

審議結果報告書

平成 29 年 9 月 11 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①レバチオ錠20mg、同懸濁用ドライシロップ900mg、②レバチオODフィルム20mg
[一 般 名] シルデナフィルクエン酸塩
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] ①平成 29 年 2 月 14 日②平成 29 年 4 月 21 日

[審議結果]

平成 29 年 9 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、レバチオ錠 20mg の一部変更承認申請及び同懸濁用ドライシロップ 900mg、同 OD フィルム 20mg の承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年 1 日、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
17	表 12	症例 <u>3</u>	症例 <u>6</u>
38	訂正表	症例 <u>3</u>	症例 <u>6</u>

(下線部修正)

以上

審査報告書

平成 29 年 8 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①レバチオ錠 20 mg、②同懸濁用ドライシロップ 900 mg、③同 OD フィルム 20 mg
- [一 般 名] シルデナフィルクエン酸塩
- [申 請 者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] ①②平成 29 年 2 月 14 日、③平成 29 年 4 月 21 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にシルデナフィルとして 20 mg を含有するフィルムコーティング錠
②1 瓶中にシルデナフィルとして 900 mg を含有するドライシロップ
③1 枚中にシルデナフィルとして 20 mg を含有する口腔内崩壊フィルム
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
②③医療用医薬品 (6) 新用量医薬品及び (8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (19 薬) 第 196 号、平成 19 年 2 月 27 日付け薬食審査発第 0227003 号)

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、実臨床における安全性及び有効性、鼻出血/出血事象の発現状況等については、製造販売後の調査等において検討することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

[用法及び用量]

①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。

(下線部今回追加)

②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。

③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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告(1)

平成29年6月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①レバチオ錠 20 mg、②同ドライシロップ 900 mg、③同 OD フィルム 20 mg
- [一般名] シルデナフィルクエン酸塩
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] ①②平成29年2月14日、③平成29年4月21日
- [剤形・含量] ①1錠中にシルデナフィルとして 20 mg を含有するフィルムコーティング錠
②1 瓶中にシルデナフィルとして 900 mg を含有するドライシロップ
③1 枚中にシルデナフィルとして 20 mg を含有する口腔内崩壊フィルム
- [申請時の効能又は効果] 肺動脈性肺高血圧症
- [申請時の用法及び用量] ①通常、成人には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。
通常、体重 20 kg 超の小児には、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。
- (下線部今回追加)
- ②通常、成人には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。
通常、体重 20 kg 超の小児には、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与し、体重 20 kg 以下の小児には、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。
- ③通常、成人には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。
通常、体重 20 kg 超の小児には、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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 5

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	33
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	34

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
6MWD	6-minute walk distance	6 分間歩行距離
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
AHA/ATS ガイドライン	—	米国心臓学会/米国胸部学会 小児肺高血圧症ガイドライン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	—	投与 0 時間後から最終定量可能時間までの AUC
AUC _{tau}	—	投与間隔内の AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CCr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
C _{ss,av}	Average plasma concentration at steady state	定常状態での平均血漿中濃度
CPET	Cardiopulmonary exercise test	心肺運動負荷試験
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
EC ₅₀	Concentration at 50% of maximum effect	最大効果の 50%の効果を示すときの血漿中濃度
EC ₉₀	Concentration at 90% of maximum effect	最大効果の 90%の効果を示すときの血漿中濃度
E _{max}	Maximum effect	最大効果
ESC/ERS ガイドライン	—	欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会 肺高血圧治療・診断ガイドライン
ERA	Endotheline receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITT	Intent-to-treat	—
LAP	Left atrial pressure	左房圧
LC/MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法

LOCF	Last observation carried forward	—
LVEDP	Left ventricular end diastolic pressure	左室拡張末期圧
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
NAION	Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy	非動脈炎性前部虚血性視神経症
NT pro-BNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide	—
OD	Orally disintegrating	口腔内崩壊
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure	肺動脈楔入圧
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PDE5	Phosphodiesterase 5	ホスホジエステラーゼ 5
Peak VO ₂	—	最大酸素摂取量
PGL ₂	Prostacyclin	プロスタサイクリン
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PT	Preferred term	MedDRA 基本語
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
SaO ₂	—	安静時酸素飽和度
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	終末相における消失半減期
TID	Ter in die	1日3回投与
T _{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V _z /F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	レバチオ錠 20 mg、同ドライシロップ 900 mg 及び同 OD フィルム 20 mg
本薬	—	シルデナフィルクエン酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、ファイザー研究所（英国）で合成された PDE5 の選択的阻害薬である。本薬の錠剤は、男性勃起不全治療薬及び成人の PAH 治療薬として、それぞれ海外では欧米で 1998 年及び 2005 年に承認され、本邦では 1999 年及び 2008 年に承認された。

PAH は進行性の致死性疾患であり、病態は成人と小児で類似しているが、小児では、成人より速く進行し予後不良となることが報告されている (Ann Intern Med 1991; 115: 343-9、日本小児循環器学会誌 2000; 16: 230-7)。小児 PAH に対する薬物治療は、成人 PAH に対して承認されている薬剤を用いて、成人での有効性及び安全性等を参考に用量を調節して行われている実態があり、本邦で小児 PAH に対する用法・用量が承認されている経口製剤は 2015 年に承認された ERA の「トラクリア小児用分散錠 32 mg」（ボセンタン水和物）のみである。

本薬の小児 PAH に係る開発は、海外においては 2003 年より臨床試験が開始され、欧州で 2011 年に本薬の錠剤が承認された。2017 年 6 月現在、本薬は小児 PAH に対して欧州の他、35 カ国で承認されている。なお、本薬のドライシロップは欧米で 2012 年に承認されており、2017 年 6 月現在、本薬の OD フィルムが承認されている国又は地域はない。

本邦では 20 年より本薬の小児 PAH 患者に係る開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請及び医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、本薬は「肺動脈性肺高血圧症」を予定される効能・効果として、2007 年 2 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（19 薬）第 196 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、レバチオドライシロップ 900 mg 及び同 OD フィルム 20 mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に関する資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬は既承認の成分であり、「レバチオ錠」初回申請時に提出した薬理試験成績から、本薬の PAH に対する薬理作用は示されていると考え、小児 PAH 患者を対象とした本申請に際して新たな薬理試験の実施は不要と判断したことを説明した。

機構は、以下のように考える。本薬の PAH に対する薬理作用については、「レバチオ錠」の初回申請時に評価済みであり、成人と小児の PAH で PVR が上昇するという病態や本薬の作用機序（血管拡張作用）に差異はないと考えられることから、小児 PAH 患者に対する本薬の有効性は期待できる。したがって、本申請に際し新たな薬理試験を実施する必要はないと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

新たな試験成績は提出されていない。

4.R 機構における審査の概略

本申請は小児に対する新用量に係るものであるが、申請者は、本薬は既承認の成分であり、「バイアグラ錠」の承認申請時に提出した非臨床薬物動態試験成績から本薬の PK プロファイルは示されていること、本薬は主に CYP3A4 で代謝されるが（「バイアグラ錠」承認時資料）、CYP3A4 の発現量は生後速やかに増加すること（Eur J Biochem 1997; 247: 625-34、N Engl J Med 2003; 349: 1157-67）、臨床用量において小児と成人の PAH 患者の PK は類似していたこと（「6.2.2.1 PPK 解析」の項参照）から、本申請に際して新たな非臨床薬物動態試験を実施する必要はないと判断したことを説明した。

機構は、本薬の非臨床薬物動態については、「バイアグラ錠」の承認申請時に評価済みであり、申請者の説明を踏まえると、成人と小児で本薬の PK に大きな差異はないと考えられることから、本申請に際し新たな非臨床薬物動態試験を実施する必要はないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

新たな試験成績は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

本申請は小児に対する新用量に係るものであるが、申請者は、本薬は既承認の成分であり、「バイアグラ錠」の承認申請時に提出した毒性試験成績から本薬の毒性プロファイルは示されていること、それらの毒性試験成績から、小児を投与対象とすることによる懸念（神経、生殖器、骨格、肺、免疫、腎臓、心臓への影響等）は認められなかったこと、海外の医療現場では今回申請する用法・用量で既に小児 PAH 患者に対して多くの使用経験があり、小児において大きな問題は認められていないこと（「7.R.6.1 申請用法・用量について」の項参照）等から、本申請に際して新たな毒性試験を実施する必要はないと判断したことを説明した。

機構は、「バイアグラ錠」の承認申請時に実施された反復投与毒性試験及びこれまでの本薬の使用実績より、小児で特別に懸念される有害事象の発現リスクは認められていないこと等から、本申請に際し幼若動物を対象とした毒性試験を実施する必要はないと判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

小児 PAH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A1481131 試験及び A1481156 試験）では開発用錠剤（10、20、40 及び 80 mg 錠）が用いられ、国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験）では開発用錠剤 20 mg 錠及び申請製剤であるドライシロップが用いられた。なお、開発用錠剤 20 mg 錠及び市販製剤である「レバチオ錠」20 mg については、「レバチオ錠」初回申請時に、これらの製剤間の処方上の差異は本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと判断されている（「レバチオ錠」初回申請時の審査報告書参照）。

本薬の血漿中濃度は LC/MS/MS により測定され、定量下限は 1.00 ng/mL であった。また、本薬の用量はいずれもシルデナフィルとしての用量を記載している。

6.1.1 BE 試験 (A1481275 試験、CTD 5.3.1.2.2)

A1481131 試験及び A1481156 試験では、錠剤が嚥下困難な患者に対して、粉碎した錠剤をアップルソース等に混合し本薬が投与されたことから、外国人健康成人 18 例を対象に、市販製剤である「レバチオ錠」20 mg 及びその粉碎品 20 mg を空腹時に単回経口投与したときの BE を検討する目的で、クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：1 日以上)。

レバチオ錠投与時に対する粉碎品投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.910 [0.813, 1.02] 及び 1.01 [0.942, 1.08] であった。

6.1.2 ドライシロップを用いた食事の影響試験 (A1481313 試験、CTD 5.3.1.1.1)

外国人健康成人 12 例を対象に、市販予定製剤であるドライシロップ (本薬 10 mg/mL の懸濁液 2 mL) を単回経口投与したときの本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：1 日以上)。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.467 [0.411, 0.530] 及び 1.11 [1.06, 1.17] であった。本薬の $t_{1/2}$ (算術平均値) について空腹時投与 (2.842 時間) と食後投与 (2.674 時間) で明らかな差異は認められなかったが、本薬の T_{max} (中央値) は空腹時投与 (0.5 時間) と比較して食後投与 (3 時間) で遅延した。

6.2 臨床薬理試験成績の概要

特に記載のない限り、PK パラメータは算術平均値又は算術平均値±標準偏差で示す。また、本薬の用量はいずれもシルデナフィルとしての用量を記載している。

6.2.1 国内第Ⅲ相試験 (A1481298 試験、CTD 5.3.5.2.2)

日本人の小児 PAH 患者 6 例に、ベースライン時の体重が 20 kg 以下の場合には本薬 (ドライシロップ) 10 mg TID、ベースライン時の体重が 20 kg 超の場合には本薬 (レバチオ錠又はドライシロップ) 20 mg TID で反復経口投与したときの投与 16 週目における本薬の PK パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1：本薬を反復経口投与したときの投与 16 週目における PK パラメータ

	AUC_{tau} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	$C_{ss,av}$ (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}^a (h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
10 mg TID (3 例)	365.2 (53)	27.35 (53)	45.67 (53)	184.9 (84)	1.00	62.4 ^b	1.63 ^b
20 mg TID (3 例)	314.5 (69)	63.67 (68)	39.31 (68)	103.2 (58)	1.00	93.4 ^b	1.94 ^b

幾何平均値 (幾何変動係数 (%))、a：中央値、b：1 例

6.2.2 母集団解析

6.2.2.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1)

成人 PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (A1481140 試験) 及び小児 PAH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (A1481131 試験) における成人 PAH 患者 207 例及び小児 PAH 患者 173 例から得られた本薬の 1931 点の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子は、性別、PAH の病因、CYP3A4 誘導薬の併用、CYP3A4 阻害薬の併用、CYP3A4 の基質薬の併用、CYP2C9 誘導薬の併用、CYP2C9 阻害薬の併用、CYP2C9 基質薬の併用、β 遮断薬の併用、カルシウム拮抗薬の併用、ジゴキシンの併用、血清アルブミン、血清アルカリフォスファターゼ、血清 ALT、血清 AST、血清ビリルビン、罹病期間、CCr であり、これらの因子が PK パラメー

タ (CL/F) の共変量の候補とされた。なお、体重と年齢には相関が認められることから、CL/F の共変量の候補としては年齢ではなく体重が選択された。

本薬の PK は、1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデル (ラグタイムを含む) で記述された。PPK の最終モデルにおいて、CL/F に対して体重及び CYP3A4 阻害薬、CYP3A4 誘導薬又は β 遮断薬の併用の有無が共変量として選択された。本薬の CL/F は体重の増加に伴い増加し、体重 40 kg 前後で一定値に達することが推定された。また、本薬の CL/F は、CYP3A4 阻害薬との併用により 30%低下、 β 遮断薬との併用により 34%低下し、CYP3A4 誘導薬との併用により 3 倍に増加することが推定された。

当該 PPK モデルを用いて、A1481131 試験における本薬の $C_{ss,av}$ (算術平均値 (変動係数)) を推定した結果、低用量群について、体重 20 kg 超 45 kg 以下の患者では 26.2 ng/mL (47.1%)、45 kg 超の患者では 16.2 ng/mL (54.5%)、中用量群について、8 kg 以上 20 kg 以下の患者では 46.6 ng/mL (44.4%)、20 kg 超 45 kg 以下の患者では 60.7 ng/mL (56.5%)、45 kg 超の患者では 99.9 ng/mL (31.3%)、高用量群について、8 kg 以上 20 kg 以下の患者では 121 ng/mL (50.7%)、20 kg 超 45 kg 以下の患者では 124 ng/mL (36.0%)、45 kg 超の患者では 291 ng/mL (40.3%) であり、中用量群及び高用量群における本薬の $C_{ss,av}$ は *in vitro* 試験から得られた PDE5 に対する IC_{50} (3.5 nmol/L) とヒト非蛋白結合型分率から算出した濃度 (38.6 ng/mL) を上回っていた一方、低用量群では当該濃度を下回っていた。

また、PPK 解析により、成人 PAH 患者を対象とした A1481140 試験及び小児 PAH 患者を対象とした A1481131 試験における本薬の $C_{ss,av}$ を推定した結果、成人 PAH 患者 (20 mg TID) では 54.57 ± 29.61 ng/mL であり、小児 PAH 患者では本薬 10 mg TID で 46.41 ± 20.22 ng/mL (15 例)、本薬 20 mg TID で 58.13 ± 29.79 ng/mL (30 例) であった。

6.2.2.2 PPK/PD 解析 (CTD 5.3.4.2.1)

「6.2.2.1 PPK 解析」により構築した PPK モデルに基づき推定した $C_{ss,av}$ の個別値を用いて、peak VO_2 及び PVR に関する PPK/PD 解析が実施された。

peak VO_2 に関する PPK/PD 解析には、A1481131 試験における 115 例から得られたデータが用いられ、PK/PD モデルとしてシグモイド E_{max} モデルが適用された。ベースラインからの peak VO_2 の変化率の E_{max} 母集団平均値は 8.77%と推定され、 EC_{50} 及び EC_{90} の母集団平均値はそれぞれ 31.1 及び 40.93 ng/mL と推定された。

PVR に関する PPK/PD 解析には、A1481140 試験及び A1481131 試験における 437 例から得られたデータが用いられ、PK/PD モデルとして、PVR の対数変換値を用いた線形モデルが適用された。PPK/PD の最終モデルには、ベースライン値に影響を及ぼす因子として体表面積、年齢、病因及び WHO 機能分類が選択された。なお、モデルへの当てはまりは、①CPET が実施不可能な患者と短絡を伴う患者群、②短絡を伴う患者を除く、CPET が実施可能な患者群の 2 群に分けた場合に最良となった。その結果、本薬の $C_{ss,av}$ が 50 ng/mL までの範囲では、 $C_{ss,av}$ の増加に伴う PVR の改善が認められ、 $C_{ss,av}$ が 50 ng/mL の場合のベースラインからの PVR の変化率は、CPET が実施不可能な患者と短絡を伴う患者群では 22%、CPET が実施可能な患者では 34%と推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 小児 PAH 患者における PK の国内外差について

申請者は、小児 PAH 患者における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。小児 PAH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (A1481131 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (A1481298 試験) におい

て本薬 10 又は 20 mg TID で投与された被験者から得られた本薬の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析により本薬の $C_{ss,av}$ を推定し、小児 PAH 患者における本薬の PK の国内外差を検討した。その結果、日本人及び外国人の小児 PAH 患者における本薬の $C_{ss,av}$ は、本薬 10 mg TID ではそれぞれ 43.20 ± 16.04 ng/mL (3 例) 及び 46.41 ± 20.22 ng/mL (15 例)、本薬 20 mg TID ではそれぞれ 47.09 ± 16.35 ng/mL (3 例) 及び 58.13 ± 29.79 ng/mL (30 例) と推定され、同一の用法・用量で本薬を投与した際の $C_{ss,av}$ は日本人患者と外国人患者で類似していた。なお、日本人 PAH 患者 (A1481298 試験 (小児) 及び A1481252 試験 (成人)) について、臨床試験で得られた本薬の血漿中濃度の実測値と、外国人 PAH 患者のデータを用いて構築した PPK モデル (「6.2.2.1 PPK 解析」の項参照) に基づく血漿中濃度の推定値を比較した結果、値が概ね一致したことから、日本人 PAH 患者における本薬の血漿中濃度を推測するために、外国人 PAH 患者のデータから構築された PPK モデルを用いることは妥当と判断した。

機構は、提出された資料に基づく、小児 PAH 患者における本薬の PK に明らかな国内外差は認められていないと判断する。

6.R.2 国内第Ⅲ相試験 (A1481298 試験) における用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (A1481298 試験) における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。小児 PAH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (A1481131 試験) においては、血漿タンパク非存在下で検討した *in vitro* 試験 (「バイアグラ錠」承認時資料) において PDE5 の活性を約 53、77、90% 阻害した濃度に対応する血漿中濃度 (非結合型濃度としてそれぞれ 47、140 及び 373 ng/mL) を定常状態で達成できるような用法・用量を設定することとし、成人における本薬の PK パラメータを体重で補正することにより算出した小児における PK パラメータに基づき、低用量、中用量及び高用量群を設定した。また、成人 PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (A1481140 試験) 及び小児 PAH 患者を対象とした A1481131 試験の結果に基づき構築された PPK モデル (「6.2.2.1 PPK 解析」の項参照) を用いて、体重 20 kg 以下の小児に本薬 10 mg TID、体重 20 kg 超の小児に 20 mg TID で投与したときの $C_{ss,av}$ をそれぞれ推定した結果、約 50% の患者において、本薬の $C_{ss,av}$ は、PPK/PD 解析により推定された peak VO_2 に対する EC_{90} (40.93 ng/mL) を超えると推測された。さらに、PVR に対する効果に関して PPK/PD 解析を実施した結果、上記の用法・用量で本薬を小児 PAH 患者に投与した場合、PVR のベースラインからの変化率が 20% 以上となる患者の割合は 40% 以上であり、成人 PAH 患者に対する承認用法・用量である本薬 20 mg TID と同程度の有効性が得られることが推定された。したがって、小児 PAH 患者に対する本薬の推奨用法・用量は、体重 20 kg 以下の小児には本薬 10 mg TID、体重 20 kg 超の小児には 20 mg TID であると判断した。当該検討結果等に基づき、欧州では、1 歳以上の小児に対して、体重 20 kg 以下の小児には 10 mg TID、体重 20 kg 超の小児には 20 mg TID とする用法・用量が承認された。

以上の検討結果に加え、成人 PAH 患者において、本薬の PK に明らかな国内外差は認められていなかったこと (「レバチオ錠」初回申請時資料) を踏まえ、A1481298 試験における本薬の用法・用量は、欧州での承認用法・用量と同様の設定とできるものと判断した。また、小児 PAH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (A1481131 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (A1481298 試験) の結果、同一の用法・用量で本薬を投与した際の $C_{ss,av}$ は日本人患者と外国人患者で類似していた (「6.R.1 小児 PAH 患者における PK の国内外差について」の項参照)。さらに、小児 PAH 患者における $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率 (実測値) との関係性を投与量別 (10 又は 20 mg TID) に検討した結果、本薬の $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率との関係性に日本人と外国人で大きな差異は認められなかった。

以上のように、小児 PAH 患者における本薬の PK 及び血漿中濃度と PD との関係について明らかな国内外差は認められなかったことから、A1481298 試験における本薬の用法・用量を欧州の承認用法・用量と同様に設定したことは妥当であったと考える。

機構は、以下のように考える。A1481140 試験及び A1481131 試験のデータを基にした PPK/PD 解析の結果に基づくと、外国人小児 PAH 患者に対する用法・用量として、ベースライン時の体重が 20 kg 以下の場合には本薬 10 mg TID、20 kg 超の場合には本薬 20 mg TID としたことは妥当である。また、提出された資料に基づくと、小児 PAH 患者における本薬の 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。したがって、PK 及び PD の観点からは、日本人小児 PAH 患者を対象とした A1481298 試験において、欧州での承認用法・用量と同様の用法・用量を設定したことは妥当である。なお、日本人小児 PAH 患者における用法・用量については、A1481298 試験における有効性及び安全性等も踏まえて、引き続き検討する必要がある（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内で実施された臨床薬理試験 2 試験、海外で実施された臨床薬理試験 3 試験、国際共同試験として実施された第Ⅲ相試験 1 試験及び長期投与試験 1 試験、並びに国内で実施された第Ⅲ相試験 1 試験の計 8 試験の成績が提出された（BE 及び PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。なお、以下に示す本薬の用量は、いずれもシルデナフィルとしての用量を記載している。

7.1 臨床薬理試験

7.1.1 BE 試験（A1481275 試験、CTD 5.3.1.2.2、実施期間 2009 年 9 月）

本薬 20 mg 錠と本薬 20 mg 錠の粉碎品又は懸濁液の BE を検討する目的で、外国人健康成人を対象に、本薬 20 mg 錠、本薬 20 mg 錠の粉碎品（アップルソースに混合したもの）又は服薬補助液（海外市販品）を用いて調製した本薬 20 mg 錠の懸濁液を空腹時に単回投与する無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された（休薬期間 1 日以上、目標症例数：18 例）。

治験薬が投与された 18 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

有害事象は、本薬 20 mg 錠投与時 55.6%（10/18 例）、本薬 20 mg 錠粉碎品投与時 50.0%（9/18 例）、本薬 20 mg 錠懸濁液投与時 72.2%（13/18 例）（以下同順）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、50.0%（9/18 例）、50.0%（9/18 例）、72.2%（13/18 例）に認められた。複数例に認められた有害事象は、頭痛（27.8%（5/18 例）、38.9%（7/18 例）、38.9%（7/18 例））、ほてり（22.2%（4/18 例）、27.8%（5/18 例）、33.3%（6/18 例））、悪心（0%（0/18 例）、16.7%（3/18 例）、11.1%（2/18 例））であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 食事の影響試験（A1481313 試験、CTD 5.3.1.1.1、実施期間 2012 年 8 月）

本薬のドライシロップの PK に対する食事の影響を検討する目的で、外国人健康成人を対象に、本薬 10 mg/mL に調製したドライシロップの懸濁液 2 mL（本薬 20 mg 相当量）を空腹時又は朝食後に単回投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された（休薬期間：1 日以上、目標症例数：12 例）。

治験薬が投与された 12 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

有害事象は、空腹時投与 8.3% (1/12 例、浮動性めまい・頭痛)、食後投与 33.3% (4/12 例、挫傷、早期満腹・頭痛、悪心・浮動性めまい、ほてり各 1 例) に認められ、食後投与時に発現した挫傷を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験

7.2.1.1 A1481131 試験 (CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2003 年 8 月～2008 年 6 月)

小児 PAH 患者を対象に本薬の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 32 施設で実施された (目標症例数: 計 332 例、各群 83 例 (CPET 実施可能例: 計 224 例、各群 56 例))。被験者は CPET 実施能及び体重 (8 kg 以上 20 kg 以下、20 kg 超 45 kg 以下、45 kg 超) により層別割付がなされ、低用量群、中用量群、高用量群又はプラセボ群に体重 20 kg 以下の被験者は 0:1:2:1、20 kg 超の被験者は 1:1:1:1 の比で無作為化された。なお、試験計画時は主要評価項目 (CPET による 16 週時の血漿中トラフ濃度時 peak VO₂ (体重により標準化) のベースライン来院時からの変化率) のばらつきに関するデータが極めて限られていたこと、また、被験者の組入れが想定よりも困難であったことから、試験実施前には計画されていなかった盲検下での検討に基づき、試験実施中に、主解析が本薬の全用量群を併合してプラセボ群と比較することとされ、最終的に目標症例数 (CPET 実施可能例) が計 104 例 (各群 26 例) に変更された。

用法・用量は、本薬 10 mg 又はプラセボを 1 日 3 回、1 週間経口投与した後、表 2 に示す用量に増量され、投与 16 週目まで維持された。なお、錠剤を嚥下困難な被験者では、錠剤を砕いて 5 mL の柔らかい食物と混ぜ、その全量を速やかに摂取することとされた。増量後に治験薬と関連する不耐容が生じた場合は、用量を 50%減量することが可能とされたが、減量は 1 回のみとされた。

表 2: 各投与群の投与 2 週目以降の用量

	投与量 (TID)		
	低用量群	中用量群	高用量群
8 kg 以上 20 kg 以下		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

主な選択基準は、以下のとおりとされた。

- 1 歳以上 17 歳以下
- 体重 8 kg 以上
- 原発性 PAH 患者又は以下のいずれかを伴う PAH 患者
 - ベースライン時の SaO₂ が 88%以上の先天性肺短絡
 - 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 カ月以上前に先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患者
- mPAP が 25 mmHg 以上

- PCWP が 15 mmHg 以下、PCWP が不明な場合は左心房閉塞がなく LAP 又は LVEDP が 15 mmHg 以下
 - PVRI が 3 Wood units・m² 以上
 - CPET が実施可能な患者は、スクリーニング時の peak VO₂ が 10 mL/kg/分以上 28 mL/kg/分以下
- ERA は無作為割付 30 日前から禁止された。PGL₂ 製剤は、右心カテーテル検査実施時の急性血管拡張試験のための投与を除き、無作為割付 30 日前から禁止された。

1) 試験全体の成績

無作為化された 235 例（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、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（中用量群）を除く 234 例（42 例、55 例、77 例、60 例）が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 6 例（2 例、0 例、2 例、2 例）であり、主な中止理由は有害事象（1 例、0 例、1 例、0 例）であった。A1481131 試験期間中に CPET が実施された被験者 115 例（28 例、28 例、29 例、30 例）を解析対象集団として有効性の主要評価項目の評価が行われた。

有効性について、主要評価項目である CPET により評価した 16 週時の血漿中トラフ濃度時 peak VO₂（体重で標準化）のベースライン（スクリーニング時及びベースライン測定時の平均値）からの変化率は表 3 のとおりであり、本薬併合群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった（p=0.056、投与群を因子とし、臨床分類（原発性 PAH、続発性 PAH）、体重（8 kg 以上 45 kg 以下、45 kg 超）、ベースラインの peak VO₂ 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）。

表 3： peak VO₂ のベースラインから 16 週時までの変化率（LOCF）
（ITT 集団のうち試験期間中に CPET が実施された症例）

	本薬群				プラセボ群 (29 例)
	低用量群 (24 例)	中用量群 (26 例)	高用量群 (27 例)	併合群 (77 例)	
ベースライン (mL/kg/分) ^a	17.37±4.36	18.03±4.70	17.43±3.70	17.61±4.22	20.02±3.80
16 週時 (mL/kg/分) ^a	18.40±5.61	20.39±6.16	19.00±3.59	19.28±5.21	20.01±4.44
変化量 (mL/kg/分) ^a	1.03±3.41	2.36±3.36	1.57±2.56	1.67±3.13	-0.01±3.34
変化率 (%) ^a	6.44±20.16	13.40±19.50	10.58±15.51	10.24±18.39	0.53±15.91
併合群とプラセボ群の差 (%) ^b	7.71±3.98 [-0.19, 15.60] p=0.056 ^c				

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差 [95%CI]（投与群を因子とし、臨床分類（原発性 PAH、続発性 PAH）、体重（8 kg 以上 45 kg 以下、45 kg 超）、ベースラインの peak VO₂ を共変量とした共分散分析モデル）

c：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

副次評価項目である、mPAP 及び PVRI のベースラインから 16 週時までの変化量は表 4 及び表 5 のとおりであった。

表 4 : mPAP のベースラインから 16 週時までの変化量 (LOCF) (ITT 集団)

	本薬群				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)	併合群 (165 例)	
ベースライン	66.3±22.2	61.9±18.1	61.6±23.9	62.8±21.7	59.4±21.6
16 週時	67.1±24.4	57.9±19.4	54.2±20.6	58.5±21.6	59.0±20.3
変化量	0.9±12.3	-3.9±12.0	-7.4±15.4	-4.3±13.9	-0.4±15.9

mmHg、平均値±標準偏差

表 5 : PVRI のベースラインから 16 週時までの変化量 (LOCF) (ITT 集団)

	本薬群				プラセボ群 (50 例)
	低用量群 (36 例)	中用量群 (49 例)	高用量群 (67 例)	併合群 (152 例)	
ベースライン	23.5±15.2	19.0±13.8	20.9±19.0	20.9±16.6	16.1±12.0
16 週時	23.6±16.0	16.0±11.0	15.8±13.5	17.7±13.7	17.7±13.8
変化量	0.1±10.9	-2.9±11.5	-5.1±14.7	-3.2±13.0	1.6±9.2

Wood units·m²、平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は低用量群 66.7% (28/42 例)、中用量群 80.0% (44/55 例)、高用量群 67.5% (52/77 例)、プラセボ群 66.7% (40/60 例) に認められ、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は表 6 のとおりであった。

表 6 : いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群			プラセボ群 (60 例)
	低用量群 (42 例)	中用量群 (55 例)	高用量群 (77 例)	
嘔吐	9.5 (4)	9.1 (5)	14.3 (11)	6.7 (4)
発熱	7.1 (3)	14.5 (8)	10.4 (8)	1.7 (1)
上気道感染	11.9 (5)	16.4 (9)	9.1 (7)	6.7 (4)
頭痛	11.9 (5)	10.9 (6)	15.6 (12)	15.0 (9)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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、いずれかの群で 10%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 (低用量群 9.5% (4/42 例)、中用量群 9.1% (5/55 例)、高用量群 10.4% (8/77 例)、プラセボ群 13.3% (8/60 例)) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、低用量群 2.4% (1/42 例)、中用量群 1.8% (1/55 例)、高用量群 9.1% (7/77 例)、プラセボ群 3.3% (2/60 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、上気道性喘鳴・過敏症、心室性不整脈 (各 1 例、高用量群) が認められたが、いずれも転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、体重減少 (1 例、低用量群)、上気道性喘鳴・過敏症 (1 例、高用量群) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

2) 日本人の成績

1 例が無作為化されて治験薬 (低用量群) が投与され、安全性解析対象集団及び ITT 集団に含まれた。有効性について、血漿中トラフ濃度時 peak VO₂、mPAP 及び PVRI のベースラインから 16 週時までの変化は表 7 のとおりであった。

表 7 : peak VO₂、mPAP 及び PVRI のベースラインから 16 週時までの変化

	peak VO ₂ (mL/kg/分)	mPAP (mmHg)	PVRI (Wood units m ²)
ベースライン	19.7	56	28
16 週時	24.1	54	22.5
変化量	4.4	-2	-5.5
変化率 (%)	22.3	- ^a	- ^a

a : 算出せず

安全性について、有害事象は潮紅及び視力低下が認められ、潮紅は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.1.2 A1481156 試験 (CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2004 年 1 月～2012 年 12 月)

A1481131 試験を完了した被験者を対象に、本薬を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、長期継続投与試験が国内外 31 施設で実施された。

A1481131 試験で本薬群であった被験者は用量群を変更せず、表 2 で規定された体重に応じた用量が投与された。A1481131 試験でプラセボ群であった被験者は、A1481156 試験のベースライン (A1481131 試験の 16 週) 時に、低用量群、中用量群又は高用量群のいずれかに無作為化され (体重 20 kg 以下の被験者は割付比=0:1:2、20 kg 超の被験者は割付比=1:1:1)、本薬 10 mg TID で 1 週間投与された後、表 2 に従って増量された。試験実施中 (2011 年 8 月) に、A1481131 試験及び A1481156 試験における各被験者の生存データ及び安全性データを確認するために DMC が開催され、本薬の高用量投与例では低用量投与例と比較して生存率が低かったことから、本薬 40 及び 80 mg 並びに体重 20 kg 以下の小児に対する 20 mg の投与中止が勧告された。DMC の勧告を受け、次に予定されている被験者の来院までに表 8 に示す用量変更が実施された。

表 8 : DMC 勧告後の各投与群の用量

	低用量群	中用量群及び高用量群
8 kg 以上 20 kg 以下		①可能であれば代替療法を検討する。 ②投与継続する場合は、10 mg TID 以下とする。
20 kg 超 45 kg 以下	10 mg TID	原則として 10 mg TID とする。 20 mg TID とすることも可能だが、その場合は各患者の反応を個別に評価することとし、20 mg TID を超えてはならない。
45 kg 超	10 mg TID	最高用量を 20 mg TID とする。

1) 試験全体の成績

A1481131 試験で治験薬を投与された 234 例 (低用量群 (A1481131 試験での投与群、以下同様)、42 例、中用量群 55 例、高用量群 77 例、プラセボ群 60 例、以下同順) のうち、A1481131 試験中に治験薬の投与を中止した 6 例 (2 例、0 例、2 例、2 例)、及び A1481156 試験への参加に同意しなかった 8 例 (2 例、2 例、1 例、3 例) を除いた 220 例 (低用量/低用量群 (A1481131 試験での投与群/A1481156 試験での投与群、以下同様) 38 例、中用量/中用量群 53 例、高用量/高用量群 74 例、プラセボ/低用量群 13 例、プラセボ/中用量群 19 例、プラセボ/高用量群 23 例、以下同順) が A1481156 試験に移行した。なお、試験期間中に CPET が実施された被験者は 114 例 (28 例、28 例、29 例、10 例、8 例、11 例) であった。中止例は 115 例 (18 例、30 例、41 例、6 例、8 例、12 例) であり、主な中止理由は死亡 (3 例、8 例、15 例、0 例、1 例、2 例) 及び同意撤回 (2 例、6 例、8 例、4 例、3 例、2 例) であった。

有効性について、peak VO₂の A1481131 試験のベースラインから 52 週までの変化は表 9 のとおりであった。

表 9：peak VO₂の A1481131 試験のベースラインから 52 週時までの変化
(ITT 集団のうち試験期間中に CPET が実施された症例)

	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
ベースライン	17.59±4.35 (28 例)	18.06±4.75 (28 例)	17.34±3.64 (29 例)	20.31±5.14 (10 例)	20.74±2.87 (8 例)	19.27±3.10 (11 例)
16 週時	18.40±5.61 (24 例)	20.39±6.16 (26 例)	19.00±3.59 (27 例)	20.98±6.27 (10 例)	18.73±3.27 (8 例)	19.92±3.32 (10 例)
52 週時	19.05±4.45 (25 例)	18.36±6.36 (25 例)	18.02±4.44 (27 例)	22.83±6.48 (8 例)	19.86±4.17 (7 例)	17.63±2.29 (8 例)

mL/kg/分、平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。

表 10：有害事象の発現状況 (A1481156 試験に移行した症例)

	低用量/ 低用量群 (38 例)	中用量/ 中用量群 (53 例)	高用量/ 高用量群 (74 例)	プラセボ/ 低用量群 (13 例)	プラセボ/ 中用量群 (19 例)	プラセボ/ 高用量群 (23 例)
有害事象	97.4 (37)	98.1 (52)	91.9 (68)	100.0 (13)	89.5 (17)	91.3 (21)
嘔吐	23.7 (9)	17.0 (9)	13.5 (10)	7.7 (1)	10.5 (2)	8.7 (2)
気管支炎	23.7 (9)	20.8 (11)	17.6 (13)	0 (0)	21.1 (4)	13.0 (3)
インフルエンザ	13.2 (5)	9.4 (5)	10.8 (8)	38.5 (5)	0 (0)	17.4 (4)
鼻咽頭炎	21.1 (8)	7.5 (4)	12.2 (9)	30.8 (4)	21.1 (4)	17.4 (4)
喉頭炎	36.8 (14)	15.1 (8)	13.5 (10)	15.4 (2)	26.3 (5)	13.0 (3)
鼻炎	7.9 (3)	7.5 (4)	8.1 (6)	15.4 (2)	21.1 (4)	0 (0)
上気道感染	10.5 (4)	26.4 (14)	37.8 (28)	15.4 (2)	26.3 (5)	39.1 (9)
頭痛	23.7 (9)	17.0 (9)	18.9 (14)	53.8 (7)	15.8 (3)	21.7 (5)
勃起時疼痛 ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	13.2 (5)	17.0 (9)	16.2 (12)	23.1 (3)	10.5 (2)	17.4 (4)
死亡	7.9 (3)	13.2 (7)	20.3 (15)	0 (0)	5.3 (1)	8.7 (2)
重篤な有害事象	34.2 (13)	58.5 (31)	43.2 (32)	7.7 (1)	21.1 (4)	43.5 (10)
投与中止に至った有害事象	5.3 (2)	9.4 (5)	8.1 (6)	7.7 (1)	5.3 (1)	8.7 (2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	39.5 (15)	32.1 (17)	39.2 (29)	61.5 (8)	36.8 (7)	43.5 (10)
頭痛	10.5 (4)	5.7 (3)	6.8 (5)	30.8 (4)	5.3 (1)	8.7 (2)
勃起時疼痛 ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

個別事象はいずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

a：男児被験者数を母数として算出

死亡は全て治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、腸炎 (1 例、低用量/低用量群)、痙攣発作 (1 例、中用量/中用量群)、感音性難聴及び低酸素症 (各 1 例、高用量/高用量群) が認められ、感音性難聴の転帰は継続であったが、その他はいずれも転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象のうち、痙攣発作 (1 例、中用量/中用量群)、感音性難聴、呼吸困難・低酸素症 (各 1 例、高用量/高用量群)、球状皮疹 (1 例、プラセボ/低用量群) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

2) 日本人の成績

A1481131 試験を完了した日本人患者 1 例（低用量/低用量群）が A1481156 試験に移行した。

有効性について、A1481131 試験のベースライン、投与 16 週及び 52 週の peak VO₂ はそれぞれ 19.7、24.1 及び 22.4 mL/kg/分であった。

安全性について、有害事象は乱視、発熱、胃腸炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、咽頭炎、創傷、高尿酸血症、頭痛及び鼻出血が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験、CTD 5.3.5.2.2、実施期間 2012 年 8 月～継続中、データカットオフ：2016 年 12 月 26 日）

日本人小児 PAH 患者を対象に本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検試験が国内 3 施設で実施された（目標症例数：第 I 期組入れ時の体重が 20 kg 以下 5 例、20 kg 超 2～5 例）。なお、試験への被験者の組入れが困難であったため、試験実施中（2016 年 1 月）に、目標症例数が、第 I 期組入れ時の体重が 20 kg 以下 3 例以上、20 kg 超 2 例以上に変更された。

治験薬投与 16 週目までが第 I 期とされ、ベースライン時の体重が 20 kg 以下の被験者には、本薬 10 mg/mL に調製したドライシロップの懸濁液 1 mL（本薬 10 mg 相当量）TID、ベースライン時の体重が 20 kg 超の被験者には、本薬 10 mg/mL に調製したドライシロップの懸濁液 2 mL（本薬 20 mg 相当量）又は本薬 20 mg 錠 1 錠 TID が投与された。第 I 期終了以降が第 II 期とされ、各来院時の被験者の体重に基づき、第 I 期と同様の基準で本薬 10 又は 20 mg TID が投与された。第 II 期において、被験者の治験薬に対する忍容性に問題があると治験責任医師が判断した場合、本薬 20 mg TID からは 10 mg TID に減量され、減量後の用量が継続された。

主な選択基準は、以下のとおりであった。

- 1 歳以上 17 歳以下
- 体重 8 kg 以上
- 以下の疾患のいずれかに起因する症候性の PAH 患者
 - 特発性 PAH
 - 遺伝性 PAH
 - 先天性シャント性心疾患を伴う PAH、ただし、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
 - 生後 30 日以内に修復された完全大血管転位症を伴う PAH
 - その他の先天性心疾患に対して外科的修復術を受けた PAH 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疾患がない患者
- mPAP が 25 mmHg 以上
- PCWP が 15 mmHg 以下、PCWP が不明な場合は左心房閉塞がなく LAP 又は LVEDP が 15 mmHg 以下
- PVRI が 3 Wood units・m² 以上

本薬以外の PDE5 阻害薬及び ERA は、治験薬投与開始 30 日前から禁止された。PGI₂ 製剤は、右心カテーテル検査実施時の急性血管拡張試験のための投与を除き、治験薬投与開始 30 日前から禁止された。ベラプロストは、治験薬投与開始 3 カ月以上前から安定した用量で投与されている場合は第 I 期を通し

て一定用量とすることとされ、第Ⅱ期では、第Ⅰ期よりベラプロストを併用している場合は必要に応じて増量及び減量が可能とされた。

①第Ⅰ期（投与16週目まで）

治験薬が投与された6例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は2例（本薬10mg群1例、20mg群1例）であり、中止理由は臨床効果不十分（2例）であった。

有効性について、投与16週時又は中止時のPVRI、mPAP、WHO機能分類、BNP及びNT pro-BNPのベースラインからの変化量は、表11のとおりであった。

表11：投与16週時又は中止時のPVRI、mPAP、WHO機能分類、BNP及びNT pro-BNPのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

		PVRI (Wood units·m ²)	mPAP (mmHg)	WHO 機能分類	BNP (pg/mL)	NT pro-BNP (pg/mL)
試験全体（平均値±標準偏差）						
	ベースライン	18.57±11.76 (6例)	58.5±22.94 (6例)		132.62±135.08 (6例)	843.03±1120.90 (6例)
	16週時又は中止時	16.82±15.10 (5例)	57.2±30.70 (5例)		173.55±305.84 (6例)	769.97±1061.26 (6例)
	変化量	-1.82±7.53 (5例)	-0.6±18.61 (5例)		40.93±247.71 (6例)	-73.07±1398.40 (6例)
本薬10mg TID（体重20kg以下）						
症例 1	ベースライン	4.21	26	クラスⅠ	17.3	84
	16週時又は中止時	7.32	33	クラスⅠ	7.7	43.5
	変化量	3.11	7		-9.6	-40.5
症例 2	ベースライン	10.89	45	クラスⅡ	275	2370
	16週時又は中止時	2.56	28	クラスⅠ	17	164
	変化量	-8.33	-17		-258	-2206
症例 3	ベースライン	18.21	62	クラスⅠ	211	2200
	16週時又は中止時	未評価	未評価	クラスⅠ	213	1770
	変化量	-	-		2	-430
本薬20mg TID（体重20kg超）						
症例 4	ベースライン	33.52	82	クラスⅢ	276	271
	16週時又は中止時	40.86	105	クラスⅢ	776	2450
	変化量	7.34	23		500	2179
症例 5	ベースライン	12.92	50	クラスⅡ	8.2	62
	16週時又は中止時	12.18	56	クラスⅡ	22	150
	変化量	-0.74	6		13.8	88
症例 6	ベースライン	31.65	86	クラスⅡ	8.2	71.2
	16週時又は中止時	21.16	64	クラスⅡ	5.6	42.3
	変化量	-10.49	-22		-2.6	-28.9

安全性について、有害事象は83.3%（5/6例）（本薬10mg群66.7%（2/3例）、20mg群100.0%（3/3例））に認められ、いずれかの群で複数例に認められた有害事象は上気道感染（本薬10mg群66.7%（2/3例））であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は50.0%（3/6例）（本薬10mg群0%（0/3例）、20mg群100.0%（3/3例））に認められ、鼻出血及び潮紅、異常感、頭痛（各1例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

②第Ⅱ期（第Ⅰ期終了以降）

第Ⅰ期を完了した4例のうち1例が第Ⅱ期に移行せずに中止し、中止理由は臨床効果不十分であった。第Ⅱ期に移行した3例（本薬 10 mg 群 2 例、20 mg 群 1 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は1例であり、中止理由は治療方針変更（動脈管開存症の外科的治療）であった。

有効性について、投与 52 週時又は中止時の WHO 機能分類、BNP 及び NT pro-BNP の第Ⅰ期のベースラインからの変化量は、表 12 のとおりであった。

表 12：投与 52 週時又は中止時の WHO 機能分類、BNP 及び NT pro-BNP のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

		WHO 機能分類	BNP (pg/mL)	NT pro-BNP (pg/mL)
試験全体（3 例、平均値±標準偏差）				
ベースライン			100.17±151.48	841.73±1323.53
52 週時又は中止時			15.00±3.77	86.83±17.06
変化量			-85.17±155.09	-754.90±1335.37
症例 1 ^a	ベースライン	クラスⅠ	84	84
	52 週時又は中止時	クラスⅠ	81.2	81.2
	変化量		-2.8	-2.8
症例 2 ^a	ベースライン	クラスⅡ	2370	2370
	52 週時又は中止時	クラスⅠ	73.3	73.3
	変化量		-2296.7	-2296.7
症例 6 ^{*a}	ベースライン	クラスⅡ	71.2	71.2
	52 週時又は中止時	クラスⅡ	106	106
	変化量		34.8	34.8

a：症例番号は第Ⅰ期での症例番号

安全性について、第Ⅰ期のベースラインからデータカットオフ日までに有害事象は 100.0%（6/6 例）に認められ、複数例に認められた有害事象は気管支炎、鼻咽頭炎、上気道感染各 50.0%（3/6 例）、下痢、胃腸炎、頭痛、鼻出血各 33.3%（2/6 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 50.0%（3/6 例）に認められ、複数例に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛、鼻出血（各 2 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、本邦での小児の PAH 治療における本剤の臨床的位置付けについて、類薬との比較、使い分けや併用方法も含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 5 回 PH ワールドシンポジウムで合意された小児 PAH の治療アルゴリズム（J Am Coll Cardiol 2013; 62: D117-26）では、死亡リスクの低い患者には ERA 又は PDE5 阻害薬の経口投与並びに PGI₂ 製剤の吸入投与が推奨され、リスクの高い患者には PGI₂ 製剤の静脈内投与又は皮下投与並びに早期の ERA 又は PDE5 阻害薬の経口投与の併用を考慮することが推奨されており、低リスク及び高リスクのいずれの小児 PAH 患者においても、本剤を含む PDE5 阻害薬の経口投与が推奨されている。また、第 5 回 PH ワールドシンポジウムに基づいて作成された小児 PH の診療ガイドライン（AHA/ATS ガイドライン（Circulation 2015; 132: 2037-99）及び ESC/ERS ガイドライン（Eur Heart J

* 薬事分科会上程時に訂正（訂正前：症例 3）

2016; 37: 67-119)) においても、小児 PAH 患者に対して本剤を含む PDE5 阻害薬の経口投与が推奨されている。

本邦の小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版、日本小児循環器学会雑誌 2015; 31(S2): 1-36) では、WHO 機能分類クラスⅡの患者には PDE5 阻害薬又は ERA を単剤で、WHO 機能分類クラスⅢの患者には PDE5 阻害薬又は ERA を単剤又は併用で治療を開始することが推奨されており、WHO 機能分類の重症度にかかわらず、本剤を含む PDE5 阻害薬の経口投与が推奨されている。

以上のとおり、国内外のガイドラインにおける小児 PAH 治療アルゴリズムにおいて、本剤は低リスク患者には単剤治療の第一選択薬の一つと位置付けられており、高リスク患者や単剤治療で効果不十分の場合の併用療法の選択肢の一つにも位置付けられている。

機構は、以下のように考える。2013 年の第 5 回 PH ワールドシンポジウムでは小児の PAH についても議論され、成人の PAH と異なる点として、小児では特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH の割合が多く、結合組織病に伴う PAH は稀であることが挙げられている。治療に関しては、成人 PAH に対する大規模臨床試験成績を参考にした治療や小児 PAH の専門医の臨床経験を基にした治療が行われており、小児 PAH の治療アルゴリズム (J Am Coll Cardiol 2013; 62: D117-26)、小児 PH の診療ガイドライン (AHA/ATS ガイドライン (Circulation 2015; 132: 2037-99) 及び ESC/ERS ガイドライン (Eur Heart J 2016; 37: 67-119)) における小児 PAH の項では、急性血管反応試験陰性の患者に対して、低リスク患者と高リスク患者のいずれに対しても PDE5 阻害薬の使用が推奨されている。

本邦でも、「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン」(2010-2011 年度合同研究班報告) において、WHO 機能分類クラスⅡ～Ⅳの小児 PAH 患者に対して本剤が推奨されている (クラスⅡ及びⅢでは「強く推奨」、クラスⅣでは「やや推奨」)。「小児心不全薬物治療ガイドライン」(平成 27 年改訂版、日本小児循環器学会雑誌 2015; 31(S2): 1-36) には、小児 PAH 治療の基本は成人の PH 治療ガイドライン (2012 年改訂版、2011 年度合同研究班報告) で推奨されているのと同様、一般的な支持療法と PGI₂ 製剤、PDE5 阻害薬、ERA の 3 系統の肺血管拡張薬であることが記載されている。具体的には、重症度に応じて、WHO 機能分類クラスⅡでは PDE5 阻害薬又は ERA を単剤で、WHO 機能分類クラスⅢではこれらの薬剤を単剤又は併用で開始し、3 カ月程度の短期効果が不十分であれば追加治療を行い、WHO 機能分類クラスⅢから脱しない難治例にはエポプロステノールの持続静注療法を考慮することとされている。本邦における PAH 治療ガイドラインは、従来最新の欧米ガイドラインに準拠した形で作成されていることを考慮すると、本邦の小児 PAH 治療における本剤の位置付けも、海外のガイドラインと同様になると考えられる。したがって、本申請にあたり実施された国内外の臨床試験成績 (「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照) を考慮すると、本剤は小児 PAH 治療における選択肢の一つとなるものと判断する。

7.R.2 A1481131 試験及び A1481156 試験成績の利用について

機構は、国際共同試験 (A1481131 試験及び A1481156 試験) の成績を日本人小児 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性評価に用いることの適切性について、本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因に関する検討内容、並びに A1481131 試験と日本人小児 PAH 患者を対象とした A1481298 試験の試験デザインの異同を考察した上で説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。外因性民族的要因について、小児 PAH の病態、診断基準、臨床分類及び治療方針は国内外で大きな違いはなく、PAH 治療薬として承認・販売されている薬剤の種類及び

用法・用量についても国内外で大きな差異はない。内因性民族的要因について、日本人の小児における PAH の発症頻度は約 100 万人に 1～2 人であり、米国と大きな違いはなく（日本小児循環器学会誌 2000; 16: 230-7、N Engl J Med 1997; 336: 111-7）、本薬は主に CYP3A4 で代謝されるが（「バイアグラ錠」承認時資料）、CYP3A4 は活性に民族差が少ないことが知られている。また、A1481298 試験及び A1481131 試験の結果より、本薬の PK 及び PD について、日本人小児及び外国人小児との間で大きな差異は認められていない（「6.R.1 小児 PAH 患者における PK の国内外差について」及び「6.R.2 国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験）における用法・用量について」の項参照）。以上より、国内外の内因性及び外因性民族的要因に大きな違いはないと考える。

A1481298 試験及び A1481131 試験の試験デザインについて、無作為化及び対照群の有無、用法・用量、選択・除外基準、評価項目及び併用薬の規定に違いがあるものの、以下の理由から、両試験の試験デザインの違いが試験成績の比較に及ぼす影響は大きくないと考える。

- A1481298 試験及び A1481131 試験の有効性の比較に用いた評価項目の多くが客観的な検査値であること
- 体重 45 kg 以下の被験者において A1481298 試験の用法・用量と A1481131 試験の中用量群の維持用量は同一であること
- A1481298 試験の用法・用量と A1481131 試験の中用量群において投与開始後 1 週間の投与量が異なるが、以降の 15 週間は体重 45 kg 以下の被験者では同一の用法・用量が投与されていること
- 選択・除外基準について、評価に大きな影響を及ぼすような差異はないこと
- A1481298 試験ではベラプロストの併用を可能としているが、治験薬投与開始の 3 カ月以上前から用量を変更せずに使用していることを条件にしていること

以上、国内外の内因性及び外因性民族的要因に関する検討、及び A1481298 試験及び A1481131 試験の試験デザインの比較結果より、A1481131 試験及び A1481156 試験の成績を日本人小児 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性の評価に利用することは可能と判断した。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因の検討に関して、小児においても成人と同様に PAH の病態に民族差はなく、国内外で類似していると判断できる。また、本薬の PK 及び PD についても国内外で本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす程の明らかな差異はないと推定できる（「6.R.1 小児 PAH 患者における PK の国内外差について」及び「6.R.2 国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験）における用法・用量について」の項参照）。外因性民族的要因に関しては、国内外で成人の PAH の診断基準、疾患及び重症度分類は同一であり、本邦における PAH の治療に関するガイドラインは従来最新の欧米ガイドラインに準拠した形で作成されていること、及び国内外ともに小児 PAH 患者に対する治療は成人で推奨されているガイドラインを参照していること等も踏まえると、小児 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすような医療環境の差異はないものと考えられる。本邦における小児 PAH に対する開発について、疾患の希少性及び重篤性並びに成人の PAH に対して本剤が承認されて以後、小児 PAH 患者に対して本剤が広く適応外使用されていた状況を考慮すると、プラセボ対照試験である A1481131 試験に多くの日本人被験者を組み入れること及び国内でプラセボ群を設定した臨床試験や用量設定試験を実施することは困難であったと考えられることから、ごく少数例の患者を対象とした実薬群のみの国内臨床試験 1 試験を実施し、それを基に A1481131 試験及び A1481156 試験の成績を利用する計画としたことはやむを得ないと判断する。A1481298 試験及び A1481131 試験における対照群の有無及び用法・用量の差異に関しては、内因性及び外因性民族的要因に大きな国内外差はないと考えられる

こと、両試験の成績の比較に用いた PVRI 等の血行動態パラメータは客観的な検査値であること、A1481298 試験における用法・用量を海外での承認用法・用量と同様に設定したことは妥当と判断できること（「6.R.2 国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験）における用法・用量について」の項参照）を考慮すると、A1481298 試験及び A1481131 試験の成績の比較に大きな影響を与えるものではないと判断する。評価項目の差異に関しては、従来国内における類薬の有効性評価には血行動態を用いてきた経緯があり、A1481131 試験で用いられた peak VO₂ と比較してより客観的な指標と考えられる PVRI を A1481298 試験の主要な有効性評価に用いたことは妥当であり、A1481131 試験でも PVRI は副次評価項目とされていたことから、PVRI に基づき A1481298 試験及び A1481131 試験の有効性の成績を比較することは可能と判断する。併用薬の差異に関しては、A1481298 試験ではベラプロストの併用が可とされたが治験薬投与開始 3 カ月以上前から用量変更を行わないよう規定されており、本剤の有効性及び安全性の評価への影響は小さく抑えられていると考えられることから、A1481298 試験及び A1481131 試験の成績の比較に大きな影響を与えるものではないと判断する。以上より、日本人症例が 1 例のみであった A1481131 試験及び A1481156 試験について全体集団と日本人集団の成績の一貫性を判断することは困難であるものの、小児 PAH 患者を対象とした国内臨床試験成績に加えて A1481131 試験及び A1481156 試験の成績も参考として評価することにより、日本人小児 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 A1481131 試験における本剤の有効性について

機構は、主要評価項目を「peak VO₂ のベースラインからの変化率」と設定した根拠及び妥当性について、PAH 治療における真のエンドポイントとの関係も含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。A1481131 試験の治験実施計画書の初版が確定した時点（2003 年）では、成人 PAH 患者を対象とした臨床試験での主要評価項目は、運動耐容能を評価する 6MWD のベースラインからの変化量が一般的であったが（J Am Coll Cardiol 2004; 43(12 Suppl S): 48S-55S）、A1481131 試験は対象となる小児 PAH 患者の年齢が幅広く（1 歳以上 17 歳以下）、6MWD の検査遂行能力の個体差が大きいと考えられたことから、6MWD ではなく、6MWD との相関が認められていた、CPET で測定した peak VO₂（Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487-92、Circulation 2002; 106: 319-24）を主要評価項目とした。

PAH を対象とした治療の真のエンドポイントは、一般的に生存率の改善であり、6MWD 及び peak VO₂ は PAH 患者の予後予測因子であると報告されている（Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487-92、Circulation 2002; 106: 319-24）。また、成人 PAH 患者における 6MWD と PVRI の関係について、FDA において、2010 年 7 月以前に FDA に申請された PAH 治療薬の 13 臨床試験から得られたデータ（「レバチオ錠」初回申請時資料に含まれていた成人 PAH 患者データ（A1481140 試験及び A1481141 試験）を含む）を用いて構築されたモデル（FDA モデル）に基づき、PVRI の改善と 6MWD の改善に関連があることが示されており、A1481131 試験の結果から、小児 PAH 患者における PVRI の改善と peak VO₂ の改善には成人 PAH 患者における PVRI の改善と 6MWD の改善と同様の関連があることが確認された。

以上より、生存率の改善及び血行動態パラメータと関連が認められている peak VO₂ のベースラインからの変化率を A1481131 試験の主要評価項目として設定したことは妥当と考える。

機構は、A1481131 試験において主要評価項目に関して本薬の有効性が検証できなかった理由を説明した上で、当該試験成績から本剤が小児 PAH 患者に対して有効であると考え得る理由及びその妥当性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。A1481131 試験での各用量は、*in vitro* 試験において PDE5 活性阻害作用を示した濃度を指標として設定したが（「6.R.2 国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験）における用法・用量について」の項参照）、A1481131 試験を含む 380 例の PAH 患者における濃度データを用いた PPK 解析の結果、A1481131 試験の中用量群及び高用量群での本薬の推定曝露量は PDE5 に対する IC₅₀ を上回った一方、低用量群では IC₅₀ を下回る曝露量であった（「6.2.2.1 PPK 解析」の項参照）。そのため、低用量群において peak VO₂ の改善が想定よりも小さくなり、低用量群の結果が併合群とプラセボ群の比較に影響し、併合群とプラセボ群の間に統計的に有意な差が認められなかったものとする。しかしながら、中用量群及び高用量群では、プラセボ群と比較して peak VO₂ の改善（ベースラインから 16 週時までの変化率（%）におけるプラセボ群との差（最小二乗平均値±標準誤差、投与群を因子とし、臨床分類（原発性 PAH、続発性 PAH）、体重（8 kg 以上 45 kg 以下、45 kg 超）、ベースラインの peak VO₂ を共変量とした共分散分析モデル、以下同様）は中用量群：11.33±4.84、高用量群：7.98±4.85）及び PVRI の低下（標準化データ、ベースラインから 16 週時までの変化量（Wood units・m²）におけるプラセボ群との差は中用量群：-4.1±2.2、高用量群：-6.2±2.0）が認められていることから、A1481131 試験成績から本剤が小児 PAH 患者に対して有効であると判断できると考える。

機構は、以下のように考える。PAH 治療における真のエンドポイントは生命予後の改善であるが、これまで国内外で承認された成人に対する PAH 治療薬の臨床試験の多くでは 6MWD が主要評価項目として用いられてきた。6MWD は、PAH の重症度や生命予後と相関があるとの報告（Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487-92）があったことから、ACC のガイドライン 2004 年版（J Am Coll Cardiol 2004; 43: 48-55S）、及び 2009 年版（J Am Coll Cardiol 2009; 54: S97-107）においては、PAH 治療薬の臨床試験の主要評価項目として推奨されていた。しかしながら、第 4 回 PH ワールドシンポジウムではエンドポイントとして臨床転帰の重要性が提唱され、PAH の有効性は臨床的悪化に至るまでの時間を評価することが推奨されている（J Am Coll Cardiol 2009; 54: S97-107）。さらに、第 5 回 PH ワールドシンポジウムにおいても、PAH 治療薬の第Ⅲ相試験は無作為化試験とし、エンドポイントは morbidity/mortality イベントとする必要があると議論された（J Am Coll Cardiol 2013; 62(25): D82-91）。小児 PAH に対しては現時点で臨床試験のエンドポイントとして推奨される評価項目は確立していないものの、AHA/ATS ガイドラインでは PAH 治療を開始後 3～12 カ月以内に心臓カテーテル検査を実施し、治療効果や臨床的悪化について評価することが推奨されており（Circulation. 2015; 132: 2037-99）、国内で小児 PAH に対して承認されている類薬の臨床試験では主要評価項目として PVRI が設定されている。一方で、A1481131 試験は国内外で小児 PAH 患者を対象とした初期の臨床試験であったことから、主要評価項目の設定に苦慮したこと、また試験計画立案時には成人の臨床試験の主要評価項目として推奨されていた 6MWD と関連のある CPET で測定した peak VO₂ のベースラインからの変化率を主要評価項目に設定したことについては一定の理解はできる。そのような開発の背景及び申請者の説明も踏まえると、peak VO₂ のベースラインからの変化率を主要評価項目とした試験成績から本剤の有効性を評価することは可能であり、副次評価項目の肺血行動態の成績も含めて総合的に評価することで、本剤の有効性を判断することは可能である。なお、A1481131 試験では事前の計画なしに試験実施中に目標症例数の変更及び有効性評価において本薬群を併合することへの変更が行われていることについて、盲検下の変更であったとしても、基

本的に検証的な位置付けの試験においてそのような変更を行うことは適切ではないが、A1481131 試験計画時に得られていた事前情報が極めて乏しかったこと、対象患者が極めて少ないこと等を考慮すると、上記の A1481131 試験の変更がやむを得なかった状況は理解できる。

A1481131 試験では、主要評価項目の主解析とされた本薬併合群での peak VO₂ のベースラインからの変化率に関して有効性を検証できなかったことについて、申請者が説明するように、低用量群の患者における曝露量が PDE5 を介した薬理学的作用を発揮すると予測された曝露量を下回ったため peak VO₂ の改善が想定より小さくなり、そのことが影響して本薬併合群において有効性を示すことができなかった可能性が考えられる。一方で、中用量群及び高用量群においては peak VO₂ の改善がみられていることから、これらの用量における本剤の有効性は期待できる。さらに、A1481131 試験において血行動態を評価できた症例は限られているが、中用量群（51 例）、高用量群（68 例）において peak VO₂ の改善と同様に PVRI の低下が示されていることは、本剤の有効性を支持しているものと判断する。以上より、A1481131 試験の中用量及び高用量において、小児 PAH 患者に対する本剤の有効性は示唆されていると判断する。

7.R.3.2 A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者に対する有効性について

機構は、A1481298 試験では、6 例中 3 例が「臨床効果不十分」を理由に治験薬の投与を中止しており、PVRI のベースラインから投与 16 週又は中止時までの変化量に基づき申請者が「改善」と判断した症例は 2 例のみであったことを踏まえ、日本人小児 PAH 患者に本薬を申請用法・用量で投与した際の有効性が示されているとどのように評価したのか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A1481298 試験及び A1481131 試験に組み入れられた患者の年齢、体重、重症度等の患者背景に大きな違いは認められなかったことから、両試験の成績に基づき、日本人小児 PAH 患者に対する有効性を検討した。ベースラインに対する 16 週時の PVRI の比は表 13 のとおりであり、A1481298 試験の幾何平均値は A1481131 試験のプラセボ群よりも低く、A1481298 試験の個々の被験者における比の分布は A1481131 試験の中用量群の分布の範囲に含まれていた。PVRI のベースラインから 16 週時までの平均変化量についても、A1481298 試験において A1481131 試験のプラセボ群及び低用量群よりも低下が大きかった（表 5 及び表 11 参照）。また、PVRI のベースラインから 16 週時までの変化率に基づき、20%以上の低下を「改善」、20%未満の低下又は 25%未満の上昇を「不変」、25%以上の上昇を「悪化」と定義した事後解析の結果は表 14 のとおりであり、A1481298 試験の「改善」の割合は A1481131 試験のプラセボ群及び低用量群よりも高く、A1481298 試験の「悪化」の割合は A1481131 試験のプラセボ群よりも低く、中用量群と同程度であった。

表 13：ベースラインに対する 16 週時の PVRI の比（LOCF）
（A1481298 試験：有効性解析対象集団、A1481131 試験：ITT 集団）

	A1481298 試験	A1481131 試験			プラセボ群 (52 例)
	本薬群 (5 例)	本薬群			
		低用量群 (37 例)	中用量群 (51 例)	高用量群 (68 例)	
幾何平均値	0.7932	0.9778	0.8531	0.7474	1.0844
幾何標準偏差	2.1482	1.5265	1.6696	1.7249	1.5314
中央値	0.9427	0.9808	0.9020	0.7348	1.0696
範囲(最小値, 最大値)	(0.2351, 1.7387)	(0.4028, 2.2934)	(0.2904, 2.6083)	(0.1532, 2.1551)	(0.4226, 3.7037)

表 14 : PVRI のベースラインから 16 週時までの変化率に基づく改善、不変、悪化例の割合 (LOCF)
(A1481298 試験 : 有効性解析対象集団、A1481131 試験 : ITT 集団)

	A1481298 試験	A1481131 試験			
	本薬群 (6 例)	本薬群			プラセボ群 (60 例)
		低用量群 (42 例)	中用量群 (55 例)	高用量群 (77 例)	
改善 (20%以上の低下)	33.3 (2)	31.0 (13)	40.0 (22)	51.9 (40)	20.0 (12)
不変 (20%未満の低下 又は 25%未満の上昇)	33.3 (2)	28.6 (12)	36.4 (20)	20.8 (16)	38.3 (23)
悪化 (25%以上の上昇)	16.7 (1)	28.6 (12)	16.4 (9)	15.6 (12)	28.3 (17)
不明	16.7 (1)	11.9 (5)	7.3 (4)	11.7 (9)	13.3 (8)

% (例数)

なお、A1481298 試験では「臨床効果不十分」を理由に 3 例が治験薬の投与を中止しているが、いずれの症例も本剤の投与は継続した上で、他の PAH 治療薬の併用投与を開始している。

以上より、本剤は日本人小児 PAH 患者に対して、A1481131 試験の中用量群と同程度の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。A1481298 試験においては、「臨床効果不十分」を理由に、6 例中 2 例が第 I 期の途中で治験を中止しており、1 例が第 I 期終了後第 II 期に移行しなかった。また、1 例は第 I 期終了時の PVRI は不変であり、第 II 期の途中で動脈管開存症の外科治療のために治験薬の投与を中止している。残る 2 例のみがデータカットオフ時点で第 II 期を継続¹⁾ しており、主要評価項目である PVRI の改善が認められた。したがって、A1481298 試験の被験者 6 例中、第 I 期を完遂し有効性を示すことができたのは 2 例、悪化は認められず不変であったのは 1 例であると判断する。

PAH は希少疾病であり小児患者はさらに少ないこと、小児では先天性心疾患に伴う PAH 患者の割合が多いため手術に関連して緊急的に治療を開始又は変更する場合もあること、本邦においては成人に対して適応のある PAH 治療薬が小児 PAH 患者に使用されている実態があること等から、日本人小児 PAH 患者に対する有効性を明確に示すことができるような規模の臨床試験を実施することが困難であったことは理解できる。A1481298 試験において本剤の有効性を明確に示すことができなかった原因としては、現在の医療現場では複数の PAH 治療薬を投与する多剤併用療法が行われている状況であり、原則他の PAH 治療薬への上乗せを許容せずに本剤の単独投与で治療を継続する治験デザインでは治験の遂行が困難であったこと等が考えられる。

以上を踏まえた上で、治療介入が必要な日本人小児 PAH 患者を対象とした A1481298 試験において 6 例中 2 例で有効、1 例で不変と判断できたこと、小児 PAH 治療に関して外因性・内因性民族的要因の差異は大きくなく、A1481131 試験及び A1481156 試験の成績を参考にすることが可能であると判断できること（「7.R.2 A1481131 試験及び A1481156 試験成績の利用について」の項参照）、試験デザインや試験の実施時期等に違いがあることから A1481131 試験と A1481298 試験の成績を厳密に比較することは困難であるものの、A1481131 試験において、A1481298 試験で検討した用法・用量の有効性を示唆する結果が得られていること、及び、成人では日本人 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性が期待できる結果が得られており（「レバチオ錠」初回申請時の審査報告書参照）、成人と小児で PAH の病態や治療に大きな差異はないと考えられることを考慮すると、A1481131 試験において示された本剤の有効性は日本人小児 PAH 患者に対しても期待できると判断する。

¹⁾ データカットオフ後に、第 II 期継続中の 2 例のうち 1 例が投与期間 78 週の時点で治療方針変更のために中止した。

日本人小児 PAH 患者に対する本剤の有効性に関する機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 安全性について

機構は、成人と小児における本薬の安全性プロファイルの異同について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。これまでに国内外で実施した成人及び小児 PAH 患者を対象とした本薬の臨床試験（承認用法・用量を用いた又は本申請における用法・用量に相当する投与群が設定された試験のみ、以下同様）における有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、気管支炎及び上気道感染は成人に比べ小児で発現割合が高かったが、小児 PAH 患者で認められた気管支炎及び上気道感染はいずれも本薬との因果関係は否定された。その他の有害事象の小児における発現割合は成人と同程度か低い傾向であった。

表 15：成人及び小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験における有害事象発現状況
(安全性解析対象集団)

	成人			小児		
	海外試験 ^a (A1481140 試験)		国内試験 ^b (A1481252 試験)	国際共同試験 ^c (A1481131 試験)		国内試験 ^b (A1481298 試験)
	20 mg 群 (69 例)	プラセボ群 (70 例)	20 mg 群 (44 例)	中用量群 (55 例)	プラセボ群 (60 例)	本薬群 (6 例)
全有害事象	91.3 (63)	91.4 (64)	95.5 (42)	80.0 (44)	66.7 (40)	100.0 (6)
下痢	8.7 (6)	7.1 (5)	6.8 (3)	5.5 (3)	8.3 (5)	33.3 (2)
末梢性浮腫	14.5 (10)	22.9 (16)	6.8 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	4.3 (3)	0 (0)	0 (0)	9.1 (5)	1.7 (1)	50.0 (3)
胃腸炎	4.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)
鼻咽頭炎	5.8 (4)	10.0 (7)	34.1 (15)	5.5 (3)	6.7 (4)	50.0 (3)
上気道感染	2.9 (2)	12.9 (9)	0 (0)	16.4 (9)	6.7 (4)	50.0 (3)
頭痛	46.4 (32)	38.6 (27)	22.7 (10)	10.9 (6)	15.0 (9)	33.3 (2)
月経困難症 ^d	2.0 (1)	5.3 (3)	2.6 (1)	3.2 (1)	0 (0)	33.3 (1)
鼻出血	8.7 (6)	1.4 (1)	6.8 (3)	3.6 (2)	3.3 (2)	33.3 (2)

% (例数)

いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

a：投与期間 12 週

b：第 I 期 (A1481252 試験は投与 12 週目まで、A1481298 試験は投与 16 週目まで) と第 II 期 (第 I 期終了以降) の集計結果

c：投与期間 16 週

d：女性被験者数を分母として算出

また、本薬投与により懸念される有害事象として、出血関連の事象²⁾、眼に関する事象³⁾、難聴に関する事象⁴⁾及び低血圧に関する事象⁵⁾があるが、難聴に関する事象は、上述の本薬の国内外の臨床試験では報告されず、それ以外の有害事象について、成人及び小児 PAH 患者を対象とした本薬の国内外の臨床試験における発現状況は表 16 のとおりであった。小児での出血関連の事象、眼に関する事象及び低血

²⁾ MedDRA SMQ の「出血」（広域及び狭域）又は MedDRA PT の「貧血」に該当する事象

³⁾ SOC が「眼障害」又は SOC が「臨床検査」の「色覚検査異常」に該当する事象

⁴⁾ MedDRA PT の「伝音難聴」、「難聴」、「両耳難聴」、「感音性難聴」、「永久難聴」、「一過性難聴」、「片耳難聴」、「聴力低下」、「突発性難聴」、「聴力障害（下層語）」に該当する事象

⁵⁾ MedDRA PT の「循環虚脱」、「拡張期低血圧」、「浮動性めまい」、「低血圧」、「失神寸前の状態」、「処置による低血圧」、「ショック」、「失神」に該当する事象

庄に関する事象の発現頻度は成人より低い傾向が認められ、小児 PAH 患者で発現した事象の重症度は成人 PAH 患者と同様にほとんどが軽度又は中等度であった。

表 16：成人及び小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験における本薬投与により発現が懸念される有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	成人			小児		
	海外試験 ^a (A1481140 試験)		国内試験 ^b (A1481252 試験)	国際共同試験 ^c (A1481131 試験)		国内試験 ^b (A1481298 試験)
	20 mg 群 (69 例)	プラセボ群 (70 例)	20 mg 群 (44 例)	中用量群 (55 例)	プラセボ群 (60 例)	本薬群 (6 例)
出血関連の事象						
全有害事象	21.7 (15)	14.3 (10)	18.2 (8)	12.7 (7)	8.3 (5)	33.3 (2)
軽度	14.5 (10)	5.7 (4)	18.2 (8)	12.7 (7)	5.0 (3)	33.3 (2)
中等度	7.2 (5)	8.6 (6)	0 (0)	0 (0)	3.3 (2)	0 (0)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼に関する事象						
全有害事象	20.3 (14)	18.6 (13)	22.7 (10)	18.2 (10)	13.3 (8)	16.7 (1)
軽度	17.4 (12)	14.3 (10)	22.7 (10)	14.5 (8)	10.0 (6)	16.7 (1)
中等度	2.9 (2)	4.3 (3)	0 (0)	3.6 (2)	3.3 (2)	0 (0)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血圧に関する事象						
全有害事象	23.2 (16)	28.6 (20)	11.4 (5)	3.6 (2)	6.7 (4)	0 (0)
軽度	17.4 (12)	14.3 (10)	6.8 (3)	3.6 (2)	6.7 (4)	0 (0)
中等度	4.3 (3)	7.1 (5)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高度	1.4 (1)	7.1 (5)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：投与期間 12 週

b：第 I 期 (A1481252 試験は投与 12 週目まで、A1481298 試験は投与 16 週目まで) と第 II 期 (第 I 期終了以降) の集計結果

c：投与期間 16 週

以上より、国内外の臨床試験において、成人 PAH 患者と比較して小児 PAH 患者に特有の安全性に関する懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の国内外の臨床試験での有害事象の発現状況、及び本薬により発現が認められている出血、低血圧、眼に関連する有害事象について検討した結果等も考慮すると、現時点では、小児 PAH 患者で成人よりも安全性の懸念が増大する可能性は示唆されていない。しかしながら、臨床試験で検討された症例数は極めて少ないこと、小児 PAH 患者では成人よりも長期にわたって本剤を服用することが想定されるが、小児 PAH 患者への本薬の長期投与時の安全性情報は十分であるとはいえないこと等を考慮すると、本剤の処方方は小児 PAH の治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われるべきである。なお、添付文書上での注意喚起の具体的な記載については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能・効果について

7.R.5.1 WHO 機能分類について

機構は、小児 PAH 患者を対象とした A1481298 試験及び A1481131 試験における WHO 機能分類のクラス毎の本薬の有効性及び安全性を説明した上で、本剤の投与対象を WHO 機能分類のクラスによらず、「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、A1481131 試験における WHO 機能分類クラス別の peak VO₂ の変化率は表 17 のとおりであり、A1481298 試験及び A1481131 試験における WHO 機能分類クラス別の PVRI の変化量は表 18 のとおりであった。なお、A1481131 試験では peak VO₂ を評価可能なクラスⅣの患者は組み入れられなかった。

表 17：WHO 機能分類クラス別の peak VO₂ のベースラインから 16 週時までの変化率（LOCF）
（ITT 集団のうち試験期間中に CPET が実施された症例）

			クラスⅠ	クラスⅡ	クラスⅢ	
A1481131 試験	プラセボ群		例数	9 例	17 例	3 例
			平均値±標準偏差	4.26±14.93	1.82±12.90	-17.98±27.01
	本薬群	低用量群	例数	5 例	12 例	7 例
			平均値±標準偏差	-5.37±10.51	9.02±20.13	10.44±24.36
		中用量群	例数	8 例	12 例	6 例
			平均値±標準偏差	21.40±16.70	2.64±10.98	24.28±26.89
高用量群	例数	5 例	17 例	5 例		
	平均値±標準偏差	11.42±6.01	10.26±16.01	10.84±22.35		

%

表 18：WHO 機能分類クラス別の PVRI のベースラインから 16 週時までの変化量（LOCF）
（A1481131 試験：ITT 集団、A1481298 試験：有効性解析対象集団）

			クラスⅠ	クラスⅡ	クラスⅢ	クラスⅣ	
A1481131 試験	プラセボ群		例数	21 例	26 例	5 例	0 例
			平均値±標準偏差	0.59±5.14	0.94±7.66	2.10±4.07	0
	本薬群	低用量群	例数	9 例	19 例	9 例	0 例
			平均値±標準偏差	5.00±8.35	-2.01±10.76	-1.42±6.49	0
		中用量群	例数	19 例	24 例	7 例	1 例
			平均値±標準偏差	-1.31±4.11	-4.35±15.53	-2.26±11.80	-21.96
高用量群	例数	19 例	39 例	10 例	0 例		
	平均値±標準偏差	-2.73±7.47	-3.95±14.42	-12.77±15.99	0		
A1481298 試験	本薬群		例数	1 例	3 例	1 例	0 例
			平均値±標準偏差	3.11	-6.52±5.12	7.34	0

Wood units·m²

A1481131 試験において、本薬の申請用法・用量に相当する中用量群では、WHO 機能分類クラスⅣを除き、重症度によらず peak VO₂ 及び PVRI の改善が認められた。A1481298 試験においては、PVRI が改善を示した症例がクラスⅡに集中したため、重症度によって結果に違いが認められたが、クラスⅠ及びⅢの症例のデータは A1481131 試験の中用量群の分布の範囲に含まれており、A1481131 試験と A1481298 試験で有効性が明らかに異なる傾向は認められなかった。

安全性について、A1481298 試験及び A1481131 試験における WHO 機能分類クラス別の有害事象の発現割合は表 19 のとおりであった。

表 19：WHO 機能分類クラス別の有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

			クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV	
A1481131 試験	有害事象	プラセボ群	60.0% (15/25 例)	69.0% (20/29 例)	83.3% (5/6 例)	0% (0/0 例)	
		本薬群	低用量群	55.6% (5/9 例)	65.2% (15/23 例)	88.9% (8/9 例)	0% (0/0 例)
			中用量群	80.0% (16/20 例)	80.8% (21/26 例)	75.0% (6/8 例)	100.0% (1/1 例)
			高用量群	76.2% (16/21 例)	61.4% (27/44 例)	75.0% (9/12 例)	0% (0/0 例)
	重篤な有害事象	プラセボ群	0% (0/25 例)	6.9% (2/29 例)	0% (0/6 例)	0% (0/0 例)	
		本薬群	低用量群	0% (0/9 例)	0% (0/23 例)	11.1% (1/9 例)	0% (0/0 例)
			中用量群	5.0% (1/20 例)	0% (0/26 例)	0% (0/8 例)	0% (0/1 例)
A1481298 試験 ^a	有害事象	本薬群	100.0% (2/2 例)	100.0% (3/3 例)	100.0% (1/1 例)	0% (0/0 例)	
	重篤な有害事象		0% (0/2 例)	0% (0/3 例)	0% (0/1 例)	0% (0/0 例)	

a：第 I 期（投与 16 週目まで）と第 II 期（第 I 期終了以降）の集計結果

A1481131 試験において、有害事象の発現割合は WHO 機能分類クラス IV を除き、重症度による大きな違いは認められなかった。A1481298 試験においては、クラス別の集団の症例数が少なく結果の解釈に限界はあるが、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められておらず、WHO 機能分類クラスによって安全性に大きな違いは認められなかった。

また、申請用法・用量とは異なるものの、本剤の成人 PAH 患者に対する承認後に実施した特定使用成績調査の調査対象に含まれていた 1 歳以上 15 歳未満かつ体重 8 kg 以上の小児患者 376 例（1 日投与量（平均値±標準偏差）は体重 20 kg 以下：18.4±11.9 mg、体重 20 kg 超：43.5±19.5 mg）のデータを検討したところ、投与前の WHO 機能分類クラス（クラス I の患者 76 名、II の患者 173 名、III の患者 103 例、IV の患者 16 例、分類できず 8 例）によって本剤の副作用の発現率やプロファイルに大きな違いは認められなかった。文献報告（Circulation 2005; 111: 3274-80、Indian Heart J 2002; 54: 404-9 等）においても、申請用法・用量での検討結果ではないが、本剤を投与した WHO 機能分類クラス III 及び IV の小児 PAH 患者において、ベースラインからの WHO 機能分類あるいは PVRI の改善が認められたことが報告されている。

以上に加え、本剤は WHO 機能分類クラス II～IV の患者に対する治療薬として国内外のガイドラインで推奨されていることも踏まえると、WHO 機能分類のクラスによらず日本人小児 PAH 患者に対する有用性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。A1481298 試験では WHO 機能分類クラス I の患者が 2 例、クラス II の患者が 3 例、クラス III の患者が 1 例組み入れられた。クラス I の患者のうち 1 例は効果不十分のため PVRI の評価を実施せずに 6 週で治験薬の投与が中止され、1 例では PVRI は不変で第 II 期の途中で外科治療のために治験薬の投与が中止された。これら 2 例についていずれも WHO 機能分類は不変とされた。クラス II の患者 3 例のうち 2 例は PVRI の改善が認められ、1 例の WHO 機能分類は改善、残る 1 例は不変とされた。PVRI の改善がみられなかった 1 例の PVRI は不変、WHO 機能分類も不変であった。クラ

スⅢの患者 1 例では効果不十分のため 8 週で治験薬の投与が中止されており、PVRI は悪化、WHO 機能分類は不変であった。安全性については、いずれの症例でも重篤な有害事象はみられなかった。

A1481131 試験では、WHO 機能分類クラス I～Ⅲの患者に対しては、本剤の有効性を支持する結果が示されており、想定される有効性を考慮すると安全性は許容可能であると判断する。クラスⅣの患者について、本邦での申請用法・用量に相当する中用量群は 1 例のみであったことから、臨床試験成績から本剤の有効性及び安全性を検討することは困難である。しかしながら、PAH は致死的で進行性の疾患であり、従来成人では早期からの積極的な治療開始が推奨され、重症例や単剤での治療効果が不十分な症例に対しては、PGI₂ 製剤、ERA、及び PDE5 阻害薬又は可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されており、小児についてもその方針が適用されると考えられること、治療や病態の変化により患者の WHO 機能分類が変動すること、本邦では現時点で小児の用法・用量が承認されている PAH 治療薬が少ないこと等を考慮すると、重症である WHO 機能分類クラスⅣの小児 PAH 患者に対する治療薬の一つとして、本剤を選択できる可能性を残す意義はあるものと判断する。

以上より、小児 PAH における本剤の対象患者を WHO 機能分類クラスによらず全ての PAH 患者とすることは可能であると判断するが、本剤の効能・効果及び添付文書に記載すべき情報については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 基礎疾患について

機構は、小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験における PAH の基礎疾患毎の本薬の有効性及び安全性を説明した上で、試験の対象とならなかった患者も含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、A1481131 試験における基礎疾患別の peak VO₂ の変化率は表 20 のとおりであり、A1481298 試験及び A1481131 試験における基礎疾患別の PVRI の変化量は表 21 のとおりであった。

表 20：基礎疾患別の peak VO₂ のベースラインから 16 週時までの変化率 (LOCF)
(ITT 集団のうち試験期間中に CPET が実施された症例)

		特発性又は遺伝性 PAH		先天性心疾患に伴う PAH		
A1481131 試験	プラセボ群	例数	10 例	19 例		
		平均値±標準偏差	-2.08±10.75	1.90±18.17		
	本薬群	低用量群	例数	9 例	15 例	
			平均値±標準偏差	12.04±23.53	3.07±17.86	
		中用量群	例数	9 例	18 例	
			平均値±標準偏差	14.63±25.51	12.75±16.35	
		高用量群	例数	11 例	16 例	
平均値±標準偏差			15.84±19.45	6.97±11.41		

%

表 21：基礎疾患別の PVRI のベースラインから 16 週時までの変化量 (LOCF)
(A1481131 試験：ITT 集団、A1481298 試験：有効性解析対象集団)

			特発性又は遺伝性 PAH	先天性心疾患に伴う PAH
A1481131 試験	プラセボ群		例数	18 例
			平均値±標準偏差	2.08±6.36
	本薬群	低用量群	例数	11 例
			平均値±標準偏差	0.60±9.68
		中用量群	例数	18 例
			平均値±標準偏差	-4.28±8.47
高用量群	例数	24 例		
	平均値±標準偏差	-8.97±15.21		
A1481298 試験	本薬群		例数	4 例
			平均値±標準偏差	-3.06±8.09

Wood units·m²

A1481131 試験において、本邦での申請用法・用量に相当する中用量群では、基礎疾患によらず peak VO₂ 及び PVRI の改善が認められた。A1481298 試験においては、先天性心疾患に伴う PAH の 1 例で血行動態パラメータの改善が認められなかったが、当該症例のデータは A1481131 試験の中用量群の分布の範囲に含まれており、A1481131 試験と A1481298 試験で有効性が明らかに異なる傾向は認められなかった。

安全性について、A1481298 試験及び A1481131 試験における基礎疾患別の有害事象の発現割合は表 22 のとおりであった。

表 22：基礎疾患別の有害事象発現割合 (安全性解析対象集団)

			特発性又は 遺伝性 PAH	先天性心疾患に 伴う PAH	
A1481131 試験	有害事象	プラセボ群		61.9% (13/21 例)	69.2% (27/39 例)
		本薬群	低用量群	75.0% (9/12 例)	63.3% (19/30 例)
			中用量群	89.5% (17/19 例)	75.0% (27/36 例)
			高用量群	73.1% (19/26 例)	64.7% (33/51 例)
	重篤な有害事象	プラセボ群		0% (0/21 例)	5.1% (2/39 例)
		本薬群	低用量群	8.3% (1/12 例)	0% (0/30 例)
			中用量群	0% (0/19 例)	2.8% (1/36 例)
			高用量群	11.5% (3/26 例)	7.8% (4/51 例)
A1481298 試験 ^a	有害事象	本薬群		100.0% (5/5 例)	100.0% (1/1 例)
	重篤な有害事象			0% (0/5 例)	0% (0/1 例)

a：第 I 期（投与 16 週目まで）と第 II 期（第 I 期終了以降）の集計結果

A1481131 試験において、有害事象の発現割合は特発性又は遺伝性 PAH と先天性心疾患に伴う PAH で大きな違いは認められなかった。A1481298 試験においては、先天性心疾患に伴う PAH の症例数が 1 例とわずかであったため結果の解釈に限界はあるが、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められておらず、基礎疾患によって安全性に大きな違いは認められなかった。

また、申請用法・用量での検討結果ではないが、本剤の成人 PAH 患者に対する承認後に実施した特定使用成績調査において、膠原病に伴う PAH 患者、門脈高血圧に伴う PAH 患者等の国内外の臨床試験に組入れがなかった基礎疾患の小児 PAH 患者 26 例のデータが得られ、基礎疾患によって本剤の副作用の発現率やプロファイルに大きな違いは認められなかった。

以上に加え、国内外のガイドラインにおいて、PAH の病態は成人と小児で類似しているとされており、小児 PAH の基礎疾患は成人同様の臨床分類が用いられていること、PAH の基礎疾患別で治療薬の選択

に大きな違いがないことも踏まえると、本剤は基礎疾患によらず日本人小児 PAH 患者に対する有用性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。第 5 回 PH ワールドシンポジウムでは小児の PAH の基礎疾患について、成人同様にニース分類を用いて議論され (J Am Coll Cardiol 2013; 62: D117-26)、小児と成人で基礎疾患毎の患者の割合は異なるが、小児においても成人同様の診断指針が示されている。PAH は希少疾病であり、小児 PAH 患者はさらに少ないことから、臨床試験の対象とされた特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 患者以外の、膠原病に伴う PAH 等の小児患者を対象に臨床試験を実施することが困難であったことは理解できる。国内外の臨床試験成績及び製造販売後の情報等からは、小児患者における本剤の有効性及び安全性は、第 1 群の PAH の主なものである特発性又は遺伝性 PAH、及び先天性心疾患に伴う PAH のいずれにおいても同様であることが示唆されている。また、最新の成人に対する治療アルゴリズムをはじめとする国内外ガイドラインにおいて、第 1 群の PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることは、基礎疾患によらず治療効果が期待できるとの考えに基づくものであると考えられる。小児 PAH 患者に対しては、成人 PAH を対象とした大規模臨床試験成績を参考にして治療の選択が行われており、さらに小児 PAH の治療アルゴリズムにおいては基礎疾患毎の治療法を区別していない。以上より、臨床試験に組み入れられなかった基礎疾患に起因する PAH も本剤の適応に含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能であり、効能・効果に関連する使用上の注意に、小児では特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 以外の PAH における有効性及び安全性は確立していない旨記載することが妥当であると判断するが、本剤の効能・効果及び添付文書に記載すべき情報については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 申請用法・用量について

機構は、A1481131 試験及び A1481156 試験における用法・用量（開始用量、維持用量）の設定根拠を説明した上で、欧州の承認用法・用量の設定根拠について、漸増せずに投与開始時から維持用量を投与することとなった理由、及び体重 45 kg 以下と 45 kg 超で同一の用法・用量とした理由も含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。1 歳以上、体重 8 kg 以上の小児 PAH 患者を対象とした A1481131 試験及び A1481156 試験について、*in vitro* 試験成績を基に、定常状態における本薬の血中濃度が PDE5 の活性を約 53、77 及び 90%阻害する濃度に達するよう低用量、中用量及び高用量群を設定し、成人での PK パラメータを体重で補正して推定した小児の PK パラメータから維持用量を算出した（「6.R.2 国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験）における用法・用量について」の項参照）。また、試験計画時、小児 PAH 患者に対する本薬の安全性及び忍容性の情報が十分でなかったことから、開始用量は低用量群に相当する 10 mg TID とし、その後割り付けられた維持用量に漸増する用法・用量とした。その結果、A1481131 試験の中用量群及び高用量群において本薬の有効性が示唆された。

A1481131 試験における安全性について、開始用量を設定していない成人 PAH 患者を対象とした A1481140 試験の成績と比較したとき、小児 PAH 患者に特有の安全性に関する懸念は示唆されなかったこと等から、欧州での小児 PAH 患者の申請用法・用量には、成人 PAH 患者の承認用法・用量と同様に、開始用量を設定する必要はないと判断した。また、小児 PAH 患者（A1481131 試験）及び成人 PAH 患者（A1481140 試験）から得られた PK データを用いて実施した PPK 解析の結果、本薬の 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、40 kg 以上の小児 PAH 患者の CL/F 推定値は、成人 PAH 患者の CL/F 推定値と類似していた（「6.2.2.1 PPK 解析」の項参照）。これらの検討結果及び A1481131 試験での検討用量に基づき、小児 PAH 患者の欧州での申請用法・用量は、体重 20 kg 超かつ 45 kg 以下の小児 PAH 患者と体重 45 kg 超の小児 PAH 患者のいずれも、成人 PAH 患者の承認用法・用量と同じ 20 mg TID とすることが適切と判断した。さらに、A1481131 試験成績を用いて実施した PPK/PD 解析の結果、体重 20 kg 以下の小児に本薬 10 mg TID、体重 20 kg 超の小児に 20 mg TID で投与したとき、成人 PAH 患者に対する承認用法・用量である本薬 20 mg TID と同程度の有効性が得られることが推定された（「6.R.2 国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験）における用法・用量について」の項参照）。以上のことから、欧州では、体重 20 kg 以下と 20 kg 超の区分で用量を設定した上で、開始用量を設定せず、体重 45 kg 以下と体重 45 kg 超で同一の用量とした用法・用量で申請し、承認された。

機構は、本邦における小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版、日本小児循環器学会雑誌 2015; 31(S2): 1-36）では、本薬の一般的な用法・用量は 1 mg/kg/日（分 3）、最大 3 mg/kg/日（分 3～4）と記載されており、「レバチオ錠」の特定使用成績調査においても、体重 8 kg 以上、1 歳以上 15 歳未満の患者集団における平均 1 日投与量（体重 20 kg 以下：18.4 mg、20 kg 超：43.5 mg）は申請用法・用量での 1 日投与量（体重 20 kg 以下：30 mg、20 kg 超：60 mg）よりも低いこと、及び、国内外の臨床試験では、A1481298 試験でベラプロストの併用が認められていたことを除き、他の PAH 治療薬の併用は禁止されていたことも踏まえ、日本人小児 PAH 患者における申請用法・用量の妥当性について、他の PAH 治療薬を併用する場合も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A1481131 試験において、中用量群における本剤の有効性及び安全性が確認された、欧州における小児 PAH 患者に対する本薬の承認用法・用量を用いて実施した A1481298 試験において、少数例ではあるが日本人小児 PAH 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。また、欧州における本剤の小児 PAH 患者への使用に関して、本剤と他の PAH 治療薬を併用した場合も含めて、自発報告、公表文献等の情報源から収集された安全性情報を定期的に評価しているが、これまでに、小児への使用について変更が必要となるような問題は認められていない。

以上より、臨床試験で対象とした 1 歳以上、体重 8 kg 以上の日本人小児 PAH 患者について、申請用法・用量を適用することは妥当と考える。なお、国内外臨床試験において投与経験のない 1 歳未満又は体重 8 kg 未満の患者については、本薬の安全性は確立していない旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。1 歳以上、体重 8 kg 以上の小児 PAH 患者を対象とした A1481131 試験及び A1481156 試験では、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 患者に対する本薬の有効性及び安全性が評価された。その結果、A1481131 試験において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。また、臨床薬理学的検討の結果も踏まえ、申請者は、体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg TID、体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID が本剤の推奨用法・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・用量である 20 mg TID が妥当と判断した。さらに、申請者は、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。以上の判断に基づき申請者は、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 TID、体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID とする用法・用量で欧州で小児 PAH に係る申請を行い、当該用法・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薬の PK の類似性も考慮し、欧州における承認用法・用量と同様の用法・用量で A1481298 試験が実施さ

れた。本邦における申請用法・用量は、本邦のガイドラインに記載された用法・用量と異なるが、A1481131試験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ていること、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（「7.R.3 有効性について」の項参照）、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（「7.R.4 安全性について」の項参照）、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・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すると、国内臨床試験での用法・用量に基づき、申請用法・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・用量と同様に、体重20 kg以下の小児に対して10 mg TID、体重20 kg超の小児に対して20 mg TID とすることは妥当であると判断する。また、1歳未満又は体重8 kg未満の小児に対しては、推奨用法・用量が明確になっておらず、申請用法・用量投与時の安全性は確立していないことから注意喚起を行うとの申請者の方針は適切である。

以上の用法・用量についての機構の判断、並びに添付文書における記載の詳細については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.2 A1481156 試験における用量変更及び米国における承認審査の経緯について

申請者は、A1481156 試験における用量変更及び米国における承認審査の経緯について、以下のように説明した。2011年7月26日にDMCが開催された時点で、A1481131 試験及びA1481156 試験を通じて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%））に死亡が認められており、本薬の用量の増加と死亡率の増加の間に用量反応関係が認められると判断された。また、中用量群及び高用量群の投与量を、体重20 kg超の患者には20 mg TID以下、体重20 kg以下の患者には10 mg TID以下まで減量するよう勧告が行われ、当該勧告に基づき申請者は、A1481156 試験の用量を変更した。米国では、欧州と同様にA1481131 試験及びA1481156 試験を主要な試験とした臨床データパッケージで承認申請したが、FDAでは、高用量の本薬が投与された小児では低用量が投与された小児よりも死亡のリスクが高いこと、低用量の本薬が投与された小児では運動耐容能試験で有効性が認められなかったことから、本剤の小児 PAH 患者への適応に係る申請は不承認とされ、米国添付文書において、小児 PAH 患者に対して特に長期間の投与は推奨されない旨が追記された。しかしながら、その後、FDAから新たな通知が発出され、米国添付文書に追記した注意喚起は、小児 PAH 患者に対して本剤を投与することを一律に禁止するものではなく、個々の患者の状態によっては本剤の投与によりベネフィットがリスクを上回る場合もあり得るとの判断が示された。

また申請者は、本剤が小児 PAH 患者の生存率に及ぼす影響について、以下のように説明した。A1481131 試験及びA1481156 試験における主な死因はPAHの悪化であり、いずれの死亡例も死亡と治療薬との因果関係は否定された。また、A1481131 試験開始時からDMCの勧告に基づくA1481156 試験の投与量の変更日までのデータに基づき、Kaplan-Meier法により推定した本薬投与開始時から3年時点の生存率は、体重20 kg以下の患者では中用量群及び高用量群でそれぞれ94及び93%、体重20 kg超の患者では低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ94、93及び85%であった。PAH治療による推定3年生存率は、主にPAH治療薬（PGI₂製剤、PDE5阻害薬、ERA）及びカルシウム拮抗薬の単剤又は併用による治療を受けている患者を対象としたUS Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management (REVEAL) (Circulation 2012; 125: 113-22)では約84%、ボセンタンによる治療 (Am J Cardiol 2010; 106: 1332-8)では約82%と報告されており、A1481131 試験及びA1481156 試験における推定3年生存率はこれらの報告と比較して低くなかった。

以上より、本剤を申請用法・用量で投与した場合に、小児 PAH 患者の生存率に悪影響を及ぼす可能性はないものとする。なお、A1481156 試験において、本剤の高用量投与時の小児 PAH 患者の死亡率は申請用量投与時に比べ相対的に高かったことについては、添付文書において情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。臨床試験における日本人症例数は限られていたことから、使用実態下における本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査（観察期間：1年間）を全例調査方式（目標症例数：190例（安全性解析対象190例））で実施する。

当該調査では、鼻出血／出血事象、低血圧、NAION、難聴、小児患者における肺出血、長期投与時の眼に関する安全性、重度の腎機能障害患者における安全性、心血管疾患患者における安全性に関する情報等を収集する。

目標症例数については、以下のように設定した。15歳未満の小児の PAH 患者数は、平成 26 年度末の特定疾患医療受給者証所持者数に基づく PAH の患者数 2946 例に平成 26 年 4 月 1 日現在の総人口に占める 15 歳未満の小児の割合 12.8%（「人口推計」（総務省統計局））を乗じた 377 例と推定した。また、小児 PAH 患者における「レバチオ錠」の処方割合は 37.8%（2015 年 9 月～2016 年 8 月のレセプトデータベースを基に算出）であったことから、既存の小児 PAH 患者の本剤使用例は 143 例と推定した。一方、平成 23 年から平成 26 年までの 3 年間における特定疾患医療受給者証所持者数の増加数は 977 例であり、年間 326 人の増加がみられることから、新規の小児 PAH 患者における本剤使用者は、本調査の登録期間 3 年で 47 例と推定した。以上より、目標症例数は 190 例（安全性解析対象 190 例）と設定した。

なお、安全性解析対象として 190 例を収集した場合、本剤の重要なリスクと考える鼻出血／出血事象（10.3%（A1481131 試験での発現割合、以下同様））、低血圧（4.6%）、NAION（2.3%）等についても検出は可能である。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた日本人の例数は極めて限られていることから、製造販売後の調査としては、本剤が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施し、実臨床における安全性及び有効性、鼻出血／出血事象、低血圧、NAION 等の発現状況等について積極的かつ迅速な情報の収集と提供に務めるべきである。製造販売後の調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、小児 PAH に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は小児 PAH の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、本剤の投与対象、効能・効果、用法・用量、添付文書における各注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 4 日

申請品目

[販 売 名]	①レバチオ錠 20 mg、②同懸濁用ドライシロップ 900 mg、③同 OD フィルム 20 mg
[一 般 名]	シルденаフィルクエン酸塩
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	①②平成 29 年 2 月 14 日、③平成 29 年 4 月 21 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

なお、ドライシロップの販売名については、適正使用の観点から、「レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg」に変更されている。

1.1 有効性について

専門委員より、国内外の臨床試験において事前の計画なしに目標症例数や有効性評価に関する変更が行われたことは適切ではないとの意見、国内の A1481298 試験においても試験開始当初の計画に従って試験を完遂できておらず、試験デザインが適切とはいえないとの意見が出されたが、疾患の希少性及び重篤性、実施された臨床試験は小児肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者を対象とした初期の臨床試験であったこと等を踏まえると、試験計画時に得られていた事前情報が乏しく、計画の変更がやむを得ない状況であったことについては理解が得られ、国内外の臨床試験成績に基づきシルденаフィルクエン酸塩（以下、「本薬」）の有効性を評価することは支持された。また、A1481131 試験の本薬各用量群とプラセボ群の副次的な解析結果及び症例数が極めて少ない A1481298 試験の結果からは、小児 PAH に対する本薬の有効性が示唆された、ということ以上の本薬の有効性を主張することは難しいとの意見が出されたが、本薬の血管拡張作用には用量依存性があることが知られており、A1481131 試験の中用量群及び高用量群において本剤の有効性は示唆されているとの機構の判断は妥当であるとの意見、原則本薬の単独投与で治療を継続する試験デザインの A1481298 試験において、6 例中 2 例で有効、1 例で不変であったことは、本薬の有効性を示唆する結果であるとの意見も出された。さらに、本邦の医療現場において本薬は小児 PAH に対する治療薬として必要であるとの意見、成人 PAH において本薬の有効性や安全性が確立していることも考慮すると、日本人小児 PAH 患者に対する本薬の有効性は期待できる等の意見が出され、最終的に、日本人小児 PAH 患者に対して本薬の有効性が期待できるとした機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員より、製造販売後の調査において、使用実態下における本薬の有効性についても可能な限り情報を収集することが必要との意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、製造販売後の調査に関して、肺血行動態等の検査値についても情報を収集できる計画とすることを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.2 安全性について

小児 PAH 患者への本薬の長期投与時の安全性情報は十分とはいえないことから、本薬の処方小児 PAH の治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われるべきであるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

専門委員より、本薬投与により懸念される眼に関する有害事象⁶⁾ 及び難聴に関する有害事象⁷⁾ は患者の Quality of life (QOL) に関わる重要な事象であるが、小児患者自身が症状を訴えることは難しい可能性があること、これらの事象があらわれた場合には眼科専門医又は耳鼻科専門医の受診が必要であること等を踏まえ、製造販売後の調査において十分にこれらの事象の発現状況について情報収集するとともに、患者及び保護者に対してこれらの事象が発現する可能性について情報提供する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、レバチオ錠 20 mg、同懸濁用ドライシロップ 900 mg 及び同 OD フィルム 20 mg (以下、「本剤」) の効能・効果に関連する使用上の注意に以下のように記載することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。また、機構は、製造販売後の調査の計画において眼に関する事象及び難聴に関する事象の発現状況が適切に情報収集されるよう方策を講じるとともに、患者及び保護者に対して、本剤投与によりこれらの事象が発現する可能性があること及びこれらの症状があらわれた場合には担当医師に相談し、眼科専門医又は耳鼻科専門医を受診することについて資材により適切に情報提供を行うことを申請者に求め、申請者は適切に対応すると回答した。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1.~3. 省略

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。

1.3 効能・効果について

本剤の効能・効果を、申請時効能・効果のとおり、WHO 機能分類クラス及び起因する基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、既存の PAH 治療薬と同様に、効能・効果に関連する使用上の注意に、本薬の有効性及び安全性が検討されていない基礎疾患に起因する PAH を情報提供することが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果に関連する使用上の注意に以下のように記載することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1.~2. 省略

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・安全性は確立していない。

4. 省略

⁶⁾ SOC が「眼障害」又は SOC が「臨床検査」の「色覚検査異常」に該当する事象

⁷⁾ MedDRA PT の「伝音難聴」、「難聴」、「両耳難聴」、「感音性難聴」、「永久難聴」、「一過性難聴」、「片耳難聴」、「聴力低下」、「突発性難聴」、「聴力障害 (下層語)」に該当する事象

1.4 用法・用量について

専門委員より、A1481298 試験は極めて少数例で実施されており、試験を継続できた症例はさらに少数であったことから、当該試験の結果から日本人小児 PAH 患者に対する本剤の用法・用量の妥当性が明確に示されたとは言い難いとの意見が出されたが、A1481298 試験の投与対象及び用法・用量は欧州における承認用法・用量と同様であり、欧州において特段の問題なく使用されていることも踏まえると、本剤の投与対象及び用法・用量を A1481298 試験に基づき設定することは妥当との意見も出され、最終的に、申請用法・用量の投与対象を 1 歳以上、体重 8 kg 以上の小児とし、体重 20 kg 以下の小児に対してシルデナフィルとして 10 mg を 1 日 3 回、体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg を 1 日 3 回とすることが適切とした機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員より、医療現場では 1 歳未満又は体重 8 kg 未満の小児に対して本剤の投与が必要となる状況が想定されるため、製造販売後の調査において 1 歳未満又は体重 8 kg 未満の小児における安全性に関する情報を収集する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量及び小児等への投与を以下のとおりとすることを申請者に求め、申請者は適切に対応した。また、機構は、製造販売後の調査は全例調査方式で実施し、使用実態下における用法・用量に関する情報についても収集できる計画とすることを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

レバチオ錠 20 mg、同 OD フィルム 20 mg

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 900 mg

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。

[小児等への投与]

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に対する安全性は確立していない。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 25 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 23：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION） 難聴 鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害患者 肝機能障害患者 長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における長期投与時の有効性 		

表 24：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（長期使用） 製造販売後臨床試験^a 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成・配布 患者向け資材の作成・配布

a：本剤の承認取得後に A1481298 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

表 25：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	小児 PAH 患者
観察期間	本剤投与開始後 1 年間
予定症例数	安全性解析対象症例数 190 例
主な調査項目	鼻出血／出血事象、低血圧、非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）、難聴等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
17	表 12	BNP、症例 1、上から <u>84</u> 、 <u>81.2</u> 、 <u>-2.8</u>	BNP、症例 1、上から <u>17.3</u> 、 <u>18.1</u> 、 <u>0.8</u>
		BNP、症例 2、上から <u>2370</u> 、 <u>73.3</u> 、 <u>-2296.7</u>	BNP、症例 2、上から <u>275</u> 、 <u>10.8</u> 、 <u>-264.2</u>
		BNP、症例 6*、上から <u>71.2</u> 、 <u>106</u> 、 <u>34.8</u>	BNP、症例 6*、上から <u>8.2</u> 、 <u>16.1</u> 、 <u>7.9</u>

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が A1481131 試験（CTD 5.3.5.1.1）で認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 監査証明書の未作成（治験実施計画書の監査）

* 薬事分科会上程時に訂正（訂正前：症例 3）

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・監査証明書の未作成（総括報告書（中間報告）の監査）

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能又は効果並びに用法及び用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品に該当するものの、本申請は「レバチオ錠 20 mg」における小児に係る新用量の追加及び剤形追加に係る申請であること、「レバチオ錠 20 mg」は成人の肺動脈性肺高血圧症に対して 2008 年 1 月に承認され、本邦において約 10 年の使用経験を有することから、10 年にわたる使用成績に関する調査を実施する必要はないと判断した。そこで、再審査期間は、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第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、6 年 1 日と設定することが適切と判断する。また、「レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg」及び「レバチオ OD フィルム 20 mg」について、製剤は生物由来製品及び特定生物由来製品並びに毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

[用法及び用量]

レバチオ錠 20 mg

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 900 mg

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。

レバチオ OD フィルム 20 mg

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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

以上