

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ホスホジエステラーゼ5阻害薬 薬価基準収載

レバチオ錠20mg

Revatio® Tablets 20mg シルデナフィルクエン酸塩錠

処方箋医薬品 注意—医師の処方箋により使用すること

ホスホジエステラーゼ5阻害薬 薬価基準収載

レバチオODフィルム20mg

Revatio® ODFilm 20mg シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム

処方箋医薬品 注意—医師の処方箋により使用すること

ホスホジエステラーゼ5阻害薬 薬価基準収載

レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg

Revatio® Dry Syrup for Suspension 900mg シロップ用シルデナフィルクエン酸塩

処方箋医薬品 注意—医師の処方箋により使用すること

剤形	レバチオ錠20 mg：フィルムコート錠 レバチオODフィルム20 mg：口腔内崩壊フィルム剤 レバチオ懸濁用ドライシロップ900 mg：シロップ用剤			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師の処方箋により使用すること）			
規格・含量	レバチオ錠20 mg： 1錠中シルデナフィルクエン酸塩28.09 mg（シルデナフィルとして20 mg） レバチオODフィルム20 mg： 1フィルム中シルデナフィルクエン酸塩28.09 mg（シルデナフィルとして20 mg） レバチオ懸濁用ドライシロップ900 mg： 1瓶中シルデナフィルクエン酸塩1264 mg（シルデナフィルとして900 mg）			
一般名	和名：シルデナフィルクエン酸塩（JAN） 洋名：Sildenafil Citrate（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	レバチオ錠20 mg	2008年1月25日	2008年4月18日	2008年4月18日
	レバチオODフィルム20 mg	2017年9月27日	2017年11月22日	2018年1月29日
レバチオ懸濁用ドライシロップ900 mg	2017年9月27日	2017年11月22日	2018年1月29日	
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：ヴィアトリス製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043			

本IFは2021年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMPの概要.....	5
II. 名称に関する項目	6
1. 販売名.....	6
2. 一般名.....	6
3. 構造式又は示性式.....	6
4. 分子式及び分子量.....	7
5. 化学名（命名法）又は本質.....	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	7
III. 有効成分に関する項目	8
1. 物理化学的性質.....	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形.....	9
2. 製剤の組成.....	10
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	10
4. 力価.....	10
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	10
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	11
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	12
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	13
9. 溶出性.....	13
10. 容器・包装.....	14
11. 別途提供される資材類.....	14
12. その他.....	14
V. 治療に関する項目	15
1. 効能又は効果.....	15
2. 効能又は効果に関連する注意.....	15
3. 用法及び用量.....	16
4. 用法及び用量に関連する注意.....	19
5. 臨床成績.....	19
VI. 薬効薬理に関する項目	55
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	55
2. 薬理作用.....	55
VII. 薬物動態に関する項目	58
1. 血中濃度の推移.....	58
2. 薬物速度論的パラメータ.....	69
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	70
4. 吸収.....	71
5. 分布.....	72
6. 代謝.....	74
7. 排泄.....	77
8. トランスポーターに関する情報.....	77
9. 透析等による除去率.....	77
10. 特定の背景を有する患者.....	78
11. その他.....	81

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	82
1. 警告内容とその理由	82
2. 禁忌内容とその理由	83
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	86
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	86
5. 重要な基本的注意とその理由	87
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	90
7. 相互作用	101
8. 副作用	115
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	126
10. 過量投与	126
11. 適用上の注意	127
12. その他の注意	128
IX. 非臨床試験に関する項目	134
1. 薬理試験	134
2. 毒性試験	136
X. 管理的事項に関する項目	140
1. 規制区分	140
2. 有効期間	140
3. 包装状態での貯法	140
4. 取扱い上の注意	140
5. 患者向け資材	140
6. 同一成分・同効薬	141
7. 国際誕生年月日	141
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	141
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	141
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	141
11. 再審査期間	141
12. 投薬期間制限に関する情報	141
13. 各種コード	142
14. 保険給付上の注意	142
XI. 文献	143
1. 引用文献	143
2. その他の参考文献	145
XII. 参考資料	146
1. 主な外国での発売状況	146
2. 海外における臨床支援情報	149
XIII. 備考	152
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	152
2. その他の関連資料	155

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レバチオの成分であるシルденаフィルクエン酸塩は、英国ファイザー研究所で合成されたサイクリックグアノシンーリン酸 (cyclic GMP : cGMP) を分解するホスホジエステラーゼ 5 (phosphodiesterase5 : PDE5) に対する選択的阻害薬であり、バイアグラ®の販売名で男性勃起不全治療薬として承認を取得し (米国と欧州で 1998 年、日本で 1999 年)、その後、肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension : PAH) の効能取得を目的とした開発が進められた。

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は肺動脈圧の上昇が認められる病態の総称であり、様々な原因により肺血管の狭窄が起こり、そのため肺血管抵抗が増加することで右室負荷が増大し、最終的には右心不全により死に至る進行性の希少疾患である。PAH の特徴である肺血管抵抗上昇の要因、PAH 患者の肺血管の病理組織学的所見については国内外で共通とされている。

ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬であるレバチオは、肺血管内のサイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) を分解する PDE5 を阻害することにより、cGMP 濃度を上昇させ、細胞内カルシウム濃度が低下することで平滑筋細胞が弛緩し、結果として肺動脈圧及び肺血管抵抗が低下する。

レバチオはレバチオ錠、レバチオ OD フィルム、レバチオ懸濁用ドライシロップの 3 剤形がある。

本邦において、レバチオ錠 20 mg は、2008 年 1 月 25 日に成人における「肺動脈性肺高血圧症」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

同一の効能又は効果で、小児に対する用法及び用量の追加及びレバチオ OD フィルム、レバチオ懸濁用ドライシロップの剤形追加は 2017 年 9 月 27 日に承認を取得した。

2021 年 9 月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管された。

2. 製品の治療学的特性

(1) PDE5 を選択的に阻害する肺動脈性肺高血圧症の経口治療薬である。

PDE5 阻害作用により、肺動脈平滑筋を弛緩させ、その結果、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させる。
(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

(2) 成人肺動脈性肺高血圧症の WHO 機能分類クラス II～IV で有効性と安全性が示された。

外国で実施された第Ⅲ相試験において、WHO 機能分類クラス II～IV の肺動脈性肺高血圧症患者の運動耐容能 (6 分間歩行距離) を改善した。

(「V-5 (4) 1) ①【成人】第Ⅲ相試験 (A1481140 試験、外国人データ)」の項参照)

(3) 成人肺動脈性肺高血圧症患者の運動耐容能 (6 分間歩行距離)、平均肺動脈圧を改善した。

外国で実施された第Ⅲ相試験において、主要評価項目である 6 分間歩行距離はレバチオ群でプラセボ群と比べて有意に延長し ($p < 0.0001$ 、層別 t 検定、片側)、レバチオ群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、6 分間歩行距離は投与開始 4 週間後には延長が認められた。副次評価項目である平均肺動脈圧においても有意な改善が示された ($p = 0.021$ 、層別 t 検定、片側)。

(「V-5 (4) 1) ①【成人】第Ⅲ相試験 (A1481140 試験、外国人データ)」の項参照)

- (4) 成人肺動脈性肺高血圧症患者において、エポプロステノールとの併用投与により、運動耐容能（6分間歩行距離）及び平均肺動脈圧の改善が認められた^{※1}。

外国で実施されたエポプロステノールとの併用試験において、投与16週間後、プラセボを併用した場合と比較して、レバチオ群では6分間歩行距離、平均肺動脈圧が有意に改善された〔 $p=0.0009$ 、分散分析〕、及び〔 $p=0.00003$ 、分散分析〕。また、プラセボを併用した場合と比較して、レバチオ群では臨床状態悪化までの期間が有意に延長された（ $p=0.0074$ 、層別ログランク検定）。

〔V-5 (4) 1) ②【成人】エポプロステノールとの併用投与第Ⅲ相試験（A1481141試験、外国人データ）〕の項参照

- (5) 日本人成人肺動脈性肺高血圧症患者の運動耐容能（6分間歩行距離）を改善した。

日本人を対象に行われた第Ⅲ相試験において、レバチオ投与によりベースラインと比較して6分間歩行距離は84.2 m（95%信頼区間：49.1-119.2）延長した。

〔V-5 (4) 1) ②【参考】【成人】日本人成人PAH患者における第Ⅲ相試験（A1481252試験）〕の項参照

- (6) 小児の肺動脈性肺高血圧症患者において、peak VO_2 の改善及び肺血管抵抗係数の低下が示された^{※2}。

臨床分類、体重等を共変量とした共分散分析モデルによるシルデナフィル併合群のpeak VO_2 のベースラインからの平均変化率は+10.24%、肺血管抵抗係数と平均肺動脈圧のベースラインからの平均変化量は、それぞれ-256 $\text{dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ 、-4.3 mmHgであった。

〔V-5 (4) 1) ①【小児】国際共同第Ⅲ相試験（A1481131試験、外国人データを含む）〕の項参照

- (7) 小児肺動脈性肺高血圧症患者における投与開始3年後の推定生存率は低用量群で94%、中用量群で93%、高用量群で88%であった^{※2}。

独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35例〔低用量群5/55例（9%）、中用量群10/74例（14%）、高用量群20/100例（20%）〕に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量（体重20 kg超の患者には20 mg 1日3回、体重20 kg以下の患者には10 mg 1日3回）まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された。

〔V-5 (4) 2)【小児】国際共同第Ⅲ相試験（A1481131試験）からの長期継続試験（A1481156試験、外国人データ）〕の項参照

- (8) 日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした試験において、投与16週間後/中止時における肺血管抵抗係数は投与開始前より平均で145.76 $\text{dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ 低下し、平均肺動脈圧は、平均で0.6 mmHg低下した（ $n=5$ ）。

〔V-5 (4) 1) ②【参考】【小児】日本人小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者における国内第Ⅲ相試験（A1481298試験）〕の項参照

※1 本剤の用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

※2 承認外の用法及び用量を含む。

本剤の用法及び用量（1歳以上の小児）は以下の通りである。

〔レバチオ錠・レバチオODフィルム〕

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

〔レバチオ懸濁用ドライシロップ〕

体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) レバチオ OD フィルムは口腔内崩壊性を有し、水なしで服用が可能である。
- (2) レバチオ懸濁用ドライシロップは、小児患者を含め、錠剤を飲み込むことが困難な患者が服用しやすい製剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材 (レバチオを小児肺動脈性肺高血圧症患者に適正にご使用いただくために：RVT51H002) (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資材 (レバチオ錠・OD フィルム・懸濁用ドライシロップを服用されるお子様と保護者の方へ：RVT57H005) (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (平成 29 年 11 月 21 日 保医発 1121 第 11 号) (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「肺動脈性肺高血圧症」を予定効能又は効果として 2007 年 2 月 27 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定 (指定番号：(19 薬) 第 196 号) を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I-6. RMP の概要」の項参照）

<小児>

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。

<成人、解除済み>

国内において、本剤 1 回 20 mg、1 日 3 回経口投与により有効性及び安全性を確認した治験症例がないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積される間は、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

「V-5 (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

医師の処方箋により使用すること。

（注：歯科医師、獣医師は含まれない。）

医師の処方せんに基づき個々の患者の状況に応じて調剤されたものに限って投与又は販売されることが認められるものであり、薬局は医師の処方せんの交付を受けた者以外の者に対して販売することはできないこと。また、薬局の薬剤師は、処方せん中の分量等の記載に疑わしい点があるときは、薬剤師法に基づき、その処方せんを交付した医師に問い合わせ、その疑わしい点を確認した後でなければ、これによって調剤してはならないこと。

卸売販売業者及び薬局においては、標記医薬品が盗難にあい、または紛失することを防ぐのに必要な処置を講じること。

（平成 11 年 1 月 25 日付医薬発第 90 号）

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
鼻出血／出血事象 低血圧 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) 患者における肺水腫	鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作 非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) 難聴	長期投与時の安全性 腎機能障害患者 肝機能障害患者
1. 2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における長期投与時の有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 (長期使用、小児)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査 (長期使用、小児)

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材 (レバチオを小児肺動脈性肺高血圧症患者に適正にご使用いただくために：RVT51H002) の作成・配布 (小児) 患者向け資材 (レバチオ錠・OD フィルム・懸濁用ドライシロップを服用されるお子様と保護者の方へ：RVT57H005) の作成・配布 (小児)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レバチオ錠 20 mg
レバチオ OD フィルム 20 mg
レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg

(2) 洋名

Revatio Tablets 20 mg
Revatio OD Film 20 mg
Revatio Dry Syrup for Suspension 900 mg

(3) 名称の由来

Re Pulmonary Vascular Dilation=再び肺血管を拡張する。

「Revatio」の「Re」は「再び」、「va」は「Pulmonary Vascular (肺血管)」、「tio」は「Dilation (拡張)」の意味である。

また「Revatio」の「Reva」は「Revalesco (ラテン語で、再びよくなる、回復する)」に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シルデナフィルクエン酸塩 (JAN)

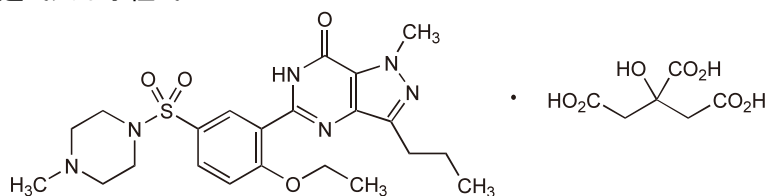
(2) 洋名 (命名法)

Sildenafil Citrate (JAN)
sildenafil (INN)

(3) ステム (stem)

血管拡張作用を有するホスホジエステラーゼ PDE5 阻害剤: -afil

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

分子量 : 666.70

5. 化学名（命名法）又は本質

1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号 : なし

記号番号 : UK-92,480 (治験番号)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリル、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：200～201℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.53 及び 9.17

(6) 分配係数

分配係数（D）：501.2（pH7.4、1-オクタノール／水系）

(7) その他の主な示性値

pH3.9（飽和水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃/60%RH	36 ヶ月	ポリエチレン袋	規格内	
苛酷試験	温度	50℃/20%RH	3 ヶ月	ガラスシャーレ	規格内
	湿度	25℃/85%RH	3 ヶ月	ガラスシャーレ	規格内
	光	白色蛍光灯 ^{a)} 近紫外ランプ ^{b)}	31 日 ^{c)}	石英ガラスシャーレ	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋	規格内	

測定項目：外観、水分、含量、分解物

a) 総照度：120 万 lx・hr 以上

b) 総近紫外放射エネルギー：200 W・hr/m² 以上

c) 白色蛍光灯下に 30 日、その後近紫外ランプ下に 1 日

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形




(1) 剤形の区別


レバチオ錠 20 mg : フィルムコート錠

レバチオ OD フィルム 20 mg : 口腔内崩壊フィルム剤

レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg : シロップ用剤 (懸濁して用いるシロップ剤)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
レバチオ錠 20 mg				白色
	直径 6.5 mm	厚さ 3.3 mm	重量 0.12 g	

販売名	外形	色調等
レバチオ OD フィルム 20 mg	 短辺 16 mm 長辺 24 mm 厚み約 0.2 mm 表・裏	うすい赤色

販売名	レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg
性状	赤色の粒子を含む白色～微赤色の粉末 (懸濁して用いるシロップ剤)
容器	褐色ガラス瓶 (容量 125 mL)

(3) 識別コード

レバチオ錠 20 mg :

表面 : Pfizer、裏面 : RVT20

レバチオ OD フィルム 20 mg・レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg : 該当しない

(4) 製剤の物性

レバチオ錠 20 mg : 該当資料なし

レバチオ OD フィルム 20 mg :

OD フィルム製剤を 25°C/60%RH の条件下で 24 ヶ月保存した後、日局の崩壊試験法により試験したところ 0.8~1.1 分で崩壊した。(崩壊性)

レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg :

本品 1 瓶に水 90 mL を加えて振り混ぜた液の pH は 3.0~4.0 である。(pH)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
レバチオ錠 20 mg	1 錠中 シルデナフィルクエン酸塩 28.09 mg (シルデナフィルと して 20 mg)	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、 クロスカルメロースナトリウム、ステアリン 酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和 物、酸化チタン、トリアセチン
レバチオ OD フィルム 20 mg	1 フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩 28.09 mg (シルデナフィルと して 20 mg)	クロスポビドン、スクラロース、ヒドロキシプ ロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビド ン、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリ コール・グラフトコポリマー、マクロゴール 400、酸化チタン、三二酸化鉄、 <i>l</i> -メントール、 香料（アップルミントフレーバー）
レバチオ懸濁用 ドライシロップ 900 mg	1 瓶中 シルデナフィルクエン酸塩 1264 mg (シルデナフィルと して 900 mg)	D-ソルビトール、無水クエン酸、スクラロー ス、クエン酸ナトリウム水和物、キサンタンガ ム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、軽質無 水ケイ酸、香料（グレープフレーバー）

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物や分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) レバチオ錠 20mg、レバチオ OD フィルム 20mg、レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg の各種条件下における安定性

レバチオ錠 20 mg の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	36 ヶ月	PTP 包装	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP 包装	規格内
苛酷試験	光 白色蛍光灯 ^{a)} 及び 近紫外蛍光ランプ ^{b)}		ガラスシャーレ (開放)	規格内

測定項目：外観、含量、分解物

a) 総照度 120 万 lx・hr 以上

b) 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m² 以上

レバチオ OD フィルム 20 mg の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	24 ヶ月 ^{a)}	アルミ包装 ^{b)} 包装単位：1 枚	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	アルミ包装 ^{b)} 包装単位：1 枚	規格内
苛酷試験	光 白色蛍光ランプ ^{c)} 及び 近紫外蛍光ランプ ^{d)}		無包装	規格内

測定項目：性状（外観）、含量、分解生成物、崩壊性、溶出性、水分 等

a) 36 ヶ月まで継続予定

b) ポリエチレンテレフタレート／アルミニウム／ポリエチレンの多層フィルム

c) 総照度 120 万 lx・hr 以上

d) 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m² 以上

レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH 又は 30°C/75%RH	36 ヶ月	褐色ガラス瓶	試験期間を通して粘度の低下、9 ヶ月以降でケーキングが認められたが品質への影響はなかった ^{a)} 。
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	褐色ガラス瓶	試験期間を通して粘度の低下、3 ヶ月以降でケーキング・凝集が認められたが品質への影響はなかった ^{a)} 。
苛酷試験	光 白色蛍光灯 ^{b)} 及び 近紫外蛍光ランプ ^{c)}		褐色ガラス瓶	規格内
			無包装（ペトリ皿）	規格内

測定項目：性状（粉末、懸濁液）、粘度、再懸濁性、分解生成物、水分（粉末）、溶出性、含量、微生物限度 等

a) 粘度の変動は、投与に必要な採取量の正確性に影響しない範囲内であった。ケーキングした粉体は容器の底部を軽く叩くことで容易に流動性のよい粉末となる。

b) 総照度 120 万 lx・hr 以上

c) 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m² 以上

(2) レバチオ錠 20 mgの無包装状態での安定性

1) 40±2°C、遮光気密瓶（褐色ガラス瓶）（熱）

保存期間	試験項目			
	外観	シルデナフィル 含量 (%)	溶出率 (%)	硬度 (Kp)
試験開始時	白色の フィルムコート錠	103.2	101.5	8.8
1 箇月	白色の フィルムコート錠	100.6	99.4	9.6
2 箇月	白色の フィルムコート錠	100.2	100.7	9.7
3 箇月	白色の フィルムコート錠	100.8	99.7	9.2

(社内資料)

2) 30±2°C、75±5%RH、遮光解放瓶（遮光ガラス瓶）（湿度）

保存期間	試験項目			
	外観	シルデナフィル 含量 (%)	溶出率 (%)	硬度 (Kp)
試験開始時	白色の フィルムコート錠	103.2	101.5	8.8
1 箇月	白色の フィルムコート錠	100.6	102.8	7.4
2 箇月	白色の フィルムコート錠	101.6	101.3	7.5
3 箇月	白色の フィルムコート錠	101.3	99.9	7.4

(社内資料)

注) 本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

(3) レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg 分包後の安定性

検体名：レバチオドライシロップ 900 mg 分包品

保存条件：30° C±2° C/65%RH±5%RH

包装形態：セロファンポリエチレンラミネート

測定項目		開始時	2 週間	4 週間
性状	懸濁前	白色の粉末	白色の粉末 凝集が認められた	白色の粉末 凝集が認められた
	懸濁後	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
pH		3.64	3.69	3.73
分解生成物	個々 (%)	<0.05	<0.05	<0.05
	総量 (%)	<0.05	<0.05	<0.05
水分 (%)		0.7	5.0	5.4
溶出性 (%) 平均値 (最小値～最大値)		88 (76～94)	未試験	86 (85～87)
含量 (%)		96.2	98.2	97.3

(社内資料)

注) 本剤の分包保存はしないこと。

7. 調製法及び溶解後の安定性

レバチオ錠 20 mg・レバチオ OD フィルム 20 mg：該当しない

レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg：

調製方法

本剤の容器に水 60 mL を加えて振り混ぜた後、さらに水 30 mL を加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1 瓶について 90 mL の水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして 10 mg/mL の溶液 112 mL となる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。

投与時

調製後のシロップ剤を約 10 秒間振とう後、正確に 1 回量を量りとること。

(「VIII-11. 適用上の注意〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉」及び「XIII. 備考 2. その他の関連資料 (4) レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg の取扱い方法」の項参照)

懸濁後の安定性 (使用時の安定性)

レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg の懸濁後の安定性

試料	保存条件及び 保存期間	保存形態	結果
本剤 ^{a)} (褐色ガラス瓶包装) に 水 90 mL を加えて調製した懸濁液	5°C 30 日間	褐色ガラス瓶	規格内
	30°C/75%RH 30 日間	褐色ガラス瓶	
本剤 (褐色ガラス瓶包装) に 水 90 mL を加えて調製した懸濁液	白色蛍光灯 ^{b)} 及び 近紫外蛍光ランプ ^{c)} 25°C/60%RH	褐色ガラス瓶	規格内

測定項目：性状 (外観)、pH、粘度、分解生成物、安息香酸ナトリウム、含量 等

a) 30°C/75%RH で 24 ヶ月保存した試料を使用

b) 総照度 60 万 lx・hr 以上

c) 総近紫外放射エネルギー 100 W・hr/m² 以上

保存方法

調製後のシロップ剤は、30°C以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から 30 日以内に使用し、残液及び容器は廃棄すること。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

レバチオ錠 20 mg：日局一般試験法の溶出試験法 (回転バスケット法)

レバチオ OD フィルム 20 mg・レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg：日局一般試験法の溶出試験法 (パドル法)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

レバチオ錠 20 mg・レバチオ OD フィルム 20 mg：該当しない

レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg：チャイルドプルーフ機能付きキャップを使用

（「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料 (4) レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg の取扱い方法」の項参照）

(2) 包装

レバチオ錠 20 mg：90 錠 [15 錠 (PTP) ×6]

「レバチオ®錠を服用される方へ」を同梱

レバチオ OD フィルム 20 mg：30 枚 (1 枚×30)

「レバチオ®ODフィルムを服用される方へ」を同梱

レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg：1 瓶

「レバチオ®懸濁用ドライシロップを服用される方へ」を同梱

※付属品

計量カップ：1個

経口投与用シリンジ：3本

アダプター：1個

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

レバチオ錠 20 mg：

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

レバチオ OD フィルム 20 mg：

アルミ包装：ポリエチレンテレフタレート／アルミニウム／ポリエチレンのラミネートフィルム

レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg：

瓶包装：褐色ガラス

キャップ：（外側）高密度ポリエチレン

（内側）ポリプロピレン

（ライナー）低密度ポリエチレン

※付属品

計量カップ：ポリプロピレン

経口投与用シリンジ：ポリプロピレン

アダプター：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

<解説>

【成人】

外国第Ⅲ相試験結果により、さまざまな病因の成人肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対してシルデナフィルの優れた有効性が認められ、安全性も確認されたことから、シルデナフィルはPAH患者全般に対して有用な治療薬となることが考えられる。したがって、効能又は効果を、「肺動脈性肺高血圧症」と設定した。なお、WHO機能分類^{*1)}クラスⅠにおいて本剤の有効性・安全性は確立していない。

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

*1) 「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料 (2) 2) 肺高血圧症機能分類」の項参照

[参考]

「V-5 (4) 1) ①【成人】第Ⅲ相試験（A1481140試験、外国人データ）」の項参照

【小児】

小児PAH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の結果に基づき、小児PAH患者に対してもシルデナフィルの有効性が認められたことから、現在レバチオ錠20mgに対して承認されている成人の効能又は効果と同じく「肺動脈性肺高血圧症」とした。

[参考]

「V-5 (4) 1) ② [参考]【小児】日本人小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者における国内第Ⅲ相試験（A1481298試験）」、「V-5 (4) 1) ①【小児】国際共同第Ⅲ相試験（A1481131試験、外国人データを含む）」及び「V-5 (4) 2)【小児】国際共同第Ⅲ相試験（A1481131試験）からの長期継続試験（A1481156試験、外国人データ）」の項参照

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 肺動脈性肺高血圧症に関するWHO機能分類クラスⅠにおける有効性・安全性は確立されていない。
- 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可否を検討すること。
- 5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心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。
- 5.4 小児では、小児の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。

<解説>

5.1 外国第Ⅲ相試験^{1,2)}で組み入れられた肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者 277 例のうち、シルデナフィル治療前の WHO 機能分類^{*1)}の内訳は、クラス I の症例は 1 例のみであった。また、国内自主研究^{*2)}においても、成人肺高血圧症患者 88 例 (PAH 患者が 76 例、PAH 以外の肺高血圧症患者が 12 例) のうち、シルデナフィル治療前の WHO 機能分類の内訳は、クラス I の症例は 1 例のみであった。

したがって、クラス I の PAH 患者に対する本剤の有効性・安全性は十分に検討されていない。

「V-1. 効能又は効果」の項参照

*1) 「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料 (2) 2) 肺高血圧症機能分類」の項参照

*2) 社内資料

5.2 PAH に対する治療法は、新しい薬剤の開発が行われ、単剤あるいは併用療法の評価が行われているところであるため、PAH 患者への本剤の使用にあたっては、最新の肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討する旨を注意喚起することとした。

5.3 本剤の小児 PAH を対象とした臨床試験において、特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 以外の PAH 患者は組み入れられていないため、注意喚起することとした。

5.4 本剤の小児 PAH 患者への投与にあたっては、小児の PAH の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで適切に判断されるべきであることから注意喚起することとした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<レバチオ錠・レバチオ OD フィルム>

成人

通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

<レバチオ懸濁用ドライシロップ>

成人

通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

<解説>

【成人】

本邦における成人の用法及び用量は、外国臨床試験成績及び本邦における肺高血圧症に対するシルデナフィルの自主研究結果のメタアナリシス等の結果に基づき設定した。

【小児】

1 歳以上、体重 8 kg 以上の小児肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者を対象とした国際共同試験及び国内第Ⅲ相試験等の結果に基づき設定した。

【レバチオ OD フィルム、レバチオ懸濁用ドライシロップ】^{3, 4)}

レバチオ錠 20 mg とレバチオ OD フィルム 20 mg、又はレバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg の製剤間の生物学的同等性が確認されたため、レバチオ錠 20 mg と同様にレバチオ OD フィルム 20 mg は成人及び体重 20 kg 超の小児に対して、レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg は成人及び 1 歳以上で体重 8 kg 以上の小児に対しての用法及び用量を設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

【成人】

外国臨床試験結果^{1, 2)}

成人肺動脈性肺高血圧症 (PAH) (原発性肺高血圧症、結合組織疾患を伴う PAH、先天性心疾患の修復術後の PAH) 患者 277 例を対象とした本剤 20 (n=69)、40 (n=67) 及び 80 mg (n=71) 1 日 3 回投与における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した (プラセボ群; n=70)。6 分間歩行距離のベースラインから投与 12 週時点までの変化は、全てのシルデナフィル投与群 (20、40 及び 80 mg 1 日 3 回群) でプラセボ群と比べ統計的に有意な延長を示したが、その延長は各用量群で同程度であり、用量間に差は認められなかった。また、有効性の二次及び三次評価項目である平均肺動脈圧を始めとする血行動態、肺高血圧症の症状に基づく WHO 機能分類等においても、主要評価項目でみられた有効性を裏付ける結果が得られた。以上より、推奨用量は、1 回 20 mg を 1 日 3 回に設定した。

「V-5 (4) 1) ①【成人】第Ⅲ相試験 (A1481140 試験、外国人データ)」の項参照

外国臨床試験結果の日本人成人 PAH 患者への外挿

日本での成人の承認申請時、日本人の成人 PAH 患者を対象とした臨床試験は実施していないが、本邦における PAH の臨床分類、診断や治療方法等の医療環境が欧米と類似していること、また、シルデナフィルの薬物動態は日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられることから、シルデナフィルは外因性及び内因性民族的要因の影響を受けにくく、外国臨床試験の結果を日本人成人 PAH 患者に対して外挿できると考えられ、外国と同様に日本人成人の推奨用法及び用量を 1 回 20 mg 1 日 3 回経口投与とすることが可能であると判断した。

国内自主研究結果のメタアナリシス

国内 6 施設で実施された自主研究結果のメタアナリシスにおいて、16 歳以上の PAH 患者 76 例におけるシルデナフィルの投与量は、投与初期は比較的低用量から開始している症例が多かったものの、最終的に 60.5% (46 例) の症例で 50 mg/日 (17 例; 分 1、分 2 又は分 4) もしくは 75 mg/日 (29 例; 分 3) の用量が投与されており、外国における成人の推奨用法及び用量である 1 回 20 mg 1 日 3 回経口投与と大きく違いはなかった。

(社内資料)

日本人 PAH 患者を対象とした臨床試験結果^{5, 6)}

日本人成人 PAH 患者を対象とした本剤 20 mg を 1 日 3 回、12 週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した (n=21)。投与開始前の WHO 機能分類の内訳は、クラスⅡが 7 例、クラスⅢが 14 例であった。また、PAH の臨床分類の内訳は、特発性 PAH が 6 例、家族性 PAH が 5 例、各種基礎疾患に伴う PAH が 10 例であった。運動耐容能の評価項目である 6 分間歩行距離は、投与 12 週後において投与開始前より平均で 84.2 m 延長した (n=20)。なお、投与 8 週後においても 6 分間歩行距離は、投与 12 週後と同程度の改善に達していた (n=19)。また、平均肺動脈圧は、投与 12 週後において投与開始前より平均で 4.7 mmHg 低下した (n=20)。なお、本試験の成人 PAH 患者 9 名から得られた定常状態時における C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_8 、定常状態時の平均血漿中濃度 ($C_{ss, av}$) 及びトラフ濃度 (C_{tough}) の平均値はそれぞれ 164.9 ng/mL、1.1 時間、545.1 ng·hr/mL、68.1 ng/mL 及び 19.6 ng/mL であった。

「V-5 (4) 1) ②【参考】【成人】日本人成人 PAH 患者における第Ⅲ相試験 (A1481252 試験)」の項参照

【小児】

1歳以上、体重8 kg以上の小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象とした国際共同試験（第Ⅲ相試験^{7,8)}及び長期継続試験^{9,10)}）では、低用量、中用量、高用量群それぞれで開始用量及び患者の体重に応じた維持用量が設定され、小児 PAH 患者に対する本剤の有効性及び安全性が評価された。その結果、先行試験では中用量群及び高用量群で有効性が示唆され、中用量群と高用量群の比較では peak VO₂ の改善に大きな違いはみられなかった。

「V-5 (4) 1) ①【小児】国際共同第Ⅲ相試験（A1481131 試験、外国人データを含む）」の項参照

国際共同第Ⅲ相試験における各投与群の本剤の1回投与量* [国際共同第Ⅲ相試験]

体重	低用量	中用量	高用量
8 kg以上20 kg以下	該当なし	10 mg	20 mg
20 kg超45 kg以下	10 mg	20 mg	40 mg
45 kg超	10 mg	40 mg	80 mg

*承認された小児に対する用法及び用量は、1歳以上の小児には、体重8 kg以上20 kg以下の場合：1回10 mgを1日3回経口投与、体重20 kg超の場合：1回20 mgを1日3回経口投与である

また、成人及び小児 PAH 患者を対象とした国際共同試験データを用いたポピュレーション薬物動態（PPK）解析の結果、シルデナフィルの経口クリアランス（CL/F）は体重とともに増加し、体重 40 kg 前後で一定値に達すると推定され、体重 40 kg 以上の小児 PAH 患者の CL/F 推定値は成人 PAH 患者と類似していた。さらに、小児 PAH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験データを用いた PPK-薬力学（PD）解析の結果から、体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者に対して 10 mg 1 日 3 回、体重 20 kg 超の小児 PAH 患者に対して 20 mg 1 日 3 回で投与したとき、成人 PAH 患者に対する承認用法及び用量である 20 mg 1 日 3 回と同程度の有効性が得られると推定された。以上より、体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg 1 日 3 回、体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg 1 日 3 回が本剤の推奨用法及び用量であり、体重 45 kg 以下と 45 kg 超の小児患者では成人と同じ用法及び用量である 20 mg 1 日 3 回が妥当と判断した。さらに、小児に特有の安全性に対する懸念は示唆されなかったこと等から、開始用量を設定する必要はないと判断した。

以上より、漸増を行わず、1歳以上の体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg 1 日 3 回、体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg 1 日 3 回とする用法及び用量で欧州で小児 PAH に係る申請を行い、当該用法及び用量で承認された。本邦においては、成人 PAH 患者における国内外での本剤の薬物動態（PK）の類似性も考慮し、欧州における承認用法及び用量と同様の用法及び用量で国内第Ⅲ相試験¹¹⁾を実施した。本邦における申請用法及び用量は、本邦のガイドラインに記載された用法及び用量と異なるが、国際共同第Ⅲ相試験^{7~10)}において本剤の有効性及び安全性を支持する成績が得られ、国内第Ⅲ相試験¹¹⁾においてもごく少数での検討ではあるが日本人小児 PAH 患者において本剤の有効性が示唆され、安全性についても特段の大きな問題は認められなかったこと、小児 PAH 患者におけるシルデナフィルの PK 及び PK と PD との関係に明らかな国内外差は認められていないこと、また、欧州の医療現場では、他の PAH 治療薬との併用も含めて、小児 PAH 患者に対して承認された用法及び用量の本剤による治療が大きな問題なく行われていると考えられること等を考慮し、国内第Ⅲ相試験¹¹⁾での用法及び用量に基づき、申請用法及び用量の投与対象を 1歳以上、体重 8 kg 以上の小児とし、欧州での承認用法及び用量と同様に、体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg 1 日 3 回、体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg 1 日 3 回とすることは可能であると判断した。なお、1歳未満又は体重 8 kg 未満の小児に対しては、推奨用法及び用量が明確になっておらず、申請用法及び用量投与時の安全性は確立していない。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

【成人】

成人肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対する開発の臨床データパッケージの概念図を図に示した。

日本人を対象とした第Ⅰ相試験としては6試験が実施され、また外国人を対象とした第Ⅰ相試験としては、薬物相互作用試験を始めとして各種の臨床薬理試験が実施されている（表）。これらを申請データパッケージに含めた。

成人PAH患者を対象とした臨床試験としては、外国でこれまでに完了した5試験及び中止した2試験を申請データパッケージに含めた。また、国内第Ⅲ相試験（A1481252試験）から得られた薬物動態の中間解析を含めた。さらに、日本人での成績として、国内で実施したシルデナフィルの自主研究結果のメタアナリシスの成績を加え、日本人成人PAH患者にシルデナフィルを投与した時の有効性、安全性及び忍容性を評価する上での参考とした。さらに、外国で実施された第Ⅲ相試験（A1481140試験）とその長期継続試験（A1481142試験）、並びにエポプロステノールとの併用投与の試験（A1481141試験）には、アジア人が少数例ではあるが含まれていたことから、これらの患者集団での有効性及び安全性をまとめて、日本人に対するシルデナフィルの有効性、安全性を評価する上での参考とした。

日本と欧米の医療環境が類似していること、シルデナフィルの薬物動態は日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられること、さらに、アジア人の部分集団での結果及び自主研究データのメタアナリシスの結果からPAH患者に対するシルデナフィルの有効性・安全性が日本人と欧米人で異なるとは考えにくいことから、外国で実施された前期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験とその長期継続試験、エポプロステノールとの併用投与の試験の結果を日本人PAH患者に対して外挿できるものと考えられた。

試験	日本人	外国人
第I相	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> 単回投与試験 食事の影響の試験 生物学的同等性試験 (2試験) 用量相関性の試験 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 反復投与試験 (50、100 mg QD) </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> 生物学的利用率の試験 高齢者の試験 (若年者) 食事の影響の試験 (2試験) 生物学的同等性試験 (2試験) 用量相関性の試験 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> 薬物相互作用試験他 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 反復投与試験 (20 mg TID) </div>

試験	日本人	アジア人	外国人
第II相	外挿 ←		前期第II相試験 (A1481024)
第III相	外挿 ← <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 国内臨床試験 (A1481252) の薬物動態 </div> 外挿 ←	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> A1481140のアジア人 (有効性・安全性) </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> A1481140のアジア人 (薬物動態・薬力学) </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> A1481141のアジア人 (有効性・安全性) </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> 第III相試験 (A1481140) </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> エポプロステノールとの併用投与の試験 (A1481141) </div>
長期投与	外挿 ←	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> A1481142のアジア人 (有効性・安全性) </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 長期継続試験 (A1481142) </div>
参考	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 自主研究データのメタアナリシス (有効性・安全性・薬力学) </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> 術後の小児の試験 (A1481134) </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> 新生児の試験 (A1481157) </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 高血圧症患者の試験 (A1481165) </div>

図 成人肺動脈性肺高血圧症を適応症とするシルデナフィルの申請データパッケージ

表 シルデナフィルの臨床薬理試験の一覧（成人申請時）

治験の相	日本人／外国人	治験No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1日投与量 (mg)	投与期間	被験者数	主要評価
第I相 (評価)	外国人	148-207 ¹⁾	健康成人	単回投与	二重盲検	単回	P、25、50、75	1回	38	薬、安
		反復投与		1日3回		P、75、150、225	10日間			
第III相 (評価)	日本人	A1481252 (中間報告) †	PAH患者	反復投与	非盲検	1日3回	60	12週間 / 長期	6 (継続中)	薬
	外国人	A1481140 ²⁾	PAH患者 (含アジア人)	ポピュレーション PK 解析	二重盲検	1日3回	P、60、120、240	12週間	277	安、有
第I相 (評価)	外国人	148-239 ¹⁾	健康成人	サキナビル	非盲検 (二重盲検、2期クロスオーバーを含む)	1日3回	P、3600	8日間	28	薬、安
				シルデナフィル		1日1回	P、100			
		148-240 ³⁾		リトナビル	非盲検 (二重盲検、2期クロスオーバーを含む)	1日2回	P、600、800、1000	8日間	28	薬、安
				シルデナフィル		1日1回	P、100			
		A1481149 ¹⁾		ボセンタン	二重盲検	1日2回	P、250	17日間	55	薬、安
		シルデナフィル		1日3回	P、60、240					
		148-238 ¹⁾		アジスロマイシン	非盲検	1日1回	P、500	4日間	24	薬、安
				シルデナフィル		1日1回	100			
		258-002 ⁴⁾		アトルバスタチン	非盲検、2期クロスオーバー	1日1回	10	8日間	24	薬、安
				シルデナフィル		1日1回	P、100			
		148-236 ⁴⁾		エチニルエストラジオール / レボノルゲストレル	二重盲検、2期クロスオーバー	1日1回	エチニルエストラジオール：30 μg レボノルゲストレル：150 μg	11日間	16	薬、安
				シルデナフィル		1日1回	P、50			
		148-242 ^{1、4)}		ドキサゾシン	二重盲検、2期クロスオーバー	1日1回	4、8	1回	21	薬、安
				シルデナフィル		1日1回	P、25、100			
		A1481068 ⁴⁾		ドキサゾシン	二重盲検、2期クロスオーバー	1日1回	4、8	1回	20	薬、安
				シルデナフィル		1日1回	P、50			
A1481163 ⁴⁾	ドキサゾシン	二重盲検、2期クロスオーバー	1日1回	4、8	1回	20	薬、安			
	シルデナフィル		1日1回	P、50、100						
148-222 ³⁾	アスピリン	単盲検	1日1回	100	4日間	45	薬、安			
	シルデナフィル		1日1回	P、100 ^{b)}						
A1481053 ⁵⁾	Phenprocoumon	非盲検	1日1回	3	16日間	15	薬、安			
	シルデナフィル		1日1回	100						
A1481054 ⁵⁾	Acenocoumarol	非盲検	1日1回	4	16日間	15	安			
	シルデナフィル		1日1回	100						

PAH：肺動脈性肺高血圧症

P：プラセボ、薬：薬物動態、安：安全性、有：有効性

1) 実施国：英国、2) 実施国：欧州、オーストラリア等、3) 実施国：ベルギー、4) 実施国：米国、5) 実施国：ドイツ

a) ニトログリセリンを day-1、6、7 に静脈内投与

b) 試験は硝酸イソソルビド投与群も含め3群間の比較

†：2009年2月に試験完了

表 シルデナフィルの臨床試験の一覧（成人申請時）

治験の相	日本人/外国人	治験No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1日投与量 (mg)	投与期間	被験者数	主要評価
第II相 (評価)	外国人	A1481024 ²⁾	肺高血圧症患者	探索的試験	非盲検	静脈内持続注入	目標血漿中濃度 ^{c)} に達するまで段階的に増量	20分×3	85	安、有
第III相 (評価)	外国人	A1481140 ²⁾	PAH患者 (含アジア人)	国際共同試験 用量設定、検証試験	二重盲検	1日3回	P、60、120、240	12週間	277	安、有
		A1481142 ²⁾	PAH患者	A1481140試験の長期継続試験		1日3回	60、120、240	54ヵ月 ^{d)}	259	安、有
		A1481141 ²⁾	PAH患者	国際共同試験 エポプロステノールとの併用投与 ^{e)}	二重盲検	1日3回	P、60、120、240	16週間	265	薬、安、有
第II相 (参考)	外国人	A1481165 ⁶⁾	軽度又は中等度高血圧症患者	高血圧症患者	二重盲検	1日3回	P、60、120、240	28日間	200	薬、安、有
第II/III相 (参考)	外国人	A1481134 ^{7) †}	心臓修復術後の先天性心疾患患者	心疾患の修復術後の肺高血圧症の小児	二重盲検	静脈内持続注入	P 目標血漿中濃度 ^{d)} に達するように体重を考慮して用量を設定	24-72時間	17	薬、安、有
第II相 (参考)	外国人	A1481157 ^{8) †}	PPHN又は低酸素性呼吸不全を有しPPHNのリスクがある新生児	第1部：薬物動態 第2部：用量探索試験 (未実施)	第1部：非盲検 第2部：二重盲検	静脈内持続注入	P 目標血漿中濃度 ^{d)} に達するように体重を考慮して用量を設定	48-168時間	36	薬、安、有

PAH：肺動脈性肺高血圧症、PPHN：新生児遷延性肺高血圧症

P：プラセボ、薬：薬物動態、安：安全性、有：有効性

2) 実施国：欧州、オーストラリア等、6) 実施国：カナダ、フィンランド等、7) 実施国：米国、フランス、8) 実施国：フランス、英国、米国

c) 目標血漿中濃度：100、300、500 ng/mL、追加検診時は10、50、100 ng/mL

d) A1481140試験のベースラインから起算

e) 期間中至適用量のエポプロステノールを静注投与

f) 目標血漿中濃度：40、120、360 ng/mL

g) 目標血漿中濃度：40、18.5、55、110、110-150 ng/mL

†：試験中止 [A1481134 (症例組み入れが困難となり中止)、A1481157 (標準治療の変更により評価項目が臨床的に合致しなくなったため中止)]

注) 本剤の国内で承認された剤形は、錠剤、ODフィルム剤、シロップ用剤である。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

【小児】

小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）、OD フィルム 20 mg 及び懸濁用ドライシロップ 900 mg に対する開発の臨床データパッケージを表に示した。

PAH の病態、診断基準、臨床分類、発症頻度、治療は国内外で違いはない。また、健康成人及び成人 PAH 患者において日本人と外国人でシルデナフィルの PK に大きな違いは認められなかったことから、民族的な影響を受けにくいと考えられ、外国臨床試験結果を利用することが可能と考える。よって、小児 PAH 患者を対象として欧米を中心に実施された国際共同第Ⅲ相試験（A1481131 試験）及びその長期継続試験（A1481156 試験）と日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験）を、用法及び用量を設定する評価資料とした。

OD フィルムについては、生物学的同等性試験（KYE-1501-P1 試験及びKYE-1501-P2 試験）を評価資料とした。

懸濁用ドライシロップについては、生物学的同等性試験（A1481293 試験）及び食事の影響試験（A1481313 試験）と、国際共同試験（A1481131 試験及び A1481156 試験）で用いられた製剤の粉碎品とレバチオ錠の生物学的同等性を支持するバイオアベイラビリティ試験（A1481275 試験）を評価資料とした。

また、レバチオ錠の承認申請時に参考資料とした小児 PAH 患者を対象とした静脈内投与試験（A1481134 試験）及び新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした静脈内投与試験（A1481157 試験）を参考資料とした。

表 シルデナフィルの臨床試験の一覧（小児申請時）

治験の相	日本人／外国人	治験No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1日投与量 (mg)	投与期間	被験者数	主要評価
第Ⅲ相 (評価)	日本人 外国人	A1481131 ¹⁾	小児 PAH 患者 (含日本人1例)	国際共同試験 用量設定、検出試験	二重盲検	1日3回	P、30、60、120、 240mg	16週間	234 (日本人1)	薬、安、有
		A1481156 ¹⁾		国際共同試験 A1481131 試験の 長期継続試験	二重盲検 ^{a)}	1日3回	P、30、60、120、 240mg	約4.7年 ^{b)} (中央値)	220 (日本人1)	安
	日本人	A1481298 (中間報告) [†]	小児 PAH 患者	国内臨床試験	非盲検	1日3回	>20 kg : 60 mg ≤20 kg : 30 mg	I期: 16週間 II期: I期終了から承認取得まで	6	薬、安、有
第Ⅰ相 (評価)	日本人	KYE-1501-P1	健康成人	生物学的同等性試験 (OD フィルム)	非盲検 2期クロスオーバー	1日1回	錠: 20 mg ODフィルム: 20 mg	1回	42	薬、安
		KYE-1501-P2		生物学的同等性試験 (OD フィルム)	非盲検 2期クロスオーバー	1日1回	錠: 20 mg ODフィルム: 20 mg	1回	94	薬、安
	外国人	A1481275 ²⁾		相対的バイオアベイラビリティ試験 (錠粉砕品)	非盲検、 3期クロスオーバー	1日1回	20 mg	1回	18	薬、安
		A1481293 ²⁾		生物学的同等性試験 (シロップ用剤)	非盲検、 3期クロスオーバー	1日1回	錠: 20 mg シロップ用剤: 20 mg	1回	42	薬、安
		A1481313 ³⁾		食事の影響 (シロップ用剤)	非盲検、 2期クロスオーバー	1日1回	20 mg	1回	12	薬、安
第Ⅱ/Ⅲ相 (参考)	外国人	A1481134 ^{4) ‡}	心臓修復術後の先天性心臓病変患者	心臓修復術後の肺高血圧症の小児	二重盲検	静脈内 持続注入	P 目標血漿中濃度 ^{d)} に達するように体重を考慮して用量を設定	24-72時間	17	薬、安、有
第Ⅱ相 (参考)	外国人	A1481157 ^{5) ‡}	PPHN 又は低酸素性呼吸不全を有し PPHN のリスクがある新生児	第1部: 薬物動態 第2部: 用量探索試験 (未実施)	第1部: 非盲検 第2部: 二重盲検	静脈内 持続注入	P 目標血漿中濃度 ^{d)} に達するように体重を考慮して用量を設定	48-168時間	36	薬、安、有

PAH: 肺動脈性肺高血圧症

P: プラセボ、薬: 薬物動態、安: 安全性、有: 有効性

1) 実施国: 米国、ポーランド等、2) 実施国: ベルギー、3) 実施国: シンガポール、4) 実施国: 米国、フランス、5) 実施国: フランス、英国、米国

a) A1481131 試験のデータベース固定までは盲検、データベース固定後は非盲検

b) A1481131 試験のベースラインから起算

c) 目標血漿中濃度: 40、120、360 ng/mL

d) 目標血漿中濃度: 40、18.5、55、110、110-150 ng/mL

†: 2016年12月26日にデータカットオフ

‡: 試験中止 [A1481134 (症例組み入れが困難となり中止)、A1481157 (標準治療の変更により評価項目が臨時的に合致しなくなったため中止)]

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg 超の場合: 通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg 以上20 kg 以下の場合: 通常、シルデナフィルとして1回10 mg を1日3回経口投与する。

体重20 kg 超の場合: 通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。

(2) 臨床薬理試験

【成人】

忍容性試験

1) 単回投与試験^{12, 13)}

健康成人男性各群 6 例のクロスオーバー法により、シルデナフィル 10、25、50、75、100 及び 150 mg を単回経口投与した結果、いずれの投与量においても重篤な有害事象は発現せず、臨床上問題となる臨床検査値の異常は認められなかった。心電図、体温、体重についても臨床上問題となる異常は認められなかった。血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数の経時的変動と用量との関係を検討した結果、血圧については用量の影響は有意ではなく、脈拍数については用量間で経時的変動に差が認められた。

また、健康成人男性 20 例（各群 5 例）のクロスオーバー法により、シルデナフィル 25、50、100 及び 150 mg を単回経口投与し、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数について投与前と投与 24 時間後の平均値の比較を行ったところ、脈拍数は 100 mg 群で 52.8 /min から 55.4 /min、150 mg 群で 54.3 /min から 57.2 /min と有意に上昇した。収縮期血圧及び拡張期血圧では有意差は認められなかった。心電図所見では、洞性徐脈が 5 例に認められたが、いずれも生理的変動内であると判断された。

2) 反復投与試験¹⁴⁾

健康成人男性 16 例を対象にプラセボ対照、単盲検法によりシルデナフィル 50 mg 及び 100 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数について、分散分析により経時変動を第 1 日目と第 7 日目の間で比較したところ、100 mg 群の収縮期血圧の経時変動に有意差が認められた ($p=0.0479$) が、50 mg 群の収縮期血圧並びに拡張期血圧、及び脈拍数では有意差は認められなかった。心電図ではいずれの投与群においても異常所見は認められなかった。また、蓄積性はほとんど認められず、安全性及び忍容性が確認された。

【参考】

1) 単回投与試験（148-207 試験、外国人データ）

健康成人男性 10 例を対象に、プラセボ対照、二重盲検法にてシルデナフィル 25、50 及び 75 mg を単回経口投与したとき、シルデナフィルは投与量に関わらず速やかに吸収された。また、投与中止にいたるような重篤な副作用は発現しなかった。

(社内資料)

2) 反復投与試験（148-207 試験、外国人データ）¹⁵⁾

健康成人男性 10 例を対象にプラセボ対照、二重盲検法にてシルデナフィル 25、50 及び 75 mg を 1 日 3 回 10 日間反復経口投与（ただし 10 日目は 1 回投与）したときの安全性、血小板凝集能に対する影響を検討した。1 日目又は 10 日目における多血小板血漿中アデノシン二リン酸（ADP）誘発血小板凝集能に対するニトロプロシドナトリウム（SNP）による阻害の影響に、シルデナフィルとプラセボの間に統計的に有意な差は認められなかった（分散分析）。胸痛、胸やけ、腰痛及び下肢痛、大腿部の筋痛の 4 例の副作用によって投与が中止された。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

【小児】

該当資料なし

【参考】

内因性及び外因性民族的要因に大きな違いがないこと、外国人と日本人、さらに成人と小児の薬物動態に差異は認められていないことから、成人において検討された臨床薬理試験の結果を利用可能と考えることから、小児申請に際して新たな臨床薬理試験は実施しなかった。

(3) 用量反応探索試験

【成人】

該当資料なし

【参考】

前期第Ⅱ相試験 (A1481024 試験、外国人データ)

18 歳以上の肺高血圧症患者 85 例を対象に、シルデナフィルを静脈内投与した時の有効性、安全性及び忍容性を検討した。目標血漿中濃度 [(100、300、500 ng/mL) 並びに (10、50、100 ng/mL)] の投与スケジュールで設定し、それぞれ各濃度に到達するよう 20 分ずつ連続して段階的に増量し静脈内に投与した。

その結果、肺血管抵抗及び肺動脈圧に対する改善効果はプラセボ投与では認められなかったが、血漿中濃度が 10～100 ng/mL の範囲では用量依存的に増大する傾向を示し、100～500 ng/mL ではプラトーに達しているものと考えられた。そのため、血漿中濃度が 100 ng/mL に到達したときに肺血管抵抗及び肺動脈圧に対する最大低下効果が得られることが示唆された。

(社内資料)

【小児】

該当資料なし

【参考】

本剤の小児患者に対する推奨用法及び用量は、1 歳～17 歳の小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 A1481131 試験*及びそれに続く国際共同長期継続試験 A1481156 試験**の結果に基づき設定し、国内第Ⅲ相試験である A1481298 試験の用法及び用量とした。

* : A1481131 試験 : 「V-5 (4) 1) ①【小児】国際共同第Ⅲ相試験 (A1481131 試験、外国人データを含む)」の項参照

** : A1481156 試験 : 「V-5 (4) 2) 【小児】国際共同第Ⅲ相試験 (A1481131 試験) からの長期継続試験 (A1481156 試験、外国人データ)」の項参照

注) 本剤の国内で承認された剤形は、錠剤、OD フィルム剤、シロップ用剤である。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

【成人】

第Ⅲ相試験 (A1481140 試験、外国人データ)^{1, 2)}

目的：成人肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者を対象に、シルデナフィルの3用量 (1回20、40及び80 mg 1日3回) を12週間投与したときの有効性及び安全性を評価し、てシルデナフィルの至適用量を検討する。

試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較、国際多施設共同試験
対象	18歳以上のPAH患者277例 本剤20 mg群69例、40 mg群67例、80 mg群71例、プラセボ群70例
主な選択基準	・18歳以上で、以下のいずれかに該当する患者 ・原発性肺高血圧症 ・結合組織疾患を合併するPAH ・先天性心疾患 (心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、大動脈肺動脈窓) の再建手術後5年以上経過したPAH ・割り付け前の右心カテーテル検査において、安静時の平均肺動脈圧が25 mmHg以上及び肺毛細血管楔入圧が15 mmHg以下の者等
主な除外基準	・選択基準で特定した病因以外の二次性PAH患者 ・選択基準で特定した病因以外の先天性心疾患、血栓塞栓症、HIV、慢性閉塞性気道疾患、うっ血性心不全又は住血吸虫症に起因するPAH患者等
試験方法	プラセボ又はシルデナフィル (20、40及び80 mg) を1日3回、12週間、経口投与した。80 mg群は、投与開始後1週間は40 mg 1日3回とし、その後80 mg 1日3回に漸増した。 ※肺高血圧症患者にシルデナフィルを静脈内投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討した前期第Ⅱ相試験及び外国で健康成人を対象に実施した第Ⅰ相試験の結果から、本試験におけるシルデナフィルの投与量 (20、40及び80 mg 1日3回) を設定した。80 mg 1日3回投与では、投与間隔のほとんどの時間帯で肺血管抵抗及び肺動脈圧に対する最大低下効果が得られると考えられる血漿中濃度100 ng/mLを維持することができ、20 mg 1日3回投与では最高血漿中濃度が113 ng/mLと推定され、10 mg 1日3回投与では最高血漿中濃度が100 ng/mLに到達しないと推定された。また、文献での報告からPAHに対するシルデナフィルの適応外使用では、その多くが25～50 mgを1日3回投与されていたことから、本試験の用量用法を設定した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：ベースラインから第12週時点までの運動耐容能 (6分間歩行距離) の変化 副次評価項目：ベースラインから第12週時点までの下記項目の変化 ・平均肺動脈圧 (mPAP) ・無作為化から臨床状態の悪化までの期間 (死亡、肺移植、PAHによる入院、プロスタサイクリン又はボセンタン療法の開始のいずれか1事象の発生までの期間) ・BORG呼吸困難スコア 三次評価項目：血行動態パラメータ、肺高血圧症のWHO機能分類、PAHの長期基礎療法の変更、QOL等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、眼科検査、バイタルサイン等
解析方法	主要評価項目の解析には、逐次的なステップダウン閉手順 (片側検定) を用い、シルデナフィル各投与量群における平均変化をプラセボ群と比較した。対比較には、ベースライン時の歩行距離 (325 m未満、325 m以上) 及び病因 (原発性肺高血圧症、結合組織疾患に起因する2次性のPAH、先天性心疾患の外科的修復術後のPAH) に関して層別化した2標本t検定を用いた。 副次評価項目の解析にも、主要評価項目と同様の逐次的なステップダウン閉手順 (片側検定) を用いた。対比較では、mPAPは主要評価項目と同様、層別t検定を用いて解析した。また、臨床状態の悪化が生じるまでの期間 (臨床症状の悪化が記録されなかった患者も、観察打ち切り例として解析に含めた) は層別ログランク検定を、BORG呼吸困難スコアは層別Wilcoxon検定 (Van-Elteren) を用いて解析した。 三次評価項目は仮設検定は実施しなかった。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

<結果>

患者の内訳及び特性

投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅠが1例、クラスⅡが107例、クラスⅢが160例、クラスⅣが9例であった。

有効性

主要評価項目：

主要評価項目である6分間歩行距離の投与開始前から投与12週後までの変化は、全てのシルデナフィル投与群（20、40及び80mg 1日3回投与群）でプラセボ群と比較して統計的に有意な延長を示した（いずれも $p < 0.0001$ 、層別t検定、片側）。その延長は各用量群で同程度であり、用量間に変化は認められなかった。第4週におけるシルデナフィル各用量群の6分間歩行距離の延長は、プラセボ群と比較していずれも大きかった。この差は第8週、12週でも維持された。

【主要評価項目】投与開始前から投与12週後までの6分間歩行距離の変化（プラセボ群との比較）

投与開始前から 12週後までの変化	プラセボ群（66例）との比較		
	シルデナフィル 20mg 1日3回投与群	シルデナフィル 40mg 1日3回投与群	シルデナフィル 80mg 1日3回投与群
ITT集団	67例	64例	69例
平均値の差（m）（標準偏差）	45.3（9.6）	46.1（10.2）	49.7（10.4）
差の99%信頼区間	（20.5—70.0）	（19.9—72.4）	（22.9—76.5）
層別t検定（片側）	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$

投与開始前の歩行距離及び病因を層別因子とする層別t検定（片側）を実施した。

副次評価項目：

副次評価項目についても主要評価項目における有効性を裏付ける結果が得られた。

平均肺動脈圧（mPAP）は、全てのシルデナフィル投与群（20、40及び80mg 1日3回投与群）でプラセボ群と比較して統計的に有意な低下を示した（ $p < 0.05$ 、層別t検定、片側）。

臨床状態の悪化までの期間は、80mg群とプラセボ群を比較して統計的に有意な短縮は認められなかった。

BORG呼吸困難スコアは、80mg群及び20mgではプラセボ群と比較して減少した。

【副次評価項目】投与開始前から投与12週後までの平均肺動脈圧の平均変化量（プラセボ群との比較）

投与12週後における プラセボ群との差	プラセボ群（61例）との比較		
	シルデナフィル 20mg 1日3回投与群	シルデナフィル 40mg 1日3回投与群	シルデナフィル 80mg 1日3回投与群
ITT集団	64例	61例	63例
平均値の差（mmHg）（標準偏差）	-2.7（1.3）	-3.0（1.2）	-5.1（1.2）
差の95%信頼区間	（-5.4—-0.1）	（-5.3—-0.7）	（-7.5—-2.6）
層別t検定（片側）	$p = 0.021$	$p = 0.006$	$p < 0.0001$

投与開始前の歩行距離及び病因を層別因子とする層別t検定（片側）を実施した。

注）本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。」である。

三次評価項目：

肺高血圧の WHO 機能分類は、12 週間の投与期間中に機能分類として 1 段階以上改善が認められた患者の割合が、全てのシルデナフィル投与群（20、40 及び 80 mg 1 日 3 回投与群）でプラセボ群と比較して高かった。プラセボ群と比較して用量に相関して上昇する傾向が認められた。

[三次評価項目] 投与開始前から投与 12 週後までの WHO 機能分類の変化

投与開始前から 12 週後までの変化	プラセボ群 (70 例)	シルデナフィル 20 mg 1 日 3 回投与群 (68 例) ^{a)}	シルデナフィル 40 mg 1 日 3 回投与群 (66 例) ^{a)}	シルデナフィル 80 mg 1 日 3 回投与群 (69 例) ^{b)}
改善 ^{c)} (%)	5 (7)	19 (28)	24 (36)	29 (42)
不変 ^{c)} (%)	58 (83)	47 (69)	40 (61)	38 (55)
悪化 ^{c)} (%)	7 (10)	2 (3)	2 (3)	2 (3)

a) 1 例は投与開始前又は投与開始後に WHO 機能分類の評価がされなかった。

b) 2 例は投与開始前又は投与開始後に WHO 機能分類の評価がされなかった。

c) 改善：WHO 機能分類が 1 段階以上改善

不変：WHO 機能分類が不変

悪化：WHO 機能分類が 1 段階以上悪化

主要評価項目、副次評価項目、三次評価項目から、シルデナフィル投与開始から投与 12 週後の運動耐容能及び血行動態の変化を表に示した。

[主要評価項目、副次評価項目、三次評価項目]

投与開始前から投与 12 週後の運動耐容能及び血行動態の変化

	平均値 (95%信頼区間)			
	n	プラセボ群	n	シルデナフィル 20 mg 1 日 3 回投与群
6 分間歩行距離 (m)	66	-3.7 (-16.7-9.3)	67	41.3 (27.9-54.6)
平均肺動脈圧 (mmHg)	65	0.6 (-0.8-2.0)	65	-2.1 (-4.3-0.0)
肺血管抵抗係数 (dyne・sec/cm ⁵ /m ²)	51	113.2 (-99.9-326.2)	47	-220.4 (-381.5-59.2)
心拍出量 (L/min)	52	-0.08 (-0.37-0.21)	49	0.39 (0.09-0.68)
平均全身動脈圧 (mmHg)	61	-3.1 (-6.2--0.1)	65	-2.6 (-5.1--0.1)
心拍数 (beats/min)	64	-1.3 (-4.1-1.4)	65	-3.7 (-5.9--1.4)

安全性

副作用は、プラセボ群 51.4% (36/70 例)、20 mg 群 55.1% (38/69 例)、40 mg 群 56.7% (38/67 例)、80 mg 群 66.2% (47/71 例) に発現した。主な副作用は、20 mg 群で頭痛 33.3% (23/69 例)、消化不良 8.7% (6/69 例)、潮紅 7.2% (5/69 例) であり、40 mg 群で頭痛 29.9% (20/67 例)、四肢痛 9.0% (6/67 例)、潮紅 9.0% (6/67 例)、80 mg 群で頭痛 42.3% (30/71 例)、潮紅 15.5% (11/71 例)、筋痛 12.7% (9/71 例) であった。重篤な副作用は 20 mg 群に 1 例 (左室機能不全)、40 mg 群に 1 例 (体位性低血圧) が認められた。死亡例は 20 mg 群で 1 例、80 mg 群で 2 例、プラセボ群で 1 例であったが、因果関係は否定された。

以上の結果をふまえ、第Ⅲ相試験の有効性の主要評価項目である 6 分間歩行距離で、本剤の 20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群の効果はほぼ同様であると考えられたことから、外国における本剤の推奨用量・用法は 20 mg 1 日 3 回投与とされた。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

【小児】

国際共同Ⅲ相試験（A1481131 試験、外国人データを含む）^{7, 8)}

主要目的：小児（1～17 歳）の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者にシルデナフィルを 16 週間経口投与したときの有効性を評価する。

副次目的：小児（1～17 歳）の PAH 患者にシルデナフィルを 16 週間経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。また、A1481156 試験（本試験に続く試験）に参加しなかった患者の生存状態も評価する。

試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較、用量設定、国際多施設共同試験																			
対象	小児 PAH 患者 234 例（ITT）（日本人 1 例を含む） シルデナフィル低用量群 42 例、中用量群 55 例、高用量群 77 例、プラセボ群 60 例																			
主な選択基準	1～17 歳、体重 8 kg 以上の症候性 PAH 患者で、以下のいずれかに合致する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・原発性 PAH ・以下のいずれかを伴う PAH 室内気下での安静時酸素飽和度が 88%以上の先天性体肺短絡 生後 30 日以内に修復された完全大血管転位症 他の先天性心病変の外科的修復術を受けており、除外基準に該当する臨床的に意味のある左心系の残存病変がない 																			
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・他の疾患に続発する肺高血圧症 ・左心系心疾患及びその他の類似の心臓関連疾患を有する患者 等 																			
試験方法	<p>投与量は体重により決定され、シルデナフィル 3 用量（低用量、中用量、高用量）のいずれか又はプラセボの投与を受けた。</p> <p>シルデナフィル群は、初めの 1 週間は 10 mg を 1 日 3 回投与し、その後、割り付けられた用量に増量し、16 週間経口投与した。投与量は体重によって決定された。体重が 20 kg 以下の場合を除き、患者をシルデナフィル低用量、中用量、高用量、プラセボに 1 : 1 : 1 : 1 で無作為に割り付けた。体重が 8 kg 以上 20 kg 以下の患者については、シルデナフィル中用量、高用量、プラセボに 1 : 2 : 1 で無作為に割り付けた。</p> <p>錠剤を嚥下可能な患者には、1 錠（10、20、40、80 mg のいずれか）又はプラセボを 6 時間以上の間隔を空けて 1 日 3 回、食事の 2 時間以上後で次の食事の 2 時間以上前に水で服用させた。錠剤を嚥下困難な患者には、錠剤を砕いて少量の柔らかい食物（5 ml）と混ぜ、その全量を速やかに摂取させた。</p> <p style="text-align: center;">各投与群のシルデナフィルの 1 回投与量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体重</th> <th colspan="3">投与量（1 日 3 回）</th> </tr> <tr> <th>低用量群</th> <th>中用量群</th> <th>高用量群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8 kg 以上 20 kg 以下</td> <td>NA</td> <td>10 mg</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>20 kg 超 45 kg 以下</td> <td>10 mg</td> <td>20 mg</td> <td>40 mg</td> </tr> <tr> <td>45 kg 超</td> <td>10 mg</td> <td>40 mg</td> <td>80 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA: 該当せず</p>	体重	投与量（1 日 3 回）			低用量群	中用量群	高用量群	8 kg 以上 20 kg 以下	NA	10 mg	20 mg	20 kg 超 45 kg 以下	10 mg	20 mg	40 mg	45 kg 超	10 mg	40 mg	80 mg
体重	投与量（1 日 3 回）																			
	低用量群	中用量群	高用量群																	
8 kg 以上 20 kg 以下	NA	10 mg	20 mg																	
20 kg 超 45 kg 以下	10 mg	20 mg	40 mg																	
45 kg 超	10 mg	40 mg	80 mg																	
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目：最大酸素摂取量（peak VO₂） 副次評価項目：平均肺動脈圧（mPAP）、肺血管抵抗係数（PVRI）、WHO 機能分類 等 三次評価項目：肺動脈楔入圧、血圧、患者の親/医師による全般評価、生存確認 等</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、眼科検査 等</p>																			

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（1 歳以上小児）は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

解析方法	<p>主要評価項目である血漿中トラフ濃度時 peak VO₂ の 16 週時のベースラインからの平均変化率は、共分散分析モデルを用いて、シルデナフィル併合群（低用量群、中用量群及び高用量群）とプラセボ群を比較した（対比係数をそれぞれ、1/3、1/3、1/3、-1 とした）。また、シルデナフィルの各用量群とプラセボ群をそれぞれ比較した。共分散分析モデルには、因子として用量群、共変量として peak VO₂ のベースライン値、臨床分類、体重層（8～45 kg 及び >45 kg）を含めた。</p> <p>副次評価項目である mPAP の 16 週時のベースラインからの変化量及び PVRI の 16 週時のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルを用いて各シルデナフィル用量群及びシルデナフィル併合群とプラセボ群を比較した。このモデルには因子として用量群、共変量として臨床分類、体重層（8～20 kg、>20～45 kg、>45 kg）、心肺運動負荷試験（CPET）の実施能力を含めた。</p> <p>安全性評価については、最終の治験薬投与後 7 日以内に発現した事象は、試験治療下での発現とみなした。</p>
------	--

<結果>

患者の内訳及び特性

235 例が 4 つの用量群のいずれかに無作為に割付けられた（シルデナフィル低用量群 42 例、中用量群 56 例*、高用量群 77 例、プラセボ群 60 例）。

*投与例数は 55 例。1 例（シルデナフィル中用量群）が血行動態に関する組み入れ基準を満たしていなかったため、無作為化後治験薬投与を受ける前に中止した。

シルデナフィルもしくはプラセボの投与を受けた 234 例のうち 6 例（シルデナフィル低用量群、高用量群、プラセボ群各 2 例）が中止した。合計 228 例が試験を完了した。全患者の約 60% が女児であり、全患者の約 3 分の 1 が原発性 PAH（28.6%～35.0%）、残りの患者は続発性 PAH（主に先天性体肺短絡及び外科的修復術）であった。

各投与群の例数及びシルデナフィルの 1 回量

体重	低用量群		中用量群		高用量群		プラセボ	
8 kg 以上 20 kg 以下	NA		15 例	10 mg	35 例	20 mg	18 例	NA
20 kg 超 45 kg 以下	31 例	10 mg	30 例	20 mg	31 例	40 mg	32 例	NA
45 kg 超	11 例	10 mg	10 例	40 mg	11 例	80 mg	10 例	NA

NA:該当せず

有効性

主要評価項目：

主要評価項目は、自転車エルゴメータによる心肺運動負荷試験（CPET）により評価する、体重で標準化した最大酸素摂取量（peak VO₂）とした。発達上、CPET が実施可能な患者の割合はプラセボ群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ 50%、67%、50%、38%であった。主要評価項目の主解析で、シルデナフィル全用量を合わせた群とプラセボ群を比較して、投与開始前からの 16 週後の平均変化率は 7.71%（95%信頼区間：-0.19 -15.60）の改善を示したが、統計的な有意差は示されなかった（p=0.056、共分散分析、両側）。低用量群の平均変化率のプラセボ群との差は 3.81%で大きな違いはなかったが、中用量群と高用量群はともにプラセボ群と比較して大きな上昇を示した（それぞれ 11.33%及び 7.98%）ことから、中用量群での用量（体重 8 kg 以上 20 kg 以下では 10 mg 1 日 3 回、体重 20 kg 超 45 kg 以下では 20 mg 1 日 3 回、体重 45 kg 超では 40 mg 1 日 3 回）が小児 PAH 患者における臨床推奨用量として適切であると考えた。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（1 歳以上小児）は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

【主要評価項目】 最大酸素摂取量の投与開始前から 16 週後の変化率 (LOCF)

最大酸素摂取量の 平均値 (mL/kg/分)	シルデナフィル				プラセボ群 (29 例) ^{a)}
	低用量群 (24 例) ^{a)}	中用量群 (26 例) ^{a)}	高用量群 (27 例) ^{a)}	合計 (77 例) ^{a)}	
16 週時 (標準偏差)	18.40 (5.61)	20.39 (6.16)	19.00 (3.59)	19.28 (5.21)	20.01 (4.44)
ベースラインからの 変化量 (標準偏差)	1.03 (3.41)	2.36 (3.36)	1.57 (2.56)	1.67 (3.13)	-0.01 (3.34)
ベースラインからの 変化率 (%) (標準偏差)	6.44 (20.16)	13.40 (19.50)	10.58 (15.51)	10.24 (18.39)	0.53 (15.91)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 (標準誤差) ^{b)}	3.81 (5.00)	11.33 (4.84)	7.98 (4.85)	7.71 (3.98)	NA
95%信頼区間 ^{b)}	(-6.11-13.73)	(1.72-20.94)	(-1.64-17.60)	(-0.19-15.60)	NA
p 値 ^{b)}	NA	NA	NA	0.056	NA

NA : 該当せず

a) ITT 集団のうち、発達上 CPET が実施可能な患者

b) 投与群を因子とし、臨床分類 (原発性 PAH、続発性 PAH)、体重 (8kg 以上 45kg 以下、45kg 超)、ベースラインの最大酸素摂取量を
共変量とした共分散分析モデルにおいて対比 (低用量群、中用量群、高用量群、プラセボ群) について、1/3、1/3、1/3、-1) を用いた検定

副次評価項目 :

副次評価項目である平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数は、低用量群はプラセボ群と類似していたものの、中用量群と高用量群はプラセボを上回る改善が認められ、用量に依存した減少を示した。

【副次評価項目】 平均肺動脈圧の投与開始前から 16 週後の変化量 (LOCF)

平均肺動脈圧の 平均値 (mmHg)	シルデナフィル				プラセボ群 (56 例)
	低用量群 (39 例)	中用量群 (55 例)	高用量群 (71 例)	合計 (165 例)	
16 週時 (標準偏差)	67.1 (24.4)	57.9 (19.4)	54.2 (20.6)	58.5 (21.6)	59.0 (20.3)
ベースラインからの 変化量 (標準偏差)	0.9 (12.3)	-3.9 (12.0)	-7.4 (15.4)	-4.3 (13.9)	-0.4 (15.9)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 (標準誤差)	1.6 (3.1)	-3.5 (2.7)	-7.3 (2.6)	-3.1 (2.2)	NA
95%信頼区間	(-4.5-7.6)	(-8.9-1.9)	(-12.4-2.1)	(-7.5-1.3)	NA
p 値 ^{a)}	NA	NA	NA	0.172	NA

NA : 該当せず

a) 臨床分類、体重、CPET 実施能力を共変量とした共分散分析モデルにより解析した。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (1 歳以上小児) は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

体重 20 kg 超の場合 : 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合 : 通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合 : 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

〔副次評価項目〕 肺血管抵抗係数（標準化データ）の投与開始前から16週後の変化量（LOCF）

肺血管抵抗係数の 平均値（Wood unit・m ² ）*	シルデナフィル				プラセボ群 （52例）
	低用量群 （37例）	中用量群 （51例）	高用量群 （68例）	合計 （156例）	
16週時（標準偏差）	21.6（14.2）	15.6（10.0）	15.5（12.2）	17.0（12.3）	16.2（10.2）
ベースライン ^{a)} からの 変化量（標準偏差）	-0.2（9.6）	-3.3（12.0）	-4.9（13.4）	-3.2（12.2）	0.9（6.4）
プラセボ群との最小二乗平 均値の差（標準誤差）	-0.3（2.4）	-4.1（2.2）	-6.2（2.0）	-3.5（1.8）	NA
95%信頼区間	(-5.0-4.5)	(-8.3-0.2)	(-10.3-2.2)	(-7.0-0.1)	NA
p値 ^{b)}	NA	NA	NA	0.047	NA

*：1 Wood unit・m²は80 dyne・sec/cm⁵/m²相当に該当する

NA：該当せず

a) 投与開始21日前から投与初日までの期間における最後の肺血管抵抗係数測定をベースラインとした。

b) 臨床分類、体重、CPET実施能力を共変量とした共分散分析モデルにより解析した。

副次評価項目、三次評価項目から、シルデナフィル投与開始から投与16週後までの血行動態の変化を表に示した。

投与開始前から投与16週後までの変化（血行動態）

	平均値±標準偏差（例数）	
	プラセボ群	シルデナフィル中用量群
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm ⁵ /m ² ）	72±512（n=52）	-264±960（n=51）
心拍出量（L/min）	-0.42±1.82（n=55）	0.16±1.32（n=51）
平均全身動脈圧（mmHg）	1.30±12.13（n=55）	0.08±10.75（n=54）
心拍数（beats/min）	0.82±16.00（n=56）	1.95±18.48（n=55）

安全性

副作用は、シルデナフィル低用量群26.2%（11/42例）、中用量群23.6%（13/55例）、高用量群28.6%（22/77例）、プラセボ群26.7%（16/60例）に認められた。シルデナフィルの用量との直接的な関連性は認められなかった。

シルデナフィル併合群（低用量、中用量、高用量の併合）で認められた副作用（3%以上）は頭痛（9.8%）、嘔吐（5.2%）、勃起増強及び自発陰茎勃起（各4.5%）であった。

中用量群及び高用量群では、低用量群と比較して悪心（低用量群：0%、中用量群：1.8%、高用量群：1.3%、以下同順）、嘔吐（4.8%、5.5%、5.2%）、浮動性めまい（0%、3.6%、1.3%）、勃起増強（0%、4.2%、7.7%）、自発陰茎勃起（0%、8.3%、3.8%）の発現率が高かった。

重篤な副作用は、高用量群に2例（上気道性喘鳴・過敏症、心室性不整脈）に発現し、いずれも回復した（上気道性喘鳴・過敏症の症例は漸増期間である10mg投与下で発現）。死亡例は認められなかった。

また、試験期間中、シルデナフィルの投与により、臨床検査値、バイタルサインの平均変化量、小児の発達、眼科検査、心電図結果のいずれにも、シルデナフィルの用量に伴う経時的な明らかな影響は認められなかった。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（1歳以上小児）は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重8kg以上20kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10mgを1日3回経口投与する。

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

薬物動態

「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

以上の結果をふまえ、Peak VO₂の用量群別の平均変化率の結果は、中用量群と高用量群ではプラセボ群と比べ、大きな改善が認められたこと、中用量群と高用量群の効果に大きな違いが認められなかったことから、小児PAH患者における臨床推奨用量は中用量群での用量（体重8 kg以上20 kg以下：10 mg 1日3回、体重20 kg超45 kg以下：20 mg 1日3回、体重45 kg超：40 mg 1日3回）とされた。

なお、小児PAH患者の推奨用法及び用量の設定については、「V-3（2）用法及び用量の設定経緯・根拠【小児】」の項を参照のこと。

注）本剤の国内で承認された用法及び用量（1歳以上小児）は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

②比較試験

本剤と実薬との比較試験は実施していない。

【成人】

エポプロステノールとの併用投与第Ⅲ相試験 (A1481141 試験、外国人データ)^{16, 17)}

目的：成人肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者を対象として、患者毎に最適化した用量のシルデナフィルとプロスタサイクリン製剤 (エポプロステノール) を併用したときの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較、国際多施設共同試験
対象	エポプロステノールを静脈内投与している成人 PAH 患者 265 例 シルデナフィル群 134 例、プラセボ群 131 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上 (米国では 16 歳以上) で、以下のいずれかに該当する者 ・原発性肺高血圧症 (食欲抑制剤に起因する患者も含める) ・結合組織疾患を伴う PAH ・先天性心疾患 (心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、大動脈肺動脈窓) の再建手術後 5 年以上経過した PAH ・3 ヶ月以上エポプロステノールの静脈内投与を受け、かつ無作為割り付け前 4 週間以上にわたり安定した至適用量を静脈内投与されている者 ・割り付け前の右心カテーテル検査において、安静時の平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上及び肺毛細血管楔入圧が 15 mmHg 以下の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・無作為割り付け前 4 週間以内にエポプロステノールの用量を変更した者 ・選択基準で特定した病因以外の二次性 PAH 患者 ・先天性心疾患、血栓塞栓症、HIV、慢性閉塞性気道疾患、うっ血性心不全又は住血吸虫症に起因する PAH 患者 等
試験方法	<p>シルデナフィルは初めに 20 mg 1 日 3 回を 4 週間、その後 40 mg 1 日 3 回に増量して 4 週間、さらに 80 mg 1 日 3 回に増量して 8 週間、経口投与した。忍容性に問題があった場合には 1 回のみ減量できることとした。プラセボは 1 日 3 回経口投与した。</p> <p>すべての患者に対して、至適用量のエポプロステノールを静注投与した (用量変更は、臨床症状悪化を認めた場合のみ可能)。</p> <p>シルデナフィル群：患者毎に最適化したシルデナフィルを 1 日 3 回経口投与+エポプロステノールを静注投与 プラセボ群：プラセボを 1 日 3 回経口投与+エポプロステノールを静注投与</p>
評価項目	<p><u>有効性</u> (16 週目) 主要評価項目：ベースラインから第 16 週時点までの 6 分間歩行距離の変化 副次評価項目：平均肺動脈圧 (mPAP) と BORG 呼吸困難スコアのベースラインから第 16 週時点までの変化、臨床状態の悪化までの期間 三次評価項目：血行動態パラメータ、WHO 機能分類のベースラインから第 16 週時点までの変化、QOL (SF-36、EQ-5D) のベースラインからの変化 (8 週目、16 週目)、患者による治療選択の評価、PAH の長期基礎療法の変更</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 等</p>
解析方法	<p>有効性の主要及び副次評価項目では閉検定手順を用いた。</p> <p>主要評価項目は、分散分析 (ANOVA) により投与群 (シルデナフィル、プラセボ)、ベースラインの歩行距離 (325 m 未満、325 m 以上) 及び病因 (原発性肺高血圧症、結合組織疾患を伴う PAH 又は外科的修復術に合併した PAH) を因子として組み込んで解析した。</p> <p>副次評価項目について、mPAP は、ANOVA により、投与群、ベースラインの歩行距離及び病因を因子 (主要評価項目と同様) として組み込んで解析した。臨床状態悪化を認めるまでの期間は、層別ログランク検定により解析した [第 112 日 (16 週目) までに臨床状態悪化を示す事象が確認されなかった被験者は試験終了時又は第 112 日のいずれか早い時期での打ち切り例として解析の対象とした]。BORG 呼吸困難スコアは、層別 Wilcoxon 検定 (Van-Elteren) により解析し、三次評価項目は仮設検定を実施しなかった。有効性の解析は全て ITT 集団を対象とし、16 週目の評価の欠測値は last observation carried forward (LOCF) 法にて補完した。</p>

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

<結果>

投与開始 16 週後におけるシルデナフィルの用量は、20 mg が 12 例、40 mg が 21 例、80 mg が 101 例、プラセボ群が 131 例で、それぞれ 1 日 3 回投与であった。

有効性

主要評価項目：

主要評価項目である投与開始前から投与 16 週までの 6 分間歩行距離の平均変化は、シルデナフィル群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に増加した (p=0.0009、分散分析、両側)。

**【主要評価項目】 投与開始前から投与 16 週後までの 6 分間歩行距離の変化
(プラセボ群との比較)**

プラセボ群 (119 例) との比較	
ITT 集団	シルデナフィル群 (131 例)
平均値の差 (m) (標準誤差)	26.0 (7.7)
差の 95%信頼区間	(10.8–41.2)
p 値 (分散分析、両側)	0.0009

分散分析については、投与群以外に投与開始前の歩行距離及び病因を因子に含めた。

副次評価項目：

副次評価項目である平均肺動脈圧の投与開始前から投与 16 週後の平均変化は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意に低下した (p=0.00003、分散分析、両側)。

**【副次評価項目】 投与開始前から投与 16 週後までの平均肺動脈圧の変化
(プラセボ群との比較)**

投与群別	プラセボ群	シルデナフィル群
評価例数	102 例	117 例
投与開始前の平均 (mmHg) (標準偏差)	50.4 (12.3)	52.5 (10.6)
16 週後 (LOCF) の投与開始前からの変化 (mmHg) (標準偏差)	0.2 (5.9)	-3.6 (7.3)
プラセボ群 (100 例 ^{a)}) との比較		
ITT 集団	シルデナフィル群 (115 例 ^{a)})	
平均値の差 (mmHg) (標準誤差)	-3.9 (0.9)	
差の 95%信頼区間	(-5.7– -2.1)	
p 値 (分散分析、両側)	0.00003	

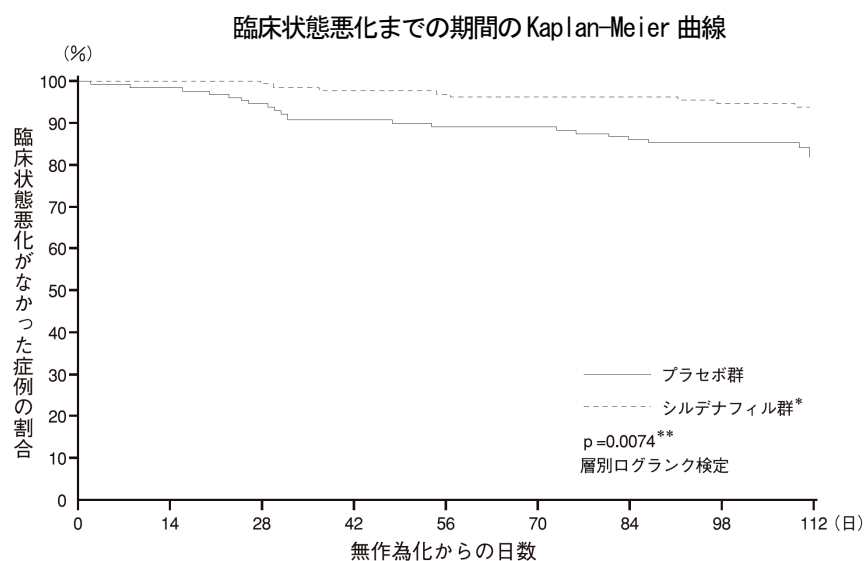
LOCF: Last Observation Carried Forward

a) 投与開始前の 6 分間歩行距離 (層別因子) が欠測であったため、プラセボとの比較における評価例数は平均肺動脈圧の ITT 集団よりも少ない。

分散分析については、投与群以外に投与開始前の歩行距離及び病因を因子に含めた。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

臨床状態の悪化（死亡、肺移植、肺高血圧による入院、エポプロステノールの用量変更及びボセンタン療法の導入）までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意（ $p=0.0074$ 、層別ログランク検定）に長かった。



*：シルデナフィル群（20 mg、40 mg 及び 80 mg 1 日 3 回投与）による結果であり、未承認の用法及び用量を含む
 **：投与開始前の 6 分間歩行距離及び病因を層別とする層別ログランク検定

主要評価項目、副次評価項目、三次評価項目から、シルデナフィル投与開始から投与 16 週後の運動耐容能及び血行動態の変化を表に示した。

投与開始前から投与 16 週後の変化（運動耐容能及び血行動態）*

	平均値（95%信頼区間）			
	n	プラセボ群	n	シルデナフィル群*
6 分間歩行距離 (m)	119	4.1 (-6.5—14.7)	131	30.1 (19.2— 41.0)
平均肺動脈圧 (mmHg)	102	0.2 (-1.0— 1.3)	117	-3.6 (-5.0— -2.3)
肺血管抵抗係数 (dyne·sec/cm ⁵ /m ²)	73	7.9 (-61.4 —77.2)	91	-296.0 (-390.8—-201.3)
心拍出量 (L/min)	79	-0.12 (-0.33—0.09)	92	0.75 (0.48— 1.02)
平均全身動脈圧 (mmHg)	91	-1.5 (-3.7— 0.7)	105	-4.0 (-5.9— -2.1)
心拍数 (beats/min)	100	0.8 (-1.1— 2.7)	115	-2.8 (-4.7— -0.8)

*シルデナフィル群（20 mg、40 mg 及び 80 mg 1 日 3 回投与）による結果であり、未承認の用法及び用量を含む。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

安全性

副作用の発現率はシルデナフィル群 68.7% (92/134 例)、プラセボ群 46.6% (61/131 例) であった。主な副作用は、シルデナフィル群で頭痛 47.8% (64/134 例)、潮紅 17.2% (23/134 例)、悪心 13.4% (18/134 例) であり、プラセボ群では頭痛 25.2% (33/131 例)、潮紅 6.1% (8/131 例)、悪心 6.1% (8/131 例) であった。重篤な副作用はシルデナフィル群に 2 例 (全身性低血圧、低血圧)、プラセボ群に 2 例 (頻脈・低酸素症悪化・呼吸困難悪化、腹水) 発現した。シルデナフィル群の 6 例が有害事象により投与中止に至り、そのうちの 2 例は因果関係を否定できなかった。死亡例はシルデナフィル群で 1 例、プラセボ群で 7 例であったが、因果関係は否定された。

【小児】

「V-5 (4) 1) ①【小児】国際共同第Ⅲ相試験 (A1481131 試験、外国人データを含む)」の項参照

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

[参考] 非盲検第Ⅲ相試験 (国内)

【成人】

日本人成人 PAH 患者における第Ⅲ相試験 (A1481252 試験)^{5, 6)}

主要目的: 日本人成人 PAH 患者にシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回、経口投与したときの安全性を確認する。

また、日本人成人 PAH 患者にシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回、12 週間経口投与したときの有効性
を確認する (第Ⅰ期)。

副次目的: 既に 1 日用量として 60 mg よりも高用量のシルデナフィル (販売名: バイアグラ) の

投与を受けている日本人成人 PAH 患者に、シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回、12 週間経口投与
したときの有効性を確認する (第Ⅱ期)。

日本人成人 PAH 患者にシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回、経口投与したときのシルデナフィル及び
その代謝物の定常状態における薬物動態を検討する。

試験デザイン	非盲検、多施設共同試験 2つの服用期 (第Ⅰ期: スクリーニング期及び治療期、第Ⅱ期: 長期投与期) からなる
対象	16 歳以上の日本人成人 PAH 患者 第Ⅰ期: 21 例、第Ⅱ期: 23 例
主な選択基準	第Ⅰ期: ・年齢 16 歳以上で、PAH と診断され、スクリーニング時もしくはベースラインの右心カテーテル 検査 (安静時) において平均肺動脈圧 25 mmHg 以上、肺毛細血管楔入圧 15 mmHg 以下の患者 第Ⅱ期: ・第Ⅰ期を完了した患者 ・PAH の治療のためシルデナフィル (バイアグラ) を継続して服用している患者
試験方法	第Ⅰ期及び第Ⅱ期を通して、シルデナフィルクエン酸塩錠 20 mg を 1 日 3 回、6 時間以上の間隔を あけて投与した。 第Ⅰ期の投与期間: 12 週間 第Ⅱ期の投与期間: 特に規定せず、本剤が PAH の適応承認後、患者への供給体制が整うまで本 剤の投与を可能とした。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目: 第Ⅰ期: 投与 12 週後の 6 分間歩行距離、及び血行動態パラメータ (平均肺動脈圧、肺血管抵抗及 び心拍出量) のベースラインからの変化 副次評価項目: 第Ⅰ期: 6 分間歩行距離 (8 週後)、WHO 機能分類 (4, 8, 12 週後)、血行動態パラメータ (12 週後 の全身血圧、心拍数等) のベースラインからの変化等 第Ⅱ期: 6 分間歩行距離 (投与 12 週後)、WHO 機能分類のベースラインからの変化等 第Ⅱ期から参加した患者のうち、本試験開始前 1 日用量として 60 mg より高用量のシルデ ナフィル (バイアグラ) を服用している PAH 患者を対象に評価した。 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 眼科的検査 等 <u>薬物動態</u> シルデナフィル投与後の定常状態におけるシルデナフィル及びその代謝物の血漿中濃度、薬物動態 パラメータ
解析方法	第Ⅰ期から参加した被験者における有効性の解析 6 分間歩行距離、血行動態パラメータ等の経時推移を検討するために、それらの実測値及びベースラ インからの変化量について、評価時点ごとに要約統計量 (評価例数、平均値及び標準偏差) 並びに平 均値の両側 95% 信頼区間を算出した。また、WHO 機能分類については、ベースライン及び各評価時点 のクロス表を作成した。主要評価項目 [6 分間歩行距離、血行動態パラメータ (平均動脈圧、肺血管 抵抗及び心拍出量)] について、評価時点ごとに実測値の平均値の両側 95% 信頼区間及びベースラ インからの変化量の平均値の両側 95% 信頼区間をプロットした。さらに、主要評価項目について、評 価時点における実測値及びベースラインから変化量の要約統計量をシルデナフィル単独療法例及び ベラプロスト併用例の部分集団別に算出した。

解析方法 (続き)	<p>第Ⅱ期から参加した被験者における有効性の解析</p> <p>6分間歩行距離について、実測値及びベースライン (Visit5) から投与12週後の変化量の要約統計量 (評価例数、平均値及び標準偏差) 並びに平均値の両側95%信頼区間を算出した。また、WHO機能分類については、ベースライン投与12週後のクロス表を作成した。なお、第Ⅰ期から参加した被験者における有効性の解析及び第Ⅱ期から参加した被験者における有効性の解析のいずれにおいても、投与12週後の値が欠測である場合に、当該評価時点に最も近い直前の評価時 (あるいは中止時) の値を持ち越して補填した (Last observation carried forward: LOCF)</p>
--------------	--

<結果>

患者の内訳及び特性

投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが7例、クラスⅢが14例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が6例、家族性肺動脈性肺高血圧症が5例、各種基礎疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が10例であった。

有効性

主要評価項目：

第Ⅰ期

主要評価項目である6分間歩行距離の投与開始前から投与12週後までの変化は、平均で84.2 m延長した。平均肺動脈圧は、投与12週後において投与開始前より平均で4.7 mmHg 低下し、肺血管抵抗は、246.49 dyne·sec/cm⁵ 低下した。また、心拍出量は0.556 L/min 増加した。

[主要評価項目] 投与開始前から投与12週後の変化 (運動耐容能及び血行動態)

	平均値	(95%信頼区間)
6分間歩行距離 (m)	84.2	(49.1 — 119.2)
平均肺動脈圧 (mmHg)	-4.7	(-8.5 — -0.8)
肺血管抵抗 (dyne·sec/cm ⁵)	-246.49	(-387.44 — -105.53)
心拍出量 (L/min)	0.556	(0.088 — 1.024)

n=20

副次評価項目：

第Ⅰ期

副次評価項目である6分間歩行距離の投与開始前から投与8週後までの変化は、平均で87.5 m延長した。

[副次評価項目] 投与開始前から投与8週後の変化 (運動耐容能)

	平均値	(95%信頼区間)
6分間歩行距離 (m)	87.5	(51.2 — 123.8)

n=19

投与開始前から投与12週後までの平均全身動脈圧、心拍数及び肺血管抵抗係数の平均変化については、以下の通りであった。

[副次評価項目] 投与開始前から投与12週後の変化 (血行動態)

	平均値	(95%信頼区間)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-0.9	(-6.9 — 5.2)
心拍数 (beats/min)	-4.14	(-7.62 — -0.65)
肺血管抵抗係数 (dyne·sec/cm ⁵ /m ²)	-382.00	(-612.17 — -151.83)

n=20

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

WHO 機能分類については、投与 12 週後にベースラインと比較して悪化した患者は 1 例（クラスⅡからⅢ）のみであり、改善がみられた被験者は 6 例（クラスⅢからⅡが 5 例、クラスⅢからⅠが 1 例）であった。それ以外の 13 例ではベースラインのクラスを維持した。

第Ⅱ期

第Ⅱ期から参加した患者 23 例のうち、有効性評価対象である、本試験開始前に 1 日用量として 60 mg より高用量のシルデナフィル（バイアグラ）を服用している患者は 7 例であり、7 例全例が 1 日用量として 75 mg のシルデナフィルを投与されていた。有効性評価対象例 7 例において、6 分間歩行距離の投与開始前から投与 12 週後までの変化は、平均で 23.5 m 短縮した。

投与 12 週後の WHO 機能分類については、ベースラインと比較して悪化した 1 例（クラスⅡからⅢ）を除き、ベースラインのクラスを維持した。

安全性

本剤を投与された患者 44 例のうち 25 例に副作用が発現し、発現率は 56.8%であった。主な副作用は頭痛（22.7%）、潮紅（18.2%）、鼻出血（6.8%）等であった。

第Ⅰ期

安全性評価対象例 21 例中、副作用の発現率は 76.2%（16/21 例）であった。主な副作用は、頭痛 38.1%（8/21 例）、潮紅 28.6%（6/21 例）、浮動性めまい及び鼻出血各 9.5%（2/21 例）であった。

本試験期間中に、死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。また、副作用による投与中止は認められなかった。

第Ⅱ期

安全性評価対象例 23 例中、副作用の発現率は 39.1%（9/23 例）であった。主な副作用は、頭痛及び潮紅 8.7%（2/23 例）であった。

本試験期間中に、死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。また、副作用による投与中止は認められなかった。

薬物動態

「Ⅶ-1（2）3）成人肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態（A1481252 試験）」の項参照

注）本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

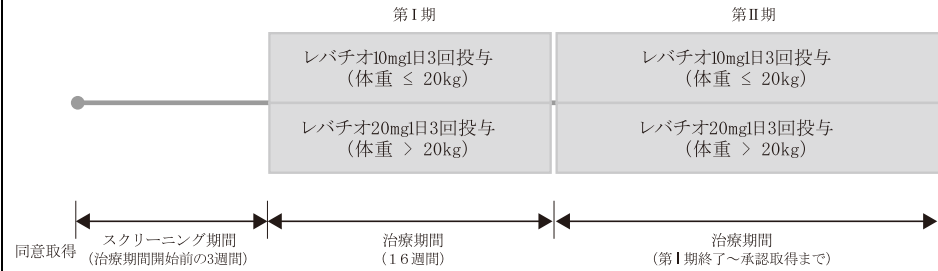
【小児】

日本人小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者における国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験）¹⁾

主要目的：日本人小児PAH患者に、シルデナフィル10 mg（体重20 kg以下）／20 mg（体重20 kg超）を1日3回、16週間経口投与したときの患者の状態を右心カテーテル検査（RHC）による血行動態パラメータ、WHO機能分類、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）及び脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT pro-BNP）に基づき、症例ごとに評価する。

副次目的：日本人小児PAH患者に、シルデナフィル10 mg（体重20 kg以下）／20 mg（体重20 kg超）を1日3回、16週間経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する（第Ⅰ期）。

シルデナフィルを長期経口投与した際の安全性及び有効性を評価する（第Ⅱ期）。

試験デザイン	非盲検、多施設共同試験
対象	1～17歳の日本人小児PAH患者6例 本剤10 mg群3例、20 mg群3例
主な選択基準	1～17歳で体重が8 kg以上の男女等
試験方法	<p>第Ⅰ期：体重20 kg以下の患者は1回シルデナフィル10 mgを、体重20 kg超の患者は1回シルデナフィル20 mgを、1日3回経口投与した。</p> <p>第Ⅱ期：来院時の患者の実際の体重に基づき設定し、患者にシルデナフィルに対する忍容性に何らかの問題があると治験責任医師が判断した場合、1回20 mg 1日3回投与から1回10 mg 1日3回投与に投与量を減量した。</p>  <p>第Ⅰ期の投与期間：16週間 第Ⅱ期の投与期間：第Ⅰ期終了から承認取得まで</p> <p>※投与の間隔は少なくとも6時間は空けることとした。なお、薬物動態評価用採血が予定されている第4、8及び16週では、本剤投与前2時間は食事の摂取を避け、さらに第16週では投与後2時間の食事の摂取も避けることとした。</p>
評価項目	<p><u>有効性</u> 第Ⅰ期：肺血管抵抗係数（PVRI）、平均肺動脈圧（mPAP）、WHO機能分類（4週時、8週時も含む）、BNP及びNT pro-BNPの16週時のベースラインからの変化等 第Ⅱ期：WHO機能分類、BNP及びNT pro-BNPのベースラインからの変化等</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、心電図、眼科検査、バイタルサイン等</p> <p><u>薬物動態</u> 定常状態における血漿中濃度、薬物動態パラメーター</p>

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（1歳以上の小児）は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

解析方法	<p>第Ⅰ期： WHO 機能分類を除いた有効性の評価項目におけるベースライン値、16 週時及び16 週時／中止時の実測値及びベースラインからの変化量を要約統計量（症例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を用いて要約し、各被験者の一覧表を作成した。一覧表には体重と投与量の情報を含めた。さらに、評価項目ごとにベースライン値と16 週時及びベースライン値と16 週時／中止時の実測値に対して各被験者のラダープロットを作成した。ラダープロットには平均値のプロットも加えた。</p> <p>PVRI のベースライン値と16 週時及び16 週時／中止時の実測値に対しては、幾何平均値と幾何標準偏差も算出した。さらに、対数変換した PVRI に対して、16 週時及び16 週時／中止時の実測値とベースライン値の差の平均値とその95%信頼区間を算出し、その平均値を逆対数変換し、幾何平均値の比とその95%信頼区間を算出した。</p> <p>WHO 機能分類に対しては、ベースライン時と4、8、16 週時及び16 週時／中止時の実測値及びベースラインからの変化量を、要約統計量を用いて要約した。</p> <p>第Ⅱ期： 第Ⅰ期のベースライン値を第Ⅱ期の解析で用いた。 BNP、NT pro-BNP 及びWHO 機能分類に対して、52 週/中止時を含む各評価来院時の実測値及びベースラインからの変化量を、要約統計量を用いて要約した。</p>
------	--

<結果>

患者の内訳及び特性

投与開始前の WHO 機能分類の内訳は、クラスⅠが2例、クラスⅡが3例、クラスⅢが1例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が5例、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が1例であった。

有効性

第Ⅰ期

有効性の評価項目である肺血管抵抗係数の各症例の成績は表のとおりであり、投与開始前から投与16 週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、 $-145.76 \pm 602.56 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ であった (n=5)。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16 週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、 $-0.6 \pm 18.61 \text{ mmHg}$ であった (n=5)

投与開始前から投与16 週後／中止時までの肺血管抵抗係数の変化

投与量	年齢 (歳)	肺血管抵抗係数 ($\text{dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$)		
		投与開始前	16 週後／中止時	変化量
10 mg 1 日 3 回 (体重 8 kg 以上 20 kg 以下)	4	336.8	585.6	248.8
	1.6	871.2	204.8	-666.4
	1.7	1456.8	—	—
20 mg 1 日 3 回 (体重 20 kg 超)	14	2681.6	3268.8	587.2
	10	1033.6	974.4	-59.2
	10	2532	1692.8	-839.2

—：評価せず

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (1 歳以上の小児) は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオOD フィルム]

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして1回 20 mg を1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回 10 mg を1日3回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして1回 20 mg を1日3回経口投与する。

その他の有効性評価項目の変化は以下のとおりで、平均全身血圧が-2.6 mmHg、心拍数が8.0 beats/minであった。6例全例のWHO機能分類が変化なし又は改善した。

ベースラインから投与16週後/中止時の変化
(血行動態及びBNP、NTpro-BNP、WHO機能分類)

	16週後/中止時: 平均値	ベースラインからの変化量		
		平均値 (標準偏差)	中央値	最小値, 最大値
肺血管抵抗係数* ¹ (Wood unit·m ²) * ²	16.816	-1.822 (7.5320)	-0.740	-10.49, 7.34
平均肺動脈圧 (mmHg) *	57.2	-0.6 (18.6)	6.0	-22, 23
BNP (pg/mL)	173.55	40.93 (247.71)	-0.30	-258.0, 500.0
NT pro-BNP (pg/mL)	769.97	-73.07 (1398.4)	-34.70	-2206.0, 2179.0
心拍出量* (L/min)	3.218	0.348 (0.8023)	0.280	-0.66, 1.55
平均全身動脈圧* (mmHg)	76.8	-2.6 (15.69)	-8.0	-16, 23
心拍数* (beats/min)	109.2	8.0 (16.17)	4.0	-8, 30
WHO機能分類	1.7	-0.2 (0.41)	0.0	-1, 0

*1:n=5 *2:1 Wood unit·m²は80 dyne·sec/cm⁵/m²相当に該当する

第Ⅱ期

3例が第Ⅱ期に移行しなかったため、有効性評価から除外された。

有効性評価項目は52週/中止時のWHO機能分類、BNP及びNT pro-BNPのベースラインからの変化量であり、投与を継続した3例を評価した。ベースラインからの平均変化量(標準偏差)はWHO機能分類が-0.3(0.58)、BNPが-85.17(155.088)pg/mL、NT pro-BNPが-754.90(1335.370)pg/mLであった。

(データカットオフ:2016年12月26日)

安全性

第Ⅰ期

副作用の発現率は6例中3例であり、4件(異常感、頭痛、鼻出血、潮紅各1件)の副作用が認められた。10mg群では副作用は認められず、20mg群の3例すべてに副作用が認められた。頭痛の1例は一時投与を中止した。死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

第Ⅰ期/第Ⅱ期

全投与期間における副作用の発現率は6例中3例であり、11件(頭痛及び鼻出血各2件、霧視、一過性視力低下、異常感、尿中血陽性、筋肉痛、勃起増強及び潮紅各1件)の副作用が認められた。第Ⅱ期では、投与の中止、一時中止又は減量は報告されなかった。

(データカットオフ:2016年12月26日)

薬物動態

「VII-1(2)4 小児肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態(A1481298試験)」の項参照

注)本剤の国内で承認された用法及び用量(1歳以上の小児)は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

体重20kg超の場合:通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重8kg以上20kg以下の場合:通常、シルデナフィルとして1回10mgを1日3回経口投与する。

体重20kg超の場合:通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

2) 安全性試験

【成人】

第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験（A1481142 試験、外国人データ）^{18, 19)}

目的：先行する第Ⅲ相試験（A1481140 試験）を完了した成人肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象とし、患者毎に最適化した用量でシルデナフィルを長期投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	本試験の最終登録患者が12週間の投与を完了するまで盲検性を保ち、12週間で以降は最適化された用量で非盲検投与を継続した。
対象	第Ⅲ相臨床A1481140試験（12週間投与）を完了したPAH患者259例 シルデナフィル20mg群：65例、40mg群63例、80mg群64例、プラセボ群67例
主な選択基準	A1481140試験を完了した患者等
主な除外基準	A1481140試験を中止した患者
試験方法	A1481140試験でプラセボ群、シルデナフィル20mg群又は40mg群であった患者では40mg 1日3回で投与を開始し、6週間後に80mg 1日3回に増量した。A1481140試験でシルデナフィル80mg群であった患者では本試験開始時から80mg 1日3回投与した。その後、忍容性に応じて各患者の至適用量で投与を継続した。 観察期間：4年間
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、眼科検査、バイタルサイン等 <u>有効性</u> 6分間歩行距離、BORG呼吸困難スコア、肺高血圧症のWHO機能分類、生存状況（生存率）等

<結果>

安全性

因果関係を問わない有害事象は98.5%（255/259例）に発現し、そのうち副作用は69.1%（179/259例）に認められた。主な副作用は、頭痛42例、消化不良27例、下痢21例、霧視19例、悪心15例、腹痛14例、上腹部痛13例、上強膜充血11例、筋痛11例、嘔吐11例、浮動性めまい11例、低血圧10例、背部痛10例であった。重篤な副作用は7例（2.7%）発現し、その内訳は、低血圧4件、大発作痙攣、過敏症、アレルギー反応、発疹性薬疹、胃食道逆流性疾患、後囊下白内障各1件であった。30例（11.6%）が有害事象により中止され、そのうち9例は本剤との因果関係を否定できなかった。死亡は58例に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、詳細な眼科検査（視力、視野、明暗及び眼圧の測定）を実施したが、臨床上問題となる所見は認められなかった。

A1481140試験でプラセボ群の推定生存率は、1、2及び3年後でそれぞれ69%、58%及び48%であったのに対し、同群のシルデナフィル投与の生存率は94%、91%及び77%であった。A1481140試験においてシルデナフィル20mg、40mg及び80mgを投与された患者の3年後の推定生存率はそれぞれ52%、51%及び50%であったのに対し、生存率はそれぞれ90%、84%及び80%で、推定生存率を上回った。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8kg以上20kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10mgを1日3回経口投与する。

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

有効性

6分間歩行距離については、4年間の観察期間を通して、全評価時点で一貫した延長が持続して認められた。先行する A1481140 試験においてプラセボ群であった患者は、本試験の 12 週目には、A1481140 試験のシルデナフィル群 12 週目と同様の改善を示した。その後も、シルデナフィル投与 12 週後の時点で認められた歩行距離の延長効果が、投与 3 年後（平均 48.9 m の延長*1）においても維持されていることが確認された。また、投与 4 年後においても、効果が減弱する傾向はなく、4 年間の観察期間を通して全評価時点で一貫した効果が認められた。

*1:A1481140 試験（12 週間）でプラセボに割り付けられた症例を含む

投与開始前から 4 年後の 6 分間歩行距離の変化量

A1481140 試験の 投与開始前からの差		先行する A1481140 試験で投与されていた用量			
		プラセボ	シルデナフィル		
			20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群
24 週	評価例数	N=56	N=61	N=59	N=63
	平均 (m)	36.8	47.7	52.4	49.4
	95%信頼区間	(20.9-52.7)	(30.4-65.0)	(31.4-73.3)	(28.8-70.0)
12 カ月	評価例数	N=49	N=57	N=55	N=59
	平均 (m)	49.0	56.6	40.8	58.6
	95%信頼区間	(33.6-64.4)	(34.2-79.0)	(22.0-59.5)	(39.8-77.5)
24 カ月	評価例数	N=38	N=52	N=46	N=49
	平均 (m)	49.4	55.2	40.1	49.5
	95%信頼区間	(23.3-75.6)	(31.0-79.4)	(16.1-64.1)	(24.3-74.7)
36 カ月	評価例数	N=37	N=46	N=41	N=42
	平均 (m)	56.6	48.0	43.1	48.6
	95%信頼区間	(28.1-85.1)	(22.4-73.6)	(16.6-69.6)	(18.7-78.6)
48 カ月	評価例数	N=19	N=25	N=26	N=26
	平均 (m)	45.7	46.4	67.2	33.7
	95%信頼区間	(-11.2-102.7)	(9.8-82.9)	(28.5-105.9)	(-0.7-68.0)

BORG 呼吸困難スコアは、A1481140 試験の投与開始前からの差を 4.5 年後まで各来院時に評価したところ、歩行距離が延長しても、息切れの悪化は認められなかった。

肺高血圧症の WHO 機能分類は、A1481140 試験の投与開始前から 3 年後には 79 例（44.6%）において少なくとも 1 段階の改善が認められた。さらに 81 例（45.8%）は変化なく投与開始前の状態を維持できた。

生存率は、本試験における 1、2 及び 3 年後の生存率と原発性肺高血圧症患者の NIH prognostic index を用いた推定生存率を探索的に比較した。A1481140 試験でプラセボ群であった原発性肺高血圧症患者の推定生存率は、1、2 及び 3 年後でそれぞれ 69%、58% 及び 48% であったのに対し、同群のシルデナフィル投与の生存率は 94%、91% 及び 77% であった。

A1481140 試験でシルデナフィル群であった患者の 3 年後の推定生存率は 20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ 52%、51% 及び 50% であったのに対し、生存率はそれぞれ 90%、84% 及び 80% であり、シルデナフィル群であった患者も生存率は推定生存率を上回っていた。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

【小児】

国際共同Ⅲ相試験 (A1481131 試験) からの長期継続試験 (A1481156 試験、外国人データ)^{9, 10}

主要目的：小児肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者にシルデナフィルを長期経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：小児 PAH 患者にシルデナフィルを長期 (1 年以上) 経口投与したときの有効性を評価する。

試験デザイン	先行試験のデータベース固定まで二重盲検、データベース固定後は非盲検、多施設共同、長期投与試験																			
対象	A1481131 試験を完了した小児 PAH 患者 220 例 (日本人 1 例を含む)																			
主な選択基準	原発性 PAH 又は先天性心疾患もしくは膠原病性血管疾患に伴う PAH を有し、A1481131 試験を完了した患者																			
試験方法	<p>A1481131 試験でプラセボ群の患者には、体重に応じてシルデナフィル低用量、中用量又は高用量のいずれかに無作為に割り付け、最初の 1 週間は 10 mg 1 日 3 回投与から開始し、その後に最終用量に強制漸増した。A1481131 試験でシルデナフィル群の患者には、同じ用量とし、1 日 3 回、6 時間以上の間隔をあけて投与した。</p> <p>また、体重の変化に伴い、体重群を変更することで、当初の投与量の増減を可能とした。</p> <p style="text-align: center;"> 第Ⅲ相試験 長期投与試験 </p> <p style="text-align: center;"> 16 週間 再同意 </p> <p> n=60 プラセボ群 <ul style="list-style-type: none"> n=13 プラセボ/低用量群^{*1} n=19 プラセボ/中用量群^{*1} n=23 プラセボ/高用量群^{*1, 2} n=5 継続せず^a </p> <p> n=42 低用量群^{*1} <ul style="list-style-type: none"> n=38 低用量/低用量群 n=4 継続せず^a </p> <p> n=55 中用量群^{*1} <ul style="list-style-type: none"> n=53 中用量/中用量群 n=2 継続せず^a </p> <p> n=77 高用量群^{*1} <ul style="list-style-type: none"> n=74 高用量/高用量群^{*2} n=3 継続せず^a </p> <p style="text-align: right;"> ^{*1}：投与開始から 1 週間はレバチオ 10mg を 1 日 3 回投与 ^{*2}：独立安全性モニタリング委員会からの勧告により減量された </p> <p style="text-align: center;">各投与群のシルデナフィル投与量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体重</th> <th colspan="3">投与量 (1 日 3 回)</th> </tr> <tr> <th>低用量群</th> <th>中用量群</th> <th>高用量群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8 kg 以上 20 kg 以下</td> <td>NA</td> <td>10 mg</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>20 kg 超 45 kg 以下</td> <td>10 mg</td> <td>20 mg</td> <td>40 mg</td> </tr> <tr> <td>45 kg 超</td> <td>10 mg</td> <td>40 mg</td> <td>80 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA: 該当せず^a</p> <p>なお、試験期間中、独立データモニタリング委員会により生存データ及び安全性データが定期的にレビューされ、用量変更 (シルデナフィル 40 mg 及び 80 mg の投与、並びに体重 20 kg 以下の小児に対する 20 mg の投与の即時中止) を勧告された。このことを受け、以下の用量に変更した (※)。</p> <p>体重 20 kg 以下の小児：シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回経口投与 体重 20 kg 超の小児：シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回経口投与 投与期間：1689～1744 日間 (中央値)</p>	体重	投与量 (1 日 3 回)			低用量群	中用量群	高用量群	8 kg 以上 20 kg 以下	NA	10 mg	20 mg	20 kg 超 45 kg 以下	10 mg	20 mg	40 mg	45 kg 超	10 mg	40 mg	80 mg
体重	投与量 (1 日 3 回)																			
	低用量群	中用量群	高用量群																	
8 kg 以上 20 kg 以下	NA	10 mg	20 mg																	
20 kg 超 45 kg 以下	10 mg	20 mg	40 mg																	
45 kg 超	10 mg	40 mg	80 mg																	

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (1 歳以上の小児) は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、身体的検査、血圧・心拍数、眼科検査、発達状態 <u>有効性</u> 最大酸素摂取量、WHO 機能分類、基礎治療の変更、生活の質及び全般評価 その他の評価項目 3 ヶ月ごとの生存状態
------	--

(※) 独立データモニタリング委員会 (DMC) の勧告 : DMC は本試験の最新の生存データのレビュー結果に基づいて評価し、本試験では高用量のシルデナフィルは低用量と比べて生存率に対する好ましくない作用に関連していると結論づけた。

このため DMC は、40 mg 1 日 3 回投与及び 80 mg 1 日 3 回投与並びに体重 20 kg 以下の小児に対する 20 mg 1 日 3 回投与の即時中止を勧告した。

- ・体重群に関わらず「高用量」を投与されている患者については、死亡率と「高用量」に関連があるため、速やかに減量すること。
- ・医師は、体重 45 kg 未満の患者にシルデナフィル「中用量」を処方する場合は注意する必要があり、リスク・ベネフィットを判定するために各患者の反応を個別に評価しなければならない。
- ・体重群に基づく用量 : <20 kg 以下> : 可能であれば代替療法を検討するか、10 mg 1 日 3 回投与以下の用量でシルデナフィルを投与する。
 <20 kg 超~45 kg> : シルデナフィルの用量を「低用量」(10 mg 1 日 3 回) とし、20 mg 1 日 3 回を超えてはならない。
 <45 kg 超> : シルデナフィルの最高用量を 20 mg 1 日 3 回とする。

<結果>

患者の内訳及び特性

A1481131 試験でシルデナフィルもしくはプラセボを投与された 234 例のうち、A1481131 試験中に投与を中止した 6 例及び A1481156 試験への参加に同意しなかった 8 例を除く 220 例が A1481156 試験に参加した。

A1481131 試験及び A1481156 試験に参加した患者 234 例における、A1481131 試験時の投与群/A1481156 試験時の投与群は以下の通りであった。

シルデナフィル/シルデナフィル			プラセボ/シルデナフィル			
低用量/ 低用量群	中用量/ 中用量群	高用量/ 高用量群	プラセボ/ 低用量群	プラセボ/ 中用量群	プラセボ/ 高用量群	プラセボ/ 継続せず
42 例	55 例	77 例	13 例	19 例	23 例	5 例

いずれの用量群でも女児が男児より多かった。体重 20 kg 以下の患者はシルデナフィル低用量群に無作為化されなかったため、平均年齢はシルデナフィル低用量/低用量群で最も高かった。同様の理由で、平均体重は低用量/低用量群で 38.2 kg であったのに対して、その他の用量群では 25.3~32.8 kg であった。体重範囲は 8.2~106.0 kg であった。

発達的に CPET が実施可能な患者 (CPET 実施可能集団) は 115 例であった。全体として、CPET 実施可能集団 115 例中 43 例 (37.4%) が男児、72 例 (62.6%) が女児であり、試験対象集団全体と同様であった。CPET 実施可能集団の年齢は 7~17 歳であり、平均年齢及び平均体重は全用量群間で同様であった。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (1 歳以上の小児) は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

体重 20 kg 超の場合 : 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合 : 通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合 : 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

安全性

A1481131 試験及び A1481156 試験を通した副作用の発現率は、低用量/低用量群 47.6% (20/42 例)、中用量/中用量群 43.6% (24/55 例)、高用量/高用量群 53.2% (41/77 例)、プラセボ/低用量群 69.2% (9/13 例)、プラセボ/中用量群 47.4% (9/19 例)、プラセボ/高用量群 47.8% (11/23 例)、プラセボ/継続せず群 60% (3/5 例) であり、主な副作用は頭痛 (36/229 例、15.7%) 及び嘔吐 (15/229 例、6.6%) であった。また、重篤な副作用は低用量/低用量群に 1 例 (腸炎)、中用量/中用量群に 1 例 (痙攣発作)、高用量/高用量群に 4 例 5 件 (上気道性喘鳴、過敏症、感音性難聴、低酸素症、心室性不整脈) であった。

A1481156 試験における死亡は、試験期間中に 42 例が報告された。A1481156 試験のシルデナフィル投与量別では、低用量群、中用量群及び高用量群の死亡例は、それぞれ 9.1% (5/55 例)、17.6% (13/74 例)、24.0% (24/100 例) であった。独立安全性モニタリング委員会からの減量勧告を受けた時点 (2011 年 8 月 4 日時点) で 37 例の死亡が報告され、その内訳はシルデナフィル低用量群 5 例、中用量群 10 例、高用量群 22 例であった。主な死亡の原因は PAH の悪化であり、いずれの死亡例においても本剤との因果関係は否定された。全体として、因果関係の有無を問わず、いずれの用量群でもシルデナフィルもしくはプラセボの投与開始時から 3 ヶ月までの期間で有害事象の発現が多く、その後は投与期間によって有害事象の発現に顕著な差は認められなかった。また、シルデナフィルの長期投与により発現する特定の有害事象も認められなかった。主な臨床検査値異常は、基準範囲上限の 1.2 倍を超える好塩基球 (絶対数) 増加であり、48.1% (90/187 例) で報告された。いずれの用量群でも、坐位血圧及び心拍数の平均又は中央値に顕著な変化は認められなかった。体重及び身長の平均値は、小児患者の成長に伴う増加がみられた。A1481131 試験でのみ収集した心電図データにおいて、ほとんどの患者に臨床的に意味のある投与開始前からの変化は認められなかった。大部分の患者では、A1481131 試験の投与開始前及び 1 年後に認知又は運動の発達遅滞は認められなかった。

有効性

最大酸素摂取量については、CPET が実施可能な発達段階に達している患者を対象とした。低用量/低用量群、中用量/中用量群及び高用量/高用量群において、A1481131 試験のベースラインから 1 年時点 (A1481156 試験の 36 週) までの最大酸素摂取量の平均変化率は上昇が認められ、10%を超える改善例の割合は全用量群で同程度であり、シルデナフィル低用量群で 39.5% (15/38 例)、中用量群で 33.3% (12/36 例)、高用量群で 32.5% (13/40 例) であった。共分散分析モデルを用いて解析した結果、最大酸素摂取量の平均変化率について各用量群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

WHO 機能分類の投与開始からの変化について、機能分類が維持 (変化なし又は改善) した患者の割合は、1 年時点では低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 80.0%、85.1%及び 84.0%、4 年時点では低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 50.9%、58.1%及び 59.0%であった。

最大酸素摂取量及び WHO 機能分類については、投与開始 1 年時点でも効果が維持された。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (1 歳以上の小児) は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

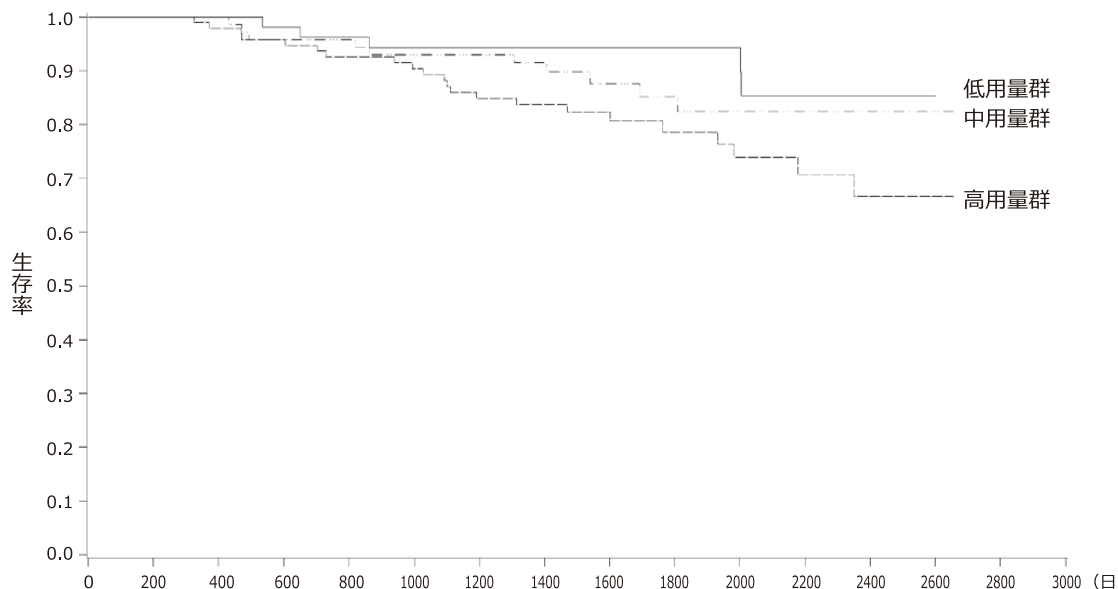
体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

その他の評価項目

Kaplan-Meier 法により求めたシルデナフィル投与開始時からの3年時点の推定生存率は、低用量群で94%、中用量群で93%、高用量群で88%であった。

シルデナフィル投与開始時からの生存率のKaplan-Meier 曲線
(A1481156 試験の用量群別、2011年8月4日時点)



シルデナフィル投与開始時からの推定生存率
(体重及びA1481156 試験の用量群別、2011年8月4日時点)

体重	用量群	1年	2年	3年	4年	5年
20 kg 以下	中用量群	100%	94%	94%	94%	94%
	高用量群*	98%	95%	93%	88%	88%
20 kg 超	低用量群	100%	96%	94%	94%	94%
	中用量群	100%	96%	93%	88%	78%
	高用量群*	100%	90%	85%	80%	71%
合計	低用量群	100%	96%	94%	94%	94%
	中用量群	100%	96%	93%	90%	82%
	高用量群*	99%	93%	88%	84%	79%

A1481131 試験でプラセボ群の患者の体重は、シルデナフィル投与開始時 (A1481131 試験の16週) の値を用いた。

* : 独立安全性モニタリング委員会からの勧告により減量された。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (1歳以上の小児) は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

体重20 kg超の場合: 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重8 kg以上20 kg以下の場合: 通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合: 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

(5) 患者・病態別試験

【成人】

[参考] 成人部分集団における結果の比較

1) 第Ⅲ相試験の部分集団における結果の比較 (A1481140 試験、外国人データ)^{1, 2)}

6 分間歩行距離

第Ⅲ相試験を対象として、投与開始前の6分間歩行距離、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の病因、WHO 機能分類、性、年齢、人種、地域、投与開始前の平均肺動脈圧及び肺血管抵抗により定義した部分集団別に、6分間歩行距離の延長について、シルデナフィル各用量群とプラセボ群の差を比較したところ、いずれの部分集団においても、シルデナフィル各用量群の治療効果が一貫して認められた。

投与開始前の6分間歩行距離別の効果では、325 m 未満の患者 (20 mg 投与群 (n=23) で 56.9±15.7 m 延長) では 325 m 以上の患者 (20 mg 投与群 (n=44) で 38.6±11.7 m 延長) に比べて、効果が若干高い傾向であったものの、いずれの患者層においてもシルデナフィル各用量での効果が認められた。WHO 機能分類別では、クラスⅢ/Ⅳの患者のみならず、クラスⅠ/Ⅱの患者においてもシルデナフィルの効果が認められた (クラスⅢ/Ⅳでは 20 mg 投与群 (n=45) で 47.8±13.1 m、クラスⅠ/Ⅱでは 20 mg 投与群 (n=22) で 49.5±12.2 m 延長)。

平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数

平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数の投与開始前からの変化について、シルデナフィル各用量群及びプラセボ群の平均変化量を病因別に比較したところ、原発性肺高血圧症では、シルデナフィルの用量の増加に伴って平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数が低下した [平均肺動脈圧: プラセボ群 (n=41) 0.5±5.5 mmHg、シルデナフィル 20 mg 投与群 (n=41) -1.1±8.8 mmHg、シルデナフィル 40 mg 投与群 (n=41) -2.4±7.5 mmHg、シルデナフィル 80 mg 投与群 (n=44) -5.2±7.0 mmHg、肺血管抵抗係数: プラセボ群 (n=33) 228.9±896.1 dyne. sec/cm⁵/m²、シルデナフィル 20 mg 投与群 (n=28) -68.0±498.7 dyne. sec/cm⁵/m²、シルデナフィル 40 mg 投与群 (n=29) -263.8±434.8 dyne. sec/cm⁵/m²、シルデナフィル 80 mg 投与群 (n=36) -560.3±761.2 dyne. sec/cm⁵/m²]。

結合組織疾患を伴う PAH では、用量相関性はみられなかったが、プラセボ群に比べていずれのシルデナフィル群においても平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数が低下した。外科的修復術後の PAH については、症例数が少なく、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数に対する本剤の効果を明確に結論付けることが困難であると考えられた。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。」である。

2) エポプロステノールとの併用投与試験の部分集団における結果の比較

(A1481141 試験、外国人データ)^{16, 17)}

6 分間歩行距離

エポプロステノールとの併用投与試験において、投与開始前の 6 分間歩行距離、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の病因、WHO 機能分類、性、年齢、投与開始前の平均肺動脈圧及び肺血管抵抗で層別した部分集団別の第 16 週時点における 6 分間歩行距離の延長のプラセボ群との差は、投与開始前の 6 分間歩行距離が 325 m 未満の患者層以外の各層において、シルデナフィル群はプラセボ群に比べて優っていた。原発性肺高血圧症の患者では結合組織疾患を伴う PAH 患者に比べて、また、投与開始前の歩行距離が 325 m 以上の患者では 325 m 未満の患者に比べて、それぞれ効果がより顕著であった。重症度の高い肺高血圧症患者では、それら以外の層に比べて、より高い効果が示された。

平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数

平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数の投与開始前からの変化については、原発性肺高血圧症及び結合組織疾患を伴う PAH のいずれの病因においても、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数の改善が認められた。

【小児】

1) 国内第Ⅲ相試験 (A1481298 試験) と国際共同第Ⅲ相試験 (A1481131 試験) の結果の比較

A1481298 試験の結果を評価するため、ヒストリカルコントロールとして A1481131 試験のプラセボ群と比較した。小児肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者を対象とした臨床試験でプラセボ群を設定し、二重盲検、並行群間比較試験を実施した薬剤の結果が公表されているのは、A1481131 試験のみであり、A1481131 試験と A1481298 試験の人口統計学的特性を比較したところ、両試験に大きな違いはなかったことから、A1481131 試験のプラセボ群をヒストリカルコントロールとして利用した。

肺血管抵抗係数

投与開始時から 16 週時の肺血管抵抗係数の変化量の比較において、A1481298 試験は $-1.822 \text{ Wood unit} \cdot \text{m}^2$ で、A1481131 試験のプラセボ群の $0.911 \text{ Wood unit} \cdot \text{m}^2$ よりも改善しており、その改善効果は A1481131 試験の低用量群の $-0.165 \text{ Wood unit} \cdot \text{m}^2$ よりも大きかった。また、A1481298 試験と A1481131 試験の中用量群が重なっており、A1481131 試験の中用量群と同程度の改善傾向が日本人症例においてもみられた。

注) $1 \text{ Wood unit} \cdot \text{m}^2$ は $80 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ 相当に該当する

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

平均肺動脈圧 (mPAP)

投与開始時から 16 週時の mPAP の平均変化量は、A1481131 試験のプラセボ群は-0.41 mmHg、低用量群は 0.87 mmHg で、A1481298 試験の-0.60 mmHg と大きな違いはなかったが、A1481131 試験の中用量群及び高用量群はそれぞれ-3.94 mmHg 及び-7.39 mmHg で、これらの3つの群に比べて改善傾向が認められた。このように、A1481298 試験の 16 週時の mPAP のベースラインからの平均変化量は、A1481131 試験のプラセボ群及び低用量群の平均と同程度であったが、mPAP の変化量のばらつきは対数スケールにおける肺血管抵抗係数 (PVRI) の変化量に比べ、薬効差 (中用量群とプラセボ群との差) に対するばらつきがより大きいこと、患者の中には PVRI が改善していても短期的には mPAP の上昇が代償的にみられることがあることを踏まえると、より多くの患者での評価が必要であり、A1481298 試験における患者数では十分に改善傾向が示せなかったと考えられた。

WHO 機能分類

投与開始時から 16 週時の WHO 機能分類の変化は、変化なし又は改善した割合が、A1481298 試験では 100% であり、A1481131 試験の低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 88.1%、94.6%及び 97.4%であった。A1481298 試験では WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した割合は 16.7%、A1481131 試験のプラセボ群では 6.7%、低用量群、中用量群及び高用量群では 14.3%、18.2%、22.1%であり、A1481298 試験では、A1481131 試験のプラセボ群より WHO 機能分類の改善が認められ、その改善効果は A1481131 試験の低用量群よりも大きく、中用量群に近い結果であった。

これらの比較の結果から、シルデナフィルは日本人小児 PAH 患者に対しても国際共同第Ⅲ相試験 (A1481131) 試験で得られた中用量のシルデナフィルを投与したときに相当する改善が期待できると考えられた。

(社内資料)

2) 小児部分集団における結果の比較

国内第Ⅲ相試験 (A1481298 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (A1481131 試験) の小児患者背景別の部分集団解析 (年齢、体重、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の臨床分類、投与開始時の WHO 機能分類別) を実施し、同様の患者背景を持つ部分集団で各試験の結果を比較した。

その結果、A1481298 試験の各部分集団における症例数が少なく明確に結論付けることは困難であるものの、両試験に対する年齢、体重、PAH 臨床分類、投与開始時の WHO 機能分類別の部分集団解析の結果は、A1481298 試験の結果を評価するために A1481131 試験のプラセボ群と比較したときの結果をおおむね支持していた。

(社内資料)

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (1 歳以上の小児) は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【成人：レバチオ錠 20 mg】

レバチオ錠の特定使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例 3304 例のうち 448 例に副作用が発現し、発現率は 13.6%であった。主な副作用は頭痛 (3.3%)、低血圧 (1.5%)、めまい (0.9%)、下痢 (0.8%)、動悸 (0.7%) 等であった。

(社内資料)

【小児】

小児を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（全例調査）実施中

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

【成人：レバチオ錠 20 mg】

承認条件に基づき、長期使用に関する特定使用成績調査（全例調査）を実施した。

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課から承認条件を解除する旨の事務連絡（平成 28 年 12 月 13 日付）を受け、付された承認条件の一部が解除された。

承認条件<成人、解除済み>については、「I-5 (1) 承認条件」の項を参照のこと。

【小児：レバチオ錠 20 mg・レバチオ OD フィルム 20 mg・レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg】

承認条件に基づき、全症例を対象に使用成績調査を実施する。

承認条件<小児>については、「I-5 (1) 承認条件」の項を参照のこと。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

タダラフィル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

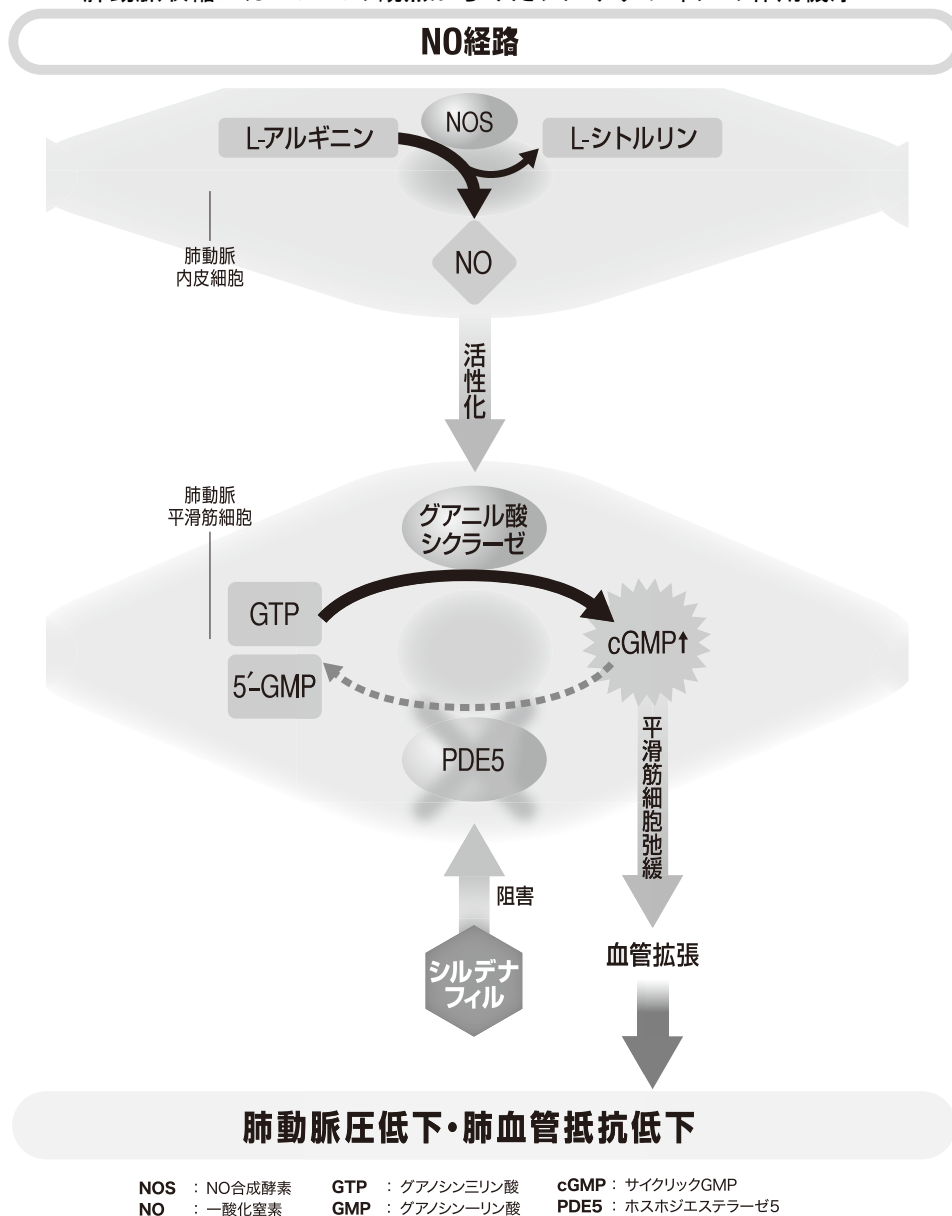
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

シルденаフィルは、サイクリック GMP (cGMP) 分解酵素であるホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) の活性を阻害する。PDE5 はヒトの肺動脈平滑筋に存在し²⁰⁾、一酸化窒素 (NO) 及び心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) によって増加する cGMP を加水分解する。

シルденаフィルが肺動脈平滑筋内の cGMP の分解を阻害することにより、平滑筋内の cGMP 濃度が上昇し、肺動脈平滑筋が弛緩する。その結果、肺動脈圧及び肺血管抵抗が低下する。

肺動脈収縮メカニズムの観点からみたシルденаフィルの作用機序²¹⁾



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) PDE アイソザイムに対する作用 (*in vitro*)^{22~24)}

PDE には組織分布が異なる複数のアイソザイムが存在し、各アイソザイムは cGMP 又は cAMP に対する加水分解の選択性が異なる²⁵⁾。これら各アイソザイムに対するシルデナフィルの阻害作用を検討した。

シルデナフィルは、ヒト血管平滑筋を含む種々の組織に存在する PDE5 に対して強い阻害作用を示す (IC₅₀=3.5~10.9 nmol/L) 一方、ヒト網膜の PDE6 に対しても中等度の阻害作用を示した (IC₅₀=34.1 及び 37.5 nmol/L)。ヒトの PDE5 に対するシルデナフィルの IC₅₀ 値をヒト PDE6 と比較すると、PDE5 に対する選択性は 3~10 倍であった。さらに、PDE5 に対するシルデナフィルの選択性は、他のアイソザイムと比較して高かった (PDE1、2、3 及び 4 に対する IC₅₀ 値:それぞれ 280.0 nmol/L、68000 nmol/L、16200~41200 nmol/L 及び 7200 nmol/L)。

さらに、最近になって発見された PDE アイソザイム 7、8、9、10 及び 11 に対するシルデナフィルの阻害作用を検討したところ、これらアイソザイムに対する阻害作用は弱く、PDE7、8、9、10 及び 11 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 21300、29800、2610、9800 及び 2730 nmol/L であった。

一方、シルデナフィル 20 mg をヒトに 1 日 3 回投与したときに到達するシルデナフィル未変化体の血漿中遊離型薬物濃度 (C_{max} 7 nmol/L) から、シルデナフィルは、臨床投与量で PDE7~11 に対して影響を及ぼさないと考えられる。

PDE アイソザイムに対するシルデナフィルの阻害作用

PDE アイソザイム	組織	例数	幾何平均 IC ₅₀ (nmol/L)
PDE1	心室筋	6	280.0 (229 - 337)
PDE2	陰茎海綿体	5	68000 (31600 - 146300)
PDE3	陰茎海綿体	4	16200 (9500 - 27800)
	血小板	3	41200 (26100 - 65000)
PDE4	骨格筋	3	7200 (4500 - 11500)
PDE5	伏在静脈	13	4.0 (3.3 - 4.7)
	血小板	3	6.1 (3.0 - 12.6)
	腸間膜動脈	2	10.9 (4.3 - 27.7)
	陰茎海綿体	15	3.5 (2.5 - 4.8)
PDE6	網膜錐体細胞	6	34.1 (24.5 - 47.4)
	網膜杆体細胞	6	37.5 (29.0 - 48.5)
PDE7	遺伝子組換え体	3	21300 (16500 - 27400)
PDE8	遺伝子組換え体	3	29800 (17000 - 52500)
PDE9	遺伝子組換え体	3	2610 (1390 - 4910)
PDE10	遺伝子組換え体	3	9800 (6300 - 15300)
PDE11	遺伝子組換え体	3	2730 (2460 - 3040)

括弧内は 95%信頼区間、IC₅₀: 50%阻害濃度

2) 麻酔イヌ低酸素性肺高血圧症モデルに対する作用 (イヌ)²⁶⁾

麻酔イヌを用いて、シルデナフィルの肺血管平滑筋に対する弛緩作用を検討した。

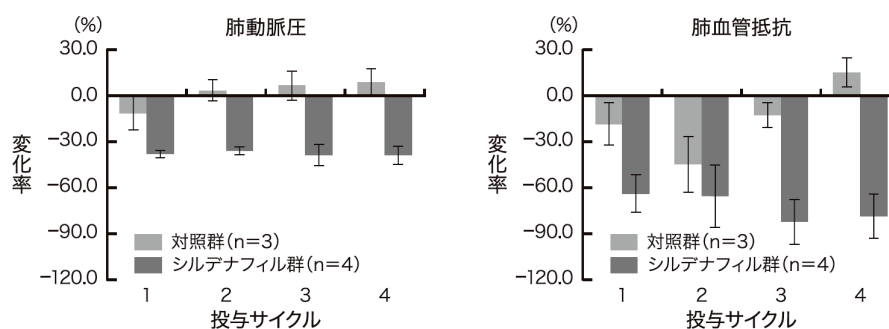
肺動脈圧の低酸素性上昇に対するシルデナフィルの抑制率は、第 1 から第 4 サイクルでそれぞれ 37.9±2.3%、36.5±2.6%、38.9±7.0%及び 38.9±6.0%であり、全サイクルで同等の効果を示した。また、肺血管抵抗の低酸素性増加に対してもシルデナフィルの抑制率は、それぞれ 63.9±12.2%、65.7±20.3%、82.3±14.5%及び 78.7±14.3%であり、第 1 サイクルから最大薬効に近い効果が発揮され、第 1 から第 3 サイクルにかけて用量に依存した反応がみられた。

これに対して、全身血圧及び血管抵抗の低下は 8%未満とわずかであった (図)。

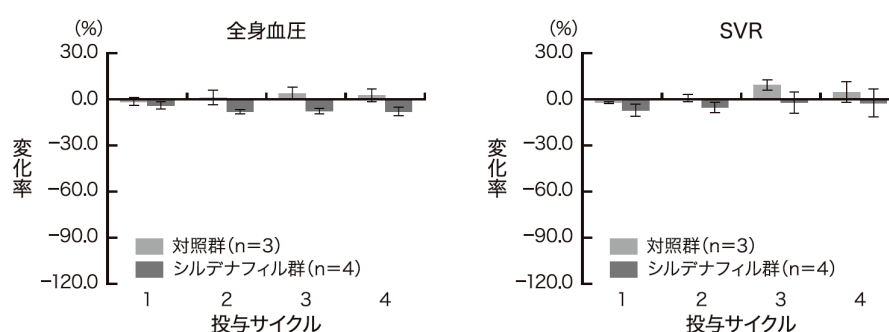
シルデナフィルの投与量と投与期間

投与サイクル	ローディング投与 (2分間)	メンテナンス投与 (43分間)
第1サイクル	0.75 μ g/kg/min	0.05 μ g/kg/min
第2サイクル	1.5 μ g/kg/min	0.15 μ g/kg/min
第3サイクル	5.25 μ g/kg/min	0.5 μ g/kg/min
第4サイクル	15 μ g/kg/min	1.5 μ g/kg/min

麻酔イヌ低酸素性肺高血圧症モデルにおける 肺動脈圧及び肺血管抵抗に対するシルデナフィルの効果



麻酔イヌ低酸素性肺高血圧症モデルにおける 全身血圧及び全身血管抵抗 (SVR) に対するシルデナフィルの効果



【試験方法】

麻酔イヌの吸気中酸素濃度を15分間で40%から10%に減少させることで、肺動脈圧及び肺血管抵抗がほぼ倍増し、再現性のある低酸素性肺高血圧症モデルを作製した。麻酔イヌ4例にシルデナフィンを漸増法により静脈内投与(1サイクル45分間、4サイクル)し、各薬物投与開始15分後に低酸素負荷を繰り返す、シルデナフィルの肺血管平滑筋に対する弛緩作用を検討した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人 単回投与

①シルデナフィル錠¹³⁾

健康成人男性 20 例にシルデナフィル 25、50、100 及び 150 mg を単回経口投与したときの C_{max} はそれぞれ 105、192、425 及び 674 ng/mL であった。0 時間から最終濃度測定時間 (t) までの AUC (AUC_t) はそれぞれ 231、504、1148 及び 1977 ng·hr/mL であり、投与量に比例して増加した。血漿中のシルデナフィルは終末相における消失半減期 ($t_{1/2}$) 3.23~3.31 時間で速やかに消失した。

シルデナフィルを健康成人に単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
25	0.8±0.6	105±62	231±103	—	—
50	0.9±0.4	192±102	504±202	—	—
100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

算術平均値±標準偏差 (n=20)

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

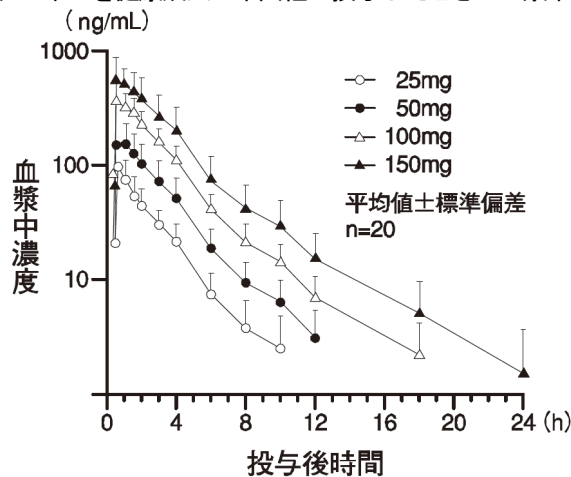
C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_t : 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC_{∞} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{1/2}$: 消失半減期

シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

②レバチオ懸濁用ドライシロップ（外国人データ）²⁷⁾

生物学的同等性試験

健康成人 42 例に、クロスオーバー法によりドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルденаフィロ 20 mg（10 mg/mL の懸濁液 2 mL）及びレバチオ錠 20 mg をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルденаフィロの AUC_t の平均値はそれぞれ 178 ± 86 及び 197 ± 91 ng・hr/mL であり、 C_{max} の平均値はそれぞれ 78.9 ± 35.1 及び 82.3 ± 35.9 ng/mL であった。

レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルденаフィロとして 20 mg）及び
レバチオ錠 20 mg を健康成人に単回経口投与したときのシルденаフィロの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng・hr/mL)	T_{max}^* (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
レバチオ懸濁用ドライシロップ (シルденаフィロとして 20 mg)	78.9 ± 35.1	178 ± 86	0.50 (0.25-1.50)	2.46 ± 0.41
レバチオ錠 20 mg	82.3 ± 35.9	197 ± 91	0.75 (0.25-6.03)	2.51 ± 0.46

*： T_{max} は中央値（範囲）、その他のパラメータは算術平均値±標準偏差（n=42）

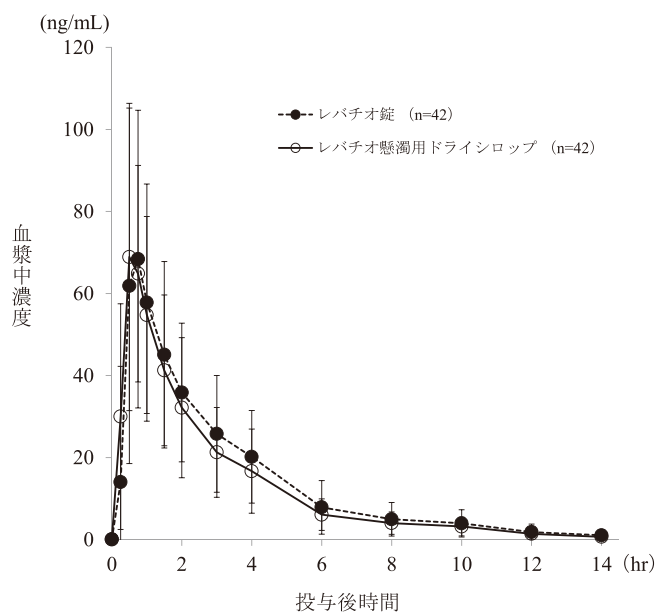
C_{max} ：最高血漿中濃度

AUC_t ：0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間

$t_{1/2}$ ：消失半減期

レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルденаフィロとして 20 mg）及び
レバチオ錠 20 mg を健康成人に単回経口投与したときのシルденаフィロの血漿中濃度推移



注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

成人 通常、シルденаフィロとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg超の場合：通常、シルденаフィロとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルденаフィロとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルденаフィロとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルденаフィロとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

C_{max} 及び AUC_{∞} について、レバチオ錠 20 mg に対するレバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして 20 mg）の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は、80%～125%の範囲内にあり、レバチオ懸濁用ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 20 mg）はレバチオ錠 20 mg と生物学的に同等であることが確認された。

レバチオ錠及びレバチオ懸濁用ドライシロップ投与時の薬物動態パラメータの比較

パラメータ		C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)
調整済み幾何平均値	レバチオ懸濁用ドライシロップ900 mg（懸濁液） ^{b)}	71.9	166.6
	レバチオ錠20 mg	75.7	184.0
レバチオ錠20 mgに対する調整済み幾何平均値の比 ^{a)} (90%信頼区間)	レバチオ懸濁用ドライシロップ900 mg（懸濁液） ^{b)}	94.95 (85.48–105.46)	90.57 (85.54–95.90)

a) 調整済み幾何平均値の比として算出

b) ドライシロップ剤を 10 mg/mL の懸濁液として 2 mL（シルデナフィルとして 20 mg）投与した。

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{∞} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

③レバチオ OD フィルム²⁸⁾

生物学的同等性試験

健康成人男性 40 例又は 93 例に、クロスオーバー法によりレバチオ OD フィルム 20 mg（水なし又は水で服用）及びレバチオ錠 20 mg（水で服用）をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。レバチオ OD フィルム 20 mg は、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、レバチオ錠 20 mg と生物学的に同等であることが確認された。

●水なしで服用

レバチオ OD フィルム 20 mg（水なしで服用）及びレバチオ錠 20 mg を健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{14} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
レバチオ OD フィルム 20 mg （水なしで服用）	103±40	294±91	1.5±0.9	2.24±0.43
レバチオ錠 20 mg （水で服用）	106±47	269±83	1.3±0.8	2.33±0.59

算術平均値±標準偏差（n=40）

C_{max} : 最高血漿中濃度、

AUC_{14} : 0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

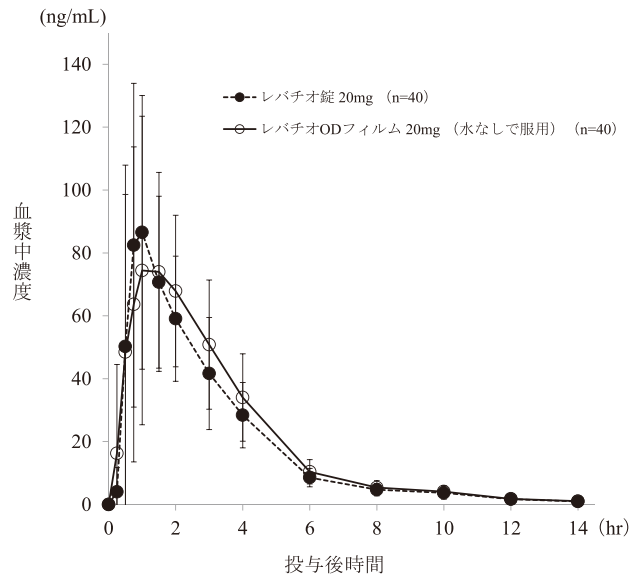
[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

レバチオ OD フィルム 20 mg（水なしで服用）及びレバチオ錠 20 mg を健康成人に単回経口投与したときのシルденаフィルの血漿中濃度推移



C_{max} 及び AUC_{14} について、レバチオ錠 20 mg に対するレバチオ OD フィルム 20 mg の対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間は、水なしで服用した場合において、 $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ の範囲内にあり、生物学的に同等であることが確認された。

レバチオ錠 20 mg 投与（水なしで服用）時に対する
レバチオ OD フィルム 20 mg 投与時のシルденаフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果

レバチオ OD フィルム 20 mg	パラメータ	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間	
			下限	上限
水なしで服用	C_{max} (ng/mL)	$\log (1.005)$	$\log (0.885)$	$\log (1.142)$
	AUC_{14} (ng·hr/mL)	$\log (1.099)$	$\log (1.034)$	$\log (1.169)$

C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{14} : 0 時間から 14 時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

成人 通常、シルденаフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 20 kg 超の場合：通常、シルденаフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルденаフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルденаフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルденаフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

●水で服用

レバチオ OD フィルム 20 mg（水で服用）及びレバチオ錠 20 mg を健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₁₄ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
レバチオ OD フィルム 20 mg (水で服用)	106±41	265±83	0.9±0.5	2.22±0.57
レバチオ錠 20 mg (水で服用)	104±49	256±83	1.0±0.7	2.14±0.47

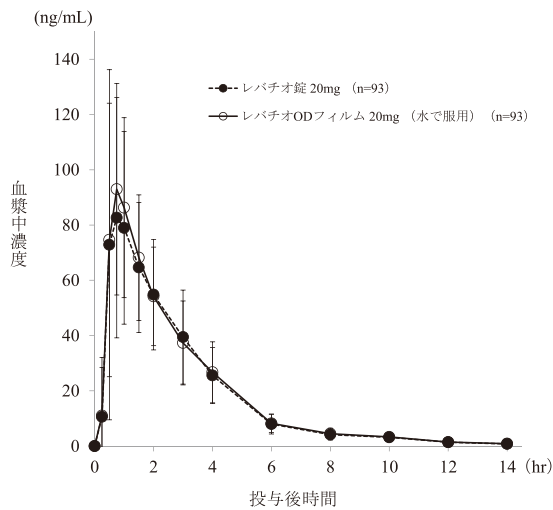
算術平均値±標準偏差 (n=93)

C_{max}: 最高血漿中濃度

AUC₁₄: 0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

レバチオ OD フィルム 20 mg（水で服用）及びレバチオ錠 20 mg を健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移



C_{max} 及び AUC₁₄ について、レバチオ錠 20 mg に対するレバチオ OD フィルム 20 mg の対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間は、水で服用した場合において、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内にあり、生物学的に同等であることが確認された。

レバチオ錠 20 mg 投与（水で服用）時に対する
レバチオ OD フィルム 20 mg 投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果

レバチオ OD フィルム 20 mg	パラメータ	対数変換値の 平均値の差	対数変換値の 平均値の差の 90%信頼区間	
			下限	上限
水で服用	C _{max} (ng/mL)	log (1.046)	log (0.974)	log (1.123)
	AUC ₁₄ (ng・hr/mL)	log (1.035)	log (0.991)	log (1.080)

C_{max}: 最高血漿中濃度

AUC₁₄: 0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回 20 mg を1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重 20 kg 超の場合: 通常、シルデナフィルとして1回 20 mg を1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回 20 mg を1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合: 通常、シルデナフィルとして1回 10 mg を1日3回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合: 通常、シルデナフィルとして1回 20 mg を1日3回経口投与する。

2) 健康成人 反復投与 (外国人データ) ¹⁵⁾

健康成人男性9又は10例にシルデナフィル 25、50及び75 mgを1日3回10日間反復経口投与したところ、投与後1.3時間付近でC_{max}に到達した。10日目における25、50及び75 mg投与量群のC_{max}はそれぞれ155、327及び535 ng/mL、0時間から8時間までのAUC (AUC₀₋₈)はそれぞれ438、1032及び1837 ng・hr/mLであった。シルデナフィルは反復投与後3日以内に定常状態に達した。

シルデナフィルを健康成人に
反復経口投与 (25、50及び75 mg 1日3回10日間) したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	投与日 (日目)	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC ₀₋₈ ^{a)} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
シルデナフィル						
25	10	1	111±59	1.05±0.50	269±89	NA
	9	5	113±42	1.44±0.73	303±94	NA
		10	155±63	1.28±0.36	438±166	4.80 ^{a)} , 4.43 ^{b)}
50	9	1	221±73	0.94±0.17	597±173	NA
		5	270±131	1.17±0.50	812±376	NA
		10	327±117	1.39±0.70	1032±490	5.02 ^{a)} , 4.77 ^{b)}
75	8	1	478±268	1.06±0.42	1124±412	NA
	7	5	542±203	1.36±0.24	1601±666	NA
	4	10	535±220	1.25±1.19	1837±877	NC
UK-103, 320 (代謝物) ^{d)}						
75	8	1	180±105	1.06±0.32	425±204	NA
	6	5	191±71	1.17±0.26	674±313	NA
	4 ^{c)}	10	162±64	0.88±0.25	706±517	NC

平均値±標準偏差、NA：該当なし、NC：算出せず

a) 算術平均、b) 調和平均、c) AUC₀₋₈のみ3例、d) UK-103, 320の血漿中濃度は、75 mg投与群についてのみ測定

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

AUC₀₋₈：0時間から8時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

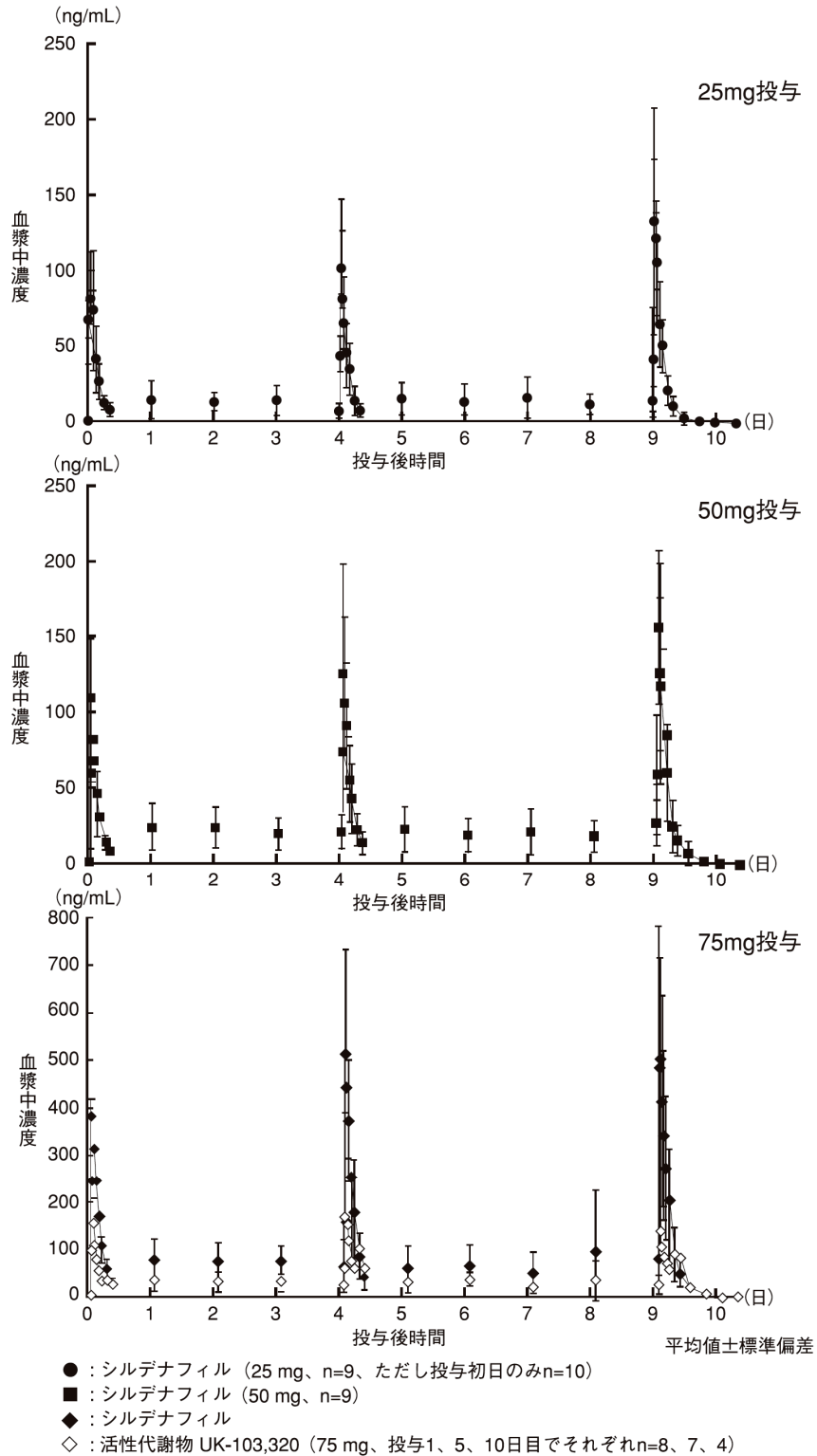
[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

シルデナフィルを健康成人に反復経口投与
(25、50及び75 mg 1日3回10日間) したときのシルデナフィル及び活性代謝物の血漿中濃度推移



注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

3) 成人肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態 (A1481252 試験) ^{3, 4)}

成人肺動脈性肺高血圧症の患者9例にシルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与したときの定常状態におけるシルデナフィル及び代謝物UK-103,320の薬物動態を検討した。シルデナフィルは速やかに吸収され、 T_{max} の平均値は投与後1.1時間であった。

定常状態におけるシルデナフィルの C_{max} 及び AUC_8 、定常状態時の平均血漿中濃度($C_{ss,av}$)及び最低血漿中濃度(C_{trough})の平均値(変動係数)は、それぞれ164.9 ng/mL (45.4%)、545.1 ng·hr/mL (54.1%)、68.1 ng/mL (54.1%)及び19.6 ng/mL (63.4%)であり、個体間変動は比較的大きかった。また、シルデナフィルは速やかに初回通過効果を受け、代謝物UK-103,320が生成され、UK-103,320の C_{max} 及び AUC_8 の平均値(変動係数)はそれぞれ87.3 ng/mL (35.1%)及び365.9 ng·hr/mL (51.0%)であった。

シルデナフィル反復経口投与後定常状態時の
シルデナフィル及び代謝物UK-103,320の薬物動態パラメータ (成人肺動脈性肺高血圧症の患者)

シルデナフィル (n=9)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_8 (ng·hr/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$C_{ss,av}$ (ng/mL)
平均値±標準偏差	164.88±74.78	1.102±0.499	545.14±294.88	19.608±12.438	68.14±36.86
変動係数 (%)	45.4	45.3	54.1	63.4	54.1
中央値 (範囲)	— (49.0-298.0)	1.000 (0.42-2.00)	— (146.6-1061.3)	— (4.31-37.10)	— (18.3-132.7)

UK103,320 (n=9)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_8 (ng·hr/mL)
平均値±標準偏差	87.27±30.67	1.611±1.024	365.85±186.55
変動係数 (%)	35.1	63.6	51.0
中央値 (範囲)	— (53.9-137.0)	1.500 (0.50-4.00)	— (196.9-714.2)

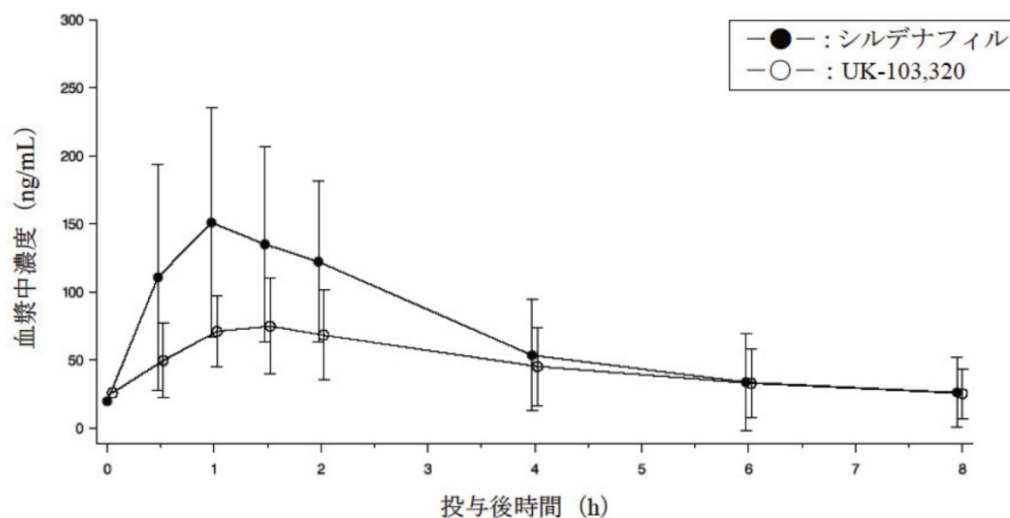
*9例中1例の0.5時間値は、実際の採血時間と予定された採血時間のずれが10%以上であったため、実際の採血時間(0.42時間)を薬物動態解析に使用した。

C_{max} : 最高血漿中濃度、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

AUC_8 : 0時間から8時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$C_{ss,av}$: 定常状態時の平均血漿中濃度、 C_{trough} : 最低血漿中濃度

シルデナフィル反復経口投与後定常状態時の
シルデナフィル及び代謝物UK-103,320の血漿中濃度推移 (成人肺動脈性肺高血圧症の患者)



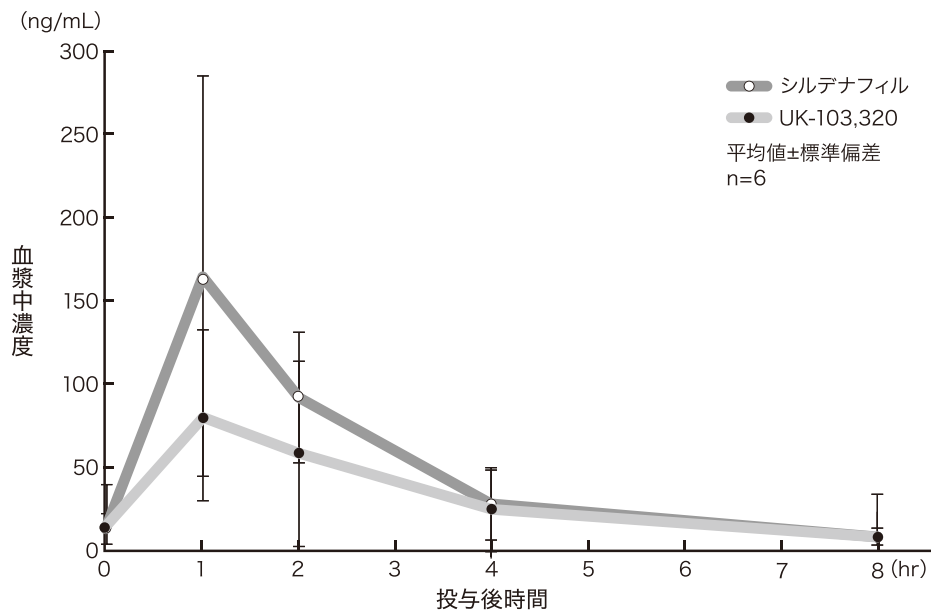
N=10 (投与後0.5, 6および8時間はN=9)

4) 小児肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態 (A1481298 試験)¹¹⁾

体重 20 kg 以下の小児肺動脈性肺高血圧症患者 3 例に、シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 、 AUC_8 、 $C_{ss,av}$ 及び C_{trough} の平均値は、219.0 ng/mL、395.3 ng・hr/mL、49.4 ng/mL 及び 8.0 ng/mL であり、 T_{max} の中央値は 1.0 時間であった。

また、体重 20 kg 超の小児肺動脈性肺高血圧症患者 3 例に、シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 、 AUC_8 、 $C_{ss,av}$ 及び C_{trough} の平均値は、114.3 ng/mL、357.3 ng・hr/mL、44.6 ng/mL 及び 18.6 ng/mL であり、 T_{max} の中央値は 1.0 時間であった。

シルデナフィル反復経口投与後定常状態時 (16 週時) の
血漿中シルデナフィル濃度推移 (日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者)



シルデナフィル反復経口投与後定常状態時 (16 週時) の
シルデナフィル薬物動態パラメータ (日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者)

	例数	AUC_8 (ng・hr/mL)	CL/F (L/h)	$C_{ss,av}$ (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
10 mg 1 日 3 回 (体重 8 kg 以上 20 kg 以下)	3	395.3 ±186.2	29.70 ±14.66	49.43 ±23.29	219.0 ±149.3	7.95 ±3.28	1.32 ±0.56	1.63
20 mg 1 日 3 回 (体重 20 kg 超)	3	357.3 ±219.1	71.87 ±41.00	44.63 ±27.32	114.3 ±66.0	18.60 ±10.87	1.01 ±0.01	1.94
全患者	6	376.3 ±183.0	50.78 ±35.94	47.03 ±22.86	166.6 ±118.1	13.28 ±9.25	1.17 ±0.39	1.79

平均値±標準偏差、ただし $t_{1/2}$ は体重 20 kg 以下 1 例、20 kg 以上 1 例、全患者 2 例の中央値

AUC_8 : 投与間隔 (8 時間) における血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F : 経口クリアランス

$C_{ss,av}$: 定常状態時の平均血漿中濃度、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 C_{trough} : 最低血漿中濃度 (投与前値)

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 終末相における消失半減期

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (1 歳以上の小児) は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

体重 20 kg 超の場合 : 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合 : 通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合 : 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

①レバチオ錠²⁹⁾

日本人健康成人男性 16 例にシルデナフィルカプセル 50 mg を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルの T_{max} は食後及び空腹時投与でそれぞれ 3.0 及び 1.2 時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少、 T_{max} が 1.8 時間延長、 $t_{1/2}$ は 0.09 時間短縮した。 C_{max} は食後投与で 149 ng/mL、空腹時投与で 255 ng/mL であり、 AUC_{∞} はそれぞれ 697.5 及び 806.2 ng·hr/mL であった。食後投与により C_{max} 及び AUC_{∞} は空腹時に比べてそれぞれ 42% 及び 14% 有意に減少した。

空腹時及び食後投与時のシルデナフィルの
薬物動態パラメータ (健康成人男性、カプセル 50 mg 単回経口投与)

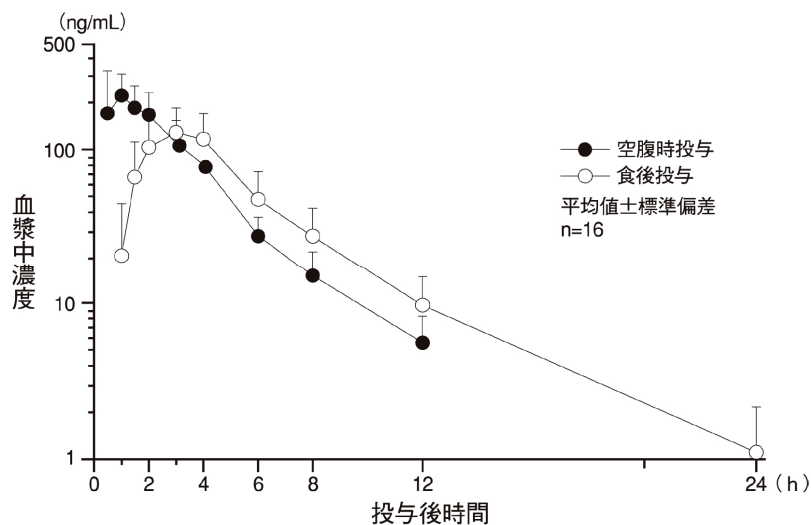
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
食後	3.0±0.8*	149±55.6*	697.5±289.4*	3.26±0.88
空腹時	1.2±0.5	255±116	806.2±269.4	3.35±1.72

平均値±標準偏差、n=16 * : p<0.05、分散分析

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{∞} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期

空腹時及び食後投与時のシルデナフィルの
血漿中濃度推移 (健康成人男性、カプセル 50 mg 単回経口投与)



注) 本剤の国内で承認された剤形は、錠剤、OD フィルム剤、シロップ用剤である。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。

1歳以上の小児体重8 kg 以上20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mg を1日3回経口投与する。

体重20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。

②レバチオ懸濁用ドライシロップ（外国人データ）³⁰⁾

健康成人男性12例にドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルденаフィル20 mg (10 mg/mLの懸濁液を2 mL)を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルденаフィルの T_{max} の中央値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び0.5時間であり、食後投与により吸収速度が減少し、 T_{max} が2.5時間延長した。 C_{max} の平均値は食後投与で48.0 ng/mL、空腹時投与で103.8 ng/mLであり、 AUC_{∞} の平均値はそれぞれ282.2及び254.6 ng・hr/mLであった。食後投与により C_{max} 、空腹時投与と比べて53%減少したが、 AUC_{inf} は11%の増加と食事による影響をほとんど受けないことが示された。本結果はレバチオ錠申請時の食事の影響試験の結果と同様であり、レバチオ懸濁用ドライシロップについても、レバチオ錠20 mgと同様に用法及び用量に食事に関する記述は不要と考える。

空腹時及び食後投与時のシルденаフィルの薬物動態パラメータ
(健康成人男性、レバチオ懸濁用ドライシロップをシルденаフィルとして20 mg単回経口投与)

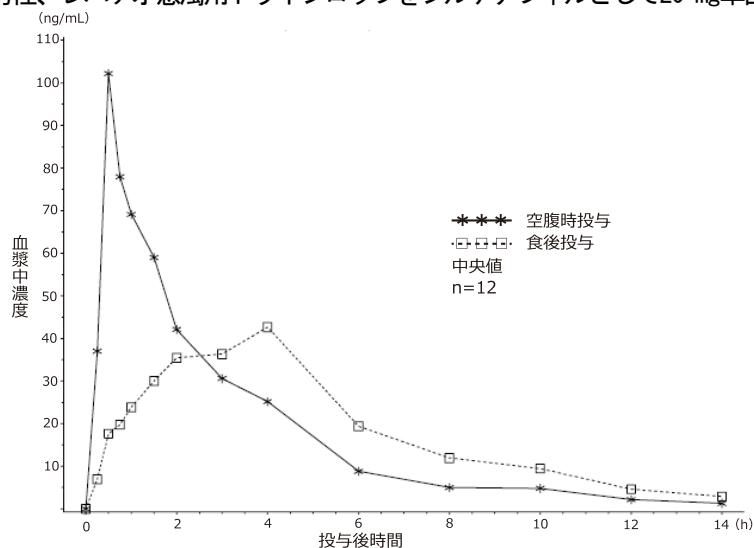
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
食後	3.00 (0.500-4.00)	48.0±13.0	282.2±47.0	2.674±0.527
空腹時	0.50(0.50-1.00)	103.8±31.4	254.6±48.8	2.842±0.513

平均値±標準偏差、n=12 T_{max} は中央値(範囲)

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{∞} : 0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期

空腹時及び食後投与時のシルденаフィルの血漿中濃度推移
(健康成人男性、レバチオ懸濁用ドライシロップをシルденаフィルとして20 mg単回経口投与)



2) 併用薬の影響

薬物相互作用

「VIII-7. 相互作用」の項参照

注) 本剤の国内で承認された剤形は、錠剤、ODフィルム剤、シロップ用剤である。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

成人 通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg超の場合：通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルденаフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

日本人健康成人にレバチオ錠 20 mg を空腹時に単回経口投与したときの消失速度定数は 0.34 hr^{-1} (水で服用、93 例) であった²⁸⁾。

(外国人データ)³¹⁾

健康成人 12 例にシルデナフィル 50 mg を単回経口又は静脈内投与したときの消失速度定数は、 0.17 hr^{-1} (経口投与)、 0.18 hr^{-1} (静脈内投与) であった。

(4) クリアランス

(外国人データ)³¹⁾

健康成人 12 例にシルデナフィル 50 mg を静脈内投与したときのクリアランスは、 40.8 L/hr であった。

(5) 分布容積

(外国人データ)³¹⁾

健康成人 12 例にシルデナフィル 50 mg を静脈内投与したときの分布容積は、 105 L であった。

(6) その他

活性代謝物の速度論的パラメータ¹³⁾

健康成人男性 20 例にシルデナフィル 25、50、100 及び 150 mg を単回投与した時の代謝物である UK-103, 320 の血漿中濃度は投与後 0.7~0.8 時間で最高濃度を示し、 C_{max} 及び AUC_{∞} は未変化体に対してそれぞれ約 47%~53% 及び 53%~61% と低く、薬効に対する寄与は小さいと考えられる。

血漿中 UK-103, 320 濃度は、シルデナフィルの投与量の増加に伴い増加した。肺動脈性肺高血圧症患者 (日本人) における薬物動態パラメータについては、「VII-1 (2) 3) 成人肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態 (A1481252 試験)」の項参照。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

基本モデルとして一次吸収を含む1コンパートメントモデル（ラグタイムを含む）にて記述した。

(2) パラメータ変動要因

小児及び成人肺動脈性肺高血圧症患者におけるシルデナフィルの薬物動態を検討する目的で、A1481131試験（小児173例）及びA1481140試験（成人207例）のデータを用いてポピュレーションPK解析を行った。その結果、経口クリアランス（CL/F）は体重とともに増加し、体重40kg前後で一定値に達すると推定された。また、 β 遮断薬及びCYP3A4阻害薬*の併用によりCL/Fの推定値がそれぞれ34%及び30%低下し、CYP3A4誘導薬**の併用によりCL/Fが約3倍に増加すると推定された。

*：CYP3A4阻害薬：「VIII-7 (1) 併用禁忌とその理由」及び「VIII-7 (2) 併用注意とその理由」の項参照

**：CYP3A4誘導薬：「VIII-7 (2) 併用注意とその理由」の項参照

4. 吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）³¹⁾

健康成人 12 例にシルデナフィル 50 mg を単回経口又は静脈内投与したところ、経口投与後のシルデナフィルのバイオアベイラビリティは 41%であった。

単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（健康成人）

投与経路	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	バイオアベイラビリティ (%) (90%信頼区間)
経口	1.46	159	530	4.07	41.0 (35.6–47.3)
静脈内	0.73	531	1291	3.92	

T_{max}は算術平均値、C_{max}、AUC_∞は幾何平均値、t_{1/2}は調和平均値、n=12

吸収部位（参考：ラット）³²⁾

十二指腸、空腸、及び回腸

SD 系ラットの消化管各部位（胃、十二指腸、空腸又は回腸）を常法に従い結紮し、腸管ループを作成した後、各部位に¹⁴C-シルデナフィル（0.5 mg）を投与し、各部位からのシルデナフィルの吸収を検討した。投与後 0.1 及び 0.25 時間にそれぞれの消化管ループ内の放射能を測定して残存率を求めた。投与後 0.25 時間における放射能の残存率は、胃、十二指腸、空腸及び回腸において投与量のそれぞれ 85.2、27.6、18.5 及び 26.7%であった。以上の結果より、シルデナフィルは胃を除く消化管の各部位より速やかに吸収されるものと考えられる。

吸収率（外国人データ）^{33, 34)}

健康成人男性 6 例に¹⁴C-シルデナフィルを経口投与した時、放射能の尿中及び糞中への排泄率は静脈投与時とほぼ同様の値を示したことから、シルデナフィルは、経口投与後ほぼ 100%吸収されるものと考えられる（「VII-7. 排泄」の項参照）。

OD フィルム投与時の口腔粘膜からの吸収

レバチオ OD フィルムは口腔内崩壊剤であるが、レバチオ OD フィルム 20 mg は水なしで服用した場合においてレバチオ錠 20 mg と生物学的に同等であることが確認された²⁸⁾ ことから、レバチオ OD フィルムの口腔粘膜からの吸収はないと考えられる。

注) 本剤の国内で承認された剤形は、錠剤、OD フィルム剤、シロップ用剤である。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(参考：ラット)^{35, 36)}

雌雄有色ラットに¹⁴C-シルデナフィル単回静脈内投与(4 mg/kg)したときの組織内濃度(全身オートラジオグラム)データより、シルデナフィルは血液-脳関門通過性を有するものの、中枢神経系への移行は少ないことが示されている。

(2) 血液-胎盤関門通過性

(参考：ラット)^{37, 38)}

SD系妊娠ラットにシルデナフィルを妊娠6日から17日まで200 mg/kgを経口投与した結果、胎児中の濃度はシルデナフィルで12.05 μg/g、代謝物UK-103, 320で3.12 μg/gであった。

また、New Zealand White妊娠ウサギに、シルデナフィルを妊娠6日から18日まで10 mg/kgを経口投与した結果、胎児にはシルデナフィル及び代謝物UK-103, 320ともに検出されなかった(検出限界はいずれも0.10 μg/g)。

(3) 乳汁への移行性³⁹⁾

特発性肺動脈性肺高血圧症患者の母乳中シルデナフィル濃度の平均値(標準偏差)は、1.64~4.49(0.23~0.37) ng/mLであり、ヒト母乳中への移行が認められた(シルデナフィル20 mgを妊娠期間中から出産後の特発性肺動脈性肺高血圧症の症状に対して、17時間のうち0時間、11時間に2回投与し、投与から8時間後、14時間後、17時間後に測定した)。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性^{35, 36)}

組織内放射能濃度(参考：ラット)

雄性及び雌性の有色ラットに¹⁴C-シルデナフィルを単回静脈内投与(4 mg/kg)した時の全身オートラジオグラムより、各組織への移行性を検討した。投与後24時間では、網膜のみに高濃度の放射能が認められ、シルデナフィル又はその代謝物がメラニン親和性を有することが示唆された。雌性ラットでは、組織中の放射能濃度は雄性ラットより高く、放射能の消失に性差が認められた。

¹⁴C-シルデナフィル反復経口投与後の放射能の分布パターンは単回投与時と類似しており、過剰な蓄積を示す組織は認められなかった。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果は、「肺動脈性肺高血圧症」である。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

雌雄ラット (Lister Hooded 系) に ^{14}C -シルデナフィル 4 mg/kg を
単回静脈内投与した時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$)							
	雄				雌			
	0.1時間	1時間	6時間	24時間	0.1時間	1時間	6時間	24時間
血液	1.62	0.28	BLQ	BLQ	1.08	0.78	0.15	BLQ
脳	1.42	BLQ	BLQ	BLQ	0.55	0.20	BLQ	BLQ
松果体	6.28	1.16	BLQ	BLQ	3.12	2.07	0.65	BLQ
下垂体	7.98	2.02	0.31	BLQ	5.11	2.93	0.74	BLQ
眼 (網膜)	23.26	27.98	15.08	14.47	16.29	36.36	34.14	20.22
眼 (眼房水)	0.18	0.18	0.17	BLQ	0.21	0.27	0.43	0.18
ハーダー腺	5.40	6.04	1.46	0.17	4.82	10.54	2.43	0.16
顎下腺	3.38	1.39	BLQ	BLQ	3.05	2.46	0.76	BLQ
心臓	5.54	1.02	BLQ	BLQ	3.56	2.06	0.70	BLQ
肺	9.80	2.97	1.05	BLQ	8.23	5.15	3.55	BLQ
肝臓	3.64	4.90	0.87	0.17	6.20	5.76	1.94	BLQ
副腎	12.00	2.10	0.17	BLQ	6.99	3.65	0.92	BLQ
膵臓	4.47	1.64	BLQ	BLQ	3.22	2.55	0.69	BLQ
脾臓	1.59	1.36	0.15	BLQ	3.04	2.68	0.65	BLQ
腎臓 (皮質)	11.04	1.99	0.16	BLQ	4.35	2.96	0.70	BLQ
腎臓 (髄質)	5.78	3.90	0.24	BLQ	3.41	2.40	1.13	BLQ
脂肪組織	0.33	0.51	BLQ	BLQ	0.89	1.69	0.40	BLQ
骨格筋	4.26	0.55	BLQ	BLQ	2.10	1.24	0.29	BLQ
子宮	—	—	—	—	0.19	0.22	0.46	0.18
前立腺	2.67	0.61	BLQ	BLQ	—	—	—	—
精囊	1.81	0.45	BLQ	BLQ	—	—	—	—
精巣	0.93	0.26	BLQ	BLQ	—	—	—	—
骨髄	3.98	0.68	BLQ	BLQ	2.50	1.44	0.53	BLQ
小腸	1.19	77.94	3.94	BLQ	1.41	95.43	45.89	0.65
大腸	0.12	1.08	109.39	0.77	BLQ	BLQ	20.82	3.49
胃内容物	0.11	8.64	0.58	BLQ	4.20	45.27	10.31	0.18
尿	0.77	37.69	6.59	BLQ	測定せず	89.04	9.79	BLQ

各時点 n=1

BLQ : 定量限界値 ($<0.13 \mu\text{g eq. /g}$)

(6) 血漿蛋白結合率

平衡透析法による *in vitro* 試験において、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は、0.01~10.0 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で 96.2~96.5% であり、濃度によらず一定値を示した⁴⁰⁾。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した⁴¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)

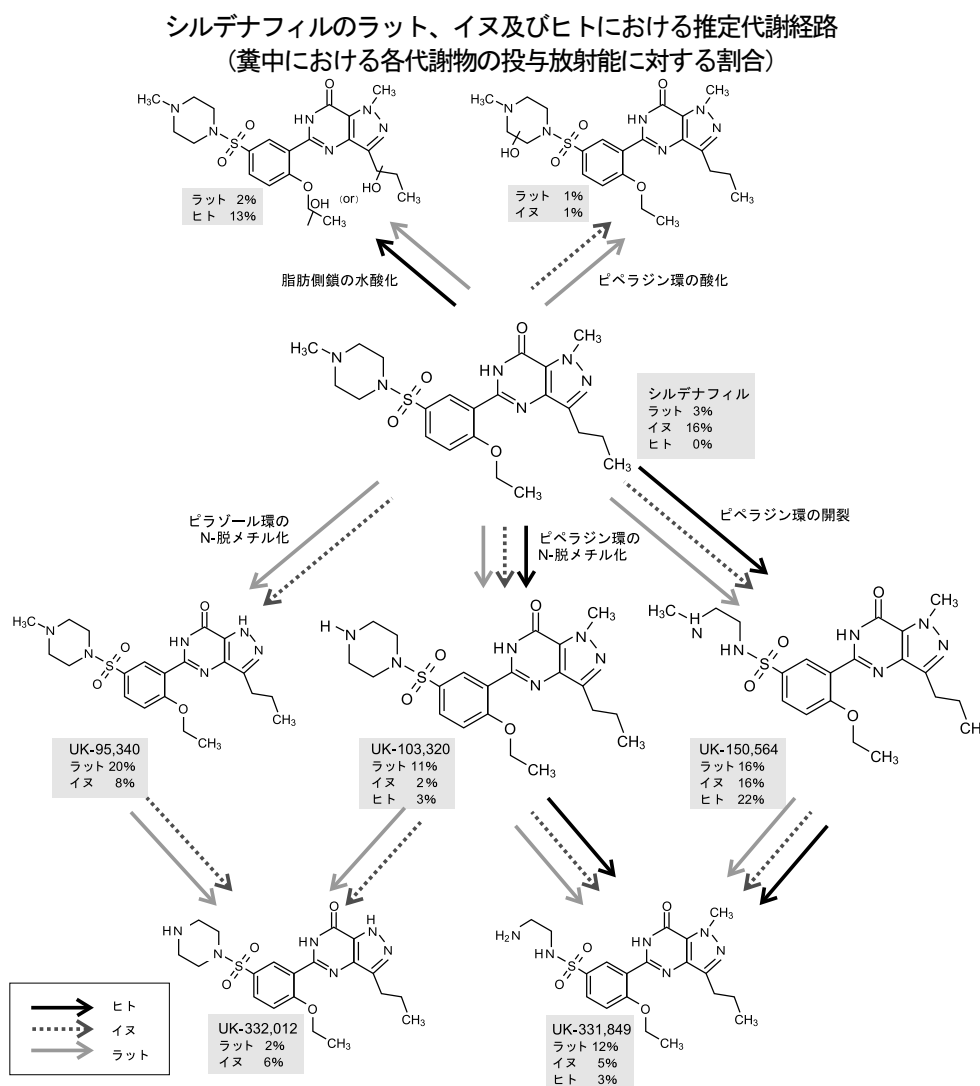
代謝部位：肝臓⁴²⁾

代謝経路：シルデナフィルの主要代謝経路は、*N*-メチルピペラジン及び *N*-メチルピラゾール部位のいずれかにおける脱メチル化、ピペラジン環の酸化及びピペラジン環の開裂、脂肪側鎖の水酸化の5つの経路が考えられている。

健康成人男性6例に、¹⁴C-シルデナフィル（溶液）50 mg を空腹時に単回経口投与し、血漿中、尿中及び糞中の代謝物を検討した。血漿中には未変化体が最も多く存在し、投与1時間後及び8時間後の血漿中放射能に対する割合はそれぞれ47%及び14%であった。その他、UK-103,320、UK-150,564及び脂肪側鎖水酸化物が検出された。投与後24時間までの尿中代謝物は脂肪側鎖水酸化物が最も多く検出され、投与量に対する割合は5.2%であった。その他、8種類の代謝物が検出されたがいずれも1.5%未満であった。また、投与後72時間までの糞中排泄物はUK-150,564が最も多く検出され、投与量に対する割合は22%であった。その他、16種類の代謝物が検出されたがいずれも5%未満だった³³⁾。

これらの結果及びラット、イヌにおける検討から、シルデナフィルのラット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路は以下の通りと考えられる⁴³⁾。

(一部社内資料)



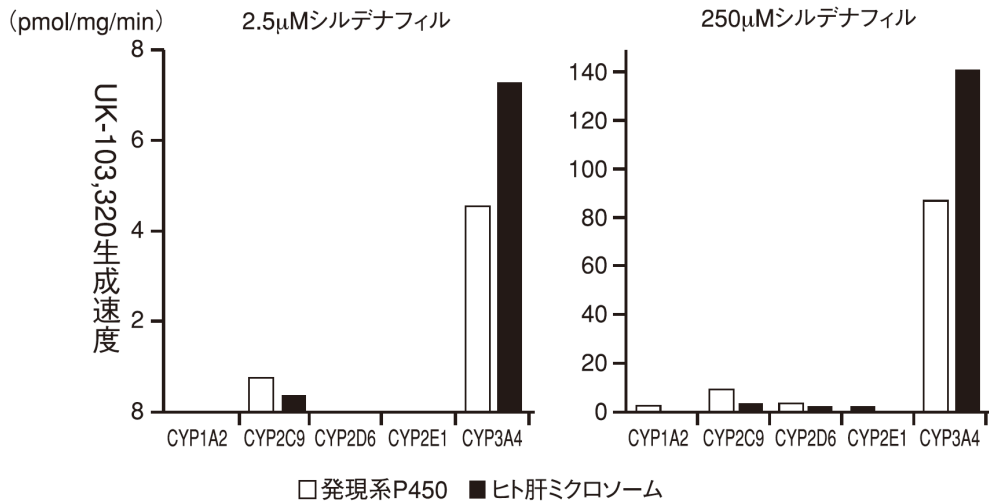
注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。」である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

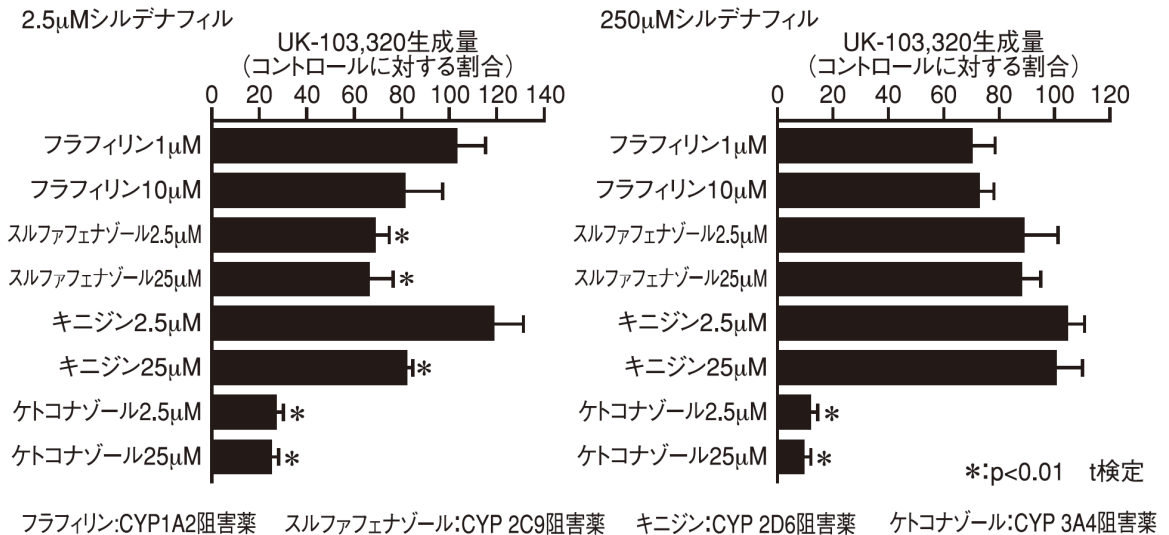
(*in vitro*)^{44, 45)}

CYP 及びヒト肝ミクロソームを用いてシルデナフィルから UK-103, 320 (N-脱メチル体) への代謝に関与する P450 分子種を検討した。UK-103, 320 の生成速度は CYP3A4 が最も速く、次いで CYP2C9 であった。またヒト肝ミクロソームを用いたシルデナフィルの代謝に及ぼす各種 CYP 阻害剤の影響の検討より、シルデナフィルの代謝は CYP3A4 の特異的阻害剤であるケトコナゾールにより最も強く阻害され、CYP2C9 の特異的阻害剤であるスルファフェナゾールでも阻害された。したがってシルデナフィルの代謝には主として CYP3A4 が関与しており、CYP2C9 もわずかであるが関与していると考えられる。

各種チトクローム P450 発現系におけるシルデナフィルの N-脱メチル体への代謝



シルデナフィルの N-脱メチル体への代謝に及ぼす各種チトクローム P450 阻害剤の影響



(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(外国人データ)

初回通過効果：有り

割合：健康成人男性 6 例に ^{14}C -シルденаフィールを経口投与した時の吸収はほぼ完全であると考えられており、ヒトにおけるバイオアベイラビリティが 41% であることから比較的大きな初回通過効果を受けると考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(*in vitro*)^{46, 47)}

シルденаフィールのヒトにおける代謝物である UK-103, 320 及び UK-150, 564 はそれぞれ PDE5 阻害作用を示し、*in vitro*においてシルденаフィールの 1/2.5 及び 1/11 であり、血漿中の存在割合を考慮するとシルденаフィールの薬理作用におけるこれらの代謝物の寄与は少ないと考えられる。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルденаフィールとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

7. 排泄

主に糞中に排泄される。

・尿中排泄^{12, 14)}

単回投与：健康成人男性6例にシルデナフィル10、25、50、75、100及び150mgを単回経口投与した時の投与後48時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、0.3%~0.6%とわずかであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した。

反復投与：健康成人男性6例にシルデナフィル50又は100mgを1日1回7日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体24時間毎の尿中排泄率は0.2%~0.9%の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった。

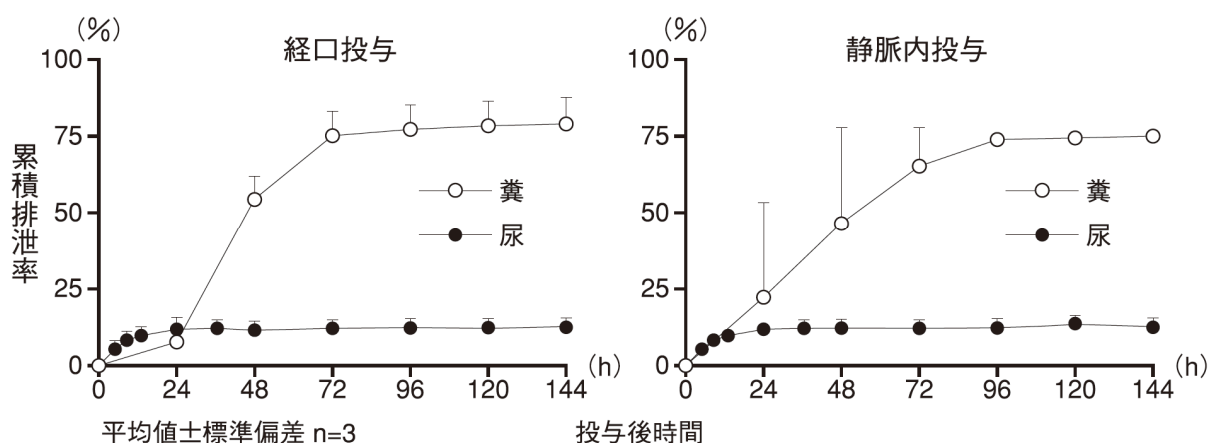
・糞中排泄（外国人データ）^{33, 34)}

健康成人男性6例に、¹⁴C-シルデナフィル50mgを単回経口投与又は25mgを静脈内投与した時、投与後144時間までの尿中及び糞中の累積排泄率は下記の通りであった。

¹⁴C-シルデナフィルを健康成人に単回経口投与又は静脈内投与したときの累積尿中及び糞中排泄率

	尿中	糞中	合計
経口投与	12.3%	79.0%	91.3%
静脈内投与	13.0%	75.5%	88.5%

¹⁴C-シルデナフィルを健康成人に単回経口投与又は単回静脈内投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄率



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(外国人データ)⁴⁸⁾

末期腎疾患男性16例にシルデナフィル50mgを血液透析2時間前及び2時間後に投与し、本剤及びその代謝物の薬物動態を比較した結果、透析前後での薬物動態は同等であった。また透析液中における本剤及び代謝物の回収量は投与量の1%以下であり、透析によりほとんど除去されなかった。

注) 本剤の国内で承認された剤形は、錠剤、ODフィルム剤、シロップ用剤である。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量(成人)は、「通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。」である。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者における薬物動態 (外国人データ)^{49, 50)}

健康高齢者 (65 歳以上) 15 例及び健康若年者 (18~45 歳) 15 例にシルデナフィル 50 mg を単回経口投与した時の T_{max} は、高齢者及び若年者でそれぞれ 1.2 時間及び 1.1 時間となりほぼ同様であった。 C_{max} は高齢者で 302.5 ng/mL、若年者で 178.2 ng/mL であり、高齢者は若年者より 60%~70%高い値を示した。 AUC_{∞} は高齢者及び若年者でそれぞれ 1077.0 及び 586.0 ng·hr/mL となり、高齢者が若年者の約 2 倍高い値を示した。 $t_{1/2}$ は高齢者で 3.8 時間、若年者で 2.6 時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが 48%低下した。

高齢者及び若年者におけるシルデナフィルの薬物動態パラメータ (50 mg 単回経口投与)

	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	k_{el} (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	fu (%)	CL/F (mL/min)
高齢者 (65 歳以上)	1.2 ±0.4	302.5 ±102.0***	1077.0 ±283.1***	0.183 ±0.091**	3.8	3.4 ±1.1*	800.2 ±219.9
若年者 (18~45 歳)	1.1 ±0.3	178.2 ±70.4	586.0 ±204.7	0.268 ±0.064	2.6	4.3 ±1.1	1537.2 ±721.8

平均値±標準偏差、 T_{max} 、 k_{el} 、fu 及び CL/F は算術平均値、 C_{max} 及び AUC_{∞} は幾何平均値、 $t_{1/2}$ は調和平均値、n=15

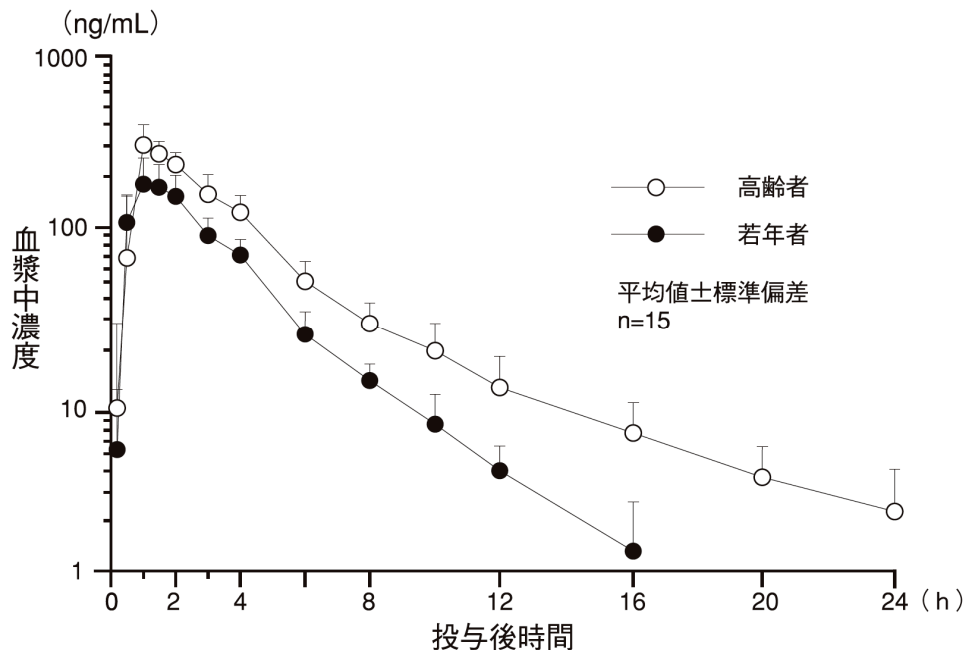
* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001、分散分析

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{∞} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

k_{el} : 消失速度定数、 $t_{1/2}$: 消失半減期、fu : 血漿中遊離型薬物の割合、CL/F : 経口クリアランス

高齢者及び若年者におけるシルデナフィルの血漿中濃度推移 (50 mg 単回経口投与)



注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。」である。

(2) 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人データ) ⁴⁹⁾

健康成人 8 例及び腎機能障害患者 16 例にシルデナフィル 50 mg を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度 (クレアチニンクリアランス: Ccr=50~80 mL/min) 及び中等度 (Ccr=30~49 mL/min) の腎機能障害患者では血漿中シルデナフィルの C_{max} 及び AUC_{∞} は健康成人における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者 (Ccr < 30 mL/min) では C_{max} 及び AUC_{∞} とともに健康成人に比べて約 2 倍高い値を示した。

(一部社内資料)

腎機能障害患者及び健康成人における
シルデナフィルの薬物動態パラメータ (50 mg 単回経口投与)

腎機能障害の程度 Ccr (mL/min) 、例数	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	fu (%)	CL/F (mL/min)
正常 (>80) n=8	0.8±0.3	246±120	756±373	3.4	2.7±0.8	1102±594
軽度 (50~80) n=5	0.8±0.4	256±77	683±164	4.2	2.4±0.7	1220±313
中等度 (30~49) n=4	1.0±0.4	288±188	882±415	3.0	2.0±0.5	945±317
重度 (<30) n=7	0.5±0.0	464±162**	1519±639**	3.9	2.2±0.5	549±193**

平均値±標準偏差、 T_{max} 、fu は算術平均値、 C_{max} 、 AUC_{∞} 及びCL/Fは幾何平均値、 $t_{1/2}$ は調和平均値

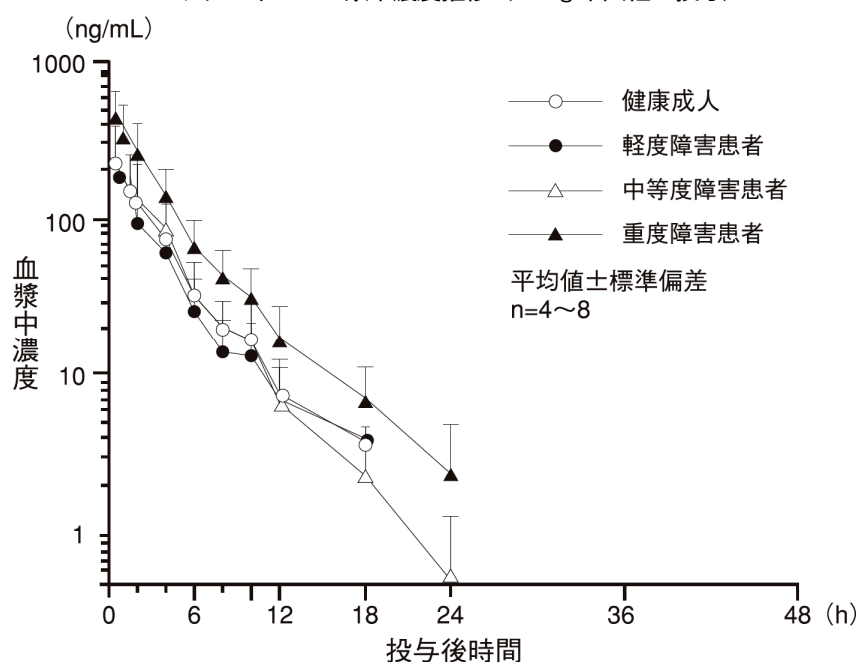
** : p<0.01、分散分析、健康成人と比較して有意差あり。

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{∞} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

k_{el} : 消失速度定数、 $t_{1/2}$: 消失半減期、fu : 血漿中遊離型薬物の割合、CL/F : 経口クリアランス

腎機能障害患者及び健康成人における
シルデナフィルの血漿中濃度推移 (50 mg 単回経口投与)



注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

(3) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人データ) ^{49, 51)}

健康成人 12 例及び肝機能障害患者 12 例 (Child-Pugh Class A : 7 例, Class B : 5 例) にシルデナフィル 50 mg を単回経口投与した時の肝機能障害患者におけるシルデナフィルの C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値は、健康成人と比較して、それぞれ約 47% 及び 85% 増加し、シルデナフィルの経口クリアランスは 46% 低下した。また、主代謝物である UK-103, 320 の C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値は、健康成人と比較して、それぞれ約 87% 及び 154% 増加した。

肝機能障害患者及び健康成人における
シルデナフィル及び代謝物 UK-103, 320 の薬物動態パラメータ (50 mg 単回経口投与)

		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	AUC_{∞} 比 (%)	k_{el} (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	fu (%)	CL/F (mL/min)
健康 成人	シルデナフィル	1.38 ± 0.31	155 ± 56	664 ± 254	52	0.215 ± 0.059	3.23	3.46 ± 0.61	1255 ± 533
	UK-103, 320	1.29 ± 0.33	83 ± 38	343 ± 162		0.223 ± 0.101	3.10	4.86 ± 1.01	—
肝機能 障害患者	シルデナフィル	1.58 ± 0.36	228 ± 131	1225 ± 926*	71	0.163 ± 0.051*	4.26	3.70 ± 1.34	680 ± 712
	UK-103, 320	1.46 ± 0.40	155 ± 51**	873 ± 343***		0.120 ± 0.048**	5.80	5.55 ± 1.45	—

平均値 ± 標準偏差、 T_{max} 、 k_{el} 及び fu は算術平均値、 C_{max} 、 AUC_{∞} 及び CL/F は幾何平均値、 $t_{1/2}$ は調和平均値

n=12、AUC 比は、UK-103, 320/シルデナフィル

* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001, t 検定、健康成人と比較して有意差あり。

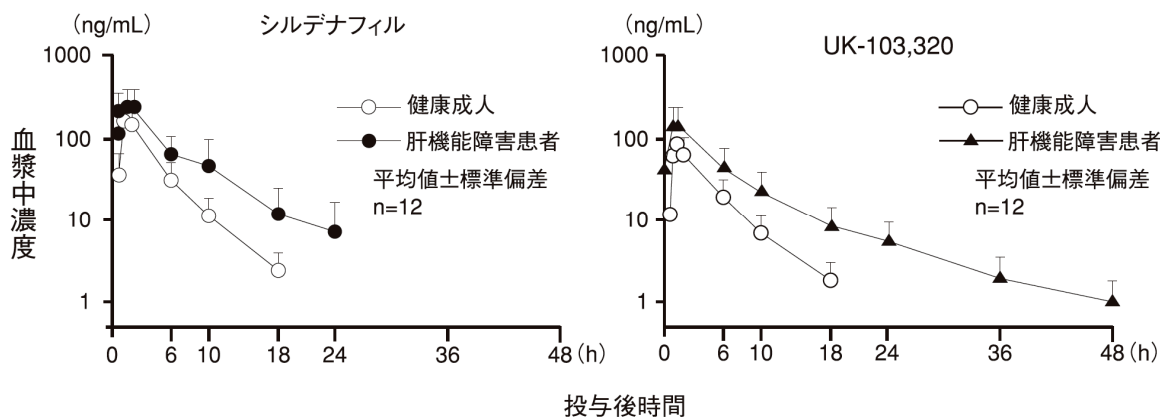
T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{∞} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

k_{el} : 消失速度定数

$t_{1/2}$: 消失半減期、fu : 血漿中遊離型薬物の割合、CL/F : 経口クリアランス

肝機能障害患者及び健康成人における
シルデナフィル及び代謝物 UK-103, 320 の血漿中濃度推移 (50 mg 単回経口投与)



注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオOD フィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

(4) 性差 (外国人データ)

健康成人女性及び健康成人男性にシルデナフィンを 50 mg にて単回経口投与した時のシルデナフィン及び代謝物 UK-103, 320 の薬物動態データを比較し、シルデナフィン及び代謝物 UK-103, 320 の薬物動態に及ぼす性の影響を検討した。

その結果、シルデナフィン及び代謝物 UK-103, 320 のいずれも C_{max} では女性においてやや低い傾向を示したものの、男性と女性における分布は大部分が重なっており、また AUC では男女間で同様な値を示し、性差は認められないものと考えられた。

(社内資料)

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィンとして1回20 mg を1日3回経口投与する。」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。[2.2、10.1 参照]

ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

<解説>

シルデナフィルは、一酸化窒素（NO）による全身の血管平滑筋の弛緩反応を増強することが認められている^{24, 46)}。そのため、硝酸薬あるいはその他のNO供与薬との併用は降圧作用を増強し^{52, 53)}、場合によっては死亡事故につながる可能性がある⁵⁴⁾。

男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル（バイアグラ錠）において、外国及び国内（個人輸入によるもの）で併用による死亡の有害事象が報告されている。

したがって、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されていないことを十分確認するとともに、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意する必要がある（「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.2」、「VIII-7 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）。

しかしながら、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療における一酸化窒素（NO）吸入療法は、PAHの治療法の一つとして国内外の肺高血圧症治療ガイドラインにも記載されている^{55, 56)}。また、NO吸入療法は、内服剤や貼付剤等の他のNO供与薬のように全身に作用する治療とは異なり、その作用は肺血管選択的であるという特徴を有し、右心カテーテル時に肺血管の反応性の確認や病態の悪化した患者を緊急に安定させる目的で使用されることもある。一方でNOの吸入を急激に中止することで肺高血圧症が増悪するリバウンド現象が起こることも知られている。

したがって、PAH患者においてNO吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断された場合には、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、PAHの治療に十分な知識と経験を持つ医師の管理下で使用する場合に限り、本剤を慎重に投与することが可能である。

[参考]

外国人健康成人⁵²⁾及び外国人狭心症患者⁵⁴⁾において、シルデナフィル又はプラセボ服用後にニトログリセリンを投与（静注又は舌下）し、血圧の変化を観察した試験によると、シルデナフィル服用群ではプラセボ服用群に比べ、ニトログリセリン投与後の血圧下降度が有意に大きかったことが報告されている。硝酸イソソルビド服用中の外国人狭心症患者にシルデナフィルを投与した場合^{52, 53)}にも、同様な結果が報告されている。

また、米国において1998年4月の男性勃起不全治療薬としてのシルデナフィル（バイアグラ錠）上市後同年11月中旬までに、シルデナフィル使用後の死亡例（米国人患者）が130例報告されている⁵⁴⁾が、うち16例でニトログリセリン又はその他の硝酸薬の服用が確認されている。3例は、服用の事実は確認されていないが、ニトログリセリンを所持していた。日本で男性勃起不全治療薬としてのシルデナフィル（バイアグラ錠）発売前に厚生省により発表された1例の死亡例もニトログリセリン貼付剤を使用中であった⁵⁷⁾。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。」である。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者では、再投与により過敏症状が発現する可能性が高いと考えられる。したがって、本剤の投与に際しては問診を行い、本剤の成分に対する過敏症の既往歴があることが判明した場合には、本剤の投与を避けること。

2.2 硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者 [1.、10.1 参照]

<解説>

シルденаフィルは、サイクリック GMP (cGMP) 特異的 PDE5 阻害薬であり、*in vitro*において、シルденаフィルは PDE5 が存在する血管平滑筋における一酸化窒素 (NO) の弛緩反応を増強することが認められている^{24, 46)}。また健康成人及び狭心症患者においても、ニトログリセリン又は硝酸イソソルビドとシルденаフィルの併用により、一酸化窒素 (NO) による全身の血管平滑筋の弛緩反応を増強することが認められている。

したがって、硝酸薬あるいはその他の一酸化窒素 (NO) 供与薬と本剤の併用は血圧低下を増強し^{53, 58)}、過度の血圧低下をもたらすおそれがあるため設定した。ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与することが可能である（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-7 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）。

レバチオ添付文書	バイアグラ添付文書
<p>1. 警告</p> <p>本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬が投与されないよう十分注意すること。</p> <p>ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。</p>	<p>1. 警告</p> <p>1.1 本剤と硝酸剤あるいは一酸化窒素 (NO) 供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤あるいは一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤あるいは一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されないよう十分注意すること。</p>

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

理由

本剤及びバイアグラ添付文書において、硝酸剤あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等) との併用は、過度に血圧を下降させることがあるため禁忌に設定し、警告欄にも記載している。

一酸化窒素 (NO) 吸入療法は、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療法の一つとして国内外の肺高血圧症治療ガイドラインにも記載されている。また、NO 吸入療法は、内服剤や貼付剤等の他の NO 供与薬のように全身に作用する治療とは異なり、その作用は肺血管選択的であるという特徴を有し、右心カテーテル時に肺血管の反応性の確認や病態の悪化した患者を緊急に安定させる目的で使用されることもある。一方で NO の吸入を急激に中止することで肺高血圧症が増悪するリバウンド現象が起こることも知られている。そのため、PAH 患者において NO 吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断された場合には、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、PAH の治療に十分な知識と経験を持つ医師の管理下で使用する場合に限り、本剤を慎重に投与することが可能である。

2.3 重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh Class C) [9.3.1 参照]

<解説>

シルデナフィルは主に肝臓で代謝されることから⁴²⁾、肝硬変等の重度の肝機能障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、臨床試験において除外対象となった。したがって、重度の肝機能障害患者における薬物動態及び安全性を検討したデータがないことから、これらの患者への投与は避けること(「VII-10 (3) 肝機能障害患者における薬物動態」、「VIII-6 (3) 肝機能障害患者」の項参照)。

2.4 リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、イトラコナゾール及びコビススタット含有製剤を投与中の患者 [10.1 参照]

<解説>

本剤は、主として肝代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A4 によって代謝されるため、CYP3A4 阻害薬との併用は本剤の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。

リトナビル 500 mg 1 日 2 回の反復投与^{59, 60)} 時に、シルデナフィル 100 mg を単回併用投与したときのシルデナフィルの C_{max} 及び AUC_{∞} は、シルデナフィル 100 mg の単独投与時と比較してそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加した。

外国第 III 相試験^{1, 2)} の外国人成人肺動脈性肺高血圧症患者に対するシルデナフィル 1 日 3 回 (TID) 12 週間反復投与において、80 mg TID (臨床推奨用量である 20 mg TID の 4 倍量) までの安全性が確認されており、80 mg TID 時の薬剤曝露量は 20 mg TID 時の約 5 倍であることが、ポピュレーション PK 解析の結果より示された。

したがって、併用によりシルデナフィルの曝露量を 5 倍超えて増加させる薬剤については注意喚起する必要があると考えられ、リトナビルとの併用によりシルデナフィルの AUC_{∞} が 10.5 倍を示したことから、本剤ではリトナビル含有製剤との併用を禁忌とした。また、ダルナビルは CYP3A4 阻害作用を有し、かつ必ずリトナビルと併用して使用する薬剤であり、本剤ではリトナビル含有製剤との併用を禁忌としていること、さらにダルナビル/リトナビルとシルデナフィルの併用によりシルデナフィルの曝露量が増加することが報告されていることから⁶¹⁾、ダルナビル含有製剤との併用も禁忌とした。イトラコナゾールについては、シルデナフィルとの相互作用は検討していないが、リトナビルと同様強力な CYP3A4 阻害薬であることから、併用を禁忌とした。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

CYP3A4 阻害作用を有するコビスタット含有製剤は、本剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇するおそれがある（「VIII-7 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）。

レバチオ添付文書	バイアグラ添付文書
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.4 リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、イトラコナゾール及びコビスタット含有製剤を投与中の患者</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> <p>チトクローム P450 3A4 阻害薬（リトナビル、ダルナビル、エリスロマイシン、シメチジン、ケトコナゾール、イトラコナゾール等）</p>
<p>10. 相互作用</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <p>リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ）、ダルナビル含有製剤（プリジスタ、プレジコビックス）、イトラコナゾール（イトリゾール）、コビスタット含有製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）</p>	
<p>理由</p>	
<p>強力な CYP3A4 阻害薬であるリトナビル 500 mg を 1 日 2 回反復投与し、シルデナフィル 100 mg を単回併用投与した結果、リトナビルはシルデナフィルの C_{max} を 3.9 倍（1063 ng/mL）、AUC_{∞} を 10.5 倍（13278 ng・h/mL）に増加させたことから、リトナビルと併用する場合には注意が必要である。また、ダルナビル 400 mg/リトナビル 100 mg をそれぞれ 1 日 2 回反復経口投与し、シルデナフィルを単回併用経口投与した結果、併用時のシルデナフィルの C_{max} 及び AUC_{∞} は、単独時と比較してそれぞれ約 2.5 倍及び 3.9 倍に増加したという報告がある（シルデナフィルの投与量は、単独時 100 mg、併用時 25 mg）。バイアグラの臨床用量は 1 回 25 mg 又は 50 mg の単回投与であり、800 mg 単回投与までの安全性が確認されていることから、リトナビル及びダルナビルと併用する場合は併用注意とした。一方、レバチオの臨床推奨用量は 1 回 20 mg 1 日 3 回であり、バイアグラと比較して 1 日の曝露量が高く、反復投与される。外国第Ⅲ相試験の PAH 患者に対するシルデナフィル 1 日 3 回（TID）12 週間反復投与において、80 mg TID（臨床推奨用量である 20 mg TID の 4 倍量）までの安全性が確認されている。また、80 mg TID 時のシルデナフィルの曝露量は 20 mg TID 時の約 5 倍であることが、外国第Ⅲ相試験におけるポピュレーション PK 解析の結果より示された。</p> <p>したがって、併用によりシルデナフィルの曝露量を 5 倍超えて増加させる薬剤については注意喚起が必要であると考えられ、上記に示したように、リトナビルとの併用によりシルデナフィルの AUC_{∞} が 10.5 倍に増加したことから、レバチオではリトナビルとの併用を禁忌とした。また、ダルナビルは CYP3A4 阻害作用を有し、必ずリトナビルと併用して使用する薬剤であり、レバチオではリトナビルとの併用を禁忌としていること、さらに上記に示したとおり、ダルナビル/リトナビルとシルデナフィルの併用によりシルデナフィルの AUC_{∞} が増加することが報告されていることから、ダルナビルとの併用についても禁忌とした。</p> <p>イトラコナゾールについては、シルデナフィルとの相互作用は検討していないが、リトナビルと同様強力な CYP3A4 阻害薬であることから、併用禁忌とした。</p> <p>また、コビスタット含有製剤との相互作用について検討した臨床データはない。しかしながら、コビスタットは CYP3A4 阻害作用を有しており、本剤との併用により、本剤の代謝が阻害されるおそれがあることから、リトナビルと同様に本剤との併用を禁忌とした。</p>	

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

2.5 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤 (リオシグアト) を投与中の患者 [10.1 参照]

<解説>

リオシグアトとの併用により、細胞内 cGMP 濃度が増大し、症候性低血圧を起こすことがある⁶²⁾。
また、リオシグアト添付文書 (2017 年 8 月改訂 (第 3 版)) の禁忌及び併用禁忌にシルデナフィルが記載されていること、CCDS* (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) との整合性に基づき、リオシグアトに関する注意喚起を設定した。

*CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国本社が作成する文書

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。

<解説>

シルデナフィルの投与対象患者において、他の肺動脈性肺高血圧症治療薬が併用される可能性があるが、エポプロステノール以外の肺動脈性肺高血圧症治療薬との併用による有効性及び安全性は確認されていないことから設定した。

[参考]

「V-5 (4) 1) ②【成人】エポプロステノールとの併用投与第Ⅲ相試験 (A1481141 試験、外国人データ)」の項参照

国内自主研究

国内自主研究における調査時点では、半数以上の症例で何らかの他剤を併用していた。成人の PAH 患者では、32.9%の患者でベラプロストを、26.3%の患者でエポプロステノールをそれぞれ併用していた。

調査時点の併用治療薬 (国内自主研究)

調査時点の併用治療薬		成人	
		PAH	PAH以外
全体		76	12
肺高血圧症 の併用薬 (調査時点)	なし	29 (38.2%)	7 (58.3%)
	エポプロステノール	11 (14.5%)	1 (8.3%)
	ベラプロスト	15 (19.7%)	3 (25.0%)
	ボセンタン	5 (6.6%)	0
	エポプロステノール/ボセンタン	6 (7.9%)	1 (8.3%)
	ベラプロスト/ボセンタン	7 (9.2%)	0
	エポプロステノール/ベラプロスト	2 (2.6%)	0
	エポプロステノール/ベラプロスト/ボセンタン	1 (1.3%)	0

(社内資料)

8.2 めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので、自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。

<解説>

成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内外の本剤の臨床試験において、本剤の副作用としてめまい (6.4%) や視覚変化 [色視症 (3.8%) や霧視 (4.1%)、視覚障害 (2.3%)] が報告されている。

本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際、十分に注意させること。

8.3 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。 [15.1.2 参照]

<解説>

薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル（バイアグラ錠）を含むPDE5阻害薬投与中に、まれに、視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。

日本国内において、肺高血圧症及び男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルによるNAIONと診断された症例はないが（2017年9月時点）、本剤服用後に急激な視力低下、視力喪失等があらわれた場合には、本剤の服用を中止して眼科専門医の診察を受けるよう、本剤処方前に患者へ指導すること（「VIII-12（1）臨床使用に基づく情報 15.1.2」の項参照）。

8.4 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。 [15.1.3 参照]

<解説>

男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル（バイアグラ錠）投与による突発性感音性難聴が報告されている⁶³⁾。米国食品医薬品局（FDA）が調査した結果^{64~66)}、本剤を含むPDE5阻害薬使用による突発性難聴（耳鳴りやめまいを伴うこともある）が市販後に29例報告されていたこと、及びPDE5阻害薬の臨床試験においても少数例の報告があったことを踏まえ、当該薬剤の米国添付文書を改訂した。薬剤との因果関係は明らかではないが、本剤投与後に急激な聴力低下や突発性難聴がおこった場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう指導すること（「VIII-12（1）臨床使用に基づく情報 15.1.3」の項参照）。

[参考]

突発性難聴⁶⁷⁾

急性発症した高感度難聴のうち原因不明の難聴で、多くは一側性に生じる。耳鳴りを伴うことが多く、めまいを合併する場合もある。治療は早期（遅くとも発症2週間以内）に開始するほど効果が高いと報告されている。また、難聴が高度であったり、めまいを随伴するものほど予後が悪いと言われている。薬物療法としては副腎皮質ステロイドの投与が一般的で、ビタミン薬、代謝賦活薬、循環改善薬の投与や星状神経節ブロック、高気圧酸素療法などが行われる場合もある。

レバチオ添付文書	バイアグラ添付文書
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.4 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。</p>	<p>11. 副作用</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <p>感覚器：突発性難聴（頻度不明）</p>
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含むPDE5阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。</p>	

理由

バイアグラの臨床用量は1回25 mg又は50 mgの単回投与であり、本剤の臨床推奨用量は1回20 mg 1日3回の連続投与である。そのため、本剤による1日のシルденаフィル曝露はバイアグラよりも高く、長期的に使用される。したがって、本剤を使用する場合には、突発性難聴に対し、十分に注意をして投与する必要があることから設定した。

8.5 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国市販後有害事象で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。

<解説>

本剤の市販後において、「持続勃起」が報告されていること並びに CCDS 及び男性勃起不全治療薬として使用されるシルденаフィル（バイアグラ）の添付文書との整合性の観点から、「持続勃起」に関する注意喚起を設定した。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオODフィルム]

成人 通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重20 kg超の場合：通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルденаフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者 これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。</p>
--

<解説>

脳血管障害後の患者では、血圧の変化に対して脳循環を一定に保つ自動調節能が障害されており、血圧下降が脳循環の低下に結びつく可能性が指摘されている。シルденаフィンは、全身の血管拡張作用による血圧低下を起こすおそれがあるため、男性勃起不全治療薬として使用されるシルденаフィール（バイアグラ錠）では、臨床試験においても脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者を対象から除外した。心筋梗塞後患者については、性行為そのものが心血管系障害のリスクを伴うことがあり、対象として不適当と考えられたことから、臨床試験においても発作の既往歴を有する患者は除外対象となった。一方、成人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした外国第Ⅲ相試験^{1, 2)}、長期継続投与試験^{18, 19)}、エポプロステノール併用投与試験^{16, 17)}においては、試験への組み入れ3ヵ月以内に急性心筋梗塞が見られた患者を除外しているが、脳梗塞・脳出血の既往のある患者は除外対象としていない。しかしながら、このような患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないことから慎重な投与が必要である。

レバチオ添付文書	バイアグラ添付文書
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1.1 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者 これら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>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.6 脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者</p>
<p>理由</p> <p>肺動脈性肺高血圧症（PAH）は重篤な疾患であり、生命予後が極めて悪いことが知られている。本剤投与により PAH 患者の生存率を改善する可能性が示唆されていることから、臨床現場での治療選択肢を広げるため、このような患者に対しては、本剤では特定の背景を有する患者に関する注意として設定した。</p>	

9.1.2 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

ニトロプルシドナトリウム (NO 供与薬) の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。

<解説>

血小板には PDE5 が分布することが知られており^{46, 68)}、シルデナフィルは血小板凝集能に影響するおそれがある。

ラットにシルデナフィル 0.3 mg/kg を静脈内投与した試験では、出血時間を延長させる傾向を示したが、凝固時間には影響しなかった⁴⁶⁾。ウサギにシルデナフィル 1 mg/kg を静脈内投与した試験では、アスピリン併用による出血時間に影響を及ぼさなかったが、ヘパリン併用による出血時間の延長作用を増強した⁴⁶⁾。また、ヒトの血小板について、一酸化窒素 (NO) 供与薬であるニトロプルシドナトリウム (SNP) との相互作用を検討した結果、ヒト血小板における ADP^{注)}凝集に対する SNP の抑制作用をシルデナフィルは 1 μ mol/L の濃度で増強することが認められた⁴⁶⁾。

国内、外国の臨床試験でも出血性疾患又は消化性潰瘍を有する患者は原則として投与対象からは除外されており、これらの患者に対する本剤の安全性は確立されていないため慎重な投与が必要である。

注)ADP : adenosine diphosphate. アデノシン二リン酸。生体内では ATP の加水分解で生じ、血小板凝集等の活性を有する。

9.1.3 低血圧（血圧<90/50 mmHg）、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者

本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。

<解説>

シルデナフィルは、血管拡張作用があるため、軽度で一過性の血圧低下を引き起こすことがある。また、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の基礎治療薬（利尿薬やカルシウムチャネル拮抗薬等）のように、全身降圧作用のある薬剤がある。PAH の治療においては、しばしばこれらの薬剤を併用した治療が行われていることから、血圧低下が発現するおそれがある。

本剤の臨床試験^{1, 2, 16~19)}において、シルデナフィルが全身血圧（拡張期/収縮期）及び心拍数に対して臨床的に意味のある影響を与えるというエビデンスは得られなかった。しかし、安静時低血圧症又は体液減少が認められた少数例では重度の低血圧が認められており、いくつかの事例では投与中止や減薬が必要であった（症例概要参照）。したがって、シルデナフィルが PAH 患者の血圧に与える影響はわずかであると考えられるが、特定の基礎疾患を持つ患者（安静時低血圧、体液減少、重度左室流出路閉塞、多系統萎縮症等の自律神経機能障害等）では本剤の血管拡張作用により、これらの基礎疾患を増悪させるおそれがあるため、慎重な投与が必要である。

症例概要

症例 1: 原発性肺高血圧症を有する 60 代の白人女性。シルデナフィル 40 mg 1 日 3 回経口投与した。治験第 2 日に体位性低血圧（立位の血圧：収縮期 68 mmHg、拡張期 44 mmHg）が発現したため、入院期間が延長された。本事象に対し、フロセミドの投与が中止された。シルデナフィルの投与は継続され、患者は治験を継続し、治験第 4 日目に体位性低血圧は消失したと考えられたため退院した。この患者ではベースライン時に体液減少を示唆するクレアチニン及び尿素増加が認められた。

症例 2: 強皮症による PAH を有する 60 代の白人男性。外国第Ⅲ相試験でプラセボ、外国長期継続投与試験ではシルデナフィル 40 mg 1 日 3 回経口投与していた。患者はシルデナフィルの初回投与後に低血圧（収縮期 90 mmHg、拡張期 60 mmHg）を発現した。本事象のためシルデナフィルの投与を中止し、フロセミド、スピロラクトン、ニフェジピン、及びラミプリル（本邦未発売の ACE 阻害薬）の投与も中断され、ノルアドレナリンが投与された。患者は長期継続投与試験の治療を開始するために入院していたが、初回投与日を含め 5 日後に退院し、フロセミド、スピロラクトン、ニフェジピン、ラミプリルの併用投与が再開された。退院してから約 2 ヶ月後には低血圧は消失したと判断された。初回投与前に安静時低血圧（90/60 mmHg）が認められていた。

レバチオ添付文書	バイアグラ添付文書
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.3 低血圧（血圧<90/50 mmHg）、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者 本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。	2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.5 低血圧の患者（血圧<90/50 mmHg）又は治療による管理がなされていない高血圧の患者（安静時収縮期血圧>170 mmHg 又は安静時拡張期血圧>100 mmHg）
理由 PAH は重篤な疾患であり、生命予後が極めて悪いことが知られている。本剤投与により PAH 患者の生存率を改善する可能性が示唆されていることから、臨床現場での治療選択肢を広げるため、このような患者に対しては、本剤では特定の背景を有する患者に関する注意として設定した。	

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

9.1.4 網膜色素変性症患者

ホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。

<解説>

シルденаフィンは cGMP 特異的 PDE5 阻害薬であることから、網膜に存在する PDE（主に PDE6）に対する阻害作用により、一過性青視等の視覚異常や視覚の明るさの増強等、眼に対して影響を及ぼすことが知られている。

網膜色素変性症患者を対象とした臨床試験は実施していないため、安全性が確立していないことから、慎重な投与が必要である。

[参考]

眼に対する影響

成人及び小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象とした国内外の本剤の臨床試験において、シルденаフィ一群でよくみられた眼に関する副作用は、色視症（青視症、黄視症など）（4.1%）、霧視（4.1%）、結膜充血（2.8%）、眼充血（2.8%）、視覚障害（2.3%）等であった。

レバチオ添付文書	バイアグラ添付文書
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.4 網膜色素変性症患者 ホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。	2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.7 網膜色素変性症患者 [網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。]
理由	
PAH は重篤な疾患であり、生命予後が極めて悪いことが知られている。本剤投与により PAH 患者の生存率を改善する可能性が示唆されていることから、臨床現場での治療選択肢を広げるため、このような患者に対しては、本剤では特定の背景を有する患者に関する注意として設定した。	

9.1.5 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病等）のある患者

本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。

<解説>

陰茎の構造上欠陥を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないが、このような患者では、本剤の薬理作用により勃起が起こりそれに伴い陰茎に痛みを生じるおそれがあるため慎重な投与が必要である。

[参考]

Peyronie 病（陰茎形成硬結症）

陰茎海綿体白膜の線維性硬結を主徴とする疾患で、陰茎硬化症等とも呼ばれる。硬結のため勃起時に陰茎の痛みと屈曲を来し、性交困難や性交不能を訴える場合がある。原因は不明とされており^{69, 70)}、中高年に多く発症する。陰茎の線維化は Peyronie 病の他に長時間の持続勃起症によって起こることも知られている⁷¹⁾。また陰茎の屈曲は勃起時に外力が加わることによって起こる陰茎折症（せっしょう）の症状としてもみられる^{69, 72)}。

9.1.6 鎌状赤血球貧血の患者

持続勃起症の素因となり得る。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において、プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。

<解説>

鎌状赤血球貧血の患者では、本剤の薬理作用により勃起がおこり、持続勃起を引き起こすおそれがある。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (walk PHaSST 試験: Treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Disease with Sildenafil Therapy)⁷³⁾ において、プラセボ投与例に比べて本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。

以上より、鎌状赤血球貧血の患者に対しては、慎重な投与が必要である。

[参考]

鎌状赤血球貧血に伴う PAH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (walk PHaSST 試験)⁷³⁾

本試験は、米国の National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) により実施された多施設共同、プラセボ対照、二重盲検比較試験で、成人及び小児 (12 歳以上) のドップラー心エコー検査で PAH と診断された患者 [三尖弁逆流速度 (TRV) が 2.7 m/s 以上] を対象にシルデナフィル (以下、本剤) を 16 週間投与した時の有効性及び安全性の評価を目的とした。本試験の症例数は、ベースラインからの 6 分間歩行距離 (以下、6MWD) の平均変化量のプラセボ群との差 40 メートルを 80~90% の検出力で検出するために必要な無作為化例数として 132 例と設定した。

本試験は、血管閉塞発作がプラセボ群と比較して本剤群で多く認められたことから、本安全性モニタリング委員会の勧告に基づき、早期中止された。試験中止時まで、各投与群に 37 例、合計 74 例が無作為割り付けされた。プラセボ群では 5 例 (14%) に 8 件の入院を伴う血管閉塞発作が報告されたのに対し、本剤群では 13 例 (35%) に 18 件の入院を伴う血管閉塞発作が報告され、発現率に統計的有意差が認められた ($p=0.029$)。

他に文献報告されている臨床試験について調査したところ、本剤を鎌状赤血球貧血患者に投与した時に血管閉塞発作が認められたという報告は確認できなかった。一方、公表されている非常に少数例における非盲検試験に関する文献^{74~76)} では、本剤が鎌状赤血球貧血に伴う PAH に対して有用である可能性が示唆されていた。これらの非盲検試験においては、本剤の忍容性は良好であり、運動機能の改善と右心室収縮期血圧 (right ventricular systolic pressures) の低下が認められている。

Walk PHaSST 試験の結果は、上述したこれまでに得られている文献報告の内容と一致する結果ではなかった。また、walk PHaSST 試験で最終的に評価された症例数 (74 例) は、当初試験実施計画書で検出力に基づき設定された 132 例よりも少ない症例数ではあったものの、74 例における最終解析では、本剤群とプラセボ群間に、治療効果の差はないことが示唆された [6MWD ($p=0.70$)、TRV ($p=0.50$)、NT-proBNP ($p=0.41$)]。

以上より、walk PHaSST 試験の結果から、本剤と血管閉塞発作の因果関係について、結論を出すことは困難であると考えられる。また、鎌状赤血球貧血患者における本剤の投与に関する文献、これまでに得られている本剤の定期的な安全性情報を踏まえても、本剤と鎌状赤血球貧血患者における血管閉塞発作の因果関係を裏付ける情報は得られなかった。

レバチオ添付文書	バイアグラ添付文書
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1.6 鎌状赤血球貧血の患者 持続勃起症の素因となり得る。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において、プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。</p> <p>9.1.7 多発性骨髄腫、白血病等の患者 持続勃起症の素因となり得る。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1.3 持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等）のある患者</p>
<p>理由</p> <p>鎌状赤血球貧血に伴う PAH を対象とした臨床試験の結果については、薬剤の投与対象を鑑み、レバチオの添付文書のみに記載した。</p>	

9.1.7 多発性骨髄腫、白血病等の患者
持続勃起症の素因となり得る。

<解説>

多発性骨髄腫、白血病等の患者を対象とした臨床試験は実施していないが、持続勃起症の素因となり得る疾患（多発性骨髄腫、白血病等）のある患者では、本剤の薬理作用により勃起が起こり、持続勃起を引き起こすおそれがあるため、慎重な投与が必要である。

[参考]

持続勃起症

性欲を伴わない陰茎の持続的で不可逆的な勃起状態をいい、陰茎海綿体からの血液流出が障害されるか、流入する血液量が増加して海綿体にうっ滞することによって起こる。6 時間以上持続する痛みを伴う勃起症状がおこる⁷⁷⁾。

持続勃起症はさまざまな血液疾患に合併しうることが知られている。鎌状赤血球性貧血では赤血球変形能低下に伴う血液粘度の上昇（過粘稠度症候群）により血液がうっ滞し、持続勃起症が起こると考えられている。多発性骨髄腫でも、過粘稠度症候群が原因とされている⁷⁸⁾。白血病では末梢血白血球の異常な増加により過粘稠度症候群を来し、持続勃起症を誘発すると考えられている^{71, 77)}。

勃起の持続が数時間続くと酸素が欠乏し、組織が損傷を受けることがあるため、治療する必要がある。勃起の持続が 4 時間以上継続し、処置が遅れると男性勃起不全になる場合があるので、直ちに泌尿器科専門医に連絡し処置すること。

9.1.8 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。このような患者における有効性及び安全性は確立していない。肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。

<解説>

肺静脈閉塞性疾患に伴う肺高血圧症患者に対する臨床試験は実施していない。しかしながら、肺静脈閉塞性疾患を有する患者に肺血管拡張薬を投与したとき、肺水腫が発現したことが報告されている⁷⁹⁾。これは、肺血管拡張薬が肺動脈を拡張する一方で、肺静脈が拡張しないために肺毛細血管の静水圧が上昇し、一過性の肺水腫が出現すると考えられている⁸⁰⁾。

このことから、本剤を含む肺血管拡張薬（エポプロステノールナトリウム、ボセンタン水和物等）は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させ、肺水腫等の症状を引き起こすおそれがあることから設定した。

[参考]

肺静脈閉塞性疾患^{80, 81)}

肺静脈閉塞症（Pulmonary veno Occlusive Disease : PVOD）ともいう。PVODは、原因不明の肺高血圧症の約5%程度を占めるまれな疾患で、人口100万人当たり年間0.1～0.2例の発症と推計されている。2003年の第3回肺高血圧症国際シンポジウムで提唱された肺高血圧症分類において、PVODは肺動脈性肺高血圧症（PAH）のカテゴリーに加えられた。PVODは、病理学的には肺の細静脈及び小静脈の線維性組織による広範な閉塞で特徴づけられ、臨床的には肺高血圧症と肺水腫が特徴である。小児期から青年期に発症することが多いが、いずれの年代でも出現し、性差は報告されていない。以前は剖検で初めて診断されることが多かったが、疾患概念の浸透とhigh-resolutionコンピュータ断層写真（HRCT）等の診断機器の発達により生前にも診断されるようになった。PVODは診断後2年以内で死亡することが多く、依然としてきわめて予後不良な疾患である。早期の肺移植が特に必要と考えられている。

9.1.9 出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者

本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まる可能性がある。[10.2 参照]

<解説>

鼻甲介の組織がPDE5を豊富に含むこと、鼻の粘膜血管拡張、分泌及び粘液線毛クリアランスにNOが関与していること⁸²⁾から、PDE5阻害薬は、微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させる可能性がある。肺高血圧症患者の治療において酸素投与が行われることがあり、経鼻酸素療法は、鼻粘膜の乾燥及び局所刺激による鼻出血のリスクを高める。また、肺高血圧症患者では、肺動脈血栓症や凝固亢進を合併することがあり、そのため抗凝固薬（ビタミンK拮抗薬；ワルファリン等）や抗血小板薬等（アスピリン等）を併用していることもある。一方で、出血のリスクファクターである血小板機能異常は、結合組織疾患を伴う肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者の基礎疾患である、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、強皮症）で認められる。加えて、結合組織疾患を伴うPAH患者は、免疫異常や炎症に対する治療のため、ステロイド薬が投与されていることがある。ステロイド薬は、糖質コルチコイド作用による蛋白異化により、血管壁の結合組織を減少・脆弱化させ、出血を引き起こすことが知られている。成人及び小児PAH患者を対象とした本剤の国内外のプラセボ対照試験（成人：外国第Ⅲ相試験^{1, 2)}、エポプロステノール併用投与試験^{16, 17)}、小児：国際共同第Ⅲ相試験^{7, 8)}）において、鼻出血／出血事象*の発現率はプラセボ群と比較して本剤群でやや高い傾向が認められた。国内第Ⅲ相試験では因果関係を否定できない鼻出血、尿中血陽性が認められており、製造販売後の国内外の安全性データベースにおいて重篤な鼻出血／出血事象が認められている。発現時には生命を脅かす事象となる可能性がある。

**成人及び小児 PAH 患者を対象とした
国内外のプラセボ対照試験における鼻出血／出血事象の発現率**

	本剤群	プラセボ群
成人PAH患者の発現例数	68/341 (19.9)	36/201 (17.9)
小児PAH患者の発現例数	18/174 (10.3)	5/60 (8.3)
	n (%)	

* 出血事象の MedDRA 標準検索式 (SMQ) : 出血 (広義及び狭義)、PT : 貧血

また、PAH 患者にシルデナフィルを投与したときに発現した鼻出血は、概して軽度～中等度で、その大部分は処置することなく回復し、一過性であった。一部処置が行われた例では、鼻圧迫や抗凝固薬の中止などの処置により回復している。

レバチオ添付文書	バイアグラ添付文書
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.9 出血の危険因子 (ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法) を保有している肺動脈性肺高血圧症患者 本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まる可能性がある。	—
10. 相互作用 10.2 併用注意 (併用に注意すること) ビタミン K 拮抗薬 (ワルファリン)	
理由	
成人 PAH 患者を対象とした外国第Ⅲ相試験では、原発性肺高血圧症患者と比較して、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法及び経鼻酸素療法などの出血の危険因子のある患者において、危険因子のない患者と比較し、鼻出血の発現率が高いという結果であった。したがって、本剤においては、これら出血の危険因子を持つ患者では出血の危険性が高くなる可能性があるため、必要に応じて適切な処置を行うこと。	

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr<30 mL/min）のある患者 血漿中濃度が上昇することが認められている。 [16.6.1 参照]

<解説>

重度腎機能障害患者 (Ccr<30 mL/min) においてシルденаフィルの血中濃度が上昇する機序は不明であるが、 C_{max} 及び AUC_{∞} ともに健康成人の約 2 倍の値を示した（「VII-10 (2) 腎機能障害患者における薬物動態」の項参照）。

したがって、重度の腎機能障害を有する患者への本剤の投与は、本剤の血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため、慎重な投与が必要である。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）

投与しないこと。シルденаフィルは主に肝臓で代謝されることから肝硬変等の重度の肝機能障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 [2.3 参照]

<解説>

「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.3」の項参照

9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。 [16.6.2 参照]

<解説>

軽度又は中等度の肝機能障害のある患者では、血漿中濃度が上昇することが認められている（「VII-10 (3) 肝機能障害患者における薬物動態」の項参照）。

したがって、軽度又は中等度の肝機能障害のある患者では慎重な投与が必要である。なお、重度の肝機能障害のある患者では禁忌である（「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.3」の項参照）。

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

<解説>

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠ラット及びウサギにシルデナフィルを経口投与した試験にて、妊娠ラットにおいてシルデナフィルは胎児に移行することが認められたが、いずれの妊娠動物においても催奇形性は認められなかった。シルデナフィルは胎児に移行するおそれがあるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤を投与する際には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[参考]

外国での肺動脈性肺高血圧症治療薬として使用されるシルデナフィル(レバチオ錠)の承認申請時に、妊娠時の服用に関する市販後の情報を重篤な有害事象のデータベースで確認し、妊娠時にシルデナフィルの曝露を受けた53例(7例は臨床試験、6例は臨床試験以外、40例は文献レビューにより確認された症例)の妊娠の転帰を調査した。臨床試験の7例は、女性の性的興奮障害(FSAD; Female Sexual Arousal Disorder)を対象とした臨床開発プログラムに参加し、10~50 mgを用時服用した。1例のみ妊娠前期にシルデナフィルを服用した(本被験者は人工中絶を行った)。他の6例中2例は健康児を出産し、2例は人工中絶を行い、1例は自然流産を起こし、1例は追跡不能となった。臨床試験以外で投与した6例中5例については転帰が報告されており、2例は夫がシルデナフィルの投与を受けていた女性の自然流産(女性はシルデナフィルを直接服用していない)、1例は人工中絶、1例は重度子宮内胎児発育遅延に対してシルデナフィルの適応外使用を行った女性の胎児死亡、残る1例は不妊症に対してシルデナフィルの適応外使用を行った女性の早産(健康児)であった。40例では、先天異常や胎児異常、先天性欠損、新生児合併症及び分娩障害は報告されていない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行が報告されている³⁹⁾。

<解説>

シルデナフィルはヒト母乳中への移行が報告されている³⁹⁾。したがって、授乳中の女性への本剤の投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。

注) バイアグラの国内で承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回シルデナフィルとして25 mg~50 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。高齢者(65歳以上)、肝障害のある患者及び重度の腎障害(Ccr<30 mL/min)のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25 mgを開始用量とすること。1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。」である。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量(成人)は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体重 8 kg 未満の幼児及び小児を対象とした臨床試験は実施していない。 [15.1.4、15.1.5 参照]

<解説>

低体重出生児、新生児、乳児又は体重 8 kg 未満の幼児及び小児に対する有効性・安全性は確立していないため設定した（「VIII-12 (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.4」の項参照）。

[参考]

先天性心臓病変に対する修復術後の肺高血圧症の小児を対象とした試験

外国人の先天性心臓病変の修復術後の肺高血圧症患児 17 例（0 歳から 17 歳、9 例が男児、8 例が女児）に対し、プラセボ、又はシルデナフィルの目標血漿中濃度 40、120、360 ng/mL に達するように、3 種類の静脈内投与を行った（低用量群、中用量群、高用量群）。各群の被験者は、5 分間以上の負荷投与の後に 24～72 時間の継続投与を受けた。17 例の内訳は、プラセボ群 5 例、低用量群 4 例、中用量群 4 例、高用量群 4 例であった。患児の多くは、生後 1 ヶ月を超え 2 歳までであった。本剤による副作用症例は認められなかった。なお、当初の目標症例数（252 例）の組み入れが非常に困難であったことから、本試験は早期に中止した。

（社内資料）

新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）あるいは低酸素性呼吸不全で

PPHN のリスクのある新生児を対象とした試験第 1 部（小規模な薬物動態試験）

外国人の新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）あるいは低酸素性呼吸不全で PPHN のリスクのある新生児 36 例（生後 72 時間以内かつ在胎期間 34 週以上で PPHN あるいは以下の疾患に関連する低酸素呼吸不全を有する新生児：突発性 PPHN、胎便吸引症候群、呼吸窮迫症候群、敗血症、肺炎）に対し、本剤を負荷用量にて 5 分間静注し、血漿中シルデナフィル濃度を目標値に到達させ、その後、維持用量にて一定速度で 48 時間～7 日間の継続投与を行った。

その結果、死亡例が 1 例認められた。死因は、基礎疾患である、胎便吸引、出生時仮死、緊張性気胸を伴う肺高血圧症の併発によると考えられた。

5 例に副作用が発現し、内訳は、低血圧 3 例、不安定血圧 1 例、動脈管開存症 1 例であった。不安定血圧の 1 例と低血圧の 1 例は、副作用により本剤の投与を中止した。

（社内資料）

注) 本剤の国内で承認された剤形は、錠剤、OD フィルム剤、シロップ用剤である。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は以下の通りである。

[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム]

成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児 体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

本剤のクリアランスが低下する。 [16.6.3 参照]

<解説>

本剤の C_{max} と AUC_{∞} の増加及びクリアランスが低下する例がみられていることから慎重な投与が必要である（「VII-10 (1) 高齢者における薬物動態」の項参照）。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。 [16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸薬及びNO 供与薬 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 [1.、2.2 参照]	降圧作用を増強することがある ^{52、53、83、84} 。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。
リトナビル含有製剤 (ノービア、カレトラ) ダルナビル含有製剤 (ブリジスタ、プレジコビックス) イトラコナゾール (イトリゾール) コビシスタット含有製剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス) [2.4、16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加した ⁵⁹ 。	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
sGC 刺激剤 リオシグアト (アデムパス) [2.5参照]	症候性低血圧を起こすことがある ⁶² 。	リオシグアト投与により細胞内 cGMP 濃度が増加し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の細胞内濃度が増大し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

1) 硝酸薬及び NO 供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）
 <解説>

「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項参照。

[参考]

①外国人健康成人におけるニトログリセリンとの相互作用⁵²⁾

外国人健康成人 12 例にシルデナフィル 25 mg 又はプラセボをクロスオーバー法にて 1 日 3 回 4 日間、及び 5 日目は単回経口投与した。4 日目のシルデナフィル又はプラセボ服薬 1 時間後にニトログリセリン (0.5 mg/mL) を静注 (2.5 μg/min から開始して 5 分間隔で用量を倍増する方法)、又は 5 日目に同様にニトログリセリン 500 μg を舌下投与した。静脈内投与では最大注入速度が 40 μg/min まで増加するかあるいは収縮期血圧が 25 mmHg 低下した時点で投与を中止し、舌下投与では、収縮期血圧が 25 mmHg 低下又は低血圧症状の出現した時点でニトログリセリン投与を中止 (錠剤を吐き出す) した。静脈内投与試験によると、シルデナフィル投与群ではプラセボ投与群に比較してニトログリセリン静注終了時間が有意に短縮し、累積注入量が有意に減少した。ニトログリセリン舌下の試験では、許容最大曝露時間 15 分間より前に舌下を中止したのは、シルデナフィル投与群 12 例中 11 例 (2~7 分後)、プラセボ投与群 12 例中 4 例 (3~4 分後) であった。ニトログリセリンが取り除かれるまでの経過時間 (中央値) は、シルデナフィル投与群 4.5 分であった。また、舌下投与の投与中止時間も有意に短縮した。したがって、ニトログリセリンを使用している患者に本剤を投与すべきではないと考えられた。

ニトログリセリンの血圧降下作用に及ぼすシルデナフィルの影響 (健康成人、外国人)

投与経路	併用投与	ニトログリセリン		シルデナフィルの血漿中濃度 (ng/mL)	
		投与中止時間 (min)	注入量 (μg)	投与前	投与後 1 時間
静脈内	シルデナフィル	9.00**	32.50**	26.0±16.0	157.7±81.69
	プラセボ	13.42	71.67		
舌下	シルデナフィル	4.50**	— ^{a)}	28.3±29.0	165.8±90.65
	プラセボ	— ^{a)}			

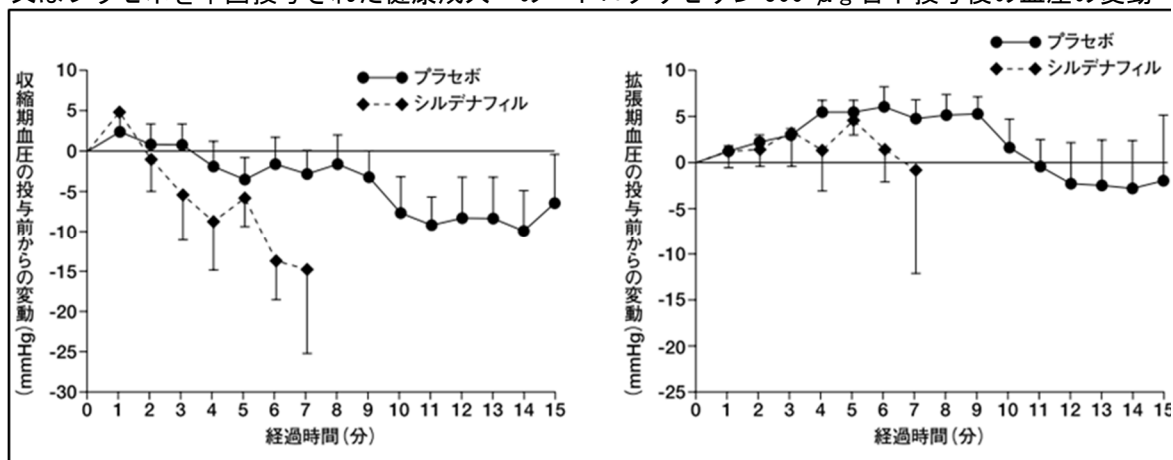
投与中止時間及び注入量は中央値、血漿中濃度は平均値±標準偏差、n=12

** : p<0.01、対数順位検定、プラセボ併用群との比較。

a) 投与中止せず

※中止例は、錠剤を吐き出した (ただし、許容最大曝露時間 15 分)。

シルデナフィル (25 mg) 又はプラセボを 1 日 3 回 4 日間投与し、5 日目にシルデナフィル 25 mg 又はプラセボを単回投与された健康成人へのニトログリセリン 500 μg 舌下投与後の血圧の変動



プラセボ投与群では 12 例中 8 例が 15 分間のニトログリセリンチャレンジを終了したのに対して、シルデナフィル投与群では 12 例中 0 例であった。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量(成人)は「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

②外国人狭心症患者におけるニトログリセリンとの相互作用^{53, 58, 83)}

ニトログリセリン舌下錠服用中の狭心症患者 16 例を対象に、シルデナフィル 50 mg 又はプラセボを単回投与し、1 時間後にニトログリセリン舌下錠 500 μg を舌下投与した。血圧、心拍数の変化を検討したところ、シルデナフィル併用群ではプラセボ群に比し血圧下降度（投与前からの最大変化）が有意に大きく、心拍数の増加も有意に大きいことが認められた。

ニトログリセリンの血圧降下作用に及ぼすシルデナフィルの影響（狭心症患者、外国人）

併用投与	姿勢	基準値からの最大変化		
		収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (bpm)
シルデナフィル プラセボ	坐位	-35.9±18.8**	-21.1±8.1**	+15.8±6.9*
	坐位	-26.0±13.9	-11.4±7.6	+10.2±4.0

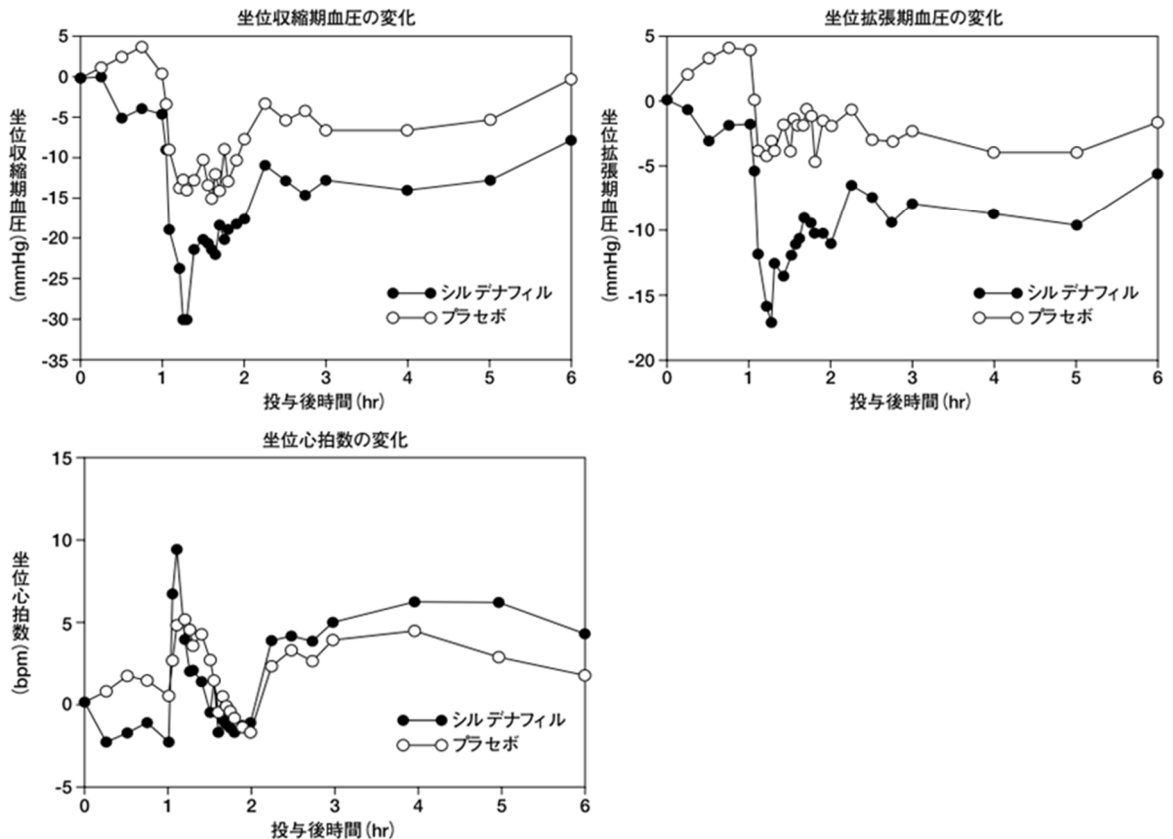
平均値±標準偏差、n=15

* : p<0.05、** : p<0.01、共分散分析、プラセボ併用群との比較。

また、シルデナフィルはニトログリセリンと併用すると相乗作用を示し、ニトログリセリン舌下による降圧作用の強度及び持続時間を増強した。

したがって、ニトログリセリンを使用している患者に本剤を投与すべきではないと考えられた。

ニトログリセリン舌下0.5 mgと
プラセボ又はシルデナフィル50 mgとの併用投与6時間後までの血圧及び心拍数の変動



注：シルデナフィル又はプラセボは0時間目、ニトログリセリンは1時間目に投与した。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

③外国人狭心症患者における一硝酸イソソルビドとの相互作用^{53, 58, 84)}

一硝酸イソソルビドを服用中の狭心症患者 18 例を対象に、一硝酸イソソルビド 20 mg 1 日 2 回 5~10 日間経口投与後、シルデナフィル 50 mg 又はプラセボを単回投与した。シルデナフィル投与群において投与後 6 時間までの坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧の最大下降度はプラセボ群に比し有意に大きいことが観察された。

シルデナフィルは、一硝酸イソソルビドと併用すると相乗作用を示し、一硝酸イソソルビド（経口）による降圧作用の強度及び持続時間を増強した。このことから、一硝酸イソソルビドを使用している患者に本剤を投与すべきではないと考えられた。

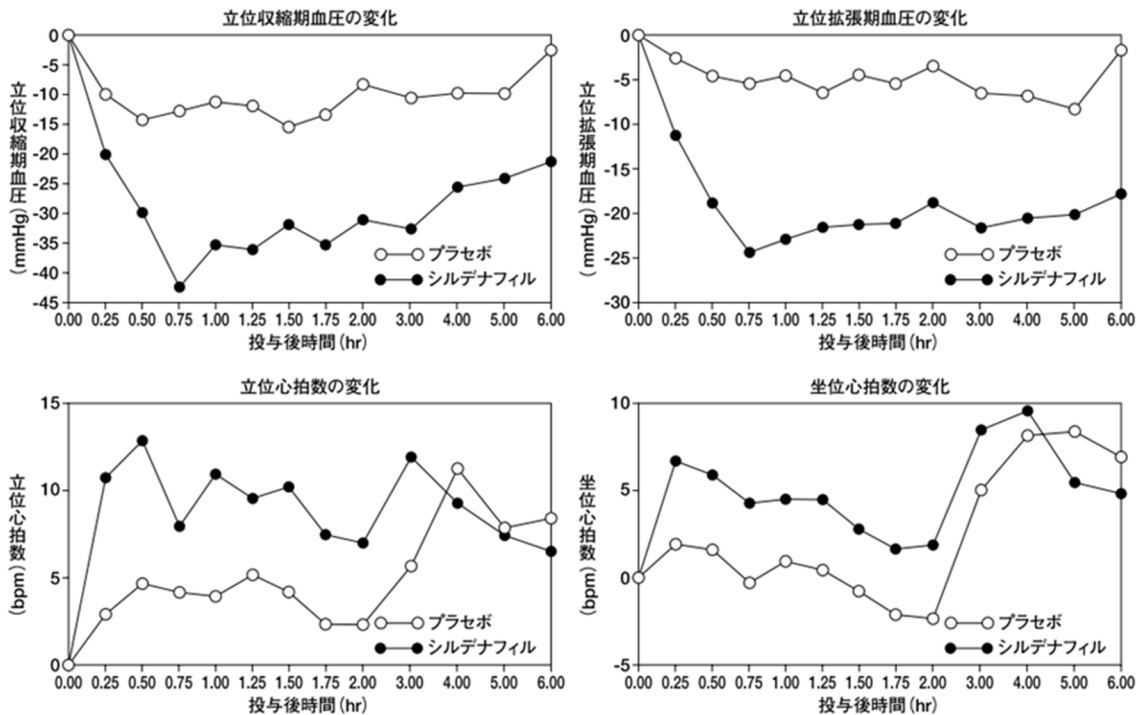
一硝酸イソソルビドの血圧降下作用に及ぼすシルデナフィルの影響（狭心症患者、外国人）

併用投与	姿勢	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (bpm)
シルデナフィル	坐位	-41.0±15.1**	-25.8±7.8****	+15.8±11.0
	立位	-51.4±24.8***	-31.1±12.0***	+18.1±12.4
プラセボ	坐位	-22.1±10.2	-12.7±7.7	+14.0±12.0
	立位	-24.7±11.3	-13.1±5.1	+17.5±11.8

平均値±標準偏差、n=16

** : p<0.01、*** : p<0.001、**** : p<0.0001、分散分析、プラセボ併用群との比較。

一硝酸イソソルビド 20 mg と
プラセボ又はシルデナフィル 50 mg との併用投与 6 時間後までの血圧及び心拍数の変動



注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

- 2) リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ）、ダルナビル含有製剤（プリジスタ、プレジコビックス）、イトラコナゾール（イトリゾール）、コビシタット含有製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）

<解説>

外国人健康成人 28 例におけるリトナビル及びシルデナフィルの併用時の薬物動態を検討するオープン無作為割付けプラセボ対照クロスオーバー試験を行った^{59,60}（シルデナフィルの投与7及び8日目は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバーにて実施）。

第1群の被験者には、第1日にシルデナフィル 100 mg を単回投与した。第2日の朝、リトナビル（300 mg、1日2回）の投与を開始し、第3日に 400 mg 1日2回、第4～8日には 500 mg 1日2回を投与した。第7日の朝、二重盲検クロスオーバー相を開始し、無作為にシルデナフィル 100 mg 又はシルデナフィルのプラセボを単回投与したのち、第8日の朝には、シルデナフィル又はプラセボのうち前日投与しなかった方を投与した。第2群の被験者にも第1群と同じ方法で投与したが、リトナビルの代わりにリトナビルのプラセボを投与した。

リトナビル（500 mg、1日2回）によって、シルデナフィルの C_{max} が 3.9 倍（290%）、 AUC_{∞} が 10.5 倍（950%）へと有意に増加した（ $p < 0.0001$ 、分散分析）。さらに、 T_{max} が 3.1 時間有意に延長し（ $p < 0.01$ 、分散分析）、消失速度定数（ k_{el} ）が 0.06 /hr 減少した結果、半減期は約 2 時間延長した。一方、シルデナフィル 100 mg 単回投与はリトナビルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

シルデナフィルの薬物動態パラメータ

併用投与	投与日	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	k_{el} (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
リトナビル	1日目	2.04	321	1419	0.183	3.78
	7又は8日目	5.57**	1063****	13278****	0.127***	5.45
プラセボ	1日目	2.25	325	1502	0.193	3.58
	7又は8日目	2.68	274	1342	0.198	3.51

T_{max} 、 k_{el} は算術平均値、 C_{max} 、 AUC_{∞} は幾何平均値、 $t_{1/2}$ は調和平均値、 $n=14$

** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、**** $p < 0.0001$ 。

C_{max} 、 AUC_{∞} ：各群の1日目に対する7又は8日目の比を変化率とし、各群の変化率を比較。

T_{max} 、 k_{el} 、 $t_{1/2}$ ：各群の1日目と7又は8日目の差を比較、分散分析、プラセボ併用群と比較して有意差有り。

外国第Ⅲ相試験^{1,2)}において、成人肺動脈性肺高血圧症患者 207 例にシルデナフィル 20 mg（69 例）、40 mg（67 例）、80 mg（71 例）を1日3回12週間経口投与したところ、80 mg 1日3回反復投与までの安全性が確認された。

また、80 mg 1日3回投与時のシルデナフィルの曝露量は 20 mg 1日3回投与時の約 5 倍であることが、外国第Ⅲ相試験におけるポピュレーション PK 解析の結果より示された。

ポピュレーション PK モデルから推定されたシルデナフィルの薬物動態パラメータ [外国第Ⅲ相試験]

1日3回 (TID) 12週間反復経口投与	評価 例数	12週目におけるパラメータの平均値±標準偏差			
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$C_{ss, av}$ (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)
シルデナフィル (20 mg)	69	106.7±55.6	1.0±0.42	59.6±35.0	28.2±21.6
シルデナフィル (40 mg)	66	205.5±101.2	1.1±0.44	116.3±61.4	56.0±37.7
シルデナフィル (80 mg)	71	503.5±224.3	0.9±0.34	291.0±150.1	145.9±98.6

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

したがって、併用によりシルデナフィルの曝露量を5倍超えて増加させる薬剤については注意喚起する必要があると考えられ、本剤ではリトナビル含有製剤との併用を禁忌とした。また、ダルナビルはCYP3A4阻害作用を有し、かつ必ずリトナビルと併用して使用する薬剤であり、本剤ではリトナビル含有製剤との併用を禁忌としていること、さらにダルナビル／リトナビルとシルデナフィルとの併用によりシルデナフィルの曝露量が増加することが報告されていることから⁶¹⁾、ダルナビル含有製剤との併用も禁忌とした。

イトラコナゾールとシルデナフィルとの相互作用について検討した臨床データはない。しかしながら、米国食品医薬品局（FDA）の薬物間相互作用に関するDraft Guidance^{注1)}において強力なCYP3A4阻害薬^{注2)}として挙げられている薬剤のうち、イトラコナゾールについては、低いKi値を有することから⁸⁵⁾、リトナビルと同様に本剤との併用を禁忌とした（「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.4」の項参照）。

CYP3A4 阻害薬の阻害定数 (Ki 値)⁸⁵⁾

薬剤名	Ki値 (μM)
リトナビル	0.017
イトラコナゾール	0.16

コビシスタット含有製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）との相互作用について検討した臨床データはない。しかしながら、コビシスタットはリトナビルと同様に強いCYP3A4阻害作用を有しており、CYP3A4によって代謝される本剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、本剤との併用を禁忌とした。

注1) Draft Guidance : Drug Interactions Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, February 2012.

注2) 強力なCYP3A4阻害薬：ミダゾラムのようなCYP3Aの基質との併用により、CYP3Aの基質のAUCを5倍以上増加させる又はクリアランスを80%以上低下させる薬剤。

注3) Ki値：阻害定数。数値が小さいほど薬剤と酵素の親和性が強い。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

3) sGC 刺激剤 リオシグアト（アデムパス）

<解説>

リオシグアトとの併用により、細胞内 cGMP 濃度が増大し、症候性低血圧を起こすことがある⁶²⁾。
また、リオシグアト（アデムパス）の添付文書（2017年8月改訂（第3版））において禁忌及び併用禁忌にシルデナフィルが記載されていること、CCDS との整合性に基づき、リオシグアトに関する注意喚起を設定した（「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.6」の項参照）。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

(2) 併用注意とその理由

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
CYP3A4 阻害薬 (エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、クラリスロマイシン等) [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、C _{max} はそれぞれ 2.6 倍及び 1.5 倍に増加し、AUC はそれぞれ 2.8 倍及び 1.6 倍に増加した ^{86、87} 。	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
CYP3A4 誘導薬 (デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等)	本剤の血漿中濃度が低下する。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
ボセンタン (トラクリア) [16.7.3参照]	(1) 血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2) 本剤の血漿中濃度が低下し、C _{max} 及び AUC がそれぞれ 0.45 倍及び 0.37 倍に減少した ⁸⁸ 。	(1) 両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2) ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある ^{52、89} 。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
α 遮断薬	ドキサゾシン等の α 遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある ⁹⁰ 。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前に α 遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
カルペリチド	降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミン K 拮抗薬 (ワルファリン) [9.1.9参照]	出血（鼻出血等）の危険性が高まる可能性がある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。
アミオダロン塩酸塩	アミオダロン塩酸塩による QTc 延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある ⁹¹ 。

1) CYP3A4 阻害薬（エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、クラリスロマイシン等）

<解説>

外国人の健康成人に対し、エリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回の反復投与時にシルデナフィル 100 mg を、またシメチジン 800 mg 1 日 1 回の反復投与時にシルデナフィル 50 mg を単回併用経口投与したとき、シルデナフィルの C_{max} 及び AUC は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.5~2.6 倍及び 1.6~3.1 倍に増加した^{59、86、87、92、93}。このことから、これらの薬剤との併用は、本剤の血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため、設定した。

アタザナビル、クラリスロマイシンとシルデナフィルとの相互作用は検討していない。しかしながら、米国食品医薬品局（FDA）の薬物間相互作用に関する Draft Guidance^{注1}において強力な CYP3A4 阻害薬^{注2}として挙げられている薬剤のうち、アタザナビル、クラリスロマイシンの 2 剤については、併用によりシルデナフィルの AUC を 5 倍以上増加させる可能性は否定できないことから、併用注意として設定した。

CYP3A4 阻害薬の阻害定数 (Ki 値)

薬剤名	Ki 値 (μ M)
アタザナビル*	2.35
クラリスロマイシン ⁹⁴⁾	57

*レイアタツ®カプセル 150 mg、200 mg 添付文書（公開概要）

注 1) Draft Guidance : Drug Interactions Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, February 2012.

注 2) 強力な CYP3A4 阻害薬 : ミダゾラムのような CYP3A の基質との併用により、CYP3A の基質の AUC を 5 倍以上増加させる又はクリアランスを 80% 以上低下させる薬剤。

注 3) Ki 値 : 阻害定数。数値が小さいほど薬剤と酵素の親和性が強い。

[参考]

エリスロマイシン^{86、92)}

外国人健康成人 24 例にエリスロマイシン 500 mg 又はプラセボを 2 日目から 6 日目まで 1 日 2 回 5 日間経口投与し、投与前（1 日目）と投与後（6 日目）にシルデナフィル 100 mg を単回経口投与し、シルデナフィルの薬物動態を検討した。その結果、シルデナフィルの C_{max} 及び AUC_{∞} は 1 日目に対する 6 日目の変化率をプラセボ併用群とエリスロマイシン併用群で比較するとそれぞれ 2.6 倍及び 2.8 倍に有意に増加した。

<シルデナフィルの薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響>

シルデナフィルの薬物動態パラメータ

併用投与	投与日	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	k_{e1} (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エリスロマイシン	1 日目	1.06	596.4	1903.6	0.200	3.47
	6 日目	0.79	1245.3***	4910.7***	0.171	4.06
プラセボ	1 日目	1.00	638.8	1893.1	0.213	3.26
	6 日目	1.17	512.3	1732.3	0.199	3.48

T_{max} 、 k_{e1} は算術平均値、 C_{max} 、 AUC_{∞} は幾何平均値、 $t_{1/2}$ は調和平均値、 $n=12$

*** : $p < 0.001$ 、各群の 1 日目に対する 6 日目の比を変化率とし、各群の変化率を比較、分散分析、プラセボ併用群と比較して有意差あり。

シルデナフィル主代謝物 (UK-103, 320) の薬物動態パラメータ

併用投与	投与日	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	k _{e1} (1/hr)	t _{1/2} (hr)
エリスロマイシン	1日目	1.13	270.3	904.8	0.164	4.22
	6日目	0.88	169.2	1099.1***	0.131*	5.30
プラセボ	1日目	0.92	276.7	867.0	0.177	3.91
	6日目	1.17	227.0	769.2	0.192	3.61

T_{max}、k_{e1}は算術平均値、C_{max}、AUC_∞は幾何平均値、t_{1/2}は調和平均値、n=12

* : p<0.05、*** : p<0.001、各群の1日目に対する6日目の比を変化率とし、各群の変化率を比較、分散分析、プラセボ併用群と比較して有意差有り。

シメチジン⁸⁷⁾

外国人健康成人 22 例にシメチジン 800 mg 又はプラセボを 3 日目から 6 日目まで 1 日 1 回 4 日間空腹時に経口投与、1 日目と 5 日目にシルデナフィル 50 mg を単回経口投与し、シルデナフィルの薬物動態を検討した。その結果、シルデナフィルの C_{max} 及び AUC_t は 1 日目に対する 5 日目の変化率をプラセボ併用群とシメチジン併用群で比較すると、それぞれ C_{max} は 1.54 倍に、及び AUC_t は 1.56 倍に有意に増加した。

(一部社内資料)

<シルデナフィルの薬物動態に及ぼすシメチジンの影響>

シルデナフィルの薬物動態パラメータ

併用投与	投与日	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・hr/mL)	k _{e1} (1/hr)	t _{1/2} (hr)
シメチジン	1日目	1.4	282.8	882.8	0.228	3.0
	5日目	0.9	382.6**	1240.9**	0.197	3.5
プラセボ	1日目	1.1	250.4	665.5	0.270	2.6
	5日目	1.1	219.8	598.2	0.267	2.6

T_{max}、k_{e1}は算術平均値、C_{max}、AUC_tは幾何平均値、t_{1/2}は調和平均値、評価例数 n=10

** : p<0.01、各群の1日目に対する5日目の比を変化率とし、各群の変化率を比較、分散分析、プラセボ併用群と比較して有意差あり。

シルデナフィル主代謝物 (UK-103, 320) の薬物動態パラメータ

併用投与	投与日	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・hr/mL)	k _{e1} (1/hr)	t _{1/2} (hr)
シメチジン	1日目	1.2	110.5	345.5	0.209	3.3
	5日目	1.1	115.2	407.3*	0.178	3.9
プラセボ	1日目	1.1	98.3	260.9	0.176*	3.9
	5日目	0.9	88.1	235.9	0.216	3.2

T_{max}、k_{e1}は算術平均値、C_{max}、AUC_tは幾何平均値、t_{1/2}は調和平均値、評価例数 n=10

* : p<0.05、各群の1日目に対する5日目の比を変化率とし、各群の変化率を比較、分散分析、プラセボ併用群と比較して有意差有り。

2) CYP3A4 誘導薬 (デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等)

<解説>

ボセンタン以外の CYP3A4 誘導薬と本剤との併用を検討した臨床データはないが、本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝されることから、CYP3A4 を誘導する薬剤との併用は本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがあることから併用注意に設定した。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

3) ボセンタン（トラクリア）

<解説>

- ① エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンは肺動脈性肺高血圧症の治療薬として国内及び外国で使用されている。ボセンタン及び本剤はそれぞれ血圧低下作用を有しており、両剤の薬理的な相加作用等が考えられるため、本剤との併用により血圧低下作用が増強するおそれがあることから併用注意に設定した。
- ② 本剤は主に肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、CYP2C9 もわずかに関与しており、ボセンタンは、CYP3A4 及び CYP2C9 を誘導することが知られている。
- 外国人の健康成人について、A 群) シルденаフィルとプラセボ併用投与群、B 群) プラセボとボセンタン併用投与群及び C 群) シルденаフィルとボセンタン併用投与群における薬物動態を検討した。シルденаフィル 80 mg 1 日 3 回及びボセンタン 125 mg 1 日 2 回を反復併用経口投与した時、シルденаフィルの C_{max} 及び AUC_{τ} は、単独投与時と比較してそれぞれ約 0.45 倍及び約 0.37 倍に減少した。また、ボセンタンの C_{max} 及び AUC_{∞} は、単独投与時と比較してそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.5 倍に増加した⁸⁸⁾。

シルденаフィルの薬物動態パラメータ：平均 (CV%)

薬物動態パラメータ	A 群 シルденаフィル+ボセンタンプラセボ				C 群 シルденаフィル+ボセンタン			
	n	6 日目	n	16 日目	n	6 日目	n	16 日目
	AUC_{τ} (ng·hr/mL) ^{a)}	17	1719.7 (30)	17	1846.5 (28.7)	16	1607.5 (45)	17
AUC_{∞} (ng·hr/mL) ^{a)}		NC	16	2211.1 (31.5)		NC	16	698.8 (38)
C_{max} (ng/mL) ^{a)}	17	580.3 (45)	17	585.2 (27.2)	17	611.0 (44)	17	274.9 (58)
$C_{ss, av}$ (ng/mL) ^{a)}	17	215.0 (30)	17	230.7 (28.8)	16	201.3 (45)	17	79.3 (35)
T_{max} (hr) ^{b)}	17	1.24 (70)	17	1.25 (72.1)	17	0.88 (68)	17	0.99 (50)
$t_{1/2}$ (hr) ^{b)}		NC	16	4.46 (28.2)		NC	16	4.29 (80)
k_{el} (/hr) ^{c)}		NC	16	0.16		NC	16	0.16

a) 幾何平均、b) 算術平均、c) 調和平均、NC：算出せず

ボセンタンの薬物動態パラメータ：平均 (CV%)

薬物動態パラメータ	B 群 ボセンタン+シルденаフィルプラセボ				C 群 シルденаフィル+ボセンタン			
	n	10 日目	n	16 日目	n	10 日目	n	16 日目
	AUC_{τ} (ng·hr/mL) ^{a)}	18	5203.5 (27)	17	4355.3 (22)	17	5337.2 (29)	17
C_{max} (ng/mL) ^{a)}	18	1111.3 (34)	17	912.0 (31)	17	1278.7 (37)	17	1546.8 (34)
$C_{ss, av}$ (ng/mL) ^{a)}	18	433.8 (26)	17	363.0 (22)	17	444.8 (29)	17	577.3 (32)
T_{max} (hr) ^{b)}	18	2.94 (32)	17	2.82 (31)	17	2.71 (31)	17	2.85 (38)

a) 幾何平均、b) 算術平均

また、成人肺動脈性肺高血圧症患者にシルденаフィル 20 mg 1 日 3 回とボセンタン 62.5～125 mg 1 日 2 回を併用投与した時、ポピュレーション PK 解析から得られたボセンタン併用投与時のシルденаフィルの $C_{ss, av}$ は、シルденаフィル単独投与時と比較して 0.27 倍に減少した。一方、シルденаフィル 20 mg 1 日 3 回との併用投与時のボセンタンの $C_{ss, av}$ は、ボセンタン単独投与時と比較して 1.2 倍に増加した⁹⁵⁾。

ボセンタンによるシルденаフィルの血漿中濃度の低下は、ボセンタンにより CYP3A4 が誘導されたことによるものと考えられる。シルденаフィルによるボセンタンの血漿中濃度の増加は、ボセンタンの初回通過効果が抑制されたことによるものと考えられる。したがって、ボセンタンとの併用により本剤の代謝が促進される可能性があることから併用注意に設定した。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルденаフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

4) 降圧薬

<解説>

アムロジピン 5~10 mg を常時服用している外国人の本態性高血圧症患者 16 例にアムロジピンを空腹時投与し、その 2 時間後にシルデナフィル 100 mg 又はプラセボを投与した。本剤もしくはプラセボ投与後の薬物動態及び血行動態に及ぼす影響を検討したところ、薬物動態パラメータには影響は認められなかったが、仰臥位及び立位における収縮期及び拡張期血圧の低下は本剤併用群でプラセボ群に比べ有意に大きいことが報告されている^{52, 89)}。

したがって、アムロジピン等の降圧剤との併用により降圧作用を増強するおそれがあることから記載した。

<アムロジピンの血圧降下作用に及ぼすシルデナフィルの影響>

血圧及び心拍数の最大変化 (本態性高血圧症患者、外国人)

併用投与	姿勢	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (bpm)
シルデナフィル	仰臥位	-17.0±9.7**	-7.9±5.2***	+1.2±4.7*
	立位	-20.1±13.3**	-11.6±11.2*	+3.7±6.8***
プラセボ	仰臥位	-8.7±5.4	-2.1±5.4	-0.7±5.1
	立位	-9.6±7.7	-3.0±4.6	-3.7±4.1

平均値±標準偏差、n=16

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001、分散分析、プラセボ併用群との比較。

5) α遮断薬

<解説>

良性前立腺肥大症治療のためドキサゾシンの投与^{注1)}を受けている外国人症例を対象に 3 試験⁹⁰⁾を実施した。

3 試験中 2 試験では、ドキサゾシン 4 又は 8 mg を 1 日 1 回 2 週間以上反復経口投与し、その後シルデナフィル 25、50 mg 又はプラセボを単回経口投与した。その後もドキサゾシン (4 又は 8 mg) の投与を継続し、7 日間以上経過後にシルデナフィルを 25、50 mg 又はプラセボを経口投与した。残りの 1 つの試験では、ドキサゾシン 4 又は 8 mg を 1 日 1 回 2 週間以上反復経口投与後、シルデナフィル 50 mg を非盲検にて単回併用投与した (先の 2 試験のうち、シルデナフィル 50 mg 投与で実施した試験を完了し、有害事象として意味のある血行動態の変化が認められなかった症例では、この初回投与を省略した)。その後ドキサゾシン 4 又は 8 mg 投与を 7 日間以上継続した後、シルデナフィル 100 mg 又はプラセボを単回経口投与した。さらに、ドキサゾシン 4 又は 8 mg 投与を 7 日間以上継続後、シルデナフィル 100 mg 又はプラセボを単回経口投与した。

3 試験の結果から、ドキサゾシンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ (AUC₈、C_{max} 及び T_{max}) には影響は認められなかったが、血圧及び脈拍数は、シルデナフィル 25、50 及び 100 mg とドキサゾシンの併用投与の結果、プラセボ併用投与群と比較して臥位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧は低下し、脈拍数が増加した。

なお、シルデナフィル 100 mg 及びドキサゾシン 4 mg を投与した 35 分後、1 例に体位性低血圧が発現し、ドキサゾシン投与が中止された。この有害事象は重篤であり、ドキサゾシンとの相互作用が原因であると推定された。

また、シルデナフィル 50 mg 及びドキサゾシン 4 mg を同時に投与した患者 2 例で頭のふらつきやめまいを伴う血圧の低下が認められた。

ほとんどの症例においてシルデナフィルとドキサゾシンの同時投与は忍容性が良好であることが示唆されたが、感受性が高い少数の患者においてめまい等の自覚症状を伴う血圧の低下が認められた。したがって、併用により血圧低下を伴うめまいや起立性低血圧をおこすおそれがあることから併用注意に設定した。

注 1) ドキサゾシンは本邦において前立腺肥大症治療の適応を有していない。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量 (成人) は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

シルデナフィルとドキサゾシンを併用投与したときのドキサゾシンの薬物動態パラメータ

シルデナフィル 投与量 (n 数)	パラメータ	シルデナフィル+ ドキサゾシン	プラセボ+ ドキサゾシン	比 (%) 又は差 ^{c)}	比 (%) 又は 差の 90%信頼区間 (下限 - 上限)
25 mg (17)	AUC ₈ ^{a)} (ng・hr/mL)	263.90	260.06	101	95 - 108
	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	41.71	40.77	102	96 - 109
	T _{max} ^{b)} (hr)	1.80	2.93	-1.12	-1.76 - -0.49
50 mg (17)	AUC ₈ ^{a)} (ng・hr/mL)	294.68	261.82	113	106 - 119.5
	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	44.95	40.3	112	105.9 - 117.4
	T _{max} ^{b)} (hr)	3.00	3.00	0.00	-0.58 - 0.58
100 mg (20)	AUC ₈ ^{a)} (ng・hr/mL)	290.66	275.93	105	101.5 - 109.3
	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	45.41	43.59	104	100.4 - 108.1
	T _{max} ^{b)} (hr)	2.78	2.88	-0.10	-0.442 - 0.240

a) 調整済み幾何平均、b) 調整済み算術平均、c) AUC₈及びC_{max}においては調整済み平均値の比として、T_{max}においては調整済み平均値の差として算出

シルデナフィルとドキサゾシンを併用投与したときの血圧及び脈拍数の変化

シルデナフィル投与量 (n 数)	姿勢	パラメータ	シルデナフィル + ドキサゾシン ^{a)}	プラセボ+ ドキサゾシン ^{a)}	差 ^{b)}	差の 95%信頼区間 (下限 - 上限)	P 値
25 mg (17)	臥位	sBP (mmHg)	-19.91	-12.50	-7.41	-15.74 - 0.92	0.0774
		dBP (mmHg)	-10.64	-3.79	-6.85	-11.90 - -1.80	0.0112
		脈拍数 (bpm)	5.11	1.41	3.70	0.11 - 7.30	0.0440
	立位	sBP (mmHg)	-21.68	-15.70	-5.97	-12.76 - 0.82	0.0804
		dBP (mmHg)	-11.49	-5.89	-5.59	-10.29 - -0.89	0.0229
		脈拍数 (bpm)	9.51	3.04	6.47	4.13 - 8.80	<0.0001
50 mg (18)	臥位	sBP (mmHg)	-13.86	-4.54	-9.32	-13.10 - -5.54	<0.0001
		dBP (mmHg)	-8.00	-3.06	-4.94	-7.89 - -2.00	0.0026
		脈拍数 (bpm)	7.38	1.86	5.51	1.66 - 9.37	0.0079
	立位	sBP (mmHg)	-20.25	-8.86	-11.39	-15.90 - -6.87	<0.0001
		dBP (mmHg)	-8.33	-4.06	-4.28	-6.38 - -2.17	0.0005
		脈拍数 (bpm)	7.78	0.76	7.01	2.55 - 11.48	<0.0042
100 mg (20)	臥位	sBP (mmHg)	-17.94	-10.09	-7.85	-11.14 - -4.56	<0.0001
		dBP (mmHg)	-8.29	-3.96	-4.33	-6.63 - -2.03	0.0009
		脈拍数 (bpm)	8.43	3.14	5.29	2.67 - 7.91	0.0005
	立位	sBP (mmHg)	-21.91	-17.65	-4.26	-10.32 - 1.81	0.1577
		dBP (mmHg)	-9.42	-4.89	-4.53	-7.64 - -1.42	0.0067
		脈拍数 (bpm)	13.13	6.92	6.21	3.11 - 9.31	0.0005

sBP：収縮期血圧、dBP：拡張期血圧、a) 調整済み算術平均、b) 調整済み算術平均値の差として算出

6) カルペリチド

<解説>

本剤とカルペリチドとの相互作用に関する臨床及び基礎試験データはない。

cGMPを増加させることにより血管拡張作用や利尿作用等を示すカルペリチドと、PDE5を選択的に阻害してcGMPの分解を抑制することにより血管拡張作用を示すシルデナフィルとの併用により、両剤の血管拡張作用による降圧作用が増強されるおそれがあるため設定した。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量(成人)は、「通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

7) ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）

<解説>

鼻甲介の組織がPDE5を豊富に含むこと、鼻の粘膜血管拡張、分泌及び粘液線毛クリアランスにNOが関与していること⁸²⁾から、PDE5阻害薬は、微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させる可能性がある。そのため、もともと鼻出血の危険因子（酸素療法、抗凝固療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常）を保有している肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に、PDE5阻害薬を投与するなどして鼻甲介への血流を増加させると、更に鼻出血のリスクが高まるおそれがある。

成人PAH患者を対象とした外国第Ⅲ相試験で認められた出血事象として、鼻出血が最も多く認められ、鼻出血の発現率は、プラセボ群（1.4%）に比べシルデナフィル群（6.8%）で高い結果であった。結合組織疾患に伴うPAH患者（シルデナフィル12.9%、プラセボ0%）では原発性肺高血圧症（PPH）患者（シルデナフィル3.0%、プラセボ2.4%）と比較して鼻出血が多く認められた。シルデナフィル群における鼻出血の発現率は、経口ビタミンK拮抗薬〔ワルファリン、アセノクマロール（国内未発売）等〕併用例（8.8%）の方が非併用例（1.7%）よりも高い結果であった。成人PAH患者を対象としたエポプロステノール併用投与試験において出血事象として多く報告された事象は、鼻出血（プラセボ併用群7例、シルデナフィル併用群12例）、INR増加（プラセボ併用群4例、シルデナフィル併用群7例）であり、シルデナフィル併用群で鼻出血が認められた12例中9例では、ワルファリンが併用されていた。

したがって、PAH患者において本剤とビタミンK拮抗薬であるワルファリンを併用することにより、鼻出血等の出血の危険性が高くなるおそれがあるため設定した（「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.9」の項参照）。

8) アミオダロン塩酸塩

<解説>

他のホスホジエステラーゼ5阻害薬（類薬）の臨床試験において軽度のQT間隔延長作用が認められたことから、強いQT間隔延長作用を有するアミオダロン塩酸塩（経口剤）の併用に関しては「2. 禁忌」及び「10.1併用禁忌」の項において注意喚起を行ってきたが、令和2年3月、一般社団法人日本循環器学会及び特定非営利活動法人日本小児循環器学会より、臨床上、アミオダロンの併用が必要になる場合があることから、本剤及びアミオダロンの併用禁忌の見直しを求める要望書が、厚生労働省に提出されたことを受け、令和2年度第10回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて審議がなされた。その結果、アミオダロンとの併用について、米国及びEUの関連する診療ガイドライン、本剤の特定使用成績調査及びその他の国内及び外国症例、米国、EU、オーストラリア及びカナダの添付文書等の調査結果からは、本剤によるQT間隔延長リスクを完全に否定できないものの臨床上明らかなリスクは確認されておらず、一方で医療上の必要性が認められていることから、併用投与によるベネフィットがリスクを上回ると考えられたため、「2. 禁忌」及び「10.1併用禁忌」の項からアミオダロンに関する記載を削除し、「10.2併用注意」の項にアミオダロンを追記することとした。

令和2年度第10回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料1-1
(<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000718931.pdf>)

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量(成人)は、「通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。」である。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛 (30.6%)、めまい	錯感覚	片頭痛、感覚鈍麻、失神
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり	血管障害
胃腸障害	消化不良、腹痛、悪心、下痢	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛、顎痛	頸部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻漏、気管支炎、上気道感染
眼障害		色視症 (青視症、黄視症など)、霧視、結膜充血、眼充血、視覚障害、白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、不整脈、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液及びリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT 増加、AST 増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

<解説>

頻度表については、成人及び小児 PAH 患者を対象とした臨床試験を合算した。

成人：

国内臨床試験 1 試験及び外国で実施された臨床試験 3 試験の結果を合算した。外国試験 3 試験における本剤の投与量は、20 mg 1 日 3 回、40 mg 1 日 3 回、80 mg 1 日 3 回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は 20 mg 1 日 3 回である）。

小児：

国内臨床試験 1 試験及び国際共同試験 2 試験の結果を合算した。国際共同試験 2 試験における本剤の投与量は、10 mg 1 日 3 回、20 mg 1 日 3 回、40 mg 1 日 3 回、80 mg 1 日 3 回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は体重 20 kg 超の小児には、20 mg を 1 日 3 回、体重 20 kg 以下の小児には、10 mg を 1 日 3 回である）。

詳細な情報については、<項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧>参照。

<項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧>

副作用発現状況一覧表（錠承認時）（成人：国内臨床試験）

安全性評価対象例数	44 例
副作用発現例数	25 例
副作用発現率	56.8%

分類	副作用	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害	おくび	1	2.3
	下痢	2	4.5
	歯周病	1	2.3
	腹痛	1	2.3
	便失禁	1	2.3
感染症、寄生虫症	C型肝炎	1	2.3
眼障害	網膜出血	1	2.3
	網膜変性	1	2.3
筋骨格系及び結合組織障害	顎痛	1	2.3
	関節痛	1	2.3
	筋痛	1	2.3
	重感	1	2.3
血管障害	ほてり	1	2.3
	潮紅	8	18.2
	低血圧	1	2.3
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	3	6.8
耳及び迷路障害	耳鳴	1	2.3
心臓障害	動悸	1	2.3
神経系障害	めまい	2	4.5
	頭痛	10	22.7
腎及び尿路障害	尿失禁	1	2.3
全身障害及び投与局所様態	胸痛	1	2.3
	浮腫	1	2.3
代謝及び栄養障害	食欲不振	1	2.3
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1	2.3
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	1	2.3
臨床検査	Al-P 増加	1	2.3
	BNP 増加	1	2.3
	ALT (GPT) 増加	1	2.3
	AST (GOT) 増加	1	2.3

国内製造販売後臨床試験より集計

副作用発現状況一覧表（錠承認時）（成人：外国臨床試験）

安全性評価対象例数	408 例
副作用発現例数	303 例
副作用発現率	74.3%

分類	副作用	発現例数	発現率 (%)	分類	副作用	発現例数	発現率 (%)	
胃腸障害	びらん性胃炎	1	0.2	眼障害	結膜出血	1	0.2	
	びらん性十二指腸炎	1	0.2		光視症	7	1.7	
	レッチング	1	0.2		光輪視	4	1	
	悪心	43	10.5		視覚の明るさ	6	1.5	
	胃炎	9	2.2		視覚障害	16	3.9	
	胃酸過多	3	0.7		視神経障害	1	0.2	
	胃障害	1	0.2		視力低下	1	0.2	
	胃食道逆流性疾患	9	2.2		硝子体混濁	1	0.2	
	下痢	42	10.3		硝子体浮遊物	1	0.2	
	過敏性腸症候群	1	0.2		上強膜炎	1	0.2	
	逆流性食道炎	2	0.5		色視症	26	6.4	
	結腸ポリープ	1	0.2		閃輝暗点	1	0.2	
	口腔内潰瘍	3	0.7		点状角膜炎	1	0.2	
	口内乾燥	2	0.5		白内障	9	2.2	
	歯肉出血	1	0.2		複視	4	1	
	痔核	1	0.2		霧視	26	6.4	
	消化不良	55	13.5		網膜血管障害	1	0.2	
	食道炎	1	0.2		網膜出血	5	1.2	
	舌痛	1	0.2		網膜色素上皮症	1	0.2	
	排便回数増加	1	0.2		網膜色素沈着	1	0.2	
	腹水	1	0.2		流涙増加	3	0.7	
	腹痛	40	9.8		瞼板腺炎	1	0.2	
	腹部不快感	4	1		羞明	8	2	
腹部膨満	3	0.7	筋骨格系及び結合組織障害	顎痛	8	2		
便秘	4	1		関節硬直	1	0.2		
嘔吐	20	4.9		関節腫脹	1	0.2		
感染症及び寄生虫症	感染性結膜炎	2		0.5	関節痛	14	3.4	
	気管支炎	1		0.2	筋骨格硬直	2	0.5	
	歯膿瘍	1		0.2	筋骨格痛	2	0.5	
	上気道感染	1		0.2	筋痛	28	6.9	
肝胆道系障害	肝腫大	1		0.2	筋痙縮	15	3.7	
眼障害	黄斑変性	1		0.2	頸部痛	6	1.5	
	角膜炎	1		0.2	骨痛	1	0.2	
	角膜沈着物	1	0.2	四肢痛	28	6.9		
	乾性角結膜炎	1	0.2	腫脹	1	0.2		
	眼の異物感	1	0.2	重感	1	0.2		
	眼の炎症	1	0.2	背部痛	15	3.7		
	眼圧迫感	2	0.5	血液及びリンパ系障害	貧血	2	0.5	
	眼乾燥	1	0.2		血管障害	ほてり	7	1.7
	眼球浮腫	1	0.2	起立性低血圧		1	0.2	
	眼刺激	2	0.5	血管拡張		1	0.2	
	眼充血	15	3.7	血腫		1	0.2	
	眼出血	3	0.7	高血圧		1	0.2	
	眼痛	4	1	潮紅		54	13.2	
	眼部腫脹	2	0.5	低血圧		19	4.7	
	眼部不快感	6	1.5	動脈瘤		1	0.2	
	眼瞼癢痒症	1	0.2	呼吸器、胸部及び縦隔障害		咽喉刺激感	1	0.2
	眼瞼出血	1	0.2			咽喉頭疼痛	4	1
	眼瞼痛	1	0.2		咽頭不快感	1	0.2	
	屈折障害	4	1		咳嗽	10	2.5	
	結膜炎	2	0.5		呼吸困難	8	2	
結膜充血	9	2.2	上気道分泌増加		1	0.2		

副作用発現状況一覧表（錠承認時）（成人：外国臨床試験）（続き）

分類	副作用	発現例数	発現率 (%)	分類	副作用	発現例数	発現率 (%)	
呼吸器、胸部及び縦隔障害	息詰まり感	1	0.2	全身障害及び投与局所様態	悪寒	2	0.5	
	低酸素症	1	0.2		圧迫感	1	0.2	
	発声障害	1	0.2		温度変化不耐症	2	0.5	
	鼻咽頭炎	4	1		顔面浮腫	3	0.7	
	鼻出血	7	1.7		胸痛	6	1.5	
	鼻閉	13	3.2		胸部不快感	4	1	
鼻漏	1	0.2	倦怠感		4	1		
耳及び迷路障害	耳鳴	3	0.7		口渇	1	0.2	
傷害、中毒及び処置合併症	ジゴキシン中毒	1	0.2		硬結	1	0.2	
	関節捻挫	1	0.2		全身健康状態低下	1	0.2	
	挫傷	2	0.5		熱感	4	1	
	歯痛	1	0.2		発熱	3	0.7	
	窒息	1	0.2		疲労	10	2.5	
心臓障害	心室機能不全	1	0.2		浮腫	13	3.2	
	心粗動	2	0.5		無力症	5	1.2	
	動悸	5	1.2		予想外の治療反応	1	0.2	
	洞性徐脈	1	0.2		冷感	1	0.2	
	頻脈	2	0.5		嗜眠	1	0.2	
	頻脈性不整脈	1	0.2		疼痛	6	1.5	
	不整脈	1	0.2		高カリウム血症	1	0.2	
神経系障害	てんかん	1	0.2		代謝及び栄養障害	高コレステロール血症	1	0.2
	めまい	37	9.1		食欲不振	4	1	
	暗点	1	0.2		水分過負荷	1	0.2	
	下肢静止不能症候群	1	0.2		体液貯留	1	0.2	
	感覚鈍麻	4	1		多毛症	1	0.2	
	顔面部神経痛	1	0.2		皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡	1	0.2
	傾眠	1	0.2		そう痒症	13	3.2	
	錯感覚	7	1.7		血管浮腫	1	0.2	
	視野欠損	4	1		紅斑	6	1.5	
	失神	4	1		多汗症	5	1.2	
	灼熱感	2	0.5		脱毛症	1	0.2	
	振戦	3	0.7		爪破損	1	0.2	
	神経根炎	1	0.2		発汗障害	1	0.2	
	神経痛	1	0.2		発疹	9	2.2	
	前兆	2	0.5	皮膚出血	1	0.2		
	頭痛	166	40.7	免疫系障害	過敏症	1	0.2	
	半盲	1	0.2	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	子宮平滑筋腫	1	0.2	
	片頭痛	6	1.5	臨床検査	ALP 増加	2	0.5	
	味覚異常	2	0.5		ALT (GPT) 増加	3	0.7	
	生殖系及び乳房障害	子宮痛	1		0.2	AST (GOT) 増加	3	0.7
精巣腫瘍		1	0.2		BUN 増加	1	0.2	
乳腺症		1	0.2		INR 増加	2	0.5	
乳頭痛		1	0.2		ヘモグロビン減少	4	1	
陰腫脹		1	0.2		リンパ球数減少	4	1	
陰出血		1	0.2		眼圧上昇	1	0.2	
陰障害		1	0.2		凝固時間異常	1	0.2	
陰分泌物	1	0.2	甲状腺機能検査異常		1	0.2		
精神障害	失見当識	1	0.2		視野検査異常	1	0.2	
	神経過敏	2	0.5		体重減少	4	1	
	睡眠障害	2	0.5		体重増加	1	0.2	
	不安	2	0.5		肺動脈楔入圧上昇	1	0.2	
不眠症	4	1	全身障害及び投与局所様態		拍出量増加	1	0.2	
先天性、家族性及び遺伝性障害	色覚異常	3			0.7			

外国で実施された3試験より集計

[第Ⅲ相試験 (A1481140 試験)、長期継続試験 (A1481142 試験)、エポプロステノール併用投与試験 (A1481141 試験)]

副作用発現状況一覧表^{注)} (特定使用成績調査) (成人: 全例調査)

時 期	特定使用成績調査
調査症例数	3304
副作用等の発現症例数	448
副作用等の発現件数	638
副作用等の発現症例率 (%)	13.56

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 (%)
感染症および寄生虫症	5 (0.15)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.03)
感染	1 (0.03)
肺炎	2 (0.06)
RS ウイルス細気管支炎	1 (0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.03)
形質細胞性白血病	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	22 (0.67)
貧血	14 (0.42)
播種性血管内凝固	1 (0.03)
鉄欠乏性貧血	1 (0.03)
汎血球減少症	1 (0.03)
脾臓梗塞	1 (0.03)
血小板減少症	3 (0.09)
貪食細胞性組織球症	1 (0.03)
免疫系障害	1 (0.03)
薬物過敏症	1 (0.03)
代謝および栄養障害	15 (0.45)
耐糖能障害	1 (0.03)
高尿酸血症	6 (0.18)
低カリウム血症	2 (0.06)
低ナトリウム血症	1 (0.03)
食欲減退	5 (0.15)
精神障害	2 (0.06)
不安	1 (0.03)
落ち着きのなさ	1 (0.03)
神経系障害	138 (4.18)
灼熱感	1 (0.03)
脳出血	3 (0.09)
脳梗塞	1 (0.03)
浮動性めまい	22 (0.67)
体位性めまい	5 (0.15)
味覚異常	1 (0.03)
頭痛	109 (3.30)
感覚鈍麻	1 (0.03)
意識消失	1 (0.03)
傾眠	2 (0.06)
失神	3 (0.09)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 (%)
眼障害	27 (0.82)
眼の異常感	2 (0.06)
色視症	1 (0.03)
眼瞼紅斑	1 (0.03)
眼痛	1 (0.03)
眼瞼浮腫	2 (0.06)
眼充血	1 (0.03)
羞明	3 (0.09)
光視症	1 (0.03)
網膜出血	1 (0.03)
閃輝暗点	1 (0.03)
霧視	5 (0.15)
視力障害	7 (0.21)
眼の異物感	1 (0.03)
結膜充血	1 (0.03)
眼部不快感	2 (0.06)
耳および迷路障害	8 (0.24)
感音性難聴	1 (0.03)
耳鳴	4 (0.12)
回転性めまい	1 (0.03)
耳不快感	2 (0.06)
心臓障害	42 (1.27)
心房細動	1 (0.03)
第一度房室ブロック	1 (0.03)
心不全	6 (0.18)
動悸	24 (0.73)
心嚢液貯留	1 (0.03)
右室不全	3 (0.09)
洞性頻脈	2 (0.06)
上室性頻脈	2 (0.06)
頻脈	1 (0.03)
心室性頻脈	1 (0.03)
徐脈性不整脈	1 (0.03)
血管障害	62 (1.88)
潮紅	21 (0.64)
高血圧	2 (0.06)
低血圧	26 (0.79)
起立性低血圧	2 (0.06)
出血	1 (0.03)
ほてり	10 (0.30)

副作用発現状況一覧表^{注)} (特定使用成績調査) (成人: 全例調査) (続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (1.24)
気管支拡張症	1 (0.03)
咳嗽	2 (0.06)
呼吸困難	5 (0.15)
鼻出血	7 (0.21)
喀血	6 (0.18)
低酸素症	3 (0.09)
特発性肺線維症	1 (0.03)
間質性肺疾患	2 (0.06)
胸水	1 (0.03)
誤嚥性肺炎	2 (0.06)
気胸	1 (0.03)
肺胞出血	2 (0.06)
肺出血	2 (0.06)
肺高血圧症	4 (0.12)
肺水腫	1 (0.03)
肺血栓症	1 (0.03)
呼吸不全	2 (0.06)
咽喉刺激感	1 (0.03)
胃腸障害	61 (1.85)
腹部不快感	5 (0.15)
腹部膨満	3 (0.09)
腹痛	2 (0.06)
腹水	1 (0.03)
慢性胃炎	1 (0.03)
便秘	1 (0.03)
下痢	27 (0.82)
消化不良	1 (0.03)
胃食道逆流性疾患	6 (0.18)
胃腸出血	2 (0.06)
痔核	1 (0.03)
メレナ	1 (0.03)
悪心	14 (0.42)
食道静脈瘤出血	1 (0.03)
口内炎	1 (0.03)
嘔吐	2 (0.06)
痔出血	1 (0.03)
肝胆道系障害	25 (0.76)
肝機能異常	19 (0.58)
肝細胞損傷	1 (0.03)
肝障害	5 (0.15)
皮膚および皮下組織障害	17 (0.51)
脱毛症	1 (0.03)
湿疹	3 (0.09)
紅斑	1 (0.03)
多形紅斑	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 (%)
皮下出血	1 (0.03)
多汗症	2 (0.06)
そう痒症	4 (0.12)
発疹	5 (0.15)
蕁麻疹	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	13 (0.39)
背部痛	2 (0.06)
側腹部痛	1 (0.03)
筋肉痛	5 (0.15)
四肢痛	1 (0.03)
顎関節症候群	1 (0.03)
筋骨格硬直	2 (0.06)
筋骨格不快感	1 (0.03)
腎および尿路障害	7 (0.21)
血尿	1 (0.03)
腎機能障害	4 (0.12)
強皮症腎クリーゼ	1 (0.03)
慢性腎臓病	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	5 (0.15)
月経過多	2 (0.06)
不正子宮出血	1 (0.03)
陰茎痛	1 (0.03)
自発陰茎勃起	2 (0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (1.51)
胸部不快感	4 (0.12)
死亡	12 (0.36)
薬物相互作用	4 (0.12)
顔面浮腫	1 (0.03)
異常感	2 (0.06)
熱感	1 (0.03)
食物との相互作用	1 (0.03)
全身性浮腫	1 (0.03)
高熱	1 (0.03)
倦怠感	11 (0.33)
多臓器不全	1 (0.03)
浮腫	5 (0.15)
末梢性浮腫	4 (0.12)
発熱	1 (0.03)
突然死	1 (0.03)
全身健康状態低下	1 (0.03)
炎症	1 (0.03)
疾患進行	1 (0.03)
臨床検査	54 (1.63)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.06)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.06)

副作用発現状況一覧表^{注)} (特定使用成績調査) (成人: 全例調査) (続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 (%)	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 (%)
血中ビリルビン増加	2 (0.06)	体重増加	1 (0.03)
血中クレアチニン増加	1 (0.03)	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.03)
血圧低下	22 (0.67)	頸動脈脈拍増加	1 (0.03)
血圧上昇	2 (0.06)	尿量減少	1 (0.03)
血中尿酸増加	1 (0.03)	肝酵素上昇	1 (0.03)
心電図異常	1 (0.03)	PO ₂ 異常	1 (0.03)
心電図 QT 延長	1 (0.03)	傷害、中毒および処置合併症	3 (0.09)
好酸球数増加	1 (0.03)	転倒	1 (0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (0.24)	皮下血腫	1 (0.03)
ヘモグロビン減少	3 (0.09)	硬膜下血腫	1 (0.03)
血小板数減少	6 (0.18)	外科および内科処置	1 (0.03)
プロトロンビン時間延長	1 (0.03)	体循環肺動脈シャント	1 (0.03)

(MedDRA/J18.0 の PT で集計)

注) 長期使用例に関する調査を特定使用成績調査として実施している。

副作用発現状況一覧表 (小児: 国内臨床試験)

安全性評価対象例数	6 例
副作用発現例数	3 例
副作用発現率	50%

分類	副作用	発現例数	発現率 (%) [※]
眼障害	霧視	1	16.7
	一過性視力低下	1	16.7
一般・全身障害及び投与部位の状態	異常感	1	16.7
臨床検査	尿中血陽性	1	16.7
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛	1	16.7
神経系障害	頭痛	2	33.3
生殖系及び乳房障害	勃起増強	1	33.3
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	2	33.3
血管障害	潮紅	1	16.7

※性別に依存して発現する副作用は、男児又は女児の被験者の総数を分母として算出

副作用発現状況一覧表

[小児：国際共同臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験、国際共同長期継続試験）]

	低用量→ 低用量群	中用量→ 中用量群	高用量→ 高用量群	プラセボ※→ 低用量群	プラセボ※→ 中用量群	プラセボ※→ 高用量群
安全性評価対象例数	42例	55例	77例	13例	19例	23例
副作用発現例数	20例	24例	41例	9例	9例	11例
副作用発現率	47.6%	43.6%	53.2%	69.2%	47.4%	47.8%

副作用	低用量→ 低用量群 例数 (%)	中用量→ 中用量群 例数 (%)	高用量→ 高用量群 例数 (%)	プラセボ※→ 低用量群 例数 (%)	プラセボ※→ 中用量群 例数 (%)	プラセボ※→ 高用量群 例数 (%)
血液及びリンパ系障害	2 (4.8)	0	1 (1.3)	0	0	0
貧血	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0
血小板減少症	1 (2.4)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (1.8)	3 (3.9)	0	1 (5.3)	0
心不全	0	1 (1.8)	0	0	0	0
チアノーゼ	0	0	2 (2.6)	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (5.3)	0
心室性不整脈	0	0	1 (1.3)	0	0	0
耳及び迷路障害	1 (2.4)	1 (1.8)	4 (5.2)	0	1 (5.3)	0
両耳難聴	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (1.3)	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (5.3)	0
耳鳴	0	0	2 (2.6)	0	0	0
回転性めまい	1 (2.4)	0	0	0	0	0
眼障害	8 (19.0)	6 (10.9)	10 (13.0)	1 (7.7)	4 (21.1)	5 (21.7)
白内障	1 (2.4)	0	0	0	0	0
緑視症	0	1 (1.8)	0	0	0	0
色視症	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)
結膜充血	1 (2.4)	2 (3.6)	2 (2.6)	1 (7.7)	1 (5.3)	3 (13.0)
複視	1 (2.4)	0	0	0	0	0
上強膜充血	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)
眼変性障害	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0
眼の障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0
眼痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0
涙腺肥大	0	0	1 (1.3)	0	0	0
眼充血	2 (4.8)	0	0	0	0	0
眼血管障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0
視神経乳頭充血	0	0	0	0	0	1 (4.3)
羞明	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0
光視症	0	0	1 (1.3)	0	0	0
網膜動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (4.3)
網膜血管障害	0	2 (3.6)	4 (5.2)	0	2 (10.5)	1 (4.3)
霧視	0	1 (1.8)	0	0	1 (5.3)	0
視力低下	0	0	0	0	0	1 (4.3)
視力障害	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0
胃腸障害	6 (14.3)	7 (12.7)	19 (24.7)	4 (30.8)	2 (10.5)	3 (13.0)
腹痛	0	1 (1.8)	6 (7.8)	2 (15.4)	0	1 (4.3)
下腹部痛	0	0	2 (2.6)	0	0	0
上腹部痛	0	0	4 (5.2)	1 (7.7)	0	0
下痢	0	0	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0
口内乾燥	0	0	1 (1.3)	0	0	0
消化不良	1 (2.4)	3 (5.5)	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0
腸炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (2.4)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)
舌痛	0	0	0	0	1 (5.3)	0
悪心	1 (2.4)	2 (3.6)	6 (7.8)	0	0	1 (4.3)

※国際共同第Ⅲ相試験におけるプラセボ投与期の副作用を含む

【国際共同第Ⅲ相試験】プラセボ群又はシルデナフィルの投与期間：16週間

【国際共同長期継続試験（国際共同第Ⅲ相試験の延長試験）】第Ⅲ相試験開始から長期継続試験を通じたシルデナフィルの投与期間（中央値）：約4.7年

副作用発現状況一覧表（続き）

[小児：国際共同臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験、国際共同長期継続試験）]

副作用	低用量→ 低用量群 例数 (%)	中用量→ 中用量群 例数 (%)	高用量→ 高用量群 例数 (%)	プラセボ※→ 低用量群 例数 (%)	プラセボ※→ 中用量群 例数 (%)	プラセボ※→ 高用量群 例数 (%)
嘔吐	4 (9.5)	3 (5.5)	8 (10.4)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	4 (9.5)	3 (5.5)	5 (6.5)	2 (15.4)	1 (5.3)	2 (8.7)
無力症	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (4.3)
胸痛	1 (2.4)	1 (1.8)	3 (3.9)	1 (7.7)	0	0
悪寒	0	0	1 (1.3)	0	0	0
疲労	1 (2.4)	0	0	0	1 (5.3)	0
冷感	0	0	1 (1.3)	0	0	0
歩行障害	0	0	0	1 (7.7)	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (4.3)
発熱	1 (2.4)	2 (3.6)	2 (2.6)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (4.3)
結膜炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0
毛包炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)
傷害、中毒及び処置合併症	0	0	1 (1.3)	0	0	0
挫傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0
臨床検査	5 (11.9)	4 (7.3)	6 (7.8)	1 (7.7)	2 (10.5)	2 (8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.6)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0
血圧低下	1 (2.4)	0	0	1 (7.7)	0	0
拡張期血圧低下	2 (4.8)	2 (3.6)	2 (2.6)	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)
収縮期血圧低下	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)
心雑音	0	1 (1.8)	0	0	0	0
心拍数減少	1 (2.4)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (2.4)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (1.3)	0	0	0
血小板機能検査値異常	0	0	1 (1.3)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (5.3)	0
体重減少	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0
代謝及び栄養障害	1 (2.4)	0	2 (2.6)	1 (7.7)	0	1 (4.3)
食欲減退	1 (2.4)	0	2 (2.6)	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	1 (7.7)	0	0
体重増加不良	0	0	0	0	0	1 (4.3)
筋骨格系及び結合組織障害	4 (9.5)	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0
関節痛	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0
背部痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0
四肢痛	2 (4.8)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0
神経系障害	8 (19.0)	10 (18.2)	14 (18.2)	5 (38.5)	2 (10.5)	3 (13.0)
浮動性めまい	1 (2.4)	2 (3.6)	2 (2.6)	0	0	1 (4.3)
頭痛	7 (16.7)	8 (14.5)	11 (14.3)	5 (38.5)	2 (10.5)	3 (13.0)
嗜眠	0	0	1 (1.3)	0	0	0
精神運動亢進	0	1 (1.8)	0	0	0	0
痙攣発作	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0
傾眠	0	0	2 (2.6)	0	0	1 (4.3)
精神障害	1 (2.4)	3 (5.5)	0	2 (15.4)	1 (5.3)	0
攻撃性	0	1 (1.8)	0	0	0	0
遺尿	0	1 (1.8)	0	0	0	0
不眠症	1 (2.4)	0	0	0	0	0
易刺激性	0	1 (1.8)	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	1 (7.7)	0	0
中期不眠症	0	1 (1.8)	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (5.3)	0
パーソナリティ障害	0	0	0	1 (7.7)	0	0

※国際共同第Ⅲ相試験におけるプラセボ投与期の副作用を含む

【国際共同第Ⅲ相試験】プラセボ群又はシルデナフィルの投与期間：16週間

【国際共同長期継続試験（国際共同第Ⅲ相試験の延長試験）】第Ⅲ相試験開始から長期継続試験を通じたシルデナフィルの投与期間（中央値）：約4.7年

副作用発現状況一覧表（続き）

[小児：国際共同臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験、国際共同長期継続試験）]

副作用	低用量→ 低用量群 例数 (%)	中用量→ 中用量群 例数 (%)	高用量→ 高用量群 例数 (%)	プラセボ※→ 低用量群 例数 (%)	プラセボ※→ 中用量群 例数 (%)	プラセボ※→ 高用量群 例数 (%)
腎及び尿路障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0
排尿困難	0	1 (1.8)	0	0	0	0
生殖系及び乳房障害	1 (2.4)	4 (7.3)	5 (6.5)	1 (7.7)	0	1 (4.3)
無月経	0	0	1 (2.0)	0	0	0
子宮内膜症	0	0	1 (2.0)	0	0	0
勃起増強	0	2 (8.3)	2 (7.7)	0	0	0
性器紅斑	0	0	1 (1.3)	0	0	0
月経過多	1 (4.0)	0	0	0	0	0
勃起時疼痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0
持続勃起症	0	0	1 (3.8)	0	0	0
自発陰茎勃起	0	3 (12.5)	1 (3.8)	0	0	1 (12.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4 (9.5)	3 (5.5)	10 (13.0)	3 (23.1)	1 (5.3)	0
咳嗽	1 (2.4)	1 (1.8)	4 (5.2)	0	0	0
呼吸困難	0	1 (1.8)	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0
鼻出血	3 (7.1)	0	5 (6.5)	0	1 (5.3)	0
低酸素症	0	0	1 (1.3)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	2 (15.4)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0
肺高血圧症	0	1 (1.8)	0	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (1.3)	0	0	0
上気道性喘鳴	0	0	1 (1.3)	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (5.3)	0
上気道咳症候群	0	0	1 (1.3)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	1 (2.4)	4 (7.3)	6 (7.8)	1 (7.7)	0	0
ざ瘡	0	0	1 (1.3)	0	0	0
脱毛症	0	1 (1.8)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0
湿疹	0	0	1 (1.3)	0	0	0
紅斑	0	0	1 (1.3)	0	0	0
そう痒症	0	1 (1.8)	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (7.7)	0	0
皮膚変色	0	1 (1.8)	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (2.4)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.3)	0	0	0
血管障害	2 (4.8)	2 (3.6)	1 (1.3)	0	2 (10.5)	3 (13.0)
血管障害	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0
潮紅	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	2 (10.5)	1 (4.3)
低血圧	0	0	0	0	0	1 (4.3)
血管拡張	0	0	0	0	0	1 (4.3)

※国際共同第Ⅲ相試験におけるプラセボ投与期の副作用を含む

【国際共同第Ⅲ相試験】プラセボ群又はシルденаフィルの投与期間：16週間

【国際共同長期継続試験（国際共同第Ⅲ相試験の延長試験）】第Ⅲ相試験開始から長期継続試験を通したシルденаフィルの投与期間（中央値）：約4.7年

注）性別に依存して発現する副作用は、各用量群の男児又は女児の被験者の総数を分母として算出

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康被験者に 800 mg まで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200 mg 投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

<解説>

外国臨床試験において、健康成人にシルデナフィルを 800 mg まで単回投与したとき、副作用の種類は低用量の場合と同様であったが、発現率と重症度の増加が認められた。

男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル（バイアグラ錠）100 mg 及び 200 mg の固定用量を用いた外国臨床試験において、勃起の改善はそれぞれ 76% 及び 82% と同程度であったのに対し、副作用は 200 mg 投与で増加することが認められた。

過量投与の際は、特異的な治療はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は *in vitro* 試験において 96.2~96.5% であり⁴⁰⁾、尿中排泄率は 144 時間までで累積 12.3% [健康成人男子（外国人）] と低いため³⁴⁾、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

注) バイアグラの国内で承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回シルデナフィルとして 25 mg~50 mg を性行為の約 1 時間前に経口投与する。高齢者（65 歳以上）、肝障害のある患者及び重度の腎障害（ $C_{cr} < 30 \text{ mL/min}$ ）のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25 mg を開始用量とすること。1 日の投与は 1 回とし、投与間隔は 24 時間以上とすること。」である。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量（成人）は、「通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈レバチオ錠〉

14.1.1 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。

〈レバチオODフィルム〉

14.1.2 アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導すること。

14.1.3 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.1.4 ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.2.1 調製方法

本剤の容器に水 60 mL を加えて振り混ぜた後、さらに水 30 mL を加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1 瓶について 90 mL の水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして 10 mg/mL の溶液 112 mL となる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。

14.2.2 投与時

調製後のシロップ剤を約 10 秒間振とう後、正確に 1 回量を量りとること。

14.2.3 保存時

調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から 30 日以内に使用し、残液及び容器は廃棄すること。

<解説>

〈レバチオ錠〉

PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に基づき設定した。

〈レバチオODフィルム〉

レバチオODフィルムに対する注意を臨床試験（生物学的同等性試験）における服用方法、試験結果に基づき設定した。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

レバチオ懸濁用ドライシロップに対する調製方法、投与時、保存時の注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。

<解説>

国内及び外国における市販後の自発報告として、男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル（バイアグラ錠）において心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作等が報告されている。これらの自発報告からは、発生率の算出や因果関係の推定はできない。

[参考]

男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル（バイアグラ）市販後の使用上の死亡例と心血管系の有害事象の報告としてFDAのレポート

米国における上市後男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル使用中の死亡例
FDA 医薬品審査・調査センター、ホームページ（1998年11月24日付）⁵⁴⁾の要約
Summary of Reports of Death in Viagra Users Received from Marketing(late March)through
mid-November 1998

1998年3月末のバイアグラ（男性勃起不全治療薬として使用されるシルデナフィル）上市後98年11月中旬までに、600万を超える処方箋（約5,000万錠相当）が調剤されているが、バイアグラが処方された後に死亡したとFDAに報告された米国の患者数は130例である。

この他にFDAには、外国の患者55例、情報源等が不明確な報告35例、バイアグラの使用が不明確な22例が報告されている。130例の死亡の原因は、殺人もしくは溺死によるもの2例、脳卒中によるもの3例、心血管系の有害事象によるもの77例、（うち心筋梗塞又はその疑い41例、心停止27例、心疾患の症候を有していたもの6例、冠動脈疾患3例）、記載なし又は不明48例とされている。また16例がニトログリセリン又はその他の硝酸薬を服用していたと報告している。また、殺人・溺死を除いた128例中44例（34%）がバイアグラ服用後4～5時間以内（性交中又は性交直後の27例を含む）に死亡又は死に至る症状が発現し、この他6例はバイアグラ服用当日に、8例が翌日に、5例が2日目に、4例が3～7日後に死亡又は致死的症状を出現した。服用から死亡又は症状の出現までの時間に関する記載のないもの、もしくは不明なものは、61例（48%）と報告されている。

殺人・溺死を除いた128例中90例（70%）は心血管系ないしは脳血管系の病気のリスクを少なくとも1つないし、それ以上持っていた（高血圧症、高脂血症、喫煙、糖尿病、肥満、心疾患の既往）。この他にも3例は、心疾患ないしはリスクファクターをもっていないにも関わらず、死亡後の解剖にて重症の冠動脈疾患の存在が確認された。心疾患の既往・リスクファクターが無いと報告された12例のうち10例の死亡時間は、不明ないしは少なくとも服用2日目以降であった。この他に2例（60歳、70歳）においてリスクファクターが無く、性活動もなかったが、バイアグラ服用後しばらくして死亡したとの報告があった。

新たにFDAから死亡事故に関する情報がアップデートされたが、それは米国のFreedom of Information Requestによるものであり、FDAに寄せられる問い合わせに答えるためにホームページが使用されてきた。したがってホームページに載せたことはバイアグラの安全性に関してFDAが解釈を変えたことを示すものではない。また、この報告を読むに際して、次の点にも配慮する必要がある。

1. 米国男性における心臓に起因する突然死の割合
2. 突然死に関するリスクファクターの保有率が、バイアグラ服用後の死亡者において高かった点
3. 性行為による心血管系、脳血管系等へのリスク
4. 今まで処方されたバイアグラの量、患者数とこれらの死亡数との相対評価
5. 実際に起こった有害事象数よりは、報告された症例数は少ない点
6. 報告された症例に関する情報の質
7. バイアグラを服用してから有害事象が起こるまでの時間
8. 薬理作用から説明できる有害事象であるか否か

15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬に関する市販後調査では、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子 [年齢 (50歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等] を有していた。

外国において、NAIONを発現した45歳以上の男性 (肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く) を対象として実施された自己対照研究では、PDE5阻害薬の投与から半減期 ($t_{1/2}$) の5倍の期間内 (シルденаフィルの場合約1日以内に相当) は、NAION発現リスクが約2倍になることが報告されている⁹⁶⁾。 [8.3参照]

<解説>

2005年7月8日、米国において、男性勃起不全治療薬として使用されたシルденаフィル (バイアグラ錠) を含むPDE5阻害薬に関する市販後調査において、市販後に非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) に起因する視力の喪失が報告された⁹⁷⁾ことを踏まえ、当該薬剤の米国添付文書を改訂した。米国食品医薬品局 (FDA) の調査によると、2005年5月18日現在、バイアグラ服用による虚血性視神経症 (ION) は38例報告され、このうちNAIONと診断された症例は21例であった。視力の低下/喪失等の症状があったのは38例中31例で、このうち22例はその症状が継続しており、38例中19例が、バイアグラ服用後36時間以内に発現している。また、38例中29例にNAIONの危険因子 [年齢 (50歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙、等] の既往歴があった。この措置を受け、国内においても医療関係者に対して注意喚起を行う目的で、勃起不全治療薬として使用されたシルденаフィル (バイアグラ) の添付文書にNAION情報の追記を行った。また、レバチオの添付文書にも同様の注意喚起をすることとした。

男性勃起不全とNAIONでは、陥凹乳頭比低値 (密集した視神経乳頭「crowded disk」)、年齢50歳以上、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、高脂血症及び喫煙などのリスクファクターが共通しており、男性勃起不全患者集団においてはNAIONの発症は予期されるものであることが示唆される。

2015年、外国で実施された45歳以上のNAION発現男性症例 [肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の患者は含まない] を対象とした研究において、PDE5阻害薬投与からその薬剤の半減期の5倍までの期間内でのNAION発現のリスクが約2倍になることが報告された⁹⁶⁾。よって、当該研究の結果を追記した。

本剤投与と NAION 発症に関する機序的な関連は立証されていない。

一方、成人及び小児 PAH 患者等を対象とした国内外の 14 の臨床試験では虚血性視神経症 (PT) 及び NAION (下層語: LLT) を発現した症例は認められていないものの、成人及び小児 PAH 患者を対象とした国内外のプラセボ対照試験 (成人: 外国第Ⅲ相試験^{1, 2)}、エポプロステノール併用投与試験^{16, 17)}、小児: 国際共同第Ⅲ相試験^{7, 8)}において、NAION を示唆する可能性のある視覚に関連する事象*が報告されており、発現率はプラセボ群と比較して本剤群で高く認められた。国内の製造販売後において NAION は報告されておらず、国内第Ⅲ相試験^{5, 6)}では NAION を示唆する可能性のある視覚関連事象は認められていないが、NAION は片目又は両目に影響を及ぼし、発現時には視力低下又は視力喪失を伴う可能性があることから、注意喚起することとした。

日本国内において、PAH 及び男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルによる NAION と診断された症例はないが (2017 年 8 月現在)、本剤服用後に急激な視力低下、視力喪失等があらわれた場合には、本剤の服用を中止して眼科専門医の診断を受けるよう、本剤処方前に患者に指導すること。

*NAION を示唆する可能性のある視覚関連事象の PT :

黒内障、一過性黒内障、失明、一過性失明、片側失明、虚血性視神経症、視神経障害、視神経梗塞、視神経症、網膜動脈塞栓症、網膜動脈閉塞、網膜動脈血栓症、網膜梗塞、網膜虚血、網膜血管閉塞、網膜血管血栓症、網膜静脈閉塞、網膜静脈血栓症、突然視力消失、視力低下、視野欠損

成人及び小児 PAH 患者等を対象とした
国内外の 14 試験における NAION を示唆する可能性のある視覚関連事象の発現率

MedDRA基本語	成人		小児	
	本剤群 (N=341)	プラセボ群 (N=201)	本剤群 (N=174)	プラセボ群 (N=60)
NAIONを示唆する可能性のある 視覚関連事象の総数	7 (2.1)	2 (1.0)	4 (2.3)	1 (1.7)
視力低下	3 (0.88)	0	4 (2.30)	1 (1.67)
視野欠損	4 (1.17)	1 (0.50)	—	—

n (%)

[参考]

非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION)

虚血性視神経症 (ION: Ischemic Optic Neuropathy) は、視神経における急激な循環障害により発症し、比較的高齢者の片眼に突発する視神経障害の重要な原因のひとつとされている⁹⁸⁾。その発症に関連する因子には多くのものがあげられているが、側頭動脈炎が基礎疾患とされる動脈炎性虚血性視神経症 (Arteritic ION: AION) と、側頭動脈炎によらない非動脈炎性虚血性視神経症 (Non-Arteritic ION: NAION) に区別されている。また、NAION のリスクファクターは「陥凹乳頭比低値 (密集した視神経乳頭「crowded disk」)」、「50 歳以上」、「糖尿病」、「高血圧」、「冠動脈疾患」、「高脂血症」及び「喫煙」等、多くの男性勃起不全のリスクファクターと共通している。

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含む PDE5 阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。 [8.4 参照]

<解説>

男性勃起不全治療薬として使用されたシルденаフィル（バイアグラ錠）投与後に突発性感音性難聴が報告された⁶³⁾。この症例は、40代男性でシルденаフィル服用5日目に右耳の、その2日後には左耳の耳鳴り感を自覚している。その感覚は次第に激しくなったが、シルденаフィル服用を継続した。その後聴力が低下し、服用開始から15日目に両耳の聴力喪失が起こった。プレドニゾロン1 mg/kg/dayの1ヵ月投与、入院治療を行ったが、聴力は回復しなかった。

米国食品医薬品局（FDA）が調査した結果^{64~66)}、薬剤との因果関係は明らかではないが、本剤を含むPDE5阻害薬使用による突発性難聴（耳鳴りやめまいを伴うこともある）が市販後に29例報告されていたこと、及びPDE5阻害薬の臨床試験においても少数例の報告があったことを踏まえ、PDE5阻害薬の米国添付文書を改訂した（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項参照）。

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。 [9.7 参照]

<解説>

呼吸不全及び動脈管開存症を有する超早産児（妊娠期間30週未満）2例に対して、シルденаフィルを適応外使用した時に肺出血が発現したという公表論文が、欧州医薬品庁（EMA）による通常的安全性シグナル検出で確認された。その後、EMAファーマコビジランス・リスクアセスメント委員会（以下、PRAC）の要請に応じて、ファイザー社は非臨床データ、公表文献、本剤が投与された小児患者における肺出血に関する臨床試験及び製造販売後の安全性データの包括的な安全性評価を行った。PRACの最終勧告（2015年5月）⁹⁹⁾において、EMA PRACはファイザー社が提出したデータを審査した結果、ファイザー社の結論に同意し、本剤と小児患者における肺出血との因果関係を確立するためには、現時点でエビデンスが不十分であると判断した。

また、小児患者における肺出血は、ファイザー社が実施した国内外の小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験5試験で2例及び国内の製造販売後の使用経験（特定使用成績調査）で1例報告されている。

（一部社内資料）

成人及び小児 PAH 患者等を対象とした国内外の 14 試験における肺出血に関連する事象の発現率

MedDRA基本語	成人 (N=893)	小児 (N=281)
肺出血関連事象の総数	139 (15.6)	37 (13.2)
鼻出血	106 (11.87)	26 (9.25)
喀血	38 (4.26)	9 (3.20)
出血	9 (1.01)	1 (0.36)
肺出血	0	2 (0.71)

n (%)

* 肺出血関連事象の PT：鼻出血、喀血、出血、血胸、肺出血及び肺血鉄症

レバチオ添付文書	バイアグラ添付文書
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。	—
理由	
呼吸不全及び動脈管開存症を有する超早産児（妊娠期間 30 週未満）2 例に対して、シルデナフィルを適応外使用した時に肺出血が発現したという公表論文に基づき設定した注意喚起であることから、薬剤の投与対象を鑑み、レバチオの添付文書のみに記載した。	

15.1.5 小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。 [9.7、17.1.5 参照]

<解説>

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同長期継続試験^{9, 10)}の結果に基づき設定した。国際共同第Ⅲ相試験（先行試験）で本剤又はプラセボが投与された 234 例のうち 220 例が国際共同長期継続試験に参加した。先行試験でプラセボが投与された患者は、先行試験と同一の用量規定に従い、本剤の低用量、中用量又は高用量のいずれかに割り付けられた。先行試験及び長期継続試験 [投与期間：先行試験開始時から約 4.7 年（中央値）] を通して、42 例で死亡が認められた。独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35 例 [低用量群 5/55 例（9%）、中用量群 10/74 例（14%）、高用量群 20/100 例（20%）] に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量（体重 20 kg 超の患者には 20 mg 1 日 3 回、体重 20 kg 以下の患者には 10 mg 1 日 3 回）まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された（「V-5（4）2）【小児】国際共同第Ⅲ相試験（A1481131 試験）からの長期継続試験（A1481156 試験、外国人データ）」の項参照）。

レバチオ添付文書	バイアグラ添付文書
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.5 小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。	—
理由	
小児 PAH 患者を対象に実施した長期投与試験の結果に基づき設定した注意喚起であることから、薬剤の投与対象を鑑み、レバチオの添付文書のみに記載した。	

15.1.6 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。

<解説>

本剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル（バイアグラ錠）及びバルデナフィルを投与された患者、外国において肺動脈性肺高血圧症治療薬として使用されたシルデナフィル（レバチオ錠）を投与された患者において、痙攣発作の発現が報告されている^{100, 101)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの経口1ヵ月毒性試験では45及び200 mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験(6ヵ月、12ヵ月)の最高用量50 mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

<解説>

ラットでの亜急性毒性試験、及びビーグル犬での慢性毒性試験において、動脈炎等の所見が認められたことから、本剤との関連について記載した。

15.2.2 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

<解説>

雄性及び雌性の有色ラットに、¹⁴C-シルデナフィルを単回静脈内投与(4 mg/kg)した時の全身オートラジオグラムより、組織内放射能濃度を測定した³⁵⁾。その結果、投与後24時間では、網膜のみに高濃度の放射能が認められ、シルデナフィル又はその代謝物がメラニン親和性を有することが示唆された。

したがって、本剤を長期的に投与する場合には、必要に応じて眼科的検査を行うなど、注意して投与すること(「VIII-6(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.4」の項参照)。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

シルデナフィルクエン酸塩の一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌを用いて検討した。

1) 中枢神経系に対する作用（ラット、マウス）⁴⁶⁾

ラットに 100～500 mg/kg を経口投与したところ、耳・鼻・四肢の紅潮が、また、100 mg/kg 以上で体温下降、300 mg/kg で条件回避反応の抑制が見られた。500 mg/kg で雌のラットにおいて 4 例中 2 例が死亡し、生存例では立毛を伴う運動失調がみられた。しかし、マウスに 300 mg/kg まで経口投与しても、自発運動量、ヘキソバルビタール睡眠、電撃・ストリキニーネ・ペンテトラゾール痙攣、酢酸ライシリング、協調運動及び懸垂能に影響は認められなかった。

中枢系の性行動刺激作用については、ラットを用いてシルデナフィルが性中枢の興奮作用を有しているかどうかを、中枢性に陰茎勃起を誘発することが報告されている 1- (3-クロロフェニル) ピペラジン (m-CPP) と比較検討した。雄性ラットは性中枢の興奮により陰茎舐め行動などの性行動を示すことから、シルデナフィル群は経口投与 15 分後から、m-CPP 群は皮下投与直後から陰茎舐め行動を 1 時間観察した。

m-CPP では 0.25 mg/kg 皮下投与により陰茎舐め行動の発現までの時間の短縮と発現頻度の増加が認められたが、シルデナフィルでは 10、30 mg/kg 経口投与で有意な変化を示さなかった。このことから、シルデナフィルは m-CPP 様の中枢性行動刺激作用を有していないものと考えられる。

(一部社内資料)

	対照	シルデナフィル (mg/kg)		対照	m-CPP
	生理食塩液	10	30	(生理食塩液)	(mg/kg)
発現潜時 (分)	30±5	31±5	19±6	20±5	6.0±1*
発現頻度 (回)	1.5±0.3	1.7±0.3	2.5±0.5	2.6±0.7	6.0±0.9**

平均値±標準誤差、n=9～10

* : p<0.05、** : p<0.01 vs 対照、対応のない t-検定

2) 呼吸・循環器系に対する作用（イヌ、ラット、モルモット、*in vitro*）⁴⁶⁾

覚醒イヌに経口投与したところ、0.3 mg/kg 以上で左室拡張終期圧、1 mg/kg 以上で全身血管抵抗が、いずれも軽度低下傾向を示したが、血圧及び心電図に変化は認められなかった。

麻酔イヌに静脈内投与したところ、0.3 mg/kg 以上で起立性血圧低下 (Tilt 反応) の軽度増大及びノルエピネフリンによる昇圧反応の軽度抑制、1 mg/kg 以上でイソプロテレノールによる降圧反応の抑制、3 mg/kg でセロトニンによる昇圧反応の抑制がみられた。

覚醒ラットに 3 mg/kg を静脈内投与したところ、動脈血中酸素分圧、二酸化炭素分圧及び pH に対して影響は認められなかった。

また、モルモット摘出右心房では 10^{-5} g/mL 以上で収縮力の増強及び拍動数の減少がみられたが、イヌ摘出心室筋の経壁電気刺激による収縮には 4.7×10^{-6} g/mL までは影響は認められなかった。

(一部社内資料)

3) 自律神経系に対する作用 (マウス、ラット、ネコ) ⁴⁶⁾

マウスに経口投与したところ、300 mg/kg で瞳孔の散大、またラットに十二指腸内投与したところ、10 mg/kg 以上で胃酸分泌の抑制、100 mg/kg 以上で胆汁分泌の増加がみられた。しかし、300 mg/kg の経口投与でもマウスの小腸輸送能に対して影響はなく、また、3 mg/kg の静脈内投与でもネコの瞬膜収縮に対して影響は認められなかった。

(一部社内資料)

4) 摘出平滑筋に対する作用 (モルモット、イヌ、ラット、ウサギ、*in vitro*) ⁴⁶⁾

シルデナフィルは 10^{-6} ~ 3×10^{-5} g/mL の濃度で、モルモット摘出回腸・気管・輸精管・大動脈及びイヌ摘出下部食道括約筋の各種刺激薬による収縮、ラット摘出食道の経壁電気刺激による収縮並びにラット摘出子宮及びウサギ摘出回腸の自動運動をそれぞれ抑制した。

(一部社内資料)

5) 体性神経系に対する作用 (ネコ) ⁴⁶⁾

シルデナフィルは、0.3~3 mg/kg の静脈内投与で、ネコ坐骨神経の電気刺激による腓腹筋収縮に対して影響を及ぼさなかった。

6) 水及び電解質代謝に対する作用 (ラット) ⁴⁶⁾

シルデナフィルは、1~10 mg/kg の経口投与で、ラット尿量及び尿中電解質排泄を抑制したが、用量依存性は認められなかった。

7) 血液系に対する作用 (ラット、ウサギ) ⁴⁶⁾

ラットに静脈内投与したところ、0.3 mg/kg で出血時間を延長させる傾向を示したが凝固時間には影響を及ぼさなかった。また、300 mg/kg の経口投与でラットの血糖値に対して作用はみられず、 4.7×10^{-7} g/mL でウサギ血小板のアデノシン二リン酸(ADP)・コラーゲン・血小板活性化因子(PAF)による凝集反応に対する影響は認められなかった。

(一部社内資料)

8) ヒト血小板凝集能に対する作用 (*in vitro*) ¹⁰²⁾

健康成人の多血小板血漿を用いて、ADP の血小板凝集反応に対するシルデナフィル単独又はシルデナフィルとニトロプルシドナトリウム併用による影響を比較した。

ADP によるヒト血小板凝集反応に、シルデナフィル (1.0 μ mol/L) は単独では影響を与えなかったが、ニトロプルシドナトリウムの血小板凝集阻害作用の IC₅₀ を有意に低下させた。

ADP によるヒト血小板凝集反応に対するシルデナフィルの影響

処置	ADP 誘発性血小板凝集 μ mol/L (95%信頼区間) *
溶媒	1.6 (1.4-1.9)
シルデナフィル(1.0 μ mol/L)	1.6 (1.2-2.1)

* 血小板凝集は、多血小板血漿における光透過を 0%透過、乏血小板血漿の光透過を 100%透過と定義した比濁法を用いて測定した。データは幾何平均 EC₅₀ として表した。

EC₅₀ : 最大反応の 50%の反応を起こす濃度 (50%有効濃度)

3 $\mu\text{mol/L}$ ADP によるヒト血小板凝集反応に対する
ニトロプルシドナトリウムの血小板凝集阻害作用に与えるシルデナフィルの影響

処置	ニトロプルシドナトリウムの血小板凝集阻害作用 IC ₅₀ $\mu\text{mol/L}$ (95%信頼区間) *
溶媒	2.4 (0.6-9.9)
シルデナフィル (1.0 $\mu\text{mol/L}$)	0.8 (0.2-2.7) **

* 血小板凝集反応は、多血小板血漿における光透過を 0%透過、乏血小板血漿における光透過を 100%透過と定義した比濁法を用いて測定した。データは幾何平均 IC₅₀ として表した。

** 溶媒との比較で $p < 0.01$ (Student's t 検定)

IC₅₀ : 50%阻害濃度

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

(参考情報)

同一成分のバイアグラ錠・OD フィルムは、勃起不全(満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者)に対する男性勃起不全治療として承認を取得している。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物	経路	性(動物数)	致死量 mg/kg* (死亡例)	主な毒性試験
ICR 系 マウス	経口	雄 (5)	500 (0/5) 、 1000 (1/5)	眼瞼の一部閉鎖、腹臥、 自発運動の減少、振せん
		雌 (5)	>1000 (0/5)	
	静脈内	雄 (5)	>20 (0/5)	異常所見なし
		雌 (5)	>20 (0/5)	
SD 系** ラット	経口	雄 (5)	>1000 (0/5)	眼瞼の一部閉鎖、腹臥、 自発運動の減少、振せん
		雌 (5)	300 (0/5) 、 500 (1/5) 、 1000 (3/5)	
	静脈内	雄 (5)	>10 (0/5)	異常所見なし
		雌 (5)	>10 (0/5)	

* 投与量はシルデナフィル遊離塩基として表示。

** SD : Sprague-Dawley

(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット経口1ヵ月及び6ヵ月毒性試験

- SD系ラット(雌雄各 n=10/群)にシルデナフィル 10、45、200 mg/kg を1ヵ月間経口投与した結果、200 mg/kg 群では肝酵素誘導に伴う肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞の肥大、甲状腺濾胞肥大がみられた。これらの変化は肝酵素誘導(UDP-GT)などの二次的な変化であり、毒性学的意義は低いと考えられた。その他、腸間膜動脈炎が認められたが、6ヵ月及びがん原性試験では認められず偶発的な変化と考えられた。45 mg/kg 群では200 mg/kg と同様な変化が認められたが、程度・頻度は軽減した。10 mg/kg では薬物投与に起因した変化はみられなかった。200 mg/kg 群の血中濃度測定用群で死亡がみられたことから、無毒性量は45 mg/kg/日と考えられた。
- SD系ラット(雌雄各 n=20/群)にシルデナフィル 3、12、60 mg/kg を6ヵ月間経口投与した結果、60 mg/kg 群では1ヵ月試験と同様に肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞の肥大、甲状腺濾胞上皮の肥大が認められた。これらの所見は肝酵素誘導に伴う二次的な変化として知られており、いずれの変化も毒性学的意義は低いと判断して、無毒性量は60 mg/kg/日と考えられた。

(社内資料)

2) イヌ経口1ヵ月、6ヵ月及び12ヵ月毒性試験

- ・ビーグル犬（雌雄各 n=3/群）にシルデナフィル 5、20、80 mg/kg を1ヵ月間経口投与した結果、80 mg/kg 群では軽度な散瞳、嘔吐、流涎、本剤の血管拡張作用に伴う心拍数の増加、血圧の低下及び肝酵素誘導に伴う二次的変化である総コレステロールの増加が認められた。その他、諸検査成績に薬物投与による変化がみられなかったことから、無毒性量は80 mg/kg/日と考えられた。
- ・ビーグル犬（雌雄各 n=4/群）に3、15、50 mg/kg を6ヵ月間経口投与した結果、50 mg/kg 群では投与初期に嘔吐、流涎がみられた。その他、本剤の血管拡張作用に伴う心拍数の増加、肝酵素誘導に伴う二次的変化である総コレステロール及び肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的所見では特発性若年性多発性動脈炎がみられたが、イヌでは自然発生的に認められる変化で、ヒトへの外挿性はないと考えられる。15 mg/kg 群では総コレステロール増加が雌1例に認められたが、その他の諸検査成績に異常はみられなかった。無毒性量は若年性多発性動脈炎などの認められない15 mg/kg/日と考えられた。
- ・ビーグル犬（雌雄各 n=4/群）に3、10、50 mg/kg を12ヵ月間経口投与した結果、50 mg/kg で体重減少、特発性若年性多発性動脈炎が認められた。諸検査成績に異常が認められなかった10 mg/kg/日が無毒性量と考えられた。

(社内資料)

(3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*、マウス)

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施した結果、いずれも陰性であり、シルデナフィルに変異原性は認められなかった。

(社内資料)

(4) がん原性試験

(ラット、マウス)^{103、104)}

SD系ラットに1.5、5、60 mg/kg を、ICR系マウスに3、10、30 mg/kg を約24ヵ月間強制経口投与した結果、ラット、マウスともに発生した腫瘍はいずれも自然発生性のもので、その頻度は対照群と投与群で差が認められなかった。このことからシルデナフィルに催腫瘍性はないと判断した。

(5) 生殖発生毒性試験^{37、38、105、106)}

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ICH-Study1)

SD系ラット（雌雄各 n=20/群）それぞれに対しシルデナフィル 3、12、60 mg/kg を雄では交配前64日より交配期間中を通じて雌の屠殺完了後まで、雌では交配前15日より交配期間を通じて妊娠6日まで経口投与し、親動物及び胎児に及ぼす影響について検討した。

親動物に死亡例はなく、一般状態にも薬物投与に起因する変化は認められなかった。

雄の交尾率など受胎に影響は認められなかったことから、精巢の機能に及ぼす影響はないと考えられた。雌の性周期には影響は認められなかった。交尾率及び受胎率とも投与群（90～100%、83～100%）と対照群（90%、89%）との間に有意な差はなく、妊娠母体の黄体数及び着床数にも著変は認められなかった。妊娠20日齢胎児においても、生存胎児数、胎児死亡率、胎児体重には影響はみられず、外表観察でも薬物に起因した異常は認められなかった。

本剤の親動物、胎児に対する無毒性量はともに60 mg/kg/日と考えられた。

2) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ICH-Study2)

SD系妊娠ラット (n=26~28/群) に対しシルデナフィル 3、12、60 mg/kg を妊娠6日から分娩後20日まで1日1回経口投与し、母体及び出生児に及ぼす影響について検討した。母体 (F₀) では60 mg/kg 群に死産児数の増加による出生率の低下とそれに伴う出生数の低下が認められたが、着床後胚損失率に異常は認められなかったことから、胎児への直接の致死作用はないと考えられた。出生児では60 mg/kg 群で生存率と出生児体重の低下が認められた。30 mg/kg 群においても軽度な生存率の低下を示したが、対照群と同等であったことから、毒性学的な意義は低いものと考えられた。また、F₁ 出生児を交配し生殖能力を調べたところ、交尾率、受胎率、妊娠期間、着床数には薬物の影響は認められず、F₂ 出生児においても出生児数、出生率、生存率及び出生児体重に影響は認められなかった。

本剤の無毒性量は母体、F₁ 出生児とも 30 mg/kg/日であり、F₂ 出生児に対する無毒性量は60 mg/kg/日と考えられた。

F₀: 親世代 (実験的な交配の親)

F₁: 雑種第1代 (最初の交雑の結果生じる第1代の子)

F₂: 雑種第2代 (F₁ 同士の交雑により生じる子)

3) ラット、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (ICH-Study3)

SD系妊娠ラット (n=18~20/群) に対しシルデナフィル 10、50、200 mg/kg を妊娠6日から17日まで1日1回経口投与し、母体及び胎児に及ぼす影響について検討した。

母体では200 mg/kg 群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められたが、黄体数、着床数はいずれの群においても薬物投与による影響はみられなかった。胎児では200 mg/kg 群で軽度な体重の低下が認められたが、死亡数、出生数には薬物投与による影響はみられなかった。

New Zealand White 妊娠ウサギ (n=18~19/群) に対し、シルデナフィル 10、50、200 mg/kg を経口投与した結果では、200 mg/kg で母体の体重及び摂餌量の減少が認められたが、胎児では薬物投与による影響は認められなかった。

また、ラット、ウサギ胎児に対する催奇形作用及び胚・胎児致死作用は認められなかった。本剤の無毒性量は、ラットでは母体、胎児ともに 50 mg/kg/日、ウサギでは母体は 50 mg/kg、胎児は 200 mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

一般薬理試験成績及び反復投与毒性試験成績において中枢神経系に影響を及ぼす兆候が認められなかったことから、シルデナフィルに依存性はないと判断し、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性 (モルモット) ¹⁰⁷⁾

モルモットにおける抗体産生能を全身性アナフィラキシー反応を指標として調べ、この感作群の血清を用いてモルモット PCA 反応を行ったところ、いずれの反応も陰性であり抗原性は認められなかった。

3) 視覚に及ぼす影響（ラット、イヌ）¹⁰³⁾

視覚に及ぼす影響について、ラットの6ヵ月、24ヵ月、イヌの1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月間反復経口投与毒性試験で眼科学的検査及び網膜の病理組織学的検査を行っている。

その結果、眼科学的所見には薬物による影響は認められなかった。病理組織学的所見では網膜の一般的な組織検査に加えて外顆粒層数・内顆粒層数を計数し、対照群と最高用量群で比較したが、網膜への影響は認められなかった。

また、暗順応を施したイヌにシルデナフィルを静脈内に点滴注入を行い網膜電位図（ERG；青色光刺激 50 mcsec）を測定した結果、10～50 mg/kg の経口投与に相当する血中濃度でERGに変化がみられたが、その1/10量以下の血中濃度では変化はみられなかった。このERGに変化のみられた血中濃度に相当する用量をイヌに12ヵ月間経口投与しても網膜に病理組織学的変化はみられなかった。

したがって、ERGの変化は大量を投与した場合に起こる一過性の変化で網膜に器質的変化を及ぼすことはないと考えられた。なお、本剤はメラニン色素との親和性は高いものの、有色動物であるイヌに12ヵ月間投与しても網膜への変化はみられないことから、それによる毒物学的な影響はないと考えられた。

（社内資料）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レバチオ錠 20 mg 処方箋医薬品
レバチオ OD フィルム 20 mg 処方箋医薬品
レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg 処方箋医薬品
(注意－医師の処方箋により使用すること)
有効成分：シルデナフィルクエン酸塩

2. 有効期間

レバチオ錠 20 mg
有効期間：5 年
レバチオ OD フィルム 20 mg
有効期間：3 年
レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg
有効期間：24 ヶ月
(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：
レバチオ錠・OD フィルム・懸濁用ドライシロップを服用されるお子様と保護者の方へ：RVT57H005 (RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)

「I-6. RMP の概要」及び「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：パイアグラ錠 25 mg・錠 50 mg、OD フィルム 25 mg・OD フィルム 50 mg

同効薬：アドシルカ錠 20 mg、トラクリア錠 62.5 mg・小児用分散錠 32 mg、ドルナー錠 20 μg、プロサイリン錠 20、ケアロード LA 錠 60 μg、ベラサス LA 錠 60 μg、静注用フローラン 0.5 mg・1.5 mg、ヴォリブリス錠 2.5 mg、ベンテイビス吸入液 10 μg、トレプロスト注射液 20 mg・50 mg・100 mg・200 mg アデムパス錠 0.5 mg・1.0 mg・2.5 mg、ウプトラビ錠 0.2 mg・0.4 mg、オプスミット錠 10 mg 等

7. 国際誕生年月日

2005 年 6 月 3 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レバチオ錠 20 mg	2008 年 1 月 25 日	22000AMX00022	2008 年 4 月 18 日	2008 年 4 月 18 日
レバチオ OD フィルム 20 mg	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00974	2017 年 11 月 22 日	2018 年 1 月 29 日
レバチオ懸濁用 ドライシロップ 900 mg	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00972	2017 年 11 月 22 日	2018 年 1 月 29 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

成人 再審査結果通知年月日：2019 年 6 月 11 日

再審査結果：カテゴリ-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。）小児 該当資料なし（再審査期間中）

11. 再審査期間

成人 10 年：2008 年 1 月 25 日～2018 年 1 月 24 日（希少疾病用医薬品）（終了）

小児 6 年 1 日：2017 年 9 月 27 日～2023 年 9 月 27 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改訂した平成 20 年構成労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が定められている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算処理 システム用コード
レバチオ錠 20 mg	118280402	2190028F1021	2190028F1021	620006781
レバチオ OD フィルム 20 mg	125850902	2190028F2028	2190028F2028	622585001
レバチオ懸濁用 ドライシロップ 900 mg	125851602	2190028R1028	2190028R1028	622585101

14. 保険給付上の注意

1. 本製剤の効能又は効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。
2. 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Galiè N, et al. : N Engl J Med. 2005 ; 353 (20) : 2148-2157 (PMID : 16291984)
- 2) 社内資料 : 外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2008年1月25日承認、CTD2.7.3.3.2.2)
- 3) 社内資料 : 生物学的同等性試験(ODフィルム)
- 4) 社内資料 : 生物学的同等性試験(ドライシロップ)
- 5) 社内資料 : 日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2008年1月25日承認、CTD2.7.6 (A1481252))
- 6) Satoh, T. et al. : Circ J 75 (3) : 677, 2011 (PMID : 21304214)
- 7) 社内資料 : 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験 (第Ⅲ相試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.6)
- 8) Barst, R. J. et al. : CIRCULATION 125 (2) : 324, 2012 (PMID : 22128226)
- 9) 社内資料 : 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験 (長期継続試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.7)
- 10) Barst, R. J. et al. : CIRCULATION 129 (19) : 1914, 2014 (PMID: 24637559)
- 11) 社内資料 : 日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2017年9月27日承認、CTD2.7.8)
- 12) 社内資料 : 日本人健康成人を対象とした単回投与試験 (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.4)
- 13) 社内資料 : 日本人健康成人を対象とした単回投与試験—用量相関性に関する検討
- 14) 社内資料 : 日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (承認年月日 : 2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.4)
- 15) 社内資料 : 外国人健康成人を対象とした反復投与試験 (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 16) 社内資料 : 外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたエポプロステノールとの併用投与試験 (2008年1月25日承認、CTD2.7.3.3.2.3)
- 17) Simonneau, G. et al. : Ann Intern Med 149 (8) : 521, 2008 (PMID : 18936500)
- 18) 社内資料 : 外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした長期継続投与試験
- 19) Rubin, L. J. et al. : CHEST 140 (5) : 1274, 2011 (PMID : 21546436)
- 20) Rabe, K. F. et al. : Am J Physiol (The American journal of physiology) 266 (5) : L536, 1994 (PMID: 7515580)
- 21) 社内資料 : 肺動脈平滑筋におけるシルデナフィルの作用機序
- 22) 社内資料 : ヒト血管組織から分離したPDEに対する阻害作用 (2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 23) 社内資料 : ヒトPDEアイソザイム選択性 (2008年1月25日、CTD2.4.2.1、2.4.2.2)
- 24) Ballard SA, et al. : J Urol. 1998 ; 159 (6) : 2164-2171 (PMID : 9598563)
- 25) Beavo, J. A. et al. : Trends Pharmac Sci 11 : 150, 1990 (PMID : 2159198)
- 26) 社内資料 : 麻酔イヌ肺高血圧症モデルに対する作用 (2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 27) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (ドライシロップ) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 28) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (ODフィルム) (2017年9月27日承認、CTD2.7.1.2.2)
- 29) 社内資料 : 日本人健康成人を対象とした単回投与試験—食事の影響に関する検討
- 30) 社内資料 : 外国人健康成人を対象とした単回投与試験—食事の影響に関する検討 (ドライシロップ) (2017年9月29日承認、CTD2.7.6.1)
- 31) Nichols DJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl.1) : 5S-12S (PMID : 11879254)

- 32) 社内資料：ラットにおけるシルデナフィルの血漿中濃度推移、腸肝循環及び消化管吸収部位に関する検討
- 33) 社内資料：放射性標識 ^{14}C -シルデナフィルの単回経口及び静脈内投与時における吸収、代謝及び排泄を検討するためのオープン並行群試験
- 34) 社内資料：男性志願者における ^{14}C -シルデナフィル単回経口又は単回静脈内投与時の排泄
- 35) 社内資料：雄性及び雌性ラットに ^{14}C -シルデナフィルを単回静脈内投与した後の放射能の組織内分布
- 36) 社内資料： ^{14}C -シルデナフィルの組織分布、排泄試験 ラットにおける分布、排泄
- 37) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験
- 38) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験
- 39) Wollein U, et al. : J Pharm Biomed Anal. 2016 ; 120 : 100-105 (PMID : 26717019)
- 40) 社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合 (2008年1月25日、CTD2.7.2.3.1.2)
- 41) 社内資料：シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及び α 1-酸性糖蛋白への結合 (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.2)
- 42) 社内資料：ラット、イヌ、ウサギ及びヒトの肝ミクロゾームにおけるシルデナフィルの *in vitro* 代謝
- 43) Walker, D. K. et al. : Xenobiotica 29 (3) : 297, 1999 (PMID : 10219969)
- 44) Hyland R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2001 ; 51 (3) : 239-248 (PMID : 11298070)
- 45) 社内資料：ヒト肝ミクロソームにおける代謝の影響に関する試験
- 46) 社内資料：薬理学的特性
- 47) 社内資料：UK-150,564によるサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼサブタイプの阻害
- 48) Raij, L. et al. : J Am Soc Nephrol 11 : A1269, 2000
- 49) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl. 1) : 21S-30S
- 50) 社内資料：高齢者における薬物動態
- 51) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
- 52) Webb DJ, et al. : Am J Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 21-28 (PMID : 10078539)
- 53) Webb DJ, et al. : J Am Coll Cardiol. 2000 ; 36 (1) : 25-31 (PMID : 10898408)
- 54) 1998年11月24日 FDA ホームページ：バイアグラ情報
- 55) 栗山 喬之ほか：日本呼吸器学会雑誌 44 (1) : 61, 2006
- 56) Badesch, D. B. et al. : Chest 126 (1 Suppl) : 35S, 2004
- 57) 医薬品等安全性情報 No.149 : 7, 1998
- 58) Mey, C. : Klin Pharmakol Akt 9 (3) : 87, 1998
- 59) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2000 ; 50 (2) : 99-107 (PMID : 10930961)
- 60) 社内資料：リトナビルとの薬物相互作用の検討
- 61) Rittweger, M. et al. : Clin Pharmacokinet 46 (9) : 739, 2007 (PMID : 17713972)
- 62) Galie N, et al. : Eur Respir J. 2015 ; 45 (5) : 1314-1322 (PMID : 25657022)
- 63) Mukherjee, B. et al. : J Laryngol Otol 121 (4) : 395, 2007 (PMID : 17166328)
- 64) 2007年10月18日 FDA ホームページ：FDA News
- 65) 2007年10月18日 FDA ホームページ：Q&A
- 66) 2007年11月14日 FDA ホームページ：Information for Healthcare Professionals
- 67) 福井 次矢ほか：今日の治療指針2017年版 デスク判 私はこう治療している 医学書院：1476, 2017
- 68) 日高 弘義ほか：医学のあゆみ 182 (5) : 333, 1997
- 69) 河村 信夫：標準泌尿器科学第5版 医学書院：205, 1998
- 70) 小森 繁：京都医師会雑誌 31 : 35, 1984
- 71) 堀永 実ほか：Impotence 12 : 25, 1997
- 72) 小林 秀樹ほか：道南医学会誌 32 : 88, 1997
- 73) Machado, R. F. et al. : BLOOD 118 (4) : 855, 2011 (PMID : 21527519)
- 74) Derchi, G. et al. : Haematologia 90 (4) : 452, 2005 (PMID : 15820939)
- 75) Machado, R. D. et al. : Am J Hum Genet 68 (1) : 92, 2001 (PMID : 11115378)

- 76) Little, J. A. et al. : Eur J Haematol 82 (4) : 315, 2009 (PMID : 19215288)
- 77) 眞崎 善二郎 : 標準泌尿器科学第5版医学書院 : 308, 1998
- 78) 武弓 俊一ほか : 西日本泌尿器科 56 : 1211, 1994
- 79) Palmer, S. M. et al. : Chest 113 (1) : 237, 1998 (PMID : 9440597)
- 80) 竹下 啓ほか : Heart View 8 (8) : 732, 2004
- 81) 中村 真潮ほか : 総合臨床 56 (Suppl.1) : 912, 2007
- 82) Motamed, M. et al. : J Otolaryngol 32 (4) : 259, 2003 (PMID : 14587568)
- 83) 社内資料 : トリニトログリセリンとの薬物相互作用の検討
- 84) 社内資料 : 一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用の検討
- 85) Ito, K. et al. : AAPS PharmSci 4 (4) article 25 : 1, 2002 (PMID : 12645997)
- 86) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl. 1) : 37S-43S (PMID : 11879258)
- 87) Wilner K, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl. 1) : 31S-36S (PMID : 11879257)
- 88) Burgess G, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 (1) : 43-50 (PMID : 18040672)
- 89) 社内資料 : アムロジピンとの薬物相互作用の検討
- 90) 社内資料 : ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討 (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1.3 (7))
- 91) Morganroth J, et al. : Am J Cardiol. 2004 ; 93 (11) : 1378-1383 (PMID : 15165918)
- 92) 社内資料 : エリスロマイシンの薬物相互作用の検討
- 93) 社内資料 : サキナビルとの薬物相互作用の検討
- 94) Ito, K. et al. : Br J Clin Pharmacol 57 (4) : 473, 2004 (PMID : 15025746)
- 95) 社内資料 : ボセンタンとの薬物相互作用の検討
- 96) Campbell UB, et al. : J Sex Med. 2015 ; 12 (1) : 139-151 (PMID : 25358826)
- 97) 2005年7月8日 FDA ホームページ : FDA ステートメント
- 98) 宮崎 茂雄 : 眼科学(I)第1版 文光堂 : 464, 2002
- 99) PRAC の最終勧告 (2015年5月)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/06/WC500188655.pdf
- 100) Gilad, R. et al. : BMJ 325 (7369) : 869, 2002 (PMID : 12386039)
- 101) Striano, P. et al. : BMJ 333 (7572) : 785, 2006 (PMID : 17038735)
- 102) Wallis, R. M. et al. : Am J Cardiol 83 (Suppl. 5A) : 3C, 1999 (PMID : 10078537)
- 103) 社内資料 : ラットがん原性試験
- 104) 社内資料 : マウスがん原性試験
- 105) 社内資料 : ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ICH-Study1)
- 107) 社内資料 : ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ICH-Study2)
- 108) 社内資料 : 抗原性試験
- 109) Simonneau, G. et al. : J Am Coll Cardiol 62 (25) : D34, 2013 (PMID : 24355639)
- 110) 循環器病の診断と診療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告) :
 肺高血圧症治療ガイドライン (2017年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_fukuda_h.pdf (2021/1/12 アクセス)

2. その他の参考文献

- 1) 藤島 一郎 監修 : 内服薬経管投与ハンドブック第2版, 東京, じほう : P37, 2006

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

レバチオ錠は、成人肺動脈性肺高血圧症を適応症として、米国では2005年6月3日に承認され、EUでは中央審査方式によって審査され2005年10月28日に承認された。

小児肺動脈性肺高血圧症は、EUでは2011年5月2日に承認された。米国では承認申請を行ったが、承認には至らなかった。

レバチオ懸濁用ドライシロップは、EUにおいて2012年3月21日に承認され、成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者に対して使用可能である。米国では2012年8月30日に承認され、成人肺動脈性肺高血圧症患者に対してのみ使用可能である。

レバチオODフィルムは、2021年8月現在、外国では承認されていない。

2021年8月現在、レバチオは50以上の国と地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認内容と異なる部分がある。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

6. 用法及び用量

〈レバチオ錠・レバチオ OD フィルム〉

成人

通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

成人

通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

代表的な添付文書（米国）の概要

国名	米国
会社名	Pfizer Labs
販売名	① REVATIO tablets, for oral use ② REVATIO injection, for intravenous use ③ REVATIO for oral suspension
発売年	① 2005年 ② 2010年 ③ 2012年
効能又は効果	本剤は、運動能力の改善と臨床状態の悪化の遅延を目的として、成人に対するWHO Group Iの肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療に適応される。臨床状態の悪化の遅延は、本剤を基礎治療薬エボプロステノールに追加投与した際に証明された。 有効性評価試験は短期（12～16週間）で実施され、主にニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラスⅡ～Ⅲの症状を有する特発性の患者（71%）又は結合組織疾患（CTD）を合併する患者（25%）を対象とした。 使用制限：ボセンタン療法へのシルデナフィルの追加は、運動能力に有益な効果をもたらさない。
用法及び用量	① REVA REVATIO tablets, for oral use ③ REVATIO for oral suspension 本剤の推奨用量は、5 mg 又は 20 mg を1日3回投与である。本剤は、4～6時間の間隔を空けて服用すること。 臨床試験ではこれを超える用量による有効性の増大は認められなかった。20 mg 1日3回を超える用量の投与は推奨されない。 ② REVATIO injection, for intravenous use レバチオ注射剤は、レバチオ経口製剤を処方されているが一時的に服用できないPAH患者で治療を継続する目的で投与される。 本剤の推奨用量は、2.5 mg 又は 10 mg を1日3回静脈内ボラス投与である。レバチオ注射剤は体重による用量調節は不要である。 レバチオ注射剤は、10 mg の用量で20 mg の経口投与と同等のシルデナフィル及びそのN-デスメチル代謝物の薬理作用が得られると考えられる。

(2020年2月)

代表的な添付文書（EU）の概要

国名	EU
会社名	Pfizer Limited
販売名	① Revatio 20 mg film-coated tablets ② Revatio 0.8 mg/ml solution for injection ③ Revatio 10 mg/ml powder for oral suspension
承認年	①・②2005年 ③2012年
効能又は効果	成人 WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢの症状を有する成人患者における運動耐容能の改善を目的とした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療。 有効性は、原発性肺高血圧症及び結合組織疾患（CTD）を合併する肺高血圧症にて示されている。 ①・③ 小児 1歳から17歳までの小児PAH患者の治療。原発性肺高血圧症及び先天性心疾患による肺高血圧症患者において、運動耐容能や肺血行動態が改善し、有効性が認められている。
用法及び用量	投与の開始と観察はPAHの治療経験のある医師のみが行うこと。本剤の投与にかかわらず症状の悪化がみられた場合は、代替療法を考慮すること。②レバチオ注射剤は、レバチオ経口製剤を処方されているが一時的に服用できないが、臨床的及び血行動態的に安定している患者に投与される。 ① Revatio 20 mg film-coated tablets 成人 推奨用量は、20 mg を1日3回投与である。医師は、服薬を忘れた患者には可及的速やかに1回分を服用しその後通常の服薬を継続するよう指導すること。服薬を忘れた場合、2回分を一度に服用しないこと。 小児（1～17歳） 1歳から17歳までの小児PAH患者に対し、体重20 kg以下の患者の推奨用量は10 mg を1日3回投与、体重20 kg超の患者の推奨用量は20 mg を1日3回投与である。小児PAH患者に対し、推奨用量を超える量を使用してはならない。20 mg錠は、10 mg を1日3回投与すべき患者に対して使用してはならない。体重20 kg以下、又は錠剤を嚥下できない低年齢の患者に対して他の剤形が市販されている。 ② Revatio 0.8 mg/ml solution for injection 成人 推奨用量は、10 mg（注射液12.5 mL）を1日3回静脈内ボラス投与である。レバチオ注射剤は、10 mgの用量で20 mgの経口投与と同等のシルデナフィル及びそのN-デスメチル代謝物の薬理作用が得られると考えられる。 ③ Revatio 10 mg/ml powder for oral suspension 成人 推奨用量は、20 mg を1日3回投与である。医師は、服薬を忘れた患者には可及的速やかに1回分を服用しその後通常の服薬を継続するよう指導すること。服薬を忘れた場合、2回分を一度に服用しないこと。 小児（1～17歳） 1歳から17歳までの小児PAH患者に対し、体重20 kg以下の患者の推奨用量は10 mg（シロップ用剤の調製後の懸濁液1 mL）を1日3回投与、体重20 kg超の患者の推奨用量は20 mg（シロップ用剤の調製後の懸濁液2 mL）を1日3回投与である。小児PAH患者に対し、推奨用量を超える量を使用してはならない。

(2020年11月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行が報告されている³⁹⁾。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年2月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Limited published data from randomized controlled trials, case-controlled trials, and case series do not report a clear association with sildenafil and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes when sildenafil is used during pregnancy. There are risks to the mother and fetus from untreated pulmonary arterial hypertension. Animal reproduction studies conducted with sildenafil showed no evidence of embryo-fetal toxicity or teratogenicity at doses up to 32- and 65-times the recommended human dose (RHD) of 20 mg three times a day in rats and rabbits, respectively.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> Pregnant women with untreated pulmonary arterial hypertension are at risk for heart failure, stroke, preterm delivery, and maternal and fetal death.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> No evidence of teratogenicity, embryotoxicity, or fetotoxicity was observed in pregnant rats or rabbits dosed with sildenafil 200 mg/kg/day during organogenesis, a level that is, on a mg/m² basis, 32- and 65-times, respectively, the recommended human dose (RHD) of 20 mg three times a day. In a rat pre- and postnatal development study, the no-observed-adverse-effect dose was 30 mg/kg/day (equivalent to 5-times the RHD on a mg/m² basis).</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> Limited published data from a case report describe the presence of sildenafil and its active metabolite in human milk. There is insufficient information about the effects of sildenafil on the breastfed infant and no information on the effects of sildenafil on milk production. Limited clinical data during lactation preclude a clear determination of the risk of REVATIO to an infant during lactation.</p>
オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	<p>分類：B1 (2021年8月)</p> <p><参考：分類の概要> オーストラリアの分類： B1：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意の「9.7 小児等」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体重 8 kg 未満の幼児及び小児を対象とした臨床試験は実施していない。 [15.1.4、15.1.5 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。 [9.7 参照]

15.1.5 小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。 [9.7、17.1.5 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年2月)	<p>Pediatric Use</p> <p>In a randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study, 234 patients with PAH, aged 1 to 17 years, body weight greater than or equal to 8 kg, were randomized, on the basis of body weight, to three dose levels of REVATIO, or placebo, for 16 weeks of treatment. Most patients had mild to moderate symptoms at baseline: WHO Functional Class I (32%), II (51%), III (15%), or IV (0.4%). One-third of patients had primary PAH; two-thirds had secondary PAH (systemic-to-pulmonary shunt in 37%; surgical repair in 30%). Sixty-two percent of patients were female. Drug or placebo was administered three times a day.</p> <p>The primary objective of the study was to assess the effect of REVATIO on exercise capacity as measured by cardiopulmonary exercise testing in pediatric patients developmentally able to perform the test (n=115).</p> <p>Administration of REVATIO did not result in a statistically significant improvement in exercise capacity in those patients. No patients died during the 16-week controlled study.</p> <p>After completing the 16-week controlled study, a patient originally randomized to REVATIO remained on his/her dose of REVATIO or, if originally randomized to placebo, was randomized to low-, medium-, or high-dose REVATIO. After all patients completed 16 weeks of follow-up in the controlled study, the blind was broken and doses were adjusted as clinically indicated. Patients treated with sildenafil were followed for a median of 4.6 years (range 2 days to 8.6 years).</p> <p>During the study, there were 42 reported deaths, with 37 of these deaths reported prior to a decision to titrate subjects to a lower dosage because of a finding of increased mortality with increasing REVATIO doses. For the survival analysis which included 37 deaths, the hazard ratio for high dose compared to low dose was 3.9, p=0.007. Causes of death were typical of patients with PAH. Use of REVATIO, particularly chronic use, is not recommended in children.</p>

<p>EU の SPC (2020 年 11 月)</p>	<p>Special populations</p> <p><u>Paediatric population (children less than 1 year and neonates)</u> (tablets/powder) Outside its authorised indications, sildenafil should not be used in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn as risks outweigh the benefits. The safety and efficacy of Revatio in other conditions in children below 1 year of age has not been established. No data are available.</p> <p><u>Paediatric population</u> (injection) Revatio solution for injection is not recommended for use in children below 18 years due to insufficient data on safety and efficacy. Outside its authorised indications, sildenafil should not be used in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn as risks outweigh the benefits.</p> <p>Special warnings and precautions for use (tablets/powder) In the long term paediatric extension study, an increase in deaths was observed in patients administered doses higher than the recommended dose. Therefore, doses higher than the recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH.</p>
-----------------------------------	--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉砕

試料：レバチオ錠 20mg

試料の調整方法：乳鉢を用いて粉砕する

保存条件：① 加速試験条件 40°C75%RH, ガラス製シャーレ (開放)

② 長期保存試験条件 25°C60%RH, ガラス製シャーレ (開放)

測定時期：開始時, 1ヶ月, 2ヶ月 (保存条件②のみ), 3ヶ月 (保存条件②のみ)

試験項目：外観 (肉眼)、分解生成物 (HPLC)、含量 (HPLC)

試験結果：

保存条件	測定項目		測定時期			
			開始時	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
①	外観		白色の粉末	白色の粉末 (※)		
	分解生成物	個別 (%)	0.1 以下	0.1 以下		
		総量 (%)	0.1 以下	0.1 以下		
	含量 (%)		99.1	99.4		
②	外観		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末 (※)
	分解生成物	個別 (%)	0.1 以下	0.1 以下	0.1 以下	0.1 以下
		総量 (%)	0.1 以下	0.1 以下	0.1 以下	0.1 以下
	含量 (%)		99.1	100.0	100.0	98.8

(※) 試料表面に極めてもろく容易に砕ける硬化が認められた。

注) 本剤を粉砕しての投与は弊社としては推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊懸濁試験

<p>試験方法</p>	<p>注入器のピストン部を抜き取り、注入器に錠剤またはカプセルをそのまま1個入れてピストンを戻し注入器に55℃の温湯20 mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。</p> <p>5分後に注入器を手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行う。</p> <p>10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止する薬品のうち、粉碎可能な錠剤はコーティング破壊をしてから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬を注入器内に入れて同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。</p> <p>錠剤粉碎・カプセル開封の可否は下記による(「内服薬経管投与ハンドブック第3版 表8」¹⁾より抜粋)。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 粉碎化の可否判断は、原則としてインタビューフォームを参考とする。インタビューフォームにデータの記載がない場合、「錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第6版」(じほう, 2012)を参考にし判断する。 2. インタビューフォーム内の「原薬の安定性」中の「苛酷試験」の項目で「温度・湿度・光」の全条件が「4週間あるいは30日間安定」の場合、「可」とする。 <ol style="list-style-type: none"> ① 光の条件は、「室内散光」程度が安定であれば「可」とする。 ② 「安定」とは、含量・力価が90%以上維持される場合とする(含量・力価の試験結果が記載されている場合)。 ③ 多少の着色・吸湿はあっても安定で服用可能なら「可」とする。 3. 苦み・酸味・麻痺性などがある場合は「可」とする(経管栄養チューブ投与では影響がないため) 4. 製剤的工夫(徐放性・腸溶性など)がされており、粉碎化することでその特性が失われる可能性がある場合は「不可」とする。 5. その他 <ol style="list-style-type: none"> ① 抗がん剤はバイオハザードを考慮し、原則として「不可」とする。 ② 内容が液状・油状などで、散剤として調剤できないものは「不可」とする。 											
<p>試験結果</p>	<table border="1" data-bbox="470 1406 1430 1534"> <thead> <tr> <th rowspan="2">剤型</th> <th colspan="3">崩壊懸濁試験^{a)}※</th> </tr> <tr> <th>5分</th> <th>10分</th> <th>コーティング破壊</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レバチオ錠 20mg</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 崩壊懸濁する場合を○、しない場合を×とした。</p> <p>※「内服薬経管投与ハンドブック第3版 表8」¹⁾に従い評価した。</p>	剤型	崩壊懸濁試験 ^{a)} ※			5分	10分	コーティング破壊	レバチオ錠 20mg	○		
剤型	崩壊懸濁試験 ^{a)} ※											
	5分	10分	コーティング破壊									
レバチオ錠 20mg	○											

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は、弊社としては推奨していない。

2) 通過性試験

試験方法	崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約 2~3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットする。サイズ 8Fr.（フレンチ）、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. のチューブに注入し、通過性を観察する。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。																							
試験結果	<table border="1" data-bbox="467 546 1430 913"> <thead> <tr> <th data-bbox="467 546 660 667">剤型</th> <th data-bbox="660 546 890 667">チューブサイズ</th> <th colspan="2" data-bbox="890 546 1310 667">結果^{a)}</th> <th data-bbox="1310 546 1430 667">判定^{c)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="467 667 660 913" rowspan="6">レバチオ錠 20mg</td> <td data-bbox="660 667 890 712">8Fr.</td> <td data-bbox="890 667 967 712">○</td> <td data-bbox="967 667 1310 913" rowspan="6">フラッシュ水 60mL でチューブ内に少し残る、120mL でなし</td> <td data-bbox="1310 667 1430 913" rowspan="6">適 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 712 890 757">12Fr.</td> <td data-bbox="890 712 967 757">○</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 757 890 801">14Fr.</td> <td data-bbox="890 757 967 801">○</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 801 890 846">16Fr.</td> <td data-bbox="890 801 967 846">○</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 846 890 891">18Fr.</td> <td data-bbox="890 846 967 891">○</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 891 890 913">ガストロ^{b)}</td> <td data-bbox="890 891 967 913">○</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="467 913 1430 1220"> a) 通過性の問題が無い場合を○問題がある場合を×とした。 b) ガストロボタンフィーディングチューブ c) 判定は「内服薬経管投与ハンドブック第 2 版」¹⁾の経管投与可否判断基準による。 滴 1 : 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブあるいは 18Fr. ガストロボタンを通過* * 薬品注入後に適量の水でフラッシングするとき、薬品が残存していなければ通過と判定 </p>				剤型	チューブサイズ	結果 ^{a)}		判定 ^{c)}	レバチオ錠 20mg	8Fr.	○	フラッシュ水 60mL でチューブ内に少し残る、120mL でなし	適 1	12Fr.	○	14Fr.	○	16Fr.	○	18Fr.	○	ガストロ ^{b)}	○
剤型	チューブサイズ	結果 ^{a)}		判定 ^{c)}																				
レバチオ錠 20mg	8Fr.	○	フラッシュ水 60mL でチューブ内に少し残る、120mL でなし	適 1																				
	12Fr.	○																						
	14Fr.	○																						
	16Fr.	○																						
	18Fr.	○																						
	ガストロ ^{b)}	○																						

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は、弊社としては推奨していない。

2. その他の関連資料

- (1) Simonneau, G. et al. :J Am Coll Cardiol 62 (25) :D34, 2013¹⁰⁸⁾
肺高血圧症臨床分類 : Table 1 参照

- (2) 肺高血圧症治療ガイドライン (2017年改訂版) ¹⁰⁹⁾
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_fukuda_h.pdf
 - 1) 再改訂版肺高血圧症臨床分類 : ガイドライン p.9 表 4 参照
 - 2) 肺高血圧症機能分類 (NYHA 心機能分類、WHO 肺高血圧症機能分類) : ガイドライン p.18 表 7 参照

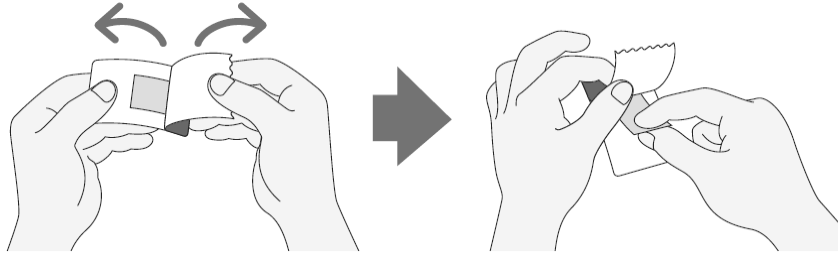
- (3) レバチオ錠・ODフィルム・懸濁用ドライシロップを服用されるお子様と保護者の方へ

- (4) レバチオ OD フィルムを服用される方へ
OD フィルムの使い方 : 以下参照

【注意】レバチオODフィルムは体重20kg以下のお子様には使用できません。
体重が20kg以下のお子様はレバチオ懸濁用ドライシロップを服用してください。

レバチオODフィルムの取り出し方

かわいた手指で、袋を両側に広げるように開き、フィルム状のお薬(うすい赤色)を取り出してください。



- お飲みになる直前に取り出してください。
- 水に溶けやすいので、濡れた手で取り出さないでください。

レバチオODフィルムの飲み方

- フィルム状のお薬を舌の上にのせ、唾液で溶かして飲みこみます。
- 上あごなどに張り付くことがありますが、そのまま口の中で溶かして飲みこんでください。



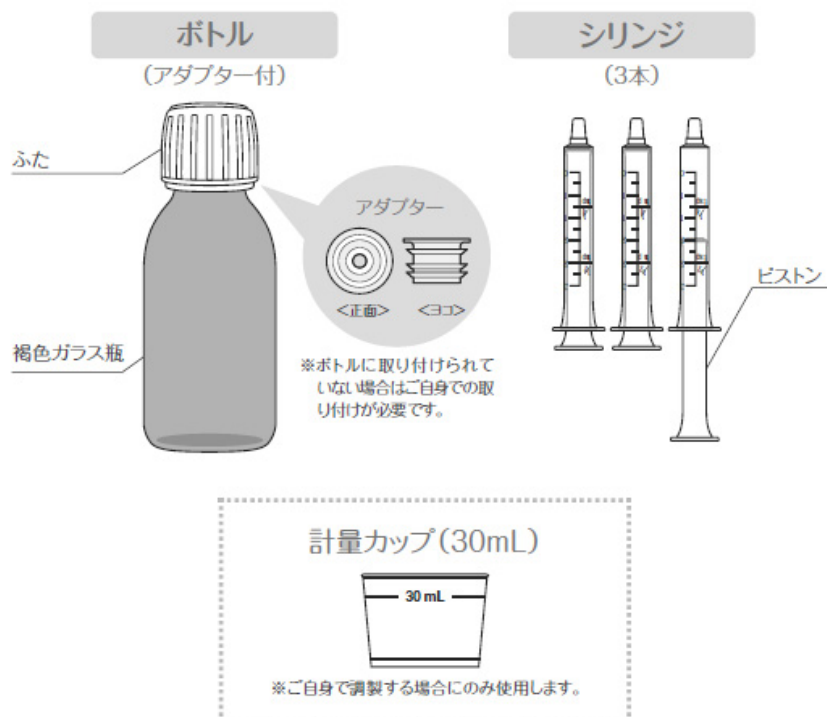
- 飲みにくいときは、水またはぬるま湯で飲んでください。
- 寝たままの状態では、服用しないでください。
- 口の中では吸収されないため、必ず飲みこんでください。

- (5) レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg の取扱い方法
付属品、調製、服用、保管、服薬指導時の注意点：以下参照

レバチオ懸濁用ドライシロップの 服用手順

レバチオ懸濁用ドライシロップの付属品の確認

レバチオ懸濁用ドライシロップの付属品は以下の通りです。



[注意]

ボトル内のドライシロップ(粉末)は全て懸濁し、調製後のシロップ剤を服用してください。

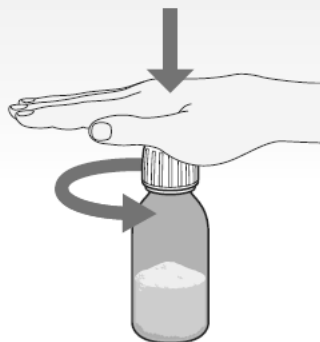
【注意】 ボトル内が液体の場合は、調製は不要です。
P9「シロップ剤の飲み方」の1から順に従い、服用してください。

レバチオ懸濁用ドライシロップの調製方法

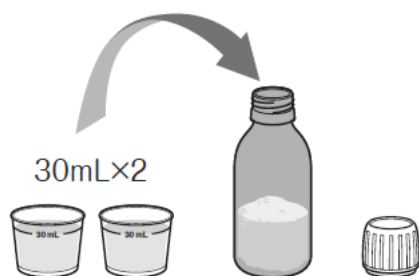
- 1 粉末が固まることがある。
その場合はボトルの底をたたき、固まりをよくほぐして粉末の状態にしてから調製する。



- 2 ふたを瓶につくまで強く押し、強く押したまま回してふたをあける。



- 3 計量カップを使って60mL (30mL×2回)の水をボトルに入れる。

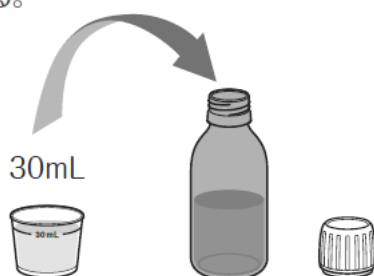


- 4 ふたをしめ、粉末がなくなるまでボトルをしっかりと振る。



※手順4で粉末が残った場合は手順5に進み、残りの水30mLを加えてボトルをしっかりと振り、粉末が溶けるまでしばらく置く。

- 5 再びふたを外し、計量カップを使って30mLの水をボトルに入れる(合計90mLの水になる)。ふたをしめ、ボトルを1分間(最低30秒間)振る。



- 6 ふたを外し、アダプターをボトルのくびれ部分まで押し込み、ふたを元に戻す。



【注意】

- ・アダプターを使用せずにふたをすると液もれしますので、アダプターを忘れずに取り付けてください。
- ・粉末が完全に溶けたことを確認してください。固まりが残っている場合には、固まりが完全に溶けるまでしばらくおいてください。

【注】 ボトル内が粉末の場合は、P8「レバチオ懸濁用ドライシロップの調製方法」から順に従い服用してください。

シロップ剤の飲み方

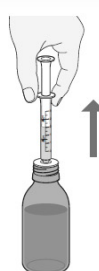
1 ふたをしたまま、ボトルを約10秒間振る。



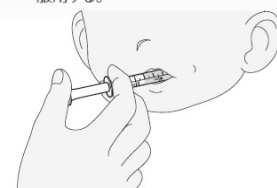
2 ボトルを平らな場所に置き、ふたを押しながらかまわして外し、取り付けられているアダプターにシリンジを差し込む。



4 シリンジを差し込んだ状態のまま、ボトルを平らな場所に置き、ボトルからシリンジを抜く。

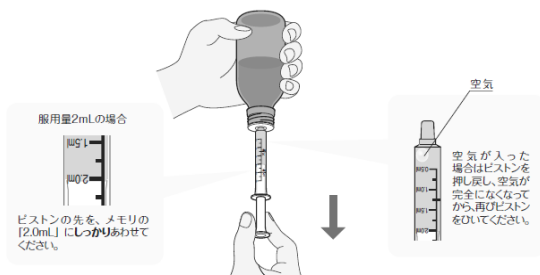


5 シリンジを口に入れ、頬の内側にむける。ゆっくりピストンを押し、シロップ剤を服用する。



※お子様に飲ませる場合は、お子様が座った状態か、立ったままの状態、または、お子様を抱えた状態で飲ませてください。
※アイスクリームやヨーグルト、ジュースなどの食品や他の液剤・お薬に混ぜて服用しないでください。

3 シリンジを差し込んだ状態のまま、ボトルを逆さまにしてピストンを1回の服用量(1mLまたは2mL)のメモリまでゆっくり下にひく。



6 服用後はボトルにふたをする。ピストンはシリンジから引き抜き、シリンジと一緒に水で洗い、そのまま乾燥させる。乾燥後は、ピストンをシリンジに戻し、小さなお子様の手の届かないところにボトルと一緒に保管する。



【注】
・調製後のシロップ剤はとろみの程度が変わることがありますが、シリンジで1回量を正確にはかりとることができますので、水などは足さないでください。
・シロップ剤は本剤以外の容器などに移し替えたり、分けたりしないでください。
・シロップ剤の使用期限は、調製日から30日です。使用期限を過ぎて残ったシロップ剤と容器は廃棄してください。
・凍らせないよう注意し、30℃以下で保存してください。
・ドライシロップはシロップ剤にする前の粉末のまま服用しないでください。

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5-11-2

フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売（輸入）

ヴィアトリス製薬株式会社

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5-11-2

