

総合製品情報概要

Revatio®

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**
ODフィルム20mg
懸濁用ドライシロップ900mg

シルденаフィルクエン酸塩錠/シルденаフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム/シルденаフィルクエン酸塩懸濁用ドライシロップ

処方箋医薬品 注意—医師の処方箋により使用すること**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。

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
- 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]
- 2.3 重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh Class C) [9.3.1参照]
- 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シスタット含有製剤を投与中の患者[10.1参照]
- 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]



目次

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

■ 開発の経緯	4
■ 製品特性	6
■ 製品情報 (ドラッグインフォメーション)	8
1. 警告	8
2. 禁忌	8
3. 組成・性状	9
4. 効能又は効果	10
5. 効能又は効果に関連する注意	10
6. 用法及び用量	10
8. 重要な基本的注意	11
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	11
10. 相互作用	12
11. 副作用	14
13. 過量投与	15
14. 適用上の注意	15
15. その他の注意	16
■ 臨床成績	17
成人の外国臨床試験データを日本人に外挿するための根拠	17
外国第Ⅲ相試験(海外データ)	18
外国第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験(海外データ)	24
国内第Ⅲ相試験	27
エポプロステノールとの併用投与試験(海外データ)	31
小児の用法・用量追加のための臨床試験一覧	37
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)	38
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)	43
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(中間報告)	48
■ 薬物動態	51
血漿中濃度	51
単回投与	51
反復投与(外国人データ)	52
食事の影響(レバチオ錠)	53
食事の影響(レバチオ懸濁用ドライシロップ、外国人データ)	54
成人肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態	55
小児肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態	56
高齢者における薬物動態(外国人データ)	57
腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)	58
肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)	59
レバチオ懸濁用ドライシロップの生物学的同等性(外国人データ)	60
レバチオODフィルムの生物学的同等性	61
薬物相互作用	63
バイオアベイラビリティ(外国人データ)	69

吸収	69
吸収部位 (ラット)	69
吸収率 (外国人データ)	69
分布	69
血液-脳関門通過性 (ラット)	69
胎児への移行性 (ラット、ウサギ)	69
組織内放射能濃度 (ラット)	69
血漿蛋白結合率 (<i>in vitro</i>)	70
代謝 (<i>in vitro</i> 、外国人データ)	70
排泄	70
尿中排泄	70
糞中排泄 (外国人データ)	70
薬効薬理	71
作用機序	71
ホスホジエステラーゼ (PDE) に対する選択性 (<i>in vitro</i>)	72
低酸素性肺高血圧症モデルに対する作用 (イヌ)	73
安全性薬理試験及び毒性試験	74
安全性薬理試験	74
中枢神経系に対する作用 (ラット、マウス)	74
呼吸・循環器系に対する作用 (イヌ、ラット、 <i>in vitro</i>)	74
自律神経系に対する作用 (マウス、ラット、ネコ)	74
摘出平滑筋に対する作用 (<i>in vitro</i>)	74
体性神経系に対する作用 (ネコ)	75
水及び電解質代謝に対する作用 (ラット)	75
血液系に対する作用 (ラット、ウサギ)	75
毒性試験	76
単回投与毒性試験	76
反復投与毒性試験	76
生殖発生毒性試験	77
その他の特殊毒性	78
有効成分に関する理化学的知見	79
製剤学的事項	80
取扱い上の注意	81
包装	81
関連情報等	81
主要文献	82
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	84

開発の経緯

製品特性

 製品情報 (ダウンロード
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
及び毒性試験

 有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

 取扱い上の注意 /
包装 / 関連情報等

主要文献

 製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

開発の経緯

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

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 ArterialHypertension:PAH)の効能取得を目的とした開発が進められました。

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す。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ます。

レバチオは、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬です。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します。

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剤形があります。

本邦において、レバチオ錠20mg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・効果で製造販売承認を取得しました。

同一の効能・効果で、小児に対する用法・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日に承認を取得しました。

※レバチオ錠・ODフィルム:成人及び1歳以上かつ体重20kg超の小児、レバチオ懸濁用ドライシロップ:成人及び1歳以上かつ体重8kg以上の小児

<肺高血圧症機能分類>¹⁾

NYHA心機能分類

- I度：通常の身体活動では無症状
- II度：通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される
- III度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される
- IV度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO肺高血圧症機能分類

- I度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者
普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神など生じない。
- II度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者
安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
- III度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者
安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
- IV度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者
これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

注)本資料ではWHO肺高血圧症機能分類をWHO機能分類と記載する。また、I度、II度、III度、IV度は、それぞれクラスI、クラスII、クラスIII、クラスIVと記載する。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

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す。…………… p71

2 肺動脈性肺高血圧症のWHO機能分類クラスⅡ～Ⅳで有効性が示されました。…………… p18～23
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)を改善しました。

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ました(海外データ)。…………… p18～23
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、検証的な解析結果)、レバチオ群のプラセボ群に対する優越性が検証されました。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ました。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ました($p = 0.021$ 、層別t検定、片側)。

4 [エポプロステノールとの併用投与試験]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)の改善が認められました(海外データ)^{※1}。…………… p31～36
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($p = 0.0009$ 、分散分析、検証的な解析結果)が有意に改善されました。

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)を改善しました。…………… p27～30
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84.2m(95%信頼区間:49.1, 119.2)延長しました。

6 小児の肺動脈性肺高血圧症患者におけるpeak VO₂のベースラインからの平均変化率は+10.24%でした(レバチオ併合群)。また、肺血管抵抗係数の低下が示されました(国際共同試験)^{※2}。…………… p38～42
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peak VO₂のベースラインからの平均変化率はレバチオ併合群+10.24%、プラセボ群+0.53%で、統計的な有意差は検証されませんでした($p = 0.056$:共分散分析、検証的な解析結果)。また、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-256dyne·sec/cm⁵/m²、-4.3mmHgでした。

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%でした(国際共同試験)^{※2}。…………… p43~47

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20kg超の患者には20mg 1日3回、体重20kg以下の患者には10mg 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ました。

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(中間報告)において、肺血管抵抗係数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-145.76±602.56dyne·sec/cm⁵/m²、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±18.61mmHgでした(n=5)。…………… p48~50

**9 安全性
主な副作用は頭痛(30.6%)、めまい、潮紅、消化不良、腹痛、悪心、下痢でした(5%以上)。
詳細は、添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。…………… p14**

※2: 承認外の用法・用量を含む。

本剤の用法・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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

2021年9月改訂(第3版)

注意一医師の処方箋により使用すること

1. 警告

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。

2. 禁忌

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

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]

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

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タット含有製剤を投与中の患者[10.1参照]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

レバチオ錠 1錠中

有効成分 (含量)	シルデナフィルクエン酸塩28.09mg (シルデナフィルとして20mg)
添加物	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 1フィルム中

有効成分 (含量)	シルデナフィルクエン酸塩28.09mg (シルデナフィルとして20mg)
添加物	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、ノメントール、香料

レバチオ懸濁用ドライシロップ 1瓶中

有効成分 (含量)	シルデナフィルクエン酸塩1264mg (シルデナフィルとして900mg)
添加物	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

3.2 製剤の性状

レバチオ錠 1錠中

性状	白色フィルムコート錠		
外形			識別コード
上面	下面	側面	
			Pfizer RVT20
直径 6.5mm	厚さ 3.3mm	重量 0.12g	

レバチオODフィルム 1フィルム中

色調等	うすい赤色	
外形		短辺 16mm 長辺 24mm 厚み 約0.2mm
	表・裏	

レバチオ懸濁用ドライシロップ 1瓶中

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)
----	---------------------------------

開発の経緯

製品特性

製剤情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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要否を検討すること。
- 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。

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。

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。
- 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。
- 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]
- 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]
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 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。
 - 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。
 - 9.1.3 低血圧(血圧<90/50mmHg)、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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。

開発の経緯

製品特性

製品情報（ドラッグ
インフォメーション）

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

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<30mL/ 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]

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。シルデナ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]

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]

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²⁾。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体重8kg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]

9.8 高齢者

本剤のクリアランスが低下する。[16.6.3参照]

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]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

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 ^{3)~6)} 。	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 (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) コピシスタット含有製剤 (スタリビルド、ゲンポイヤ、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 ⁷⁾ 。	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 ⁹⁾ 。	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、全身血圧に相対的な影響を及ぼすおそれがある。

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 ^{10),11)} 。	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 ¹²⁾ 。	(1) 両剤の薬理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 ^{5),13)} 。	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	ドキサゾリン等の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 ¹⁴⁾ 。 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。	
カルベリチド	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)の危険性が高まることがある。	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 ⁸⁾ 。

開発の経緯

製品特性

製剤情報(下ラックインフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱いの注意/包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

11. 副作用

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

11.2 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(GPT)増加、AST(GOT)増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

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、20mg1日3回、40mg1日3回、80mg1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20mg1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、10mg1日3回、20mg1日3回、40mg1日3回、80mg1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20kg超の小児には、20mgを1日3回、体重20kg以下の小児には、10mgを1日3回である)。

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。

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康被験者に800mg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。200mg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が、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低い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。

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報告されている。]

〈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 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させると崩壊するため、唾液のみ(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60mLを加えて振り混ぜた後、さらに水30mL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90mLの水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして10mg/mLの溶液112mL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 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 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。

開発の経緯

製品特性

製剤情報(下ラック
インフォームーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

15. その他の注意

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。

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(シルデナフィルの場合約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¹⁵⁾。[8.3参照]

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]

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]

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。

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200mg/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50mg/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。

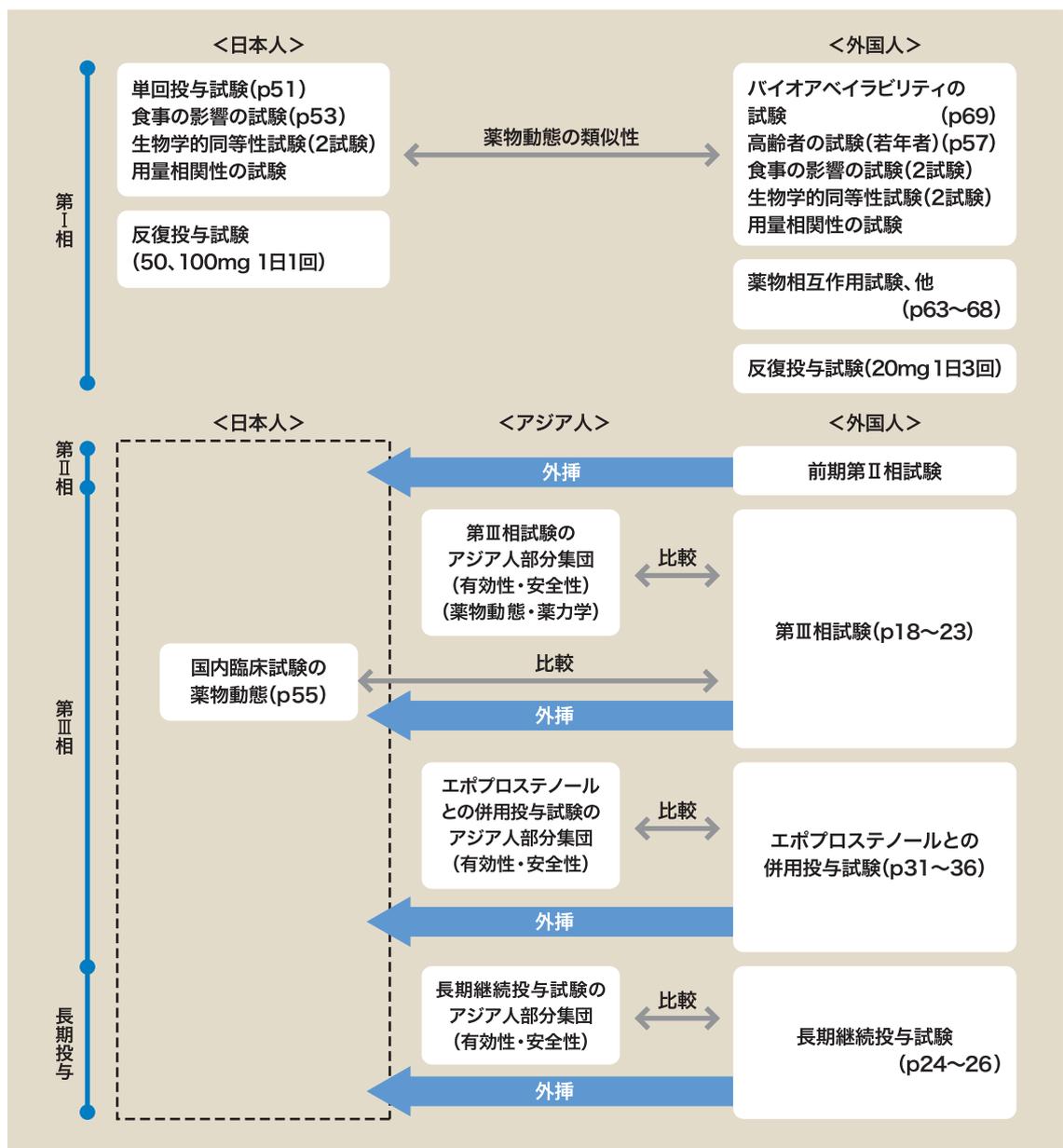
15.2.2 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

警告・禁忌を含む使用上の注意はp8~16をご参照ください。

本剤は外国及び国内における臨床試験成績を基に承認されました。臨床試験結果には、国内の承認内容と異なる用法・用量を用いた成績が含まれています。

成人の外国臨床試験データを日本人に外挿するための根拠

日本での承認申請にあたり海外データを日本人に外挿することの妥当性を確認するため、日本及び外国における第I相試験の結果の比較、外国第III相試験(成人)における外国人とアジア人部分集団の結果の比較を行った。第I相試験の一部については、バイアグラ(シルデナフィル)の申請資料を用いた。



6. 用法及び用量
(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。

本剤は外国及び国内における臨床試験成績を基に承認されました。臨床試験結果には、国内の承認内容と異なる用法・用量を用いた成績が含まれています。

外国第Ⅲ相試験 (海外データ)^{16)、17)}

16) Galie, N. et al.: N Engl J Med 353(20): 2148, 2005

利益相反: 本研究はファイザー (現ヴィアトリス) の資金提供により実施された

17) 社内資料(承認時評価資料): 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

試験方法

- **試験デザイン** : 多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較試験
- **目的** : 18歳以上の肺動脈性肺高血圧症患者を対象にシルデナフィルを12週間投与し、6分間歩行テストで測定された運動耐容能に対する効果を評価する。また、シルデナフィル投与による安全性・忍容性の評価、血漿中薬物濃度と効果との関係性の検討、及び母集団薬物動態パラメータを求める。
- **対象** : 肺動脈性肺高血圧症患者^{※1} 277例
 - ・18歳以上
 - ・安静時の平均肺動脈圧が25mmHg以上^{※2}
 - ・安静時の肺動脈楔入圧が15mmHg以下^{※2}

※1: 原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の修復術後の肺動脈性肺高血圧症
 ※2: 割り付け前21日以内の右心カテーテル検査時
- **投与方法** : レバチオ20mg、40mg及び80mg、もしくはプラセボを1日3回無作為化二重盲検法により12週間経口投与した。レバチオ80mg群においては投与開始後1週間は40mg 1日3回投与とし、その後80mg 1日3回に漸増した*。
- **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** : 第12週時点までの下記項目の変化
 - ・平均肺動脈圧(mPAP)
 - ・臨床状態の悪化までの期間(死亡、肺移植、肺動脈性肺高血圧症による入院、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(肺血管抵抗係数、心拍出量、右房圧など)、肺高血圧症のWHO機能分類、肺動脈性肺高血圧症の長期基礎療法の変更、QOLなど
- **解析計画** : レバチオ各投与群とプラセボ群との比較は、80mg、40mg、20mgの順にステップダウン法(閉検定手順法)を適用した。主要評価項目では、層別因子をベースラインの歩行距離及び病因とする層別t検定を実施した(有意水準:片側0.005)。主要評価項目において有意差が認められた場合、副次評価項目について、以下の順に検定を実施した(有意水準:片側0.025)。平均肺動脈圧: 層別t検定; 臨床状態の悪化までの期間: 層別Log-rank検定; BORG呼吸困難スコア: 層別Wilcoxon順位和検定。運動耐容能(6分間歩行距離)のベースラインからの変化について、投与開始4週後、8週後、12週後の平均値及び95%信頼区間を投与群ごとに算出した。三次評価項目について、ベースラインから投与12週後の変化の要約統計量(例数、平均値、割合等)を算出した。

* 6. 用法及び用量
(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。

●患者背景：

背景因子		プラセボ群 n=70	レバチオ			合計 n=277
			20mg群 n=69	40mg群 n=67	80mg群 n=71	
性別 例数(%)	男性	13(19%)	20(29%)	20(30%)	15(21%)	68(25%)
	女性	57(81%)	49(71%)	47(70%)	56(79%)	209(75%)
年齢(歳)	平均値±標準偏差 [範囲]	49.1±16.5 [18-78]	47.2±13.5 [19-78]	51.4±15.3 [23-81]	48.1±15.3 [20-81]	49±15.2 [18-81]
WHO機能分類 例数(%)	クラスI	1(1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0.4%)
	クラスII	32(46%)	24(35%)	23(34%)	28(39%)	107(39%)
	クラスIII	34(49%)	40(58%)	44(66%)	42(59%)	160(58%)
	クラスIV	3(4%)	5(7%)	0(0%)	1(1%)	9(3%)
6分間歩行距離(m)	平均値±標準偏差 [範囲]	344.2±79.0 [161-445]	347.0±89.7 [106-505]	344.5±77.1 [118-450]	339.0±79.2 [135-447]	344±81.0 [106-505]
平均肺動脈圧(mmHg)	平均値±標準偏差 [範囲]	55.8±16.2 [25-116]	54.1±12.6 [26-78]	48.7±13.1 [25-80]	52.3±16.1 [27-102]	53±14.8 [25-116]
心係数(L/min/m ²)	平均値±標準偏差	2.2±0.6	2.4±0.7	2.3±0.7	2.5±0.8	2.4±0.7
肺血管抵抗(dyne·sec/cm ⁵)	平均値±標準偏差	1050.5±512.0	987.1±463.7	868.7±438.4	918.3±601.1	956.2±513.0

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱いの注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

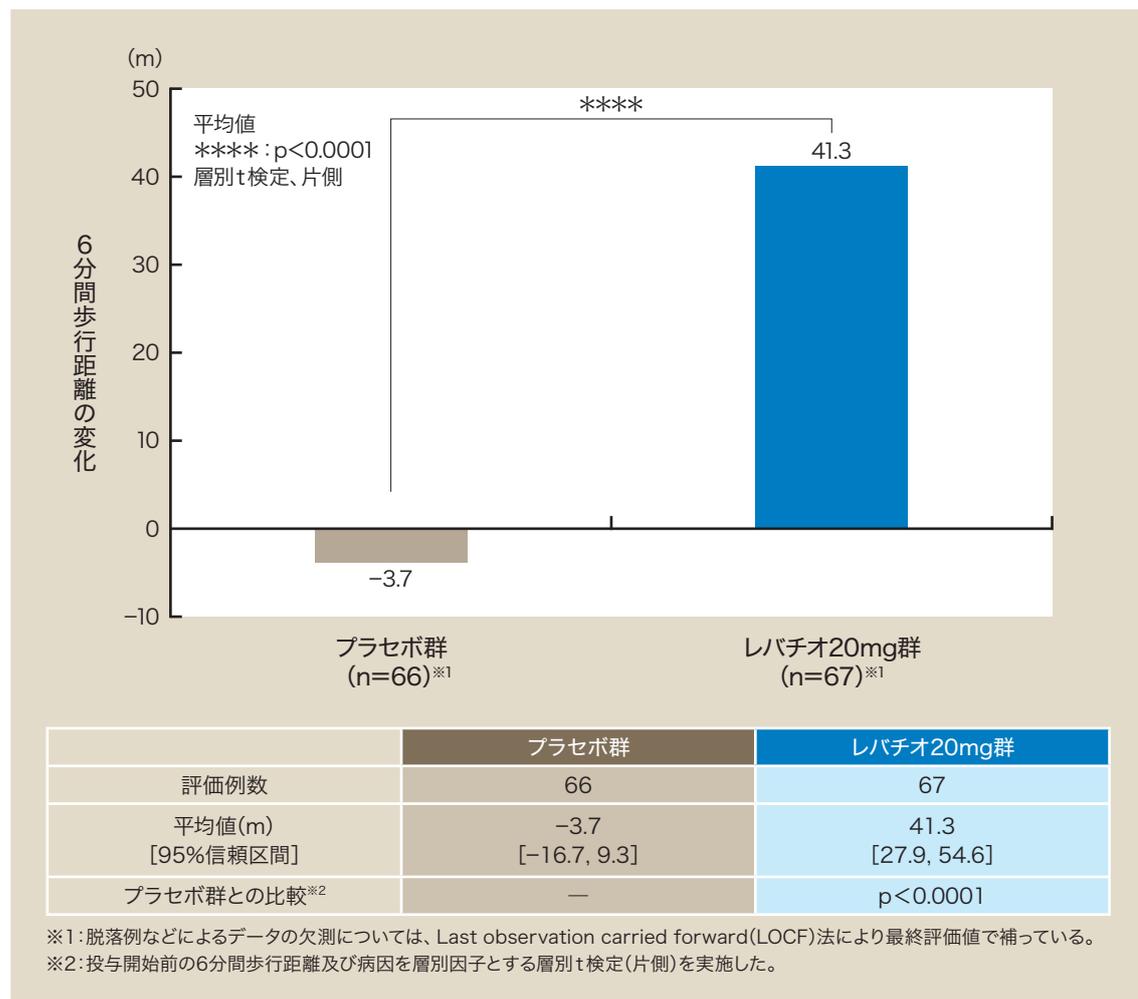
試験成績

●運動耐容能(6分間歩行距離)の変化(主要評価項目)

運動耐容能の指標である6分間歩行距離の投与開始前から投与12週後の平均変化は、レバチオ20mg 1日3回投与群で41.3mの増加、プラセボ群で3.7mの減少であり、レバチオ群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した(p<0.0001、層別t検定、検証的な解析結果)。

また、投与開始前から投与開始4週後、8週後、12週後までの6分間歩行距離の変化を評価したところ、投与開始4週後の6分間歩行距離の延長はプラセボ群と比較して大きく、この差は8週後、12週後でも維持された(層別t検定、p<0.0001)。

投与開始前から投与12週後の6分間歩行距離の変化(海外データ)



注) レバチオ40mg群、80mg群の結果は、国内の承認用法及び用量の範囲外のため削除しました。

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

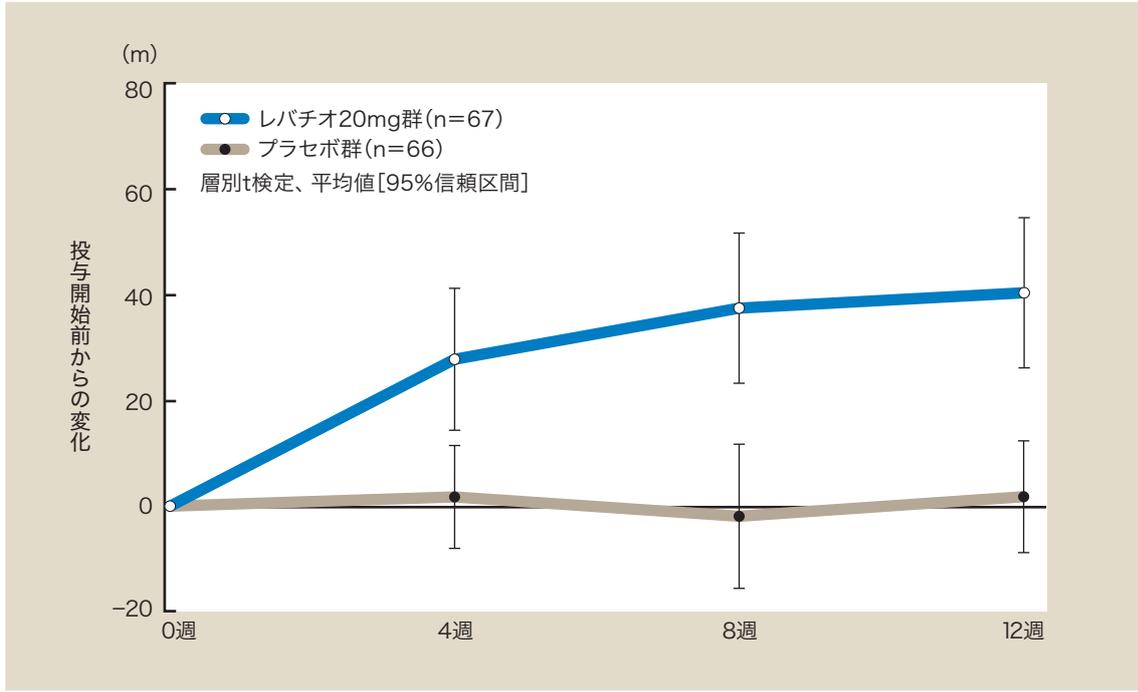
製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

投与開始前からの6分間歩行距離の変化(海外データ)



注) レバチオ40mg群、80mg群の結果は、国内の承認用法及び用量の範囲外のため削除しました。

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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要否を検討すること。

6. 用法及び用量

(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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱いの注意/
包装/関連情報等

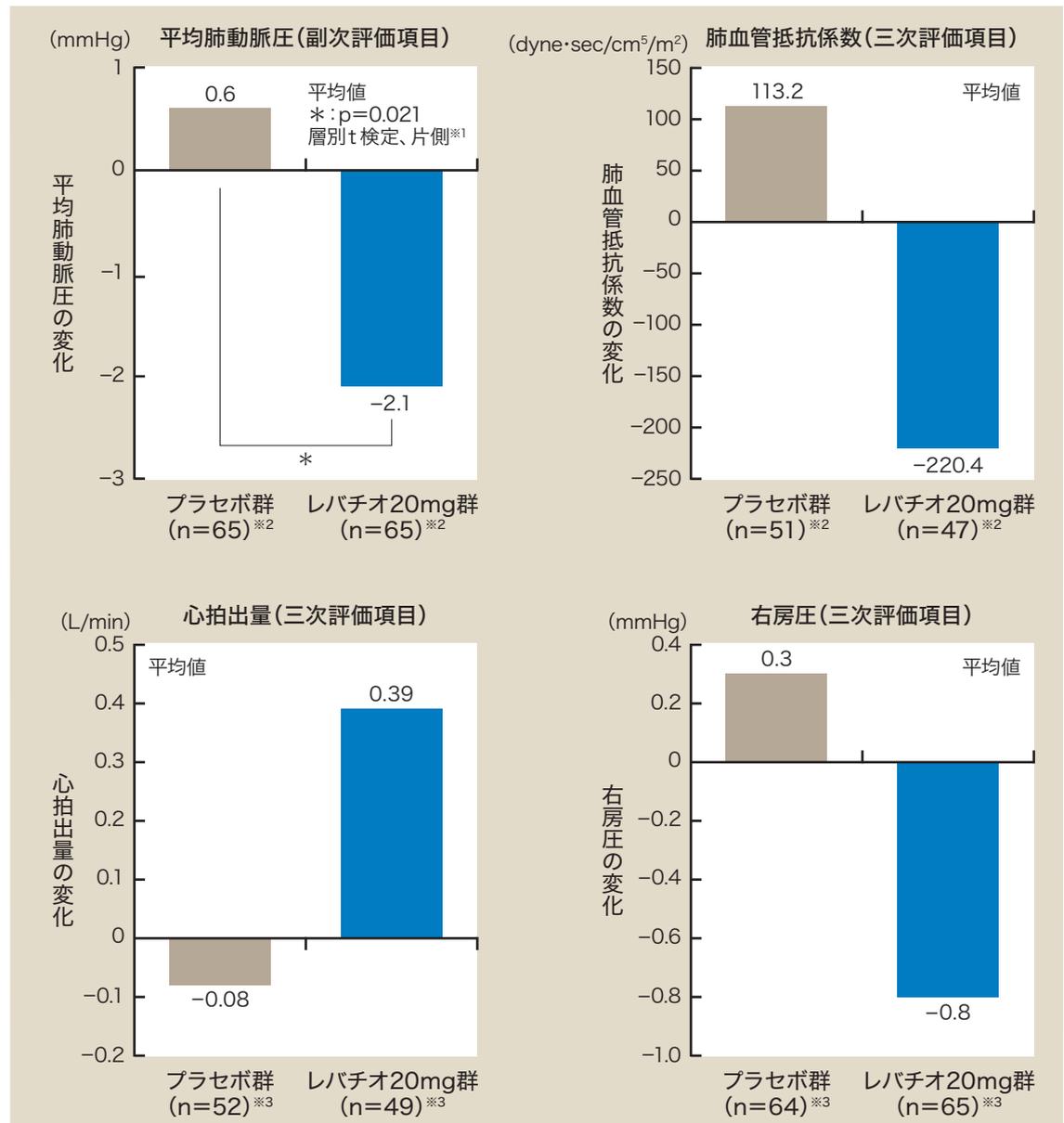
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

●血行動態パラメータの変化(副次評価項目・三次評価項目)

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12週後の平均変化は、レバチオ20mg 1日3回投与群で2.1mmHgの低下、プラセボ群で0.6mmHgの上昇であり、レバチオ群はプラセボ群と比較して有意な低下を示した (p=0.021、層別t検定)。
 三次評価項目について、投与12週後のレバチオ群における血行動態パラメータの変化(平均値)は、肺血管抵抗係数-220.4dyne・sec/cm⁵/m²、心拍出量0.39L/minであった。また、右房圧-0.8mmHg、肺動脈楔入圧-0.2mmHgであった。

投与開始前から投与12週後の血行動態パラメータの変化(海外データ)



その他の血行動態パラメータの変化 (三次評価項目)

	プラセボ群		レバチオ20mg群	
肺動脈楔入圧(mmHg)	-0.4	(64)	-0.2	(61)
平均全身動脈圧(mmHg)	-3.1	(61)	-2.6	(65)
心拍数(beats/min)	-1.3	(64)	-3.7	(65)

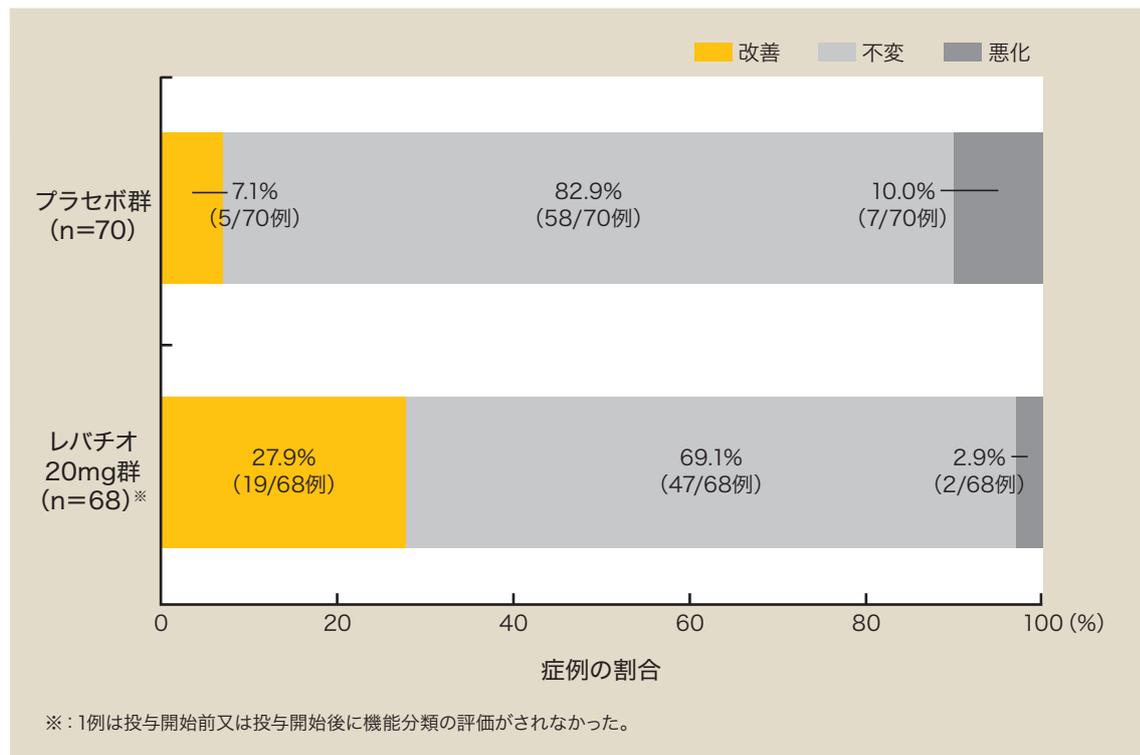
平均値(評価例数)

※1: 投与開始前の6分間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。なお、投与開始前の6分間歩行距離(層別因子)が不明な症例が存在したため、それらの症例は層別t検定から除かれた。
 ※2: 脱落例などによるデータの欠測については、Last observation carried forward (LOCF)法により最終評価値で補っている。
 ※3: 欠測のため本集計における評価例数は血行動態のITT集団対症例数よりも少ない。

●肺高血圧症のWHO機能分類の変化(三次評価項目)

ベースラインから投与12週後までにWHO機能分類が1段階以上改善した症例は、レバチオ20mg 1日3回投与群で27.9% (19/68例)であり、プラセボ群は7.1% (5/70例)であった。一方、1段階以上悪化した症例はレバチオ20mg 1日3回投与群で2.9% (2/68例)であり、プラセボ群は10.0% (7/70例)であった。

投与開始前から投与12週後までのWHO機能分類の変化(海外データ)



注) レバチオ40mg群、80mg群の結果は、国内の承認用法及び用量の範囲外のため、削除しました。

安全性

本試験における副作用は、レバチオ20mg 1日3回投与群で38/69例(55.1%)、40mg 1日3回群で38/67例(56.7%)、レバチオ80mg 1日3回投与群で47/71例(66.2%)、プラセボ群で36/70例(51.4%)であった。

レバチオ群における主な副作用は、20mg 1日3回投与群で頭痛23/69例(33.3%)、消化不良6/69例(8.7%)、潮紅5/69例(7.2%)、40mg 1日3回投与群で頭痛20/67例(29.9%)、潮紅6/67例(9.0%)、四肢痛6/67例(9.0%)、80mg 1日3回投与群で頭痛30/71例(42.3%)、潮紅11/71例(15.5%)、筋痛9/71例(12.7%)であった。プラセボ群における主な副作用は、頭痛17/70例(24.3%)、悪心5/70例(7.1%)、腹痛NOS4/70例(5.7%)、浮動性めまい4/70例(5.7%)であった。

重篤な副作用として、レバチオ20mg 1日3回投与群で左室機能不全が1例、レバチオ40mg 1日3回投与群で体位性低血圧が1例報告された。投与中止に至った副作用として、レバチオ80mg 1日3回投与群で色視症、塩味、消化不良、潮紅、ほてり、くるぶしの腫脹、下肢痛、羞明が1例(同じ患者)報告された。副作用による死亡例は報告されなかった。

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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要否を検討すること。

6. 用法及び用量

(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。

本剤は外国及び国内における臨床試験成績を基に承認されました。臨床試験結果には、国内の承認内容と異なる用法・用量を用いた成績が含まれています。

外国第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験(海外データ)^{18), 19)}

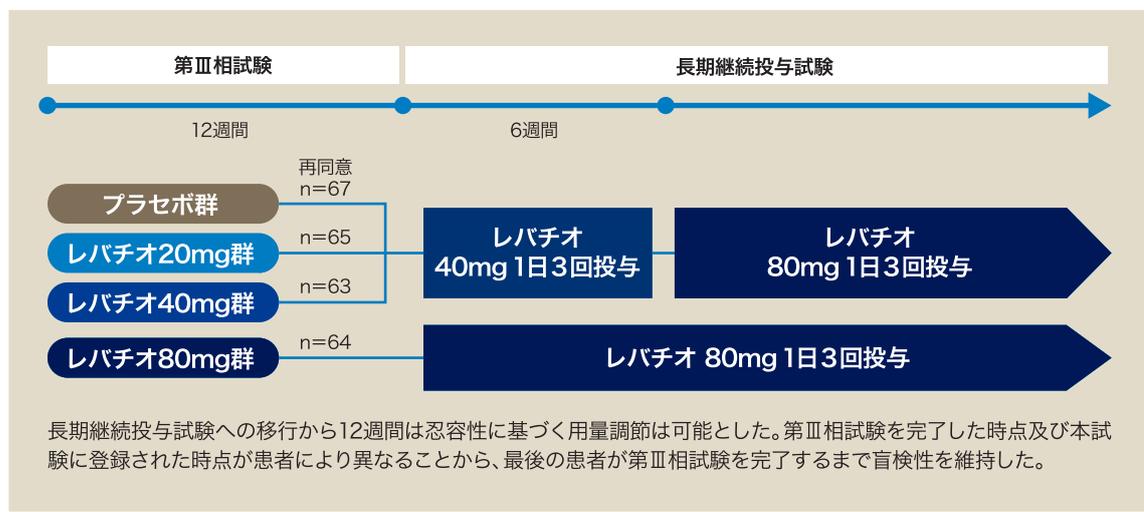
18) Rubin, L. J. et al.: Chest 140(5): 1274, 2011

利益相反: 本研究はファイザー(現ヴィアトリス)の資金提供により実施された

19) 社内資料(承認時評価資料): 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

試験方法

●試験デザイン: 多施設共同、長期投与試験



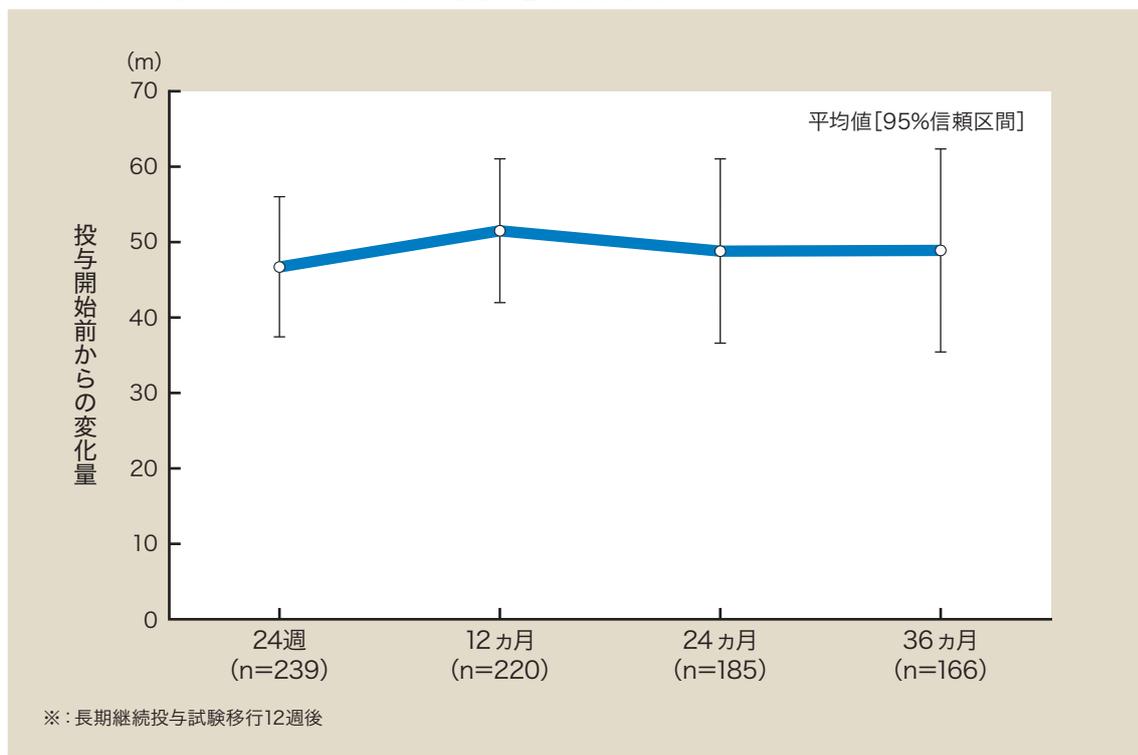
- 目的: 肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィルを長期経口投与した際の安全性と忍容性を評価する。
また、外国第Ⅲ相試験を完了した肺動脈性肺高血圧症患者に至適用量のシルデナフィルを経口投与したときの効果を評価し、母集団薬物動態解析により、薬物濃度と効果の関係を検討し、患者の生存状況(生存率)を確認する。
- 対象: 外国第Ⅲ相試験を完了した18歳以上の肺動脈性肺高血圧症患者* 259例
*: 原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の修復術後の肺動脈性肺高血圧症
- 投与方法: 外国第Ⅲ相試験でプラセボ群、レバチオ20mg群又は40mg群であった患者ではレバチオ40mg 1日3回投与から開始し、6週間後に80mg 1日3回投与に増量、外国第Ⅲ相試験で80mg群であった患者では、引き続き80mg 1日3回投与を行った。
- 評価項目: 有効性の評価項目
・運動耐容能(6分間歩行距離)の変化、BORG呼吸困難スコア、肺高血圧症のWHO機能分類、QOL、薬物動態、生存率
安全性の評価項目
・有害事象、身体的検査、臨床検査、眼科検査(診察、視力、色覚、コントラスト感度、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、ハンフリー視野検査)、バイタルサイン、12誘導心電図
- 解析計画: 運動耐容能(6分間歩行距離)とWHO機能分類について、各評価時点(24週、12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月、48ヵ月)での要約統計量(平均値及び95%信頼区間、例数及び割合)を算出した。原発性肺高血圧症(PPH)例における生存率について、本試験における3年目までの生存率とNIH prognostic indexを用いた推定生存率を探索的に比較した。

試験成績

●運動耐容能(6分間歩行距離)の経時的変化(有効性の評価項目)

投与開始前から24週、12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月までの6分間歩行距離の変化が評価された症例は、それぞれ239例、220例、185例、166例であった。投与36ヵ月後における6分間歩行距離の変化量(平均値)は48.9mの延長であった。

レバチオ投与開始24週*以降の6分間歩行距離の経時的変化(海外データ)



4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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要否を検討すること。

6. 用法及び用量

(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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック)
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱いの注意/
包装/関連情報等

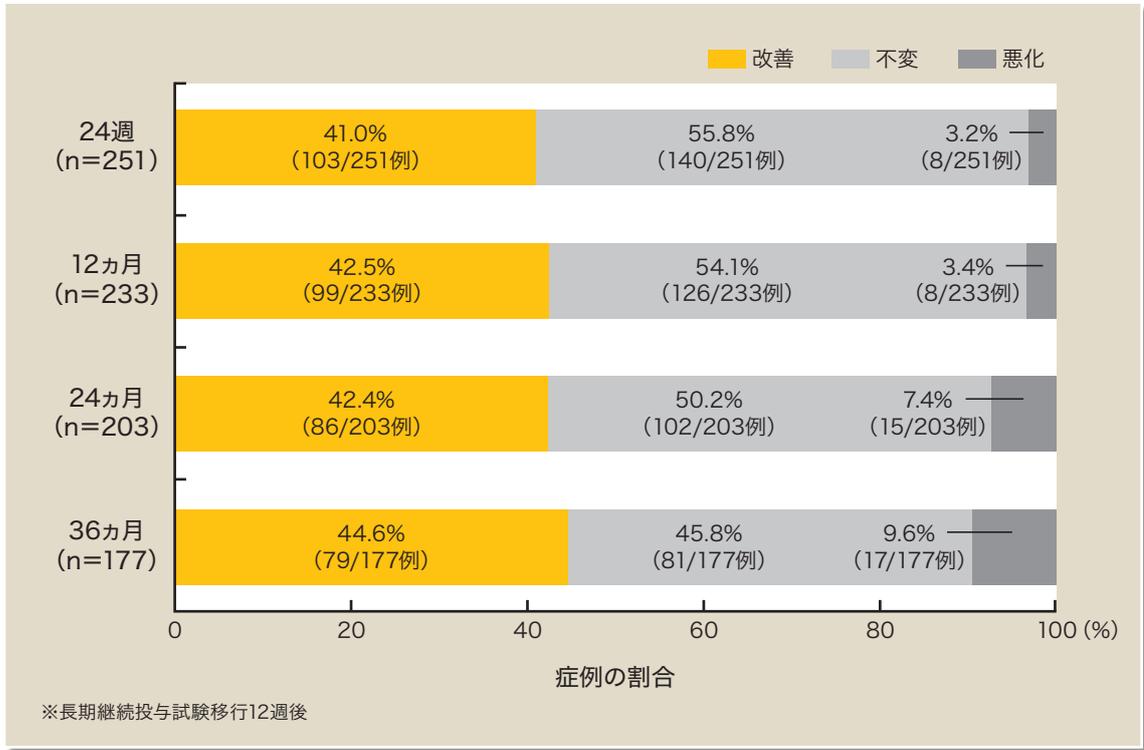
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

●肺高血圧症のWHO機能分類の経時的変化(有効性の評価項目)

投与開始前からWHO機能分類が1段階以上改善した症例の割合は24週後(長期継続投与試験移行12週後)で41.0% (103/251例)、12ヵ月後で42.5% (99/233例)、24ヵ月後で42.4% (86/203例)、36ヵ月後で44.6% (79/177例)であった。

レバチオ投与開始24週*以降のWHO機能分類の経時的変化(海外データ)



安全性

副作用は179/259例(69.1%)に認められ、主なものは頭痛42例(16.2%)、消化不良27例(10.4%)、下痢21例(8.1%)、霧視19例(7.3%)、悪心15例(5.8%)であった。重度の副作用は22例(8.5%)で認められ、その主なものは頭痛であった。重篤な副作用が7例(2.7%)で認められ、その内訳は大発作痙攣及び低血圧1例、過敏症・アレルギー反応及び発疹性薬疹1例、胃食道逆流性疾患1例、後囊下白内障1例、低血圧3例であった。

また、試験中止に至った副作用は9例(3.5%)で、その内訳は胸部絞扼感、頸部硬直、筋痛、頭痛、視野狭窄、呼吸困難、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、浮動性めまい、低血圧の悪化及びアレルギー反応であった。試験中に58例が死亡したが、いずれも治療薬との因果関係は否定された。

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

6. 用法及び用量

(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。

国内第Ⅲ相試験^{20)、21)}

20) 社内資料(添付文書改訂時の評価資料): 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
21) Satoh, T. et al.: Circ J 75(3): 677, 2011
利益相反: 本研究はファイザー(現ヴィアトリス)の資金提供により実施された

試験方法

- **試験デザイン:** 多施設共同、非盲検試験
- **目的:** 日本人肺動脈性肺高血圧症患者におけるシルデナフィル20mg 1日3回投与の有効性、安全性、薬物動態を検討する。
- **対象:** 16歳以上の日本人肺動脈性肺高血圧症患者44例
- **投与方法:** レバチオ20mg 1日3回を非盲検法により12週間経口投与した(治療期)。なお、治療期を終了した患者は、長期投与期に移行できることとした。また、長期投与期では、各医療機関の自主研究でシルデナフィル(バイアグラ)を継続投与されていた患者が新たに試験に参加した。
- **主要評価項目:** 12週後の6分間歩行距離の変化、血行動態(平均肺動脈圧、肺血管抵抗、心拍出量)の変化
- **副次評価項目:** 治療期における8週後の6分間歩行距離の変化、4・8・12週後のWHO機能分類の変化、12週後の血行動態パラメータの変化(主要評価項目を除く)、8・12週後のBORG呼吸困難スコアの変化、4・8・12週後の血漿中BNP濃度の変化。長期投与期から参加した患者における、投与12週後の6分間歩行距離の変化量、WHO機能分類の変化、BORG呼吸困難スコアの変化量、血漿中BNP濃度の変化量。
- **解析計画:** 有効性の解析は最大の解析対象集団(FAS)について解析し、主要評価項目に関しては試験実施計画書に適合した対象集団(PPS)についても解析を行った。6分間歩行距離、血行動態パラメータ、BORG呼吸困難スコア及び血漿中BNP濃度の変化量について、各評価時点での要約統計量(例数、平均値及び標準偏差)ならびに平均値の両側95%信頼区間を算出した。WHO機能分類の変化について、例数及び割合を算出した。主要評価項目について、各評価時点での実測値及びベースラインからの変化量の平均値の両側95%信頼区間を算出した。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の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。
- **患者背景:**

		治療期	長期投与期
性別	男性	4	2
	女性	17	21
年齢(歳)	18未満	0	1
	18~44	9	8
	45~64	10	12
	65以上	2	2
	平均値±標準偏差	47.1±14.7	47.6±14.3
	最小~最大	19~68	16~75
体重(kg)	平均値±標準偏差	58.5±10.6	53.2±14.5
	最小~最大	38.1~84.0	31.8~92.5
WHO機能分類 ^{a)}	クラスI	0	1
	クラスII	7	6
	クラスIII	14	0
	クラスIV	0	0

a) 第Ⅱ期から参加した被験者については、有効性評価対象例7例のWHO機能分類を示した。

バイアグラの効能又は効果

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)

バイアグラの用法及び用量

通常、成人には1日1回シルデナフィルとして25mg~50mg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<30mL/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、25mg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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

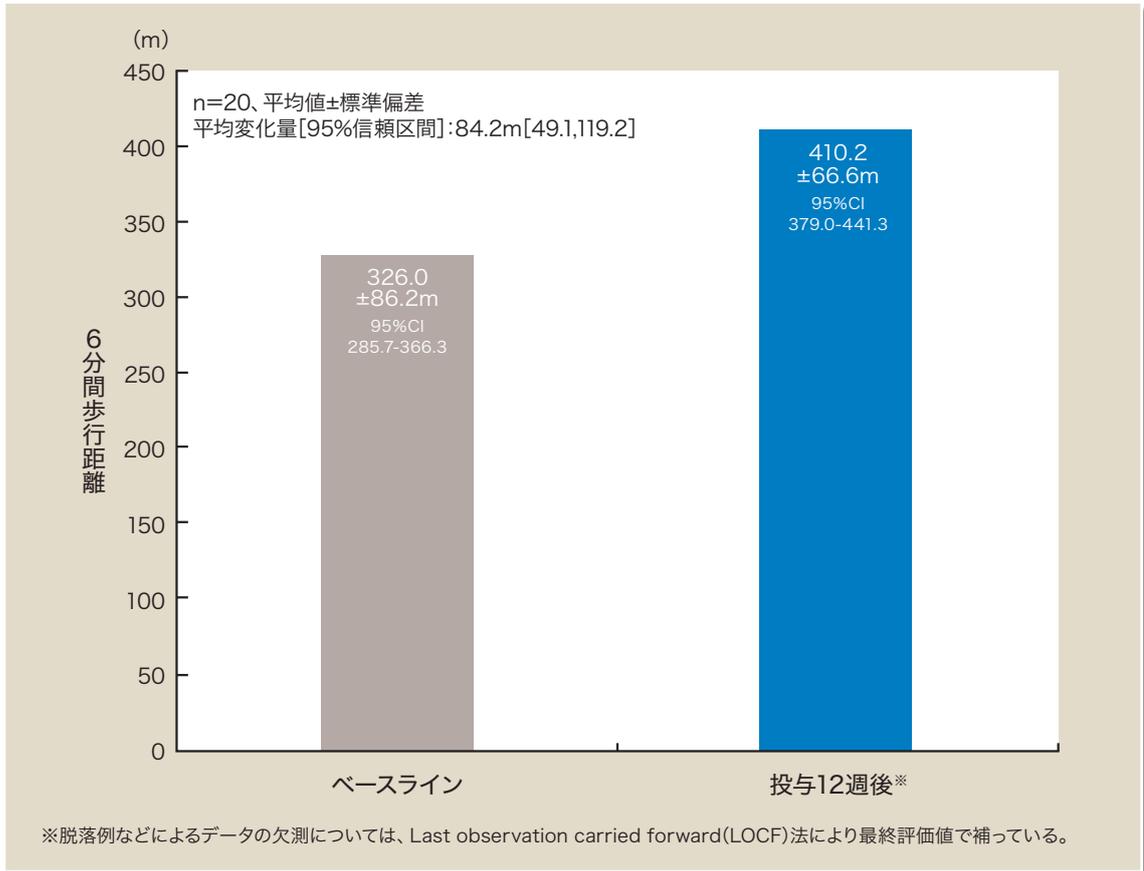
製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

試験成績

●投与12週後(治療期)の6分間歩行距離(主要評価項目)

運動耐容能の評価項目である6分間歩行距離は、レバチオ投与12週後において投与開始前より平均で84.2m[95%信頼区間:49.1,119.2]延長し、投与前と比較して、改善が認められた。

投与開始前から投与12週後の6分間歩行距離の変化



開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

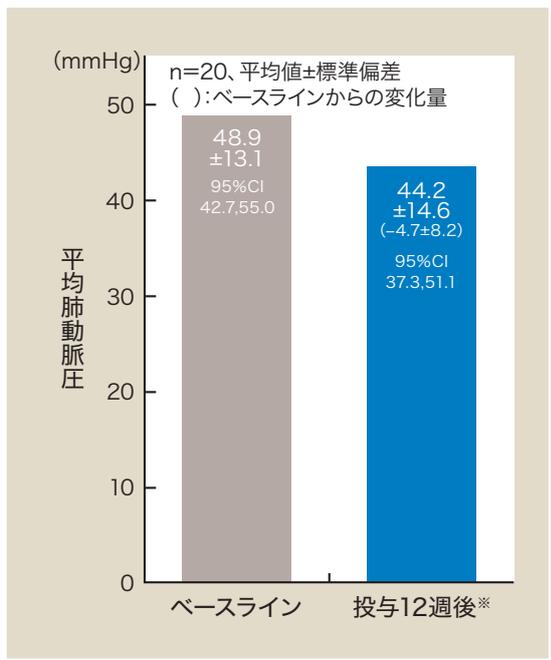
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

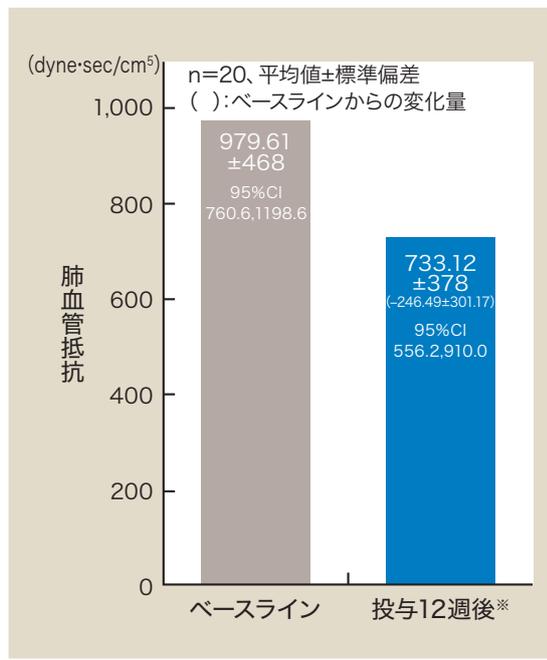
●投与12週後(治療期)の血行動態パラメータの変化(主要評価項目)

レバチオ投与開始から投与12週後の血行動態パラメータの変化は平均肺動脈圧が4.7mmHgの低下、肺血管抵抗が246.49dyne・sec/cm⁵の低下、心拍出量が0.56L/minの増加であった。

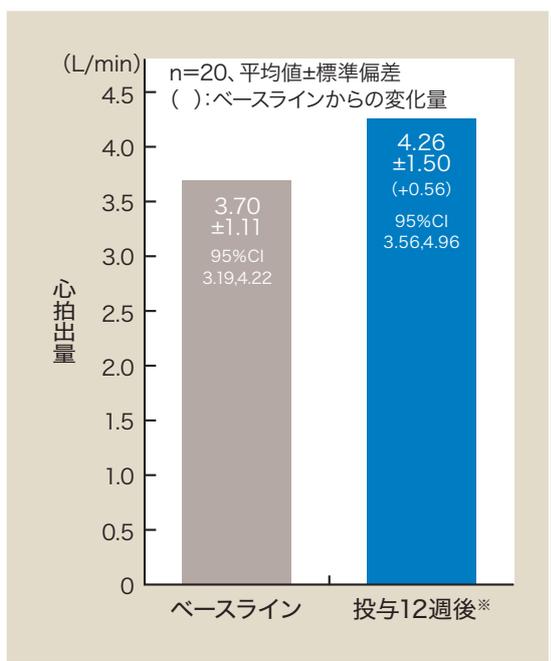
投与12週後の平均肺動脈圧



投与12週後の肺血管抵抗



投与12週後の心拍出量

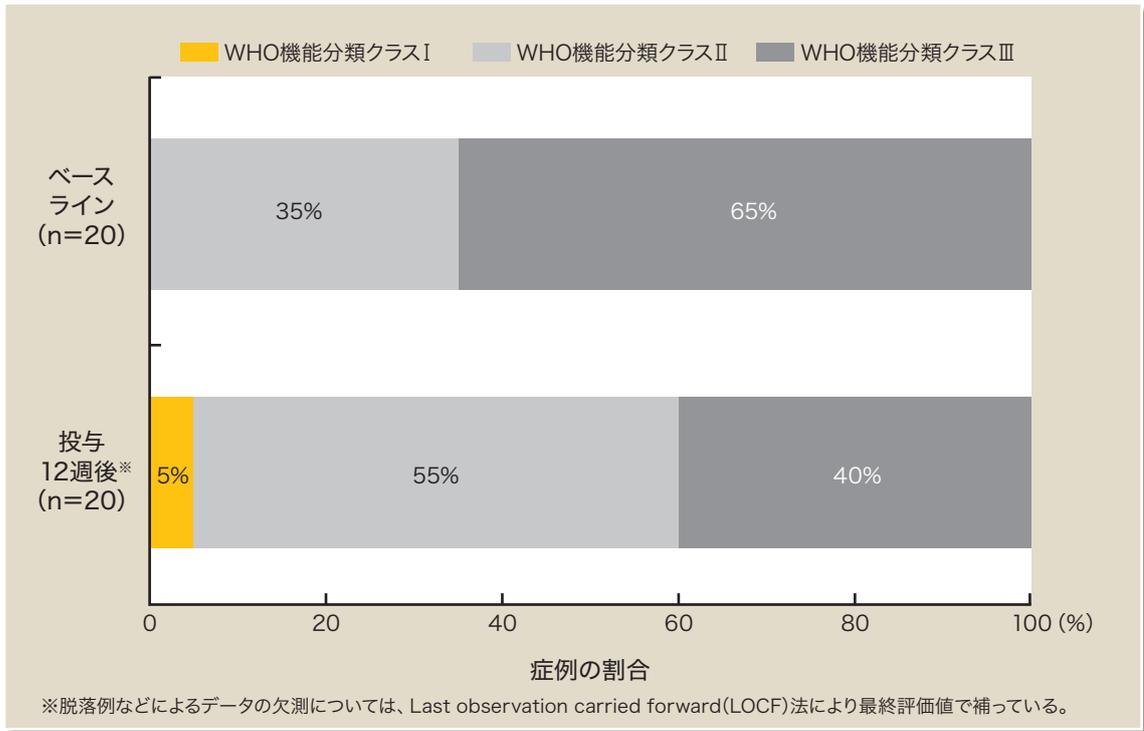


※脱落例などによるデータの欠測については、Last observation carried forward (LOCF)法により最終評価値で補っている。

●投与12週後(治療期)のWHO機能分類の変化(副次評価項目)

投与12週後のWHO機能分類が投与開始時と比較して悪化した患者は1例(クラスIIからクラスIII)であり、改善がみられた患者は6例(クラスIIIからクラスIIが5例、クラスIIIからクラスIが1例)であった。それ以外の13例ではベースラインのWHO機能分類を維持した。

投与開始前から投与12週後までのWHO機能分類の変化



安全性

治療期及び長期投与期において、44例中25例(56.8%)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛10例(22.7%)、潮紅8例(18.2%)、鼻出血3例(6.8%)であった。投与中止に至った副作用、死亡を含む重篤な副作用は報告されなかった。

開発の経緯

製剤特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

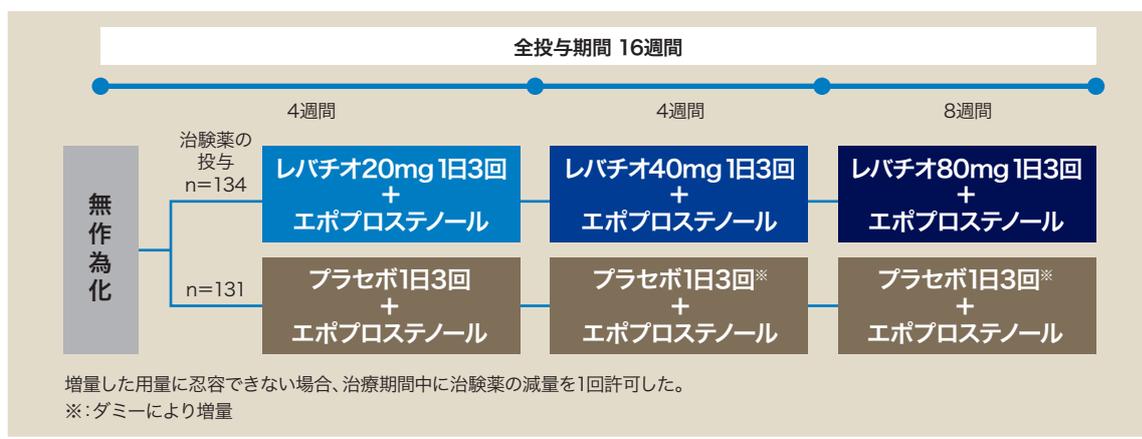
本剤は外国及び国内における臨床試験成績を基に承認されました。臨床試験結果には、国内の承認内容と異なる用法・用量を用いた成績が含まれています。

エポプロステノールとの併用投与試験(海外データ)^{22)、23)}

22) 社内資料(承認時評価資料): 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
 23) Simonneau, G. et al: Ann Intern Med 149(8): 521, 2008
 利益相反: 本研究はファイザー(現ヴィアトリス)の資金提供により実施された

試験方法

●試験デザイン: 多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較試験



- 目的: エポプロステノールを静脈内投与している肺動脈性肺高血圧症患者に対する、シルデナフィル併用投与の有効性を評価する。また、両剤の併用による安全性・忍容性の評価、血漿中薬物濃度と効果との関係性の検討、母集団薬物動態パラメータの算出、ならびに対象者の生存率を評価する。
- 対象: 肺動脈性肺高血圧症患者^{※1} 265例
 - ・18歳以上(米国では16歳以上)
 - ・エポプロステノール治療3ヵ月以上(至適用量で4週間以上治療)
 - ・安静時の平均肺動脈圧が²25mmHg以上
 - ・安静時の肺動脈楔入圧が²15mmHg以下

※1: 原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心病変の外科的修復術後の肺動脈性肺高血圧症
 ※2: 割り付け前21日以内の右心カテーテル検査時
- 投与方法: 対象を無作為化二重盲検法によりレバチオ群もしくはプラセボ群に割り付け、エポプロステノールとともに16週間にわたり投与した。なお、レバチオ群ではレバチオ20mg 1日3回を4週間投与し、その後40mg 1日3回に増量して4週間、さらに80mg 1日3回に増量して8週間投与した。プラセボ群においても、同じスケジュールによりダミーを増量した。
- 主要評価項目: 第16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: 第16週時点までの下記項目の変化
 - ・平均肺動脈圧(mPAP)
 - ・臨床状態の悪化までの期間(死亡、肺移植、肺動脈性肺高血圧症による入院、臨床状態悪化によるエポプロステノールの用量変更、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

6. 用法及び用量

(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。

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。

- **三次評価項目**：血行動態パラメータ、ベースラインから第16週時点までのWHO機能分類の変化、ベースラインから第8週及び第16週時点までのQOL(SF-36, EQ-5D)の変化、患者による第16週時点の治療選択の評価、ならびに肺動脈性肺高血圧症の長期基礎療法の変更
- **解析計画**：主要評価項目である運動耐容能(6分間歩行距離)の変化については、治療群、ベースラインの歩行距離及び病因を因子とする分散分析を実施した(有意水準：両側0.05)。閉検定手順法を適用し、主要評価項目において有意差が認められた場合、副次評価項目について、以下の順に検定を実施した(有意水準:両側0.05)。平均肺動脈圧:分散分析; 臨床状態の悪化までの期間:層別Log-rank検定; BORG呼吸困難スコア:層別Wilcoxon順位和検定。
三次評価項目について、ベースラインから投与16週後の変化の要約統計量(例数、平均値、割合等)を算出した。

● **患者背景**

背景因子		プラセボ群 n=131	レバチオ群 n=134
性別 例数(%)	男性	29 (22.1%)	24 (17.9%)
	女性	102 (77.9%)	110 (82.1%)
年齢(歳)	平均値±標準偏差[範囲]	47.7±13.2 [18-75]	47.8±12.9 [20-75]
診断 例数(%)	原発性肺高血圧症	105 (78.9%)	107 (79.9%)
	結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症	28 (21.1%)	27 (20.1%)
エポプロステノールによる治療	治療期間(年)	平均値[範囲]	2.91 [0.25-11.69]
	安定した投与期間(年)	平均値[範囲]	0.59 [0.08-3.74]
	投与量(ng/kg/min)	平均値±標準偏差	32.0±22.4
6分間歩行距離(m)	平均値±標準偏差	348.9±73.2 (n=119)	349.8±69.2 (n=131)
平均肺動脈圧(mmHg)	平均値±標準偏差	50.4±12.3 (n=102)	52.5±10.6 (n=117)

6. 用法及び用量

(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。

8. 重要な基本的注意

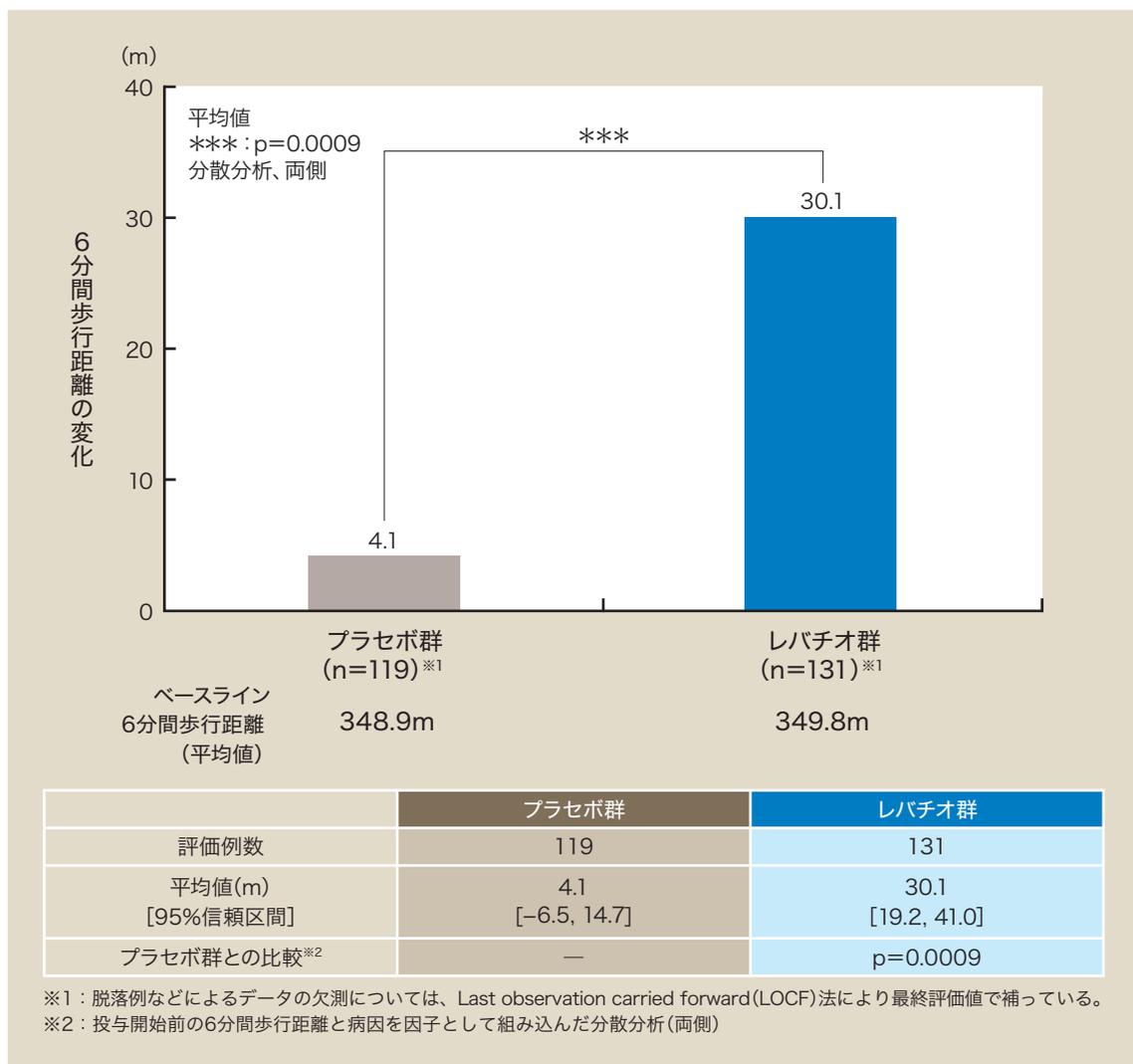
8.1 エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性・安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。

試験成績

●運動耐容能(6分間歩行距離)の変化(主要評価項目)

投与開始前から投与16週後までの6分間歩行距離の平均変化は、レバチオ群で30.1m増加、プラセボ群で4.1m増加と、レバチオ群ではプラセボ群に比べて有意に増加した (p=0.0009、分散分析、検証的な解析結果)。

投与開始前から投与16週後の6分間歩行距離の変化(海外データ)



開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

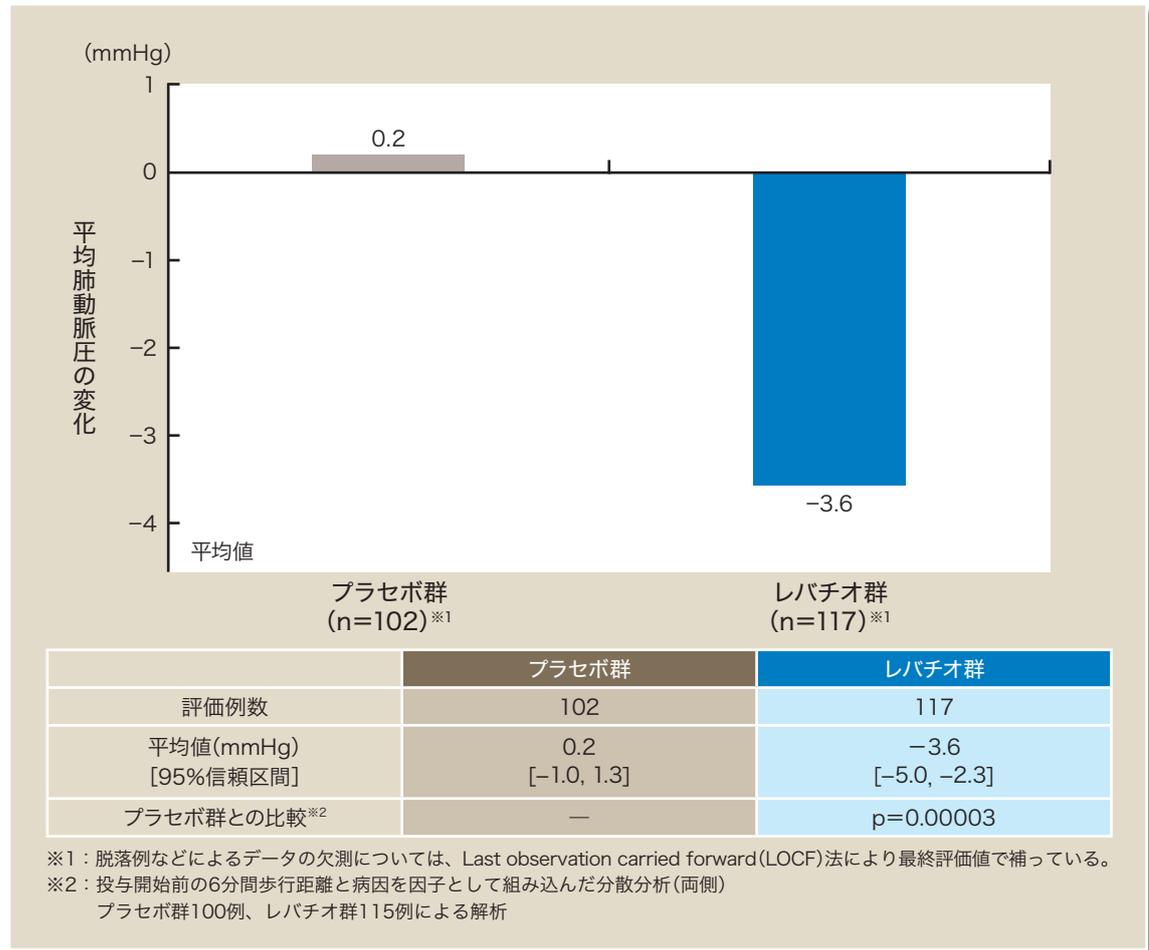
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

●平均肺動脈圧の変化(副次評価項目)

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、レバチオ群で3.6mmHgの低下、プラセボ群で0.2mmHgの上昇であった。

投与開始前から投与16週後の平均肺動脈圧の変化(海外データ)



4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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要否を検討すること。

6. 用法及び用量

(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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 エボ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。

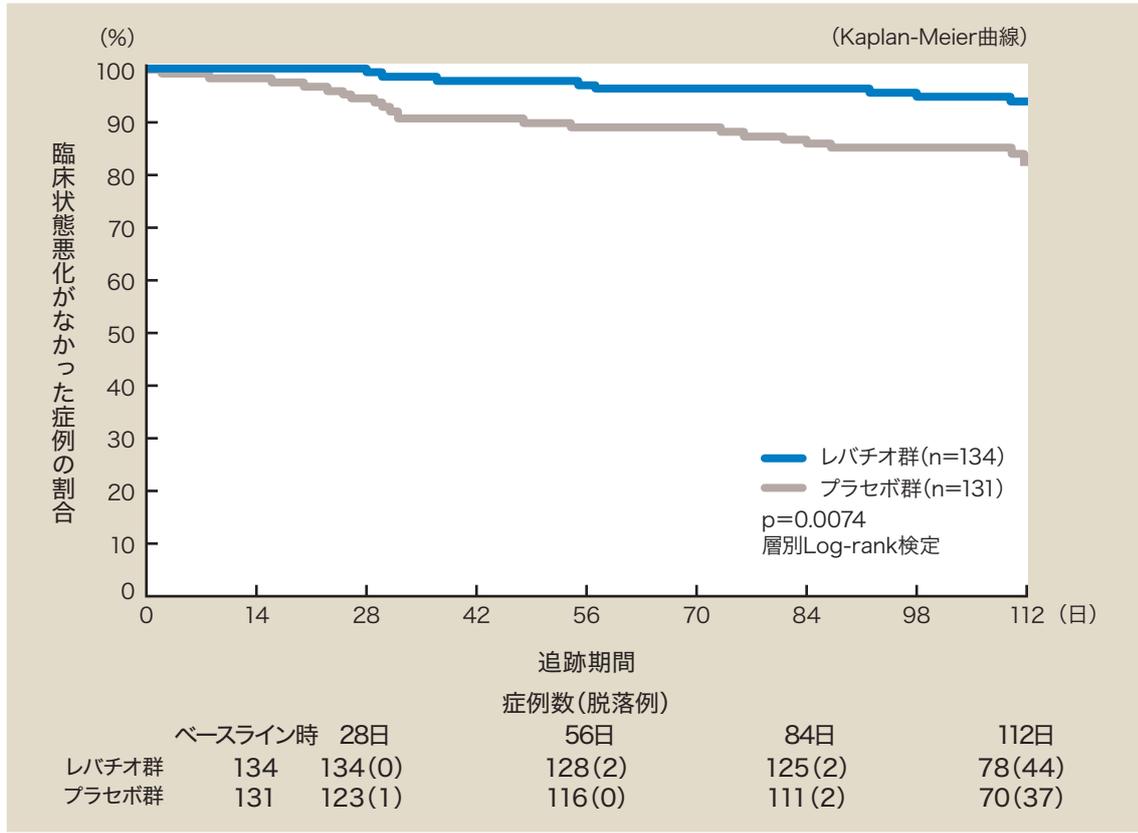
エポプロステノールとの併用投与試験

●臨床状態悪化までの期間（副次評価項目）

臨床状態の悪化*までの期間は、プラセボ群に比べてレバチオ群で有意に長かった（ $p=0.0074$ 、投与開始前の6分間歩行距離及び病因を層別因子とする層別Log-rank検定）。

※:死亡、肺移植、肺高血圧による入院、ボセンタン治療開始、臨床状態悪化によるエポプロステノールの投与量が10%以上変化した状態

臨床状態悪化までの期間(海外データ)



	症例数(%)	
	プラセボ群 (n=131)	レバチオ群 (n=134)
いずれかのイベント	23 (17.6)	8 (6.0)
死亡	4 (3.1)	0 (0)
肺移植	1 (0.8)	0 (0)
肺動脈性肺高血圧症の悪化による入院	11 (8.4)	8 (6.0)
エポプロステノールの投与量増加	16 (12.2)	2 (1.5)
ボセンタンの追加	1 (0.8)	0 (0)

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

●平均肺動脈圧以外の血行動態パラメータ（三次評価項目）

投与16週後のレバチオ群における血行動態パラメータの変化（平均値）は、平均全身動脈圧 -4.0mmHg 、右房圧 -1.2mmHg 、心拍出量 0.75L/min 、心拍数 -2.8beats/min であった。その結果、肺血管抵抗係数は $-296.0\text{dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ であった。

投与開始前から投与16週後の血行動態パラメータの変化（海外データ）

	プラセボ群		レバチオ群	
	平均値	評価例数	平均値	評価例数
肺血管抵抗係数($\text{dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$)	7.9	(73)	-296.0	(91)
心拍出量(L/min)	-0.12	(79)	0.75	(92)
右房圧(mmHg)	0.9	(102)	-1.2	(117)
平均全身動脈圧(mmHg)	-1.5	(91)	-4.0	(105)
心拍数(beats/min)	0.8	(100)	-2.8	(115)

平均値（評価例数）

安全性

本試験における副作用は、レバチオ群で92/134例(68.7%)、プラセボ群で61/131例(46.6%)に認められた。

レバチオ群における主な副作用は頭痛64/134例(47.8%)、潮紅23/134例(17.2%)、悪心18/134例(13.4%)、消化不良16/134例(11.9%)、下痢15/134例(11.2%)、浮動性めまい12/134例(9.0%)、鼻閉10/134例(7.5%)、胃食道逆流性疾患7/134例(5.2%)、四肢痛7/134例(5.2%)であった。プラセボ群における主な副作用は頭痛33/131例(25.2%)、潮紅8/131例(6.1%)、悪心8/131例(6.1%)、下痢7/131例(5.3%)であった。重篤な副作用として、プラセボ群で2例(頻脈、低酸素症及び呼吸困難の悪化1例、腹水1例)、レバチオ群で2例(全身性低血圧1例、低血圧1例)が報告された。投与中止に至った副作用として、プラセボ群で2例(頻脈、呼吸困難、低酸素症及び食欲不振)、レバチオ群で2例(呼吸困難増悪と失神)が報告された。副作用による死亡例は報告されなかった。

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

6. 用法及び用量

(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。

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。

小児の用法・用量追加のための臨床試験一覧

相	試験(目的)	対象患者	試験実施国
第Ⅰ相	相対的BA試験(健康成人対象) (レバチオ錠20mgとその粉砕品間のBA/BEの検討)	健康成人 (18例)	外国
	BE試験(健康成人対象)〈p60〉 (ドライシロップ剤、レバチオ錠20mg、 シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤10mg間のBEの検討)	健康成人 (42例)	外国
	BE試験(健康成人対象)〈p61〉 [レバチオODフィルム20mg(水なし投与)、 レバチオ錠20mg(水あり投与)]	健康成人 (40例)	日本
	BE試験(健康成人対象)〈p62〉 [レバチオODフィルム20mg(水あり投与)、 レバチオ錠20mg(水あり投与)]	健康成人 (93例)	日本
	食事の影響試験(p54) (ドライシロップ剤)	健康成人 (12例)	外国
第Ⅲ相	第Ⅲ相試験(p38) (有効性、安全性及び薬物動態)	小児PAH患者 (日本人1例を含む234例)	国際共同
	長期継続試験(p43) (安全性)	小児PAH患者 (日本人1例を含む220例)	国際共同
	国内臨床試験(p48) (有効性、安全性及び薬物動態)	小児PAH患者 (6例)	日本

BA: バイオアベイラビリティ

BE: 生物学的同等性

6. 用法及び用量

(1歳以上の小児)

〈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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

本剤は外国及び国内における臨床試験成績を基に承認されました。臨床試験結果には、国内の承認内容と異なる用法・用量を用いた成績が含まれています。

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)^{24)、25)}

24) 社内資料(承認時評価資料):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)

25) Barst, R. J. et al.: Circulation 125(2): 324, 2012

利益相反:本研究はファイザー(現ヴィアトリス)の資金提供により実施された

試験方法

- **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
- **目的** : 小児の肺動脈性肺高血圧症患者を対象にシルデナフィルを16週間経口投与したときの有効性及び安全性を評価する。
- **対象** : 以下のいずれかの基準に合致する1~17歳、体重8kg以上の肺動脈性肺高血圧症患者234例
 - ・原発性肺動脈性肺高血圧症患者
 - ・ベースライン時の室内気下での安静時動脈血酸素飽和度(SaO₂)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
 - ・スクリーニングの6ヵ月以上前に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のない患者
- **投与方法** : 16週間にわたり、レバチオ錠(低用量、中用量、高用量のいずれか)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時間以上前に水と共に服用^{※1}した。

※1:錠剤が嚥下困難な患者には、錠剤を砕いて少量(5mL)の柔らかい食物と混ぜ、その全量を速やかに摂取させた。患者の割り付け方法及び各用量の投与量は以下の通りである。

体重(kg)	投与量(mg 1日3回投与) ^{※2}			割り付け方法
	低用量群	中用量群	高用量群	
≥8~20	該当なし	10	20	中用量:高用量:プラセボ =1:2:1
>20~45	10	20	40	低用量:中用量:高用量:プラセボ =1:1:1:1
>45	10	40	80	

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

- **主要評価項目** : CPET(自転車エルゴメータ)により評価する、体重で標準化した最大酸素摂取量(peak VO₂)
- **副次評価項目** :
 - ・血行動態評価による平均肺動脈圧(mPAP)、肺血管抵抗係数(PVRI)、肺血管抵抗(PVR)、心係数、右心房圧(RAP)
 - ・CPETによる呼吸交換比(RER)及びpeak VO₂到達時間
 - ・「小児の健康に関する質問票:保護者用28項目質問票(Child Health Questionnaire-Parent Form28:CHQ-PF28)」による身体的及び心理社会的スケール
 - ・WHO機能分類

6. 用法及び用量 (1歳以上の小児)

〈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。

- 三次評価項目：
 - ・血行動態評価による肺動脈楔入圧(PCWP)、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、平均全身動脈圧(MAP)及び全身血管抵抗係数(SVRI)
 - ・CPETによる総換気量(VE)及び混合静脈血酸素飽和度(SVO₂)、呼気終末O₂及びCO₂、無酸素性作業閾値(AT)、percent predicted peak VO₂
 - ・患者の親/医師による全般評価
 - ・臨床症状悪化までの期間
 - ・基礎治療
 - ・CHQ-PF28スコア
 - ・生存確認
- 解析計画：主要評価項目は、共分散分析モデル(因子:用量群、共変量:peak VO₂のベースライン値、臨床分類、体重層)を用いて、レバチオ併合群とプラセボ群を比較し、有意水準5% (両側)で検定を行った。副次評価項目のうち、mPAP及びPVRIは共分散分析モデル(因子:用量群、共変量:臨床分類、体重層、CPETの実施能力)を用いて、レバチオ併合群とプラセボ群を比較し、有意水準5% (両側)で検定を行った。
- 患者背景：

		プラセボ群	レバチオ			
			低用量群	中用量群	高用量群	併合群
患者数		60	42	55	77	174
男(%)		22 (36.7)	17 (40.5)	24 (43.6)	26 (33.8)	67 (38.5)
女(%)		38 (63.3)	25 (59.5)	31 (56.4)	51 (66.2)	107 (61.5)
年齢(%)	1~4 歳	7 (11.7)	0	9 (16.4)	19 (24.7)	28 (16.1)
	5~12 歳	37 (61.7)	25 (59.5)	28 (50.9)	36 (46.8)	89 (51.1)
	13~17 歳	16 (26.7)	17 (40.5)	18 (32.7)	22 (28.6)	57 (32.8)
人種(%)	白人	24 (40.0)	19 (45.2)	26 (47.3)	28 (36.4)	73 (42.0)
	黒人	2 (3.3)	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	3 (1.7)
	アジア人	7 (11.7)	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)	34 (19.5)
	その他	27 (45.0)	18 (38.1)	15 (27.3)	33 (42.9)	64 (36.8)
体重(kg) 平均値[範囲]		29.3 [9.1-60.0]	38.2 [20.0-105.0]	32.1 [8.6-106.0]	25.8 [8.2-61.0]	30.8 [8.2-106.0]
身長(cm) 平均値[範囲]		128.4 [78.0-173.0]	141.6 [111.0-172.0]	130.5 [77.0-192.5]	120.8 [72.0-180.0]	128.9 [72.0-192.5]
BMI(kg/m ²) 平均値±標準偏差		16.9±3.6	18.2±4.8	17.6±3.9	16.3±3.4	17.2±4.0

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

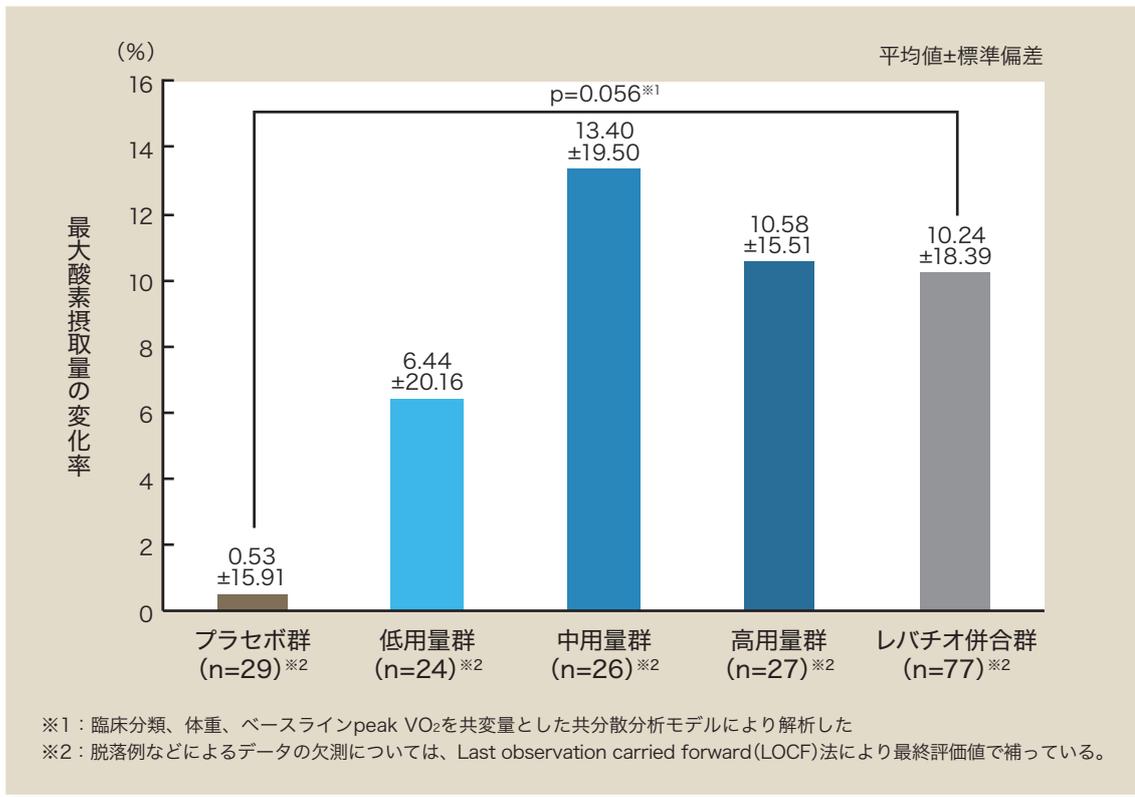
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

●体重で標準化した最大酸素摂取量 (peak VO₂) (主要評価項目)

peak VO₂のベースラインからの平均変化率は、レバチオ併合群+10.24%、プラセボ群+0.53%であり、統計的な有意差は検証されなかった(p=0.056:共分散分析、検証的な解析結果)。

peak VO₂のベースラインからの変化率(海外データ、日本人を含む)



6. 用法及び用量
(1歳以上の小児)

〈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。

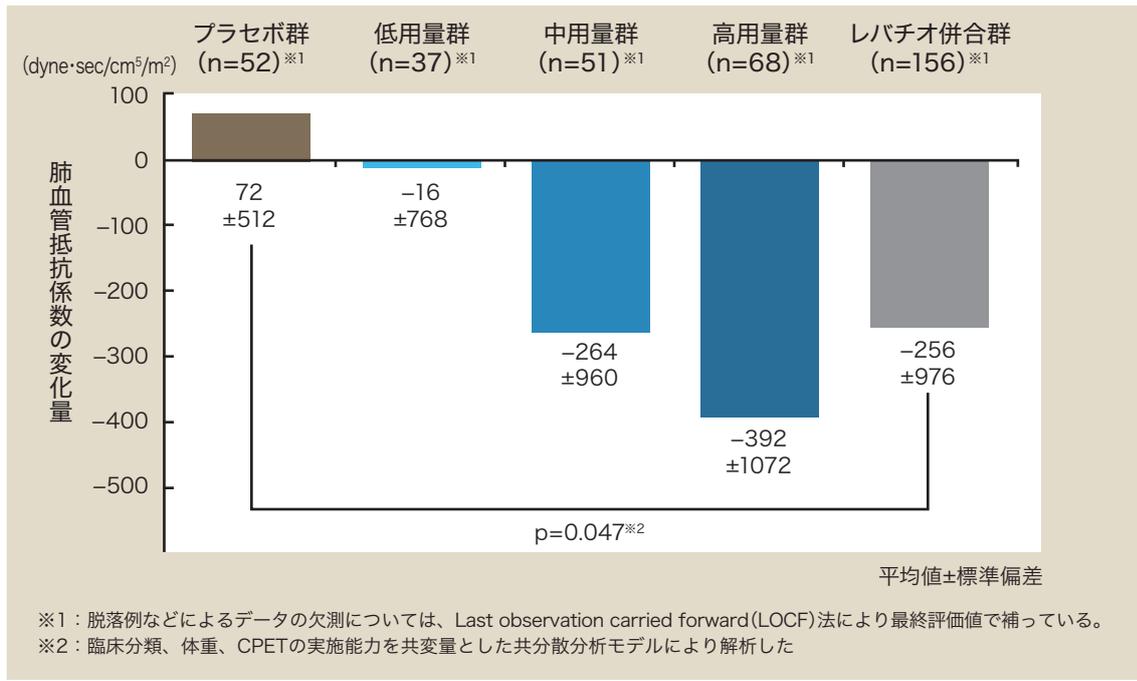
体重20kg超の場合: 通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

国際共同第Ⅲ相試験(小児)

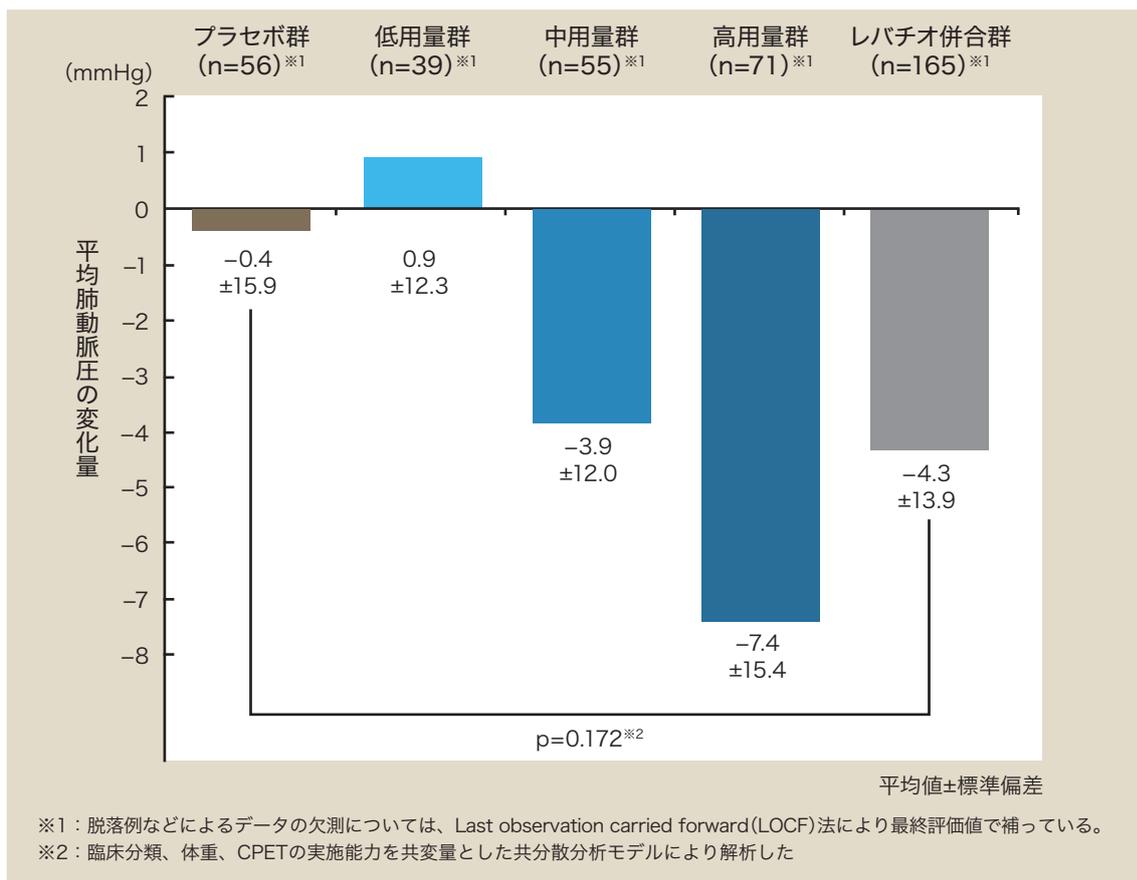
●血行動態パラメータの変化(副次評価項目)

肺血管抵抗係数及び平均肺動脈圧はレバチオの用量に依存した改善傾向を示した。肺血管抵抗係数のベースラインからの平均変化量は、レバチオ併合群 $-256\text{dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ 、プラセボ群 $72\text{dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ であった($p=0.047$:共分散分析)。平均肺動脈圧のベースラインからの平均変化量は、レバチオ併合群 -4.3mmHg 、プラセボ群 -0.4mmHg であった($p=0.172$:共分散分析)。

肺血管抵抗係数のベースラインからの変化量(海外データ、日本人を含む)



平均肺動脈圧のベースラインからの変化量(海外データ、日本人を含む)



開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック/インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

●安全性

本試験における副作用は、レバチオ群では低用量群で11/42例(26.2%)、中用量群で13/55例(23.6%)、高用量群で22/77例(28.6%)、プラセボ群では16/60例(36.7%)に認められた。レバチオ群における主な副作用は、低用量群で頭痛4/42例(9.5%)、嘔吐2/42例(4.8%)、四肢痛2/42例(4.8%)、中用量群で頭痛5/55例(9.1%)、嘔吐3/55例(5.5%)、浮動性めまい2/55例(3.6%)、自発陰茎勃起2/24例(8.3%)^{a)}、高用量群で頭痛8/77例(10.4%)、嘔吐4/77例(5.2%)、鼻出血3/77例(3.9%)であった。プラセボ群における主な副作用は、頭痛8/60例(13.3%)、腹痛3/60例(5.0%)、潮紅3/60例(5.0%)であった。重篤な副作用として、レバチオ高用量群で2例(上気道性喘鳴及び過敏症1例、心室性不整脈1例)が報告された。試験中止に至った副作用は、低用量群1例(体重減少)、高用量群1例(上気道性喘鳴及び過敏症)、プラセボ群1例(斑状皮疹)に認められた。本試験期間中の死亡例は報告されなかった。

a)性別に依存して発現する副作用については、各用量群の男児又は女児の患者数の総数を分母として発現率を算出した。

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

6. 用法及び用量

(1歳以上の小児)

〈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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(小児)(抜粋)

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20kg超の患者には20mg1日3回、体重20kg以下の患者には10mg1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。[15.1.5参照]

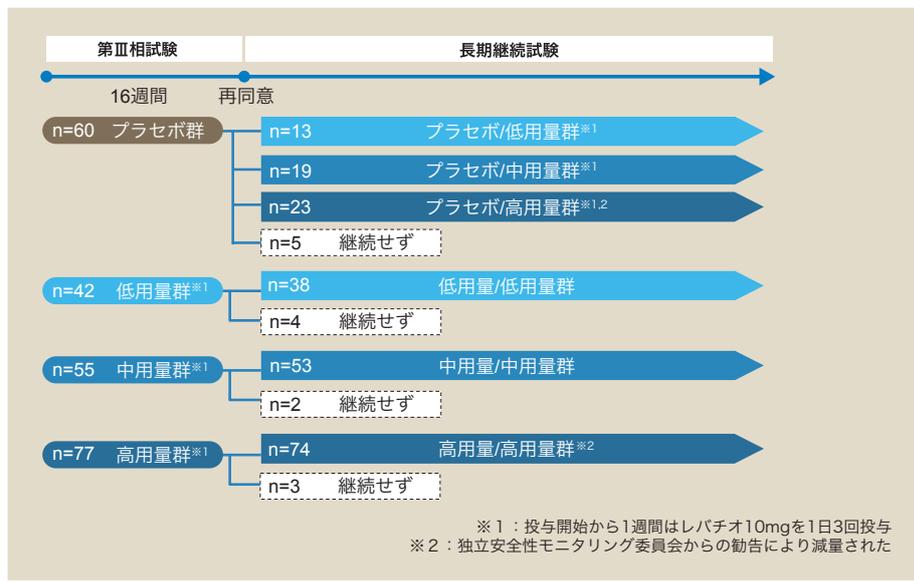
本剤は外国及び国内における臨床試験成績を基に承認されました。臨床試験結果には、国内の承認内容と異なる用法・用量を用いた成績が含まれています。

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)^{26)、27)}

26) 社内資料(承認時評価資料):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)
27) Barst, R. J. et al.: Circulation 129(9): 1914, 2014
利益相反:本研究はファイザー(現ヴィアトリス)の資金提供により実施された

試験方法

- 試験デザイン：多施設共同、長期投与試験



- 目的：小児の肺動脈性肺高血圧症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と共に、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。
- 対象：原発性肺動脈性肺高血圧症又は先天性心疾患もしくは膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症を有し、国際共同第Ⅲ相試験を完了した患者220例
- 投与方法：国際共同第Ⅲ相試験でレバチオ群であった患者には、引き続き同じ用量を投与した。プラセボ群であった患者は、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(体重が20kg超では割り付け比=1:1:1、20kg以下では割り付け比=0:1:2)、レバチオ10mg 1日3回投与から開始し、1週間後に既定の用量に増量した。患者の体重変化に伴い、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。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20kg超の患者には20mg 1日3回、体重20kg以下の患者には10mg 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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック/インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

開発の経緯

製品特性

製品情報(トラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

● 評価項目：安全性の評価項目

- ・有害事象
- ・臨床検査値
- ・身体的検査
- ・眼の全般状態
- ・発達状態

有効性の評価項目

- ・CPET(自転車エルゴメータ)により評価する、体重で標準化した最大酸素摂取量 (peak VO₂)
- ・WHO機能分類
- ・基礎治療の変更
- ・生活の質(QOL)及び全般評価
 - ・Child Health Questionnaire (CHQ) 及びChild Health Questionnaire Parent Form (CHQ-PF28)を用いた生活の質 (QOL)の評価
 - ・患者(親)/医師による疾患重症度の全般評価

その他の評価項目

- ・3ヵ月ごとの生存状態(治験期間中に投与を中止した患者を含む)

● 解析計画：peak VO₂は共分散分析を用いてベースラインから1年後の変化率を解析した(共変量:臨床分類、体重、ベースラインpeak VO₂)。解析は、ITT集団のうち、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。Kaplan-Meier推定値を用いて1年目、2年目及び3年日以降の生存率を計算した。その他の有効性の評価項目について、要約統計量(例数、平均値、標準偏差、割合等)を算出した。安全性評価では、統計的有意差検定は行わなかった。本試験は国際共同第Ⅲ相試験からの長期継続試験であるため、国際共同第Ⅲ相試験及び本試験を通して得られた結果を示した。

6. 用法及び用量

(1歳以上の小児)

〈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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(小児)(抜粋)

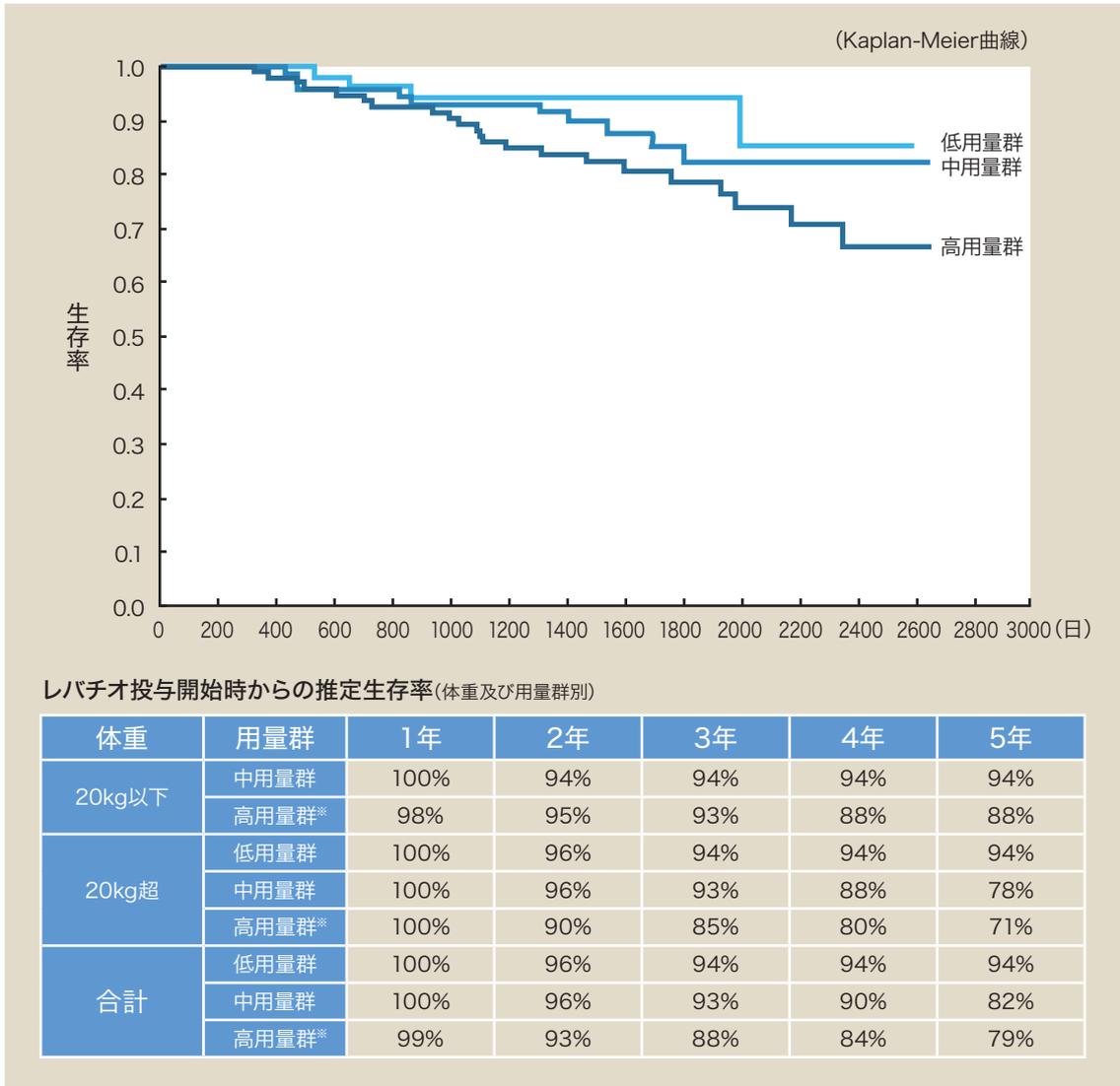
独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35例[低用量群5/55例(9%)、中用量群10/74例(14%)、高用量群20/100例(20%)]に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量(体重20kg超の患者には20mg1日3回、体重20kg以下の患者には10mg1日3回)まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された。[15.1.5参照]

国際共同長期継続試験(小児)

●レバチオ投与開始時からの推定生存率のKaplan-Meierプロット(その他の評価項目)

レバチオ投与開始時から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。

投与開始時からの推定生存率(海外データ、日本人を含む)



*: 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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

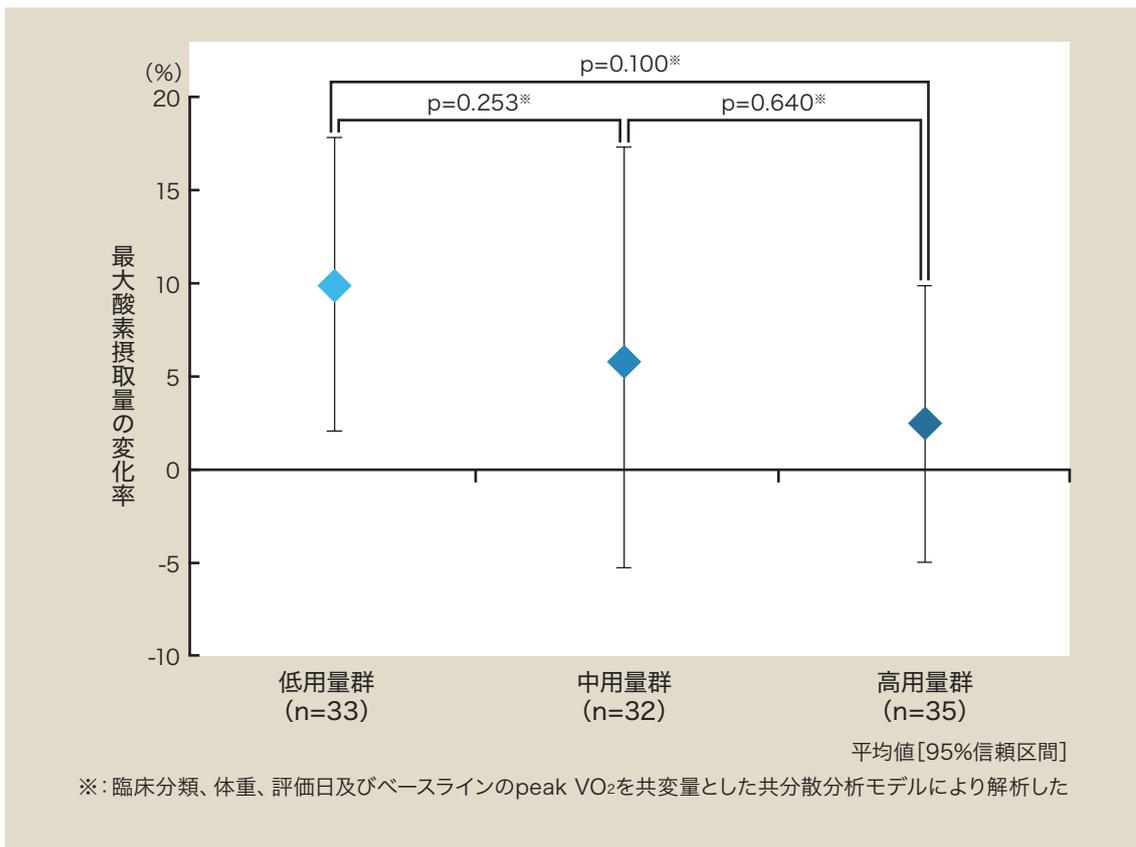
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

●最大酸素摂取量 (peak VO₂)の変化 (有効性の評価項目)

ベースラインから1年後のpeak VO₂の変化率は、体重ごとの指定用量において、各用量群の間で有意差は認められなかった。

ベースラインから1年後のpeak VO₂の変化率(海外データ、日本人を含む)



6. 用法及び用量

(1歳以上の小児)

〈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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(小児)(抜粋)

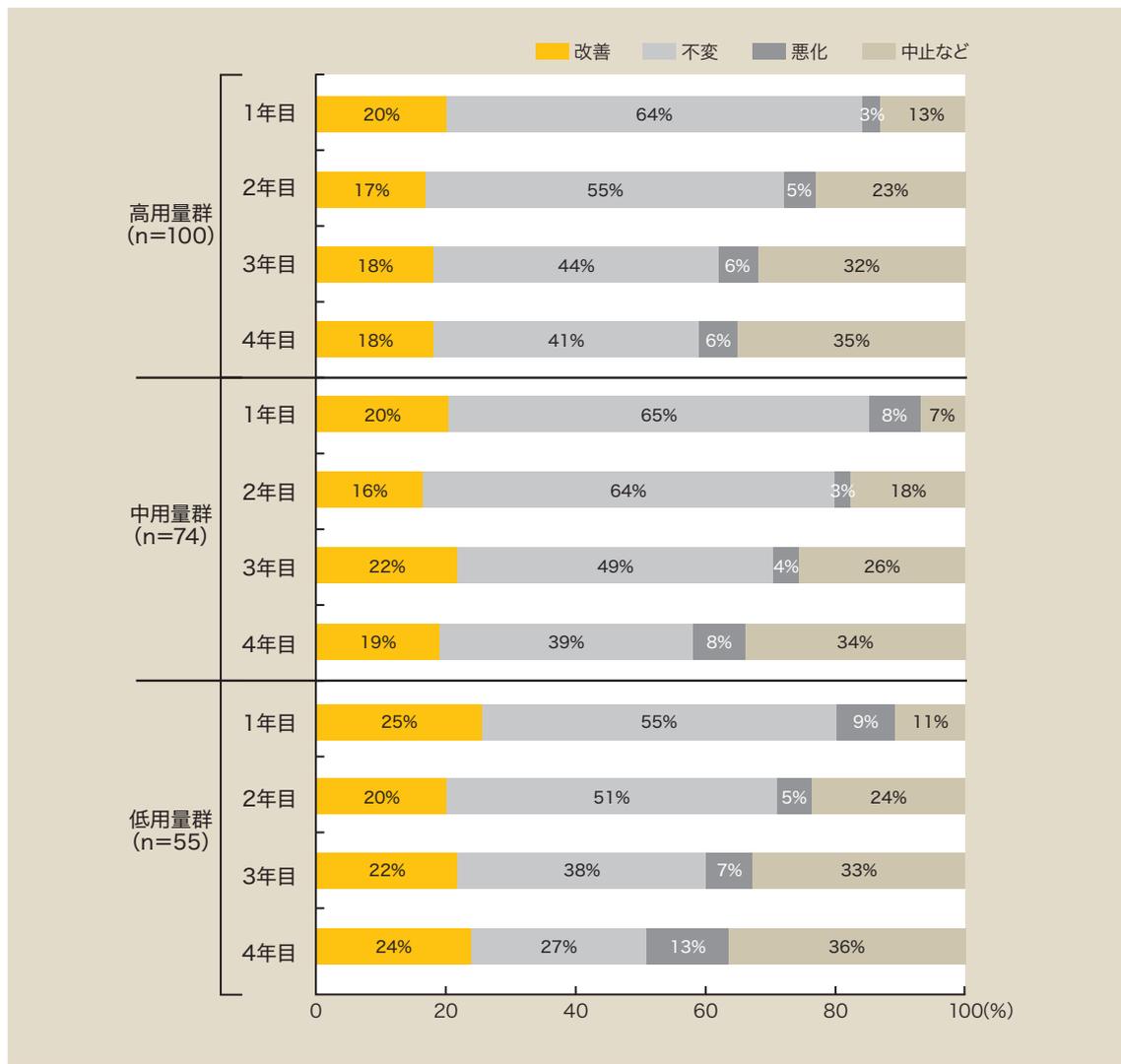
独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35例[低用量群5/55例(9%)、中用量群10/74例(14%)、高用量群20/100例(20%)]に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量(体重20kg超の患者には20mg1日3回、体重20kg以下の患者には10mg1日3回)まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された。[15.1.5参照]

国際共同長期継続試験(小児)

●WHO機能分類のレバチオ投与開始からの変化(有効性の評価項目)

レバチオ高用量群、中用量群及び低用量群において、WHO機能分類が維持(不変又は改善)された患者の割合は、第Ⅲ相試験のベースラインから1年目(長期継続試験の36週)でそれぞれ84%、85%及び80%であり、3年目で62%、70%及び60%であった。

WHO機能分類の推移(海外データ、日本人を含む)



●安全性

国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続試験を通じた副作用の発現率は、低用量/低用量群20/42例(47.6%)、中用量/中用量群24/55例(43.6%)、高用量/高用量群41/77例(53.2%)、プラセボ/低用量群9/13例(69.2%)、プラセボ/中用量群9/19例(47.4%)、プラセボ/高用量群11/23例(47.8%)、プラセボ/継続せず群3/5例(60.0%)であり、レバチオを投与された患者における主な副作用は頭痛(36/229例、15.7%)、嘔吐(15/229例、6.6%)、結膜充血(10/229例、4.4%)、腹痛(10/229例、4.4%)、悪心(10/229例、4.4%)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(上気道性喘鳴及び過敏症1例、感音性難聴1例、低酸素症1例、心室性不整脈1例)であった。長期継続試験における死亡は、試験期間中に42例が報告された。投与量別に、低用量群5/55例(9.1%)、中用量群13/74例(17.6%)、高用量群24/100例(24.0%)であった。主な死亡の原因は肺動脈性肺高血圧症の悪化であり、いずれの死亡例においても治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った副作用は低用量/低用量群で1例(体重減少)、中用量/中用量群で1例(痙攣発作)、高用量/高用量群で3例(上気道性喘鳴及び過敏症1例、感音性難聴1例、呼吸困難及び低酸素症1例)、プラセボ/低用量群で1例(斑状皮疹)であった。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック)
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

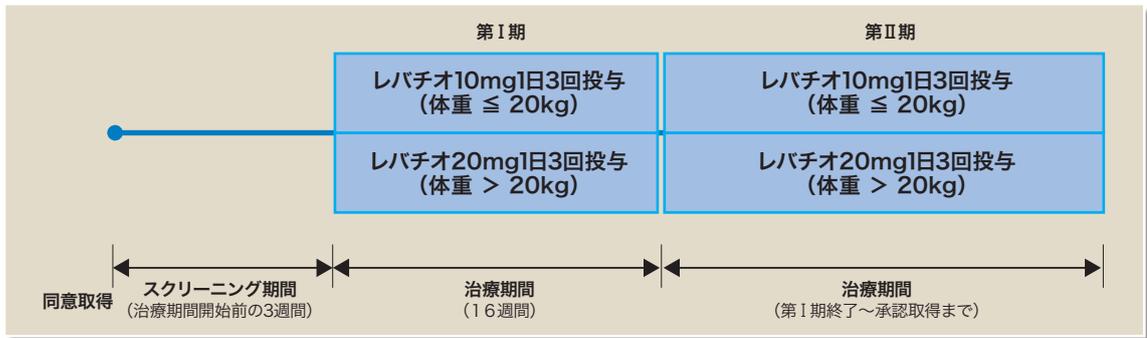
製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

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(中間報告)²⁸⁾

28) 社内資料(承認時評価資料<中間報告>):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

試験方法

- 試験デザイン：多施設共同、非盲検試験



- 目的：日本人小児の肺動脈性肺高血圧症患者を対象に、シルデナフィルを16週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価する。
- 対象：1～17歳、体重8kg以上で、以下の疾患のいずれかに起因する肺動脈性肺高血圧症を有する患者^{*1,2}6例
 - ・特発性肺動脈性肺高血圧症
 - ・遺伝性肺動脈性肺高血圧症
 - ・先天性シャント性心疾患を伴う肺動脈性肺高血圧症^{*3}
 - ・生後30日以内に修復された完全大血管転位症を伴う肺動脈性肺高血圧症
 - ・その他の先天性心疾患に対して外科的修復術を受けた肺動脈性肺高血圧症の患者で血行動態が安定しており、臨床的に問題となる左心系心疾患のない患者

※1: 安静時平均肺動脈圧が25mmHg以上、肺動脈楔入圧(PCWP)が15mmHg以下及び肺血管抵抗(PVR)が240dyne・sec/cm⁵以上。PCWPが不明な場合は、左心房閉塞がなく、平均左心房圧が15mmHg以下又は左室拡張期終末圧が15mmHg以下。

※2: 妊娠の可能性がある女性患者は組み入れ時の尿の妊娠検査が陰性であること。

※3: 欠損部修復術が行われている場合は、血行動態が安定していること。なお、修復術は、外科的なものでも心臓カテーテル治療のどちらでもかまわない。
- 投与方法：レバチオを以下の用法・用量で16週間経口投与した。
 - ・体重20kg以下の小児：ドライシロップ剤を1回10mg、1日3回投与した。
 - ・体重20kgを超える小児：フィルムコート錠もしくはドライシロップ剤を1回20mg、1日3回投与した。

※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、試験薬投与前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。第Ⅰ期よりベラプロストを併用している場合には、第Ⅱ期では必要に応じて増量・減量も可能とした。
- 評価項目：有効性評価項目(第Ⅰ期)
 - 各項目の第16週時のベースラインからの変化
 - ・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
 - その他の有効性の評価項目(第Ⅰ期)
 - 各項目の第16週時のベースラインからの変化

- ・肺動脈圧(PAP:収縮期及び拡張期)
- ・全身血圧(平均、収縮期及び拡張期)
- ・心拍数
- ・肺血管抵抗(PVR)
- ・右心房圧(RAP)
- ・肺動脈楔入圧(PCWP)
- ・心拍出量(CO)
- ・心係数(CI)
- ・全身血管抵抗(SVR)
- ・全身血管抵抗係数(SVRI)
- ・混合静脈血酸素飽和度(SVO₂)
- ・動脈血酸素飽和度(SaO₂)

安全性の評価項目

- ・有害事象(重篤な有害事象を含む)
- ・12誘導心電図
- ・バイタルサイン
- ・臨床検査値
- ・身体所見
- ・眼科的検査

- 解析計画：有効性の評価項目は要約統計量(症例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)を用いて要約した。PVRIについては、幾何平均値と幾何標準偏差も算出した。安全性の評価項目は治験依頼者のデータ基準に準拠して要約した。

●患者背景 (第I期)

背景因子		レバチオ10mgTID (体重20kg以下)	レバチオ20mgTID (体重20kg超)	合計
性別	男	1	2	3
	女	2	1	3
年齢(歳)	<7 例数(%)	3 (100.0)	0	3 (50.0)
	7-17 例数(%)	0	3 (100.0)	3 (50.0)
	平均値±標準偏差	2.0±1.7	11.3±2.3	6.7±5.4
	範囲	1-4	10-14	1-14
人種	日本人 例数(%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
体重(kg)	平均値±標準偏差	11.9±4.3	45.9±16.6	28.9±21.5
	範囲	9-17	27-56	9-56
BMI(kg/m ²)	平均値±標準偏差	15.3±1.0	21.9±6.1	18.6±5.3
	範囲	14.2-16.0	14.9-26.1	14.2-26.1
身長(cm)	平均値±標準偏差	86.9±13.3	143.3±8.2	115.1±32.4
	範囲	78-102	134-150	78-150

BMIは体重/(身長×0.01)²と定義された。

BMI=body mass index、n=患者数、SD=標準偏差、TID=1日3回

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

●血行動態、BNP及びNT pro-BNPの変化(第Ⅰ期)

肺血管抵抗係数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、 $-145.76 \pm 602.56 \text{ dyne} \cdot \text{sec/cm}^5/\text{m}^2$ 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(有効性の評価項目)

投与量	年齢(歳)	肺血管抵抗係数($\text{dyne} \cdot \text{sec/cm}^5/\text{m}^2$)		
		投与開始前	16週後/中止時	変化量
10mg 1日3回 (体重20kg以下)	4	336.8	585.6	248.8
	1.6	871.2	204.8	-666.4
	1.7	1456.8	-	-
20mg 1日3回 (体重20kg超)	14	2681.6	3268.8	587.2
	10	1033.6	974.4	-59.2
	10	2532.0	1692.8	-839.2
平均値(n=6)	-	1485.36	1345.28*	$-145.76 \pm 602.56^*$

-:評価せず、*:n=5

投与開始前から投与16週後/中止時の変化(有効性の評価項目、n=6)

	ベースライン: 平均値	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
平均肺動脈圧 (mmHg)	58.5	57.2*	$-0.6 \pm 18.61^*$	6.0*	-22~23
BNP (pg/mL)	132.62	173.55	40.93 ± 247.71	-0.30	-258.0~500.0
NT pro-BNP (pg/mL)	843.03	769.97	-73.07 ± 1398.4	-34.70	-2206.0~2179.0

*:16週後/中止時に評価したシルデナフィル10mg 1日3回投与群の患者は2例のみであったため、ここでの患者数は合計で5例であった

投与開始前から投与16週後/中止時の変化(その他の有効性の評価項目、n=6)

	ベースライン: 平均値	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
心拍出量 (L/min)	2.62	3.218*	$0.348 \pm 0.8023^*$	0.280*	-0.66~1.55
平均全身動脈圧 (mmHg)	74.2	76.8*	$-2.6 \pm 15.69^*$	-8.0*	-16~23
心拍数 (beats/min)	102.7	109.2*	$8.0 \pm 16.17^*$	4.0*	-8~30

*:16週後/中止時に評価したシルデナフィル10mg 1日3回投与群の患者は2例のみであったため、ここでの患者数は合計で5例であった

●安全性

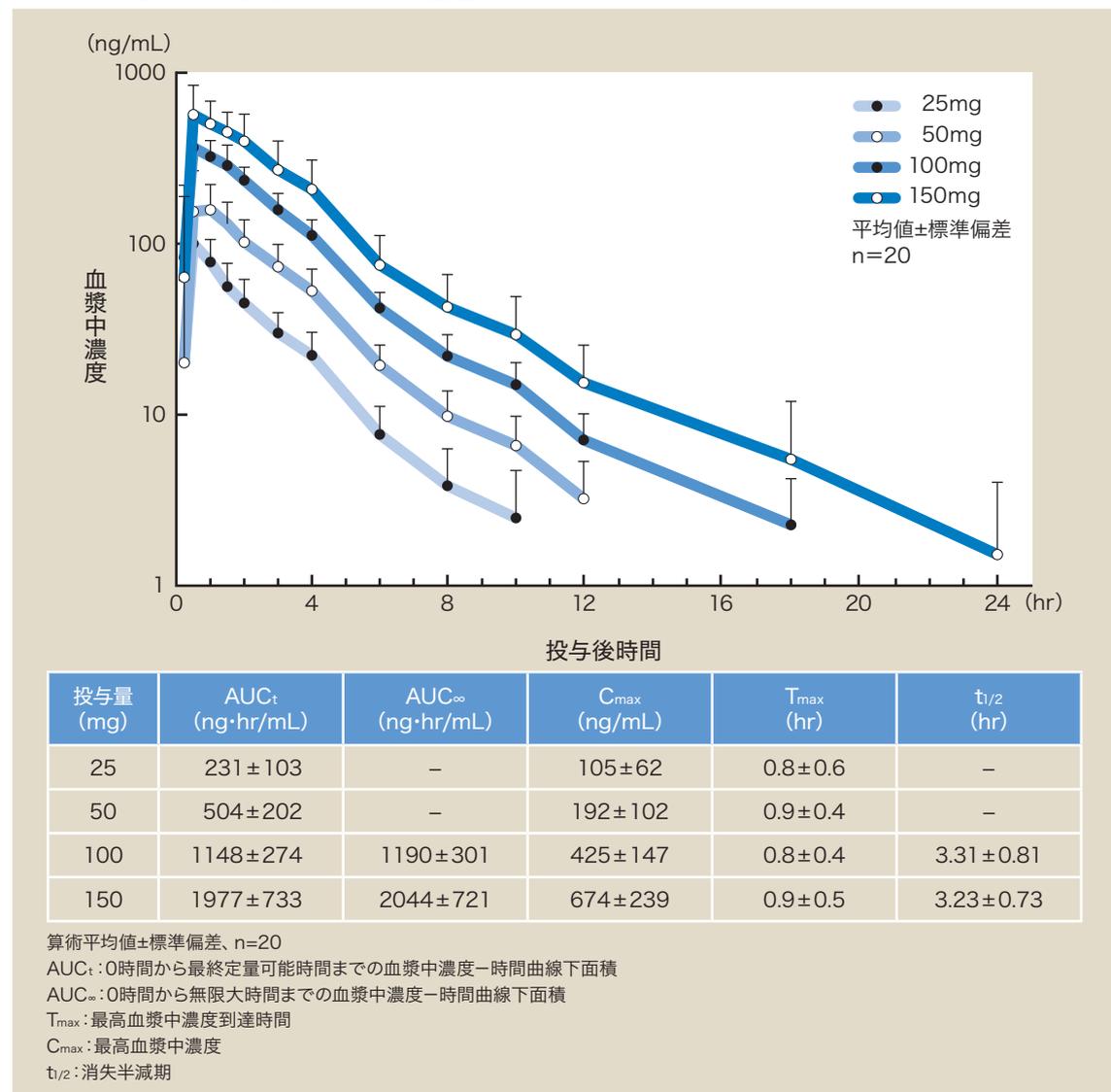
試験の全投与期間において、副作用は3/6例(50.0%)で11件(頭痛、鼻出血:各2件(33.3%)、霧視、一過性視力低下、異常感、尿中血陽性、筋肉痛、勃起増強、潮紅:各1件(16.7%))に認められた。死亡例、重篤な副作用及び、投与中止に至った副作用は認められず、副作用による投与の一時中止が1例(16.7%、頭痛)で認められた。

血漿中濃度

単回投与²⁹⁾

日本人健康成人男性20例にシルデナフィル25、50、100及び150mgを単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ105、192、425及び674ng/mLであった。投与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1977ng·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半減期($t_{1/2}$)3.23~3.31時間で速やかに消失した。

血漿中濃度推移と薬物動態パラメータ(単回経口投与)



【対象】 健康成人男性(各20例)

【方法】 シルデナフィル25、50、100及び150mgを単回経口投与し、血漿中濃度及び薬物動態パラメータを検討した。

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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック)
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

反復投与(外国人データ)³⁰⁾

健康成人男性9又は10例にシルデナフィル25、50及び75mg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75mg投与量群のC_{max}はそれぞれ155、327及び535ng/mL、0時間から8時間までのAUC(AUC₈)はそれぞれ438、1032及び1837ng・hr/mLであった。反復投与後シルデナフィルは3日以内に定常状態に達した。

薬物動態パラメータ(反復経口投与)

投与量 (mg)	評価例数	投与日 (日目)	AUC ₈ ^{a)} (ng・hr/mL)	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	t _{1/2} (hr)
シルデナフィル						
25	10	1	269±89	111±59	1.05±0.50	NA
	9	5	303±94	113±42	1.44±0.73	NA
		10	438±166	155±63	1.28±0.36	4.80 ^{a)} , 4.43 ^{b)}
50	9	1	597±173	221±73	0.94±0.17	NA
		5	812±376	270±131	1.17±0.50	NA
		10	1032±490	327±117	1.39±0.70	5.02 ^{a)} , 4.77 ^{b)}
75	8	1	1124±412	478±268	1.06±0.42	NA
	7	5	1601±666	542±203	1.36±0.24	NA
	4	10	1837±877	535±220	1.25±1.19	NC
UK-103,320 ^{d)}						
75	8	1	425±204	180±105	1.06±0.32	NA
	6	5	674±313	191±71	1.17±0.26	NA
	4 ^{c)}	10	706±517	162±64	0.88±0.25	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)AUC₈のみ3例、d)UK-103,320の血漿中濃度は、75mg投与群についてのみ測定

UK-103,320:シルデナフィルの活性代謝物

【対象】健康成人男性(各9~10例)

【方法】シルデナフィル25、50及び75mgを1日3回10日間反復経口投与し、血漿中濃度及び薬物動態パラメータを検討した。

開発の経緯

製品特性

製品情報(トラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

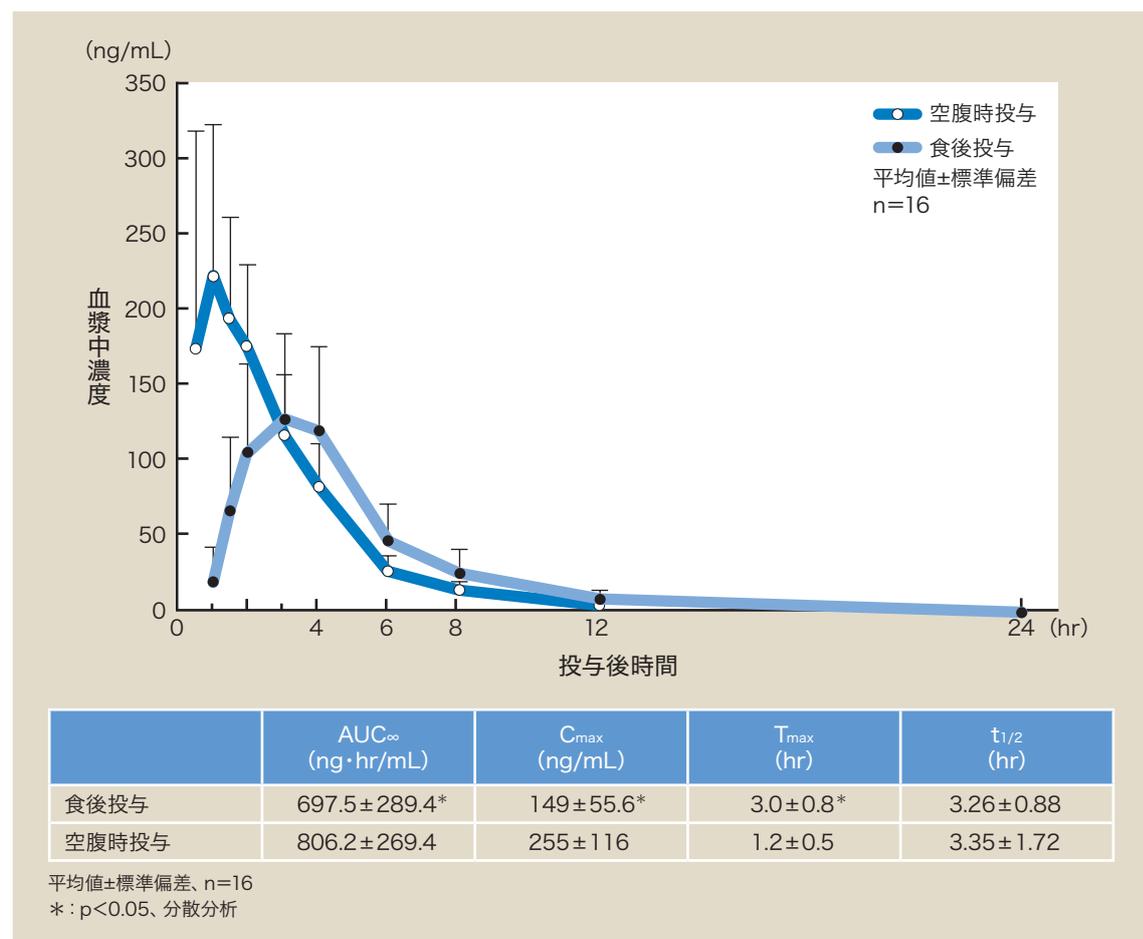
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

食事の影響 (レバチオ錠)³¹⁾

日本人健康成人男性16例にシルデナフィル50mgを食後又は空腹時に単回経口投与し、薬物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し、 T_{max} が1.8時間延長することが認められた。 $t_{1/2}$ は0.09時間短縮した。 C_{max} の平均値は食後投与で149ng/mL、空腹時投与で255ng/mLであり、 AUC_{∞} の平均値はそれぞれ697.5及び806.2ng・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。

血漿中濃度推移と薬物動態パラメータに対する食事の影響(単回経口投与)



【対象】健康成人男性16例

【方法】シルデナフィル50mgを食後又は空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度及び薬物動態パラメータを検討した。

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

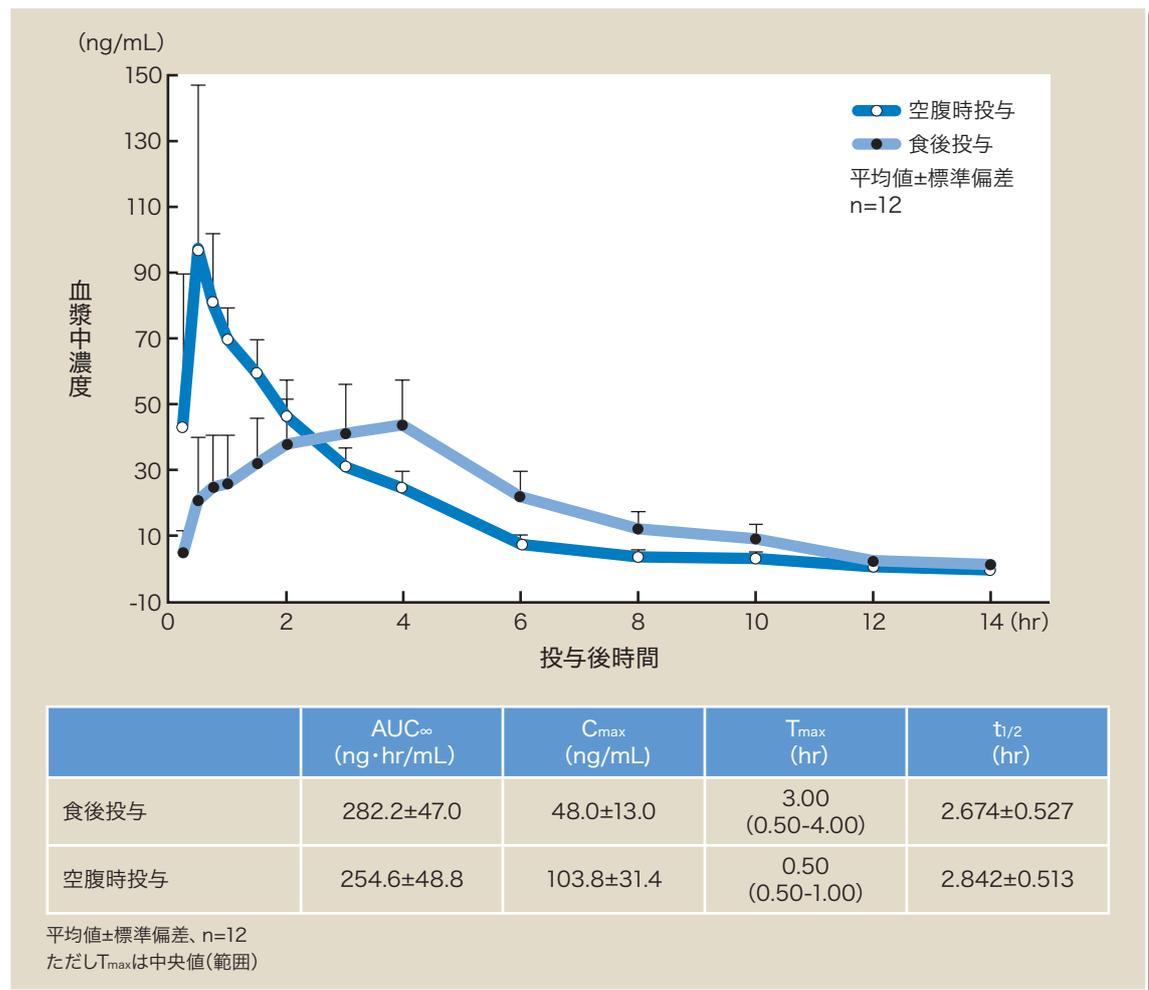
体重8kg以上20kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10mgを1日3回経口投与する。

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。

食事の影響(レバチオ懸濁用ドライシロップ、外国人データ)³²⁾

健康成人男性及び女性12名に懸濁したドライシロップ剤としてシルデナフィル20mg(10mg/mLの懸濁液2mL)を食後又は空腹時に単回投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したところ、シルデナフィルの 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48.0ng/mL、空腹時投与で103.8ng/mLであり、 AUC_{∞} の平均値はそれぞれ282.2及び254.6ng・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53%減少及び11%増加した。

シルデナフィルの血漿中濃度推移と薬物動態パラメータに対する食事の影響(単回経口投与)



【対象】 健康成人男性及び女性12例

【方法】 絶食下及び食後単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを検討した。

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

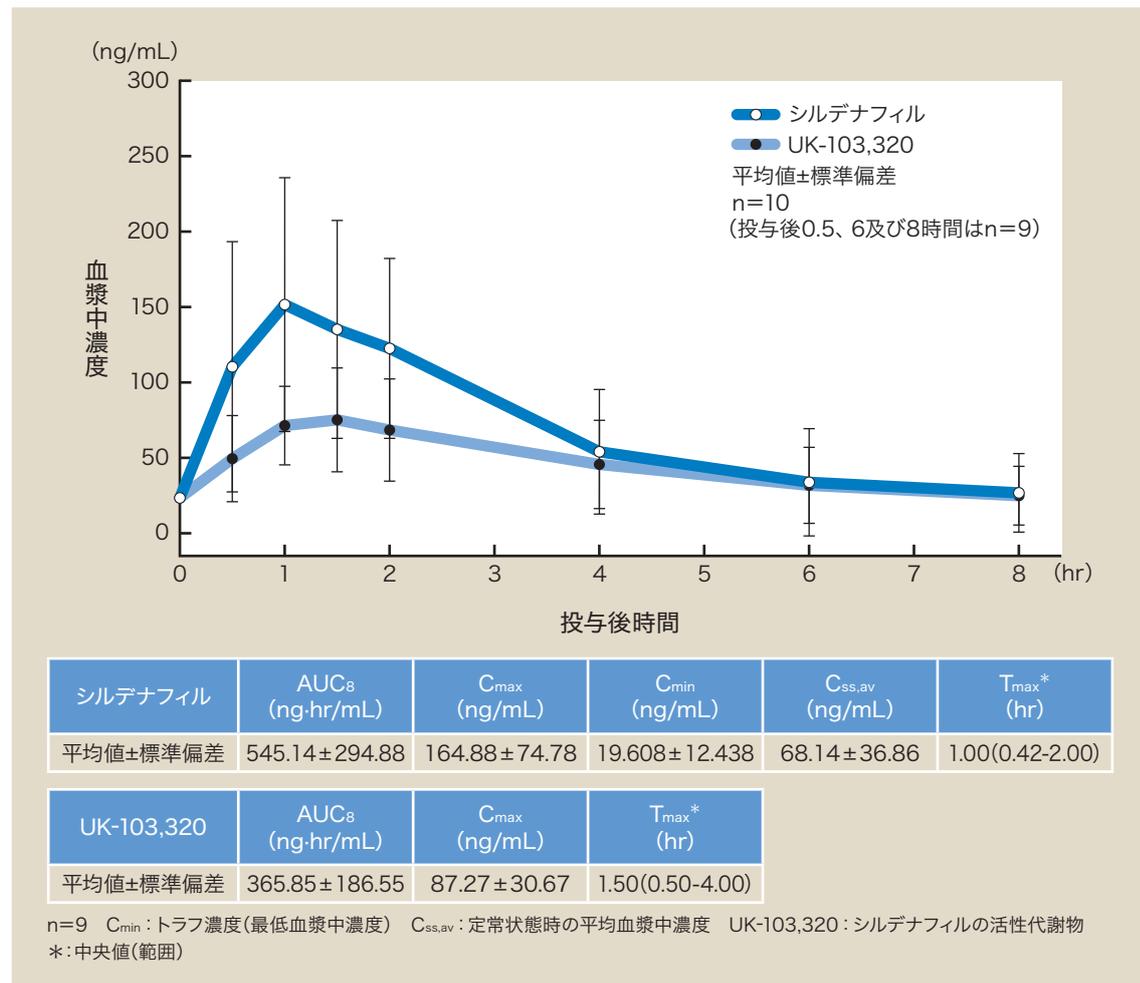
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

成人肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態²⁰⁾

日本人成人肺動脈性肺高血圧症の女性患者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。シルデナフィルの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AUC₈の平均値(変動係数、CV%)は、それぞれ164.9ng/mL(45.4%)及び545.1ng・hr/mL(54.1%)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AUC₈の平均値(CV%)はそれぞれ87.3ng/mL(35.1%)及び365.9ng・hr/mL(51.0%)であった。

肺動脈性肺高血圧症患者におけるシルデナフィル及び代謝物UK-103,320の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータ(反復経口投与)



【対象】 肺動脈性肺高血圧症の女性患者9例

【方法】 シルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与し、血漿中濃度及び薬物動態パラメータを検討した。

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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック)
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

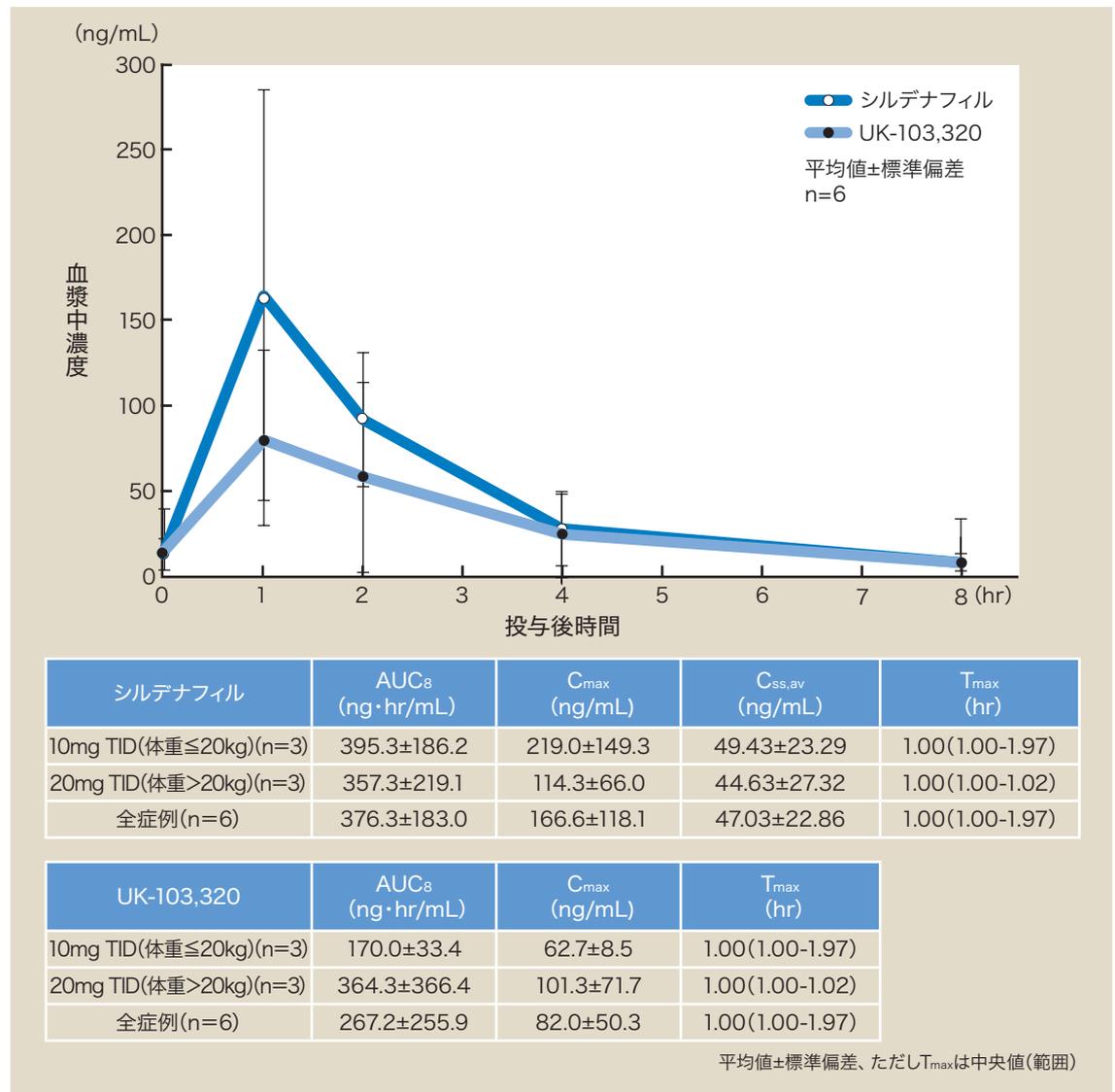
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

小児肺動脈性肺高血圧症患者における薬物動態²⁸⁾

体重20kg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10mg、体重20kg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20mgをそれぞれ1日3回反復経口投与した時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。体重20kg以下の小児肺動脈性肺高血圧症患者の定常状態における C_{max} 、 AUC_8 、 $C_{ss,av}$ 及びトラフ濃度の平均値は、219.0ng/mL、395.3ng・hr/mL、49.4ng/mL及び8.0ng/mLであり、 T_{max} の中央値は1.0時間であった。また、体重20kg超の小児肺動脈性肺高血圧症患者の定常状態における C_{max} 、 AUC_8 、 $C_{ss,av}$ 及びトラフ濃度の平均値は、114.3ng/mL、357.3ng・hr/mL、44.6ng/mL及び18.6ng/mLであり、 T_{max} の中央値は1.0時間であった。

日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者におけるシルデナフィルの血漿中濃度推移と薬物動態パラメータ(反復経口投与)



【対象】1～17歳の日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者6例

【方法】シルデナフィルを16週間経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを検討した。

開発の経緯

製品特性

製品情報(トラフ・インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/包装/関連情報等

主要文献

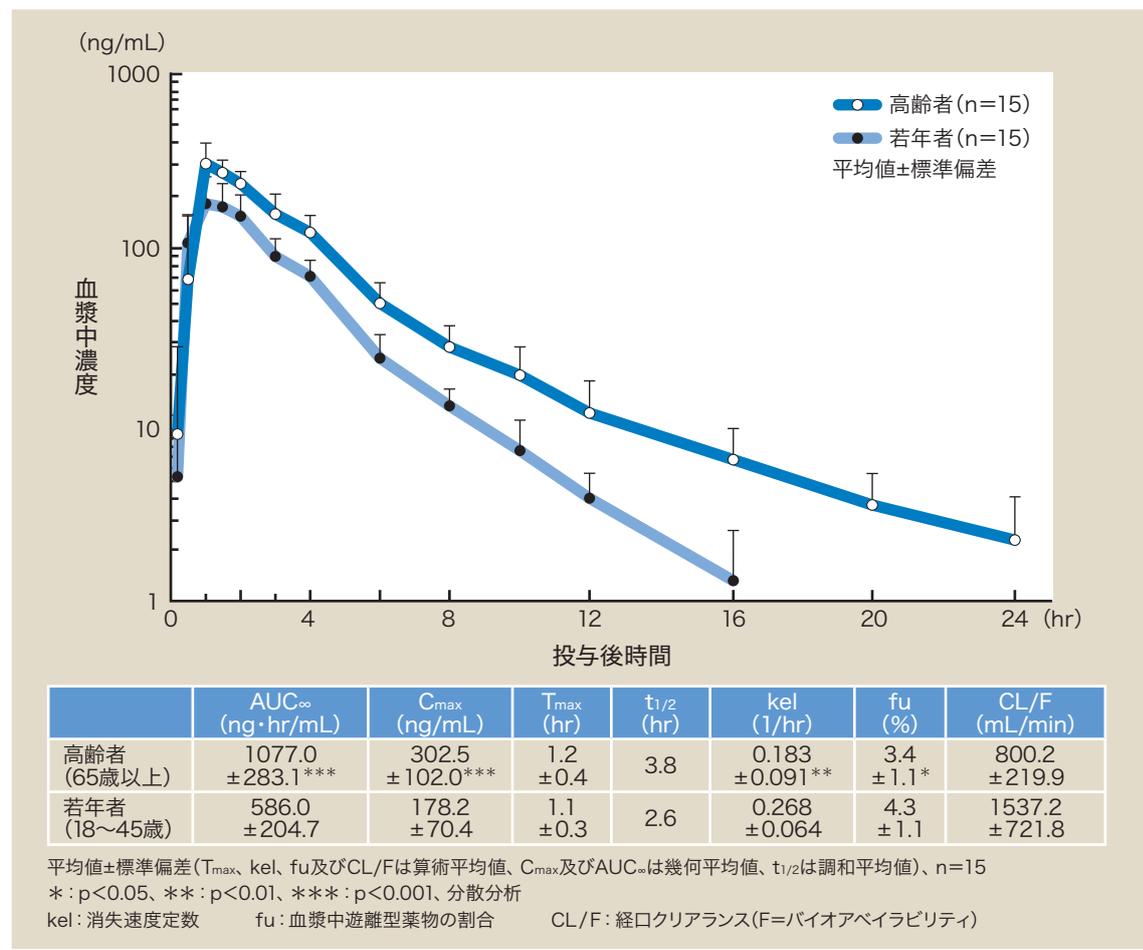
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

高齢者における薬物動態(外国人データ)^{33), 34)}

33) Muirhead, G. J. et al.: Br J Clin Pharmacol 53(Suppl.1): 21S, 2002
本研究にはファイザー社の社員が含まれる

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денаフィル50mg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時間であった。 C_{max} は高齢者で302.5ng/mL、若年者で178.2ng/mLであり、高齢者は若年者より60~70%高値を示した。 AUC_{∞} は高齢者及び若年者でそれぞれ1077.0ng·hr/mL及び586.0ng·hr/mLとなった。 $t_{1/2}$ は高齢者で3.8時間、若年者で2.6時間であった。高齢者では経口クリアランスが48%低下した。

健康高齢者及び健康若年者における血漿中濃度推移と薬物動態パラメータ(単回経口投与)



【対象】 65歳以上の健康高齢者15例及び18~45歳の健康若年者15例

【方法】 シルденаフィル50mgを単回経口投与し、血漿中濃度及び薬物動態パラメータを検討した。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

本剤のクリアランスが低下する。[16.6.3参照]

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック)
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

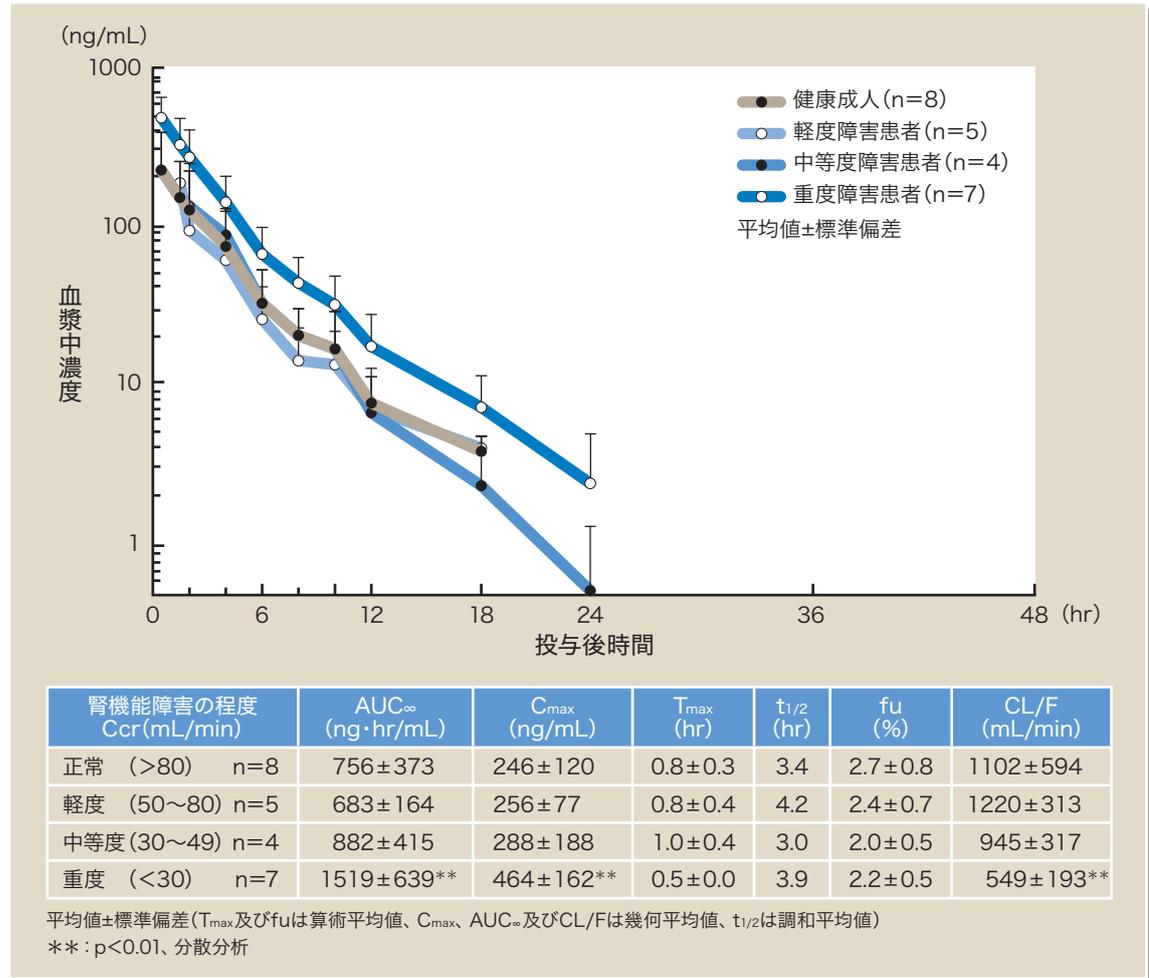
製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)^{33)、35)}

33) Muirhead, G. J. et al.: Br J Clin Pharmacol 53(Suppl.1): 21S, 2002
本研究にはファイザー社の社員が含まれる

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50mg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=50~80mL/min)及び中等度(Ccr=30~49mL/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<30mL/min)ではC_{max}及びAUC_∞ともに健康被験者に比べて約2倍高値を示した。

腎機能障害患者及び健康成人における血漿中濃度推移と薬物動態パラメータ(単回経口投与)



【対象】健康成人8例及び腎機能障害患者16例

【方法】シルデナフィル50mgを単回経口投与し、血漿中濃度及び薬物動態パラメータを検討した。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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<30mL/min)のある患者

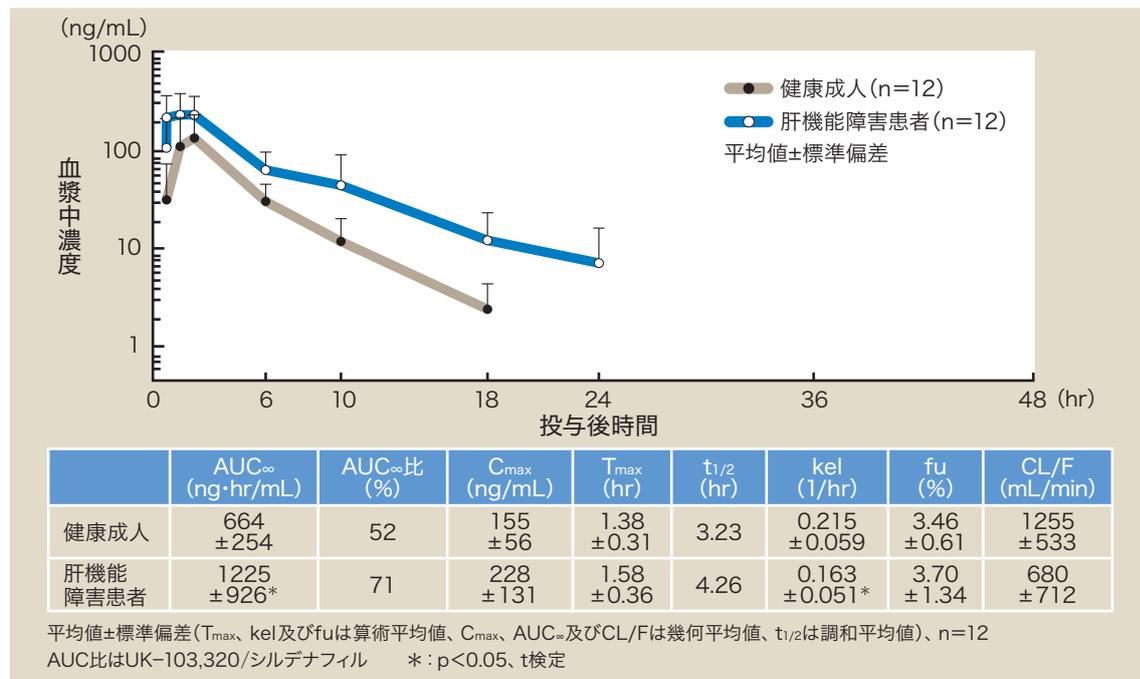
血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.1参照]

肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)^{33), 36)}

33) Muirhead, G. J. et al.: Br J Clin Pharmacol 53(Suppl.1):21S, 2002
本研究にはファイザー社の社員が含まれる

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50mg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_∞の平均値は健康被験者と比較して、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。

肝機能障害患者及び健康成人における血漿中濃度推移と薬物動態パラメータ(単回経口投与)



【対象】健康成人12例及び肝機能障害患者12例

【方法】シルデナフィル50mgを単回経口投与し、血漿中濃度及び薬物動態パラメータを検討した。

<参考：肝硬変のChild-Pugh分類>

Class A: スコア5~6, B: スコア7~9, C: スコア10~19

	スコア		
	1	2	3
脳症	(-)	1&2度	3&4度
腹水	(-)	軽度	中等度
血清ビリルビン	<2mg/dL	2~3mg/dL	>3mg/dL
(原発性胆汁性肝硬変の場合)	<4mg/dL	4~10mg/dL	>10mg/dL
血清アルブミン	>3.5g/dL	2.8~3.5g/dL	<2.8g/dL
プロトロンビン時間	1~4秒延長	4~6秒延長	>6秒延長

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。シルデナ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]

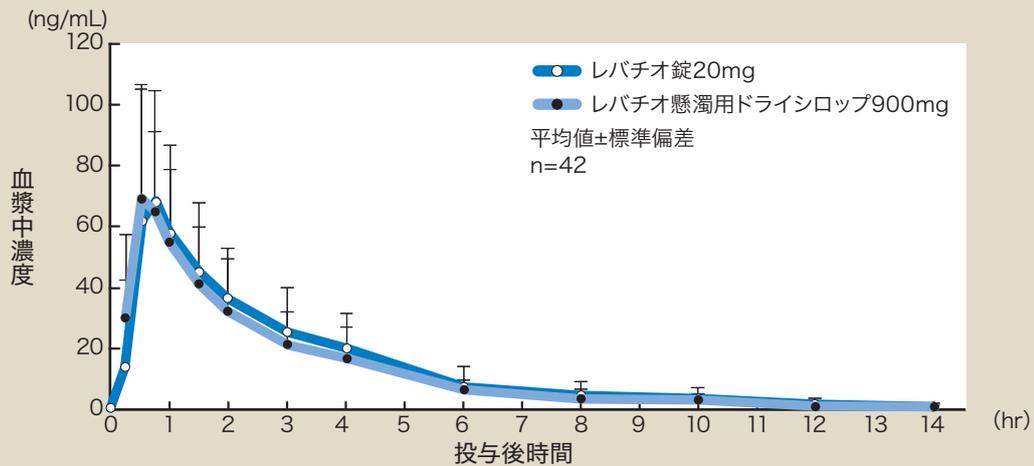
9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害のある患者

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]

レバチオ懸濁用ドライシロップの生物学的同等性(外国人データ)³⁷⁾

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デナフィル20mg及びレバチオ錠20mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したときの薬物動態を検討した。レバチオ錠に対するドライシロップ剤のAUC_∞及びC_{max}の調整済み幾何平均値の比は90.57% [90%信頼区間:85.54,95.90]及び94.95% [90%信頼区間:85.48,105.46]であり、90%信頼区間が生物学的同等性基準(80%~125%)の範囲内であったことから、ドライシロップ剤(シルデナフィルとして20mg)はレバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された。

錠剤及びドライシロップを単回投与した時のシルデナフィルの血漿中濃度推移と薬物動態パラメータ(単回経口投与)



	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
レバチオ錠20mg	196.8±90.7	202.5±93.6	82.33±35.94	0.75 (0.25-6.03)	2.507±0.459
レバチオ懸濁用 ドライシロップ900mg ^{a)}	178.2±85.8	183.6±88.1	78.93±35.11	0.50 (0.25-1.50)	2.458±0.413

平均値±標準偏差、ただしT_{max}は中央値(範囲)、n=42

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

パラメータ		AUC _{last} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)
調整済み幾何平均値 ^{a)}	レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg ^{c)}	161.3	71.9
	レバチオ錠20mg	178.6	75.7
レバチオ錠20mgに対する 調整済み幾何平均値の比 ^{b)} [90%信頼区間]	レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg ^{c)}	90.35 [85.17,95.84]	94.95 [85.48,105.46]

a) 混合効果モデルを用いて解析した調整済み幾何平均値 b) 調整済み幾何平均値の比として算出

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

【対象】健康成人42例

【方法】空腹時にレバチオ錠20mg、シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤(10mgを2錠)及び市販用ドライシロップ剤(10mg/mLの懸濁液として2mL)をそれぞれ20mg単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを検討した。

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。

レバチオODフィルムの生物学的同等性³⁸⁾

健康成人男性40又は93例に、クロスオーバー法により

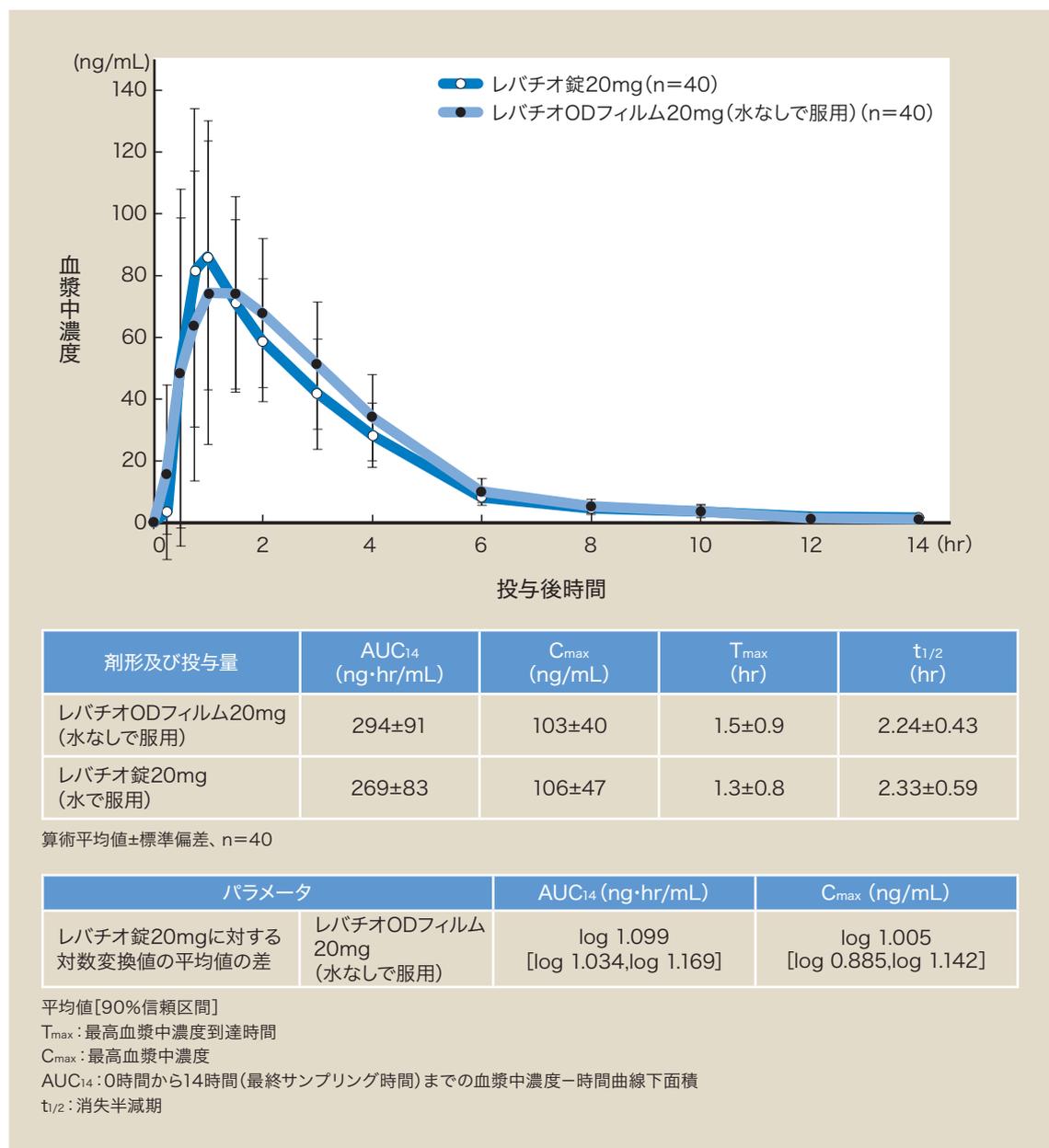
- 1)レバチオODフィルム20mg(水なしで服用)及びレバチオ錠20mg(水で服用)
- 2)レバチオODフィルム20mg(水で服用)及びレバチオ錠20mg(水で服用)

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を検討した。

1)水なしで服用

レバチオ錠及びレバチオODフィルムのAUC₁₄及びC_{max}の対数変換値における平均値の差はそれぞれlog 1.099及びlog 1.005であり、平均値の差の90%信頼区間はそれぞれ(log 1.034,log 1.169)及び(log 0.885,log 1.142)であった。いずれも生物学的同等性の判定基準を満たし、レバチオODフィルム20mg(水なし)とレバチオ錠20mg(水あり)は生物学的に同等であると判定された。

レバチオODフィルム20mg(水なしで服用)及びレバチオ錠20mg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と薬物動態パラメータ



【対象】 日本人健康成人男性40例

【方法】 2剤2期クロスオーバー法を用い、各期の1日目、絶食下で、レバチオODフィルム20mg(水なし)又はレバチオ錠20mg(水あり)のいずれかを単回経口投与した。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

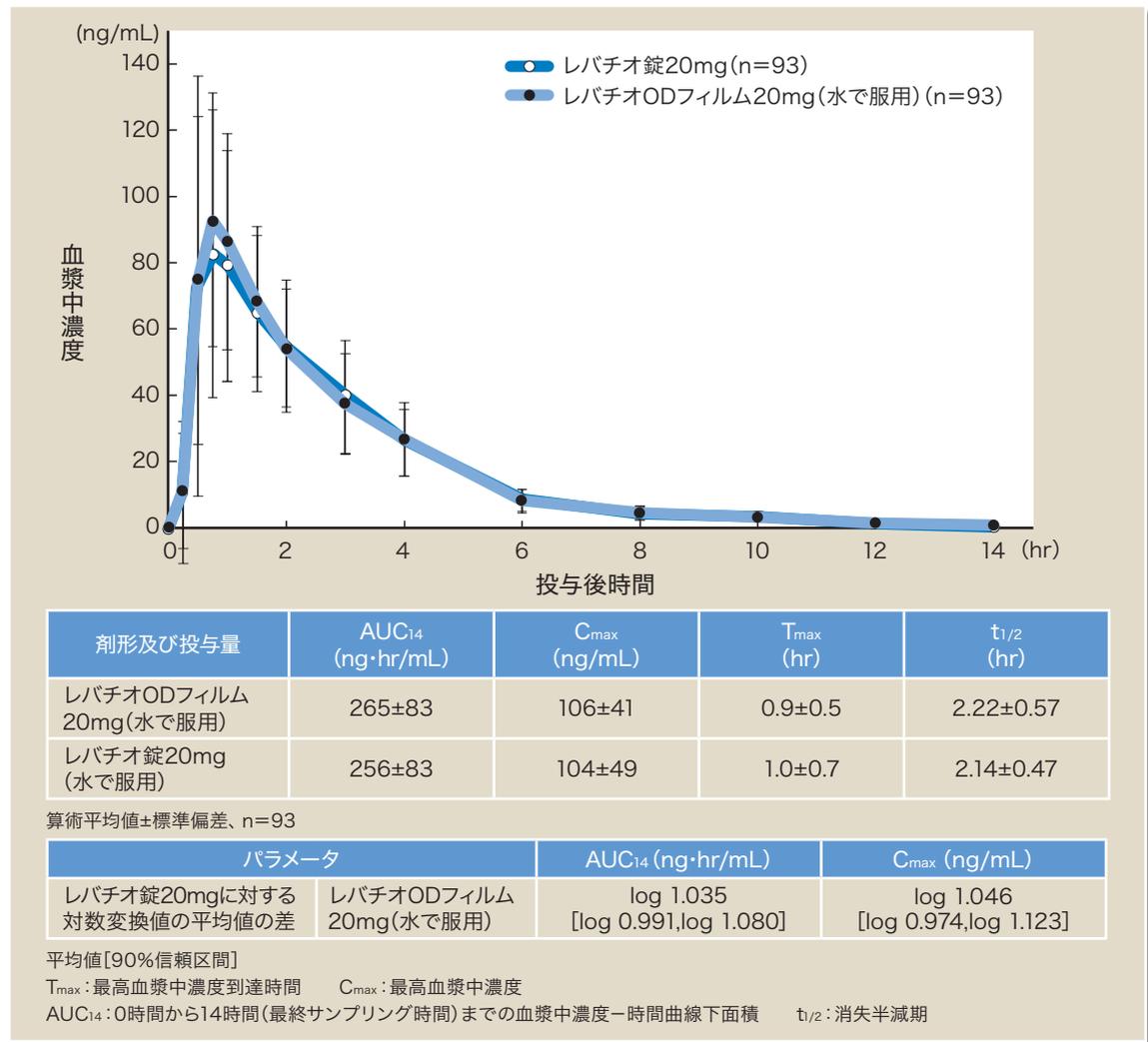
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

2)水で服用

レバチオ錠及びレバチオODフィルムのAUC₁₄及びC_{max}の対数変換値における平均値の差はそれぞれlog 1.035及びlog 1.046であり、その90%信頼区間は (log 0.991,log 1.080)及び (log 0.974,log 1.123)であった。いずれも生物学的同等性の判定基準を満たしており、レバチオODフィルム20mg(水あり)とレバチオ錠20mg(水あり)は生物学的に同等であると判定された。

レバチオODフィルム20mg(水で服用)及びレバチオ錠20mg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と薬物動態パラメータ



【対象】日本人健康成人男性93例

【方法】2剤2期クロスオーバー法を用い、各期の1日目に、絶食下で、レバチオODフィルム20mg(水あり)又はレバチオ錠20mg(水あり)のいずれかを単回経口投与した。

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

〈レバチオODフィルム〉

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲みこむこと。(「14. 適用上の注意」の項参照)

薬物相互作用

● 狭心症患者におけるニトログリセリンとの相互作用 (海外データ)^{3), 6)}

狭心症患者16例を対象に、二重盲検クロスオーバー法によりシルデナフィル50mg又はプラセボを単回経口投与し、その1時間後ニトログリセリン舌下錠500 μ gを舌下投与した。

その結果、シルデナフィル併用群ではプラセボ併用群に比較して有意に血圧が低下し、両群間の坐位姿勢における血圧差はニトログリセリン舌下錠投与後1~2時間後において最大を示した。心拍数の基準値からの最大増加は、シルデナフィル併用群で有意に増加した。

ニトログリセリンの降圧効果に及ぼすシルデナフィルの影響 (狭心症患者)

併用薬剤	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	坐位	-35.9 \pm 18.8**	-21.1 \pm 8.1**	+15.8 \pm 6.9*
プラセボ	坐位	-26.0 \pm 13.9	-11.4 \pm 7.6	+10.2 \pm 4.0

平均値 \pm 標準偏差、n=15

*: p<0.05、** : p<0.01、vsプラセボ併用群、共分散分析

● 狭心症患者における硝酸イソソルビドとの相互作用 (海外データ)^{4), 7)}

狭心症患者18例を対象に、硝酸イソソルビド20mg 1日2回5~10日間経口投与し、二重盲検クロスオーバー法によりシルデナフィル50mg又はプラセボを単回投与した。

その結果、シルデナフィル併用群では、投与6時間後までの坐位及び立位姿勢における収縮期及び拡張期血圧の基準値からの最大低下がプラセボ併用群に比べ有意に大きかった。

硝酸イソソルビドの降圧作用に及ぼすシルデナフィルの影響 (狭心症患者)

併用薬剤	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	坐位	-41.0 \pm 15.1**	-25.8 \pm 7.8****	+15.8 \pm 11.0
	立位	-51.4 \pm 24.8***	-31.1 \pm 12.0***	+18.1 \pm 12.4
プラセボ	坐位	-22.1 \pm 10.2	-12.7 \pm 7.7	+14.0 \pm 12.0
	立位	-24.7 \pm 11.3	-13.1 \pm 5.1	+17.5 \pm 11.8

平均値 \pm 標準偏差、n=16

** : p<0.01、*** : p<0.001、**** : p<0.0001、vsプラセボ併用群、分散分析

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラックインフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱いの注意/包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

開発の経緯

製品特性

製品情報（ドラッグ
インフォメーション）

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

● リトナビルとの相互作用(海外データ)^{7), 39)}

健康成人男性28例を対象にシルデナフィル100mgを初日に食後単回経口投与し、第1群にはリトナビルを2日目に300mg、3日目に400mg、4～8日目に500mg、第2群には2～8日目にプラセボをそれぞれ1日2回食後反復経口投与した。両群とも7日目及び8日目の朝に、シルデナフィル100mg又はプラセボを単回併用経口投与した。試験は非盲検、並行群間比較により検討した(シルデナフィルの投与7及び8日目は二重盲検、2期クロスオーバーにて実施した)。

リトナビルを併用投与した時のシルデナフィルの薬物動態パラメータは、1日目に対する7又は8日目の比又は差を、投与群間(リトナビル併用投与群及びプラセボ併用投与群)でさらに比較した時、C_{max}は3.9倍に、AUC_∞は10.5倍に増加し、T_{max}は3.1時間遅延した。終末相のt_{1/2}は約2時間延長して5.45時間となった。また、リトナビルとシルデナフィルの併用投与後24時間においても高い血漿中濃度が認められた。

シルデナフィルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響

併用薬剤	シルデナフィルの薬物動態パラメータ(7又は8日)				
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	kel (1/hr)	t _{1/2} (hr)
リトナビル	5.57**	1063****	13278****	0.127***	5.45
プラセボ	2.68	274	1342	0.198	3.51

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2} : 血漿中濃度半減期、kel : 除去速度定数
T_{max}、kel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、vsプラセボ併用群、分散分析

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。

● エリスロマイシンとの相互作用(海外データ)^{10)、40)}

健康成人男性24例を対象に、試験1及び6日目にシルデナフィル100mgを食後2時間に単回経口投与し、試験2～6日目までエリスロマイシン500mg又はプラセボを1日2回併用投与し、エリスロマイシン併用時のシルデナフィルの薬物動態を検討した。試験は非盲検、並行群間比較により検討した。

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

併用薬剤	投与日	シルデナフィルの薬物動態パラメータ				
		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	kel (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

平均値、 T_{max} 、kel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、vsプラセボ群、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

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

●シメチジンとの相互作用(海外データ)^{11)、41)}

健康成人男性22例を対象に、1日目及び5日目にシルデナフィル50mgを単回経口投与、試験3～6日目にシメチジン800mg又はプラセボを1日1回空腹時に反復経口投与し、シメチジン併用時のシルデナフィルの薬物動態を検討した。試験は非盲検、並行群間比較により検討した。

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1.54倍及び1.56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シメチジンの影響

併用薬剤	投与日	シルデナフィルの薬物動態パラメータ				
		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・hr/mL)	kel (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}、kel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、n=10

** : p<0.01、vsプラセボ群、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

●ボセンタンとの相互作用(海外データ)^{12)、42)、43)}

(1)健康成人男性を対象に、シルデナフィルとボセンタンを併用投与した時のそれぞれの薬物動態を検討した。試験は二重盲検、並行群間比較により検討した。シルデナフィル80mg(1日3回)及びボセンタン125mg(1日2回)を反復併用投与した時、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0.45倍及び0.37倍に減少した(対数変換した値の比)。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1.4倍及び1.5倍に増加した。

シルデナフィルの薬物動態に及ぼすボセンタンの影響

併用薬剤	投与日	シルデナフィルの薬物動態パラメータ		
		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng・hr/mL)
ボセンタン	6日目	0.88	611.0	1607.5
	16日目	0.99	274.9	634.2
プラセボ	6日目	1.24	580.3	1719.7
	16日目	1.25	585.2	1846.5

T_{max}は算術平均値、C_{max}、AUC_τは幾何平均値、n=16~17

ボセンタンの薬物動態に及ぼすシルデナフィルの影響

併用薬剤	投与日	ボセンタンの薬物動態パラメータ		
		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng・hr/mL)
シルデナフィル	10日目	2.71	1278.7	5337.2
	16日目	2.85	1546.8	6924.6
プラセボ	10日目	2.94	1111.3	5203.5
	16日目	2.82	912.0	4355.3

T_{max}は算術平均値、C_{max}、AUC_τは幾何平均値、n=17~18

(2) 肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィル20mg(1日3回)とボセンタン62.5-125mg(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デナフィルの定常状態時の平均血漿中濃度($C_{ss,ave}$)は、シルデナフィル単独投与時と比較して0.27倍に減少した。一方、シルデナフィル20mg(1日3回)との併用投与時のボセンタンの $C_{ss,ave}$ は、ボセンタン単独投与時と比較して1.2倍に増加した⁴⁴⁾。

● **アムロジピンとの相互作用(海外データ)^{5)、13)}**

アムロジピン5mg又は10mgを常時服用している本態性高血圧症患者16例を対象に、アムロジピンの薬物動態及び血行動態に及ぼすシルデナフィルの影響を二重盲検クロスオーバー法により検討した。アムロジピンを空腹時に投与し、その2時間後(食後約2時間)にシルデナフィル100mg又はプラセボを単回経口投与した。

その結果、シルデナフィル併用群ではプラセボ併用群に比べ心拍数の基準値からの有意な上昇と仰臥位及び立位における収縮期及び拡張期血圧の基準値からの有意な低下が認められた。

アムロジピンの降圧作用に及ぼすシルデナフィルの影響(本態性高血圧症患者)

併用薬剤	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	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、vsプラセボ併用群、分散分析

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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック)
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

● ドキサゾシンとの相互作用(海外データ)¹⁴⁾

良性前立腺肥大症治療のためドキサゾシンの投与^{註)}を受けている外国人症例を対象に3試験を実施した。試験は二重盲検、2期クロスオーバー法にて検討した。3試験中2試験では、ドキサゾシン4又は8mg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を25、50mg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8mg)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、50mg又はプラセボを経口投与した。残りの1つの試験では、ドキサゾシンを4又は8mgを1日1回2週間以上反復経口投与後、シルデナフィル50mgを単回併用投与した。その後ドキサゾシン4又は8mg投与を7日間以上継続した後、シルデナフィル100mg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8mg投与を7日間以上継続後、シルデナフィル100mg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100mg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。

シルデナフィルとドキサゾシンの併用による血圧及び脈拍数への影響(良性前立腺肥大症患者)

ドキサゾシンとの併用薬剤	評価例数	姿勢	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
シルデナフィル25mg	17	仰臥位	-19.91	-10.64*	5.11*
		立位	-21.68	-11.49*	9.51****
プラセボ	17	仰臥位	-12.50	-3.79	1.41
		立位	-15.70	-5.89	3.04
シルデナフィル50mg	18	仰臥位	-13.86****	-8.00**	7.38**
		立位	-20.25****	-8.33***	7.78**
プラセボ	18	仰臥位	-4.54	-3.06	1.86
		立位	-8.86	-4.06	0.76
シルデナフィル100mg	20	仰臥位	-17.94****	-8.29***	8.43***
		立位	-21.91	-9.42**	13.13***
プラセボ	20	仰臥位	-10.09	-3.96	3.14
		立位	-17.65	-4.89	6.92

調整済み算術平均値

*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001, ****:p<0.0001, vsプラセボ併用群、分散分析

註)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。

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。

バイオアベイラビリティ (外国人データ)⁴⁴⁾

44) Nichols, D. J. et al.: Br J Clin Pharmacol 53(Suppl.1):5S, 2002
本研究にはファイザー社の社員が含まれる

健康成人12例にシルデナフィル50mg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。

吸収

吸収部位(ラット)⁴⁵⁾

主に十二指腸、空腸、及び回腸から吸収される。

吸収率(外国人データ)^{46)、47)}

健康成人男性3例に¹⁴C-シルデナフィルを経口投与時、吸収率は92%であった。

また、健康成人男性6例に¹⁴C-シルデナフィルを経口投与時、尿中排泄率は12.3%、糞中排泄率は79.0%であった。一方、静脈投与時の尿中排泄率は13.0%、糞中排泄率は75.5%であった。

分布

血液－脳関門通過性(ラット)^{48)、49)}

雌雄有色ラットに¹⁴C-シルデナフィル単回静脈内投与(4mg/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。

胎児への移行性(ラット、ウサギ)^{50)、51)}

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200mg/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 μ g/g、代謝物(UK-103,320)で3.12 μ g/gであった。

また、New Zealand Whiteの妊娠ウサギに、シルデナフィルを妊娠6日から18日まで10mg/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 μ g/g)。

組織内放射能濃度(ラット)^{48)、49)}

雌雄有色ラットに¹⁴C-シルデナフィルを単回静脈内投与(4mg/kg)した時の全身オートラジオグラムより、シルデナフィルは各組織に速やかに分布するものの中枢神経系への移行は少ないことが示された。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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック)
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

開発の経緯

製品特性

製品情報（ドラッグ
インフォメーション）

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

血漿蛋白結合率 (*in vitro*)^{52), 53)}

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 μ 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。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した。

代謝 (*in vitro*、外国人データ)^{46), 54)~56)}

55) Hyland, R. et al.: Br J Clin Pharmacol 51(3):239, 2001
本研究にはファイザー社の社員が含まれる

シルデナフィルは主に肝臓で代謝され、その主要代謝物N-脱メチル体の生成速度はCYP3A4が最も速く、次いでCYP2C9であった。

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）50mg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。

排泄

尿中排泄^{57), 58)}

日本人健康成人男性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。

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)^{46), 47)}

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。

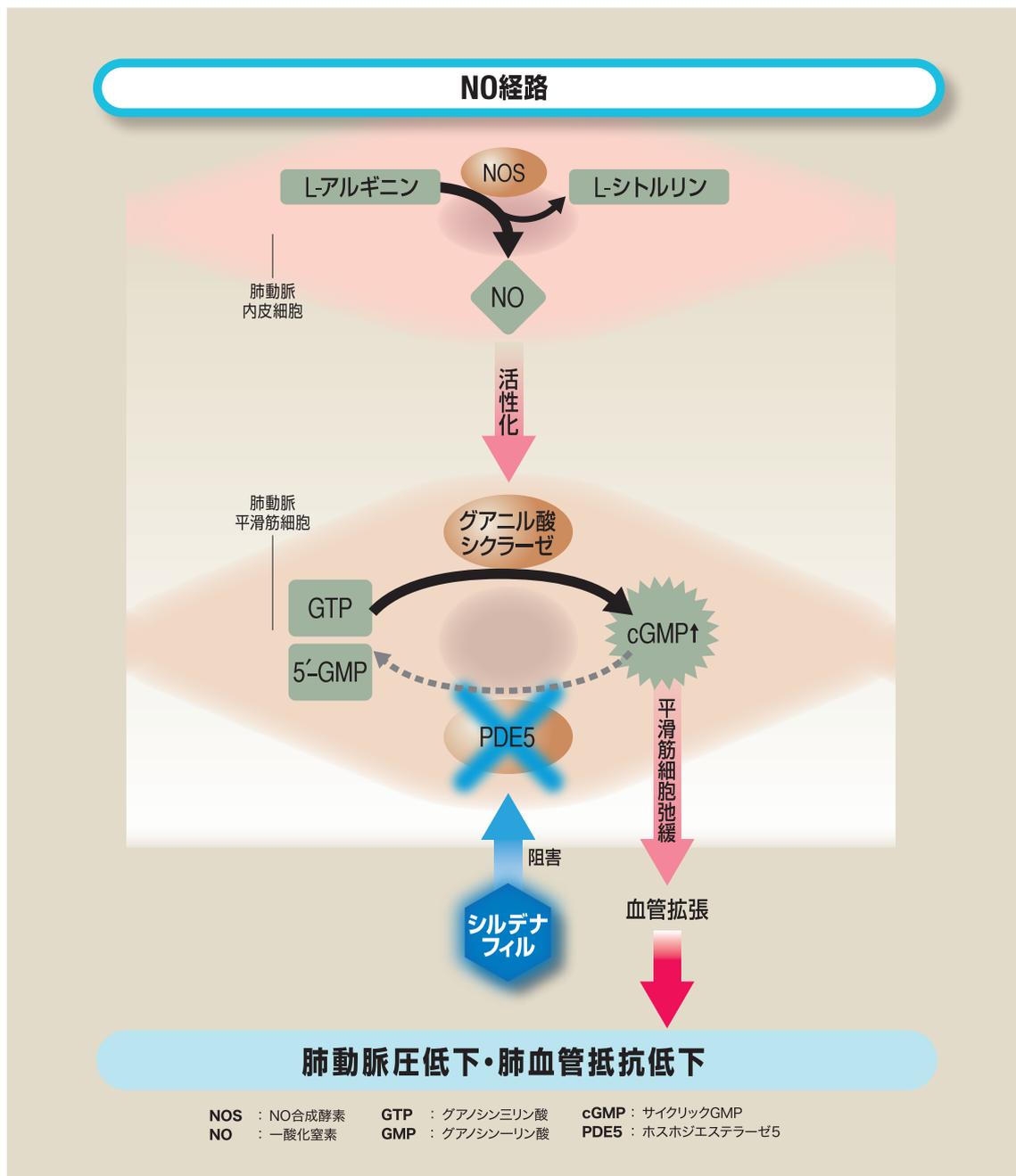
¹⁴C-シルデナフィルを健康成人に単回経口投与又は静脈内投与したときの累積尿中及び糞中排泄率

投与経路 \ 排泄部位	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%

作用機序

シルデナフィルは、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⁵⁹⁾、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。シルデナ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デナフィルの作用機序⁶⁰⁾



開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

ホスホジエステラーゼ(PDE)に対する選択性(*in vitro*)^{61)~63)}

63) Ballard, S. A. et al.: J Urol 159(6):2164, 1998
本研究にはファイザー社の社員が含まれる

各種組織を用いてPDE1~11の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に対して選択的な阻害作用を示した(IC₅₀=3.5~10.9nmol/L)。

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	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]

幾何平均値[95%信頼区間]
IC₅₀:50%阻害濃度

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

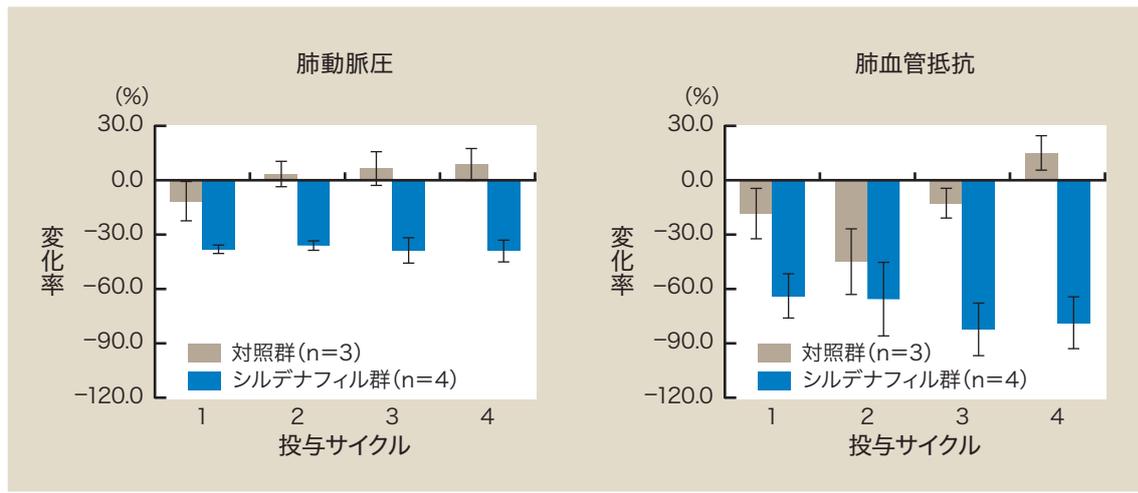
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

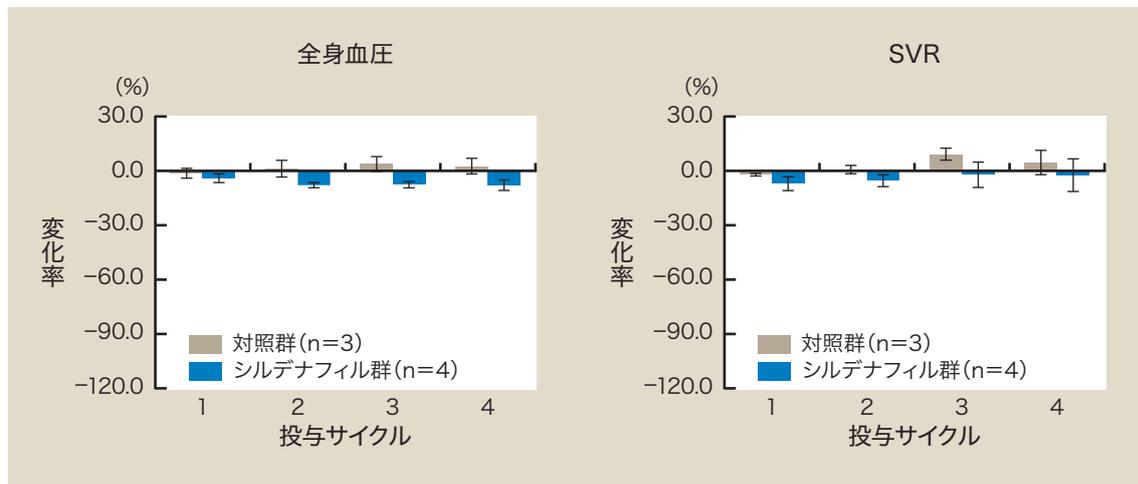
低酸素性肺高血圧症モデルに対する作用(イヌ)⁶⁴⁾

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて、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%であった。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%であった。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。

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



【方法】 麻酔イヌの吸気中酸素濃度を15分間で40%から10%に減少させて再現性のある低酸素性肺高血圧症モデルを作製した。イヌ4例にシルデナフィルを漸増法により静脈内投与(1サイクル45分間)し、各薬物投与開始15分後に低酸素負荷を繰り返した。薬物の漸増投与は4サイクル行い、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。

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 µg/kg/min	0.05 µg/kg/min
第2サイクル	1.5 µg/kg/min	0.15 µg/kg/min
第3サイクル	5.25 µg/kg/min	0.5 µg/kg/min
第4サイクル	15 µg/kg/min	1.5 µg/kg/min

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック)
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

安全性薬理試験

中枢神経系に対する作用(ラット、マウス)^{(65)、(66)}

ラットに100～500mg/kgを経口投与したところ、耳・鼻・四肢の紅潮が、また、100mg/kg以上で体温下降、300mg/kgで条件回避反応の抑制がみられた。500mg/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300mg/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。その結果、シルデナフィルはm-CPP様の中枢性性行動刺激作用を有していないものと考えられる。

呼吸・循環器系に対する作用(イヌ、ラット、*in vitro*)^{(65)、(66)}

覚醒イヌに経口投与したところ、0.3mg/kg以上で左室拡張終期圧、1mg/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、0.3mg/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、1mg/kg以上でイソプロテレノールによる降圧反応の抑制、3mg/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3mg/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。

自律神経系に対する作用(マウス、ラット、ネコ)^{(65)、(66)}

マウスに経口投与したところ、300mg/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、10mg/kg以上で胃酸分泌の抑制、100mg/kg以上で胆汁分泌の増加がみられた。しかし、300mg/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、3mg/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。

摘出平滑筋に対する作用(*in vitro*)^{(65)、(66)}

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、なら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。

体性神経系に対する作用(ネコ)⁶⁵⁾

シルденаフィルは、0.3～3mg/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。

水及び電解質代謝に対する作用(ラット)⁶⁵⁾

シルденаフィルは、1～10mg/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。

血液系に対する作用(ラット、ウサギ)^{65)、66)}

ラットに静脈内投与したところ、0.3mg/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、300mg/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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒理学試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

毒性試験

単回投与毒性試験^{67)、68)}

動物	経路	性(動物数)	致死量mg/kg ^{*1} (死亡例)	主な毒性徴候
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)	所見なし
		雌(5)	>20(0/5)	
SD系ラット ^{*2}	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)	所見なし
		雌(5)	>10(0/5)	

※1:投与用量はシルデナフィル遊離塩基として表示。

※2 SD: Sprague-Dawley

反復投与毒性試験

●経口1ヵ月及び6ヵ月毒性試験(ラット)^{69)、70)}

SD系ラット(雌雄各n=10/群)にシルデナフィル10、45、200mg/kgを1ヵ月間経口投与した結果、200mg/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。45mg/kg群では200mg/kgと同様な変化が認められたが、程度・頻度は軽減した。10mg/kgでは薬物投与に起因した変化はみられなかった。200mg/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45mg/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、60mg/kgを6ヵ月間経口投与した結果、60mg/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60mg/kg/日と考えられた。

開発の経緯

製品特性

製品情報(トランプ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒物試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

●経口1ヵ月、6ヵ月及び12ヵ月毒性試験(イヌ)^{71)~73)}

ビーグル犬(雌雄各n=3/群)にシルデナフィル5、20、80mg/kgを1ヵ月間経口投与した結果、80mg/kg群では軽度な散瞳、嘔吐、流涎、シルデナフィル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80mg/kg/日と考えられた。

ビーグル犬(雌雄各n=4/群)にシルデナフィル3、15、50mg/kgを6ヵ月間経口投与した結果、50mg/kg群では投与初期に嘔吐、流涎がみられた。その他、本薬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と考えられる。15mg/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15mg/kg/日と考えられた。

ビーグル犬(雌雄各n=4/群)に3、10、50mg/kgを12ヵ月間経口投与した結果、50mg/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みられなかった10mg/kg/日が無毒性量と考えられた。

生殖発生毒性試験^{50)、51)、74)、75)}

●受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ICH-Study1)(ラット)

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、60mg/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。

シルデナフィルの親動物、胎児に対する無毒性量はともに60mg/kg/日と考えられた。

●出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験(ICH-Study2)(ラット)

SD系妊娠ラット(n=26~28/群)に対しシルデナフィル10、30、60mg/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60mg/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60mg/kg群で生存率と出生児体重の低下が認められた。30mg/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。

シルデナフィルの無毒性量は母体、F₁出生児とも30mg/kg/日であり、F₂出生児に対する無毒性量は60mg/kg/日と考えられた。

開発の経緯

製品特性

製品情報(トランプ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒理学試験

有効成分に関する
理化学的見解

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

● 胚・胎児発生に関する試験(ICH-Study3)(ラット、ウサギ)

SD系妊娠ラット (n=18~20/群)に対しシルデナフィル10、50、200mg/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200mg/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200mg/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、200mg/kgを経口投与した結果では、200mg/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。シルデナフィルの無毒性量は、ラットでは母体、胎児ともに50mg/kg/日、ウサギでは母体は50mg/kg、胎児は200mg/kg/日と考えられた。

その他の特殊毒性

● 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。

● 抗原性(モルモット)⁷⁶⁾

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。

● 変異原性(*in vitro*)⁷⁷⁾

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。

● がん原性(ラット、マウス)^{78)、79)}

SD系ラットに1.5、5、60mg/kgを、ICR系マウスに3、10、30mg/kgを約24ヵ月間経口投与した結果、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。

● 視覚に及ぼす影響(ラット、イヌ)^{70)~73)、78)}

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50msec)を測定した結果、10~50mg/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50mg/kgの用量をイヌに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变化を及ぼすことはないと考えられた。なお、シルデナフィル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。

● 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)

● 化学名

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

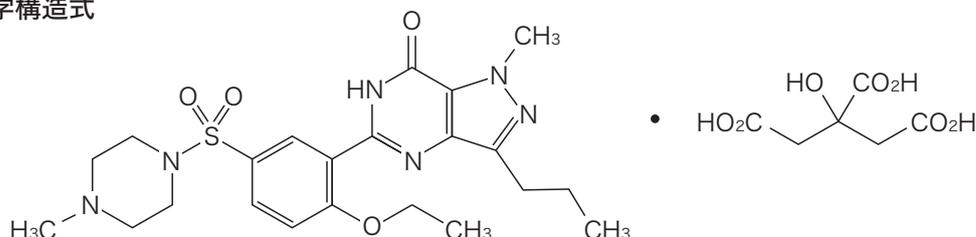
● 分子式

$C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

● 分子量

666.70

● 化学構造式



● 性状

シルデナフィルクエン酸塩は白色の結晶性の粉末である。

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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラックインフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製剤の安定性

レバチオ錠⁸⁰⁾

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ヵ月	PTP包装	変化なし
加速試験	40°C /75%RH	6ヵ月	PTP包装	変化なし
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)	変化なし

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 200W・hr/m²以上

レバチオODフィルム

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ヵ月 ^{a)}	アルミ包装 ^{b)} 包装単位: 1枚	変化なし
加速試験	40°C /75%RH	6ヵ月	アルミ包装 ^{b)} 包装単位: 1枚	変化なし
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	変化なし

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ヵ月まで継続予定

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 200W・hr/m²以上

レバチオ懸濁用ドライシロップ

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ヵ月	褐色ガラス瓶	試験期間を通して粘度の低下、 9ヵ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ヵ月	褐色ガラス瓶	試験期間を通して粘度の低下、 3ヵ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	変化なし
			無包装 (ペトリ皿)	変化なし

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 200W・hr/m²以上

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

取扱い上の注意

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
 貯法：室温保存
 使用期限：最終年月を外箱等に記載

包装

レバチオ錠20mg：90錠(PTP)
 レバチオODフィルム20mg：30枚(1枚×30)
 レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg：1瓶

関連情報

	錠	ODフィルム	ドライシロップ
承認番号	22000AMX00022	22900AMX00974	22900AMX00972
承認年月	2008年1月	2017年9月	2017年9月
薬価収載年月	2008年4月	2017年11月	2017年11月
販売開始年月	2008年4月	2018年1月	2018年1月
再審査期間	再審査結果 再審査結果公表年月：2019年9月(10年) 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)		
国際誕生年月	2005年6月		

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。

<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。

保険給付上の注意

1. 本製剤の効能・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。

開発の経緯

製品特性

製品情報(下ラック)
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

主要文献

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

- 1) 循環器の診断と治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(2012年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf(2014年10月閲覧)
- 2) Wollein, U. et al.: J Pharm Biomed Anal 120:100, 2016
- 3) 社内資料(承認時評価資料): トリニトログリセリンとの薬物相互作用の検討
- 4) 社内資料(承認時評価資料): 一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用の検討
- 5) Webb, D. J. et al.: Am J Cardiol 83(5A):21C, 1999
- 6) Webb, D. J. et al.: J Am Coll Cardiol 36(1):25, 2000
- 7) Muirhead, G. J. et al.: Br J Clin Pharmacol 50(2):99, 2000
- 8) Morganroth, J. et al.: Am J Cardiol 93(11):1378, 2004
- 9) Galiè, N. et al.: Eur Respir J 45(5):1314, 2015
- 10) Muirhead, G. J. et al.: Br J Clin Pharmacol 53(Suppl.1):37S, 2002
- 11) Wilner, K. et al.: Br J Clin Pharmacol 53(Suppl.1):31S, 2002
- 12) Burgess, G. et al.: Eur J Clin Pharmacol 64(1):43, 2008
- 13) 社内資料(承認時評価資料): アムロジピンとの薬物相互作用の検討
- 14) 社内資料(承認時評価資料): ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討
- 15) Campbell, U. B. et al.: JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE 12(1):139, 2015
- 16) Galiè, N. et al.: N Engl J Med 353(20):2148, 2005
- 17) 社内資料(承認時評価資料): 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
- 18) Rubin, L. J. et al.: Chest 140(5): 1274, 2011
- 19) 社内資料(承認時評価資料): 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
- 20) 社内資料(添付文書改訂時の評価資料): 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
- 21) Satoh, T. et al.: Circ J 75(3): 677, 2011
- 22) 社内資料(承認時評価資料): 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
- 23) Simonneau, G. et al.: Ann Intern Med 149(8): 521, 2008
- 24) 社内資料(承認時評価資料): 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)
- 25) Barst, R. J. et al.: Circulation 125(2): 324, 2012
- 26) 社内資料(承認時評価資料): 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)
- 27) Barst, R. J. et al.: Circulation 129(9): 1914, 2014
- 28) 社内資料(承認時評価資料<中間報告>): 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
- 29) 社内資料(承認時評価資料): 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
- 30) 社内資料(承認時評価資料): 外国人健康成人を対象とした反復投与試験
- 31) 社内資料(承認時評価資料): 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
- 32) 社内資料(承認時評価資料): 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)
- 33) Muirhead, G. J. et al.: Br J Clin Pharmacol 53(Suppl.1):21S, 2002
- 34) 社内資料(承認時評価資料): 高齢者における薬物動態
- 35) 社内資料(承認時評価資料): 腎機能障害患者における薬物動態
- 36) 社内資料(承認時評価資料): 肝機能障害患者における薬物動態
- 37) 社内資料(承認時評価資料): 生物学的同等性試験(ドライシロップ)
- 38) 社内資料(承認時評価資料): 生物学的同等性試験(ODフィルム)
- 39) 社内資料(承認時評価資料): リトナビルとの薬物相互作用の検討
- 40) 社内資料(承認時評価資料): エリスロマイシンとの薬物相互作用の検討
- 41) 社内資料(承認時評価資料): シメチジンとの薬物相互作用の検討

- 42) 社内資料(承認時評価資料):ボセンタンとの薬物相互作用の検討
- 43) 社内資料(承認時評価資料):肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンとの薬物相互作用の検討
- 44) Nichols, D. J. et al.:Br J Clin Pharmacol 53(Suppl.1):5S, 2002
- 45) 社内資料(承認時評価資料):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
- 46) 社内資料(承認時評価資料):放射性標識¹⁴C-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
- 47) 社内資料(承認時評価資料):男性志願者における¹⁴C-シルデナフィル単回経口又は単回静脈内投与時の排泄
- 48) 社内資料(承認時評価資料):雄性及び雌性ラットに¹⁴C-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
- 49) 社内資料(承認時評価資料):¹⁴C-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
- 50) 社内資料(承認時評価資料):ラット胚・胎児発生に関する試験
- 51) 社内資料(承認時評価資料):ウサギ胚・胎児発生に関する試験
- 52) 社内資料(承認時評価資料):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
- 53) 社内資料(承認時評価資料):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
- 54) 社内資料(承認時評価資料):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
- 55) Hyland, R. et al.:Br J Clin Pharmacol 51(3):239, 2001
- 56) 社内資料(承認時評価資料):健康男性志願者における¹⁴C-シルデナフィル単回静脈内又は単回経口投与時の代謝プロファイル
- 57) 社内資料(承認時評価資料):日本人健康成人を対象とした単回投与試験
- 58) 社内資料(承認時評価資料):日本人健康成人を対象とした反復投与試験
- 59) Rabe, K. F. et al.: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 266(5): L536, 1994
- 60) 社内資料(承認時評価資料):肺動脈平滑筋におけるシルデナフィルの作用機序
- 61) 社内資料(承認時評価資料):ヒト血管組織から分離したPDEに対する阻害作用
- 62) 社内資料(承認時評価資料):ヒトPDEアイソザイム選択性
- 63) Ballard, S. A. et al.:J Urol 159(6):2164, 1998
- 64) 社内資料(承認時評価資料):麻酔イヌ肺高血圧症モデルに対する作用
- 65) 社内資料(承認時評価資料):薬理学的特性
- 66) 社内資料(承認時評価資料):一般薬理作用
- 67) 社内資料(承認時評価資料):マウス及びラットの経口急性毒性試験
- 68) 社内資料(承認時評価資料):マウス及びラットの静脈内急性毒性試験
- 69) 社内資料(承認時評価資料):ラット経口1ヵ月毒性試験
- 70) 社内資料(承認時評価資料):ラット経口6ヵ月毒性試験
- 71) 社内資料(承認時評価資料):イヌ経口1ヵ月毒性試験
- 72) 社内資料(承認時評価資料):イヌ経口6ヵ月毒性試験
- 73) 社内資料(承認時評価資料):イヌ経口12ヵ月毒性試験
- 74) 社内資料(承認時評価資料):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-Study 1)
- 75) 社内資料(承認時評価資料):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-Study 2)
- 76) 社内資料(承認時評価資料):抗原性試験
- 77) 社内資料(承認時評価資料):変異原性試験
- 78) 社内資料(承認時評価資料):ラットがん原性試験
- 79) 社内資料(承認時評価資料):マウスがん原性試験
- 80) 社内資料(承認時評価資料):製剤の安定性

開発の経緯

製品特性

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

開発の経緯

製品特性

製品情報(ラック
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/
包装/関連情報等

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

製造販売

ヴィアトリス製薬株式会社
東京都港区虎ノ門5-11-2

文献請求先及び問い合わせ先

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

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

文献請求先及び問い合わせ先：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