

－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

2018年10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

自主改訂

項目	内容
その他の注意 [追記]	新たに得られた非臨床試験の結果を追記しました。

2. 改訂内容と改訂理由

その他の注意

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>10. その他の注意 (1) ～ (4) 省略</p> <p><u>(5) 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。</u></p>	<p>10. その他の注意 (1) ～ (4) 省略</p>

<改訂理由>

今回、次頁のような非臨床試験の結果及び考察が得られたため、「10. その他の注意」に試験結果を追記することとしました。

【非臨床試験結果】

幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験

本薬の 4、10 又は 20mg/kg/日を幼若ラットに生後 7 日から 8 週間反復経口投与した試験では、20mg/kg/日群の雌雄各 12 例中 1 例で本薬との関連性が不明の死亡がみられ、10mg/kg/日以上群で異常呼吸音及び鼻腔上皮の炎症性変化、20mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の低値並びに赤血球系パラメータ及び心重量の高値が認められた。20mg/kg/日群の雌雄で脳重量の軽度低値がみられ、雌では 8 週間の休薬後にも認められた。脳の病理組織学的検査（免疫組織学的検査を含む）において投薬に関連した変化は認められなかった。無毒性量は 4mg/kg/日と推定された。

幼若ラットの呼吸機能に対する影響に関する検討（その 1）

本薬の 20mg/kg/日を幼若ラットに生後 7 日から最長 36 日まで反復経口投与した試験では、異常呼吸音（クリック音）、無呼吸時間の増加を伴う低酸素血症及び脳重量の軽度低値がみられた。脳の病理組織学的検査は実施していないが、鼻腔上皮において軽微～軽度の炎症性変化がみられた。

幼若ラットの呼吸機能に対する影響に関する検討（その 2）

本薬の 20mg/kg/日を幼若ラットに生後 7 日から 26 日まで反復経口投与した試験では、異常呼吸音（クリック音）及び無呼吸時間の増加を伴う低酸素血症がみられたが、軟口蓋・咽頭・喉頭に投薬に関連した病理組織学的変化は認められなかった。4 週間の休薬後、脳重量の軽度低値がみられたが、脳の病理組織学的検査及び投与期間中に実施した神経行動学的検査において投薬に関連した変化は認められなかった。

【考察】

上記の試験結果及び関連する臨床・非臨床の文献情報に基づく、脳重量低値に関する考察結果を以下に示す。

- 脳重量の低値については、喉咽頭部の呼吸時における機能的連動が障害を受け、一時的に気道が閉塞した結果、無呼吸時間が増加し低酸素血症を呈したことによるものと考えられた。
- これらの所見は、喉咽頭部の発達が完了していない乳幼児（0～3 歳）^{注）}にアンブリセンタンを投与したときに発現する可能性があると考えられた。

注）本剤は小児に対する適応はありません。

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>

VOLBR0058-D1810N
作成年月2018年10月