

－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

2011年12月

グラクソ・スミスクライン株式会社

エンドセリン受容体拮抗薬

**ヴォリブリス<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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
副作用 [追加／一部改訂]	その他の副作用の項に「トランスアミナーゼ上昇」を追加致しました。 また、国内長期投与試験の最終解析結果を反映し、副作用の発現頻度を変更致しました。

■4頁目に改訂後の「使用上の注意」全文を記載していますので、ご参照下さい。

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

## 2. 改訂内容および改訂理由

改訂後(下線部:改訂箇所)	改訂前																																																												
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>国内臨床試験において、本剤が投与された25例中、<u>22例(88.0%)</u>に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛9例(36.0%)、潮紅8例(32.0%)、鼻閉6例(24.0%)であった(承認時及び製造販売後臨床試験終了時の集計)。</p> <p>海外臨床試験において、本剤が投与された261例中、103例(39.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛29例(11.1%)、末梢性浮腫25例(9.6%)、鼻閉10例(3.8%)であった(承認時)。</p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) <b>貧血(12.0%)</b>:貧血(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ので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) <b>体液貯留(4.0%)</b>:体液貯留があらわれることがあるので、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、利尿剤の投与など適切な処置を行うこと。</p> <p>3) <b>心不全(頻度不明<sup>注1)</sup>)</b>:体液貯留に関連し、心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には心不全の原因を確認し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明<sup>注1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>過敏症</b></td> <td>過敏症反応(血管浮腫、発疹等)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>精神神経系</b></td> <td>頭痛</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>循環器</b></td> <td>潮紅</td> <td>動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>呼吸器</b></td> <td>鼻閉<sup>注2)</sup>、鼻出血、<u>喀血</u></td> <td></td> <td>呼吸困難<sup>注3)</sup>、副鼻腔炎、<u>鼻咽頭炎</u></td> </tr> <tr> <td><b>消化器</b></td> <td></td> <td>便秘、<u>悪心</u></td> <td>腹痛、嘔吐</td> </tr> <tr> <td><b>肝臓</b></td> <td></td> <td></td> <td><u>トランスアミナーゼ上昇</u></td> </tr> <tr> <td><b>全身症状</b></td> <td></td> <td>末梢性浮腫</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>注2) 用量依存的に発現する。</p> <p>注3) 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 <sup>注1)</sup>	<b>過敏症</b>	過敏症反応(血管浮腫、発疹等)			<b>精神神経系</b>	頭痛			<b>循環器</b>	潮紅	動悸		<b>呼吸器</b>	鼻閉 <sup>注2)</sup> 、鼻出血、 <u>喀血</u>		呼吸困難 <sup>注3)</sup> 、副鼻腔炎、 <u>鼻咽頭炎</u>	<b>消化器</b>		便秘、 <u>悪心</u>	腹痛、嘔吐	<b>肝臓</b>			<u>トランスアミナーゼ上昇</u>	<b>全身症状</b>		末梢性浮腫		<p><b>4. 副作用</b></p> <p>国内臨床試験において、本剤が投与された25例中、20例(80.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛9例(36.0%)、潮紅7例(28.0%)、鼻閉5例(20.0%)であった。また、その後投与を継続した長期投与試験において、本剤が投与された21例中、9例(42.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、<u>喀血3例(14.3%)</u>、潮紅3例(14.3%)、鼻出血2例(9.5%)であった(承認時)。</p> <p>海外臨床試験において、本剤が投与された261例中、103例(39.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛29例(11.1%)、末梢性浮腫25例(9.6%)、鼻閉10例(3.8%)であった(承認時)。</p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) <b>貧血(12.0%)</b>:貧血(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ので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) <b>体液貯留(頻度不明<sup>注1)</sup>)</b>:体液貯留があらわれることがあるので、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、利尿剤の投与など適切な処置を行うこと。</p> <p>3) <b>心不全(頻度不明<sup>注1)</sup>)</b>:体液貯留に関連し、心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には心不全の原因を確認し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明<sup>注1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>過敏症</b></td> <td>過敏症反応(血管浮腫、発疹等)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>精神神経系</b></td> <td>頭痛</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>循環器</b></td> <td>潮紅</td> <td>動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>呼吸器</b></td> <td>鼻閉<sup>注2)</sup>、<u>喀血</u>、鼻出血</td> <td></td> <td>呼吸困難<sup>注3)</sup>、副鼻腔炎、<u>鼻咽頭炎</u></td> </tr> <tr> <td><b>消化器</b></td> <td></td> <td>便秘</td> <td>腹痛、悪心、嘔吐</td> </tr> <tr> <td><b>全身症状</b></td> <td></td> <td>末梢性浮腫</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>注2) 用量依存的に発現する。</p> <p>注3) 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 <sup>注1)</sup>	<b>過敏症</b>	過敏症反応(血管浮腫、発疹等)			<b>精神神経系</b>	頭痛			<b>循環器</b>	潮紅	動悸		<b>呼吸器</b>	鼻閉 <sup>注2)</sup> 、 <u>喀血</u> 、鼻出血		呼吸困難 <sup>注3)</sup> 、副鼻腔炎、 <u>鼻咽頭炎</u>	<b>消化器</b>		便秘	腹痛、悪心、嘔吐	<b>全身症状</b>		末梢性浮腫	
	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>																																																										
<b>過敏症</b>	過敏症反応(血管浮腫、発疹等)																																																												
<b>精神神経系</b>	頭痛																																																												
<b>循環器</b>	潮紅	動悸																																																											
<b>呼吸器</b>	鼻閉 <sup>注2)</sup> 、鼻出血、 <u>喀血</u>		呼吸困難 <sup>注3)</sup> 、副鼻腔炎、 <u>鼻咽頭炎</u>																																																										
<b>消化器</b>		便秘、 <u>悪心</u>	腹痛、嘔吐																																																										
<b>肝臓</b>			<u>トランスアミナーゼ上昇</u>																																																										
<b>全身症状</b>		末梢性浮腫																																																											
	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>																																																										
<b>過敏症</b>	過敏症反応(血管浮腫、発疹等)																																																												
<b>精神神経系</b>	頭痛																																																												
<b>循環器</b>	潮紅	動悸																																																											
<b>呼吸器</b>	鼻閉 <sup>注2)</sup> 、 <u>喀血</u> 、鼻出血		呼吸困難 <sup>注3)</sup> 、副鼻腔炎、 <u>鼻咽頭炎</u>																																																										
<b>消化器</b>		便秘	腹痛、悪心、嘔吐																																																										
<b>全身症状</b>		末梢性浮腫																																																											

## ＜改訂理由＞

### ・その他の副作用：トランスアミナーゼ上昇

海外において、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）である sitaxentan が肝毒性を理由に市場から撤退したことを受けて、同じ ERA である本剤についても、肝臓に対する安全性を検討することが欧州医薬品庁（European Medicines Agency）の医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use）により要請されました。

本要請に従い検討を行った結果、本剤は肝臓関連事象の発現頻度を増加させないと考えられましたが、本剤との関連性を完全に否定できない事象が報告されていることから欧州添付文書が改訂されました。

欧州添付文書を参考にして、本邦の添付文書においても「その他の副作用」の項に「トランスアミナーゼ上昇」を追加致しました。

### ・副作用の発現頻度（副作用発現状況の概要、重大な副作用、その他の副作用）

国内長期投与試験の最終解析結果が得られたことから、本解析結果を含めて算出した副作用の発現頻度に変更致しました。副作用の発現頻度を変更した事象についても下線を付しております。

## 3. その他の改訂内容

【臨床成績】：中間解析結果に基づき記載していた国内長期投与試験および海外第Ⅲ相長期投与試験について、最終解析結果を反映し記載を変更致しました。詳細に関しては、添付文書をご確認ください。

## 4. 改訂添付文書使用時期

2012年3月以降生産分より使用予定
--------------------

**【禁忌】**(次の患者には投与しないこと)

1. 重度の肝障害のある患者[重度の肝障害のある患者における使用経験がない。また、類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。]
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

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。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

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(「併用注意」の項参照)。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ(AST(GOT)、ALT(GPT))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。]
- (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(「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)。]
- (3) 重度の貧血の患者[貧血が悪化するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (4) 重度の腎障害のある患者[重度の腎障害のある患者における本剤の使用経験が少ない。]

**2. 重要な基本的注意**

- (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、少なくとも1ヵ月に1回肝機能検査を実施すること。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(GOT)、ALT(GPT))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。
- (2) 本剤を含むERAの投与により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(「重大な副作用」の項参照)。
- (3) 肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、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。
- (4) 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指導し、必要に応じて妊娠検査を行うこと。
  - ① 妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性
  - ② 本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること
  - ③ 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
- (5) 本剤の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ので、出血の危険因子を有する患者に本剤を投与する際には、出血の危険性に注意すること。

**3. 相互作用**

**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	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(「用法・用量」に関連する使用上の注意)の項参照)。	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。

**4. 副作用**

国内臨床試験において、本剤が投与された25例中、22例(88.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛9例(36.0%)、潮紅8例(32.0%)、鼻閉6例(24.0%)であった(承認時及び製造販売後臨床試験終了時の集計)。

海外臨床試験において、本剤が投与された261例中、103例(39.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛29例(11.1%)、末梢性浮腫25例(9.6%)、鼻閉10例(3.8%)であった(承認時)。

**(1) 重大な副作用**

- 1) 貧血(12.0%)：貧血(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ので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 2) 体液貯留(4.0%)：体液貯留があらわれることがあるので、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、利尿剤の投与など適切な処置を行うこと。
  - 3) 心不全(頻度不明<sup>注1)</sup>)：体液貯留に関連し、心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には心不全の原因を確認し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症	過敏症反応(血管浮腫、発疹等)		
精神神経系	頭痛		
循環器	潮紅	動悸	
呼吸器	鼻閉 <sup>注2)</sup> 、鼻出血、咯血		呼吸困難 <sup>注3)</sup> 、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	

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 用量依存的に発現する。

注3) 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。

**5. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので注意すること。[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。]

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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、左臍動脈)が認められている。]
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳動物(ラット)において出生児の生存率低下がみられたことから、乳汁に移行する可能性がある。]

**7. 小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

**8. 過量投与**

徴候、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。また、本剤の作用機序より、過量投与時には低血圧を引き起こす可能性が考えられる。  
処置：重度の低血圧が発現した場合には適切な対症療法を行うこと。

**9. 適用上の注意**

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

- (1) 本剤はPTPシートから取り出して服用すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さら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報告されている)。
- (2) PTPシートからの取り出しは、裏のラベルを剥がした後、指の腹で押し出すこと。

**10. その他の注意**

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