日本標準商品分類番号 87219

医薬品リスク管理計画
（RMP）

レバチオを小児肺動脈性肺高血圧症患者に適正にご使用いただくために

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

シルデナフィルクエン酸塩錠／シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム／シルデナ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］

VIATRIS

2023年7月作成

はじめに

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は肺動脈圧の上昇が認められる病態の総称であり、様々な原因により肺血管の狭窄が起こり、そのため肺血管抵抗が増加することで右室負荷が増大し、最終的には右心不全により死に至る進行性の希少疾患です。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一リン酸（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。

本冊子は、レバチオを小児のPAH患者に適正に使用していただくため、投与前の確認事項、安全性検討事項及びその対処方法、臨床成績、副作用について解説をしています。

最新の電子添文とあわせて本冊子をご覧いただき、内容を十分にご理解いただいた上でご処方いただくようお願いします。

目 次

投与前の確認事項

効能又は効果 …… 1
用法及び用量 …… 1
フローチャート …… 2

副作用について

副作用 …… 5

安全性検討事項及びその対処方法

重要な特定されたリスク …… 6
重要な潜在的リスク …… 7

臨床成績

国際共同試験（第Ⅲ相試験） …… 8
国際共同試験（長期継続試験） …… 10
国内第Ⅲ相試験 …… 12

ドラッグインフォメーション …… 15

投与前の確認事項

詳細は、最新の電子添文をご参照ください。

効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

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。

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。

適用上の注意

薬剤交付時の注意

[レバチオ錠]

1. PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

[レバチオODフィルム]

1. 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。
2. 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ]

1. 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。

レバチオ錠・レバチオODフィルムは、体重20kg以下の小児には適応がないため、投与できません。

1歳以上で体重8kg以上20kg以下の小児には、レバチオ懸濁用ドライシロップをご処方ください。

フローチャート

効能・効果
肺動脈性肺高血圧症

いいえ → **投与できません**

はい ↓

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。[「禁忌」の項参照]
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。

禁 忌

1つでもあてはまる場合は投与できません

- ◆本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ◆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
- ◆重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）
- ◆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
- ◆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

あてはまらない ↓

年齢・体重
1歳以上で体重8kg以上の小児

いいえ → **投与できません**

はい ↓

用法・用量

体重8kg以上20kg以下の小児の場合

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。

【投与可能な製剤】
- レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg

体重20kg超の小児の場合

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。

【投与可能な製剤】
- レバチオ錠20mg
- レバチオODフィルム20mg
- レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg

※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してください。

●重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

●特定の背景を有する患者に関する注意

合併症・既往歴等のある患者

- 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
- 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者
- 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
- 網膜色素変性症患者
- 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等）のある患者
- 鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病等の患者
- 肺静脈閉塞性疾患を有する患者
- 出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者

腎機能障害患者

- 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

肝機能障害患者

- 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）
- 中等度又は軽度の肝機能障害のある患者

●本剤とアミオダロンとの併用には、引き続き十分ご注意ください。

（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知　薬生安発0126第2号令和3年1月26日）

本剤は、他のホスホジエステラーゼ5阻害薬（類薬）の臨床試験において軽度のQT間隔延長作用が認められたことから、強いQT間隔延長作用を有するアミオダロン塩酸塩（経口剤）の併用に関しては「2.禁忌」及び「10.1併用禁忌」の項において注意喚起を行ってきました。今般、令和2年3月、一般社団法人日本循環器学会及び特定非営利活動法人日本小児循環器学会より、臨床上、アミオダロンの併用が必要になる場合があることから、本剤及びアミオダロンの併用禁忌の見直しを求める要望書が、厚生労働省に提出されたことを受け、令和2年度第10回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて審議がなされました。

アミオダロンとの併用について、米国及びEUの関連する診療ガイドライン、本剤の特定使用成績調査及びその他の国内及び外国症例、米国、EU、オーストラリア及びカナダの添付文書等の調査結果からは、本剤によるQT間隔延長リスクを完全に否定できないものの臨床上明らかなリスクは確認されておらず、一方で医療上の必要性が認められていることから、併用投与によるベネフィットがリスクを上回ると考えられました。そのため、「2.禁忌」及び「10.1併用禁忌」の項からアミオダロンに関する記載を削除して、「10.2併用注意」の項にアミオダロンを追記する「使用上の注意」改訂に関する通知が発出されました。

引き続き本剤とアミオダロンとの併用によるリスクにはご留意いただき、
併用に係る安全性に関する情報につきましては提供いただきますようお願いいたします。

副作用について

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。

表1 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	頚部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻漏、気管支炎、上気道感染
眼障害		色視症(青視症、黄視症など)、霧視、結膜充血、眼充血、視覚障害、白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、不整脈、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液及びリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT増加、AST増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

安全性検討事項（作用機序やこれまでの報告等から

小児は自覚症状に気が付きにくいことから、本剤投与中は安全確保のため患児の

重要な特定されたリスク

項目	機序	注意事項/対処方法
鼻出血/出血事象	●PDE5阻害作用により微小血管系が豊富である鼻甲介への血流量を増加させ鼻出血を生じるリスクがある。 ●出血危険因子を保有している肺動脈性肺高血圧症患者への投与は鼻出血等の出血の危険性が高まることがある。	●出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者への投与は慎重に行うこと。 ●ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）との併用はしないこと。（併用注意） ●鼻出血/出血事象が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。 ●鼻出血/出血事象が認められた場合には、医療機関を受診するよう指導すること。
低血圧	●本剤は血管拡張作用を有し、血圧低下を引き起こすことがある。 ●ドキサゾシン等のα遮断薬との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下をきたしたとの報告がある。（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[L20071203018]）	●低血圧が認められる患者への投与は慎重に行うこと。 ●sGC刺激薬（リオシグアト）との併用はしないこと。（併用禁忌） ●降圧薬、α遮断薬、カルペリチド等、血管拡張作用を有する薬剤との併用は注意すること。（併用注意） ●めまい等低血圧が疑われる症状があった場合は医療機関を受診するよう指導すること。 ●自転車や遊具で遊ぶ際には、十分注意するよう指導すること。
肺静脈閉塞性疾患（PVOD）患者における肺水腫	●PVOD疾患を有する患者に肺血管拡張薬を投与すると、肺血管拡張薬が肺動脈を拡張する一方で、肺静脈が拡張しないために肺毛細血管の静水圧が上昇し、一過性の肺水腫の発現が報告されている。	●PVOD疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないよう注意すること。

想定される重要なリスク）及びその対処方法

保護者に十分注意喚起すること。

重要な潜在的リスク

項目	機序	注意事項/対処方法
非動脈炎性前部 虚血性視神経症（NAION）	●本剤との因果関係は明らかではないが、国内外の臨床試験でNAIONを示唆する可能性のある視覚に関連する事象が報告されている。	●視力低下等の症状を発現した患者を認めた場合、必要に応じて、専門医と連携をとり適切に対処すること。 ●急激な視力低下や急激な視力喪失等の症状があらわれたら、すぐに眼科を受診するよう指導すること。 ●自転車や遊具で遊ぶ際には、十分注意するよう指導すること。
難聴	●本剤との因果関係は明らかではないが、PDE5阻害薬の市販後及び臨床試験医において、急激な聴力低下又は突発性難聴がまれに報告されている。	●聴力低下等の症状を発現した患者を認めた場合、必要に応じて、専門医と連携をとり適切に対処すること。 ●急激な聴力低下や突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）等の症状があらわれたら、すぐに耳鼻科を受診するよう指導すること。
鎌状赤血球症患者における 血管閉塞発作	●鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外臨床試験で、入院を要する血管閉塞発作が本剤投与群で多く認められた。	●鎌状赤血球症患者へ本剤を投与する場合は十分に注意すること。

臨床成績

警告・禁忌を含む使用上の注意はp15～p17のDIページをご参照ください。

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。

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）

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）
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（SaO_2）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 VO_2）

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 VO_2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

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）・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（SVO_2）・呼気終末O_2及びCO_2・無酸素性作業閾値（AT）・percent predicted peak VO_2/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 VO_2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。

【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。

●有効性

●体重で標準化した最大酸素摂取量（peak VO_2）（主要評価項目）

心肺運動負荷試験の指標である最大酸素摂取量での投与開始前から投与16週後までの変化率の平均値±標準偏差は、本剤の全用量併合群（n=77）で10.24±18.39%、プラセボ投与群（n=29）で0.53±15.91%であり、本剤の全用量併合群とプラセボ投与群との間に有意差は認められませんでした[p=0.056：共分散分析、検証的な解析結果]。

●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ました。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-256dyne・sec/cm^5/m^2、プラセボ群72dyne・sec/cm^5/m^2でした（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でした（p=0.172：共分散分析）。

表2　血行動態パラメータの変化（海外データを含む）（副次評価項目）

評価項目	プラセボ群	低用量群	中用量群	高用量群	レバチオ併合群
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	72±512 (n=52)	-16±768 (n=37)	-264±960 (n=51)	-392±1072 (n=68)	-256±976 (n=156)
平均肺動脈圧（mmHg）	-0.4±15.9 (n=56)	0.9±12.3 (n=39)	-3.9±12.0 (n=55)	-7.4±15.4 (n=71)	-4.3±13.9 (n=165)

平均値±標準偏差

●安全性

副作用は、レバチオ低用量群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）に認められました。レバチオ群における主な副作用は、低用量群で頭痛9.5%（4/42例）、嘔吐4.8%（2/42例）、四肢痛4.8%（2/42例）、中用量群で頭痛9.1%（5/55例）、嘔吐5.5%（3/55例）、浮動性めまい3.6%（2/55例）、自発陰茎勃起8.3%（2/24例）[a]、高用量群で頭痛10.4%（8/77例）、嘔吐5.2%（4/77例）、鼻出血3.9%（3/77例）、プラセボ群で頭痛13.3%（8/60例）、腹痛5.0%（3/60例）、潮紅5.0%（3/60例）でした。重篤な副作用は、高用量群に2例（上気道性喘鳴・過敏症、心室性不整脈）でした。死亡例は認められませんでした。また、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・過敏症）、プラセボ群1例（斑状皮疹）に認められました。

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。

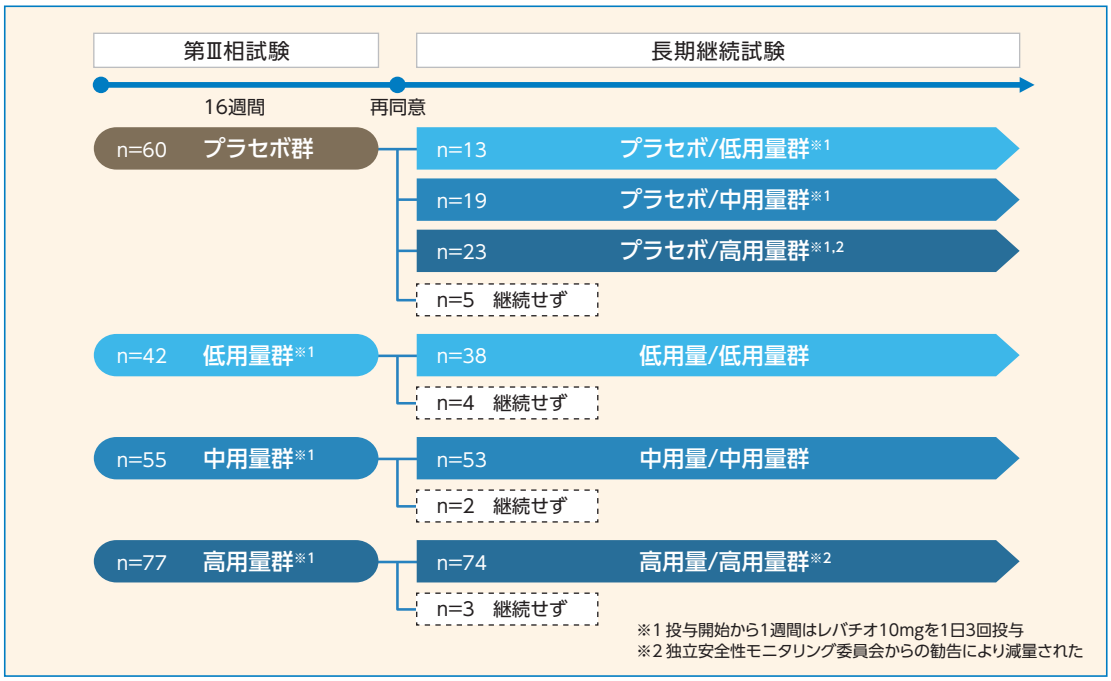
本剤は外国及び国内における臨床試験成績を基に承認されました。臨床試験結果には、国内の承認内容と異なる用法・用量を用いた成績が含まれています。

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）

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）
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。

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 VO_2）/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 VO_2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 VO_2）。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年目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。

【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。

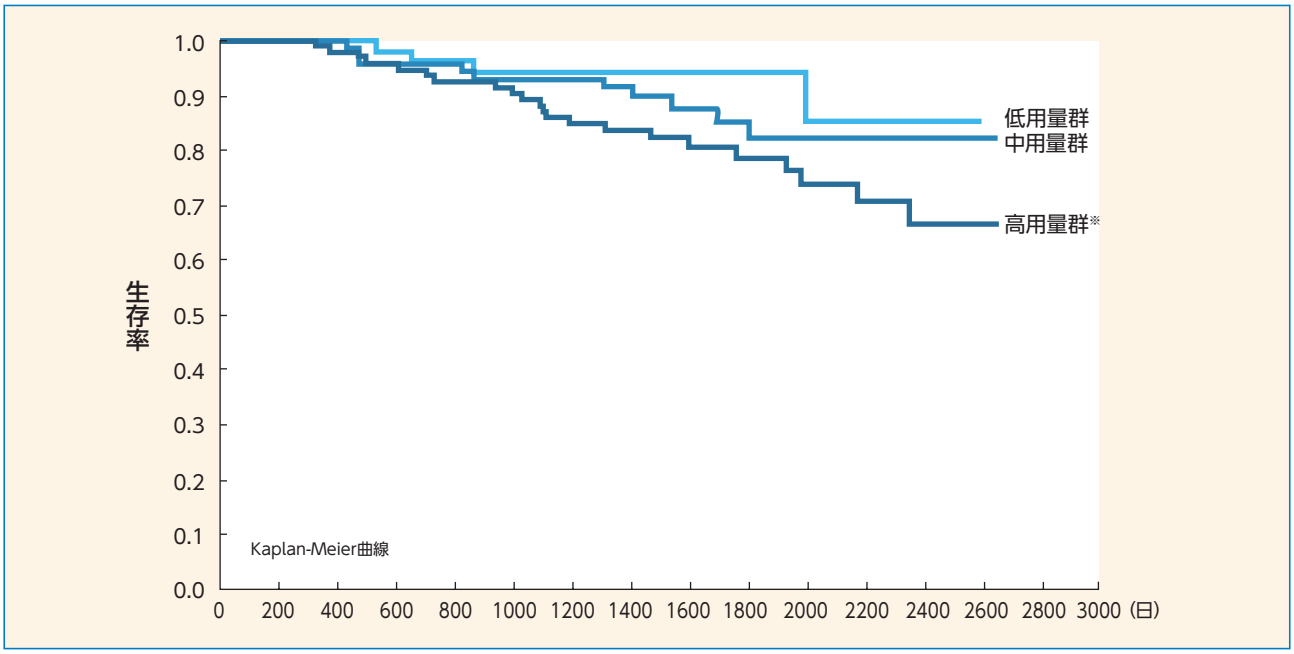
小児患者における承認用量を超えて高用量を投与した場合、相対的な死亡率が増加することが報告されています。

レバチオの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（先行試験）］[1)]で本剤又はプラセボが投与された234例のうち220例が国際共同試験（長期継続試験）[2)]に参加しました。
先行試験開始時から約4.7年（中央値）を通して、42例で死亡が認められました。
独立安全性モニタリング委員会が開催された2011年8月4日時点で、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。

1）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）
2）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）

参考 投与開始時からの推定生存率（海外データを含む）（その他の評価項目）

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%でした。



※ 独立安全性モニタリング委員会からの勧告により減量された。

●安全性

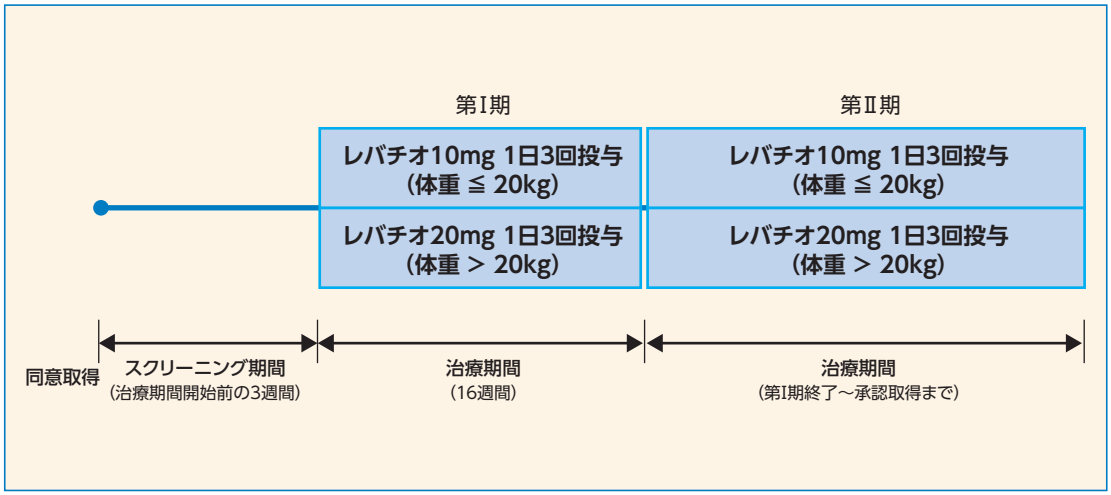
国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続試験を通した副作用の発現率は、低用量/低用量群47.6%（20/42例）、中用量/中用量群43.6%（24/55例）、高用量/高用量群53.2%（41/77例）、プラセボ/低用量群69.2%（9/13例）、プラセボ/中用量群47.4%（9/19例）、プラセボ/高用量群47.8%（11/23例）、プラセボ/継続せず群60.0%（3/5例）であり、レバチオを投与された患者における主な副作用は頭痛（36/229例、15.7%）及び嘔吐（15/229例、6.6%）でした。また、重篤な副作用は低用量/低用量群に1例（腸炎）、中用量/中用量群に1例（痙攣発作）、高用量/高用量群に4例5件（上気道性喘鳴、過敏症、感音性難聴、低酸素症、心室性不整脈）でした。
長期継続試験における死亡は、試験期間中に42例が報告されました。投与量別では、低用量群、中用量群及び高用量群の死亡例は、それぞれ9.1%（5/55例）、17.6%（13/74例）、24.0%（24/100例）でした。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ました。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、感音性難聴、呼吸困難及び低酸素症）、プラセボ/低用量群で1例（斑状皮疹）でした。

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）

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係数（PVRI）が240dyne・sec/cm^5/m^{2}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。

注）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、治験薬投与前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（SVO_2）/動脈血酸素飽和度（SaO_2）]
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。

●有効性

投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅠが2例、クラスⅡが3例、クラスⅢが1例でした。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が5例、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が1例でした。
有効性の評価項目である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/cm^5/m^{2}でした(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±18.61mmHgでした(n=5)。対象患者6例の血行動態パラメータは**表2**の通りです。

表3 投与開始前から投与16週後/中止時までの変化(有効性の評価項目)

	年齢(歳)	パラメータ(単位)	PVRI(dyne・sec/cm^5/m^2)	mPAP(mmHg)	WHO機能分類	BNP(pg/mL)	NT pro-BNP(pg/mL)
レバチオ10mg 1日3回投与(体重20kg以下)	4	ベースライン	336.8	26	クラスⅠ	17.3	84
		16週後/中止時	585.6	33	クラスⅠ	7.7	43.5
		ベースラインからの変化量	248.8	7	0	-9.6	-40.5
	1.6	ベースライン	871.2	45	クラスⅡ	275	2370
		16週後/中止時	204.8	28	クラスⅠ	17	164
		ベースラインからの変化量	-666.4	-17	-1	-258	-2206
	1.7	ベースライン	1456.8	62	クラスⅠ	211	2200
		16週後/中止時	―	―	クラスⅠ	213	1770
		ベースラインからの変化量	―	―	0	2	-430
レバチオ20mg 1日3回投与(体重20kg超)	14	ベースライン	2681.6	82	クラスⅢ	276	271
		16週後/中止時	3268.8	105	クラスⅢ	776	2450
		ベースラインからの変化量	587.2	23	0	500	2179
	10	ベースライン	1033.6	50	クラスⅡ	8.2	62
		16週後/中止時	974.4	56	クラスⅡ	22	150
		ベースラインからの変化量	-59.2	6	0	13.8	88
	10	ベースライン	2532	86	クラスⅡ	8.2	71.2
		16週後/中止時	1692.8	64	クラスⅡ	5.6	42.3
		ベースラインからの変化量	-839.2	-22	0	-2.6	-28.9

―:評価せず

●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%)) に認められました。
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) で認められました。

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

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

販売名	和名	レバチオ®錠20mg/レバチオ®ODフィルム20mg/レバチオ®懸濁用ドライシロップ900mg		
	洋名	Revatio® Tablets 20mg/Revatio® OD Film 20mg/Revatio® Dry Syrup for Suspension 900mg		
一般名	和名	シルデナフィルクエン酸塩		
	洋名	Sildenafil Citrate		
日本標準商品分類番号		87219		
		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		2008年4月	2017年11月	2017年11月
販売開始		2008年4月	2018年1月	2018年1月
再審査期間		成人 10年：2008年1月25日～2018年1月24日（希少疾病用医薬品） 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）		
貯法		室温保存		
有効期間		錠5年　ODフィルム3年　ドライシロップ24ヶ月		

注）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]

3. 組成・性状

3.1 組成

〈レバチオ錠〉

有効成分	1錠中 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）
添加剤	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〉

有効成分	1フィルム中 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）
添加剤	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、l－メントール、香料

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

有効成分	1瓶中 シルデナフィルクエン酸塩1264mg（シルデナフィルとして900mg）
添加剤	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〉

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〉

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〉

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）

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。

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

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

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。

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。	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、パキロビッド) ダルナビル含有製剤 (プリジスタ、プレジコビックス) イトラコナゾール (イトリゾール) コビシスタット含有製剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス) [2.4、16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度(C_{max})及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した。	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。	リオシグアト投与により細胞内cGMP濃度が増加し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの細胞内濃度が増大し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

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。	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。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
α遮断薬	ドキサゾシン等のα遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
カルペリチド	降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬 (ワルファリン) [9.1.9参照]	出血(鼻出血等)の危険性が高まることがある。	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。

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	頚部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻漏、気管支炎、上気道感染
眼障害		色視症(青視症、黄視症など)、霧視、結膜充血、眼充血、視覚障害、白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、不整脈、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液及びリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT増加、AST増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

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。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈レバチオ錠〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈レバチオODフィルム〉

14.1.2 アルミ包装をめくり、薬剤(フィルム)を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導すること。

14.1.3 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.1.4 ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.2.1 調製方法

本剤の容器に水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 投与時

調製後のシロップ剤を約10秒間振とう後、正確に1回量を量りとること。

14.2.3 保存時

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

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。［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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<小児>

21.2 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。

22. 包装

レバチオ錠20mg：90錠［15錠（PTP）×6］

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

＊ 24. 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

25. 保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。

25.2 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。

26. 製造販売業者等

＊ **26.1** 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

〔警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。〕〔詳細は電子添文をご参照ください。〕

＊2021年9月改訂（第3版）
＊＊2023年2月改訂（第4版）

製造販売
ヴィアトリス製薬株式会社

【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

RVT51H002I