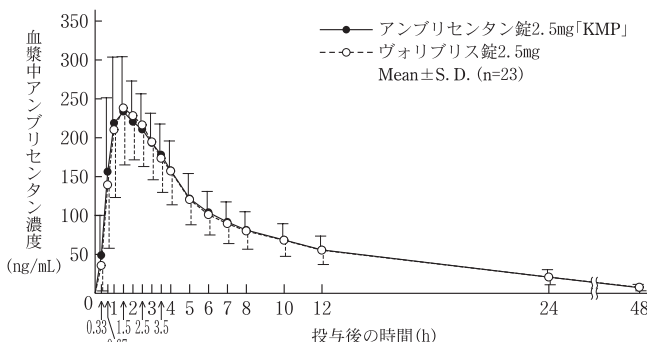
16.1.4 生物学的同等性試験

アンプリセンタン錠 2.5mg 「KMP」とヴォリブリス錠 2.5mg を健康成人男性にそれぞれ 1 錠 (アンプリセンタンとして 2.5mg) 空腹時単回経口投与 (クロスオーバー法) し、血漿中アンプリセンタン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

表 3 各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (h) | T _{1/2} (h) | AUC _{0-48h} (ng·h/mL) |
|-----------------------|--------------|-----------|----------------------|--------------------------------|
| アンプリセンタン錠 2.5mg 「KMP」 | 273.2 ± 49.8 | 1.8 ± 0.8 | 11.6 ± 2.2 | 2218 ± 582 |
| ヴォリブリス錠 2.5mg | 280.7 ± 30.4 | 1.7 ± 0.8 | 11.7 ± 1.9 | 2204 ± 586 |

(Mean ± S. D., n=23)



血漿中濃度ならびに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にアンプリセンタン 10mg を空腹時又は食後 (標準的な朝食) 単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較し、Cmax は約 17% 低下したが、AUC_{0-48h}、最高血漿中濃度到達時間 (tmax) 及び t_{1/2} には影響は認められなかった⁵⁾。

表 4 空腹時又は食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

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

平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値 (範囲)

16.3 分布

In vitro でのアンプリセンタン (0.2~20 µg/mL) のヒト血漿蛋白結合率は 98.8% であった。また、アンプリセンタンは主にアルブミンと結合し (96.5%)、一部は α₁-酸性糖蛋白質と結合した⁶⁾。

16.4 代謝

アンプリセンタンは *in vitro* で UDP-グルクロン酸転移酵素の UGT1A9、UGT2B7 及び UGT1A3 によりグルクロン酸抱合され、その他に、チトクローム P450 (CYP) で酸化的に代謝される。CYP による代謝には主に CYP3A4、一部に CYP2C19 及び CYP3A5 が関与する⁷⁾。

16.5 排泄

健康成人男性を対象に²H 及び¹⁴C 標識したアンプリセンタンを単回経口投与した時の主要排泄経路は糞中であり、投与量の約 40% が未変化体、約 21% が 4-水酸化体として糞中に排泄された。また、尿中には、投与量の約 4% が未変化体、約 18% が未変化体のグルクロン酸抱合体及び 4-水酸化体のグルクロン酸抱合体として排泄された⁸⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

腎障害患者におけるアンプリセンタンの薬物動態は検討されていない。アンプリセンタンの主要排泄経路は糞中であるため、腎障害患者では、アンプリセンタンの血中濃度が上昇する可能性は低い⁹⁾。

16.6.2 肝障害患者

肝障害患者におけるアンプリセンタンの薬物動態は検討されていない。アンプリセンタンは、UGT 及び CYP で代謝されるため、肝障害患者では、アンプリセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある^{7),10)}。[9.3.1、9.3.2、9.3.3 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 代謝酵素に及ぼす影響

非臨床試験において、アンプリセンタンは第 I 及び II 相代謝酵素を阻害・誘導しなかったことから、アンプリセンタンがこれらの代謝酵素で代謝される薬剤の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる¹¹⁾。

16.7.2 薬剤トランスポーターに及ぼす影響

アンプリセンタンは *in vitro* で P-糖蛋白質及び organic anion transporting polypeptide (OATP) の基質である。また、アンプリセンタンは *in vitro* で OATP1B1、OATP1B3 及び sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 47、45 及び約 100 µM であった。アンプリセンタンは *in vitro* で P-糖蛋白質、bile salt export pump (BSEP)、breast cancer resistance protein (BCRP) 及び multi-drug resistance protein-2 (MRP2) を阻害しなかった^{12),13)}。

16.7.3 CYP3A4 に対する誘導の検討

健康成人を対象にアンプリセンタンが CYP3A4 を誘導する可能性について尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、アンプリセンタンは CYP3A4 を誘導しなかった¹⁴⁾ (外国人データ)。

16.7.4 シクロスポリン

健康成人男女に、アンプリセンタン 5mg 反復投与時にシクロスポリン 100~150mg を併用した結果、定常状態におけるアンプリセンタンの AUC は約 2 倍となった。シクロスポリン 100~150mg を反復投与時にアンプリセンタン 5mg を併用した結果、アンプリセンタンは定常状態におけるシクロスポリンの薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾ (外国人データ)。[7.、10.2 参照]

16.7.5 ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)

健康成人男性に、ケトコナゾール 400mg 反復投与時にアンプリセンタン 10mg を併用した結果、アンプリセンタンの Cmax 及び AUC は非併用時に比べ、それぞれ約 20% 及び 35% 増加した¹⁶⁾ (外国人データ)。

16.7.6 リファンピシン

健康成人男女に、アンプリセンタン 10mg 反復投与時にリファンピシン 600mg を併用した結果、リファンピシン併用初期にはアンプリセンタンの AUC の一過性の増加 (約 2 倍) が認められたが、リファンピシンを 8 日間併用投与後には、リファンピシンはアンプリセンタンの薬物動態に影響を与えなかった¹⁷⁾ (外国人データ)。

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

健康成人女性に、アンプリセンタン 10mg 反復投与時に経口避妊薬を併用した結果、アンプリセンタンはエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの薬物動態に影響を与えなかった¹⁸⁾ (外国人データ)。

16.7.8 ジゴキシシン

健康成人男性に、アンプリセンタン 10mg 反復投与時にジゴキシシン 0.5mg を併用した結果、アンプリセンタンはジゴキシシンの薬物動態に影響を与えなかった¹⁹⁾ (外国人データ)。

16.7.9 オメプラゾール

オメプラゾールによる血漿中未変化体濃度及び薬物動態に与える影響を評価するため、PAH 患者での長期第 III 相試験における薬物動態データを用いて post-hoc 解析を行ったところ、オメプラゾール併用投与群と非併用投与群で差は認められなかった²⁰⁾ (外国人データ)。

16.7.10 その他の薬剤

健康成人男女に、アンプリセンタン 10mg とシルデナフィル 20mg、タダラフィル 40mg、又はワルファリン 25mg を併用した結果、アンプリセンタンの薬物動態に変化は認められなかった。また、アンプリセンタンはシルデナフィル、タダラフィル、ワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった²¹⁾⁻²³⁾ (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 II/III 相試験 (成人)

PAH 患者を対象としたオープンラベル、非対照、用量漸増試験において、アンプリセンタン 5mg を 1 日 1 回 12 週間、その後用量調節期間としてアンプリセンタン 5~10mg を 12 週間投与した結果、投与 12 週時及び 24 週時の 6 分間歩行距離 (6MWD: 主要評価項目)、ボルグ呼吸困難指数 (BDI)、WHO の肺高血圧症機能分類 (WHO 機能分類) 及び血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド (血漿中 BNP) 濃度がベースラインから改善し、24 週間の投与期間中に PAH の臨床的な増悪を認めた被験者は 1 例であった (表 1)。さらに、投与 12 週時及び 24 週時の血行動態の改善も認められた (表 2)^{24),25)}。

副作用発現頻度は、80% (20/25 例) であった。主な副作用は、頭痛 36% (9/25 例)、鼻閉 20% (5/25 例)、ほてり 16% (4/25 例)、潮紅 12% (3/25 例)、末梢性浮腫、発疹、血圧低下、浮動性めまい、鼻出血、貧血各 8% (各 2/25 例) であった²⁶⁾。

表1 各評価項目のベースラインからの変化（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）

| 時期 | 投与12週 | 投与24週 |
|--------------------------------------|---------------|---------------|
| 症例数 | 25例 | 25例 |
| 6MWDの変化量,m,平均値±SD | 33.49±43.24 | 46.82±52.71 |
| BDIの変化量,平均値±SD | -0.60±2.16 | -0.69±1.90 |
| WHO機能分類の変化,症例数(%) | | |
| 改善 | 9(36) | 10(40) |
| 変化なし | 16(64) | 14(56) |
| 悪化 | 0 | 1(4) |
| PAHの臨床的な増悪 ^{注1)} を認めた被験者(%) | 0 | 1(4) |
| BNPの変化量,ng/L,平均値±SD | -76.86±160.94 | -60.15±248.35 |

注1) 死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、又は他のPAH治療薬追加のための治験中止を臨床的な増悪と定義

表2 血行動態のベースラインからの変化（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）

| 時期 | 投与12週 | 投与24週 |
|--|-------------|-------------|
| 症例数(25例) | 21例 | 16例 |
| 血行動態の変化,平均値±SD | | |
| 平均肺動脈圧(mPAP),mmHg | -6.29±11.20 | -8.69±13.90 |
| 平均右房圧(mRAP),mmHg | -1.12±3.76 | -0.69±3.68 |
| 心係数(CI) ^{注1)} ,L/min/m ² | 0.67±0.58 | 0.63±0.62 |
| 肺血管抵抗(PVR),mmHg/L/min | -7.26±7.43 | -8.35±7.64 |

注1) 心係数は投与12週:20例、投与24週:15例

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(成人)

PAH患者を対象にアンプリセンタン5~10mgを投与した多施設共同、オープンラベル、用量漸増、延長試験(平均投与期間:139週間、最長投与期間:164週間)でもアンプリセンタンの改善効果(6MWD、WHO機能分類、BDI、BNPの改善)が維持された。本試験期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった²⁷⁾。

副作用発現頻度は、43%(9/21例)であった。主な副作用は、咯血14%(3/21例)、鼻出血、ほてり各10%(各2/21例)であった(中間解析結果)²⁸⁾。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験(成人)

PAH患者を対象に、アンプリセンタン1mg^{注)}、2.5mg^{注)}、5mg又は10mgを1日1回12週間盲検下で投与後^{注)}、12週間非盲検下でアンプリセンタンを投与した用量設定の第Ⅱ相試験を実施した結果、6MWD(主要評価項目)、BDI、WHO機能分類、被験者の概括評価(QOL)及び血行動態の改善が認められた²⁹⁾。

副作用発現頻度は、アンプリセンタン併合群(1mg、2.5mg、5mg、10mg)^{注)}で59.4%(38/64例)であった。主な副作用は、鼻閉20.3%(13/64例)、末梢性浮腫15.6%(10/64例)、頭痛14.1%(9/64例)、悪心、潮紅、ALT増加各10.9%(各7/64例)などであった³⁰⁾。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験(成人)

血清アミノトランスフェラーゼ異常のため、過去にアンプリセンタン以外のERA(ボセンタン、sitaxentan又は両剤)の投与を中止したPAH患者を対象とした非盲検の第Ⅱ相試験を実施した。本試験の主目的は、血清アミノトランスフェラーゼ異常のために過去にERAの投与を中止した被験者における血清アミノトランスフェラーゼ異常の発現頻度の評価であったが、有効性の評価項目のデータも得られている。本試験で投与12週後に基準値上限の3倍を超える血清アミノトランスフェラーゼ異常が認められた被験者は1例であり、本被験者ではアンプリセンタンの投与が一時中断された。また、アンプリセンタン投与により6MWD、BDI、WHO機能分類、QOL(SF-36)の改善が認められた^{31)、32)}。副作用発現頻度は、55.6%(20/36例)であった。2例以上に発現した副作用は、頭痛、潮紅各13.9%(各5/36例)、末梢性浮腫11.1%(4/36例)、体液貯留8.3%(3/36例)であった(中間解析結果)³⁰⁾。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験(成人)

PAH患者を対象に、アンプリセンタン2.5mg^{注)}、5mg又は10mgを12週間盲検下で投与した同一デザインのプラセボ対照の第Ⅲ相試験を2試験実施して併合解析した結果、アンプリセンタン投与群ではプラセボ群に比べて主要評価項目の6MWDの有意な改善が認められた。また、アンプリセンタン併合群ではプラセボ群に比べて他の副次評価項目の有意な改善が認められ、血漿中BNP濃度も有意に低下した(表3)。さ

らに、アンプリセンタン併合群ではプラセボ群に比べて副次評価項目であるPAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間が有意に遅延した。

副作用発現頻度は、アンプリセンタン併合群(2.5mg、5mg、10mg)^{注)}で39.5%(103/261例)であった。主な副作用は、頭痛9.6%(25/261例)、末梢性浮腫9.2%(24/261例)、鼻閉3.8%(10/261例)であった³³⁾。

表3 各評価項目のベースラインからの変化（海外第Ⅲ相試験）

| 投与群 | プラセボ | 2.5mg | 5mg | 10mg | 併合 |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 症例数 | 132例 | 64例 | 130例 | 67例 | 261例 |
| 6MWDの変化量,m,平均値±SD | -9.0±86.22 | 22.2±82.67 | 35.7±80.18 | 43.6±65.91 | 34.4±77.51 |
| BDIの変化量,平均値±SD | 0.40±2.46 | -0.20±2.17 | -0.34±1.96 | -0.88±1.93 | -0.45±2.01 |
| WHO機能分類の変化,症例数(%) | | | | | |
| 改善 | 27(20.5) | 10(15.6) | 28(21.5) | 20(29.9) | 58(22.2) |
| 変化なし | 82(62.1) | 51(79.7) | 99(76.2) | 44(65.7) | 194(74.3) |
| 悪化 | 23(17.4) | 3(4.7) | 3(2.3) | 3(4.5) | 9(3.4) |
| QOL(SF-36の身体機能),平均値±SD | 1.07±7.64 | 3.86±7.14 | 3.34±8.30 | 4.52±7.16 | 3.77±7.73 |
| PAHの臨床的な増悪 ^{注1)} を認めた被験者数(%) | 20(15.2) | 3(4.7) | 6(4.6) | 3(4.5) | 12(4.6) |

注1) 死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、他のPAH治療薬追加のための治験中止、又は早期中止基準に該当したための治験中止を臨床的な増悪と定義

17.1.6 海外第Ⅱ相試験(成人)

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

また、PAH患者の生存期間を評価した結果、アンプリセンタン投与1年後の生存率が93%、投与2年後の生存率が87%、投与3年後の生存率が85%であった。

副作用発現頻度は、アンプリセンタン併合群(1mg、2.5mg、5mg、10mg)^{注)}で53.7%(29/54例)であった。5%以上に発現した副作用は、鼻閉14.8%(8/54例)、末梢性浮腫、頭痛各7.4%(各4/54例)、浮動性めまい5.6%(3/54例)であった(中間解析結果)³⁴⁾。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アンプリセンタンはエンドセリン(ET)受容体のうちET_A受容体に高親和性、ET_B受容体には低親和性(ET_A受容体に比べて1/4000以下の親和性)を示す選択的ET_A受容体拮抗薬である。PAH患者において血漿中ET-1濃度は高く、右心房圧や病態の程度と相関することなどから、ET-1がPAHの発症及び進展に重要であると考えられている。アンプリセンタンは、肺血管ET_A受容体阻害作用を介して内因性のET-1による肺血管平滑筋の収縮及び増殖を抑制し、PAHの症状を改善すると考えられる^{35)、36)}。

18.2 肺高血圧症モデルにおける作用

モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおいて、4週間の反復経口投与により肺高血圧症の症状(右心室収縮期圧の上昇、右心肥大及び肺血管中膜肥厚)をそれぞれ有意に抑制した³⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アンプリセンタン(Ambrisentan)

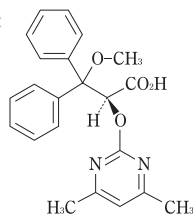
化学名:(2S)-2-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid

分子式:C₂₂H₂₂N₂O₄

分子量:378.42

性状:白色の結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

PTP：60錠（10錠×6）

23. 主要文献

- 1) 血中濃度（単回投与）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 2) 血中濃度（反復投与）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 3) 血中濃度（母集団薬物動態解析）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3）
- 4) 社内資料：生物学的同位性試験
- 5) 吸収（食事の影響）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.1.2）
- 6) 分布（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.4）
- 7) 代謝（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.5）
- 8) 排泄（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 9) 腎障害患者（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3）
- 10) 肝障害患者（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3）
- 11) 薬物相互作用（代謝酵素に及ぼす影響）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.4.5）
- 12) 薬物相互作用（薬剤トランスポーターに及ぼす影響）①（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.7）
- 13) 薬物相互作用（薬剤トランスポーターに及ぼす影響）②（ヴォリプリス錠：2021年3月23日承認、申請資料概要2.6.4.7）
- 14) 薬物相互作用（CYP3A4に対する誘導の検討）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 15) 薬物相互作用（シクロスポリン）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 16) 薬物相互作用（ケトコナゾール）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 17) 薬物相互作用（リファンピシン）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 18) 薬物相互作用（経口避妊薬）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 19) 薬物相互作用（ジゴキシン）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 20) 薬物相互作用（オメプラゾール）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 21) 薬物相互作用（シルデナフィル）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 22) 薬物相互作用（タダラフィル）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 23) 薬物相互作用（ワルファリン）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 24) Yoshida, S. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 2011 ; 27 : 1827-1834
- 25) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（有効性）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.5.4.3）
- 26) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（有害事象）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.4.2）
- 27) Yoshida, S. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 2012 ; 28 : 1069-1076
- 28) 国内第Ⅲ相試験（有害事象）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.4.2）
- 29) Galíe, N. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 2005 ; 46 : 529-535
- 30) 海外第Ⅱ相試験（有害事象）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.4.2）
- 31) McGoon, M.D. et al. : Chest, 2009 ; 135 : 122-129
- 32) 海外第Ⅱ相試験（臨床検査）（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.5.5.4）
- 33) 海外第Ⅲ相試験（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6）
- 34) 海外第Ⅱ相試験（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6）
- 35) Galíe, N. et al. : Cardiovasc. Res., 2004 ; 61 : 227-237

36) 作用機序（ヴォリプリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.2.2）

37) Schroll, S. et al. : Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2008 ; 68 : 270-276

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共創未来ファーマ株式会社

東京都品川区広町1-4-4

26.2 販売元



株式会社 三和化学研究所
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631