

レバチオ錠 20mg

(シルденаフィルクエン酸塩)

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

1.4 特許状況

[Redacted content]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

シルデナフィルクエン酸塩（以下、シルデナフィル）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（cGMP）の分解酵素であるホスホジエステラーゼ 5（PDE5）の選択的阻害薬である。既に、バイアグラ®の販売名で男性勃起不全（MED）治療薬として承認を取得しており（米国と欧州で 1998 年、日本で 1999 年）、これまでに全世界で 2700 万人を超える患者に使用されている。

肺動脈性肺高血圧症（PAH）の病理に PDE5 が関与しているとの知見が得られるにつれ、PAH 患者の治療にシルデナフィルを使用したいという要望が医師より多数寄せられた。これを受けて、ファイザー社では PAH 治療におけるシルデナフィルの安全性と有効性を検討する開発プログラムを開始した。

1.5.2 製品開発の根拠

1.5.2.1 肺動脈性肺高血圧症について

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、一般的には安静臥位での平均肺動脈圧が 25 mmHg を超える場合に PAH と診断される^{参考文献1)}。PAH は、自覚症状として労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽などをきたして患者の生活の質（QOL）が著しく損なわれる稀少かつ重篤な疾患である。これらの症状は軽度の肺高血圧症では顕在化しにくく、明らかな症状が出現した時には既に重度の PAH に進展している場合が多く、進行性の肺血管閉塞により、最終的に右心不全、重度の機能障害および死亡に至ることから生命予後が極めて悪いことが知られている。例えば、PAH のひとつである原発性肺高血圧症では、米国立衛生研究所（National Institutes of Health : NIH）が実施した原発性肺高血圧症の登録結果によると、確定診断後、未治療であった患者の平均生存期間は 2.8 年、5 年生存率は 34% と報告されている^{参考文献2)}。

1998 年の WHO 世界シンポジウムで病因に基づく肺高血圧症の分類が提唱された。その中で、原因不明であり難治性で生命予後が悪い原発性肺高血圧症は、病理組織学的に肺血管の叢状病変で特徴付けられる疾患であり、膠原病性血管疾患、先天性心疾患、門脈高血圧および HIV 感染症等に伴う肺高血圧症と肺血管の組織学的所見や臨床病像に共通点が多いことから、同様の病態を示すと考えられ、これらの類縁疾患とともに肺動脈圧の上昇による肺高血圧症（PAH）という一つのカテゴリーにまとめられた。さらに 2003 年に開催された第 3 回肺高血圧症国際シンポジウムで、原発性肺高血圧症を特発性肺動脈性肺高血圧症および家族性肺動脈性肺高血圧症に分類したことに加え、共通の治療効果が期待できることを想定した新たな分類が示された（表 1）^{参考文献3,4,5)}。

上述のように、WHO により提唱されている分類において、PAH は病因が異なる場合も組織学的所見や臨床病像に共通点が多く、共通の治療効果が期待できるとされており、国内外の治療ガイドライン^{参考文献6,7)}では基本的に PAH 全般に共通の治療法が推奨されている。そのため、承認申請に用いた臨床試験で対象とした原発性肺高血圧症、結合組織疾患を伴う肺高血圧症および先天性心病変の外科的修復術後の肺高血圧症以外の PAH に対しても、シルデナフィルは共通の治療効

果を示すものと考えられる。

表 1 肺高血圧症の分類 (WHO, 2003)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 肺動脈性肺高血圧症<ol style="list-style-type: none">1.1 特発性肺動脈性肺高血圧症*1.2 家族性肺動脈性肺高血圧症*1.3 膠原病性血管疾患, 先天性心疾患, 門脈高血圧, HIV 感染症, 薬剤および毒物 (食欲抑制薬等) の使用等に続発して起こる肺高血圧症1.4 有意の肺静脈および/または肺毛細血管閉塞を伴う肺動脈性肺高血圧症1.5 新生児遷延性肺高血圧症2. 左心性心疾患に伴う高血圧症3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症4. 慢性血栓塞栓症による肺高血圧症5. その他 |
|---|

*: 従来の原発性肺高血圧症は、特発性肺動脈性肺高血圧症および家族性肺動脈性肺高血圧症に分類。

PAH の発症において、共通した病因は、現段階では解明されていない。PAH の特徴である肺血管抵抗上昇の要因として、血管収縮、肺血管壁のリモデリングおよび血栓症があげられ、PAH の病因には、多くの分子の関与が考えられている。本疾患に関する分子メカニズムの理解の進歩により、本疾患の発症および進行には、血管内皮細胞の障害が重要な役割を果たしていることが示唆された。それに伴う一酸化窒素 (NO)、プロスタサイクリン等の血管拡張物質の長期的な産生障害は、エンドセリン-1 等の血管収縮物質の長期的かつ過剰な発現とともに、肺血管の収縮に影響するだけでなく、血管リモデリングを進展させ、疾患を進行させる^{参考文献8)}。そのため、これらの物質は、PAH に対する薬物治療の標的と考えられ、それぞれの介在する経路を対象とした PAH 治療薬 (プロスタサイクリン誘導体, エンドセリン受容体拮抗薬, NO 吸入療法およびホスホジエステラーゼ 5 阻害薬) が開発され、治療に使用されている (図 1)。

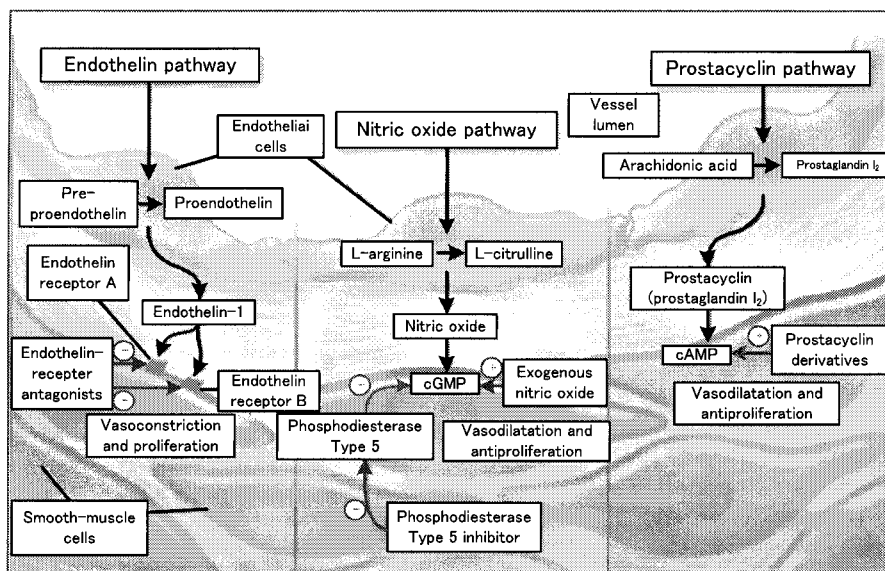


図 1 PAH に対する薬物治療の標的参考文献 8)

本邦では、肺高血圧症のうち原発性肺高血圧症が特定疾患治療研究事業注)の対象に指定され、平成 16 年度特定疾患医療受給者証件数より 760 人前後の患者が確認されており参考文献9)、膠原病や先天性心疾患等の他の疾患に続発して発現する PAH も含めると、約 6,000 人程度の患者が現存するものと考えられる (表 2)。

表 2 本邦における肺動脈性肺高血圧症患者数 (推定値)

病因	患者数	参考文献
原発性肺高血圧症	758	参考文献 9)
特定の疾患に合併して起こる肺高血圧症		
膠原病	1,009～1,696	参考文献 9) , 参考文献10)
先天性心疾患	3,000	参考文献11) , 参考文献12)
門脈高血圧症	64～188	参考文献13) , 参考文献14)
HIV 感染症	30	参考文献15) , 参考文献16)
新生児遷延性肺高血圧症	100	参考文献17)
合計	約 6,000	

注) 「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」のうち、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたすおそれのある疾患が対象

1.5.2.2 肺動脈性肺高血圧症に対する治療

PAH の治療においては、従来からの抗凝固薬、在宅酸素療法、カルシウムチャネル拮抗薬、利尿薬、ジゴキシン等の基礎治療薬に加えて、近年では、PAH 治療薬（表 3）としてプロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬およびホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬が使用されている。エポプロステノールは、日米欧の 3 地域において最初にその使用が承認されたプロスタサイクリン製剤である。薬物血中濃度の半減期が短いため、カテーテルを介して持続静注法により投与され、既に主たる治療薬として使用されている。treprostinil, iloprost, ベラプロストといった投与経路が異なるプロスタサイクリン製剤も存在するが、地域により承認されているものが異なり、薬剤によっては使用できないものもある。エンドセリン受容体拮抗薬では、ボセンタンが PAH 治療薬として日米欧の 3 地域において承認されており、2006 年 8 月に sitaxsentan が欧州で、2007 年 6 月に ambrisentan が米国で承認され、新たな治療薬として加わった。また、PDE5 阻害薬については、シルデナフィルが米国および欧州において 2005 年に承認されており、欧米の臨床現場においては、既に本疾患に対する治療薬として使用されている。

表 3 本邦, 米国, 欧州における既存の肺動脈性肺高血圧症治療薬

		投与経路	日本	米国	欧州
プロスタサイクリン製剤	エポプロステノール	静注	○	○	○
	treprostinil	皮下, 静注	×	○	○
	iloprost	吸入	×	○	○
	ベラプロスト	経口	○	×	×
エンドセリン受容体拮抗薬	ボセンタン	経口	○	○	○
	sitaxsentan	経口	×	×	○
	ambrisentan	経口	×	○	×
PDE5 阻害薬	シルデナフィル	経口	×	○	○

PDE5：ホスホジエステラーゼ 5, ○：承認済, ×：未承認

本邦における PAH に対する主要な薬物療法は、従来プロスタサイクリン製剤のエポプロステノール持続静注法および経口投与製剤のベラプロストであったが、これに 2005 年 4 月に承認されたエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンが加わり、本疾患に対する治療環境は近年改善されてきた。しかし、それぞれの薬剤には各々の特徴があり、その適応（対象）や使用方法に違いがある。

エポプロステノール^{参考文献18)}は、その使用に際し、「他の血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮する」とされており、他の薬剤での検討の後に選択されることになる。よって多くの場合、国内外の肺高血圧症ガイドライン^{参考文献4,6,7)}にも記載があるとおり、WHO 機能分類 Class IVもしくはⅢの患者が対象となると考えられる。また、プロスタサイクリン持続静注法には永続的なカテーテル留置が必要であり、それに関連する敗血症や血栓塞栓症などの合併症の発現、ポンプの故障による急な薬剤中断に伴い急性増悪を生じる可能性が指摘されている^{参考文献19)}。

ボセンタン^{参考文献20)}は、「WHO 機能分類 ClassⅢおよびⅣに限る」と投与対象が制限されている

が、本邦ガイドラインでは、機能分類 Class II～IIIの PAH に対しては、まず十分量のベラプロストまたはボセンタンを投与する^{参考文献7)}とされていることから、実際には、本邦では Class II の患者にも投与されていると考えられる。しかし、重篤な肝機能障害やヘモグロビン減少、血小板減少等の副作用が報告されており、使用にあたっては定期的な臨床検査の実施等により、安全性に対する十分な注意が必要であるとされている^{注)}。また、ボセンタンは動物実験で催奇形性が報告されており、妊婦または妊娠している可能性のある女性には禁忌とされている。さらに、薬物相互作用により経口避妊薬の血中濃度を低下させることから避妊効果が得られないおそれがあるため、妊娠可能な女性には避妊薬単独での避妊を避け、治療中は毎月妊娠検査を実施するなど細心の注意を払う必要がある。したがって、有効性の観点からは WHO 機能分類 Class II～IV の患者が対象となる可能性はあるが、安全性および検査などの煩雑性の観点からその対象者が制限されると考えられる。

ベラプロスト^{参考文献21)}は、安全性上の大きな問題点は指摘されていない。また、本邦ガイドラインでは、PPH 以外の PAH への使用についても記載されているが^{参考文献7)}、米国で行われた臨床試験では、6 分間歩行距離の変化において、3 および 6 ヶ月ではプラセボ群と差を認めたが、9 および 12 ヶ月では差を認めなかった^{参考文献22)}と報告されており、ベラプロスト投与 3～6 ヶ月後には、治療効果を再評価し、十分な効果が得られていない場合には、薬剤の切り替えや併用療法を考慮すべきである^{参考文献23)}、との意見もある。

したがって、ベラプロストは、単独療法としては、比較的軽度の患者（WHO 機能分類クラス II 以下に相当）が対象になると考えられる。

これらの薬物療法は、根治療法ではないが、症状を改善することで病態の進行を抑制し、最終的な手段である肺心肺移植までの期間を延長する。その期間における行動の制限を軽減し、生活の質を向上させるという意味で非常に重要なものである。そのため、依然として安全かつ簡便に使用できる新しい治療薬が臨床現場の医師、本疾患を罹患する患者から求められており、新たな作用機序を有する本剤は本邦において PAH に対する新たな治療法となり得る。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 5 に示した。

1.5.3.1 非臨床開発の経緯

シルデナフィルは、1999 年に勃起不全の治療薬として承認された際に薬理試験、薬物動態試験

注) 添付文書 トラクリア[®]錠 62.5 mg (ボセンタン水和物錠) 2007 年 3 月改訂 (第 3 版) より引用 ^{参考文献 20)}

肝機能障害：[警告] 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも 1 ヶ月に 1 回実施すること (投与開始の 3 ヶ月間は 2 週間に 1 回の検査が望ましい)。肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度および臨床症状に応じて、減量および投与中止などの適切な処置をとること。

ヘモグロビン減少、血小板減少：[重要な基本的注意] 投与開始時および投与開始後 4 ヶ月間は毎月、その後は 3 ヶ月に 1 回の頻度で血液検査を実施すること。

及び毒性試験の資料を提出している。本申請では、肺動脈性肺高血圧症の申請に必要な薬理試験成績として、既提出資料概要及び新たに実施した試験の試験報告書を提出する。すなわち、効力を裏付ける試験として、*in vitro* で PDE アイソザイムに対するシルデナフィルの阻害活性を検討し、*in vivo* で麻酔イヌの肺高血圧症モデルに対する薬効を検討した。

シルデナフィルは、cGMP 分解酵素である PDE5 に対して選択的阻害作用を示し、麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させた。

PDE5 は全身の血管平滑筋に分布しているが、肺高血圧症モデルに対するシルデナフィルの有効用量では、全身血圧及び血管抵抗に対してほとんど影響を及ぼさなかった。また、麻酔イヌ（静脈内投与）及び覚醒イヌ（経口投与）を用いた一般薬理試験（既提出資料概要参照）において、3 mg/kg 投与まで、循環器系に対する作用は軽度であることが確認されている。

以上から、シルデナフィルは、肺動脈性肺高血圧症に対して臨床的有効性が期待される。

1.5.3.2 臨床開発の経緯

1) 外国における臨床開発の経緯

① 海外前期第Ⅱ相試験（A1481024 試験）

外国においては、2011年に肺高血圧症患者を対象として前期第Ⅱ相試験（A1481024 試験）がプラセボを対照としたシルデナフィル静脈内投与により、探索的に実施された。

主要目的は、肺高血圧症患者に対するシルデナフィル静脈内投与の肺血管抵抗に対する効果の評価とし、副次目的としてシルデナフィル静脈内投与の肺動脈圧等の肺血行動態に対する効果、安全性および忍容性、肺血管抵抗を低下させるためのシルデナフィルの至適用量、シルデナフィルの肺高血圧症治療における臨床使用の可能性等を検討した。

肺血管抵抗および肺動脈圧の低下はプラセボ群では認められなかったが、シルデナフィルの血漿中濃度が 10~100 ng/mL の範囲では用量依存的に低下する傾向を示し、100~500 ng/mL ではその効果はプラトーに達しているものと考えられた。つまり、血漿中濃度が 100 ng/mL に到達したときに肺血管抵抗および肺動脈圧の低下効果が最大になることが示唆された。また、シルデナフィルの作用は肺循環に対して選択的であること、および血行動態測定値の結果からシルデナフィルによる治療が PAH に対して有効であることが示唆された。

② 海外第Ⅲ相試験（A1481140 試験）

海外前期第Ⅱ相試験の結果をふまえ、PAH 患者（原発性肺高血圧症、結合組織疾患に伴う PAH、および先天性心病変の外科的修復術後の PAH）を対象とした、シルデナフィル 12 週間経口投与における有効性および安全性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験（A1481140 試験）を主要な試験として実施することとした。

また、この試験における用量設定は、前述の A1481024 試験の結果および外国で健康成人を対象に実施した第Ⅰ相試験（148-207 試験）の結果から推定した血漿中濃度の値を用いて行った。

本試験では、277 例に治験薬が投与された。主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインからの変化は、全てのシルデナフィル投与群でプラセボ群と比べ統計的に有意な延長を示した

が、その延長は 20 mg 群、40 mg 群および 80 mg 群の間で同程度であった。本試験で評価した二次および三次評価項目に関しても、本剤の有効性を示唆する結果が得られており、主要評価項目における結果を裏付けるものであった。また、因果関係を問わない有害事象の発現率はプラセボ群を含む全投与群でほぼ同程度であり、シルデナフィルの忍容性は概ね良好であった。

③ 外国における承認申請ならびに承認状況

A1481140 試験の成績によってシルデナフィルの PAH に対する優れた有効性および安全性が確認されたことから、得られた試験成績を以って PAH 治療薬として承認申請することに関して合意を得るために米国および欧州の規制当局と協議を行った。その結果、本剤の有効性の成績は優れており、安全な薬剤であるとの結論に至り、エポプロステノール併用時における臨床試験等、他の臨床試験（④その他の臨床試験 参照）は継続中であったが、ファイザー社から提案した A1481140 試験を中心とした安全性及び有効性のパッケージで成人 PAH の承認申請を行うことが受け入れられ、米国および欧州においては、20 年 月に承認申請を行った。

米国では優先審査品目として迅速に審査され、2005 年 6 月に肺動脈性肺高血圧症（WHO Group I）の適応症に対して、推奨用法・用量 20 mg 1 日 3 回投与で承認を取得し、WHO 機能分類 Class I～IV の患者への適応が認められた。また、欧州においては、オーファンドラッグとして審査が行われ、2005 年 10 月に肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類 Class III の患者への適応）の適応症に対して、推奨用法・用量は米国と同じく 20 mg 1 日 3 回投与で承認された。

④ その他の臨床試験

既存の同効薬との併用に関しては、PAH 患者を対象としたエポプロステノール併用時におけるシルデナフィル経口投与の安全性、有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験（A1481141 試験）が 20 年から 20 年にわたり実施された。本試験では、エポプロステノールを投与していた被験者に対して、追加してプラセボまたはシルデナフィル（忍容性に依りて 20 mg から 80 mg に漸増）を 1 日 3 回 16 週間経口投与した。主要評価項目は、治験薬投与 16 週目における 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量とし、A1481140 試験と同様の二次および三次評価項目が評価された。

また、PAH 患者を対象とした試験として、A1481140 試験を完了した被験者を対象にシルデナフィル（忍容性に依りて 80 mg まで漸増）を 1 日 3 回長期経口投与した際の安全性、忍容性を検討する長期継続試験（A1481142 試験）が 20 年 月～20 年 月*（試験期間およそ 4 年 2 ヶ月）にかけて実施された。本試験では、安全性、忍容性、有効性（6 分間歩行距離、BORG 呼吸困難スコア、肺高血圧症の症状に基づいた機能分類および QOL）および生存率を検討した。

現在、A1481141 試験を完了した被験者を対象にエポプロステノールに加えてシルデナフィル（忍容性に依りて 80 mg まで漸増）を 1 日 3 回長期投与した際の安全性を検討する長期継続試験（A1481153 試験）を実施している（2009 年 6 月終了予定）。本試験では、安全性、有効性（6 分間歩行距離、BORG 呼吸困難スコア、QOL）および生存率を検討している。

A1481140 試験において既存の PAH 治療薬であるボセンタン療法を受けている被験者およびボセンタンによる治療が奏効しなかった患者を除外していたため、米国および欧州における承認時

*：括弧内は新薬承認情報提供時に追記した。

に、追加試験としてボセンタン療法を受けている被験者に対してシルデナフィルを追加投与した際の有効性（6分間歩行距離、臨床状態の悪化までの時間、BORG呼吸困難スコア、肺高血圧症の症状に基づいた機能分類等）、安全性および忍容性を検討する臨床試験（A1481243試験）の実施が米国および欧州の規制当局から求められ、現在実施中である（2010年3月終了予定）。また、A1481140試験における主要評価項目である6分間歩行距離の変化において、シルデナフィル群の各用量間で差が認められなかったため、欧米での推奨用量である20mg 1日3回投与よりも低用量における有効性を評価することを目的とした臨床試験（A1481244試験）の実施が米国の規制当局から求められ、2007年9月現在、計画中である。

⑤ 小児の肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験

小児患者を対象とした4試験を実施していたが、そのうち、新生児遷延性肺高血圧症（A1481157試験）および先天性心病変の修復術後の肺高血圧症（A1481134試験）を対象としたシルデナフィルの静脈内投与の効果を検討する2試験に関しては、予定より早く中止した。A1481157試験（Part 1とPart 2から構成される）では、主に薬物動態を検討するPart 1において36例の新生児を組み入れたが、有効性及び安全性を検討するPart 2に関しては、標準治療法の変更により、本試験の評価項目が臨床的な実態に合致しなくなったため、試験を中止した。また、A1481134試験は、対象となる症例の組み入れが非常に困難であったことから、試験を中止した。

小児PAH患者を対象とした試験（A1481131試験；2008年8月終了予定）およびその完了例を対象とした長期継続試験（A1481156試験；2009年8月終了予定）に関しては現在実施中であり、小児PAH患者におけるシルデナフィルの安全性と有効性は現時点では確立されていない。なお、A1481131およびA1481156試験へは、日本からも参加している。

2) 本邦における開発プログラム

前述のとおり、シルデナフィルは本邦では既に1999年に男性勃起不全（MED）の治療を効能・効果として承認されている医療用医薬品であり、欧米では1998年に勃起不全の治療薬として、2005年にはPAH治療薬として承認されている。

本邦においても、医療現場では既に欧米での承認取得以前より肺高血圧症患者に対して適応外でシルデナフィルを用いて治療が行われており、PAHに対する治療状況は関連学会における発表や公表論文等により、広く知られている（5.3.5.4.6項参照）。また、国内においては循環器関連健保対策協議会（日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全循環器学会、日本脈管学会、日本小児循環器学会、肺塞栓症研究会）、日本呼吸器学会、日本小児循環器学会、日本リウマチ学会および日本皮膚科学会から、厚生労働省や日本医師会等へPAH治療薬として本剤が早期承認されるよう要望書が提出されており、専門領域が多岐にわたる医療関係者から本疾患に対するシルデナフィルの医療上の必要性が認められている。

日本人における薬物動態については、MEDの開発において日本人健康成人を対象とした第I相試験として6試験（JP5-501、JP5-502、JP5-503、JP6-501、JP7-502、JP7-503）が実施されており、シルデナフィル投与後の薬物動態が検討された。また、本邦での有効性、安全性等については、肺高血圧症患者に対してシルデナフィルの使用経験がある6医療機関の協力を得て、各

医療機関の自主研究において既に得られているデータを事後的に収集し、そのデータを統合して集計した（シルデナフィル適応外使用の自主研究データのメタ・アナリシス）。各医療機関の自主研究は、あらかじめ作成された「自主研究計画書」もしくはそれに準じた計画書により実施されており、このメタ・アナリシスは、自主研究で得られたデータを統合して解析することによって、シルデナフィルの日本人 PAH 患者に対する有効性、安全性等を検討した。

このような状況を踏まえ、外国のコントロールされた試験において示された本剤の PAH に対する有用性を示すデータを日本人に外挿し、本邦においてシルデナフィルを PAH 治療薬として承認申請することを検討した。その結果、以下に示す 6 つの根拠から海外臨床試験結果を日本人に外挿することは可能と考え、海外臨床試験を基本とした臨床データパッケージで 2007 年 2 月に承認申請を行った。

一方で、本剤の日本人に対する有効性、安全性および薬物動態を臨床試験において確認し、PAH 治療薬としての特徴を明確にするために、臨床試験を計画し、現在実施中である（A1481252 試験；2009 年 3 月終了予定）。本試験は、スクリーニング期と 12 週間の治療期からなる第 I 期および長期投与期にあたる第 II 期からなる多施設共同、非盲検試験であり、シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与する。本試験は現在実施中であるが、シルデナフィル単独療法を行っている被験者から得られた、シルデナフィルおよびその代謝物の定常状態時の薬物動態の結果（中間報告）から、PAH 患者における日本人と外国人の間の薬物動態に大きな違いがないことが確認され、外国の臨床試験データの日本人への外挿の根拠（下記根拠の②）が補強された。

【海外臨床試験結果を日本人に外挿可能と判断した根拠】

① 本邦および欧米の PAH の医療環境の類似性

臨床分類・診断基準・機能分類と治療方法

肺高血圧症の臨床分類は、2003 年に開催された第 3 回肺高血圧症国際シンポジウムで提唱されたものが広く使われており、本邦においては 2006 年に公表された肺高血圧症治療ガイドライン^{参考文献 7)} および 2005 年に公表された呼吸器学会のガイドライン^{参考文献 24)} に、欧米においては 2004 年に公表された肺動脈性肺高血圧症の診断および治療ガイドライン^{参考文献 4, 6)} に反映され、日米欧で同じ臨床分類が使用されている。

PAH の診断基準に関しては、これらのガイドライン間で若干の違いはあるものの、安静時の平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上／超であり、左心疾患に伴う肺高血圧症を除外して診断するという基本的な考え方は同じである。

肺高血圧症の治療方針決定において、重要なもののひとつとされている重症度の判定については、1998 年 WHO 報告で付記された、症状に基づく New York Heart Association (NYHA) の機能分類に準じた基準（WHO 機能分類）が、現在では本邦、米国、欧州および台湾、香港等のアジアの国々においても広く使用されている。

また、PAH の治療手順については、上述のシンポジウム（2003 年）で推奨されたものが同様に

ガイドライン^{参考文献4,6,7,24)}に反映されており、本邦および欧米における基本的な治療方針／手順に違いはないと考えられる。従来からの抗凝固薬、在宅酸素療法、カルシウムチャンネル拮抗薬、利尿薬、ジゴキシン等の基礎治療薬に加えて、PAH 治療薬としてプロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬および PDE5 阻害薬の 3 つのいずれかに分類される薬剤が使用されている。

患者背景

PAH の発症において、共通した病因は、現段階では解明されていないが、PAH の特徴である肺血管抵抗上昇の要因として、血管収縮、肺血管壁のリモデリング等の肺血管障害がある。PAH 患者の肺血管の病理所見としては、肺小動脈の中膜の肥厚および内膜の高度な細胞性肥厚、肺動脈の内膜における線維性肥厚が見られ、最終的に叢状病変等の中膜の壊死破壊を伴う肺血管病変に移行する。これらの病理組織学的所見については、国内外で報告されており、共通した所見とされている^{参考文献25,26)}。

PAH は女性で好発すると言われている^{参考文献27)}。実際に、海外臨床試験の結果をみても、第Ⅲ相試験 (A1481140) では、75% (209/227 例) が女性であり、また、その試験に含まれていたアジア人集団では 79% (15/19 例) が女性であった。また、本邦での自主研究データのメタ・アナリシスでは、16 歳以上の PAH 患者で 85.5% が女性であった。

以上のことから、本邦および欧米の医療環境に大きな違いはないと考えられた。

② 日本人と外国人の間の薬物動態の類似性

健康成人における比較

日本人および外国人^{注)}健康成人にシルデナフィルを単回経口投与した後の本剤の薬物動態を記述的統計およびメタ・アナリシスにより比較検討した。

- (1) 記述的統計解析では、シルデナフィルが民族的要因の影響を受けやすいか否かを吸収（線形性、食事の影響）、分布（蛋白結合率）、代謝および排泄のデータを基に検討した結果、シルデナフィルは民族的要因の影響を受け難い薬剤であると考えられ、シルデナフィルの薬物動態は日本人と外国人で類似しているものと考えられた（バイアグラ[®]錠承認時資料概要、4. 薬物動態に及ぼす民族的要因に関する検討、223～237 頁）。
- (2) 国内および海外で行われた、試験デザインの類似した単回投与試験を対象にメタ・アナリシスを実施した。その結果、日本人における C_{max} および AUC_{0-t} は外国人と比較して有意に低値を示したものの、その差は約 20% であり、個々の被験者の薬物動態パラメータ値の分布はいずれの投与量においても両人種間でオーバーラップしていた（図 2）。

注) 特に断りがない限り、外国人は日本人以外、欧米人は日本人およびアジア人以外の外国人と定義した。

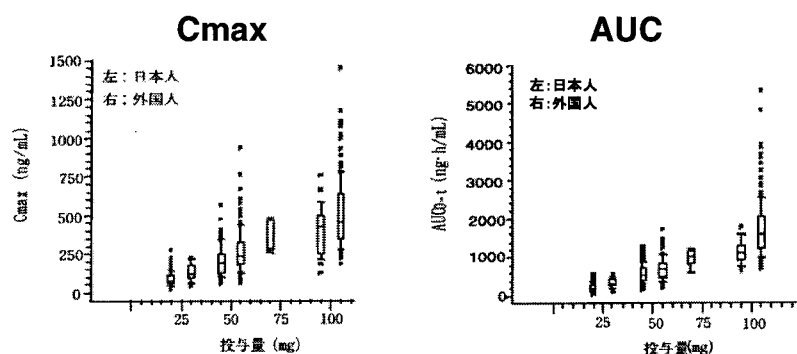


図 2 日本人および外国人におけるシルデナフィルの C_{max} および AUC_{0-t} の投与量ごとの分布
(バイアグラ[®]錠承認時資料概要より再掲)

75 mg投与時の外国人の試験結果はないため、図示されていない。

PAH 患者における比較

国内第Ⅲ相試験(A1481252)から得られた日本人 PAH 患者(6例)にシルデナフィルを 20 mg TID にて反復経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態の結果(中間報告)と海外第Ⅲ相試験(A1481140)において得られた外国人(欧米人およびアジア人) PAH 患者における薬物動態^{注)}との比較を行った。その結果、シルデナフィルの薬物動態にはいずれの人種においても比較的大きな個体間変動が認められ、日本人 PAH 患者におけるこれらの薬物動態パラメータの範囲は、 C_{max} の最大値がわずかに高値を示したことを除き、いずれの薬物動態パラメータの分布も外国人の範囲とオーバーラップしていた(図 3)。さらに、A1481140 試験のポピュレーション PK 解析の結果においても、人種は有意な共変量として検出されなかった。

よって、日本人 PAH 患者のシルデナフィルの血漿中濃度推移は外国 PAH 患者の血漿中濃度推移と大きな違いはない結果であると考えられた。

注) シルデナフィル 20, 40 および 80 mg TID にて反復経口投与した 206 名の外国人 PAH 患者から得られた 1116 ポイントの定常状態時の血漿中シルデナフィル濃度を用いて、ポピュレーション PK 解析を実施

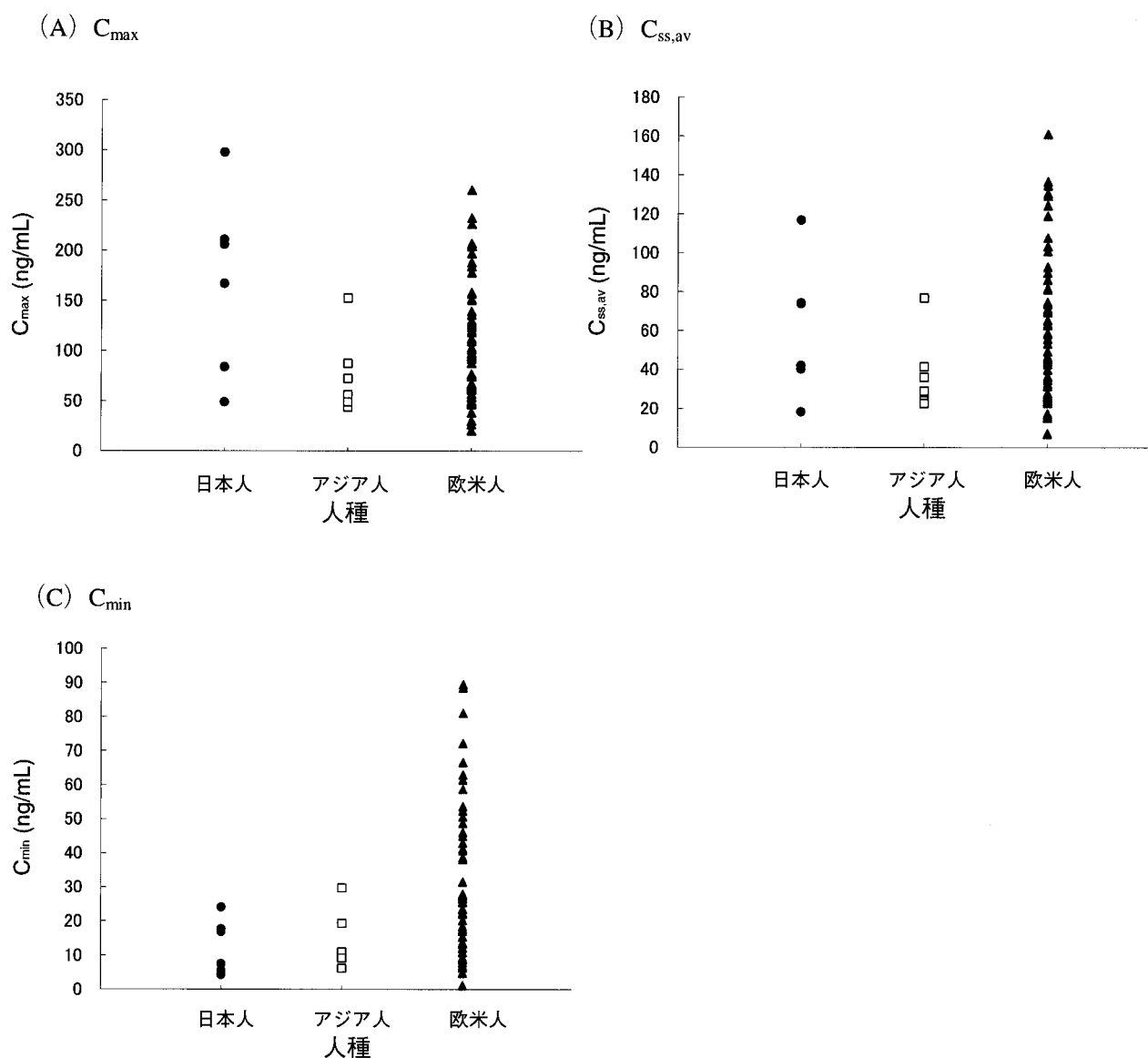


図 3 シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回反復投与したときの欧米人 (58 例), アジア人 (6 例) および日本人 (6 例) PAH 患者の定常状態におけるシルデナフィルの薬物動態パラメータの比較

$C_{ss,av}$: [各被験者の AUC_{0-8}] / [投与間隔 (8 時間)] より算出

C_{min} : 投与前値 (投与 0 時間値)

日本人: A1481252 試験から得られた実測値の薬物動態解析から得られたパラメータ

欧米人およびアジア人: A1481140 試験のポピュレーション PK 解析から推定した各被験者における血漿中濃度推移から求めたパラメータ

以上より, シルデナフィルの薬物動態は, 日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられた。

③ 作用機序および作用部位

シルデナフィルは, cGMP 分解酵素である PDE5 の活性を阻害し, 平滑筋弛緩作用を示す。PDE5 は, 陰莖海綿体, 血管平滑筋および血小板などに分布している。MED 治療薬としてのシルデナフ

イルは、陰茎海綿体に高濃度に存在するPDE5を選択的に阻害し、NOの作用を増強させ、陰茎海綿体平滑筋を弛緩させることにより効果を発現する。MED患者に対する作用において用量反応関係が日米欧の間で大きな差異があるとは考えられないことから（バイアグラ[®]錠承認時資料概要、2）日本と欧米の臨床試験を用いた、用量反応関係、有効性、及び安全性の比較、325～340頁）、日本人と欧米人でシルデナフィルはほぼ同様の陰茎海綿体平滑筋弛緩作用を有すると考えられる。

さらに、PDE5は肺の血管平滑筋にも豊富に存在することが明らかとなっており^{参考文献28)}、MEDと同様に本剤の選択的PDE5阻害作用は、肺血管のcGMPの分解を抑制し、NO/cGMP経路を介した肺血管の拡張を発現させる。

これらのことから、陰茎海綿体平滑筋と肺血管平滑筋と部位の違いはあるものの、同一の作用機序によって効果が発現することを考慮すると肺の血管平滑筋に対しても日本人と外国人で同様の効果を示すものと考えられる。

④ PAH患者を対象とした海外臨床試験成績

海外第Ⅲ相試験（A1481140）とその長期継続試験（A1481142）およびエポプロステノールとの併用試験（A1481141）の結果から、外国人において、シルデナフィルの有効性、安全性および忍容性が確認され、本剤の推奨用量・用法は20 mg 1日3回であることが確認された。

また、海外第Ⅲ相試験、長期継続試験、およびエポプロステノールとの併用投与の試験には、少数例のアジア人が組み入れられていたため、これらアジア人の部分集団での有効性を検討し、本剤の日本人PAH患者に対する有効性を評価するうえでの参考とした。

海外第Ⅲ相試験のアジア人部分集団（19/277例）での6分間歩行距離（中央値）は18 m～36 mの延長を示し、mPAP（中央値）では3.3～4.2 mmHgの低下、PVRI（中央値）では136.0～1001 dyne.s/cm⁵/m²の低下を認め、試験全体の結果と同様に、アジア人の部分集団においてもシルデナフィルの有効性が示された。また、長期継続試験には19例が組入れられ、アジア人部分集団では、6分間歩行距離の延長が認められ、シルデナフィル投与開始後36ヵ月以降においても、歩行距離の延長に減弱は認められなかった。エポプロステノールとの併用投与試験のアジア人部分集団（11/265例）のうちシルデナフィル投与群の5例では、mPAP（中央値）に変化は認められなかったが、6分間歩行距離（中央値）では、プラセボ群の56 mに対して75 mの延長が認められ、また、PVRI（中央値）では、プラセボ群では低下しなかったのに対して、シルデナフィル群では、630.0 dyne.s/cm⁵/m²の低下が認められた。

以上のとおり、アジア人のPAH患者に対してもシルデナフィルの有効性が認められた。

⑤ 本邦でのPAHに対するシルデナフィルの適応外使用のデータ

本邦においても、既に医療現場では欧米での承認取得以前より肺高血圧症患者に対してシルデナフィル（バイアグラ[®]）を適応外で使用しており、日本人における使用経験が蓄積されている。

20██年には、肺高血圧症を専門とする厚生労働省特定疾患調査研究「呼吸不全に関する調査研究班」の███の助言を受け、肺高血圧症に

対してシルデナフィルの使用経験がある 6 医療機関^{注)}の協力を得て、各施設における自主研究のデータを収集して、シルデナフィル適応外使用の自主研究結果のメタ・アナリシスを実施した(5.3.5.4.1 項 参照)。このメタ・アナリシスでは、シルデナフィルの適応外使用症例として 112 症例のデータを収集し、そのうち PAH 患者 100 例〔16 歳以上 76 例(うち女性 65 例)、16 歳未満 24 例(うち女性 14 例)]が含まれていた。自主研究のデータとはいえ 100 例の PAH 患者のデータを統合的に解析することにより、科学的に有意義な情報を得ることができると考えられた。

16 歳以上の PAH 患者におけるシルデナフィルの 1 日投与量は、比較的低用量から投与を開始している症例が多かったものの、有効性を期待して多くの症例で増量され、最終的には 60.5% (46/76 例)の症例で 50mg/日(分 1, 分 2 又は分 4)もしくは 75mg/日(分 3)の用量が投与されており、海外における推奨用法・用量である 20 mg 1 日 3 回投与と大きく違いはなかった。

16 歳以上の PAH 患者におけるシルデナフィルの有効性については、患者背景や投薬の状況が同一でないことから単純に比較することはできないが、外国臨床試験(A1481140 試験)と同様に運動耐容能、血行動態、肺高血圧症の症状に基づく WHO 機能分類等の有効性指標の評価において、一貫した効果が認められた。

安全性に関しては、16 歳以上の PAH 患者および PAH 以外の PH 患者合計 88 例において、海外臨床試験と比較して、よくみられた有害事象、重篤な有害事象および死亡に至った有害事象の発現傾向に大きな違いはなく、本剤の忍容性は概ね良好であった。

⑥ 既承認成分としてのシルデナフィル

本剤の有効成分であるシルデナフィルクエン酸塩は、既承認成分(販売名:バイアグラ)であり、MED 治療薬として既に一定の使用経験がある。MED の審査に際し、日本人と外国人の体内動態の比較、日本および欧米の臨床試験における用量反応関係・有効性・安全性の比較などが行われ、本剤は薬物動態(線形性、食事の影響、蛋白結合率、代謝および排泄)に及ぼす民族的要因の影響を受け難い薬剤であると考えられ(バイアグラ[®]錠承認時資料概要, 4. 薬物動態に及ぼす民族的要因に関する検討, 223~237 頁)、また、MED に対する効果、用量反応のパターン、有害事象の内訳、頻度および程度も日・米・欧で類似していることが確認された(バイアグラ[®]錠承認時資料概要, 2) 日本と欧米の臨床試験を用いた、用量反応関係、有効性、及び安全性の比較, 325~340 頁)。すなわち MED の承認申請の審査過程において有効性を評価する上でブリッジング可能であると考えられた(バイアグラ[®]錠審査報告書 ト.臨床試験の試験成績に関する資料 3) 総合評価, 14 頁) 薬剤である。

本剤(レバチオ錠)の対象患者は PAH であり MED とは異なるものの、健康成人および PAH 患者における薬物動態や MED における有害事象の傾向が日本人と外国人で類似していたことは、PAH を対象とした海外臨床試験をもって、本剤を日本人 PAH 患者に投与したときの薬剤プロファイルを推測することの妥当性を支持するものと考えられた。

注) 実施医療機関:



3) 本邦での承認申請における臨床データパッケージ

臨床データパッケージの概念図を図 4 に示した。

日本人を対象とした第 I 相試験としては 6 試験が実施され、また外国人を対象とした第 I 相試験としては、薬物相互作用試験を始めとして各種の臨床薬理試験が実施されている (表 4 および表 5)。これらを申請データパッケージに含めた。

PAH 患者を対象とした臨床試験としては、海外でこれまでに完了した 5 試験および中止した 2 試験を申請データパッケージに含めた (表 6)。また、国内第 III 相試験 (A1481252) から得られた薬物動態の中間解析結果を含めた (表 5)。

さらに、日本人での成績として、国内で実施したシルデナフィルの自主研究結果のメタ・アナリシスの成績を加え、日本人 PAH 患者にシルデナフィルを投与した時の有効性、安全性および忍容性を評価する上での参考とした。さらに、海外で実施された第 III 相試験 (A1481140 試験) とその長期継続試験 (A1481142 試験)、ならびにエポプロステノールとの併用投与の試験 (A1481141 試験) には、アジア人が少数例ではあるが含まれていたことから、これらの患者集団での有効性および安全性をまとめて、日本人に対するシルデナフィルの有効性、安全性を評価する上での参考とした。

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

また、参考資料として、MED 承認申請時の承認申請書添付資料概要を添付する。

以上のことから、外国臨床試験成績を基本とした臨床データパッケージを用いて、本剤の承認申請を行った。

なお、本剤の対象患者数が 5 万人未満であること、医療上の必要性が特に高いこと等を考慮し、20 年 月 日に希少疾病用医薬品指定申請を行い、2007 年 2 月 27 日に希少疾病用医薬品に指定された。

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

⇄ 薬物動態の類似性 ⇄

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

図 4 肺動脈性肺高血圧症を適応症とするシルデナフィルの申請データパッケージ

表 4 シルデナフィルの臨床薬理試験の一覧 (バイアグラ®錠承認時資料概要に用いられた試験)

試験項目		被験者	被験物質	投与経路	投与量	資料番号* (試験番号)
吸 収	単回投与	日本人健康成人	シルデナフィル	経口	10, 25, 50, 75, 100, 150 mg	ト-1 (JP-5-501)
					25, 50, 100, 150 mg	ト-6 (JP-7-502)
	反復投与	日本人健康成人	シルデナフィル	経口	50, 100 mg 1 日 1 回 7 日間	ト-3 (JP-5-503)
	食事の影響	日本人健康成人	シルデナフィル	経口	50 mg	ト-2 (JP-5-502)
	胃内 pH の影響	—	シルデナフィル	In vitro	—	ロ-1, ロ-3, ロ-5
	バイオアベイラビリティ	外国人健康成人	シルデナフィル	経口, 静脈内	50 mg	ヘ-22 (148-208)
分 布	分布容積	外国人健康成人	シルデナフィル	静脈内	50 mg	ヘ-22 (148-208)
	血漿蛋白結合率	日本人, 外国人健康成人	シルデナフィル	経口	100 mg	ト-6 (JP-7-502), ヘ-44 (148-235), ヘ-48
	精液への移行	外国人健康成人	シルデナフィル	経口	100 mg	ヘ-23 (148-229)
代 謝	血漿中, 尿中および糞中代謝物	外国人健康成人	¹⁴ C-シルデナフィル	経口 静脈内	50 mg 25 mg	ヘ-24, ヘ-25 (148-215)
排 泄	尿中および糞中排泄	日本人健康成人	シルデナフィル	経口	10, 25, 50, 75, 100, 150 mg	ト-1 (JP-5-501)
	単回投与	外国人健康成人	¹⁴ C-シルデナフィル	経口 静脈内	50 mg 25 mg	ヘ-25 (148-215), ヘ-26
	反復投与	日本人健康成人	シルデナフィル	経口	50, 100 mg 1 日 1 回 7 日間	ト-3 (JP-5-503)
高齢者における体内動態	外国人健康高齢者, 健康若年者	シルデナフィル	経口	50 mg	ヘ-27 (148-001)	
腎機能障害患者における体内動態	外国人腎機能障害患者, 健康成人	シルデナフィル	経口	50 mg	ヘ-28 (148-214)	
肝機能障害患者における体内動態	外国人肝機能障害患者, 健康成人	シルデナフィル	経口	50 mg	ヘ-29 (148-221)	
薬物間相互作用試験	狭心症治療薬	外国人健康成人	ニトログリセリン	静脈内 舌下	2.5~40 µg/min** 500 µg	ヘ-30 (148-209)
			シルデナフィル	経口	25 mg 1 日 3 回 4 日間 +25 mg 1 回 (5 日目)	
			外国人狭心症患者	ニトログリセリン シルデナフィル	舌下 経口	
			硝酸イソソルビド	経口	20 mg 1 日 2 回 5~10 日間反復	ヘ-32 (148-230)
			シルデナフィル	経口	50 mg	
			アムロジピン	経口	5, 10 mg	ヘ-33 (148-225)
	血圧降下剤	外国人高血圧患者	シルデナフィル	経口	100 mg	
	消化性潰瘍剤	外国人健康成人	シメチジン	経口	800 mg 1 日 1 回 4 日間反復	ヘ-34 (148-002)
			シルデナフィル	経口	50 mg	
	抗生物質	外国人健康成人	エリスロマイシン	経口	500 mg 1 日 2 回 5 日間反復	ヘ-35 (148-234)
			シルデナフィル	経口	100 mg	
	アルコール	外国人健康成人	アルコール	経口	0.5 g/kg	ヘ-36 (148-217)
			シルデナフィル	経口	50 mg	
	糖尿病用剤	外国人健康成人	トルブタミド	経口	250 mg	ヘ-37 (148-218)
			シルデナフィル	経口	50 mg	
	血液凝固阻止剤	外国人健康成人	ワルファリン	経口	40 mg	ヘ-38 (148-219)
シルデナフィル			経口	50 mg 1 日 1 回 6 日間反復 (2 日目は 50 mg 2 回)		
抗血小板剤	外国人健康成人	アスピリン	経口	150 mg 1 日 1 回 6 日間反復	ヘ-39 (148-216)	
		シルデナフィル	経口	50 mg (4 日目と 7 日目)		
制酸剤	外国人健康成人	B***®	経口	30 mL	ヘ-40 (148-003)	
		シルデナフィル	経口	50 mg		

一：該当なし，*：バイアグラ®錠承認時資料概要における資料番号，**：0.5 mg/mL 溶液を注入速度 2.5 µg/min から開始して 5 分間隔で倍増する方法で静脈内投与（最大注入速度は 40 µg/min）

***：新薬承認情報提供時に置き換えた。（B：有効成分 乾燥水酸化アルミニウムゲル及び水酸化マグネシウムの製剤）

表 4 シルデナフィルの臨床薬理試験の一覧（バイアグラ[®]錠承認時資料概要に用いられた試験）
（つづき）

試験項目	被験者	被験物質	投与経路	投与量	資料番号* (試験番号)	
ポピュレーション PK 解析		シルデナフィル	—	—	へ-41	
薬物動態に及ぼす民族的要因	記述的統計による比較	日本人, 外国人健康成人	シルデナフィル	経口	10, 25, 50, 75, 100, 150, 200 mg	ト-1 (JP-5-501), ト-2 (JP-5-502), ト-4 (JP-6-501), ト-5 (JP-7-503), ト-6 (JP-7-502), へ-22 (148-208), へ-24, へ-25 (148-215), へ-27 (148-001), へ-42 (148-220), へ-43 (148-226), へ-44 (148-235), へ-45 (148-228), へ-46 (148-227), へ-47 (148-202), へ-48
	メタ・アナリシスによる比較	日本人, 外国人健康成人	シルデナフィル	経口	25, 50, 75, 100, 150, 200 mg	へ-22 (148-208), へ-24, へ-25 (148-215), へ-27 (148-001), へ-42 (148-220), へ-43 (148-226), へ-44 (148-235), へ-45 (148-228), へ-46 (148-227), へ-47 (148-202), へ-48
	民族的要因	—	—	—	—	へ-48
同等性試験	製剤間の生物学的同等性	日本人健康成人	シルデナフィル	経口	25 mg	ト-4 (JP-6-501)
	用量間の生物学的同等性	日本人健康成人	シルデナフィル	経口	50 mg	ト-5 (JP-7-503)
	製剤間の同等性	—	シルデナフィル	In vitro	25, 50 mg	ロ-5

—：該当なし，*：バイアグラ[®]錠承認時資料概要における資料番号

表 5 シルデナフィルの臨床薬理試験の一覧（本申請に使用する試験）

試験項目	被験者	被験物質	投与経路	投与量	試験番号	
第Ⅰ相試験	単回投与	外国人健康成人	シルデナフィル	経口	25, 50, 75 mg 25, 50, 75 mg 1日3回	148-207
	反復投与	外国人健康成人	シルデナフィル +ニトログリセリン	経口 静脈内	20, 40 mg 1日3回 10, 20 mg 1日6回 ニトログリセリン：1.25～20 µg/min*	148-211
第Ⅲ相試験	患者における薬物動態	日本人 PAH 患者	シルデナフィル	経口	20 mg 1日3回	A1481252 (中間報告)
	ポピュレーション PK 解析	外国人 PAH 患者 (含アジア人)	シルデナフィル	経口	20, 40, 80mg 1日3回	A1481140
薬物間相互作用試験	HIV 感染症薬	外国人健康成人	サキナビル	経口	1200 mg	148-239
		外国人健康成人	シルデナフィル	経口	100 mg	
	肺高血圧治療薬	外国人健康成人	リトナビル	経口	300, 400, 500 mg 1日2回	148-240
		外国人健康成人	シルデナフィル	経口	100 mg	
	抗生物質	外国人健康成人	ボセンタン	経口	125 mg 1日2回	A1481149
			シルデナフィル	経口	20, 80 mg 1日3回	
高脂血漿用剤	外国人健康成人	アジスロマイシン	経口	500 mg	148-238	
		シルデナフィル	経口	100 mg		
高脂血漿用剤	外国人健康成人	アトルバスタチン	経口	10 mg	258-002	
		シルデナフィル	経口	100 mg		

表 5 シルデナフィルの臨床薬理試験の一覧（本申請に使用する試験）（つづき）

試験項目	被験者	被験物質	投与経路	投与量	試験番号	
薬物間相互作用試験	経口避妊薬	エチニルエストラジオール/レボノルゲステレル	経口	エチニルエストラジオール: 30 µg レボノルゲステレル: 150 µg	148-236	
		シルデナフィル	経口	50 mg		
	血圧降下剤	外国人良性前立腺肥大症患者	ドキサゾシン	経口	4, 8 mg	148-242
			シルデナフィル	経口	25, 100 mg	
			ドキサゾシン	経口	4, 8 mg	A1481068
			シルデナフィル	経口	50 mg	
			ドキサゾシン	経口	4, 8 mg	A1481163
			シルデナフィル	経口	50, 100 mg	
	抗血小板剤	外国人健康成人	アスピリン	経口	100 mg	148-222
			硝酸イソソルビド	経口	20 mg	
			シルデナフィル	経口	100 mg	
	血液凝固阻止剤	外国人健康成人	Phenprocoumon	経口	3 mg	A1481053
			シルデナフィル	経口	100 mg	
			Acenocoumarol	経口	4 mg	A1481054
シルデナフィル			経口	100 mg		

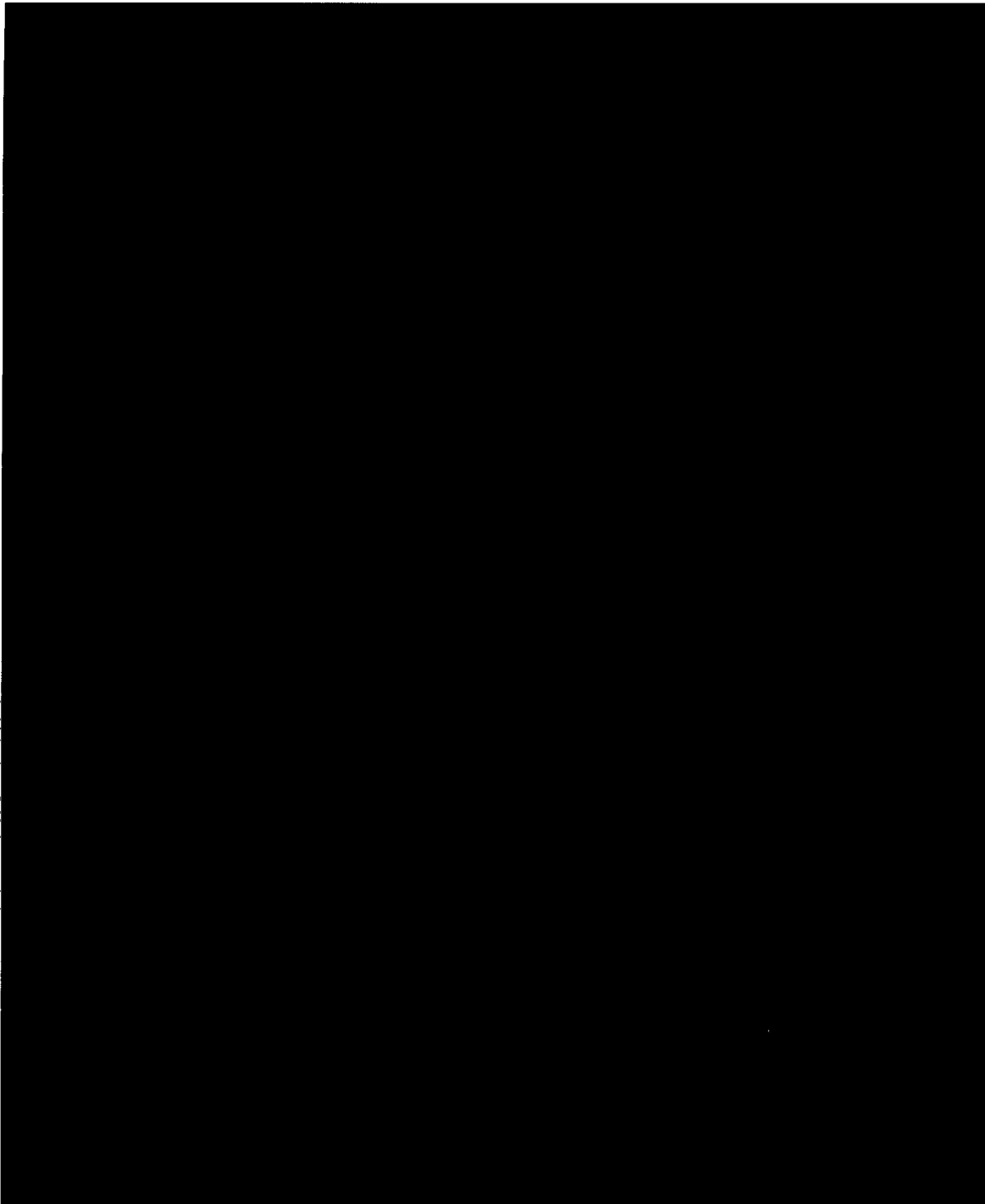
* : 0.5 mg/mL 溶液を注入速度 1.25 µg/min から開始して 5 分間隔で倍増する方法で静脈内投与（最大注入速度は 20 µg/min）

表 6 シルデナフィルの臨床試験の一覧（本申請に使用する試験）

地域	試験の種類（投与方法）	試験番号	症例数	進捗	主要・副次		評価・参考
					有効性	安全性	
海外	前期第Ⅱ相試験（静注）	A1481024	88	完了	主要	副次	評価
	第Ⅲ相試験（経口）	A1481140	278	完了	主要	主要	評価
	A1481140 試験の長期継続試験（経口）	A1481142	259	完了	主要	主要	評価
	エポプロステノールとの併用投与（経口）	A1481141	267	完了	主要	主要	評価
	高血圧症患者の試験（経口）	A1481165	199	完了	—	副次	参考
	心病変の修復術後の肺高血圧症の小児（静注）	A1481134	18	中止	—	副次	参考
	新生児の試験（静注）	A1481157	36	中止	—	副次	参考
国内	自主研究データのメタ・アナリシス（経口）	A1481249	112	完了	主要	主要	参考

図 5 開発の経緯図

項目	試験内容
外国	製剤
外国	効力を裏付ける試験
外国	第 I 相試験
外国	148-207 : 単回・反復投与試験
外国	148-211 : 反復投与試験
外国	148-222 : 薬物間相互作用試験(7x24h)
外国	148-236 : 薬物間相互作用試験(経口避妊薬)
外国	148-238 : 薬物間相互作用試験(7日 スマイシ)
外国	148-239 : 薬物間相互作用試験(キヒル)
外国	148-240 : 薬物間相互作用試験(トビル)
外国	258-002 : 薬物間相互作用試験(7日 スマイシ)
外国	148-242 : 薬物間相互作用試験(トビル)
外国	A1481068 : 薬物間相互作用試験(トビル)
外国	A1481163 : 薬物間相互作用試験(トビル)
外国	A1481053 : 薬物間相互作用試験(phenprocoumon)
外国	A1481054 : 薬物間相互作用試験(acenocoumarol)
外国	A1481149 : 薬物間相互作用試験(セケン)
外国	A1481024 : 前相試験
外国	第 II 相試験
外国	第 III 相試験
外国	第 III 相試験(用量反応)
外国	第 III 相試験(対照比較)
外国	A1481141 : 第 III 相試験(併用)
外国	A1481142 : 長期投与試験
外国	A1481140 の継続試験
日本	A1481252 : 非盲検試験



参考文献

- 1) 肺高血圧症治療ガイドライン. Jpn Circ J 2001; 65 (Suppl V): 1077-1118.
- 2) Gilbert E. D'Alonzo, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1991; 115: 343-349.
- 3) Simonneau. G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. JACC 2004; 43 (12) Suppl S: 5S-12S.
- 4) Badesch DB et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Chest 2004; 126: 35S-62S.
- 5) 国枝武義. 鑑別診断上, 念頭に置くべき特殊な肺高血圧症. Heart View 2004; 8 (8): 770-777.
- 6) Galie N et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25: 2243-2278.
- 7) 肺高血圧症治療ガイドライン (2006年改訂版; 2005年度合同研究班報告).
<http://www.j-circ.or.jp/guideline/>
- 8) Humbert M, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension. New Engl J Med. 2004; 351(14): 1425-36.
- 9) 厚生労働省統計資料 平成16年度特定疾患医療受給者証交付件数.
http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1.htm
- 10) 東條毅. 膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査. 厚生省特定疾患, 皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会 平成10年度研究報告書: 3-6.
- 11) 半田俊之介. 先天性および後天性心疾患に合併する肺高血圧症. 日本臨床 2001; 59(6): 1175-1180.
- 12) 小児慢性特定疾患治療研究事業の今後のあり方と実施に関する検討会 (第4回議事録).
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/0112/txt/s1205-1.txt>
- 13) 勝田悌実 他. 門脈肺高血圧. 日本臨床 2001; 59(6): 1186-1192.
- 14) 患者調査 (平成11年), 閲覧第6表 (その1) 推計患者数, 性・年齢階級×傷病小分類×施設の種類・入院-外来の種類別 (総数) Page 4.
http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/150/1999/toukeihyou/0003543/t0056359/et6_004.html
- 15) 永井英明. HIV感染症に合併する肺高血圧症. 日本臨床 2001; 59(6): 1193-1196.
- 16) 厚生労働省エイズ動向委員会報告 (2005年10月).
http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/0510/hyo_02.pdf
- 17) 山口信行. 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN). 日本臨床 2001; 59(6): 1203-1209.
- 18) 添付文書 静注用フローラン 0.5 mg, 1.5 mg (注射用エポプロステノールナトリウム)
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340278_2190413F1028_W_09.pdf
- 19) 岡野嘉明. PPHの治療ガイドラインに則った内科的集学治療. Heart View 2004; 8 (8): 785-790.
- 20) 添付文書 トラクリア錠 62.5 mg (ボセンタン水和物錠)
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/100888_2190026F1022_1_04.pdf
- 21) 添付文書 ドルナー錠 20µg (ベラプロストナトリウム錠)
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/480220_3399005F1021_1_09.pdf
- 22) Barst RJ, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 41:

- 2119-2125.
- 23) 佐久間聖仁. 肺高血圧症に対する内科的治療（ベラプロスト，シルデナフィル，一酸化窒素）
Heart View, 2006; 10 (8): 916-919.
 - 24) 呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン, 日呼吸会誌 2006, 44 (1); 61-89
 - 25) Pietra GG et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J Am Coll
Cardiol 2004, 43 ; 25S-32S.
 - 26) 八巻重雄. 臨床家のための肺血管病変肺生検診断, メディカルレビュー社（大阪）2000年；
44-50.
 - 27) Humbert M et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med 2001; 22:
459-475
 - 28) Rabe, K.F. et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective
PDE inhibitors. Am. J. Physiol 1994; 266 (Lung Cell. Mol. Physiol. 10): L536-543.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

肺動脈性肺高血圧症に対するシルデナフィルの主な外国における承認状況は表 1 のとおりである。2007 年 10 月 5 日現在、米国を含む 18 カ国および EU 諸国 [加盟国 27 カ国 (2007 年現在)] において承認されている。米国および EU においては、2004 年 12 月に承認申請が行われた。米国では 2005 年 6 月 3 日に承認され、EU では中央審査方式によって審査され 2005 年 10 月 28 日に承認された。

表 1 主な外国における承認状況 (2007 年 10 月 5 日調査)

国名	販売名	承認日	効能・効果	用法・用量
米国	Revatio	2005 年 6 月 3 日	肺動脈性肺高血圧症 (WHO Group I ^{注)})	20 mg TID
EU	Revatio	2005 年 10 月 28 日	肺動脈性肺高血圧症 (WHO functional class III)	20 mg TID
アイスランド	Revatio	2005 年 10 月 28 日	肺動脈性肺高血圧症 (WHO functional class III)	20 mg TID
ノルウェー	Revatio	2005 年 10 月 28 日	肺動脈性肺高血圧症 (WHO functional class III)	20 mg TID
香港	Revatio	2006 年 3 月 20 日	肺動脈性肺高血圧症 (WHO functional class III)	20 mg TID
カナダ	Revatio	2006 年 5 月 26 日	原発性肺高血圧症 結合組織疾患に伴う肺高血圧症 (WHO functional class II, III)	20 mg TID
オーストラリア	Revatio	2006 年 8 月 15 日	肺動脈性肺高血圧症 (WHO functional class II, III)	20 mg TID
スイス	Revatio	2006 年 11 月 9 日	原発性肺高血圧症 結合組織疾患に伴う肺高血圧症 (WHO functional class III)	20 mg TID
台湾	Revatio	2007 年 3 月 6 日	肺動脈性肺高血圧症 (WHO Group I ^{注)})	20 mg TID
シンガポール	Revatio	2007 年 3 月 30 日	肺動脈性肺高血圧症 (WHO functional class III)	20 mg TID
韓国	Revatio	2007 年 4 月 30 日	肺動脈性肺高血圧症 (WHO functional class II, III)	20 mg TID

注) WHO Group I は、WHO functional class I～IV の肺動脈性肺高血圧症を含む。

米国、欧州の添付文書より、効能・効果および用法・用量を抜粋し、表 2 に示した。

表 2 米国、欧州における効能・効果および用法・用量

国名	米国	欧州
効能・効果	<p>REVATIO は、運動能力の改善を目的として肺動脈性肺高血圧症 (WHO Group I) の治療に適応される。ボセentan療法を実施中の患者における REVATIO の有効性は評価していない。</p>	<p>運動能力の改善を目的とした、肺動脈性肺高血圧症患者 (WHO機能分類クラスIII) の治療。原発性肺高血圧および結合組織疾患に伴う肺高血圧症において有効性が示されている。</p>
用法・用量	<p>REVATIO の推奨用量は、20 mg 1 日 3 回投与である。REVATIO 錠は、約 4～6 時間の間隔を空けて、食後または空腹時に服用すること。臨床試験では、これを超える用量による有効性の増大は認められなかったため、20 mg 1 日 3 回を超える用量の投与は推奨しない。20 mg 1 日 3 回を下回る用量の投与は検討されていないため、20 mg 1 日 3 回を下回る用量が有効であるかどうかは不明である。</p> <p>一般に、高齢患者は肝・腎・心機能の低下頻度、合併症の発現頻度および他の薬物療法の使用頻度が若年患者よりも高いため、用量を慎重に選択する必要がある (「臨床薬理」参照)。</p> <p>腎機能障害 [重度の腎機能障害 ($CL_{CR} < 30$ mL/分) を含む] および肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス A および B) を有する患者で用量を調節する必要はない。</p> <p>REVATIO をエリスロマイシンまたはサキナビルと併用投与する際に用量を調節する必要はない。</p> <p>REVATIO を CYP3A4 誘導薬 (ボセentan およびバルビツール酸誘導体、カルバマゼピン、フェニトイン、エファピレレンツ、ネビラピン、リファンピリン、リファブチンなどのより強力な誘導薬を含む) と併用</p>	<p>Revatioは経口製剤である。</p> <p>治療の開始およびモニタリングは、肺動脈性肺高血圧症の治療経験を有する医師のみが行うべきである。Revatio投与にもかかわらず臨床症状が悪化した場合には、別の治療法を検討すべきである。</p> <p><u>成人 (18歳以上) への投与:</u></p> <p>推奨用量は20 mg 1日3回投与である。食後または空腹時に約6～8時間間隔で投与する。</p> <p><u>高齢者 (65歳以上) への投与:</u></p> <p>高齢患者において用量を調節する必要はない。高齢患者では、6分間歩行距離により測定された臨床効果が低下する可能性がある。</p> <p><u>腎機能障害患者への投与:</u></p> <p>重度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス < 30 ml/分) も含めて、腎機能障害患者における初期の用量調節は不要である。療法に対する忍容性が不良であった場合のみ、リスク・ベネフィットを慎重に評価した後に、20 mg 1日2回への減量を考慮すべきである。</p> <p><u>肝機能障害患者への投与:</u></p> <p>肝機能障害患者 (Child-Pugh分類クラスAおよびB) では、初期の用量調節は不要である。療法に対する忍容性が不良であった場合のみ、リスク・ベネフィットを慎重に評価した後に、20 mg 1日2回への減量を考慮すべきである。</p>

国名	米国	欧州
	<p>すると、いずれかまたは両方の薬剤の血漿中濃度が変化することがあるため、用量調節を要する場合がある（「使用上の注意：薬物相互作用」参照）。</p> <p>強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビルなど）を REVATIO と併用するとシルデナフィルの血漿中濃度が大きく上昇するため、これらの併用は避けたほうがよい（「警告」および「使用上の注意：薬物相互作用」参照）。</p> <p>シルデナフィルは、硝酸薬の降圧作用を増強することが知られているため、剤形は問わず一酸化窒素供与薬または硝酸薬を使用している患者への本剤の投与は禁忌である。</p>	<p>重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスC）においては、Revatio は禁忌である（4.3項参照）。</p> <p><u>小児および青年期患者（18歳未満）への投与：</u></p> <p>小児および青年期患者における安全性および有効性については、大規模対照臨床試験による検討されていない。したがって、このような患者に対してはシルデナフィルを使用すべきではない。</p> <p><u>治療の中断：</u></p> <p>データは少ないが、Revatioの急激な中断により、肺動脈性肺高血圧症の反跳性増悪は起こらないことが示唆されている。しかし、中断した際に突然臨床症状が悪化する可能性を回避するため、段階的な減量を考慮に入れるべきである。中断期間中には、モニタリングを強化するべきである。</p> <p><u>他剤を使用中の患者への投与：</u></p> <p>シルデナフィルとエポプロステノール静脈内投与との併用に関する評価は行われている（4.8項および5.1項参照）。</p> <p>シルデナフィルを他の肺動脈性肺高血圧症治療薬（ボセンタン、イロprostなど）と併用した場合の有効性および安全性については、対照臨床試験での検討は行われていない。したがって、併用時は注意すること。</p> <p>Revatioを他のPDE5阻害薬と併用した場合の安全性および有効性は、肺動脈性肺高血圧症患者では検討されていない。</p>

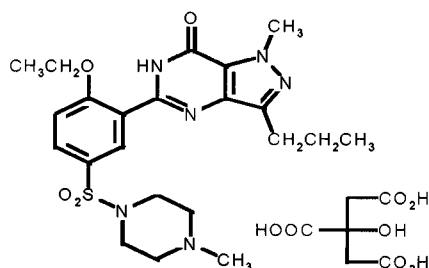
REVATIO[®]

(sildenafil citrate) Tablets

DESCRIPTION

REVATIO[®], an oral therapy for pulmonary arterial hypertension, is the citrate salt of sildenafil, a selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type-5 (PDE5). Sildenafil is also marketed as VIAGRA[®] for male erectile dysfunction.

Sildenafil citrate is designated chemically as 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 citrate and has the following structural formula:



Sildenafil citrate is a white to off-white crystalline powder with a solubility of 3.5 mg/mL in water and a molecular weight of 666.7. REVATIO (sildenafil citrate) is formulated as white, film-coated round tablets equivalent to 20 mg of sildenafil for oral administration. In addition to the active ingredient, sildenafil citrate, each tablet contains the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, anhydrous dibasic calcium phosphate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide, lactose monohydrate, and triacetin.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Sildenafil is an inhibitor of cGMP specific phosphodiesterase type-5 (PDE5) in the smooth muscle of the pulmonary vasculature, where PDE5 is responsible for degradation of cGMP. Sildenafil, therefore, increases cGMP within pulmonary vascular smooth muscle cells resulting in relaxation. In patients with pulmonary hypertension, this can lead to vasodilation of the pulmonary vascular bed and, to a lesser degree, vasodilation in the systemic circulation.

Studies *in vitro* have shown that sildenafil is selective for PDE5. Its effect is more potent on PDE5 than on other known phosphodiesterases (10-fold for PDE6, >80-fold for PDE1, >700-fold for PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10, and PDE11). The approximately 4,000-fold selectivity for PDE5 versus PDE3 is important because PDE3 is involved in control of cardiac contractility. Sildenafil is only about 10-fold as potent for PDE5 compared to PDE6,

an enzyme found in the retina and involved in the phototransduction pathway of the retina. This lower selectivity is thought to be the basis for abnormalities related to color vision observed with higher doses or plasma levels (see **Pharmacodynamics**).

In addition to pulmonary vascular smooth muscle and the corpus cavernosum, PDE5 is also found in other tissues including vascular and visceral smooth muscle and in platelets. The inhibition of PDE5 in these tissues by sildenafil may be the basis for the enhanced platelet anti-aggregatory activity of nitric oxide observed *in vitro*, and the mild peripheral arterial-venous dilatation *in vivo*.

Pharmacokinetics and Metabolism

Absorption and Distribution: REVATIO is rapidly absorbed after oral administration, with absolute bioavailability of about 40%. Maximum observed plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. When REVATIO is taken with a high-fat meal, the rate of absorption is reduced, with a mean delay in T_{max} of 60 minutes and a mean reduction in C_{max} of 29%. The mean steady state volume of distribution (V_{ss}) for sildenafil is 105 L, indicating distribution into the tissues. Sildenafil and its major circulating N-desmethyl metabolite are both approximately 96% bound to plasma proteins. Protein binding is independent of total drug concentrations.

Metabolism and Excretion: Sildenafil is cleared predominantly by the CYP3A4 (major route) and cytochrome P450 2C9 (CYP2C9, minor route) hepatic microsomal isoenzymes. The major circulating metabolite results from N-desmethylation of sildenafil, and is, itself, further metabolized. This metabolite has a phosphodiesterase selectivity profile similar to sildenafil and an *in vitro* potency for PDE5 approximately 50% of the parent drug. In healthy volunteers, plasma concentrations of this metabolite are approximately 40% of those seen for sildenafil, so that the metabolite accounts for about 20% of sildenafil's pharmacologic effects. In patients with pulmonary arterial hypertension, however, the ratio of the metabolite to sildenafil is higher. Both sildenafil and the active metabolite have terminal half-lives of about 4 hours. The concomitant use of potent cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitors (e.g., ritonavir, ketoconazole, itraconazole) as well as the nonspecific CYP inhibitor, cimetidine, is associated with increased plasma levels of sildenafil (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION and PRECAUTIONS/Drug Interactions**).

After either oral or intravenous administration, sildenafil is excreted as metabolites predominantly in the feces (approximately 80% of the administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 13% of the administered oral dose).

Pharmacokinetics in Special Populations

Geriatrics: Healthy elderly volunteers (65 years or over) had a reduced clearance of sildenafil, with free plasma concentrations approximately 40% greater than those seen in healthy younger volunteers (18-45 years).

Renal Insufficiency: In volunteers with mild (CL_{cr} =50-80 mL/min) and moderate (CL_{cr} =30-49 mL/min) renal impairment, the pharmacokinetics of a single oral dose of sildenafil (50 mg) was not altered. In volunteers with severe (CL_{cr} <30 mL/min) renal impairment, sildenafil clearance was reduced, resulting in approximately doubling of AUC and C_{max} compared to age-matched volunteers with no renal impairment.

Hepatic Insufficiency: In volunteers with hepatic cirrhosis (Child-Pugh class A and B), sildenafil clearance was reduced, resulting in increases in AUC (84%) and C_{max} (47%) compared to age-matched volunteers with no hepatic impairment. Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) have not been studied.

Population pharmacokinetics

Age, gender, race, and renal and hepatic function were included as factors assessed in the population pharmacokinetic model to evaluate sildenafil pharmacokinetics in pulmonary arterial hypertension patients. The data set available for the population pharmacokinetic evaluation contained a wide range of demographic data and laboratory parameters associated with hepatic and renal function. None of these factors had a statistically significant impact on sildenafil pharmacokinetics in patients with pulmonary hypertension.

In patients with pulmonary hypertension, the average steady-state concentrations were 20-50% higher when compared to those of healthy volunteers. There was also a doubling of C_{min} levels compared to healthy volunteers. Both findings suggest a lower clearance and/or a higher oral bioavailability of sildenafil in patients with pulmonary hypertension compared to healthy volunteers.

Pharmacodynamics

Effects of REVATIO on Blood Pressure: Single oral doses of sildenafil (100 mg) administered to healthy volunteers produced decreases in supine blood pressure (mean maximum decrease in systolic/diastolic blood pressure of 8.4/5.5 mmHg). The decrease in blood pressure was most notable approximately 1-2 hours after dosing, and was not different from placebo at 8 hours. Similar effects on blood pressure were noted with 25 mg, 50 mg and 100 mg doses of sildenafil, therefore the effects are not related to dose or plasma levels within this dosage range. Larger effects were recorded among patients receiving concomitant nitrates (see **CONTRAINDICATIONS**).

Single oral doses of sildenafil up to 100 mg in healthy volunteers produced no clinically relevant effects on ECG. After chronic dosing of 80 mg t.i.d. to patients with pulmonary arterial hypertension, no clinically relevant effects on ECG were reported.

After chronic dosing of 80 mg t.i.d. sildenafil to healthy volunteers, the largest mean change from baseline in supine systolic and supine diastolic blood pressures was a decrease of 9.0 mmHg and 8.4 mmHg, respectively.

After chronic dosing of 80 mg t.i.d. sildenafil to patients with systemic hypertension, the mean change from baseline in systolic and diastolic blood pressures was a decrease of 9.4 mmHg and 9.1 mmHg, respectively.

After chronic dosing of 80 mg t.i.d. sildenafil to patients with pulmonary arterial hypertension, lesser reductions than above in systolic and diastolic blood pressures were observed (a decrease in both of 2 mmHg).

Effects of REVATIO on Vision: At single oral doses of 100 mg and 200 mg, transient dose-related impairment of color discrimination (blue/green) was detected using the Farnsworth-Munsell 100-hue test, with peak effects near the time of peak plasma levels. This finding is consistent with the inhibition of PDE6, which is involved in phototransduction in the retina. An

evaluation of visual function at doses up to 200 mg revealed no effects of REVATIO on visual acuity, intraocular pressure, or pupillometry.

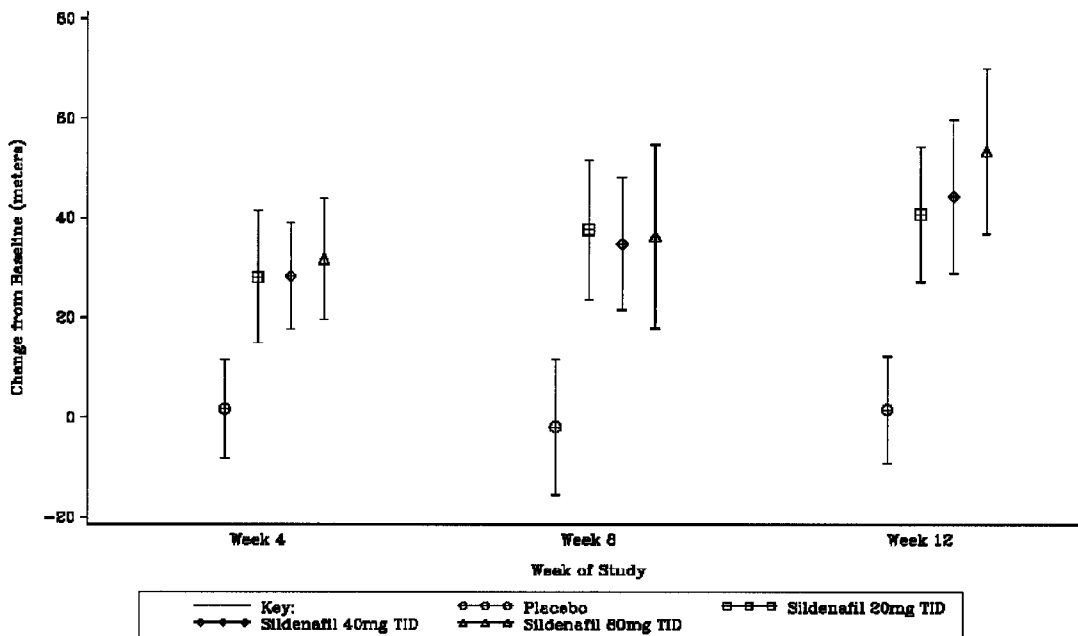
Clinical Studies

A randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 277 patients with pulmonary arterial hypertension (PAH, defined as a mean pulmonary artery pressure of ≥ 25 mmHg at rest with a pulmonary capillary wedge pressure < 15 mmHg). Patients were predominantly functional classes II-III. Allowed background therapy included a combination of anticoagulation, digoxin, calcium channel blockers, diuretics or oxygen. The use of prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists, and arginine supplementation were not permitted. Subjects who had failed to respond to bosentan were also excluded. Patients with left ventricular ejection fraction $< 45\%$ or left ventricular shortening fraction < 0.2 also were not studied.

Patients were randomized to receive placebo (n=70) or REVATIO 20 mg (n=69), 40 mg (n=67) or 80 mg (n=71) t.i.d. for a period of 12 weeks. They had either primary pulmonary hypertension (63%), PAH associated with connective tissue disease (30%), or PAH following surgical repair of left-to-right congenital heart lesions (7%). The study population consisted of 25% men and 75% women with a mean age of 49 years (range: 18-81 years) and baseline 6-minute walk test distance between 100 and 450 meters.

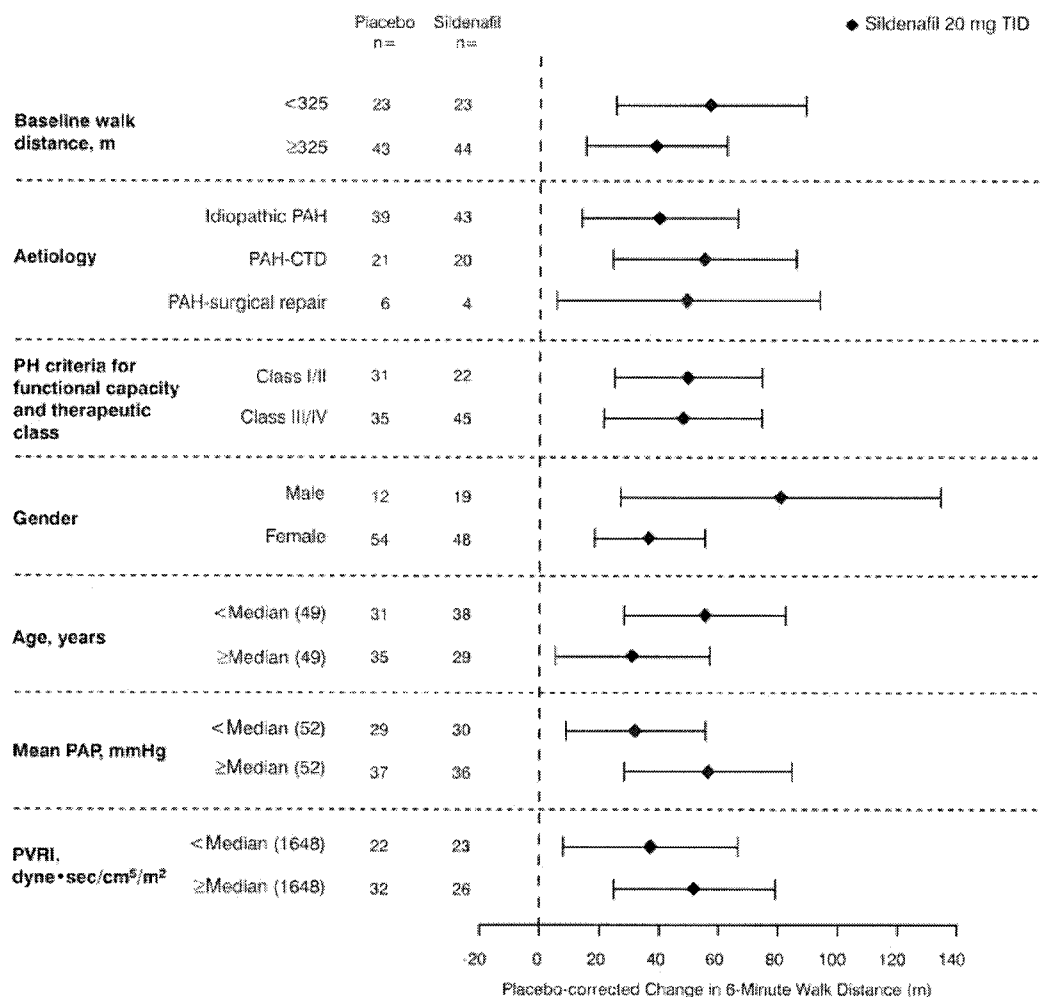
The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 12 in 6-minute walk distance at least 4 hours after the last dose. Placebo-corrected mean increases in walk distance of 45-50 meters were observed with all doses of sildenafil. These increases were highly significantly different from placebo, but the dose groups were not different from each other (Figure 1). The improvement in walk distance was apparent after 4 weeks of treatment and was maintained at week 8 and week 12.

Figure 1: Change from Baseline in 6-Minute Walk Distance (meters): Mean (95% Confidence Interval)



Pre-defined subpopulations in the pivotal study were also evaluated for efficacy, including patient differences in baseline walk distance, disease etiology, functional class, gender, age, and secondary hemodynamic parameters (Figure 2).

Figure 2: Placebo Corrected Change From Baseline in 6-Minute Walk Distance (meters) by study subpopulation: Mean (95% Confidence Interval)



Key: PAH = pulmonary arterial hypertension; CTD = connective tissue disease; PH, pulmonary hypertension; PAP = pulmonary arterial pressure; PVRI = pulmonary vascular resistance index; TID = three times daily.

Patients on all REVATIO doses achieved a statistically significant reduction in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) compared to those on placebo. Doses of 20 mg, 40 mg, and 80 mg t.i.d. produced a placebo-corrected decrease in mPAP of -2.7 mmHg, -3.0 mmHg, and -5.1 mmHg, respectively. There was no evidence of a difference in effect between sildenafil 20 mg t.i.d. and the higher doses tested. Data from other hemodynamic parameters can be found in Table 1. The relationship between these effects and improvements in 6-minute walk distance is unknown.

Table 1. Changes from Baseline to Week 12 in Hemodynamic Parameters at Sildenafil 20 mg t.i.d. Dose

PARAMETER [mean (95% CI)]	Placebo (N=65)*	Sildenafil 20 mg t.i.d. (N=65)*
PVR (dyn·s/cm ⁵)	49 (-54, 153)	-122 (-217, -27)
SVR (dyn·s/cm ⁵)	-78 (-197, 41)	-167 (-307, -26)
RAP (mmHg)	0.3 (-0.9, 1.5)	-0.8 (-1.9, 0.3)
CO (L/min)	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.4 (0.1, 0.7)
HR (beats/min)	-1.3 (-4.1, 1.4)	-3.7 (-5.9, -1.4)

*The number of patients per treatment group varied slightly for each parameter due to missing assessments.

259 of the 277 treated patients entered a long-term, uncontrolled extension study. At the end of 1 year, 94% of these patients were still alive. Additionally, walk distance and functional class status appeared to be stable in patients taking sildenafil. Without a control group, these data must be interpreted cautiously.

INDICATIONS AND USAGE

REVATIO is indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO Group I) to improve exercise ability.

The efficacy of REVATIO has not been evaluated in patients currently on bosentan therapy.

CONTRAINDICATIONS

Consistent with its known effects on the nitric oxide/cGMP pathway (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**), sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates, and its administration to patients who are using organic nitrates, either regularly and/or intermittently, in any form is therefore contraindicated.

REVATIO is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to any component of the tablet.

WARNINGS

The concomitant administration of the protease inhibitor ritonavir (a highly potent CYP3A4 inhibitor) substantially increases serum concentrations of sildenafil, therefore co-administration with REVATIO is not recommended (see **Drug Interactions** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

REVATIO has vasodilator properties, resulting in mild and transient decreases in blood pressure (see **PRECAUTIONS**). Prior to prescribing REVATIO, physicians should carefully consider whether their patients with certain underlying conditions could be adversely affected by such vasodilatory effects, for example patients with resting hypotension (BP <90/50), or with fluid depletion, severe left ventricular outflow obstruction, or autonomic dysfunction.

Pulmonary vasodilators may significantly worsen the cardiovascular status of patients with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD). Since there are no clinical data on administration of REVATIO to patients with veno-occlusive disease, administration of REVATIO to such patients

is not recommended. Should signs of pulmonary edema occur when sildenafil is administered, the possibility of associated PVOD should be considered.

There is no controlled clinical data on the safety or efficacy of REVATIO in the following groups; if prescribed, this should be done with caution:

- Patients who have suffered a myocardial infarction, stroke, or life-threatening arrhythmia within the last 6 months;
- Patients with coronary artery disease causing unstable angina;
- Patients with hypertension (BP >170/110);
- Patients with retinitis pigmentosa (a minority of these patients have genetic disorders of retinal phosphodiesterases).
- Patients currently on bosentan therapy.

PRECAUTIONS

General

Before prescribing REVATIO, it is important to note the following:

- Caution is advised when phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors are co-administered with alpha-blockers. PDE5 inhibitors, including sildenafil, and alpha-adrenergic blocking agents are both vasodilators with blood pressure lowering effects. When vasodilators are used in combination, an additive effect on blood pressure may be anticipated. In some patients, concomitant use of these two drug classes can lower blood pressure significantly, leading to symptomatic hypotension. In the sildenafil interaction studies with alpha-blockers (see **Drug Interactions**), cases of symptomatic hypotension consisting of dizziness and lightheadedness were reported. No cases of syncope or fainting were reported during these interaction studies. Consideration should be given to the fact that safety of combined use of PDE5 inhibitors and alpha-blockers may be affected by other variables, including intravascular volume depletion and concomitant use of anti-hypertensive drugs.
- REVATIO should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease) or in patients who have conditions, which may predispose them to priapism (such as sickle cell anemia, multiple myeloma or leukemia). In the event of an erection that persists longer than 4 hours, the patient should seek immediate medical assistance. If priapism (painful erections greater than 6 hours in duration) is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency could result.
- In humans, sildenafil has no effect on bleeding time when taken alone or with aspirin. *In vitro* studies with human platelets indicate that sildenafil potentiates the anti-aggregatory effect of sodium nitroprusside (a nitric oxide donor). The combination of heparin and sildenafil had an additive effect on bleeding time in the anesthetized rabbit, but this interaction has not been studied in humans.
- The incidence of epistaxis was higher in patients with PAH secondary to CTD (sildenafil 13%, placebo 0%) than in PPH patients (sildenafil 3%, placebo 2%). The incidence of epistaxis was also higher in sildenafil-treated patients with concomitant oral vitamin K antagonist (9% versus 2% in those not treated with concomitant vitamin K antagonist).

- The safety of REVATIO is unknown in patients with bleeding disorders and patients with active peptic ulceration.

Information for Patients

Physicians should discuss with patients the contraindication of REVATIO with regular and/or intermittent use of organic nitrates.

Sildenafil is also marketed as VIAGRA[®] for male erectile dysfunction.

Physicians should advise patients to seek immediate medical attention in the event of a sudden loss of vision in one or both eyes while taking all PDE5 inhibitors, including REVATIO. Such an event may be a sign of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), a cause of decreased vision including permanent loss of vision, that has been reported rarely post-marketing in temporal association with the use of all PDE5 inhibitors when used in the treatment of male-erectile dysfunction. It is not possible to determine whether these events are related directly to the use of PDE5 inhibitors or to other factors. Physicians should also discuss with patients the increased risk of NAION in individuals who have already experienced NAION in one eye, including whether such individuals could be adversely affected by use of vasodilators, such as PDE5 inhibitors (see **ADVERSE REACTIONS**).

Drug Interactions

In PAH patients, the concomitant use of vitamin K antagonists and sildenafil resulted in a greater incidence of reports of bleeding (primarily epistaxis) versus placebo.

Effects of Other Drugs on REVATIO

***In vitro* studies:** Sildenafil metabolism is principally mediated by the CYP3A4 (major route) and CYP2C9 (minor route) cytochrome P450 isoforms. Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce sildenafil clearance and inducers of these isoenzymes may increase sildenafil clearance.

***In vivo* studies:** Population pharmacokinetic analysis of clinical trial data indicated a reduction in sildenafil clearance and/or an increase of oral bioavailability when co-administered with CYP3A4 substrates and the combination of CYP3A4 substrates and beta-blockers. These were the only factors with a statistically significant impact on sildenafil pharmacokinetics.

Population data from patients in clinical trials indicated a reduction in sildenafil clearance when it was co-administered with CYP3A4 inhibitors. Sildenafil exposure without concomitant medication is shown to be 5-fold higher at a dose of 80 mg t.i.d. compared to its exposure at a dose of 20 mg t.i.d. This concentration range covers the same increased sildenafil exposure observed in specifically-designed drug interaction studies with CYP3A4 inhibitors (except for potent inhibitors such as ketoconazole, itraconazole, and ritonavir). Cimetidine (800 mg), a nonspecific CYP inhibitor, caused a 56% increase in plasma sildenafil concentrations when co-administered with sildenafil (50 mg) to healthy volunteers. When a single 100 mg dose of sildenafil was co-administered with erythromycin, a CYP3A4 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily [b.i.d.] for 5 days), there was a 182% increase in sildenafil systemic exposure (AUC). In a study performed in healthy volunteers, co-administration of the HIV protease inhibitor saquinavir, a CYP3A4 inhibitor, at steady state (1200 mg t.i.d.) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 140% increase in sildenafil C_{max} and a 210% increase in sildenafil AUC.

Stronger CYP3A4 inhibitors will have still greater effects on plasma levels of sildenafil (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

In another study in healthy volunteers, co-administration with the HIV protease inhibitor ritonavir, a potent CYP3A4 inhibitor, at steady state (500 mg b.i.d.) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 300% (4-fold) increase in sildenafil C_{max} and a 1000% (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC. At 24 hours, the plasma levels of sildenafil were still approximately 200 ng/mL, compared to approximately 5 ng/mL when sildenafil was dosed alone. This is consistent with ritonavir's marked effects on a broad range of P450 substrates (see **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Although the interaction between other protease inhibitors and REVATIO has not been studied, their concomitant use is expected to increase sildenafil levels.

In a study of healthy male volunteers, co-administration of sildenafil at steady state (80 mg t.i.d.) with the endothelin receptor antagonist bosentan (a moderate inducer of CYP3A4, CYP2C9 and possibly of cytochrome P450 2C19) at steady state (125 mg b.i.d.) resulted in a 63% decrease of sildenafil AUC and a 55% decrease in sildenafil C_{max} . The combination of both drugs did not lead to clinically significant changes in blood pressure (supine or standing). Concomitant administration of potent CYP3A4 inducers is expected to cause greater decreases in plasma levels of sildenafil.

In drug-drug interaction studies, sildenafil (25 mg, 50 mg, or 100 mg) and the alpha-blocker doxazosin (4 mg or 8 mg) were administered simultaneously to patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) stabilized on doxazosin therapy. In these study populations, mean additional reductions of supine systolic and diastolic blood pressure of 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, and 8/4 mmHg, respectively, were observed. Mean additional reductions of standing blood pressure of 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, and 4/5 mmHg, respectively, were also observed. There were infrequent reports of patients who experienced symptomatic postural hypotension. These reports included dizziness and light-headedness, but not syncope (see **PRECAUTIONS: General**).

Concomitant administration of oral contraceptives (ethinyl estradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg) did not affect the pharmacokinetics of sildenafil.

Concomitant administration of a single 100 mg dose of sildenafil with 10 mg of atorvastatin did not alter the pharmacokinetics of either sildenafil or atorvastatin.

Single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminum hydroxide) did not affect the bioavailability of sildenafil.

Effects of REVATIO on Other Drugs

***In vitro* studies:** Sildenafil is a weak inhibitor of the cytochrome P450 isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

***In vivo* studies:** When sildenafil 100 mg oral was co-administered with amlodipine, 5 mg or 10 mg oral, to hypertensive patients, the mean additional reduction on supine blood pressure was 8 mmHg systolic and 7 mmHg diastolic.

No significant interactions were shown with tolbutamide (250 mg) or warfarin (40 mg), both of which are metabolized by CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by aspirin (150 mg).

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the hypotensive effect of alcohol in healthy volunteers with mean maximum blood alcohol levels of 0.08%.

In healthy subjects, co-administration of 125 mg b.i.d. bosentan and 80 mg t.i.d. sildenafil resulted in a 63% decrease in AUC of sildenafil and a 50% increase in AUC of bosentan.

In a study of healthy volunteers, sildenafil (100 mg) did not affect the steady-state pharmacokinetics of the HIV protease inhibitors saquinavir and ritonavir, both of which are CYP3A4 substrates.

Sildenafil had no impact on the plasma levels of oral contraceptives (ethinyl estradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg).

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Sildenafil was not carcinogenic when administered to rats for up to 24 months at 60 mg/kg/day, a dose resulting in total systemic exposure (AUC) to unbound sildenafil and its major metabolite 33 and 37 times, for male and female rats respectively, the human exposure at the Recommended Human Dose (RHD) of 20 mg t.i.d. Sildenafil was not carcinogenic when administered to male and female mice for up to 21 and 18 months, respectively, at doses up to a maximally tolerated level of 10 mg/kg/day, a dose equivalent to the RHD on a mg/m² basis.

Sildenafil was negative in *in vitro* bacterial and Chinese hamster ovary cell assays to detect mutagenicity, and *in vitro* human lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays to detect clastogenicity.

There was no impairment of fertility in male or female rats given up to 60 mg sildenafil/kg/day, a dose producing a total systemic exposure (AUC) to unbound sildenafil and its major metabolite of 19 and 38 times for males and females, respectively, the human exposure at the RHD of 20 mg t.i.d.

Pregnancy

Pregnancy Category B. No evidence of teratogenicity, embryotoxicity or fetotoxicity was observed in pregnant rats or rabbits, dosed with 200 mg sildenafil/kg/day during organogenesis, a level that is, on a mg/m² basis, 32- and 68-times, respectively, the RHD of 20 mg t.i.d. In a rat pre- and postnatal development study, the no-observed-adverse-effect dose was 30 mg/kg/day (equivalent to 5-times the RHD on a mg/m² basis). There are no adequate and well-controlled studies of sildenafil in pregnant women.

Nursing Mothers

It is not known if sildenafil citrate and/or metabolites are excreted in human breast milk. Since many drugs are excreted in human milk, caution should be used when REVATIO is administered to nursing women.

Pediatric Use

Safety and Effectiveness of sildenafil in pediatric pulmonary hypertension patients has not been established.

Geriatric Use

Healthy elderly volunteers (65 years or over) had a reduced clearance of sildenafil, but studies did not include sufficient numbers of subjects to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in response between the elderly and younger pulmonary arterial hypertension patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

ADVERSE REACTIONS

Safety data were obtained from the pivotal study and an open-label extension study in 277 treated patients with pulmonary arterial hypertension. Doses up to 80 mg t.i.d. were studied.

The overall frequency of discontinuation in REVATIO-treated patients at the recommended dose of 20 mg t.i.d. was low (3%) and the same as placebo (3%).

In the pivotal placebo-controlled trial in pulmonary arterial hypertension, the adverse drug reactions that were reported by at least 3% of REVATIO patients treated at the recommended dosage (20 mg t.i.d.) and were more frequent in REVATIO patients than placebo patients, are shown in Table 2. Adverse events were generally transient and mild to moderate in nature.

Table 2. Sildenafil Adverse Events in $\geq 3\%$ of Patients and More Frequent than Placebo

ADVERSE EVENT %	Placebo (n=70)	Sildenafil 20 mg t.i.d. (n=69)	Placebo Subtracted
Epistaxis	1	9	8
Headache	39	46	7
Dyspepsia	7	13	6
Flushing	4	10	6
Insomnia	1	7	6
Erythema	1	6	5
Dyspnea exacerbated	3	7	4
Rhinitis nos	0	4	4
Diarrhea nos	6	9	3
Myalgia	4	7	3
Pyrexia	3	6	3
Gastritis nos	0	3	3
Sinusitis	0	3	3
Paresthesia	0	3	3

At doses higher than the recommended 20 mg t.i.d. there was a greater incidence of some adverse events including flushing, diarrhea, myalgia and visual disturbances. Visual disturbances were identified as mild and transient, and were predominately color-tinge to vision, but also increased sensitivity to light or blurred vision.

In the pivotal study, the incidence of retinal hemorrhage at the recommended sildenafil 20 mg t.i.d. dose was 1.4% versus 0% placebo and for all sildenafil doses studied was 1.9% versus 0% placebo. The incidence of eye hemorrhage at both the recommended dose and at all

doses studied was 1.4% for sildenafil versus 1.4% for placebo. The patients experiencing these events had risk factors for hemorrhage including concurrent anticoagulant therapy.

In post-marketing experience with sildenafil citrate at doses indicated for male erectile dysfunction, serious cardiovascular, cerebrovascular, and vascular events, including myocardial infarction, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular hemorrhage, transient ischemic attack, hypertension, pulmonary hemorrhage, and subarachnoid and intracerebral hemorrhages have been reported in temporal association with the use of the drug. Most, but not all, of these patients had preexisting cardiovascular risk factors. Many of these events were reported to occur during or shortly after sexual activity, and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. Others were reported to have occurred hours to days after use concurrent with sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to sildenafil citrate, to sexual activity, to the patient's underlying cardiovascular disease, or to a combination of these or other factors.

When used to treat male-erectile dysfunction, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), a cause of decreased vision including permanent loss of vision, has been reported rarely post-marketing in temporal association with the use of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors, including sildenafil citrate. Most, but not all, of these patients had underlying anatomic or vascular risk factors for developing NAION, including but not necessarily limited to: low cup to disc ratio ("crowded disc"), age over 50, diabetes, hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia and smoking. It is not possible to determine whether these events are related directly to the use of PDE5 inhibitors, to the patient's underlying vascular risk factors or anatomical defects, to a combination of these factors, or to other factors (see **PRECAUTIONS/Information for Patients**).

OVERDOSAGE

In studies with healthy volunteers of single doses up to 800 mg, adverse events were similar to those seen at lower doses but rates were increased.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance as sildenafil is highly bound to plasma proteins and it is not eliminated in the urine.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of REVATIO is 20 mg three times a day (t.i.d.). REVATIO tablets should be taken approximately 4-6 hours apart, with or without food. In the clinical trial no greater efficacy was achieved with the use of higher doses. Treatment with doses higher than 20 mg t.i.d. is not recommended. Dosages lower than 20 mg t.i.d. were not tested. Whether dosages lower than 20 mg t.i.d. are effective is not known.

In general, dose selection for elderly patients should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**)

No dose adjustments are required for renal impaired patients (including severe renal impairment, creatinine clearance <30 mL/min), or for hepatic impaired patients (Child Pugh class A and B).

No dose adjustments are required for the co-administration of REVATIO with erythromycin or saquinavir.

Co-administration of REVATIO with CYP3A4 inducers (including bosentan; and more potent inducers such as barbiturates, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine, rifampin, rifabutin) may alter plasma levels of either or both medications. Dosage adjustments may be necessary (see **PRECAUTIONS: Drug Interactions**).

Co-administration of potent CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, ritonavir) with REVATIO substantially increases serum concentrations of sildenafil and is therefore not recommended (see **WARNINGS** and **PRECAUTIONS: Drug Interactions**).

Sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates and its administration in patients who use nitric oxide donors, or nitrates in any form, is therefore contraindicated.

HOW SUPPLIED

REVATIO (sildenafil citrate) is supplied as white, film-coated, round tablets containing sildenafil citrate equivalent to the nominally indicated amount of sildenafil as follows:

REVATIO Tablets			
Package Configuration	Tablet Strength (mg)	NDC	Engraving on Tablet
Bottle of 90	20 mg	0069-4190-68	RVT20

Recommended Storage: Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Rx Only



Distributed by

Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0313-7.0

Revised July 2006

REVATIO® US Package Insert (日本語訳)

REVATIO®

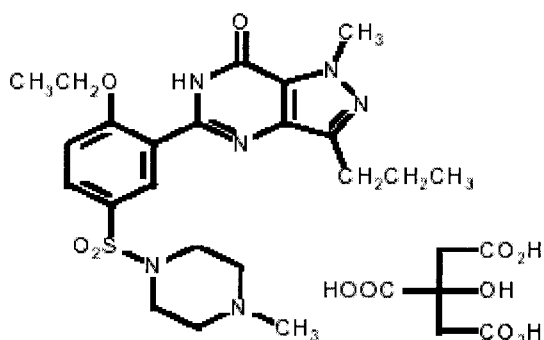
(シルデナフィルクエン酸塩) 錠, 20 mg

性状

経口肺高血圧症治療薬 REVATIO®はシルデナフィルのクエン酸塩であり、サイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) の特異的ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) の選択的阻害薬である。シルデナフィルは勃起不全治療薬バイアグラ®としても市販されている。

シルデナフィルクエン酸塩の化学名は

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 citrate であり、構造式は以下のとおりである：



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。水に対する溶解度は 3.5 mg/mL、分子量は 666.7 である。REVATIO (シルデナフィルクエン酸塩) は、白色の円形のフィルムコート錠であり、1 錠中にシルデナフィルクエン酸塩をシルデナフィルとして 20 mg 含有する経口投与製剤である。本剤は、有効成分のシルデナフィルクエン酸塩のほか、添加物として結晶セルロース、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、酸化チタン、乳糖水和物およびトリアセチンを含有する。

臨床薬理

作用機序

シルデナフィルは、肺血管平滑筋において cGMP 特異的ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) を阻害する。肺血管平滑筋では、PDE5 が cGMP の分解に関与しているため、シルデナフィルは肺血管平滑筋内の cGMP を増加させることによって、血管を弛緩させる。肺高血圧症患者では、これにより肺血管床で血管拡張がみられるほか、全身循環でもある程度の血管拡張がみられる。

in vitro 試験においてシルデナフィルは PDE5 に対し選択的に作用することが示されている。PDE5 に対するシルデナフィルの作用は、他の既知のホスホジエステラーゼに対する作用よりも強い (PDE6 に対する作用の 10 倍, PDE1 に対する作用の >80 倍, PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 および PDE11 に対する作用の >700 倍)。PDE3 は心臓収縮の制御に関与するため、PDE3 と比較して PDE5 に対する選択性が約 4000 倍高いことは安全性上重要である。PDE5 に対する作用は、PDE6 に比べて約 10 倍強いのみである。PDE6 は、網膜内に存在する酵素であり、網膜の光受容機能に関与している。この低い選択性が、シルデナフィルの高用量投与および高血漿中濃度時に認められる色覚異常に関与していると考えられる (「薬力学」参照)。

PDE5 は、肺血管平滑筋や海綿体に加えて、血管および内臓平滑筋を含む他の組織および血小板中にも存在する。これらの組織におけるシルデナフィルの PDE5 阻害作用が、*in vitro* での一酸化窒素の抗血小板凝集活性の増大および *in vivo* での末梢動静脈の軽度拡張に関係していると考えられる。

薬物動態および代謝

吸収および分布: REVATIO は経口投与後に速やかに吸収され、バイオアベイラビリティは約 40% である。空腹時では、経口投与後 30~120 分 (中央値 60 分) 以内に最高血漿中濃度に到達する。REVATIO を高脂肪食とともに服用すると吸収率が低下し、 T_{max} が平均 60 分遅延し、 C_{max} が平均 29% 低下する。シルデナフィルの定常状態の平均分布容積 (V_{ss}) は 105 L であることから、組織への分布が示唆される。血漿蛋白結合率は、シルデナフィルおよびその主要血漿中代謝物である N-脱メチル化体ともに約 96% である。蛋白結合率は、血漿中総薬物濃度に依存しない。

代謝および排泄: シルデナフィルは、主に肝ミクロソームアイソザイムの CYP3A4 (主代謝経路) および CYP2C9 (副代謝経路) により代謝される。主要血中代謝物はシルデナフィルの N-脱メチル化により生成し、N-脱メチル化体はさらに代謝を受ける。N-脱メチル化体のホスホジエステラーゼ選択性プロファイルはシルデナフィルと同様であるが、PDE5 に対する *in vitro* 活性は未変化体の約 50% である。健康被験者における N-脱メチル化体の血漿中濃度はシルデナフィルの約 40% であるため、N-脱メチル化体はシルデナフィルの約 20% の薬理作用を示すと考えられる。しかし、肺動脈性肺高血圧症患者における N-脱メチル化体/シルデナフィル比は健康被験者よりも高い。終末相半減期は、シルデナフィルおよび活性代謝物の N-脱メチル化体とも約 4 時間である。強力なチトクロム P450 3A4 (CYP3A4) 阻害薬 (リトナビル、ケトコナゾール、イトラコナゾールなど) および非特異的 CYP 阻害薬のシメチジンを併用すると、シルデナフィルの血漿中濃度が上昇する (「用法・用量」および「使用上の注意/薬物相互作用」参照)。

経口および静脈内投与後とも、シルデナフィルは主に糞便中に代謝物として排泄され (経口投

与量の約 80%)、尿中にも少量 (経口投与量の約 13%) が排泄される。

特別な集団における薬物動態

高齢者: 健康高齢被験者 (65 歳以上) では、シルデナフィルのクリアランスが低下し、血漿中の遊離体濃度は健康若年被験者 (18~45 歳) よりも約 40%高かった。

腎機能障害患者: 軽度 (CLcr=50~80 mL/分) ~中等度 (CLcr=30~49 mL/分) の腎機能障害を有する被験者にシルデナフィル (50 mg) を単回経口投与しても、薬物動態に変化は認められなかった。重度 (CLcr<30 mL/分) の腎機能障害を有する被験者では、シルデナフィルのクリアランスが低下し、その結果、同年齢の腎機能障害がない被験者に比べて AUC および C_{max} が約 2 倍に増加した。

肝機能障害患者: 肝硬変 (Child-Pugh 分類クラス A および B) を有する被験者では、シルデナフィルのクリアランスが低下し、その結果、同年齢の肝機能障害がない被験者に比べて AUC (84%) および C_{max} (47%) が増加した。重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス C) を有する患者については、検討していない。

ポピュレーション PK

肺動脈性肺高血圧症患者におけるシルデナフィルの薬物動態を評価するため、年齢、性別、人種、腎機能および肝機能を要因とするポピュレーション PK モデルを用いた検討を実施した。このポピュレーション PK 評価には、人口統計学的データのほか、肝機能および腎機能に関連する臨床検査パラメータを含む広範囲なデータセットを使用した。評価に用いたいずれの要因も、肺動脈性肺高血圧症患者におけるシルデナフィルの薬物動態に対する統計的に有意な影響は認められなかった。

肺動脈性肺高血圧症患者では、定常状態におけるシルデナフィルの平均血漿中濃度が健康被験者よりも 20~50%高かった。また、 C_{min} は健康被験者よりも 2 倍高かった。両所見から、肺動脈性肺高血圧症患者ではシルデナフィルのクリアランスは健康被験者よりも低く、経口バイオアベイラビリティは健康被験者よりも高いことが示唆される。

薬力学

血圧に対する REVATIO の影響: 健康被験者にシルデナフィル (100 mg) を単回経口投与したとき、臥位血圧は低下した (収縮期/拡張期血圧の平均最大減少量は 8.4/5.5 mmHg)。血圧低下は投与の約 1~2 時間後が最も著明であり、8 時間後にプラセボとの差は認められなかった。シルデナフィル 25 mg, 50 mg および 100 mg のいずれを投与した場合も血圧への影響は同様であったため、血圧低下作用はこの用量範囲内では用量や血漿中濃度に関連はないと考えられる。硝酸薬を併用した患者では、より大きな血圧低下が認められた (「禁忌」参照)。

健康被験者に最大 100 mg のシルデナフィルを単回経口投与したとき、心電図に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。また、肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィル 80 mg

を1日3回長期投与したときも、心電図に対する臨床的に重要な影響は報告されなかった。

健康被験者にシルデナフィル 80 mg を1日3回長期投与したときの臥位収縮期血圧および臥位拡張期血圧のベースラインからの平均変化の最大値は、それぞれ 9.0 mmHg および 8.4 mmHg の低下であった。

全身性高血圧症の患者にシルデナフィル 80 mg を1日3回長期投与したときの収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインからの平均変化は、それぞれ 9.4 mmHg および 9.1 mmHg の低下であった。

肺動脈性肺高血圧症の患者にシルデナフィル 80 mg を1日3回長期投与したときの収縮期血圧および拡張期血圧の低下は上記よりも小さかった（収縮期血圧および拡張期血圧とも 2 mmHg の低下）。

視覚に対する REVATIO の影響: シルデナフィル 100 mg および 200 mg の単回経口投与後に Farnsworth-Munsell 100-hue テストを用いて色覚への影響を検討したところ、一過性かつ用量依存的な色彩識別障害（青または緑）が認められ、この影響は最高血漿中濃度到達時間付近で最大となった。この所見は、網膜の光情報伝達に参与している PDE6 の阻害に一致する。最大 200 mg の投与後に視覚機能に対する影響を評価したが、視力、眼圧および瞳孔測定のいずれにも REVATIO の影響は認められなかった。

臨床試験

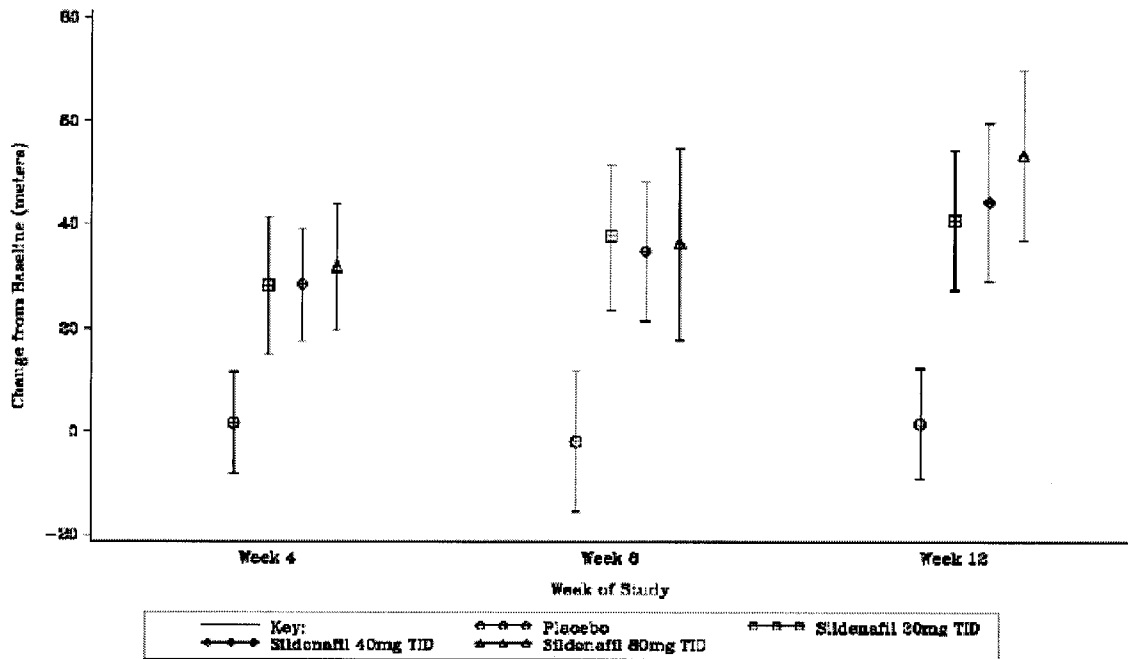
肺動脈性肺高血圧症（PAH、安静時の平均肺動脈圧 \geq 25 mmHg かつ肺毛細血管楔入圧 $<$ 15 mmHg と定義）患者 277 例を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。機能分類は多くの患者が Class II～III であった。抗凝固薬、ジゴキシン、カルシウムチャンネル遮断薬、利尿薬および酸素の併用は可能とし、プロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬およびアルギニン補助食品の使用を禁止した。ボセンタン無効例は除外した。また、左室駆出率が 45%未満の患者および左室内径短縮率が 0.2 未満の患者も除外した。

プラセボ（70 例）、REVATIO 20 mg（69 例）、40 mg（67 例）または 80 mg（71 例）のいずれかに患者を無作為に割り付け、1日3回12週間投与した。被験者は、原発性肺高血圧症（63%）、結合組織疾患に伴う PAH（30%）または左-右短絡性先天性心病変の外科的修復術後の PAH（7%）のいずれかを有していた。治験対象集団の男女比率は男性 25%、女性 75%、平均年齢は 49 歳（範囲：18～81 歳）であり、ベースライン時の 6 分間歩行距離は 100～450 m であった。

12 週後における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を主要有効性評価項目とした（12 週目の歩行距離は治験薬の最終投与後 4 時間以上経過してから測定）。シルデナフィルの全用

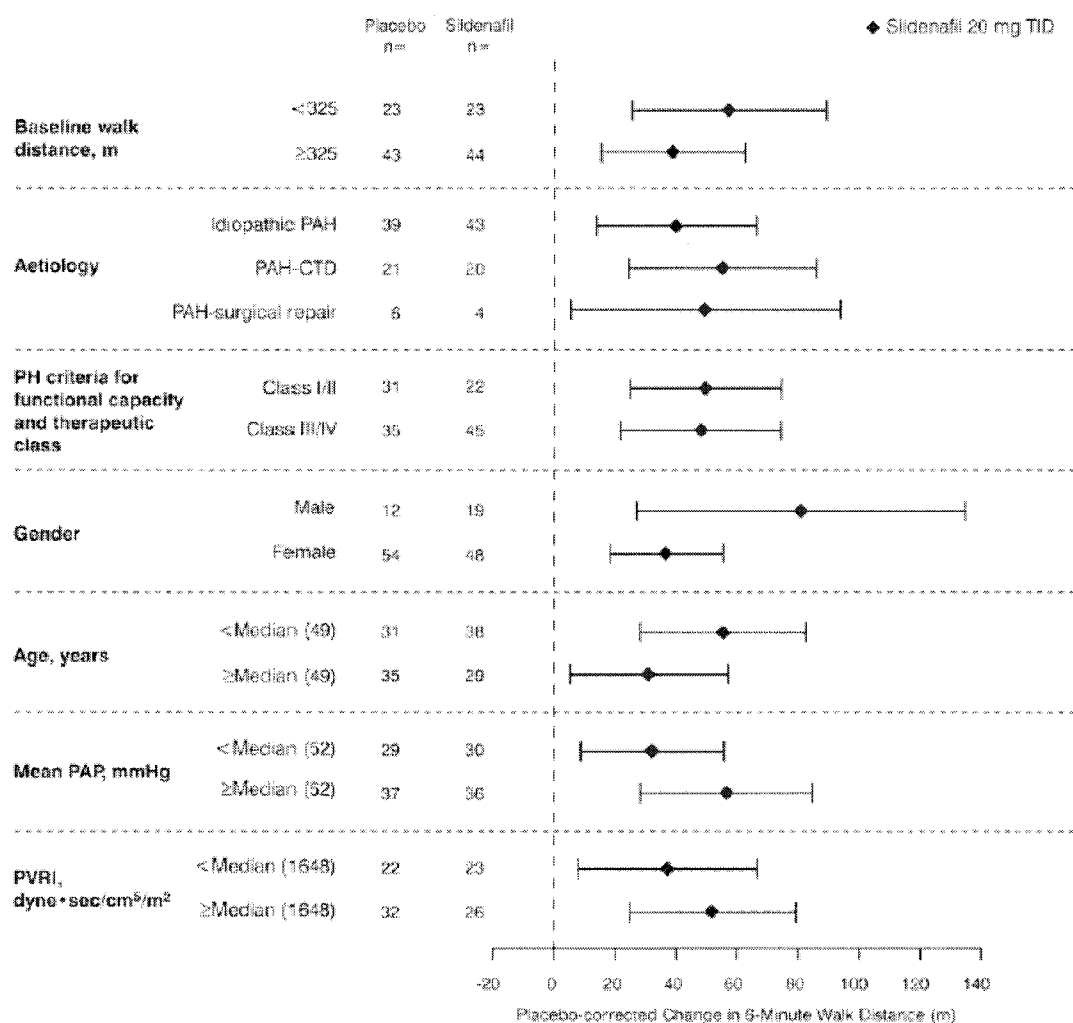
量群で平均 40～50 m の歩行距離延長（プラセボ補正值）が観察された。これらの延長はプラセボ群に比べて統計的に高度に有意であったが、シルденаフィルの用量群間に差は認められなかった（図 1）。歩行距離の改善は治療開始 4 週間後で明らかとなり、8 週目および 12 週目でも維持されていた。

図 1：6 分間歩行距離（m）のベースラインからの変化量：平均（95 %信頼区間）



さらに、この主要評価試験では、ベースラインの歩行距離、疾患原因、機能分類、性別、年齢および副次的血行動態パラメータによる予め規定したサブグループ別に有効性を評価した（図 2）。

図 2：サブグループ別にみた 6 分間歩行距離 (m) のベースラインからの変化 (プラセボ補正值)：平均 (95 %信頼区間)



Key: PAH = pulmonary arterial hypertension; CTD = connective tissue disease; PH, pulmonary hypertension; PAP = pulmonary arterial pressure; PVRI = pulmonary vascular resistance index; TID = three times daily.

REVATIOの全用量群とも、平均肺動脈圧 (mPAP) がプラセボ群に比べて統計的に有意に低下した。シルデナフィル 20 mg, 40 mg および 80 mg を 1 日 3 回投与したときの mPAP の低下 (プラセボ補正值) は、それぞれ-2.7 mmHg, -3.0 mmHg および-5.1 mmHg であった。シルデナフィル 20 mg の 1 日 3 回投与と 40 mg および 80 mg の 1 日 3 回投与との間に効果の差は認められなかった。他の血行動態パラメータのデータを表 1 に示す。これらの効果と 6 分間歩行距離の改善との関係は不明である。

表1 シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与したときの 12 週後における血行動態パラメータのベースラインからの変化量

パラメータ [平均値 (95 %CI)]	プラセボ (N=65)*	シルデナフィル 20 mg 1 日 3 回 (N=65)*
PVR (dyn·s/cm ⁵)	49 (-54, 153)	-122 (-217, -27)
SVR (dyn·s/cm ⁵)	-78 (-197, 41)	-167 (-307, -26)
RAP (mmHg)	0.3 (-0.9, 1.5)	-0.8 (-1.9, 0.3)
CO (L/分)	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.4 (0.1, 0.7)
HR (/分)	-1.3 (-4.1, 1.4)	-3.7 (-5.9, -1.4)

* 欠測値があったため、各投与群の患者数はパラメータによって若干異なる。

投与を実施した 277 例中 259 例が長期継続投与試験に参加した。1 年目終了時にこれらの被験者の 94% が生存していた。さらに、シルデナフィル服用被験者では歩行距離および機能分類は安定していた。ただし、対照群を設定していないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。

効能・効果

REVATIO は、運動能力の改善を目的として肺動脈性肺高血圧症（WHO Group I）の治療に適応される。

ボセンタン療法を実施中の患者における REVATIO の有効性は評価していない。

禁忌

シルデナフィルは、一酸化窒素/cGMP 経路に対する既知の作用（「臨床薬理」参照）と一致し、硝酸薬の降圧作用を増強することが知られているため、剤形を問わず有機硝酸薬を常用または間欠的に使用している患者への本剤の投与は禁忌である。

本錠剤中の成分に対し過敏症の既往歴のある患者への本剤の投与は禁忌である。

警告

プロテアーゼ阻害薬のリトナビル（非常に強力な CYP3A4 阻害薬）との併用投与により、シルデナフィルの血清中濃度が大きく上昇するため、リトナビルとの併用投与は避けたほうがよい（「薬物相互作用」および「用法・用量」参照）。

REVATIO は、血管拡張作用を有するため、血圧を軽度かつ一過性に低下させる（「使用上の注意」参照）。このため、特定の基礎症状を有する患者 [安静時低血圧（血圧<90/50）、体液量減少、重度の左室流出路狭窄、自律神経機能異常を有する患者など] では、こうした血管拡張

減少、重度の左室流出路狭窄、自律神経機能異常を有する患者など] では、こうした血管拡張作用による有害な影響が生じる可能性を REVATIO の処方前に注意深く検討すること。

肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者の心血管系の状態を著明に悪化させるおそれがある。静脈閉塞性疾患を有する患者への REVATIO の投与については臨床データがないため、このような患者への REVATIO の投与は避けたほうがよい。シルденаフィルの投与中に肺水腫の徴候が認められた場合には、PVOD の可能性を考慮すること。

以下の患者集団では、REVATIO の安全性または有効性に関する比較臨床試験のデータがないため、これらの患者への処方は慎重に行うこと：

- 過去6ヵ月以内に心筋梗塞、脳卒中または生命を脅かす不整脈を来した患者
- 不安定狭心症を引き起こす冠動脈疾患を有する患者
- 高血圧（血圧>170/110）の患者
- 色素性網膜炎の患者
（これらの患者の一部は、網膜のホスホジエステラーゼに遺伝性障害を有するため）
- ポセンタン療法を実施中の患者

使用上の注意

全般的注意

REVATIO の処方前に以下の点を確認すること：

- ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬をα遮断薬と併用する際には注意が必要である。シルденаフィルを含む PDE5 阻害薬とαアドレナリン受容体遮断薬は、いずれも降圧作用を有する血管拡張薬である。血管拡張薬を併用すると、血圧に相加的な影響がみられることが予想される。一部の患者では、両薬剤の併用によって血圧が著明に低下して、症候性低血圧へと至ることがある。α遮断薬を用いたシルденаフィルの相互作用試験（「薬物相互作用」参照）では、浮動性めまいおよび頭部ふらふら感などの症候を伴う低血圧の症例が報告されている。これらの相互作用試験中に失神の症例は報告されなかった。PDE5 阻害薬とα遮断薬を併用した場合の安全性は、循環血液量の減少や降圧薬の併用など、他の要因の影響を受ける場合があることに注意すること。
- 陰茎の解剖学的奇形（角形成、海綿体線維症、ペイロニー病など）を有する患者、および持続勃起症を来しやすい病態（鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病など）を有する患者では、慎重に使用すること。勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、患者はただちに医師の診断を受けるべきである。持続勃起症（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）がただちに治療されなければ、陰茎組織の損傷又は永続的に勃起機能を損なうことがある。

- ・ ヒトでは、シルデナフィルを単独で服用した場合にも、アスピリンとともに服用した場合にも、出血時間に対する影響は認められていない。ヒト血小板を用いた *in vitro* 試験では、シルデナフィルがニトロプルシドナトリウム（一酸化窒素供与薬）の抗凝固作用を増強することが示されている。麻酔下のウサギでは、ヘパリンとシルデナフィルの併用投与により出血時間への相加的な影響が認められているが、この相互作用の検討はヒトでは実施されていない。
- ・ 鼻出血の発現率は、PPH 患者（シルデナフィル 3 %、プラセボ 2 %）よりも結合組織疾患に伴う PAH 患者（シルデナフィル 13 %、プラセボ 0 %）の方が高かった。また、シルデナフィル投与患者の鼻出血の発現率は、経口ビタミン K 拮抗薬を併用していない患者よりも併用している患者の方が高かった（ビタミン K 拮抗薬併用患者 9 % vs. 非併用患者 2 %）。
- ・ 出血障害および活動性消化性潰瘍を有する患者における REVATIO の安全性は不明である。

患者への情報

有機硝酸薬を常用または間欠的に使用している患者に対しては REVATIO が禁忌であることを説明すること。

シルデナフィルは、勃起不全治療薬バイアグラ®としても市販されている。

医師は、REVATIO 等の PDE5 阻害薬を使用中に片眼もしくは両眼に突然視力喪失が生じた時はすぐに受診するよう患者に注意するべきである。その事象は、恒久的な視力喪失を含む視力低下の原因である非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の徴候の可能性があり、PDE5 阻害薬を勃起不全の治療に使用した場合一次的に生じることが、極めて少数ではあるが市販後調査で報告されている。これらの事象が PDE5 阻害薬の使用と直接関係するのか、あるいはその他の要因によるのか限定することはできない。医師は片目に NAION の既往歴のある患者では、PDE5 阻害薬等の血管拡張薬の使用により有害な影響が生じる可能性があるかを含め、NAION 発現の危険性が増加することについて患者と話し合うべきである（「副作用」参照）。

薬物相互作用

ビタミン K 拮抗薬とシルデナフィルを併用投与した PAH 患者では、プラセボを投与した PAH 患者よりも出血（主に鼻出血）が高頻度で報告されている。

REVATIO に対する他の薬物の影響

In vitro 試験: シルデナフィルの代謝には、主に CYP3A4（主代謝経路）および CYP2C9（副

代謝経路) が関与する。このため、これら P450 分子種を阻害する薬剤はシルデナフィルのクリアランスを低下させ、誘導する薬剤はシルデナフィルのクリアランスを上昇させる可能性がある。

In vivo 試験: シルデナフィルは CYP3A4 の基質との併用投与、あるいは CYP3A4 の基質および β 遮断薬の両剤との併用投与により、クリアランスが低下し、バイオアベイラビリティが増加することが臨床試験データのポピュレーション PK 解析から示されている。シルデナフィルの薬物動態に対する統計的に有意な影響が認められた要因は、これらのみであった。

CYP3A4 阻害薬と併用するとシルデナフィルのクリアランスが低下することが臨床試験被験者の母集団データから示された。併用薬の不在下でシルデナフィル 80 mg を 1 日 3 回投与すると、20 mg を 1 日 3 回投与した場合に比べて曝露量が 5 倍に増加することが示されている。この濃度範囲は、特別にデザインした CYP3A4 阻害薬 (ケトコナゾール、イトラコナゾールおよびリトナビルなどの強力な阻害薬を除く) との相互作用試験で観察されたシルデナフィル曝露量の増加幅を含む。健康被験者に非特異的 CYP 阻害薬のシメチジン (800 mg) をシルデナフィル (50 mg) と併用投与したところ、シルデナフィルの血漿中濃度が 56% 増加した。CYP3A4 阻害薬のエリスロマイシンの定常状態 (500 mg, 1 日 2 回 \times 5 日間) の投与中に、シルデナフィル 100 mg を単回併用投与したところ、シルデナフィルの全身曝露量 (AUC) が 182% 増加した。健康被験者を対象とした試験では、CYP3A4 阻害薬である HIV プロテアーゼ阻害薬サキナビルの定常状態 (1200 mg 1 日 3 回) に達したときにシルデナフィル (100 mg) を単回併用投与したところ、シルデナフィルの C_{max} が 140% 増加し、AUC が 210% 増加した。強力な CYP3A4 阻害薬と併用すると、シルデナフィルの血漿中濃度にはさらに大きな影響がみられると予想される (「用法・用量」参照)。

健康被験者を対象とした別の試験では、強力な CYP3A4 阻害薬である HIV プロテアーゼ阻害薬リトナビルの定常状態 (500 mg, 1 日 2 回) において、シルデナフィル (100 mg) を単回併用投与したところ、シルデナフィルの C_{max} が 300% 増加し (4 倍に増加)、血漿中 AUC が 1000% 増加した (11 倍に増加)。シルデナフィルの血漿中濃度は、24 時間後も約 200 ng/mL と高かった (シルデナフィル単独投与時の 24 時間後の血漿中濃度は約 5 ng/mL)。これは、リトナビルが P450 基質に対し、広範囲に著しく影響することと一致する (「警告」および「用法・用量」参照)。他のプロテアーゼ阻害薬と REVATIO との相互作用については検討していないが、他のプロテアーゼ阻害薬を併用した場合にもシルデナフィルの濃度が上昇することが予想される。

健康被験者を対象とした試験で、シルデナフィル (80 mg, 1 日 3 回) とエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン (CYP3A4 および CYP2C9 の中等度の誘導薬で CYP2C19 も誘導すると考えられる) (125 mg, 1 日 2 回) を併用投与した時、両剤の定常状態下では、シルデナフィルの AUC が 63% 減少し、 C_{max} が 55% 減少した。両薬剤を併用しても、血圧 (臥位および立位) に臨床的に重要な変化は認められなかった。強力な CYP3A4 誘導薬を併用すると、シル

デナフィルの血漿中濃度がさらに大きく低下することが予想される。

薬物間相互作用試験では、ドキサゾシン療法で症状が安定している良性前立腺肥大症患者（BPH）を対象にシルデナフィル（25 mg, 50 mg または 100 mg）と α 遮断薬ドキサゾシン（4 mg または 8 mg）を併用投与した。これらの試験集団では、シルデナフィルの併用により、臥位の平均収縮期/拡張期血圧がそれぞれさらに 7/7 mmHg, 9/5 mmHg および 8/4 mmHg 低下した。また、平均立位血圧がそれぞれさらに 6/6 mmHg, 11/4 mmHg および 4/5 mmHg 低下することが観察された。症候を伴う体位性低血圧を発現した患者の報告はまれであった。症候を伴う低血圧の報告には浮動性めまいおよび頭部ふらふら感があったが、失神は報告されなかった（「使用上の注意: 全般的注意」参照）。

シルデナフィルと経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μ g およびレボノルゲストレル 150 μ g）を併用したとき、シルデナフィルの薬物動態への影響は認められなかった。

シルデナフィル（100 mg 単回投与）をアトルバスタチン（10 mg）と併用したとき、シルデナフィルおよびアトルバスタチンのどちらの薬物動態にも変化は認められなかった。

制酸薬（水酸化マグネシウム/水酸化アルミニウム）の単回投与は、シルデナフィルのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。

他の薬物に対する REVATIO の影響

In vitro 試験: シルデナフィルは CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 をわずかに阻害した ($IC_{50} > 150 \mu M$)。

In vivo 試験: シルデナフィル 100 mg をアムロジピン 5 mg または 10 mg の経口投与を行っている高血圧症患者に併用投与したところ、平均臥位血圧がさらに 8 mmHg（収縮期）および 7 mmHg（拡張期）低下した。

トルブタミド（250 mg）およびワルファリン（40 mg）との間に重要な相互作用は認められなかった（両薬剤とも CYP2C9 により代謝される）。

シルデナフィル（50 mg）は、アスピリン（150 mg）による出血時間を延長しなかった。

シルデナフィル（50 mg）は、平均最大血中アルコール濃度 0.08 % の健康被験者におけるアルコールの降圧作用を増強しなかった。

健康被験者において、シルデナフィル（80 mg 1日3回）とボセンタン（125 mg 1日2回）の併用により、シルデナフィルのAUCは63%低下し、ボセンタンのAUCは50%増加した。

健康被験者の試験では、シルデナフィル（100 mg）を投与しても、HIV プロテアーゼ阻害薬サキナビルおよびリトナビル（両薬剤とも CYP3A4 の基質）の定常状態の薬物動態に影響は認められなかった。

シルデナフィルは、経口避妊薬（エチニルエストラジール 30 µg およびレボノルゲストレル 150 µg）の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

発がん性、遺伝毒性および生殖能

雌雄ラットにシルデナフィル 60 mg/kg/日を 24 ヶ月間経口投与した結果、がん原性は認められなかった。このときの遊離型シルデナフィルおよびその主代謝物の全身曝露量（AUC）は、臨床推奨用量（RHD）である 20 mg の 1 日 3 回投与したときのヒト曝露量のそれぞれ 33 倍および 37 倍であった。マウスにシルデナフィルを最大耐用量である 10 mg/kg/日で 18～21 ヶ月間経口投与した結果、がん原性は認められなかった。この用量は、mg/m²換算で臨床推奨用量と同程度であった。

細菌を用いる復帰突然変異試験およびチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる遺伝子突然変異試験では、シルデナフィルに変異原性は認められなかった。また、ヒト培養リンパ球を用いる染色体異常試験およびマウス小核試験では、シルデナフィルに染色体異常誘発性は認められなかった。

シルデナフィル 60 mg/kg/日までを雌雄ラットに経口投与した結果、生殖能への影響は認められなかった。このときの遊離型シルデナフィルおよびその主代謝物の全身曝露量（AUC）は、RHD（20 mg 1 日 3 回）でのヒト曝露量のそれぞれ 19 倍および 38 倍であった。

妊娠

妊娠カテゴリ-B：器官形成期の妊娠ラットおよびウサギにシルデナフィルを 200 mg/kg/日まで経口投与した結果、催奇形性、胚毒性または胎児毒性は認められなかった。この曝露量は、mg/m²換算で RHD でのヒト曝露量のそれぞれ約 32 倍および 68 倍である。ラット出生前および出生後の発達に関する試験での無毒性量は 30 mg/kg/日であった（mg/m²換算で RHD でのヒト曝露量の 5 倍）。妊婦を対象としたシルデナフィルの臨床試験は行われていない。

授乳婦

シルデナフィルクエン酸塩またはその代謝物のヒト乳汁中への移行は不明である。多数の薬物がヒト乳汁中に移行することが知られているため、REVATIO を授乳婦に投与する場合には慎重を要する。

小児への投与

肺高血圧症の小児患者に対するシルデナフィルの安全性および有効性は確立していない。

高齢者への投与

健康高齢被験者（65歳以上）ではシルデナフィルのクリアランスが低下することが認められているが、臨床試験における高齢被験者数は、若年被験者との反応の差を検出するには十分な症例数ではなかった。報告されている他の臨床使用経験では、肺動脈性肺高血圧症の高齢患者と若年患者との間に効果の差は認められていない。一般に、高齢患者は肝・腎・心機能の低下頻度、合併症の発現頻度および他の薬物療法の使用頻度が若年患者よりも高いため、用量を慎重に選択する必要がある。

副作用

肺動脈性肺高血圧症患者 277 例に投与を実施した主要評価試験およびその継続投与試験で安全性データが得られている。この試験では、80 mg 1 日 3 回までの用量を検討した。

REVATIO 20 mg 1 日 3 回（推奨用量）投与群における総中止率は低く（3%）、プラセボ群（3%）と同様であった。

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした主要評価試験（プラセボ対照試験）において、REVATIO 20 mg 1 日 3 回（推奨用量）投与群で 3%以上の患者に報告され、かつ発現率がプラセボ群よりも高かった有害事象を表 2 に示す。全般的に有害事象は一過性で軽度～中等度であった。

表 2 シルデナフィル 20 mg 群の 3%以上の患者に報告され、かつ発現率がプラセボ群よりも高かった有害事象

有害事象	プラセボ (n=70)	シルデナフィル 20 mg 1 日 3 回 (n=69)	プラセボとの差
鼻出血	1	9	8
頭痛	39	46	7
消化不良	7	13	6
潮紅	4	10	6
不眠症	1	7	6
紅斑	1	6	5
呼吸困難増悪	3	7	4
鼻炎	0	4	4
下痢	6	9	3
筋痛	4	7	3
発熱	3	6	3
胃炎	0	3	3
副鼻腔炎	0	3	3
錯感覚	0	3	3

推奨用量の 20 mg 1 日 3 回投与を超える用量では、潮紅、下痢、筋痛および視覚障害などの有害事象の発現率は 20 mg 1 日 3 回投与よりも高かった。視覚障害は軽度かつ一過性で、主に色覚の変化であったが、光に対する感受性増加や霧視も認められた。

本主要評価試験における網膜出血の発現率は、推奨用量のシルデナフィル 20 mg 1 日 3 回投与群が 1.4%、検討したシルデナフィルの全用量群が 1.9%であったのに対し、プラセボ群は 0%であった。眼出血の発現率はシルデナフィルの推奨用量群および全用量群とも 1.4%であり、プラセボ群も 1.4%であった。これらの事象を発現した患者は、抗凝固療法の併用を含む出血の危険因子を有していた。

男性勃起不全の適応用量におけるシルデナフィルクエン酸塩の市販後の使用経験では、本剤の使用との間に時間的な関連が存在する事象として、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、高血圧、肺出血、くも膜下出血および脳内出血を含む重篤な心血管、脳血管および血管事象が報告されている。これらの患者の多く（全患者ではない）は、既存の心血管系危険因子を有していた。これらの事象の多くは、性的活動の途中または直後に発現したことが報告されており、シルデナフィルの服用直後に性的活動なしに報告された事象は少なかった。このほか、服用後に性的活動を行い、その数時間～数日間後に報告された事象もあった。これらの事象がシルデナフィルクエン酸塩、性的活動または患者の心血管系基礎疾患のいずれかによって発現したものなのか、あるいはこれらの要因や他の要因が重なって発現したものなのかを明らかにすることはできない。

シルデナフィルクエン酸塩を含むホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬を勃起不全の治療に使用した場合一次的に、恒久的な視力喪失を含む視力低下の原因である非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) が生じることが、極めて少数ではあるが市販後調査で報告されている。全てではないが、これらのほとんどの患者は、低陥凹/乳頭径比 (crowded disc)、50 歳以上、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、高コレステロール血症および喫煙等、これらに限定はできないものの、そうした NAION を発症する潜在的な解剖学的あるいは血管の危険因子をもっていた。これらの事象が PDE5 阻害薬の使用と直接関係するのか、患者の潜在的な血管危険因子あるいは解剖学的欠陥によるものなのか、これらの要因の組み合わせによるものなのか、あるいは他の要因によるものなのか限定することはできない（「使用上の注意・患者への情報」参照）。

過量投与

健康被験者に最大 800 mg を単回投与した試験における有害事象は低用量投与時と同様であったが、発現率が低用量投与時よりも高かった。

過量投与症例では、必要に応じて標準的な支持療法を実施すること。シルデナフィルは血漿蛋白結合率が高く、尿中に排泄されないため、腎透析によるクリアランス促進は期待できない。

用法・用量

REVATIO の推奨用量は、20 mg 1 日 3 回投与である。REVATIO 錠は、約 4～6 時間の間隔を空けて、食後または空腹時に服用すること。臨床試験では、これを超える用量による有効性の増大は認められなかったため、20 mg 1 日 3 回を超える用量の投与は推奨しない。20 mg 1 日 3 回を下回る用量の投与は検討されていないため、20 mg 1 日 3 回を下回る用量が有効であるかどうかは不明である。

一般に、高齢患者は肝・腎・心機能の低下頻度、合併症の発現頻度および他の薬物療法の使用頻度が若年患者よりも高いため、用量を慎重に選択する必要がある（「臨床薬理」参照）。

腎機能障害 [重度の腎機能障害 (CLcr < 30 mL/分) を含む] および肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス A および B) を有する患者で用量を調節する必要はない。

REVATIO をエリスロマイシンまたはサキナビルと併用投与する際に用量を調節する必要はない。

REVATIO を CYP3A4 誘導薬 (ボセンタンおよびバルビツール酸誘導体、カルバマゼピン、フェニトイン、エファビレンツ、ネビラピン、リファンピン、リファブチンなどのより強力な誘導薬を含む) と併用すると、いずれかまたは両方の薬剤の血漿中濃度が変化することがあるため、用量調節を要する場合がある（「使用上の注意：薬物相互作用」参照）。

強力な CYP3A4 阻害薬 (ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビルなど) を REVATIO と併用するとシルデナフィルの血清中濃度が大きく上昇するため、これらの併用は避けたほうがよい（「警告」および「使用上の注意：薬物相互作用」参照）。

シルデナフィルは、硝酸薬の降圧作用を増強することが知られているため、剤形は問わず一酸化窒素供与薬または硝酸薬を使用している患者への本剤の投与は禁忌である。

包装

REVATIO (シルデナフィルクエン酸塩) は、白色の円形のフィルムコート錠であり、1 錠中にシルデナフィルクエン酸塩をシルデナフィルとして 20 mg 含有し、以下の仕様にて供給される。

REVATIO 錠			
包装形態	1 錠中のシルデナフィル含量	NDC 番号	錠剤の刻印
90 錠入り瓶	20 mg	0069-4190-68	RVT20

貯法: 25℃ (77°F), 変動許容範囲15~30℃ (59~86°F)
(米国薬局方「Controlled Room Temperature」参照)

医師の処方により使用すること

販売元



Distributed by

Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0313-7.0 (2006年7月改訂)

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revatio 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 20 mg of sildenafil (as citrate). Revatio tablets also contain lactose. For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

White, round, biconvex film-coated tablets marked "PFIZER" on one side and "RVT 20" on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension classified as WHO functional class III, to improve exercise capacity. Efficacy has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with connective tissue disease.

4.2 Posology and method of administration

Revatio is intended for oral use.

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of pulmonary arterial hypertension. In case of clinical deterioration in spite of Revatio treatment, alternative therapies should be considered.

Use in adults (≥ 18 years):

The recommended dose is 20 mg three times a day. Tablets should be taken approximately 6 to 8 hours apart with or without food.

Use in the elderly (≥ 65 years):

Dosage adjustments are not required in elderly patients. Clinical efficacy as measured by 6-minute walk distance could be less in elderly patients.

Use in patients with impaired renal function:

Initial dose adjustments are not required in patients with renal impairment, including severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min). A downward dose adjustment to 20 mg twice daily should be considered after a careful benefit-risk assessment only if therapy is not well-tolerated.

Use in patients with impaired hepatic function:

Initial dose adjustments are not required in patients with hepatic impairment (Child-Pugh class A and B). A downward dose adjustment to 20 mg twice daily should be considered after a careful benefit-risk assessment only if therapy is not well-tolerated.

Revatio is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C), (see section 4.3).

Use in children and adolescents (< 18 years):

The safety and efficacy in children and adolescents have not been studied in large controlled clinical trials. Therefore, the use of sildenafil is not recommended in these patients.

Discontinuation of treatment:

Limited data suggests that the abrupt discontinuation of Revatio is not associated with rebound worsening of pulmonary arterial hypertension. However to avoid the possible occurrence of sudden clinical deterioration during withdrawal, a gradual dose reduction should be considered. Intensified monitoring is recommended during the discontinuation period.

Use in patients using other medicines:

Co-administration of sildenafil and intravenous epoprostenol has been evaluated (see section 4.8 and 5.1).

The efficacy and safety of sildenafil co-administered with other treatments for pulmonary arterial hypertension (eg. bosentan, iloprost) has not been studied in controlled clinical trials. Therefore, caution is recommended in case of co-administration.

The safety and efficacy of Revatio when co-administered with other PDE5 inhibitors has not been studied in pulmonary arterial hypertension patients.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Consistent with its known effects on the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway (see section 5.1), sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates, and its co-administration with nitric oxide donors (such as amyl nitrite) or nitrates in any form is therefore contraindicated.

Combination with potent CYP3A4 inhibitors (eg. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) (see section 4.5).

Revatio is contraindicated in patients who have loss of vision in one eye because of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION), regardless of whether this episode was in connection or not with previous PDE5 inhibitor exposure (see section 4.4).

The safety of sildenafil has not been studied in the following sub-groups of patients and its use is therefore contraindicated: severe hepatic impairment, recent history of stroke or myocardial infarction, severe hypotension (blood pressure < 90/50 mmHg) at initiation.

4.4 Special warnings and precautions for use

The efficacy of Revatio has not been established in patients with severe pulmonary arterial hypertension (functional class IV). If the clinical situation deteriorates, therapies that are recommended at the severe stage of the disease (e.g. epoprostenol) should be considered (see section 4.2).

The benefit-risk balance of sildenafil has not been established in patients with class I functional classification of pulmonary arterial hypertension. No studies have been performed in related forms of pulmonary arterial hypertension other than related to connective tissue disease and surgical repair.

The safety of sildenafil has not been studied in patients with known hereditary degenerative retinal disorders such as *Retinitis pigmentosa* (a minority of these patients have genetic disorders of retinal phosphodiesterases) and therefore its use is not recommended.

In general, any dose adjustment should be administered only after a careful benefit-risk assessment. A downward dose adjustment to 20 mg twice daily should be considered when sildenafil is co-administered to patients already receiving medium potency CYP3A4 inhibitors like erythromycin or saquinavir. A downward dose adjustment to 20 mg once daily is recommended in case of co-administration with CYP3A4 inhibitors of intermediate potency like clarithromycin, telithromycin and nefazodone. Co-administration of potent CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) with sildenafil for pulmonary arterial hypertension is contraindicated (see section 4.3). Dose adjustments of sildenafil may be required when co-administered with CYP3A4 inducers (see section 4.5).

When prescribing sildenafil, physicians should carefully consider whether patients with certain underlying conditions could be adversely affected by sildenafil's mild to moderate vasodilatory effects, for example patients with hypotension, patients with fluid depletion, severe left ventricular outflow obstruction or autonomic dysfunction (see section 4.4).

Sildenafil potentiates the hypotensive effect of nitrates therefore concomitant use of Revatio with nitrates is contraindicated (see section 4.3).

In post-marketing experience with sildenafil for male erectile dysfunction, serious cardiovascular events, including myocardial infarction, unstable angina, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular haemorrhage, transient ischaemic attack, hypertension and hypotension have been reported in temporal association with the use of sildenafil. Most, but not all, of these patients had pre-existing cardiovascular risk factors. Many events were reported to occur during or shortly after sexual intercourse and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to these factors or to other factors.

Sildenafil should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease), or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma or leukaemia).

Visual defects and cases of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy have been reported in connection with the intake of sildenafil and other PDE5 inhibitors. The patient should be advised that in case of sudden visual defect, he should stop taking Revatio and consult a physician immediately (see section 4.3).

Caution is advised when sildenafil is administered to patients taking an alpha-blocker as the co-administration may lead to symptomatic hypotension in susceptible individuals (see section 4.5). In order to minimize the potential for developing postural hypotension, patients should be hemodynamically stable on alpha-blocker therapy prior to initiating sildenafil treatment. Physicians should advise patients what to do in the event of postural hypotensive symptoms.

Studies with human platelets indicate that sildenafil potentiates the antiaggregatory effect of sodium nitroprusside *in vitro*. There is no safety information on the administration of sildenafil to patients with bleeding disorders or active peptic ulceration. Therefore sildenafil should be administered to these patients only after careful benefit-risk assessment.

In pulmonary arterial hypertension patients, there may be a potential for increased risk of bleeding when sildenafil is initiated in patients already using a Vitamin K antagonist, particularly in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease.

No data are available with sildenafil in patients with pulmonary hypertension associated with pulmonary veno-occlusive disease. However, cases of life threatening pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclin) when used in those patients. Consequently, should signs of pulmonary oedema occur when sildenafil is administered in patients with pulmonary hypertension, the possibility of associated veno-occlusive disease should be considered.

Lactose monohydrate is present in the tablet film coat. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on sildenafil

In vitro studies:

Sildenafil metabolism is principally mediated by the cytochrome P450 (CYP) isoforms 3A4 (major route) and 2C9 (minor route). Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce sildenafil clearance and inducers of these isoenzymes may increase sildenafil clearance.

In vivo studies:

Population pharmacokinetic analysis of pulmonary arterial hypertension clinical trial data indicated a reduction in sildenafil clearance and/or an increase of oral bioavailability when co-administered with CYP3A4 substrates and the combination of CYP3A4 substrates and beta-blockers. These were the only factors with a statistically significant impact on sildenafil pharmacokinetics in patients with pulmonary arterial hypertension. The exposure to sildenafil in patients on CYP3A4 substrates and CYP3A4 substrates plus beta-blockers was 43 % and 66 % higher, respectively, compared to patients not receiving these classes of medicines. Sildenafil exposure was 5-fold higher at a dose of 80 mg three times a day compared to the exposure at a dose of 20 mg three times a day. This concentration range covers the increase in sildenafil exposure observed in specifically designed drug interaction studies with CYP3A4 inhibitors (except more potent CYP3A4 inhibitors e.g. ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

CYP3A4 inducers seemed to have a substantial impact on the pharmacokinetics of sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients, which was confirmed in the in-vivo interaction study with CYP3A4 inducer bosentan.

Co-administration of bosentan (a moderate inducer of CYP3A4, CYP2C9 and possibly of CYP2C19) 125mg twice daily with sildenafil 80 mg three times a day (at steady state) concomitantly administered during 6 days in healthy volunteers resulted in a 63% decrease of sildenafil AUC. Caution is recommended in case of co-administration.

Efficacy of sildenafil should be closely monitored in patients using concomitant potent CYP3A4 inducers, such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's wort and rifampicine.

Co-administration of the HIV protease inhibitor ritonavir, which is a highly potent P450 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 300 % (4-fold) increase in sildenafil C_{max} and a 1,000 % (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC. At 24 hours, the plasma levels of sildenafil were still approximately 200 ng/ml, compared to approximately 5 ng/ml when sildenafil was administered alone. This is consistent with ritonavir's marked effects on a broad range of P450 substrates. Based on these pharmacokinetic results co-administration of sildenafil with ritonavir is contraindicated in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.3).

Co-administration of the HIV protease inhibitor saquinavir, a CYP3A4 inhibitor, at steady state (1200 mg three times a day) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 140 % increase in sildenafil C_{max} and a 210 % increase in sildenafil AUC. Sildenafil had no effect on saquinavir pharmacokinetics.

When a single 100 mg dose of sildenafil was administered with erythromycin, a specific CYP3A4 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily for 5 days), there was a 182 % increase in sildenafil systemic exposure (AUC). In normal healthy male volunteers, there was no evidence of an effect of azithromycin (500 mg daily for 3 days) on the AUC, C_{max} , T_{max} , elimination rate constant, or subsequent half-life of sildenafil or its principal circulating metabolite. Cimetidine (800 mg), a

cytochrome P450 inhibitor and non-specific CYP3A4 inhibitor, caused a 56 % increase in plasma sildenafil concentrations when co-administered with sildenafil (50 mg) to healthy volunteers.

Potent CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole and itraconazole would be expected to have effects similar to ritonavir (see section 4.3). CYP3A4 inhibitors of intermediate potency (e.g. clarithromycin, telithromycin and nefazodone) are expected to have an effect in between that of ritonavir and CYP3A4 inhibitors of medium potency (e.g. saquinavir/erythromycin), a seven-fold increase in exposure is assumed. Therefore dose adjustments are recommended when using CYP3A4 inhibitors of intermediate potency (see section 4.4).

The population pharmacokinetic analysis in pulmonary arterial hypertension patients suggested that co-administration of beta-blockers in combination with CYP3A4 substrates might result in an additional increase in sildenafil exposure compared with administration of CYP3A4 substrates alone.

Grapefruit juice is a weak inhibitor of CYP3A4 gut wall metabolism and may give rise to modest increases in plasma levels of sildenafil.

Single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminium hydroxide) did not affect the bioavailability of sildenafil.

Co-administration of oral contraceptives (ethinylloestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg) did not affect the pharmacokinetics of sildenafil.

Nicorandil is a hybrid of potassium channel activator and nitrate. Due to the nitrate component it has the potential to have serious interaction with sildenafil.

Effects of sildenafil on other medicinal products

In vitro studies:

Sildenafil is a weak inhibitor of the cytochrome P450 isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

There are no data on the interaction of sildenafil and non-specific phosphodiesterase inhibitors such as theophylline or dipyridamole.

In vivo studies:

No significant interactions were shown when sildenafil (50 mg) was co-administered with tolbutamide (250 mg) or warfarin (40 mg), both of which are metabolised by CYP2C9.

Sildenafil had no significant effect on atorvastatin exposure (AUC increased 11%), suggesting that sildenafil does not have a clinically relevant effect on CYP3A4.

No interactions were observed between sildenafil (100 mg single dose) and acenocoumarol.

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetyl salicylic acid (150 mg).

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the hypotensive effects of alcohol in healthy volunteers with mean maximum blood alcohol levels of 80 mg/dl.

In a study of healthy volunteers sildenafil at steady state (80 mg three times a day) resulted in a 50% increase in bosentan AUC (125 mg twice daily). Caution is recommended in case of co-administration.

In a specific interaction study, where sildenafil (100 mg) was co-administered with amlodipine in hypertensive patients, there was an additional reduction on supine systolic blood pressure of 8 mmHg. The corresponding additional reduction in supine diastolic blood pressure was 7 mmHg. These

additional blood pressure reductions were of a similar magnitude to those seen when sildenafil was administered alone to healthy volunteers.

In three specific drug-drug interaction studies, the alpha-blocker doxazosin (4 mg and 8 mg) and sildenafil (25 mg, 50 mg, or 100 mg) were administered simultaneously to patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) stabilized on doxazosin therapy. In these study populations, mean additional reductions of supine systolic and diastolic blood pressure of 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, and 8/4 mmHg, respectively, and mean additional reductions of standing blood pressure of 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, and 4/5 mmHg, respectively were observed. When sildenafil and doxazosin were administered simultaneously to patients stabilized on doxazosin therapy, there were infrequent reports of patients who experienced symptomatic postural hypotension. These reports included dizziness and lightheadedness, but not syncope. Concomitant administration of sildenafil to patients taking alpha-blocker therapy may lead to symptomatic hypotension in susceptible individuals (see section 4.4).

Sildenafil (100 mg single dose) did not affect the steady state pharmacokinetics of the HIV protease inhibitor saquinavir, which is a CYP3A4 substrate/inhibitor.

Consistent with its known effects on the nitric oxide/cGMP pathway (see section 5.1), sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates, and its co-administration with nitric oxide donors or nitrates in any form is therefore contraindicated (see section 4.3).

Sildenafil had no clinically significant impact on the plasma levels of oral contraceptives (ethinyloestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg).

4.6 Pregnancy and lactation

There are no data from the use of sildenafil in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy and embryonal/foetal development. Studies in animals have shown toxicity with respect to postnatal development (see section 5.3).

Due to lack of data, Revatio should not be used in pregnant women unless strictly necessary. It is not known whether sildenafil enters the breast milk. Revatio should not be administered to breast-feeding mothers.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

As dizziness and altered vision were reported in clinical trials with sildenafil, patients should be aware of how they might be affected by Revatio, before driving or operating machinery. No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

In the pivotal placebo-controlled study of Revatio in pulmonary arterial hypertension, a total of 207 patients were treated with Revatio at daily doses ranging from 20 mg to 80 mg three times a day and 70 patients were treated with placebo. The duration of treatment was 12 weeks. 259 subjects who completed the pivotal study entered a long-term extension study. Doses up to 80 mg three times a day (4 times the recommended dose of 20 mg three times a day) were studied (N=149 patients treated for at least 1 year, 101 on 80 mg three times a day). The overall frequency of discontinuation in sildenafil treated patients at the recommended daily dose of 20 mg three times a day (2.9 %) was low and the same as placebo (2.9 %).

In a placebo-controlled study of Revatio as an adjunct to intravenous epoprostenol in pulmonary arterial hypertension, a total of 134 patients were treated with Revatio (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg, three times a day) and epoprostenol, and 131 patients were treated with placebo and epoprostenol. The duration of treatment was 16 weeks. The overall frequency of discontinuations in sildenafil/epoprostenol treated patients due to adverse events was

5.2 % compared to 10.7 % in the placebo/epoprostenol treated patients. Newly reported adverse drug reactions, which occurred more frequently in the sildenafil/ epoprostenol group, were bloodshot eyes/red eyes, blurred vision, nasal congestion, night sweats, back pain and dry mouth. The known adverse events headache, flushing, pain in extremity and oedema were noted in a higher frequency in sildenafil/epoprostenol treated patients compared to placebo/epoprostenol treated patients.

In the two-placebo controlled studies adverse events were generally mild to moderate in severity. The most commonly reported adverse reactions that occurred (greater or equal to 10 %) on Revatio compared to placebo were headache, flushing, dyspepsia, diarrhoea and limb pain.

Adverse reactions which occurred in >1 % of Revatio-treated patients and were more frequent (>1 % difference) on Revatio in the pivotal study or in the Revatio combined data set of both the placebo-controlled studies in pulmonary arterial hypertension, at doses of 20, 40 or 80 mg three times a day are listed in the table below by class and frequency grouping (very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Reports from post-marketing experience are included in italics.

MedDRA System Organ Class	Adverse Drug Reaction
Infections and infestations	
Common	Cellulitis, influenza, sinusitis not otherwise specified (NOS)
Blood and the lymphatic system disorders	
Common	Anaemia NOS
Metabolism and nutrition disorders	
Common	Fluid retention
Psychiatric disorders	
Common	Insomnia, anxiety
Nervous system disorders	
Very Common	Headache
Common	Migraine NOS, tremor, paresthesia, burning sensation NOS, hypoaesthesia
Eye disorders	
Common	Retinal haemorrhage, visual disturbance NOS, blurred vision, photophobia, chromatopsia, cyanopsia, eye irritation, blood shot eyes/red eyes
Uncommon	Visual acuity reduced, diplopia, abnormal sensation in eye
Ear and labyrinth disorders	
Common	Vertigo
Vascular disorders	
Very Common	Flushing

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	Bronchitis NOS, epistaxis, rhinitis NOS, cough, nasal congestion
Gastrointestinal disorders	
Very Common	Diarrhoea, dyspepsia
Common	Gastritis NOS, gastroenteritis NOS, gastrooesophageal reflux disease, haemorrhoids, abdominal distension, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	Alopecia, erythema, night sweats
Not known	<i>Skin rash</i>
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	
Very Common	Limb pain
Common	Myalgia, back pain
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon	Gynaecomastia
Not known	<i>Priapism, prolonged erection</i>
General disorders and administration site conditions	
Common	Pyrexia

In post marketing surveillance, adverse events/reactions that have been reported with an unknown frequency in patients taking sildenafil in the treatment of male erectile dysfunction (MED) include: Eye disorders: Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION), retinal vascular occlusion, visual field defect.

4.9 Overdose

In single dose volunteer studies of doses up to 800 mg, adverse reactions were similar to those seen at lower doses, but the incidence rates and severities were increased. At single doses of 200 mg the incidence of adverse reactions (headache, flushing, dizziness, dyspepsia, nasal congestion, altered vision) was increased.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance as sildenafil is highly bound to plasma proteins and not eliminated in the urine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in erectile dysfunction, ATC code: G04B E03

This medicinal product has been authorised under “Exceptional Circumstances”. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product.

The European Medicines Agency (EMA) will review any new information which may become available every year and this SPC will be updated as necessary.

Sildenafil is a potent and selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5), the enzyme that is responsible for degradation of cGMP. Apart from the presence of this enzyme in the corpus cavernosum of the penis, PDE5 is also present in the pulmonary vasculature. Sildenafil, therefore, increases cGMP within pulmonary vascular smooth muscle cells resulting in relaxation. In patients with pulmonary arterial hypertension this can lead to vasodilation of the pulmonary vascular bed and, to a lesser degree, vasodilatation in the systemic circulation.

Studies *in vitro* have shown that sildenafil is selective for PDE5. Its effect is more potent on PDE5 than on other known phosphodiesterases. There is a 10-fold selectivity over PDE6 which is involved in the phototransduction pathway in the retina. There is an 80-fold selectivity over PDE1, and over 700-fold over PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 and 11. In particular, sildenafil has greater than 4,000-fold selectivity for PDE5 over PDE3, the cAMP-specific phosphodiesterase isoform involved in the control of cardiac contractility.

Sildenafil causes mild and transient decreases in systemic blood pressure which, in the majority of cases, do not translate into clinical effects. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with systemic hypertension the mean change from baseline in systolic and diastolic blood pressure was a decrease of 9.4 mmHg and 9.1 mm Hg respectively. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with pulmonary arterial hypertension lesser effects in blood pressure reduction were observed (a reduction in both systolic and diastolic pressure of 2 mmHg). At the recommended dose of 20 mg three times a day no reductions in systolic or diastolic pressure were seen.

Single oral doses of sildenafil up to 100 mg in healthy volunteers produced no clinically relevant effects on ECG. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with pulmonary arterial hypertension no clinically relevant effects on the ECG were reported.

In a study of the hemodynamic effects of a single oral 100 mg dose of sildenafil in 14 patients with severe coronary artery disease (CAD) (>70 % stenosis of at least one coronary artery), the mean resting systolic and diastolic blood pressures decreased by 7 % and 6 % respectively compared to baseline. Mean pulmonary systolic blood pressure decreased by 9 %. Sildenafil showed no effect on cardiac output, and did not impair blood flow through the stenosed coronary arteries.

Mild and transient differences in colour discrimination (blue/green) were detected in some subjects using the Farnsworth-Munsell 100 hue test at 1 hour following a 100 mg dose, with no effects evident after 2 hours post-dose. The postulated mechanism for this change in colour discrimination is related to inhibition of PDE6, which is involved in the phototransduction cascade of the retina. Sildenafil has no effect on visual acuity or contrast sensitivity. In a small size placebo-controlled study of patients with documented early age-related macular degeneration (n=9), sildenafil (single dose, 100 mg) demonstrated no significant changes in visual tests conducted (visual acuity, Amsler grid, colour discrimination simulated traffic light, Humphrey perimeter and photostress).

Efficacy in adult patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)

A randomised, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 278 patients with primary pulmonary hypertension, PAH associated with connective tissue disease (CTD), and PAH following surgical repair of congenital heart lesions. Patients were randomised to one of four treatment groups: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg or sildenafil 80 mg, three times a day. Of the 278 patients randomised, 277 patients received at least 1 dose of study drug. The study population consisted of 68 (25 %) men and 209 (75 %) women with a mean age of 49 years (range: 18-81 years) and baseline 6-minute walk test distance between 100 and 450 metres inclusive (mean: 344 metres). 175 patients (63%) included were diagnosed with primary pulmonary hypertension, 84 (30%) were diagnosed with PAH associated with connective tissue disease (CTD) and 18 (7%) of the patients were diagnosed with PAH following surgical repair of congenital heart lesions. Most patients were WHO Functional

Class II (107/277, 39%) or III (160/277, 58%) with a mean baseline 6 minute walking distance of 378 meters and 326 meters respectively; fewer patients were Class I (1/277, 0.4%) or IV (9/277, 3%) at baseline. Patients with left ventricular ejection fraction <45 % or left ventricular shortening fraction <0.2 were not studied.

Sildenafil (or placebo) was added to patients' background therapy which could have included a combination of anticoagulation, digoxin, calcium channel blockers, diuretics or oxygen. The use of prostacyclin, prostacyclin analogues and endothelin receptor antagonists was not permitted as add-on therapy, and neither was arginine supplementation. Patients who previously failed bosentan therapy were excluded from the study.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 12 in 6-minute walk distance. A statistically significant increase in 6-minute walk distance was observed in all 3 sildenafil dose groups compared to those on placebo. Placebo corrected increases in walk distance were 45 metres (p <0.0001), 46 metres (p <0.0001) and 50 metres (p <0.0001) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg respectively. There was no significant difference in effect between sildenafil doses.

The improvement in walk distance was apparent after 4 weeks of treatment and this effect was maintained at weeks 8 and 12. Results were generally consistent in subgroups according to baseline walking distance, aetiology (primary and CTD-associated PAH), WHO functional class, gender, race, location, mean PAP and PVRI.

Patients on all sildenafil doses achieved a statistically significant reduction in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) compared to those on placebo. The placebo-corrected treatment was -2.7 mmHg (p=0.04) for sildenafil 20 mg three times a day. There was no evidence of a difference in effect between sildenafil 20 mg and the higher doses tested. The mean change from baseline in pulmonary vascular resistance (PVR) was -122 dyne.sec/cm⁵ for sildenafil 20 mg three times a day. The percent reduction at 12 weeks for sildenafil 20 mg in PVR (11.2%) was proportionally greater than the reduction in systemic vascular resistance (SVR) (7.2%). The effect of sildenafil on mortality is unknown.

Efficacy in adult patients with PAH (when used in combination with epoprostenol)

A randomised, double-blind, placebo controlled study was conducted in 267 patients with PAH who were stabilised on intravenous epoprostenol. The PAH patients included those with Primary Pulmonary Arterial Hypertension (212/267, 79%) and PAH associated with CTD (55/267, 21%). Most patients were WHO Functional Class II (68/267, 26%) or III (175/267, 66%); fewer patients were Class I (3/267, 1%) or IV (16/267, 6%) at baseline; for a few patients (5/267, 2%), the WHO Functional Class was unknown. Patients were randomised to placebo or sildenafil (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg, three times a day) when used in combination with intravenous epoprostenol.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 16 in 6-minute walk distance. There was a statistically significant benefit of sildenafil compared to placebo in 6-minute walk distance. A mean placebo corrected increase in walk distance of 26 metres was observed in favour of sildenafil (95% CI: 10.8, 41.2) (p=0.0009). For patients with a baseline walking distance \geq 325 metres, the treatment effect was 38.4 metres in favour of sildenafil; for patients with a baseline walking distance <325 metres, the treatment effect was 2.3 metres in favour of placebo. For patients with primary PAH, the treatment effect was 31.1 metres compared to 7.7 metres for patients with PAH associated with CTD. The difference in results between these randomisation subgroups may have arisen by chance in view of their limited sample size.

Patients on sildenafil achieved a statistically significant reduction in mean Pulmonary Arterial Pressure (mPAP) compared to those on placebo. A mean placebo-corrected treatment effect of -3.9 mmHg was observed in favour of sildenafil (95% CI: -5.7, -2.1) (p=0.00003).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption:

Sildenafil is rapidly absorbed. Maximum observed plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. The mean absolute oral bioavailability is 41 % (range 25-63 %). After oral three times a day dosing of sildenafil, AUC and C_{max} increase in proportion with dose over the dose range of 20-40 mg. After oral doses of 80 mg three times a day a more than dose proportional increase in sildenafil plasma levels has been observed. In pulmonary arterial hypertension patients, the oral bioavailability of sildenafil after 80 mg three times a day was on average 43 % (90 % CI: 27% - 60%) higher compared to the lower doses.

When sildenafil is taken with food, the rate of absorption is reduced with a mean delay in T_{max} of 60 minutes and a mean reduction in C_{max} of 29 % however, the extent of absorption was not significantly affected (AUC decreased by 11%).

Distribution:

The mean steady state volume of distribution (V_d) for sildenafil is 105 l, indicating distribution into the tissues. After oral doses of 20 mg three times a day, the mean maximum total plasma concentration of sildenafil at steady state is approximately 113 ng/ml. Sildenafil and its major circulating N-desmethyl metabolite are approximately 96 % bound to plasma proteins. Protein binding is independent of total drug concentrations.

Metabolism:

Sildenafil is cleared predominantly by the CYP3A4 (major route) and CYP2C9 (minor route) hepatic microsomal isoenzymes. The major circulating metabolite results from N-demethylation of sildenafil. This metabolite has a phosphodiesterase selectivity profile similar to sildenafil and an *in vitro* potency for PDE5 approximately 50 % that of the parent drug. The N-desmethyl metabolite is further metabolised, with a terminal half-life of approximately 4 h. In patients with pulmonary arterial hypertension, plasma concentrations of N-desmethyl metabolite are approximately 72 % those of sildenafil after 20 mg three times a day dosing (translating into a 36 % contribution to sildenafil's pharmacological effects). The subsequent effect on efficacy is unknown.

Elimination:

The total body clearance of sildenafil is 41 l/h with a resultant terminal phase half-life of 3-5 h. After either oral or intravenous administration, sildenafil is excreted as metabolites predominantly in the faeces (approximately 80 % of administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 13 % of administered oral dose).

Pharmacokinetics in special patient groups

Elderly:

Healthy elderly volunteers (65 years or over) had a reduced clearance of sildenafil, resulting in approximately 90 % higher plasma concentrations of sildenafil and the active N-desmethyl metabolite compared to those seen in healthy younger volunteers (18-45 years). Due to age-differences in plasma protein binding, the corresponding increase in free sildenafil plasma concentration was approximately 40 %.

Renal insufficiency:

In volunteers with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance = 30-80 ml/min), the pharmacokinetics of sildenafil were not altered after receiving a 50 mg single oral dose. In volunteers with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min), sildenafil clearance was reduced, resulting in mean increases in AUC and C_{max} of 100 % and 88 % respectively compared to age-matched volunteers with no renal impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{max} values were significantly increased 200 % and 79 % respectively in subjects with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function.

Hepatic insufficiency:

In volunteers with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh class A and B) sildenafil clearance was reduced, resulting in increases in AUC (85 %) and C_{max} (47 %) compared to age-matched volunteers with no hepatic impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{max} values were significantly increased by 154 % and 87 %, respectively in cirrhotic subjects compared to subjects with normal hepatic function. The pharmacokinetics of sildenafil in patients with severely impaired hepatic function have not been studied.

Population pharmacokinetics:

In patients with pulmonary arterial hypertension, the average steady state concentrations were 20 – 50 % higher over the investigated dose range of 20–80 mg three times a day compared to healthy volunteers. There was a doubling of the C_{min} compared to healthy volunteers. Both findings suggest a lower clearance and/or a higher oral bioavailability of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension compared to healthy volunteers.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential, fertility and embryonal/foetal development.

In pups of rats which were pre- and postnatally treated with 60 mg/kg sildenafil, a decreased litter size, a lower pup weight on day 1 and a decreased 4-day survival were seen at exposures which were approximately fifty times the expected human exposure at 20 mg three times a day. These effects were observed at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

microcrystalline cellulose
calcium hydrogen phosphate (anhydrous)
croscarmellose sodium
magnesium stearate

Film coat:

hypromellose
titanium dioxide (E171)
lactose monohydrate
glycerol triacetate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30 °C. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

PVC/Aluminium blisters of 90 tablets (15 tablets per blister strip) in a carton.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/318/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 28 October 2005

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

03/2007

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (製品特性概要書) (日本語訳)

1. 医薬品の名称

Revatio 20 mg フィルムコート錠

2. 成分・含量

本フィルムコート錠は、1錠中シルденаフィルクエン酸塩をシルденаフィルとして20 mg含有。また、本剤は乳糖水和物も含有。添加物については、6.1項を参照。

3. 剤形

フィルムコート錠。

白色の両面凸状円形のフィルムコート錠であり、片面に「PFIZER」、反対面に「RVT 20」と刻印されている。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

運動能力の改善を目的とした、肺動脈性肺高血圧症患者（WHO機能分類クラスIII）の治療。原発性肺高血圧症および結合組織疾患に伴う肺高血圧症において有効性が示されている。

4.2 用法・用量

Revatioは経口製剤である。

治療の開始およびモニタリングは、肺動脈性肺高血圧症の治療経験を有する医師のみが行うべきである。Revatio投与にもかかわらず臨床症状が悪化した場合には、別の治療法を検討すべきである。

成人 (18歳以上) への投与：

推奨用量は20 mg1日3回投与である。食後または空腹時に約6～8時間間隔で投与する。

高齢者 (65歳以上) への投与：

高齢患者において用量を調節する必要はない。高齢患者では、6分間歩行距離により測定された臨床効果が低下する可能性がある。

腎機能障害患者への投与：

重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス< 30 ml/分）も含めて、腎機能障害患者における初期の

用量調節は不要である。療法に対する忍容性が不良であった場合のみ、リスク・ベネフィットを慎重に評価した後に、20 mg 1日2回への減量を考慮すべきである。

肝機能障害患者への投与：

肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスAおよびB）では、初期の用量調節は不要である。療法に対する忍容性が不良であった場合のみ、リスク・ベネフィットを慎重に評価した後に、20 mg 1日2回への減量を考慮すべきである。

重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスC）においては、Revatioは禁忌である（4.3項参照）。

小児および青年期患者（18歳未満）への投与：

小児および青年期患者における安全性および有効性については、大規模対照臨床試験による検討されていない。したがって、このような患者に対してはシルデナフィルを使用すべきではない。

治療の中断：

データは少ないが、Revatioの急激な中断により、肺動脈性肺高血圧症の反跳性増悪は起こらないことが示唆されている。しかし、中断した際に突然臨床症状が悪化する可能性を回避するため、段階的な減量を考慮に入れるべきである。中断期間中には、モニタリングを強化すべきである。

他剤を使用中の患者への投与：

シルデナフィルとエポプロステノール静脈内投与との併用に関する評価は行われている（4.8項および5.1項参照）。

シルデナフィルを他の肺動脈性肺高血圧症治療薬（ボセンタン、イロprostなど）と併用した場合の有効性および安全性については、対照臨床試験での検討は行われていない。したがって、併用時は注意すること。

Revatioを他のPDE5阻害薬と併用した場合の安全性および有効性は、肺動脈性肺高血圧症患者では検討されていない。

4.3 禁忌

有効成分または賦形剤に対する過敏症。

一酸化窒素/サイクリックグアノシンーリン酸（cGMP）経路に対する既知の作用（5.1項参照）のとおり、シルデナフィルは硝酸薬の降圧作用を増強することが示されたため、シルデナフィルと一酸化窒素供与薬（亜硝酸アミルなど）または硝酸薬との併用は、剤型を問わず禁忌とする。

強力なCYP3A4阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル等）との併用（4.5項参照）

非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）による片眼視力喪失の患者では、過去に投与されたPDE5阻害薬の関連性は問わず禁忌とする（4.4項を参照）。

次のサブグループに含まれる患者では、シルデナフィルの安全性は検討されていないため、本剤の使用は禁忌とする。重度肝機能障害、最近の脳卒中または心筋梗塞の既往歴、投与開始時における重度低血圧（血圧< 90/50 mmHg）。

4.4 特別な警告および特別な使用上の注意

重度肺動脈性肺高血圧症患者（機能分類クラスIV）に対するRevatioの有効性は確立されていない。臨床症状が悪化した場合、重度肺動脈性肺高血圧症に対して推奨される治療法（エポプロステノールなど）を考慮すべきである（4.2項参照）。

肺動脈性肺高血圧症の機能分類がクラスIの患者では、シルデナフィルのリスク・ベネフィットのバランスは確立されていない。結合組織疾患および外科的修復術に伴う肺動脈性肺高血圧症を除いて、続発性の肺動脈性肺高血圧症における臨床試験は実施されていない。

網膜色素変性症（このうち少数の患者では、網膜ホスホジエステラーゼの遺伝性異常が認められる）などの遺伝性網膜変性障害が明らかになっている患者では、シルデナフィルの安全性が検討されていないため、本剤を使用すべきではない。

一般に、用量調節を行う前に、必ず慎重なリスク・ベネフィット評価を行うべきである。エリスロマイシンまたはサキナビルのような中等度のCYP3A4阻害薬をすでに投与されている患者にシルデナフィルを併用する場合には、20 mg 1日2回投与への減量を考慮すべきである。クラリスロマイシン、テリスロマイシンおよびネファゾドン等の中等度のCYP3A4阻害薬と併用する場合には、20 mg 1日1回投与への減量が推奨される。肺動脈性肺高血圧症患者において、強力なCYP3A4阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル等）とシルデナフィルの併用は禁忌とする（4.3項参照）。CYP3A4誘導薬と併用する場合には、シルデナフィルの用量調節が必要となる場合がある（4.5項参照）。

医師は、シルデナフィルの処方の際に、シルデナフィルの軽度～中等度血管拡張作用が、特定の基礎疾患を有する患者に悪影響を及ぼさないかを慎重に検討しなければならない（例えば、低血圧、体液量減少、重度左室流出路閉塞、または自律神経障害が認められる患者）（4.4項参照）。

シルデナフィルは硝酸薬の降圧作用を増強するため、Revatioと硝酸薬の併用は禁忌である（4.3項参照）。

男性勃起不全治療薬としてのシルデナフィルの市販後調査において、心筋梗塞、不安定狭心症、心突然死、心室性不整脈、脳血管出血、一過性脳虚血発作、高血圧および低血圧などの重篤な心血管事象が報告されており、シルデナフィルの使用と時間的関連性が認められた。このうち、すべてではないが、ほとんどの患者には既存の心血管リスク因子があった。多くの事象は性交中またはその直後に発現したと報告されており、シルデナフィルの使用直後に性的活動を行わなかったが発現した事象も数件報告された。これらの事象が、このような要因または他の要因と直接関連しているか否かを判定することは不可能である。

陰茎に解剖学的奇形がある患者（角形成，海綿体線維症，またはペイロニー病など），あるいは持続勃起症の素因となる可能性がある症状を有する患者（鎌状赤血球貧血，多発性骨髄腫または白血病など）にシルデナフィルを使用する場合には注意が必要である。

シルデナフィルおよび他のPDE5阻害薬の服用に伴い視覚障害および非動脈炎性前部虚血性視神経症が生じることが報告されている。視覚障害が突然起きた場合は本剤の服用を中止し，速やかに医師に相談するよう患者を指導すること（4.3項参照）。

α -遮断薬を使用している患者にシルデナフィルを投与する場合，感受性が高い患者では併用により症候性低血圧が引き起こされる可能性があるため，注意した方がよい（4.5項参照）。体位性低血圧が発現する可能性を最小限に抑えるため，シルデナフィル投与を開始する前に， α -遮断薬により治療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。医師は，体位性低血圧の症状が出た場合にごうすべきかを患者に助言しておく必要がある。

ヒト血小板を用いた研究により，シルデナフィルは*in vitro*においてニトロプルシド・ナトリウムの抗凝集作用を増強することが示されている。出血性疾患または活動性消化性潰瘍の患者にシルデナフィルを投与した場合の安全性情報は得られていない。したがって，このような患者にシルデナフィルを投与する前に，必ず慎重なリスク・ベネフィット評価を行う必要がある。

肺動脈性肺高血圧症患者，特に結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症患者では，既にビタミンK拮抗薬を使用している患者においてシルデナフィル投与を開始した場合，出血の危険性が高まる可能性がある。

肺静脈閉塞性疾患に伴う肺高血圧症患者におけるシルデナフィル投与のデータは得られていない。しかし，このような患者において血管拡張薬（主にプロスタサイクリン）を使用した場合，生命を脅かす肺水腫の症例が報告されている。したがって，肺高血圧症患者にシルデナフィルを投与した際に肺水腫の徴候が認められた場合，静脈閉塞性疾患が関連する可能性を検討すべきである。

錠剤のフィルムコートにはラクトース一水和物が含まれている。稀な遺伝性障害であるガラクトース不耐症，ラップラクターゼ欠損症またはグルコース-ガラクトース吸収不良の患者は，本剤を服用してはならない。

4.5 他剤との相互作用およびその他の相互作用

シルデナフィルに対する他剤の影響

In vitro 試験：

シルデナフィルは，主にチトクロムP450 (CYP) 3A4（主代謝経路）および2C9（副代謝経路）により代謝される。したがって，これらのアイソザイムに対する阻害薬はシルデナフィルのクリアランスを低下させる可能性があり，これらのアイソザイムの誘導薬はシルデナフィルのクリアランスを増加させる可能性がある。

In vivo 試験：

肺動脈性肺高血圧症に関する臨床試験データを用いたポピュレーションPK解析から、CYP3A4の基質、およびCYP3A4の基質+ β -遮断薬をそれぞれシルデナフィルと併用した場合、シルデナフィルのクリアランスの低下、または経口バイオアベイラビリティの増加が示された。これらは、肺動脈性肺高血圧症患者におけるシルデナフィルの薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼす唯一の要因であった。CYP3A4の基質、およびCYP3A4の基質+ β -遮断薬を併用した患者におけるシルデナフィルの曝露量は、これらの薬剤を併用しなかった患者と比較して、それぞれ43%および66%高値であった。80 mgを1日3回投与時のシルデナフィルの曝露量は、20 mg 1日3回投与時と比較して5倍高値であった。サキナビルおよびエリスロマイシンのようなCYP3A4阻害薬（ただし、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビルなどのより強力なCYP3A4阻害剤を除く）とシルデナフィルとの薬物間相互作用試験において認められたシルデナフィルの曝露量の増加は、この濃度範囲内に含まれる。

CYP3A4誘導薬ボセンタンとの*in vivo*相互作用試験において確認されたように、CYP3A4誘導薬は、肺動脈性肺高血圧症患者におけるシルデナフィルの薬物動態に大きな影響を及ぼすと考えられる。

健康被験者を対象とした試験において、CYP3A4およびCYP2C9の中等度の誘導薬であり、CYP2C19を誘導する可能性もあると考えられているボセンタン（125 mg 1日2回投与）とシルデナフィル（80 mg 1日3回）を6日間併用投与した場合、両薬剤の定常状態において、シルデナフィルのAUCが63%減少した。両薬剤を併用する場合は注意が必要である。

カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート、およびリファンピシンなどの強力なCYP3A4誘導薬を併用している患者では、シルデナフィルの効果を注意深くモニターする必要がある。

非常に強力なCYP3A4阻害薬であるHIVプロテアーゼ阻害薬リトナビル（500 mg 1日2回）の定常状態においてシルデナフィル（100 mg）を単回併用投与した場合、シルデナフィルの C_{max} は300%上昇し（4倍に上昇）、血漿中AUCは1000%増加した（11倍に増加）。投与後24時間におけるシルデナフィルの血漿中濃度は、シルデナフィルを単独投与した場合には約5 ng/mLであったのに対し、併用投与した場合には約200 ng/mLであった。これは、リトナビルが広範なCYPの基質に対し、顕著な影響を及ぼすことと一致する。このような薬物動態試験結果から、肺動脈性肺高血圧症患者におけるシルデナフィルとリトナビルの併用は禁忌とする（4.3項参照）。

CYP3A4阻害薬であるHIVプロテアーゼ阻害薬サキナビル（1200 mg 1日3回）の定常状態においてシルデナフィル（100 mg）を単回併用投与した場合、シルデナフィルの C_{max} は140%上昇し、AUCは210%増加した。シルデナフィルはサキナビルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

特異的なCYP3A4阻害薬であるエリスロマイシン（500 mg 1日2回、5日間）の定常状態においてシルデナフィル100 mgを単回併用投与した場合、シルデナフィルの全身曝露量（AUC）は182%増加した。健康男性被験者において、シルデナフィルまたはその循環血中主代謝物のAUC、 C_{max} 、 T_{max} 、消失速度定数、および半減期に対し、アジスロマイシン（500 mg 1日1回、3日間）の影響は認められなかった。健康被験者において、チトクロムP450阻害薬および非特異的CYP3A4阻害薬であるシメチジン（800 mg）をシルデナフィル（50 mg）と併用した場合、血漿中シルデナフィル濃度が56%上昇した。

ケトコナゾールおよびイトラコナゾールのような強力なCYP3A4阻害薬は、リトナビルと同様の影響を及ぼすと予想される(4.3項参照)。中等度～強力なCYP3A4阻害薬(クラリスロマイシン、テリスロマイシンおよびネファゾドン等)は、リトナビルと中等度のCYP3A4阻害薬(サキナビル、エリスロマイシン等)の中間の影響を及ぼすと予想され、曝露量は7倍増加すると想定される。したがって、中等度～強力なCYP3A4阻害薬を使用する場合には、用量調節をすることが望ましい(4.4項参照)。

肺動脈性肺高血圧症患者におけるポピュレーションPK解析から、 β -遮断薬+CYP3A4の基質とシルデナフィルとの併用により、CYP3A4の基質を単独でシルデナフィルと併用した場合と比較して、シルデナフィルの曝露量がさらに増加する可能性が示唆された。

グレープフルーツジュースは、腸壁におけるCYP3A4代謝に対する弱い阻害剤であり、血漿中シルデナフィル濃度を若干上昇させる可能性がある。

制酸剤(水酸化マグネシウム/水酸化アルミニウム)の単回投与によるシルデナフィルのバイオアベイラビリティへの影響は認められなかった。

経口避妊薬(エチニルエストラジオール30 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ g)とシルデナフィルを併用したとき、シルデナフィルの薬物動態への影響は認められなかった。

ニコランジルは、カリウムチャネル活性化薬と硝酸薬の混成物であり、硝酸薬成分が含まれるため、シルデナフィルとの併用により重篤な相互作用を引き起こす可能性がある。

他剤に対するシルデナフィルの影響

In vitro 試験:

シルデナフィルは、CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1および3A4に対する弱い阻害薬である($IC_{50} > 150 \mu M$)。

シルデナフィルと非特異的ホスホジエステラーゼ阻害薬(テオフィリンまたはジピリダモール等)との相互作用に関するデータは得られていない。

In vivo 試験:

CYP2C9により代謝されるトルブタミド(250 mg)またはワルファリン(40 mg)をシルデナフィル(50 mg)とそれぞれ併用した場合、有意な相互作用は認められなかった。

シルデナフィルはアトルバスタチンの曝露量に有意な影響を及ぼさなかったことから(AUCが11%増加)、シルデナフィルはCYP3A4に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆される。

シルデナフィル(100 mg単回投与)とacenocoumarolとの間に相互作用は認められなかった。

シルデナフィル(50 mg)によるアセチルサリチル酸(150 mg)の出血時間延長作用の増強は認められなかった。

平均最高血中アルコール濃度が80 mg/dLである健康被験者において、シルデナフィル(50 mg)によ

るアルコールの降圧作用の増強は認められなかった。

健康被験者を対象とした試験において、定常状態時のシルデナフィル（80 mg 1日3回）とボセンタン（125 mg 1日2回）を併用した場合、ボセンタンのAUCは50%増加した。両薬剤を併用する場合は注意が必要である。

相互作用試験において、高血圧症患者にシルデナフィル（100 mg）とアムロジピンを併用したとき、仰臥位における収縮期血圧がさらに8 mmHg低下した。これに対応する仰臥位における拡張期血圧はさらに7 mmHg低下した。これらの血圧低下は、シルデナフィルを単独で健康被験者に投与した場合と同程度であった。

薬物間相互作用に関する3試験において、ドキサゾシン（ α -遮断薬）療法により安定化させた良性前立腺肥大（BPH）患者に、ドキサゾシン（4 mgおよび8 mg）とシルデナフィル（25 mg, 50 mg, または100 mg）を併用投与した。これらの患者において、仰臥位における平均収縮期/拡張期血圧が、それぞれさらに7/7 mmHg, 9/5 mmHg, および8/4 mmHg低下し、また平均立位血圧が、それぞれさらに6/6 mmHg, 11/4 mmHg, および4/5 mmHg低下した。ドキサゾシン療法により安定化させた患者にシルデナフィルとドキサゾシンを併用した場合、稀に症候性体位性低血圧症の発現が報告された。これらの報告には、浮動性めまいおよびふらつき感などが含まれており、失神は含まれていなかった。 α -遮断薬療法を受けている患者にシルデナフィルを併用した場合、感受性の高い患者では症候性低血圧が引き起こされる可能性がある（4.4項参照）。

シルデナフィル（100 mg単回投与）は、CYP3A4の基質であり阻害剤であるHIVプロテアーゼ阻害薬サキナビルの定常状態時における薬物動態に影響を及ぼさなかった。

一酸化窒素/cGMP経路に対する既知の作用のとおり（5.1項参照），シルデナフィルは硝酸薬の降圧作用を増強することが示されたため，シルデナフィルと一酸化窒素供与薬または硝酸薬との併用は，剤型を問わず禁忌とする（4.3項参照）。

シルデナフィルは経口避妊薬（エチニルエストラジオール30 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ g）の血漿中濃度に対し，臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

4.6 妊娠および授乳

妊婦におけるシルデナフィルの使用については，データが得られていない。動物試験では，妊娠および胚・胎児発生に対する直接的または間接的な悪影響は示されていない。動物試験から，出生後の発育に対する毒性が示されている（5.3項参照）。

データがないため，どうしても必要な場合を除き，妊婦にRevatioを使用してはならない。シルデナフィルが母乳中に分泌されるか否かは明らかになっていない。授乳婦にはRevatioを投与してはならない。

4.7 運転能力および機械操作能力に対する影響

シルデナフィルの臨床試験において、浮動性めまいおよび視覚変化が報告されたため、運転または機械操作の前に、Revatioがどのような影響を及ぼすかを患者に知らせておく必要がある。運転能力および機械操作能力に対する影響についての試験は実施されていない。

4.8 望ましくない作用

肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたRevatioの主要なプラセボ対照試験において、計207例の患者に20 mg～80 mgのRevatioを1日3回投与し、70例の患者にはプラセボを投与した。投与期間は12週間であった。主要試験を完了した259例の被験者が、長期延長試験に参加した。最高80 mg 1日3回投与（推奨用量20 mg 1日3回投与の4倍）までの用量について検討が行われた（149例に1年間以上の投与を行い、101例に80 mgを1日3回投与した）。推奨1日量20 mg 1日3回を投与したシルデナフィル群の患者における総中止頻度（2.9%）は低く、プラセボ群（2.9%）と同程度であった。

エポプロステノール静脈内投与を受けている肺動脈性肺高血圧症患者を対象として、Revatioのプラセボ対照試験を実施した。計134例の患者がRevatio（20mg→40mg→80mgの固定用量で増量、1日3回投与）とエポプロステノールとの併用投与を受け、131例はプラセボとエポプロステノールとの併用投与を受けた。投与期間は16週間であった。有害事象による中止率は、シルデナフィル・エポプロステノール併用群で5.2%、プラセボ・エポプロステノール併用群では10.7%であった。シルデナフィル・エポプロステノール併用群でより多く認められた新たな有害事象は、充血した眼・眼の赤み、霧視、鼻閉、寝汗、背部痛および口内乾燥であった。既知の有害事象である頭痛、潮紅、四肢痛および浮腫はプラセボ・エポプロステノール併用群と比較し、シルデナフィル・エポプロステノール併用群でより高頻度に認められた。

プラセボを対照とした2試験において、有害事象は概ね軽度～中等度であった。プラセボ群と比較して、Revatio群において高頻度で発現（発現率10%以上）した主な有害事象は、頭痛、潮紅、消化不良、下痢および四肢痛であった。

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした主要な試験またはプラセボを対照とした2試験のRevatio群の併合データにおいて、Revatio 20, 40, または80 mgを1日3回投与した群で1%以上の頻度で報告され、かつプラセボ群よりも高頻度（1%以上の差）であった有害事象下表に示す。有害事象は器官別および頻度別〔非常に高頻度（1/10以上）、高頻度（1/100以上、1/10未満）、低頻度（1/1000以上、1/100以下）および頻度不明（入手データより推測不可）〕に集計した。頻度別に集計した望ましくない作用は、重篤性の高い順より示した。

市販後調査からの報告は斜体で示した。

MedDRA 器官別大分類	有害事象
感染症および寄生虫症 高頻度	蜂巣炎、インフルエンザ、 副鼻腔炎（他に特定されない、NOS）
血液およびリンパ系障害 高頻度	貧血 NOS
代謝および栄養障害 高頻度	体液貯留

MedDRA 器別大分類	有害事象
精神障害 高頻度	不眠症, 不安
神経系障害 非常に高頻度 高頻度	頭痛 片頭痛 NOS, 振戦, 錯感覚, 灼熱感 NOS, 感覚鈍麻
眼障害 高頻度 低頻度	網膜出血, 視覚障害 NOS, 霧視, 羞明, 色視症, 青視症, 眼刺激, 充血した眼, 眼の赤み 視力低下, 複視, 眼の異常感
耳および迷路障害 高頻度	回転性めまい
血管障害 非常に高頻度	潮紅
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 高頻度	気管支炎 NOS, 鼻出血, 鼻炎 NOS, 咳嗽, 鼻閉
胃腸障害 非常に高頻度 高頻度	下痢, 消化不良 胃炎 NOS, 胃腸炎 NOS, 胃食道逆流性疾患, 痔核, 腹部膨満, 口内乾燥
皮膚および皮下組織障害 高頻度 頻度不明	脱毛症, 紅斑, 寝汗 皮疹
筋骨格系, 結合組織および骨障害 非常に高頻度 高頻度	四肢痛 筋痛, 背部痛
生殖系および乳房障害 高頻度 頻度不明	女性化乳房 持続勃起症, 勃起の延長
全身障害および投与局所様態 高頻度	発熱
臨床検査 高頻度	体重増加

男性勃起不全 (MED) 治療薬としてのシルデナフィルに関する市販後調査では, 次の眼の障害に関する有害事象・副作用 (頻度不明) が報告されている。

非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION), 網膜血管閉塞および視野欠損

4.9 過量投与

健康成人に最高800 mgまでを単回投与した試験における有害事象は, これよりも低用量において認められたものと同様であったが, 発現率および重症度は高まった。200 mg単回投与時には, 有害事象 (頭痛, 潮紅, 浮動性めまい, 消化不良, 鼻閉, 視覚変化) の発現率が上昇した。

過量投与例に対しては, 必要に応じて標準的な支持療法を適用する。シルデナフィルは血漿蛋白結合率が高く, 尿中には排泄されないため, 腎透析によるクリアランスの増加は期待できない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類：勃起不全に使用される薬物， ATCコード：G04B E03

本医薬品は "Exceptional Circumstances" の適用を受けて承認されている。

つまり，まれな疾患を適応症としているため，本医薬品に関する完全な情報は入手できていない。欧州医薬品審査庁（EMA）は新規に得られる情報を毎年確認し，必要に応じて本文書を改訂する。

シルデナフィルは，サイクリックグアノシンーリン酸（cGMP）を分解するホスホジエステラーゼ5（PDE5）に対する強力かつ選択的な阻害剤である。PDE5は，陰茎海綿体に存在する以外に，肺血管にも認められる。したがって，シルデナフィルは，肺の血管平滑筋にあるcGMPを増加させることにより血管を弛緩させる。肺動脈性高血圧症患者では，シルデナフィルは肺血管床を拡張する。また，これよりも程度は低い全身循環系の血管も拡張する。

*In vitro*試験から，シルデナフィルは，PDE5に対して選択的に作用することが示された。シルデナフィルのPDE5に対する選択性は，網膜の光伝達経路に關与するPDE6と比較して，10倍であった。また，PDE1に対して80倍であり，PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10および11に対しては700倍を上回る。特に，心収縮の調節に關与し，cAMPの分解酵素であるPDE3と比較した場合は，4000倍を上回る。

シルデナフィルは軽度で一過性の全身血圧低下を引き起こすが，ほとんどの場合，これが臨床的影響を及ぼすことはない。全身性高血圧患者に80 mg 1日3回を長期間投与後，収縮期および拡張期血圧のベースラインからの変化は，それぞれ平均で9.4 mmHgおよび9.1 mmHgの低下であった。肺動脈性肺高血圧症患者に80 mg 1日3回を長期間投与後に認められた降圧作用は，さらに弱いものであった（収縮期および拡張期血圧はいずれも2 mmHg低下）。推奨用量20 mg 1日3回投与の場合は，収縮期または拡張期血圧の低下は認められなかった。

健康成人に最高100 mgまでのシルデナフィルを単回経口投与したところ，ECGに対する臨床的に關連性のある影響は認められなかった。肺動脈性肺高血圧症患者に80 mg 1日3回を長期投与後，ECGに対する臨床的に關連性のある影響は報告されなかった。

重度冠動脈疾患（CAD）（少なくとも1カ所の冠動脈が>70%狭窄）の14例における血行動態への影響を検討する試験では，シルデナフィル100 mgを単回経口投与することにより，安静時の収縮期および拡張期血圧がベースラインと比較してそれぞれ平均7%および6%低下した。収縮期肺血圧は平均9%低下した。シルデナフィルは心拍出量に影響を及ぼさず，狭窄した冠動脈を通る血流を減少させなかった。

Farnsworth-Munsell 100 hue検査では，100 mgの投与1時間後において，一部の被験者で一過性の軽度色彩識別変化（青色/緑色）が検出されたが，投与2時間後では影響は明らかでなかった。この色彩識

別における変化については、網膜の光情報伝達カスケードに關与する PDE6の阻害に關連した機序が想定される。シルデナフィルは、視力または対比感度には影響を及ぼさない。早期加齢黄斑変性症が確認された患者 (n=9) を対象とした小規模プラセボ対照試験において、シルデナフィル (単回投与, 100 mg) は、実施した視覚検査 (視力, アムスラー格子, 信号機を模した色識別, ハンフリー視野計および光ストレス) に有意な変化をもたらさないことが示された。

肺動脈性肺高血圧症成人患者における効果

原発性肺高血圧症患者, 結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症患者, および先天性心疾患の修復術に続発した肺動脈性肺高血圧症患者278例において, 無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。4群のいずれかに患者を無作為に割り付けた。すなわち, プラセボ群, シルデナフィル20 mg群, シルデナフィル40 mg群, またはシルデナフィル80 mg群 (1日3回投与)。無作為化した278例中, 277例が1回以上治験薬を服用した。治験対象集団は, 男性68例 (25%) および女性209例 (75%) から成り, 平均年齢49歳 (範囲: 18~81歳), ベースラインにおける6分間歩行距離は100~450 m (平均値: 344 m) であった。参加した患者の175例 (63%) は原発性肺高血圧症, 84例 (30%) は結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症, 18例 (7%) は先天性心疾患の修復術に続発した肺動脈性肺高血圧症と診断された。ほとんどの患者はWHO機能分類クラスII (107/277, 39%) またはクラスIII (160/277, 58%) であり, ベースラインの6分間歩行距離は, それぞれ平均で378 mおよび326 mであった。ベースラインにおいてクラスI (1/277, 0.4%) またはクラスIV (9/277, 3%) に分類された患者は少なかった。左室駆出分画<45%または左室内径短縮率<0.2の患者については検討しなかった。

シルデナフィル (またはプラセボ) を患者の基礎療法 (抗凝固薬, ジゴキシン, カルシウムチャネル遮断薬, 利尿薬または酸素の組み合わせ) に追加した。プロスタサイクリン, プロスタサイクリン・アナログおよびエンドセリン受容体拮抗薬を追加療法として使用することは禁止し, アルギニン補充も禁止した。これまでにボセンタン療法に失敗した患者は, 本治験から除外した。

有効性主要評価項目は, 投与12週後における6分間歩行距離のベースラインからの変化であった。3用量のシルデナフィル群では, いずれもプラセボ群と比較して6分間歩行距離が統計学的に有意に延長した。プラセボで補正した歩行距離は, シルデナフィル20 mg群, 40 mg群, および80 mg群で, それぞれ45 m ($p < 0.0001$), 46 m ($p < 0.0001$) および50 m ($p < 0.0001$) 延長した。シルデナフィル用量間で効果に有意差は認められなかった。

歩行距離の改善は, 投与4週後から明らかになり, その効果は8週後および12週後にも維持されていた。ベースラインの歩行距離, 病因 (原発性および結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症), WHO機能分類, 性別, 人種, 区域, 平均肺動脈圧および肺血管抵抗係数により分類したサブグループにおいても, 結果は概ね同様であった。

いずれのシルデナフィル用量群の患者においても, 平均肺動脈圧がプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した。シルデナフィル20 mg 1日3回投与群におけるプラセボで補正した平均肺動脈圧は, -2.7 mmHg ($p=0.04$) であった。シルデナフィル20 mg群と, この試験で検討したその他の高用量群との間で, 有効性に差があるという証拠は得られなかった。シルデナフィル20 mg 1日3回投与群における肺血管抵抗のベースラインからの変化は, 平均 -122 dyne.sec/cm⁵ であった。シルデナフィル20 mg

群における12週目の肺血管抵抗低下率（11.2%）は、全身血管抵抗の低下率（7.2%）と比較して大きかった。死亡率に対するシルденаフィルの影響は不明である。

肺動脈性肺高血圧症成人患者における効果（エポプロステノールとの併用）

エポプロステノール静脈内投与により症状が安定している肺動脈性肺高血圧症患者267例を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。肺動脈性肺高血圧症患者には、原発性肺高血圧症患者（212/267例，79%）および結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症患者（55/267例，21%）が含まれた。ほとんどの患者はベースラインにおけるWHO機能分類がクラスII（68/267，26%）またはクラスIII（175/267，66）であり，クラスI（3/267，1%）またはクラスIV（16/267，6%）の患者は少数だった。数例についてはWHO機能分類クラスが不明だった（5/267，2%）。プラセボまたはシルденаフィル（20mg→40mg→80mgの固定用量で増量，1日3回投与）とエポプロステノールとを併用する2群のいずれかに患者を無作為に割り付けた。

有効性主要評価項目は，投与16週後における6分間歩行距離のベースラインからの変化であった。シルденаフィル群では，プラセボ群と比較して6分間歩行距離が統計学的に有意に延長した。プラセボで補正した歩行距離延長の平均は26 mであり，シルденаフィル群の方が優れていた（95% CI: 10.8, 41.2）（ $p=0.0009$ ）。ベースラインの歩行距離が325 m以上であった患者では38.4 mの延長が認められ，治療効果はシルденаフィル群の方が優れていた。ベースラインの歩行距離が325 m未満の患者では2.3 mの延長が認められ，プラセボ群の方が優れていた。原発性肺高血圧症患者では31.1mの延長，結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症患者では7.7 mの延長が認められた。症例数が少ないため，無作為化されたサブグループ間で見られた差は偶然によるものであると考えられた。

平均肺動脈圧（mPAP）については，プラセボ群と比較してシルденаフィル群の方が統計学的に有意に低下した。プラセボで補正した平均肺動脈圧の低下は， -3.9 mmHgであり，シルденаフィル群の方が優れていた（95% CI: $-5.7, -2.1$ ）（ $p=0.00003$ ）。

5.2 薬物動態特性

吸収：

シルденаフィルは速やかに吸収される。空腹時に経口投与した場合，30～120分（中央値60分）以内に最高血漿中濃度に到達する。経口バイオアベイラビリティは平均41%（範囲：25～63%）である。シルденаフィルを1日3回経口投与したときのAUCおよび C_{max} は，20～40 mgの用量範囲で用量に比例して増加する。80 mgを1日3回経口投与したときのシルденаフィルの血漿中濃度の上昇率は，用量の増加率よりも高値を示した。肺動脈性肺高血圧症患者にシルденаフィル80 mgを1日3回経口投与したときのバイオアベイラビリティは平均43%（90%信頼区間：27%～60%）であり，低用量群と比較して高値を示した。

シルденаフィルを食事と共に服用した場合，吸収速度の低下が認められ， T_{max} は平均60分遅延し， C_{max} は平均29%低下した。しかし，吸収量には有意な影響は認められなかった（AUC：11%減少）。

分布：

シルデナフィルの定常状態における平均分布容積 (V_d) は105 Lであり、組織への分布が示唆される。20 mgを1日3回経口投与したとき、定常状態におけるシルデナフィルの平均最高血漿中総薬物濃度は約113 ng/mLである。シルデナフィルおよび循環血中の主代謝物N-脱メチル化体の血漿蛋白結合率は約96%である。蛋白結合率は総薬物濃度に依存しない。

代謝：

シルデナフィルは主に肝ミクロゾームアイソザイムCYP3A4（主代謝経路）およびCYP2C9（副代謝経路）により代謝される。循環血中の主代謝物は、シルデナフィルのN-脱メチル化により生成する。この代謝物は、シルデナフィルと同様のホスホジエステラーゼ選択性プロファイルを示し、PDE5に対する*in vitro*活性は未変化体の約50%である。N-脱メチル化体はさらに代謝され、終末相における半減期は約4時間である。肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィル20 mgを1日3回投与したときの血漿中N-脱メチル化体濃度は、血漿中シルデナフィル濃度の約72%である（シルデナフィルの薬理作用の36%に換算される）。有効性に対する二次的な影響は明らかになっていない。

排泄：

シルデナフィルの全身クリアランスは、41 L/hであり、終末相における半減期は3～5時間である。経口または静脈内投与後、シルデナフィルは代謝物として主に糞便中に排泄され（経口投与量の約80%）、尿中への排泄は少量である（経口投与量の約13%）。

特殊な患者集団における薬物動態

高齢者：

健康な高齢被験者（65歳以上）ではシルデナフィルのクリアランスが低下し、その結果、健常若年被験者（18～45歳）と比較して、シルデナフィルおよび活性代謝物N-脱メチル化体の血漿中濃度が約90%上昇した。血漿中蛋白結合率は年齢により異なるため、高齢者における血漿中遊離型シルデナフィル濃度の上昇は約40%であった。

腎機能障害患者：

軽度～中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス=30～80 ml/分）にシルデナフィル50 mgを単回経口投与したとき、シルデナフィルの薬物動態に変化は認められなかった。重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス<30 ml/分）ではシルデナフィルのクリアランスが低下し、その結果、同年齢の腎機能正常被験者と比較して、AUCが平均100%増加し、 C_{max} が平均88%上昇した。さらに、重度腎機能障害患者におけるN-脱メチル化体のAUCおよび C_{max} は、腎機能正常被験者と比較してそれぞれ200%および79%増加し、これらは有意な増加であった。

肝機能障害患者：

軽度～中等度の肝硬変（Child-Pugh分類クラスAおよびB）を有する被験者ではシルデナフィルのクリアランスが低下し、その結果、同年齢の肝機能正常被験者と比較してAUC（85%）および C_{max} （47%）が増加した。さらに、肝硬変を有する被験者におけるN-脱メチル化体のAUCおよび C_{max} は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ154%および87%増加し、これらは有意な増加であった。重度肝機能障害患者におけるシルデナフィルの薬物動態については検討していない。

ポピュレーションPK解析:

肺動脈性肺高血圧症患者において、検討した20~80 mg 1日3回の用量範囲における定常状態時の平均濃度が健康被験者と比較して20~50%高値を示した。C_{min}は健康被験者と比較して2倍高値であった。これらの結果から、肺動脈性肺高血圧症患者では、健康被験者と比較してシルデナフィルのクリアランスは低く、バイオアベイラビリティは高いことが示唆される。

5.3 非臨床安全性データ

安全性薬理試験および反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性ならびに生殖発生毒性試験の結果から、ヒトに対して注意惹起喚起すべき安全性上の問題は特になかった。

ラット出生前および出生後の発生に関する試験において、シルデナフィルの60 mg/kg群で同腹児数の減少、出生児の出生時体重の減少および生後4日生存率の低下が認められた。本用量におけるシルデナフィルの曝露量は、ヒトにシルデナフィル20 mgを1日3回投与したときの約50倍であった。ラットで認められたこれらの影響は、ヒトにおける最大曝露量を十分に上回る曝露量で観察されているため、臨床で発現する可能性はほとんどないと考えられる。

6. 製剤に関する情報

6.1 添加物

素錠:

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

フィルムコート:

ヒプロメロース

酸化チタン (E171)

乳糖水和物

トリアセチン

6.2 配合禁忌

該当しない。

6.3 使用期限

5年間

6.4 保存に関する注意事項

30°Cを超える場所に保管しないこと。湿気を避けるため、出荷時の包装で保管すること。

6.5 容器の材質および内容

PVC/アルミニウム製ブリスター，1箱90錠入り（ブリスターシート1枚あたり15錠）。

6.6 使用および取扱い上の注意

特記事項なし。

7 販売認可保持者

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom.

8 販売認可番号

EU/1/05/318/001

9 初認可日/認可更新日

2005年10月28日

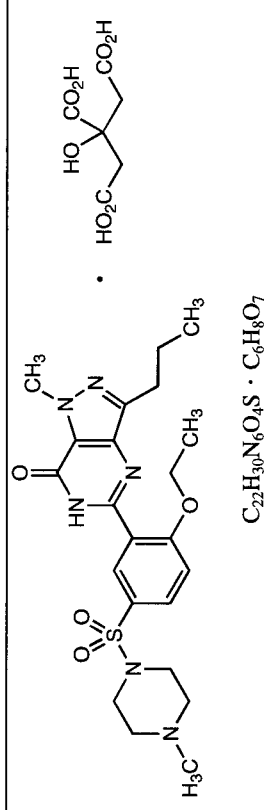
10 本文改訂日

2007年3月

1.7 同種同効品一覧表

ボセンタン水和物，ベラプロストナトリウム，エポプロステノールナトリウムについて，効能・効果，用法・用量および使用上の注意等を本剤と対比し表1に示した。

表 1 同種・同効品一覧表

一般的名称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物
販売名 (会社名)	レバチオ錠 20mg (ファイザー株式会社)	
承認年月日	-	
再評価年月日	-	
再審査年月日	-	
規制区分	-	
化学構造式	 <p style="text-align: center;">C₂₂H₃₀N₆O₄S · C₆H₈O₇</p>	
剤形(含量)	錠剤 (シルデナフィルとして 20 mg)	
効能又は効果	<p>肺動脈性肺高血圧症</p> <p><効能又は効果に関連する使用上の注意> 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。</p>	
用法及び用量	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。	

<p>一般的名称</p>	<p>シルデナフィルクエン酸塩</p>	<p>ボセentan水合物</p>
<p>警告</p>	<p>【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、重硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) 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」2. 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。</p>	<p>[Redacted]</p>


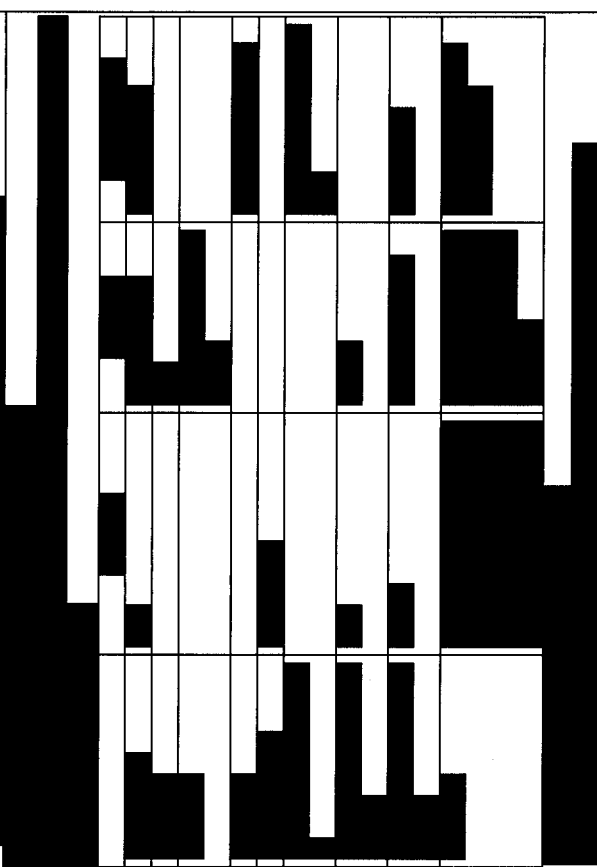
<p>一般的名称</p>	<p>シルデナフィルクエン酸塩</p>	<p>ボセンタン水和物</p>
<p>禁忌</p>	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 硝酸薬あるいは一酸化窒素(NO)供与薬(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等)を投与中の患者[「警告」,「3. 相互作用」(1)の項参照] 3. 重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh Class C) 4. リトナビル、イトラコナゾール及びインジナビルを投与中の患者[「3. 相互作用」(1)の項参照] 5. 塩酸アミオダロン(経口剤)を投与中の患者[「3. 相互作用」(1)の項参照]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヶ月以内にある患者[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。] (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。] (3) チトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害薬(サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等)を投与中の患者[本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること(「3. 相互作用」(2)の項参照)。] (4) 重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス: Cr<30 mL/min)のある患者[血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること(「薬物動態」7の項参照)。] (5) 軽度又は中等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ので、慎重に投与すること(「薬物動態」8の項参照)。] (6) 低血圧(血圧<90/50 mmHg)、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者[本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。] (7) 網膜色素変性症患者[網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。] (8) カルベリチドを投与中の患者[「3. 相互作用」(2)の項参照] (9) 高齢者 [5. 「高齢者への投与」, 「薬物動態」6の項参照] (10) 陰茎の構造欠陥(屈曲、陰茎の繊維化、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。] (11) 鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病等の患者[持続勃起症の素因となり得る。]</p>	<p>[Redacted]</p>

一般的名称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセentan水合物
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) エポプロステノールを除く他の肺動脈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。</p> <p>(2) 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。肺静脈閉塞性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ことが望ましい。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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、経鼻酸療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者に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ため、必要に応じて適切な処置を行うこと〔3. 相互作用〕(2)の項参照〕。</p> <p>(5) 本剤投与後に急激な視力低下また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〔「その他の注意」(2)の項参照〕。</p> <p>(6) 本剤投与後に急激な聴力低下または突発性難聴（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〔「その他の注意」(3)の項参照〕。</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。CYP2C9 もわずかではあるが関与している〔「薬物動態」3.の項参照〕。</p>	<p>[Redacted]</p>

一般的名称	シルデナフィルクエン酸塩		ボセンタン水和物	
(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	<p>薬剤名等 硝酸薬及びNO供与薬 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビトド等)【警告】の項参照]</p>	<p>臨床症状・措置方法 併用により、降圧作用を増強することがある。</p>	<p>機序・危険因子 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。 CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>リトナビル (ノービア) イトラコナゾール (イトリゾール) インジナビル (クリキシバン)</p>	<p>本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 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 (Cmax) 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⁹⁾。【「薬物動態」9. (1)の項参照]</p>	<p>塩酸アミオダロンによるQTc延長作用が増強するおそれがある。</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>塩酸アミオダロン (アンカロン錠)</p>	<p>塩酸アミオダロンによるQTc延長作用が増強するおそれがある。</p>	<p>機序不明。 類薬と塩酸アミオダロンの併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある⁹⁾。</p>	<p>[Redacted]</p>
(2) 併用注意 (併用に注意すること)	<p>薬剤名等 CYP3A4阻害薬 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフイナビル、クラリスロマイシン等)</p>	<p>臨床症状・措置方法 本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。 サキナビル、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、Cmax及びAUCがそれぞれ1.5~2.6倍及び1.6~3.1倍に増加した^{5,7,8)}。【「薬物動態」9. (2)の項参照]</p>	<p>機序・危険因子 CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>CYP3A4誘導薬 (デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピリン、フェノバルビタール等)</p>	<p>本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</p>	<p>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。</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>ボセンタン (トラクリア)</p>	<p>(1) 本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2) ボセンタンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax及びAUCがそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した⁹⁾。【「薬物動態」9. (3)の項参照]</p>	<p>(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。</p>	<p>[Redacted]</p>

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩		ボセentan水和物	
(つづき)	薬剂名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
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 ^{3,10)} 。	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 ¹¹⁾ 。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。	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				
カルベリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。			
ピタミンK拮抗薬 (ワルファリン)	併用により出血(鼻出血等)の危険性が高まることがある。	併用により出血(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および経鼻酸素療法(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。	

一般的名称	シルデナフィルクエン酸塩				ボセentan水和物
4. 副作用	<p>外国で実施された第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）、第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験及びエプロステノールとの併用投与試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 408 例のうち 303 例に副作用が発現し、発現率は 74.3% であった。主な副作用は頭痛（40.7%）、消化不良（13.5%）、潮紅（13.2%）、悪心（10.5%）、下痢（10.3%）等であった。</p>				
種類	頻度	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	
神経系障害		頭痛、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		
胃腸障害		消化不良、悪心、下痢、腹痛	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、便秘		
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、筋痛	筋痙縮、関節痛、顎痛、背部痛、頸部痛		
呼吸器、胸部および縦隔障害			鼻閉、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎		
眼障害		色視症（青視症、黄色視症など）、霧視	視覚障害、眼充血、結膜充血、白内障、羞明、光視症、眼部不快感、視覚の明るさ、網膜出血、眼痛、屈折障害、光輪視、複視、視野欠損、結膜炎	眼出血、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、色覚異常	
皮膚および皮下組織障害			そう痒症、発疹、紅斑、多汗症		
全身障害および投与局所様態			浮腫、疲労、胸痛、疼痛、無力症、胸部不快感、倦怠感、熱感	発熱	
心臓障害			動悸	心粗動、頻脈	
精神障害			不眠症		
代謝および栄養障害			食欲不振		
臨床検査			ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、体重減少		
注：集計した3試験における本剤の投与量は、20 mg 1日3回、40 mg 1日3回、80 mg 1					

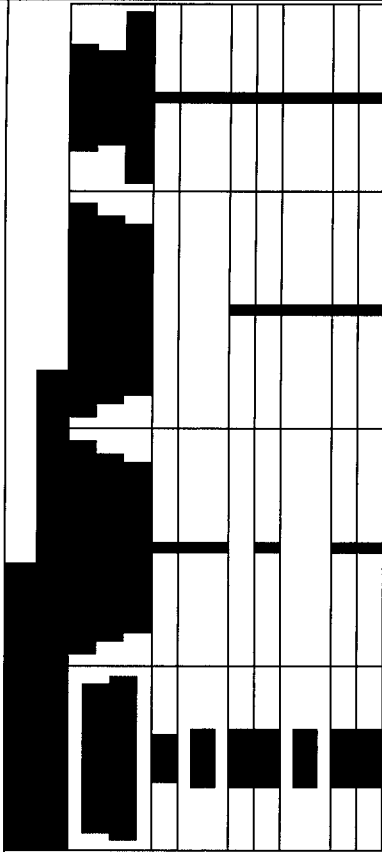
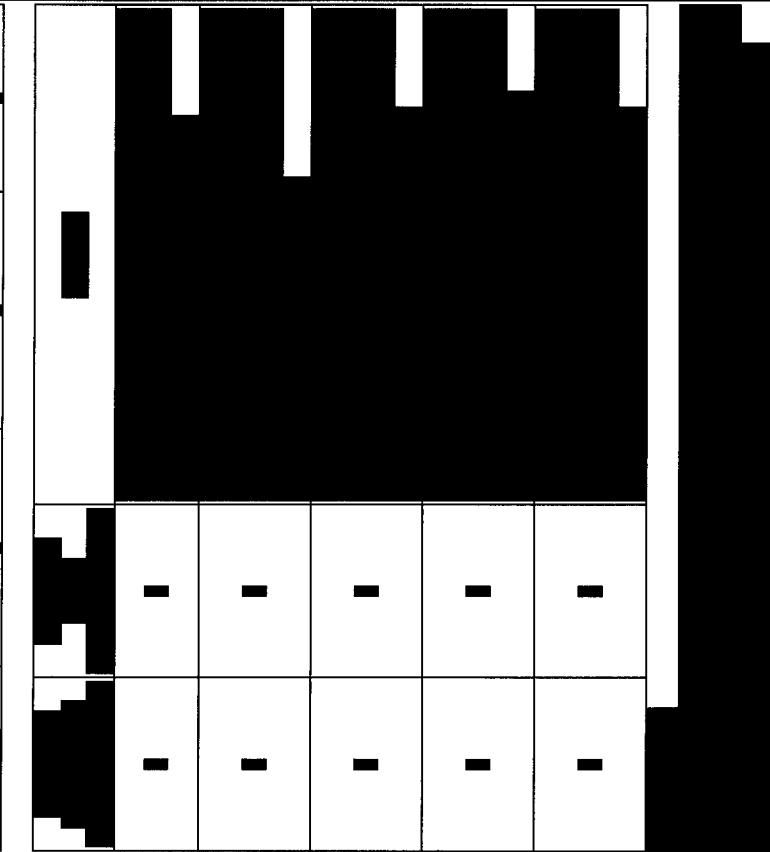
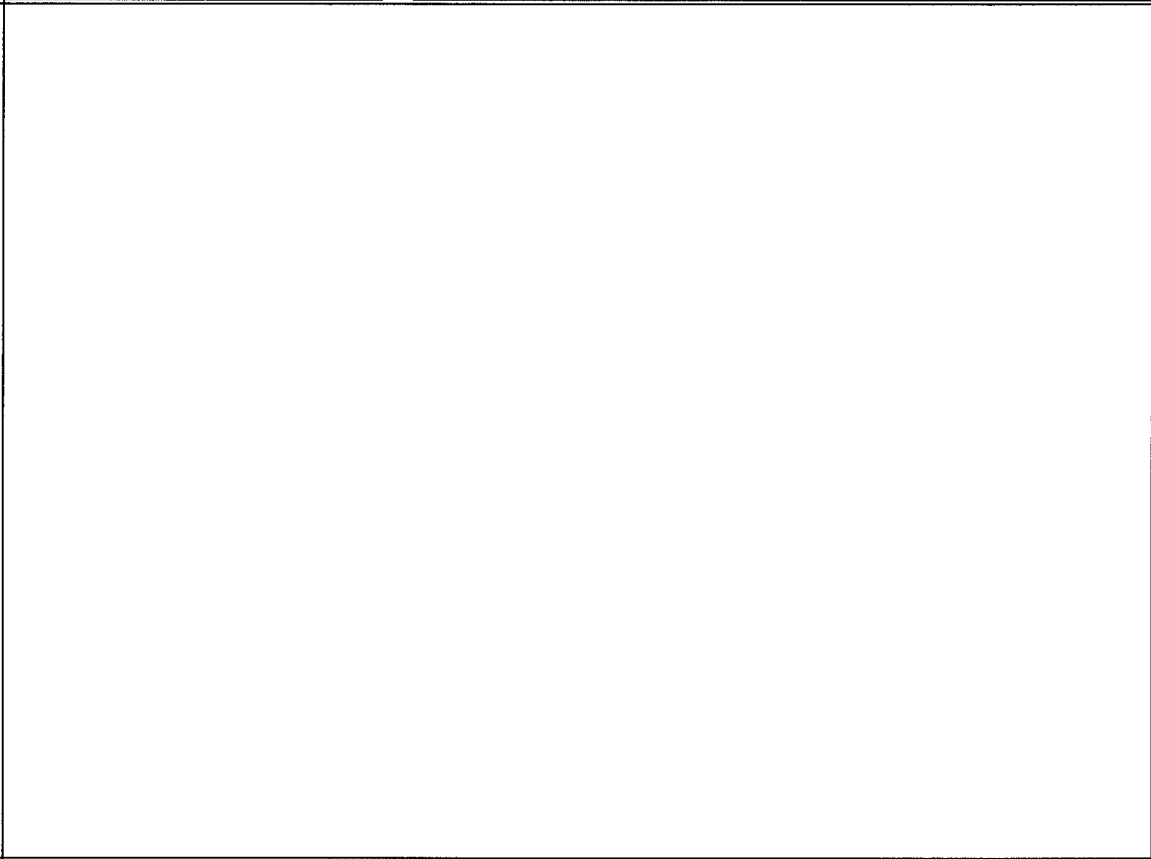

一般的名称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセentan水合物
		
		
	<p>5. 高齢者への投与 高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、慎重に投与すること。[「薬物動態」6.の項参照]</p>	

<p>一般的名称</p>	<p>シルデナフィルクエン酸塩</p>	<p>ボセンタン水和物</p>
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。] (2)授乳婦 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。] 7. 小児等への投与 低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 8. 過量投与 (1)症状 外国において、健康被験者に 800 mg まで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200 mg 投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。 (2)措置方法 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、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 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。] 10. その他の注意 (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。</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。] (2)授乳婦 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。] 7. 小児等への投与 低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 8. 過量投与 (1)症状 外国において、健康被験者に 800 mg まで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200 mg 投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。 (2)措置方法 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、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 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。] 10. その他の注意 (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。</p>	<p>ボセンタン水和物</p>

<p>一般的名称</p>	<p>シルデナフィルクエン酸塩</p> <p>(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。</p> <p>(3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下または突発性難聴が本剤を含むPDE5阻害薬の市販後および臨床試験において、まれに報告されている。</p> <p>(4) ラットの経口1ヵ月毒性試験では45 mg/kg及び200 mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験 (6ヵ月、12ヵ月) の最高用量50 mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。</p> <p>(5) 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ことで、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。</p>	<p>ボセentan水合物</p>
<p>添付文書の作成日備考</p>	<p>■■■■■</p>	<p>■■■■■</p>

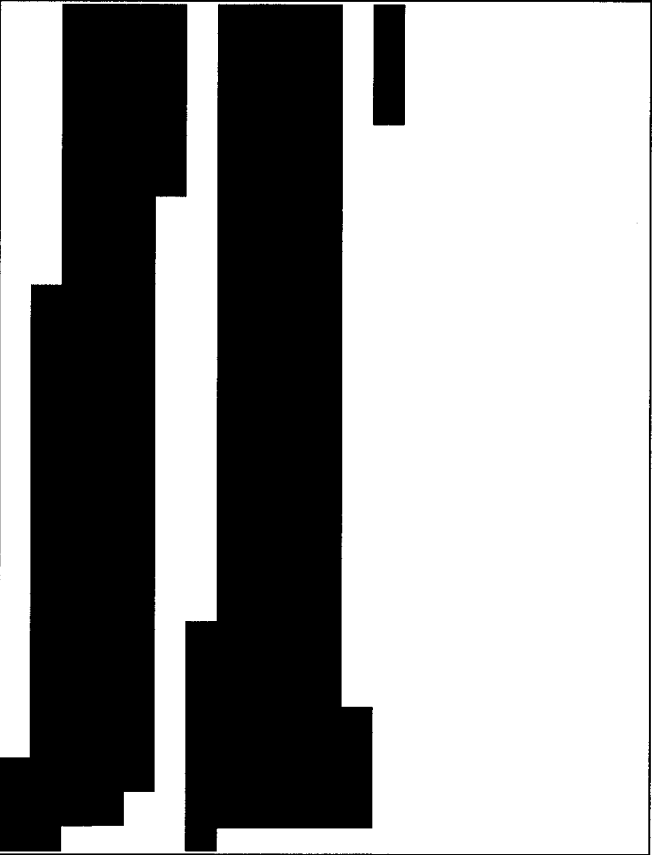
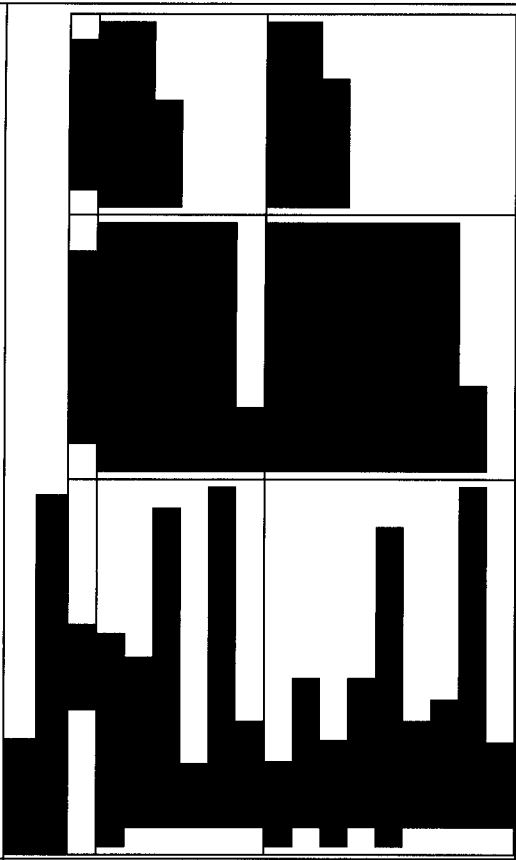

一般的名称	ベラプロストナトリウム	エボプロステノールナトリウム
販売名 (会社名)	[Redacted]	[Redacted]
承認年月日	[Redacted]	[Redacted]
再評価年月日	[Redacted]	[Redacted]
再審査年月日	[Redacted]	[Redacted]
規制区分	[Redacted]	[Redacted]
化学構造式	[Redacted]	[Redacted]
剤形(含量)	[Redacted]	[Redacted]
効能・効果	[Redacted]	[Redacted]
用法・用量	[Redacted]	[Redacted]

エポプロステロールトリウム	
ベラプロステナトリウム	
一般的名称	

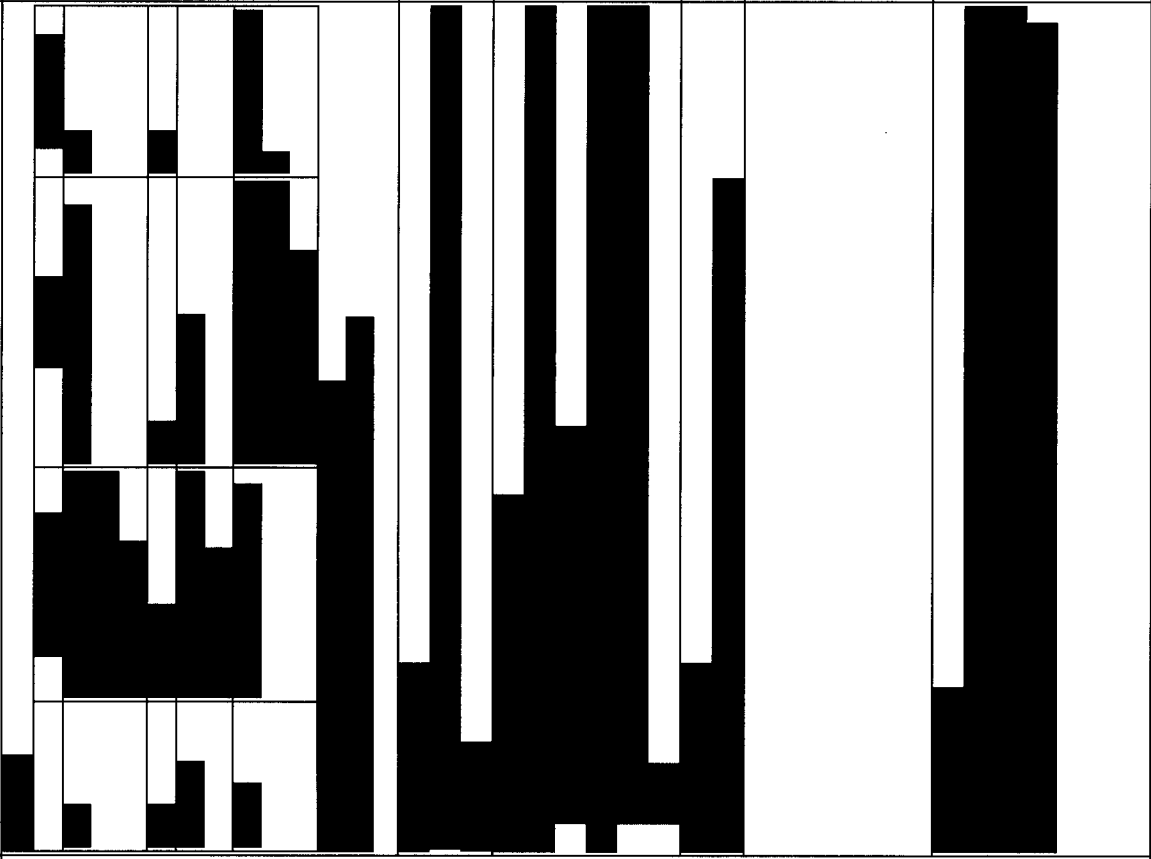
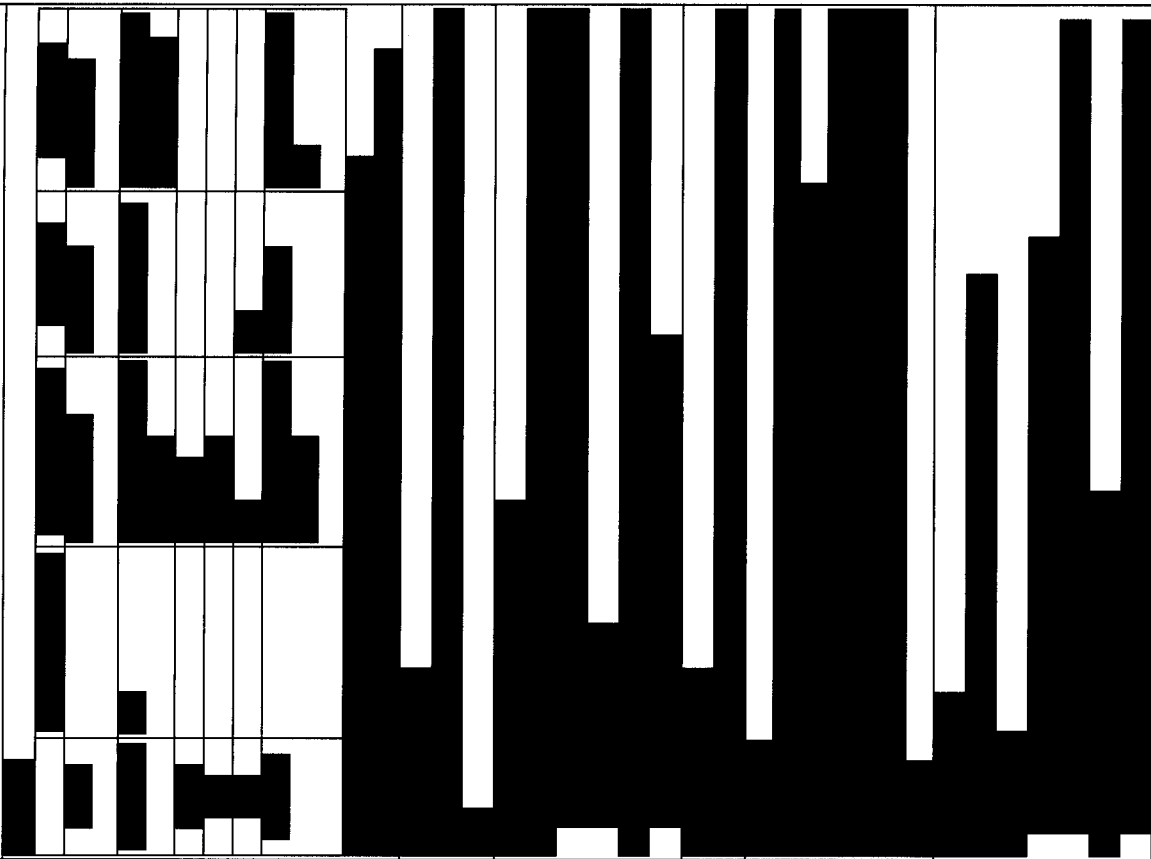
エポプロステロールトリウム		
ベラプロストナトリウム		
一般的名称		

エポプロステロールトリウム		
ベラプロストナトリウム		
一般的名称		告 警

<p>一般的名称</p>	<p>ベラプロストナトリウム</p>	<p>エポプロステノールナトリウム</p>
<p>禁</p>	<p>忌</p>	<p></p>
<p>使用上の注意</p>	<p></p>	<p></p>

一般的名称		
エトポシドステノールナトリウム		

エポプロステロールトリウム	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ベラプロストナトリウム	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
一般的名称	[Redacted]		

一般的名称	ペラプロスタナトリウム	エポプロステノールナトリウム
		

<p>一般的名称</p>	<p>ベラプロスタトナトリウム</p>	<p>エボプロステノールナトリウム</p>	<p>添付文書の作成年月日備考</p>

1.8.1 添付文書 (案)

次頁に添付文書 (案) を示す。

添付文書(案)

年 月作成 (新様式第1版)

日本標準商品分類番号

レバチオ®錠 20 mg

Revatio®Tablets 20 mg

シルデナフィルクエン酸塩錠

貯法：室温保存

使用期限：外箱に記載

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

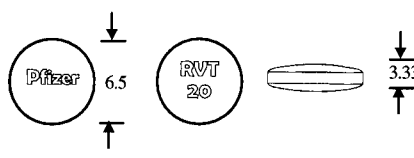
【警告】

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」2.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 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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、硝酸イソソルビド等) を投与中の患者〔「警告」〕、「3. 相互作用」(1)の項参照
3. 重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh Class C)
4. リトナビル、イトラコナゾール及びインジナビルを投与中の患者〔「3. 相互作用」(1)の項参照〕
5. 塩酸アミノダロン (経口剤) を投与中の患者〔「3. 相互作用」(1)の項参照〕

【組成・性状】

販売名	レバチオ錠 20 mg
成分・分量 [1錠中]	シルデナフィルクエン酸塩をシルデナフィルとして 20 mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	白色/フィルムコート錠/Pfizer RVT 20
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

【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使用上の注意>

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。

【用法及び用量】

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヶ月以内にある患者〔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。〕
- (2) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者〔ニトログリセリン (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。〕
- (3) チトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害薬 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等) を投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること (「3. 相互作用」(2)の項参照)。〕
- (4) 重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス: Ccr<30 mL/min) のある患者〔血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること (「薬物動態」7.の項参照)。〕
- (5) 軽度又は中等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ので、慎重に投与すること (「薬物動態」8.の項参照)。〕
- (6) 低血圧 (血圧<90/50 mmHg)、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者〔本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。〕
- (7) 網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。〕
- (8) カルベリチドを投与中の患者〔「3. 相互作用」(2)の項参照〕
- (9) 高齢者〔5. 「高齢者への投与」、 「薬物動態」6.の項参照〕
- (10) 陰茎の構造上欠陥 (屈曲、陰茎の繊維化、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。〕
- (11) 鎌状赤血球貧血、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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) エオ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。
- (2) 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。肺静脈閉塞性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ことが望ましい。
- (3) 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。
- (4) 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に本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まる可能性があるため、必要に応じて適切な処置を行うこと〔「3. 相互作用」(2)の項参照〕。
- (5) 本剤投与後に急激な視力低下また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〔「その他の注意」(2)の項参照〕。
- (6) 本剤投与後に急激な聴力低下または突発性難聴 (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〔「その他の注意」(3)の項参照〕。

3. 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。CYP2C9 もわずかながら関与している〔「薬物動態」3. の項参照〕。

(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、硝酸イソソルビド等)〔「警告」の項参照〕	併用により、降圧作用を増強することがある ¹⁾⁴⁾ 。	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 (ノービア) イトラコナゾール (イトリゾール) インジナビル (クリキシバン)	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 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 (Cmax) 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 ⁵⁾ 。〔「薬物動態」9. (1) の項参照〕	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
塩酸アミオダロン (アンカロン錠)	塩酸アミオダロンによる QTc 延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬と塩酸アミオダロンの併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある ⁶⁾ 。

(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 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等)	本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。 サキナビル、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、Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.5~2.6 倍及び 1.6~3.1 倍に増加した ^{3,7,8)} 。〔「薬物動態」9. (2) の項参照〕	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おそれがある。	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)	(1) 本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2) ボセンタンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax 及び AUC がそれぞれ 0.45 倍及び 0.37 倍に減少した ⁹⁾ 。〔「薬物動態」9. (3) の項参照〕	(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 ^{3,10)} 。	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 ¹¹⁾ 。 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	併用により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)	併用により出血 (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および経鼻酸素療法 (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。

4. 副作用

外国で実施された第Ⅲ相試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)、第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験及びエボプロステノールとの併用投与試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 408 例のうち 303 例に副作用が発現し、発現率は 74.3% であった。主な副作用は頭痛 (40.7%)、消化不良 (13.5%)、潮紅 (13.2%)、悪心 (10.5%)、下痢 (10.3%) 等であった。

種類	頻度	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害		頭痛、めまい	錯覚、片頭痛、感覚鈍麻、失神	
血管障害		潮紅	低血圧、ほてり	
胃腸障害		消化不良、悪心、下痢、腹痛	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、便秘	
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、筋痛	筋痙攣、関節痛、頭痛、背部痛、頸部痛	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻閉、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎	
眼障害		色視症 (青視症、黄視症など)、霧視	視覚障害、眼充血、結膜充血、白内障、羞明、光視症、眼部不快感、視覚の明るさ、網膜出血、眼痛、屈折障害、光輪視、複視、視野欠損、結膜炎	眼出血、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、色覚異常
皮膚および皮下組織障害			そう痒症、発疹、紅斑、多汗症	
全身障害および投与局所様態			浮腫、疲労、胸痛、疼痛、無力症、胸部不快感、倦怠感、熱感	発熱
心臓障害			動悸	心粗動、頻脈
精神障害			不眠症	
代謝および栄養障害			食欲不振	
臨床検査			ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、体重減少	

注：集計した3試験における本剤の投与量は、20 mg 1日3回、40 mg 1日3回、80 mg 1日3回のいずれかであった (日本及び外国における承認用量は 20 mg 1日3回)。

5. 高齢者への投与

高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、慎重に投与すること。〔「薬物動態」6. の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕

(2) 授乳婦

授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

(1) 症状

外国において、健康被験者に 800 mg まで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200 mg 投与では有害事象 (頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常) の発現率は増加した。

(2) 措置方法

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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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。]

10. その他の注意

- 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。
- 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。
- 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下または突発性難聴が本剤を含むPDE5阻害薬の市販後および臨床試験において、まれに報告されている。
- ラットの経口1ヵ月毒性試験では45 mg/kg及び200 mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験 (6ヵ月、12ヵ月) の最高用量50 mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。
- 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人20名にシルデナフィル25、50、100及び150 mg^(注)を単回経口投与した時のC_{max}はそれぞれ105、192、425及び674 ng/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_{0-t}) はそれぞれ231、504、1148及び1977 ng·hr/mLであり、投与量に比例して増加した。血漿中のシルデナフィルは終末相における半減期 (t_{1/2}) 3.23~3.31時間で速やかに消失した⁽¹²⁾。(表1及び図1)

表1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
25	0.8±0.6	105±62	231±103	-	-
50	0.9±0.4	192±102	504±202	-	-
100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

平均値±標準偏差 (n=20)

T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間

C_{max}: 最高血漿中濃度

AUC: 血漿中濃度・時間曲線下面積

t_{1/2}: 血漿中濃度半減期

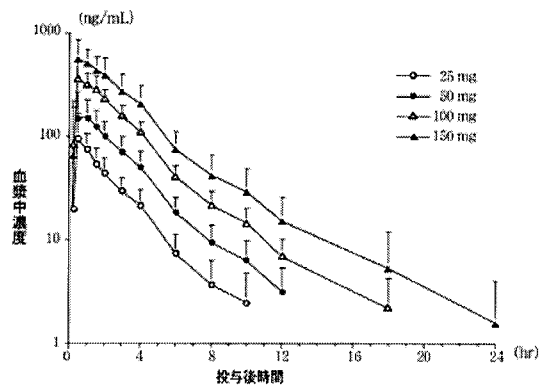


図1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

(2) 反復投与 (外国人データ)

健康成人9又は10名にシルデナフィル25、50及び75 mg^(注)を1日3回10日間反復経口投与したところ、投与後1.3時間付近でC_{max}に到達した。10日目における25、50及び75 mg投与量群のC_{max}はそれぞれ155、327及び535 ng/mL、AUC₀₋₈はそれぞれ438、1032及び1837 ng·hr/mLであった。シルデナフィルは反復投与後3日以内に定常状態に達した⁽¹³⁾。

(3) バイオアベイラビリティ (外国人データ)

健康成人12名にシルデナフィル50 mg^(注)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⁽¹⁴⁾。

2. 分布

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 µg/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⁽¹⁵⁾。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した⁽¹⁶⁾。

3. 代謝・排泄

- 健康成人6名にシルデナフィル10、25、50、75、100及び150 mg^(注)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⁽¹⁷⁾。
- 健康成人6名にシルデナフィル50又は100 mg^(注)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の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⁽¹⁸⁾。
- シルデナフィルは主として肝臓で代謝され、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⁽¹⁹⁾。

4. 食事の影響

健康成人16名にシルデナフィル50 mg^(注)を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び1.2時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少し、T_{max}が1.8時間延長することが認められた。C_{max}は食後投与で149 ng/mL、空腹時投与で255 ng/mLであり、AUC_{0-∞}はそれぞれ697.5及び806.2 ng·hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_{0-∞}は空腹時に比べてそれぞれ42%及び14%有意に減少した⁽²⁰⁾。

5. 肺動脈性肺高血圧症患者

肺動脈性肺高血圧症患者6名にシルデナフィル20 mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、T_{max}、AUC₀₋₈、平均血漿中濃度及びトラフ濃度はそれぞれ169.15 ng/mL、0.99 hr、487.67 ng·hr/mL、60.96 ng/mL及び12.66 ng/mLであった⁽²¹⁾。

6. 高齢者 (外国人データ)

健康高齢者 (65歳以上) 15名及び健康若年者 (18~45歳) 15名にシルデナフィル50 mg^(注)を単回経口投与した時のT_{max}は、高齢者及び若年者でそれぞれ1.2時間及び1.1時間となりほぼ同様であった。C_{max}は高齢者で302.5 ng/mL、若年者で178.2 ng/mLであり、高齢者は若年者より60%~70%高い値を示した。AUC_{0-∞}は高齢者及び若年者でそれぞれ1077.0及び586.0 ng·hr/mLとなり、高齢者が若年者の約2倍高い値を示した。t_{1/2}は高齢者で3.8時間、若年者で2.6時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが48%

低下した²²⁾。

7. 腎機能障害患者 (外国人データ)

健康被験者8名及び腎機能障害患者16名にシルデナフィル 50 mg^{注)}を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度 (クレアチニンクリアランス: Ccr=50~80 mL/min) 及び中等度 (Ccr=30~49 mL/min) の腎機能障害患者では血漿中シルデナフィルの Cmax 及び AUC_{0-∞}は健康被験者における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者 (Ccr<30 mL/min) では Cmax 及び AUC_{0-∞}ともに健康被験者に比べて約2倍高い値を示した²²⁾。

8. 肝機能障害患者 (外国人データ)

健康被験者12名及び肝機能障害患者12名にシルデナフィル 50 mg^{注)}を単回経口投与した時のシルデナフィルの Cmax 及び AUC_{0-∞}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²²⁾。

9. 薬物間相互作用 (外国人データ)

(1) リトナビル (強力な CYP3A4 阻害薬)

リトナビル 500 mg (1日2回) の反復投与時に、シルデナフィル 100 mg^{注)}を単回併用投与したときのシルデナフィルの Cmax 及び AUC は、単独投与時と比較してそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した⁵⁾。

(2) サキナビル、エリスロマイシン及びシメチジン (CYP3A4 阻害薬)

サキナビル 1200 mg (1日3回) 又はエリスロマイシン 500 mg (1日2回) の反復投与時にシルデナフィル 100 mg^{注)}を、またシメチジン 800 mg (1日1回) の反復投与時にシルデナフィル 50 mg を単回併用投与した時、シルデナフィルの Cmax 及び AUC は、単独投与時と比較してそれぞれ1.5~2.6倍及び1.6~3.1倍に増加した^{5,7,8)}。

(3) ボセンタン (CYP3A4 及び CYP2C9 誘導薬)

シルデナフィル 80 mg (1日3回)^{注)}及びボセンタン 125 mg (1日2回) 反復併用投与した時、シルデナフィルの Cmax 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。また、ボセンタンの Cmax 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⁹⁾。

注) 本剤の承認用法用量は1回20mgを1日3回経口投与である。

【臨床成績】

外国における臨床成績

(1) 第Ⅲ相試験^{23,24)}

肺動脈性肺高血圧症 (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) 患者を対象とした本剤 20 (n=69)、40 (n=67) 及び 80 mg (n=71) 1日3回投与における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した (プラセボ群; n=70)。運動耐容能の指標である6分間歩行距離での投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群 (N=67) で41.3mの増加、プラセボ投与群 (N=66) で3.7mの減少であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した (p<0.0001)。また、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、本剤20mg投与群 (N=65) で2.1mmHgの低下、プラセボ投与群 (N=65) で0.6mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した (p=0.021)。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった (表2)。

表2 投与開始前から投与12週後の変化 (運動耐容能及び血行動態)

	平均値 (95%信頼区間)	
	プラセボ群	シルデナフィル 20mgTID群
6分間歩行距離 (m)	-3.7 (-16.7, 9.3)	41.3 (27.9, 54.6)
平均肺動脈圧 (mmHg)	0.6 (-0.8, 2.0)	-2.1 (-4.3, 0.0)
肺血管抵抗係数 (dyne.s/cm ⁵ /m ²)	113.2 (-99.9, 326.2)	-220.4 (-381.5, -59.2)
心拍出量 (L/min)	-0.08 (-0.37, 0.21)	0.39 (0.09, 0.68)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-3.1 (-6.2, -0.1)	-2.6 (-5.1, -0.1)
心拍数 (beat/min)	-1.3 (-4.1, 1.4)	-3.7 (-5.9, -1.4)

(2) 第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験 (参考情報; 中間解析)²⁵⁾

第Ⅲ相試験 (12週間投与) を完了した患者を対象としたシルデナフィル長期継続投与試験では、第Ⅲ相試験でプラセボ群、20mg群又は40mg群であった患者では40mg1日3回投与から開始し、6週間後に80mg1日3回投与に増量、第Ⅲ相試験で80mg群であった患者では、引き続き80mg1日3回投与を行った。なお、長期継続投与試験への移行から12週間は忍容性に基づく用量調節は可能とした。中間解析を行った時点における、最終用量は、20 (n=5)、40 (n=10) 及び 80 mg

(n=244) 1日3回投与であり、1年以上継続投与した症例は149例であった。第Ⅲ相試験でプラセボ群であった患者における、長期継続投与試験開始時から12週後の6分間歩行距離の改善は、第Ⅲ相試験のシルデナフィル投与群の投与12週後における改善と同程度であった。一方、第Ⅲ相試験でシルデナフィル群であった患者の投与24週後 (長期継続投与試験移行12週後) における6分間歩行距離の変化は、第Ⅲ相試験の投与12週後に認められた変化と同程度であり、投与12週後で得られた効果が投与24週後も減弱せず維持された (表3)。さらに、長期継続投与試験移行12週後以降における6分間歩行距離はその後維持されることが示された (表4)。

表3 投与24週後 (長期継続投与試験移行12週後) の6分間歩行距離の変化
第Ⅲ相試験時の投与群

	シルデナフィル			
	プラセボ群 ¹⁾	20mg TID	40mg TID	80mg TID
評価例数	52	61	58	61
平均値 (m)	45.7	47.7	53.6	49.8
95%信頼区間	(32.9, 58.5)	(30.4, 65.0)	(32.4, 74.8)	(28.6, 71.0)

最終用法・用量は80mg1日3回投与 (未承認用量)

注1) 第Ⅲ相試験でプラセボ群であった患者については、シルデナフィルの投与12週後の結果を示す

表4 シルデナフィル投与開始24週以降の6分間歩行距離の経時的変化

	シルデナフィル投与開始後			
	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月
24週からの変化				
評価例数	228	213	155	80
平均値 (m)	1.6	1.5	-5.2	2.5
95%信頼区間	(-5.8, 9.0)	(-5.7, 8.7)	(-14.8, 4.5)	(-9.7, 14.7)

最終用法・用量は80mg1日3回投与 (未承認用量)

(3) エポプロステノールとの併用投与試験 (参考情報)²⁶⁾

エポプロステノールによる治療が行われている肺動脈性肺高血圧症 (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) 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、シルデナフィル群の患者は、シルデナフィル 20mg1日3回投与で4週間、その後40mgに増量して4週間、さらに80mgに増量して8週間の投与を行った。忍容性に問題があった場合には、試験中に1回のみ減量できることとした。投与開始16週後におけるシルデナフィルの用量は、20 (n=12)、40 (n=21) 及び 80mg (n=101) 1日3回投与であった (プラセボ群; n=131)。投与前から投与16週後までの6分間歩行距離の平均変化は、シルデナフィル群 (N=131) で30.1m増加、プラセボ群 (N=119) で4.1m増加であり、シルデナフィル群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に増加した (p=0.0009)。また、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、シルデナフィル群 (N=117) で3.6mmHgの低下、プラセボ群 (N=102) で0.2mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した (p=0.00003)。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった (表5)。臨床状態の悪化 (死亡、肺移植、肺高血圧による入院、エポプロステノールの用量変更及びボセンタン療法の導入) までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意 (p=0.0074) に長かった (図2)。

表5 投与開始前から投与16週後の変化 (運動耐容能及び血行動態) *

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

* シルデナフィル群 (20mg、40mg 及び 80mg1日3回投与) による結果であり、未承認の用法・用量を含む

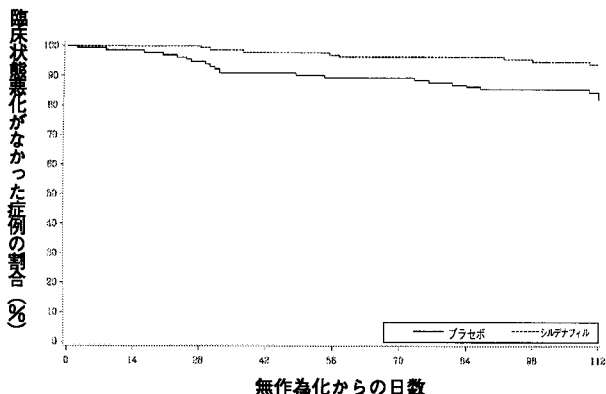


図2 臨床状態悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線

【薬効薬理】

1. ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) に対する作用

ヒト伏在静脈の PDE5 に対して選択的阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 4.0 nmol/L)²⁷。

2. 肺高血圧症モデルに対する作用

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧の上昇を抑制した。このとき全身血圧はほとんど変化しなかった²⁸。

3. 作用機序

肺血管平滑筋において cGMP 分解酵素である PDE5 を選択的に阻害することで、cGMP 量を増加させ血管弛緩作用を発現する^{29,30}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)

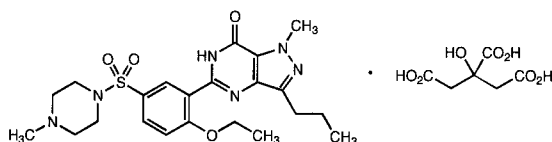
化学名:

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

分子式: C₂₂H₃₀N₆O₄S · C₆H₈O₇

分子量: 666.70

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。

【包装】

レバチオ錠 20 mg : 90 錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) 社内資料
- 3) Webb,D.J.et al. : Am.J.Cardiol.83(5A) : 21C, 1999
- 4) Webb,D.J.et al. : J.Am.Coll.Cardiol.36(1) : 25, 2000
- 5) Muirhead,G.J.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol.50(2) : 99, 2000
- 6) Morganroth J.et al. : Am.J.Cardiol.93(11) : 1378, 2004
- 7) Muirhead,G.J.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 53(Suppl.1) : 37S, 2002
- 8) Wilner,K. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 53(Suppl.1) : 31S, 2002
- 9) 社内資料: ポセンタンとの薬物相互作用の検討
- 10) 社内資料
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料: 日本人健康成人を対象とした単回投与試験—用量相関性に関する検討
- 13) 社内資料: 外国人健康成人を対象とした反復投与試験
- 14) Nichols.D.J.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 53(Suppl.1) : 5S, 2002
- 15) 社内資料: マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合
- 16) 社内資料: シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及び α1-酸性糖蛋白への結合
- 17) 社内資料: 日本人健康成人を対象とした単回投与試験
- 18) 社内資料: 日本人健康成人を対象とした反復投与試験
- 19) Hyland,R.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 51(3) : 239, 2001
- 20) 社内資料: 日本人健康成人を対象とした単回投与試験—食事の影響に関する検討
- 21) 社内資料: 日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (薬物動態: 中間報告)
- 22) Muirhead,G.J.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 53(Suppl.1) : 21S, 2002
- 23) Galie, N. et al.:N. Engl. J. Med. 353:2175, 2005
- 24) 社内資料: 外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験
- 25) 社内資料: 外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした長期継続投与試験
- 26) 社内資料: 外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたエボプロステノールとの併用投与試験
- 27) 社内資料: ヒト血管組織から分離した PDE に対する阻害作用
- 28) 社内資料: 麻酔イヌ肺高血圧症モデルに対する作用
- 29) Ballard, S. A. et al. : J. Urol. 159(6) : 2164, 1998
- 30) 社内資料: ヒト PDE アイソザイム選択性

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
フリーダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

1.8.2 効能・効果および用法・用量（案）およびその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

以下に添付文書（案）における効能・効果を記載した。

効能・効果

肺動脈性肺高血圧症

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり^{参考文献1)}、自覚症状として労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽などをきたして患者の生活の質（QOL）が著しく損なわれる。これらの症状は軽度の肺高血圧症では顕在化しにくく、明らかな症状が出現した時には既に重度の病態に進展している場合が多く、進行性の肺血管閉塞により、最終的に右心不全、重度の機能障害および死亡に至る重篤な疾患である。

1998年にWHOにより病因に基づく肺高血圧症の分類が提唱され、その中で、原因不明であり、難治性で生命予後が悪く、病理組織学的に肺血管の叢状病変で特徴付けられる原発性肺高血圧症およびその類縁疾患が一つのカテゴリーとしてまとめられ、肺動脈圧の上昇による肺高血圧症（PAH）という呼称が提唱された。さらに2003年に行われたWHO世界シンポジウムで、共通の治療効果が期待できることを想定した新たな分類が示された（表1）^{参考文献2)}。

表 1 肺高血圧症の分類（WHO, 2003）

1. 肺動脈性肺高血圧症
 - 1.1 特発性肺動脈性肺高血圧症*
 - 1.2 家族性肺動脈性肺高血圧症*
 - 1.3 膠原病性血管疾患，先天性心疾患，門脈高血圧，HIV 感染症，および薬剤および毒物（食欲抑制薬等）の使用等に続発して起こる肺高血圧症
 - 1.4 有意の肺静脈および／または肺毛細血管閉塞を伴う肺動脈性肺高血圧症
 - 1.5 新生児遷延性肺高血圧症
2. 左心性心疾患に伴う高血圧症
3. 肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症
4. 慢性血栓塞栓症による肺高血圧症
5. その他

*：従来の原発性肺高血圧症は、特発性肺動脈性肺高血圧症および家族性肺動脈性肺高血圧症に分類。

PAHの発症において、共通した病因は、現段階では解明されていない。PAHの特徴である肺血管抵抗上昇の要因として、血管収縮、肺血管壁のリモデリングおよび血栓症があげられ、PAHの病因には、多くの分子の関与が考えられている。また、本疾患の発症および進行には、血管内皮

細胞の障害が重要な役割を果たしていることが示唆された。血管内皮細胞の障害に伴う一酸化窒素 (NO)、プロスタサイクリン等の血管拡張物質の長期的な産生障害は、エンドセリン-1 等の血管収縮物質の長期的かつ過剰な発現とともに、肺血管の収縮に影響するだけでなく、血管リモデリングを進展させ、疾患を進行させる^{参考文献3)}。

NO が介在する NO/サイクリックグアノシン一リン酸 (cGMP) 経路において、内皮細胞由来の NO が可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化させることにより cGMP 産生量が増加し、平滑筋を弛緩させる。その際、cGMP 特異的な酵素であるホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) により cGMP は分解されその活性を失うが、本剤は PDE5 を選択的に阻害することにより cGMP の分解を抑制し、平滑筋弛緩作用を増強する。近年、PDE5 は肺血管にも豊富に存在することが明らかとなり、NO/cGMP 経路が肺血管収縮の調節に重要な役割を果たしていると考えられている。そのため、これらの知見を基に、PAH の新しい治療法として PDE5 の選択的阻害薬であるシルデナフィルの研究・開発が行われた。

海外では主要な試験（第 III 相試験）として、PAH 患者を対象としてシルデナフィルを経口投与したときの有効性および安全性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験（A1481140 試験）を実施した。本試験では、PAH 患者（原発性肺高血圧症、結合組織疾患に伴う PAH および先天性心病変の外科的修復術後の PAH）合計 277 例に対して治験薬（シルデナフィル 20, 40, 80 mg もしくはプラセボ）が 1 日 3 回 12 週間経口投与された。また、それらの患者における PAH の重症度を示す WHO の機能分類の内訳（ベースライン時）は、Class I が 1 例、Class II が 107 例、Class III が 160 例および Class IV が 9 例であり、軽度から重度の幅広い PAH 患者が組み入れられた。

これらの患者での有効性を検討した結果、主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインから投与開始 12 週までの平均変化は、プラセボと比較して本剤 20, 40 および 80 mg の 1 日 3 回投与で、統計的に有意に延長することが示された（表 2）。また、6 分間歩行距離のベースラインから投与開始 12 週までの平均変化を PAH の病因および WHO の機能分類により層別した（表 3）。その結果、先天性心病変の外科的修復術後の PAH の症例は少なかったものの、いずれの疾患においてもシルデナフィルの各用量で効果が認められた。また、WHO の機能分類別では、Class III/IV の被験者のみならず、比較的軽度の Class I/II の被験者においてもシルデナフィルの効果が認められた。本試験の二次評価項目である平均肺動脈圧 (mPAP) のシルデナフィル各用量群とプラセボ群との差は、20 mg 群で-2.7 mmHg、40 mg 群で-3.0 mmHg、80 mg 群で-5.1 mmHg であり、プラセボ群と比べてシルデナフィル各用量群で統計的に有意に低下した。また、WHO の機能分類、その他の血行動態パラメータ等においても、プラセボ群と比べてシルデナフィル各用量群で効果が認められた。さらに、本試験で認められた有害事象のほとんどは軽度または中等度であり、シルデナフィルの忍容性は概ね良好であった。また、有害事象（重篤および重度の事象を含む）の発現率は、プラセボ群を含む全投与群間で同様であった。

表 2 ベースラインから第 12 週までの 6 分間歩行距離の変化 (m) のプラセボ群との比較 [A1481140 試験]

ベースラインから第 12 週までの変化	プラセボ群 (66 例) との比較		
	シルデナフィル 20 mg TID	シルデナフィル 40 mg TID	シルデナフィル 80 mg TID
ITT 集団	67 例	64 例	69 例
平均値の差 (標準誤差)	45.3 (9.6)	46.1 (10.2)	49.7 (10.4)
差の 99%信頼区間	(20.5~70.0)	(19.9~72.4)	(22.9~76.5)
層別 t 検定 (片側)	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

総括報告書 Table 5.2.2.1 より引用

表 3 病因, WHO の機能分類で層別した 6 分間歩行距離の延長 (m) [A1481140 試験]

病因/ベースライン時の歩行距離/WHO の機能分類		プラセボ群との比較		
		20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群
病因	原発性肺高血圧症 (プラセボ N=39)	N=43	N=42	N=46
	平均値の差 (標準誤差)	39.7 (13.0)	47.9 (14.1)	62.2 (13.5)
	差の 95%信頼区間	(13.8~65.6)	(19.7~76.0)	(35.4~89.1)
	結合組織疾患を伴う PAH (プラセボ N=21)	N=20	N=18	N=19
	平均値の差 (標準誤差)	54.9 (15.1)	49.3 (15.2)	28.1 (21.0)
	差の 95%信頼区間	(24.4~85.4)	(18.5~80.0)	(-14.3~70.5)
WHO の機能分類	外科的修復術後の PAH (プラセボ N=6)	N=4	N=4	N=4
	平均値の差 (標準誤差)	49.2 (19.1)	33.4 (18.2)	14.9 (8.1)
	差の 95%信頼区間	(5.1~93.2)	(-8.5~75.4)	(-3.8~33.6)
	Class I/II (プラセボ N=31)	N=22	N=21	N=27
	平均値の差 (標準誤差)	49.5 (12.2)	9.0 (12.1)	49.3(11.7)
	差の 95%信頼区間	(25.0~73.9)	(-15.3~33.3)	(26.0~72.7)
	Class III/IV (プラセボ N=35)	N=45	N=43	N=42
平均値の差 (標準誤差)	47.8 (13.1)	71.7 (14.1)	54.4 (16.7)	
差の 95%信頼区間	(21.7~73.8)	(43.6~99.8)	(21.2~87.6)	

総括報告書 Table 5.2.8 より引用

上記試験結果により, さまざまな病因の PAH 患者に対してシルデナフィルの優れた有効性が認められ, 安全性も確認されたことから, シルデナフィルは PAH 患者全般に対して有用な治療薬となることが考えられる。また, 軽度から重度の幅広い PAH 患者で有効性が認められたことから, 効能・効果に関しては上記のとおり, 「肺動脈性肺高血圧症」とした。

1.8.2.3 用法・用量 (案)

以下に添付文書 (案) における用法・用量を記載した。

用法・用量

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。

1.8.2.4 用法・用量の設定の根拠

本邦における用法・用量の設定においては, 以下の海外臨床試験成績および本邦における肺高

血圧症に対するシルデナフィルの自主研究結果のメタ・アナリシスの結果を用いて検討した。

1) 外国人における用法・用量の設定根拠

(1) 海外前期第 II 相試験 (A1481024 試験)

外国で実施した前期第 II 相多施設共同パイロット試験 (A1481024 試験) では、シルデナフィル静脈内投与の肺高血圧症患者の血行動態パラメータに対する効果、安全性および忍容性を検討するため、シルデナフィルの投与量を目標血漿中濃度 (10, 50, 100, 300, 500 ng/mL) に到達するまで段階的に増量した。その結果、肺血管抵抗 (PVR) および肺動脈圧 (PAP) に対する改善効果はプラセボ投与では認められなかったが、血漿中濃度が 10~100 ng/mL の範囲では用量依存的に増大する傾向を示し、100~500 ng/mL ではプラトーに達しているものと考えられた。そのため、血漿中濃度が 100 ng/mL に到達したときに PVR および PAP に対する最大低下効果が得られることが示唆された。

(2) 海外第 III 相試験 (A1481140 試験)

主要な試験として位置付けられている海外第 III 相試験 (A1481140 試験) では、PAH 患者に対する本剤の有効性および安全性を、プラセボを対照として評価した。A1481024 試験の結果および外国で健康成人を対象に実施した第 I 相試験 (148-207 試験) の結果から、シルデナフィルの投与量 (20, 40 および 80 mg TID) を設定した。80 mg 1 日 3 回投与では、投与間隔のほとんどの時間帯で PVR および PAP に対する最大低下効果が得られると考えられる血漿中濃度 100 ng/mL を維持することができ、20 mg 1 日 3 回投与では最高血漿中濃度が 113 ng/mL と推定され、10 mg 1 日 3 回投与では最高血漿中濃度が 100 ng/mL に到達しないと推定された (表 4)。また、文献での報告から肺動脈性肺高血圧症に対するシルデナフィルの適応外使用では、その多くが 25~50 mg を 1 日 3 回投与されていたことから、A1481140 試験におけるシルデナフィル群の用量を 20, 40 および 80 mg 1 日 3 回投与とし、12 週間の投与を行った。

表 4 定常状態におけるシルデナフィルの薬物動態パラメータ (推定値)

血漿中濃度 (ng/mL)	10 mgTID	20 mgTID	40 mgTID	80 mgTID
C_{max}	56.5	113	248	527
$C_{ss,av}$	20.2	40.3	93	228
C_{min}	7.1	14.1	28.2	69

148-207 試験 (健康成人での 25, 50, 75mg 1 日 3 回, 9 日間継続投与) の結果から推定

C_{max} : 最高血漿中濃度, C_{AVE} : 平均血漿中濃度, C_{min} : 最低血漿中濃度, TID: 1 日 3 回投与

その結果、A1481140 試験における有効性の主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインから投与 12 週時点までの変化は、全てのシルデナフィル投与群 (20, 40 および 80 mg TID 群) でプラセボ群と比べ統計的に有意な延長を示したが、その延長は各用量群で同程度であり、用量間に差は認められなかった (表 5)。また、有効性の二次および三次評価項目である平均肺動脈圧を始めとする血行動態、肺高血圧症の症状に基づく WHO 機能分類等においても、主要評価項目で

みられた有効性を裏付ける結果が得られた。

表 5 ベースラインから投与 12 週時点までの 6 分間歩行距離の変化のプラセボ群との比較 (A1481140 試験)

ベースラインから第 12 週までの変化	プラセボ群 (66 例) との比較		
	シルデナフィル 20 mg TID	シルデナフィル 40 mg TID	シルデナフィル 80 mg TID
ITT 集団	67 例	64 例	69 例
平均値の差 (標準誤差)	45.3 (9.6)	46.1 (10.2)	49.7 (10.4)
差の 99%信頼区間	(20.5~70.0)	(19.9~72.4)	(22.9~76.5)
層別 t 検定 (片側)	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

(A1481140 試験 総括報告書 Table 5.2.2.1 より引用)

1481140 試験において、血漿中シルデナフィル濃度と肺血管抵抗係数 (PVRI) の関係をポピュレーション PK/PD 解析を実施した結果から得られた EC₅₀ 値は 2.92 ng/mL であり、シルデナフィル 20 mg TID 投与時の定常状態におけるトラフ濃度 (28.2 ng/mL) 付近で既に PVRI 値はほぼ一定であったことから、シルデナフィル 20 mg TID 投与は PVRI を指標とした有効性が期待できる投与量であると考えられた (CTD 2.7.2.3.3.1 参照)。

これらの結果を合わせて考えると、シルデナフィル 20 mg TID 投与は有効性が十分期待できる投与量であると考えられた。

安全性に関しては、因果関係を問わない有害事象の発現率はプラセボ群を含む全投与群でほぼ同程度であり、シルデナフィルの忍容性は概ね良好であった (表 6)。よく見られた有害事象でプラセボ群に比べてシルデナフィル群において多かった事象は、頭痛、潮紅、背部痛、消化不良、下痢および四肢痛であった。

表 6 因果関係を問わない有害事象の要約 (A1481140 試験)

	プラセボ群	シルデナフィル群		
		20 mg	40 mg	80 mg
評価例数	70	69	67	71
有害事象発現例数 (%)	64 (91.4)	63 (91.3)	59 (88.1)	64 (90.1)
有害事象発現件数	367	351	348	362
重度の有害事象発現例数 (%)	11 (15.7)	12 (17.4)	11 (16.4)	12 (16.9)
有害事象発現率 (%)	シルデナフィル群 (合計) > プラセボ群			
頭痛	27 (38.6)	32 (46.4)	28 (41.8)	35 (49.3)
潮紅	3 (4.3)	7 (10.1)	6 (9.0)	11 (15.5)
背部痛	8 (11.4)	9 (13.0)	9 (13.4)	6 (8.5)
消化不良	5 (7.1)	9 (13.0)	5 (7.5)	9 (12.7)
下痢	4 (5.7)	6 (8.7)	8 (11.9)	7 (9.9)
四肢痛	4 (5.7)	5 (7.2)	10 (14.9)	6 (8.5)

(A1481140 試験 総括報告書 Tables 6.1.1.2 および 6.1.3.2 より引用)

PAH が重篤、かつ難治性の疾患であることを考慮すると、十分に治療効果が得られない状況を

回避することは治療上必要なことであり、その可能性を回避するためにも、忍容性に問題がなければ確実に効果が期待できる用量を投与することが重要と考えられる。海外臨床試験の結果より、シルデナフィル 20 mg TID よりも低い用量での有効性が期待できる可能性は否定できないが、シルデナフィル 20 mg TID は、有効性が確実に期待でき、また忍容性が確認された用量範囲の最も少ない用量であるため、ベネフィットとリスクのバランスが取れた用法・用量であると考えられることから、海外では本剤の用法・用量は 20 mg 1 日 3 回投与が適切であると考えた。

以上のことから、外国における本剤の推奨用法・用量は 20 mg 1 日 3 回投与とされた。

2) 日本人における用法・用量の設定根拠

(1) 本邦におけるシルデナフィルの自主研究の結果

国内 6 施設で実施された肺高血圧症患者を対象としたシルデナフィルの自主研究データのメタ・アナリシスの結果から、16 歳以上の PAH 患者におけるシルデナフィルの投与量は、投与初期は比較的低用量から開始している症例が多かったものの、有効性を期待して多くの症例で増量され、最終的には 60.5% (46/76 例) の症例で 50 mg/日 (分 1, 分 2 又は分 4) もしくは 75 mg/日 (分 3) の用量が投与されており (図 1)、海外における推奨用法・用量である 20 mg 1 日 3 回投与と大きく違いはなかった。

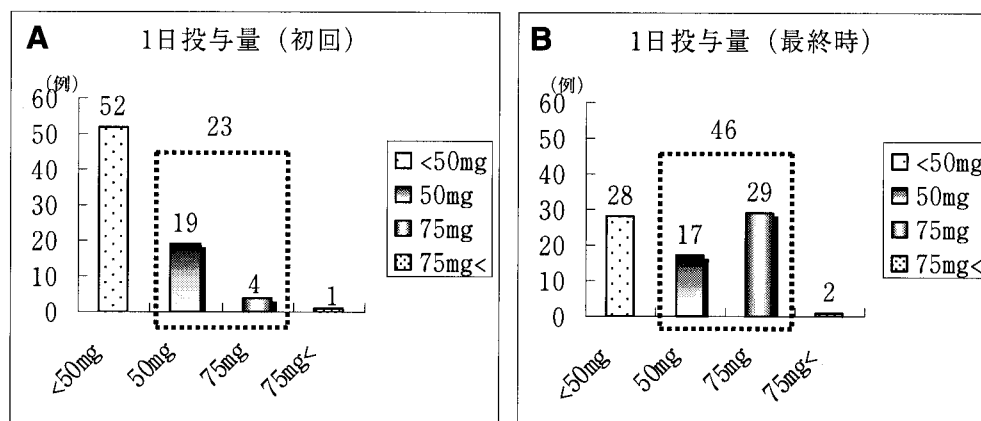


図 1 初回投与時 (A) および最終投与時 (B) の 1 日投与量の分布

これらの患者における有効性については、患者背景や投薬の状況が同一でないことから単純に比較することはできないが、海外第Ⅲ相試験 (A1481140) と同様に運動耐容能、血行動態、肺高血圧症の症状に基づく WHO 機能分類等の有効性指標の評価において、一貫した効果が認められた (表 7 および表 8)。

表 7 投与 12 週後における有効性評価項目の変化 (平均値)

	N	ベースライン	投与 12 週後	変化量	変化率 (%)
6 分間歩行距離(m)	4	257.3	335.0	77.8	51.3
mPAP(mmHg)	18	55.6	50.2	-5.4	-9.0
CI(L/min/m ²)	8	2.63	2.70	0.06	3.9
PVR(dyne.sec/cm ⁵)	13	1247.1	987.8	-259.3	-26.2

BNP(pg/mL)	38	353.9	167.5	-186.3	-24.8
------------	----	-------	-------	--------	-------

メタ・アナリシス（A1481249）結果報告書Table 6.1.1より引用

変化率（%）：症例ごとのベースラインから投与12週後までの変化率（%）の平均値

CI：心係数，BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド

表 8 WHO 機能分類の変化

ベースライン	12 週後					52 週後				
	I	II	III	IV	合計	I	II	III	IV	合計
I	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
II	0(0.0)	8(12.9)	0(0.0)	0(0.0)	8(12.9)	0(0.0)	12(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	12(20.0)
III	2(3.2)	15(24.2)	28(45.2)	1(1.6)	46(74.2)	2(3.3)	18(30.0)	24(40.0)	0(0.0)	44(73.3)
IV	0(0.0)	1(1.6)	4(6.5)	2(3.2)	7(11.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.0)	0(0.0)	3(5.0)
合計	3(4.8)	24(38.7)	32(51.6)	3(4.8)	62(100.0)	3(5.0)	30(50.0)	27(45.0)	0(0.0)	60(100.0)

メタ・アナリシス（A1481249）結果報告書Table 6.1.2および7.1.2より引用

安全性に関しては、16歳以上のPAH患者およびPAH以外の肺高血圧症患者合計88例において、本剤との因果関係を問わない有害事象は75.0%(66/88例)で発現した。5.0%(5症例)以上の頻度でみられた有害事象は、頭痛14.8%(13例)、肺高血圧症12.5%(11例)、右室不全11.4%(10例)、心不全9.1%(8例)、下痢6.8%(6例)、不眠症5.7%(5例)および血圧低下5.7%(5例)であり、海外臨床試験と比較して有害事象の発現傾向に大きな違いはなく、本剤の忍容性は概ね良好であった。

(2) 外国の臨床試験データの日本人への外挿

申請者は、以下の理由により外国の臨床試験データを日本人に外挿することが可能であると考えた。

I. 民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考えられる根拠

- ① 本邦におけるPAHの臨床分類、診断や治療方法などの医療環境は、欧米と類似していると考えられた。
- ② シルデナフィルの薬物動態は、健康成人における比較およびPAH患者における比較の結果から、日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられた。
- ③ PAHにおける本剤の作用部位は肺血管平滑筋であり、男性勃起不全(MED)の作用部位(陰茎海綿体平滑筋)とは異なるものの、同一の作用機序(PDE5阻害作用)により本剤の効果が発現する。本剤は日本人と欧米人でほぼ同様の陰茎海綿体平滑筋弛緩作用を有すると考えられることを考慮すると、肺の血管平滑筋に対しても日本人と外国人で同様の効果を示すものと考えられた。

II. 日本人PAH患者に投与したときの有効性及び安全性について、PAH患者を対象とした海外臨床試験から推測することが可能であると考えられる根拠

- ④ 海外における第Ⅲ相試験(A1481140)とその長期継続試験(A1481142)およびエポプロステノールとの併用試験(A1481141)の結果から、シルデナフィルの有効性、安全性および忍容性が確認され、本剤の推奨用量・用法は20mg 1日3回であることが確認された。
- ⑤ 本邦における自主研究データのメタ・アナリシスにおいても、日本人PAH患者に対する

有効性が確認され、また、安全性についても外国人 PAH 患者と同様、忍容性が認められると考えられた。また、本剤の投与量は、最終的に 50 mg/日もしくは 75 mg/日が全体の 6 割を占め、海外の推奨用量 60 mg/日（20 mg 1 日 3 回）に近い用量が投与されていた。

- ⑥ 本剤は勃起不全（MED）治療薬として既承認成分であり、MED の承認申請の審査過程において本剤の薬物動態や有害事象の傾向が日本人と外国人で類似していることが確認されている。

したがって、本剤を日本人 PAH 患者に投与したときの有効性および安全性を、PAH を対象とした海外臨床試験から推測することは可能であると考え、海外臨床試験の結果を日本人 PAH 患者に対して外挿できるものと判断した。

(3) 日本人における推奨用法・用量

外国においては、第 III 相試験（A1481140 試験）の結果から、20 mg 1 日 3 回投与が PAH 患者に対する推奨用法・用量とされ、既に承認されている。

上述のとおり、海外臨床試験の結果を日本人 PAH 患者に対して外挿できると考えられることから、海外と同様に日本人の推奨用法・用量を 20 mg 1 日 3 回投与とすることが可能であると判断した。

なお、国内の自主研究においても、最終的に 60.5%（46/76 例）の症例で 50 mg/日（分 1，分 2 又は分 4）もしくは 75 mg/日（分 3）の用量が投与されており、海外における推奨用法・用量である 20 mg 1 日 3 回投与と大きく違いはなかった。

加えて、日本人 PAH 患者を対象とした、現在進行中の国内第 III 相試験（A1481252）の薬物動態の中間報告より、日本人 PAH 患者 6 名にシルデナフィルを 20 mg TID にて投与したときの定常状態での C_{min} の平均値および最小値は、それぞれ 12.7 ng/mL および 4.31 ng/mL であり、A1481140 試験で検討したポピュレーション PK/PD 解析における PVRI の EC_{50} 値（2.92 ng/mL）を超えていたことから、日本人 PAH 患者においても、シルデナフィル 20 mg TID 投与は PVRI を指標とした有効性が十分期待できる投与量であることが推察された。

さらに、PAH を対象とした海外臨床試験においてシルデナフィル 80 mg TID（推奨用量の 4 倍量）までの安全性が確認され、忍容性は概ね良好であったこと、また、薬物動態が検討された日本人 PAH 患者 6 名（定常状態における薬物動態パラメータ： C_{max} 49.0～298 ng/mL， AUC_{0-8} 146.6～934.7 ng·h/mL）において、薬物動態の評価時までには有害事象が認められた症例は 1 例^{注)}のみであったことから、日本人に対する本剤 20 mg TID 投与は、安全性が十分確認された範囲内の用量であると考えられた。

本邦および欧米の PAH の医療環境に大きな違いはないと考えられることから、本邦においても、十分な治療効果が得られない状況を回避するためには忍容性に問題がなく、かつ確実に効果が期

注) Subject ID 10021002：薬物動態評価時（シルデナフィル服薬開始 17 日目）までにおいて、本剤服用 2 日目に軽度の「肩の重感」を経験し、特に処置することなく投与 4 日目に本事象は消失した。なお、本症例のシルデナフィルの C_{max} は 167 ng/mL， AUC_{0-8} は 322.5 ng·h/mL であった。

待できる用量を投与することが重要であると考え。

シルデナフィル 20mg TID は、有効性が確実に期待でき、また安全性・忍容性が十分確認されており、ベネフィットとリスクのバランスが取れた用法・用量であると考えられることから、海外同様、シルデナフィル 20 mg TID 投与は、日本人 PAH 患者における用法・用量としても妥当であると考えた。

参考文献

- 1) 肺高血圧症治療ガイドライン. Jpn Circ J 2001; 65 (Suppl V): 1077-1118.
- 2) 国枝武義. 鑑別診断上、念頭に置くべき特殊な肺高血圧症. Heart View 2004; 8 (8): 770-777.
- 3) Humbert M, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension. New Engl J Med. 2004; 351(14): 1425-36.

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本薬の外国臨床試験成績、米国添付文書および他剤の添付文書等を参考に設定した。なお、関連する詳細なデータおよび情報については、「使用上の注意の解説」に記載し、注意喚起を図る予定である。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）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」2.の項参照]。</p> <p>ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。</p>	<p>本剤は、一酸化窒素（NO）による全身の血管平滑筋の弛緩反応を増強することが認められており、硝酸薬あるいはその他の一酸化窒素（NO）供与薬との併用により降圧作用を増強し、過度の血圧低下をもたらすおそれがあるため、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬との併用は禁忌に設定している。本注意喚起を十分に徹底させるため、禁忌の項に加え警告の項にも記載した。</p> <p>なお、本剤の適応効能である PAH の治療においては、局所的に作用する一酸化窒素吸入療法による治療が必要と判断される場合が想定されるため、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、PAH の治療に十分な知識と経験を持つ医師の管理下で使用されることを前提に例外的に他の製剤（貼付剤、錠剤等）とは区別した取扱いとした。</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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、硝酸イソソルビド等）を投与中の患者 [「警告」、「3. 相互作用」(1)の項参照]</p> <p>3. 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）</p>	<p>1. 本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症を発現する可能性があるために設定した。</p> <p>2. 本剤は、一酸化窒素（NO）による全身の血管平滑筋の弛緩反応を増強することが認められている。従って、硝酸剤あるいはその他の一酸化窒素（NO）供与剤との併用により降圧作用を増強し、過度の血圧低下をもたらすおそれがあるため設定した。</p> <p>3. 肝機能障害患者（Child Pugh Class A 及び B）においてシルデナフィルの Cmax 及び AUC_{0-∞}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。重度（Child-Pugh Class C）の肝</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4. リトナビル、イトラコナゾール及びインジナビルを投与中の患者 [「3. 相互作用」(1)の項参照]</p> <p>5. 塩酸アミオダロン（経口剤）を投与中の患者 [「3. 相互作用」(1)の項参照]</p>	<p>機能障害患者を対象にしたシルデナフィルの臨床試験は実施しておらず、また海外第Ⅲ相試験（治験 No.A1481140）をはじめとする PAH 患者を対象としたシルデナフィルの臨床試験において、重度(Child-Pugh Class C)の肝機能障害患者は除外基準に含まれていた。以上より、重度の肝機能障害患者にシルデナフィルを投与したときのデータはないため重度の肝機能障害患者への投与は禁忌とした。</p> <p>4. 本剤は、主としてチトクローム P450 (CYP)3A4 によって代謝されるため、CYP3A4 阻害薬との併用は本剤の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。強力な CYP3A4 阻害薬であるリトナビルとの薬物相互作用試験の結果、リトナビルはシルデナフィルの Cmax を 3.9 倍、AUC を 10.5 倍に増加させた。シルデナフィルの反復投与時のデータは A1481140 試験における 80 mg TID が最高用量であり、80 mg TID における 12 週間反復投与時の安全性は本試験において確認されている。よって、80 mg TID 反復投与時の Cmax または AUC を超える場合を禁忌とした。従って、リトナビルとの併用は禁忌とした。また、強力な CYP3A4 阻害薬であることが知られているイトラコナゾールおよびインジナビルは、その阻害定数 (Ki) の値を考慮し、リトナビルと同様に注意喚起が必要であると考えられることから、禁忌とした。</p> <p>5.A*錠（塩酸アミオダロン）の添付文書が 2007 年 3 月に改訂され、禁忌の項に「クエン酸シルデナフィルを投与中の患者」が追加された。また、レビトラ錠の添付文書にも、アミオダロンが併用禁忌として記載されている。本剤とアミオダロンの併用により、QTc 延長が相加的にあらわれたという報告はないものの、本剤と同じ PDE5 阻害剤であるバルデナフィルで予想された作用が、本剤でも認められるという可能性を完全に否定できないこと、および A*錠の添付文書との整合性をとるために追記した。</p>
<p><効能又は効果に関連する使用上の注意> 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。</p>	<p>海外での臨床試験に参加した WHO 機能分類クラス I の PAH 患者は、海外第Ⅲ相試験（A1481140 試験）およびその長期継続試験（A1481142 試験）に組み入れられた 1 例のみであり、有効性・安全性に関する情報が限られているため、「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に記載した。</p>

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。(A：一般名 塩酸アミオダロンの製剤)

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者 [これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 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。]</p> <p>(3) チトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害薬 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等) を投与中の患者 [本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること (「3. 相互作用」(2)の項参照)。]</p> <p>(4) 重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス: $C_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) のある患者 [血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること (「薬物動態」7.の項参照)。]</p> <p>(5) 軽度又は中等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ので、慎重に投与すること (「薬物動態」8.の項参照)。]</p> <p>(6) 低血圧 (血圧 $< 90/50 \text{ mmHg}$)、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者 [本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。]</p> <p>(7) 網膜色素変性症患者 [網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。]</p> <p>(8) カルベリチドを投与中の患者 [「3. 相互作用」(2)の項参照]</p> <p>(9) 高齢者 [5. 「高齢者への投与」、「薬物動態」6.の項参照]</p>	<p>(1) <u>男性勃起不全治療薬として使用されるシルデナフィル (バイアグラ錠) の国内外の添付文書において、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は禁忌あるいは警告に設定されている。</u> 一方、肺動脈性肺高血圧症患者において脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、本剤においてこれらの患者を慎重投与に設定した。*)</p> <p>(2) in vitro 及び in vivo の実験においてニトロプルシドナトリウム (NO 供与剤) との併用により血小板凝集抑制作用を増強することが認められた。出血性疾患又は消化性潰瘍を有する患者に対する本剤の安全性が確立されていないため設定した。</p> <p>(3) 本剤は、主として CYP3A4 によって代謝されるため、CYP3A4 阻害薬との併用は本剤の血漿中濃度を上昇させるおそれがあり、慎重な投与が必要であるため設定した。</p> <p>(4) 重度腎機能障害患者 ($C_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) では C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ ともに健康被験者の約 2 倍の値を示したため設定した。</p> <p>(5) 肝機能障害患者 (Child Pugh Class A および B) においてシルデナフィルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 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% 低下したため設定した。</p> <p>(6) 本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがあるため設定した。</p> <p>(7) 網膜色素変性症患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性が確立されていないため設定した。</p> <p>(8) 本剤とカルベリチドとの相互作用に関する臨床および基礎試験データはないが、併用により両剤の血管拡張作用による降圧作用が増強されるおそれがあるため設定した。</p> <p>(9) 健康高齢者において、若年者と比べ C_{max} は 60%~70% 上昇、$AUC_{0-\infty}$ は約 2 倍に増加、クリアランスは 48% 低下したため、設定した。</p>

*: 情報公開時に記載を修正した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(10) 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の繊維化、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。〕</p> <p>(11) 鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病等の患者〔持続勃起症の素因となり得る。〕</p>	<p>(10) 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ため設定した。</p> <p>(11) これらの疾患は、持続勃起症の素因となり得、本剤を投与した際に本剤の薬理作用により持続勃起を起こすおそれがあることから設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 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。肺静脈閉塞性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ことが望ましい。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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に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ため、必要に応じて適切な処置を行うこと〔「3. 相互作用」(2)の項参照〕。</p> <p>(5) 本剤投与後に急激な視力低下また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〔「その他の注意」(2)の項参照〕。</p> <p>(6) 本剤投与後に急激な聴力低下または突発性難聴（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〔「その他の注意」(3)の項参照〕。</p>	<p>(1) シルデナフィルの投与対象患者において、他の肺動脈性肺高血圧症治療薬が併用される可能性がある。エポプロステノールとの併用試験については既に終了しており、その有効性および安全性が確認されているが、その他の肺動脈性肺高血圧症治療薬との併用は現時点では結果が得られていないことから、設定した。</p> <p>(2) 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り、肺静脈閉塞性疾患を有する患者への本剤の投与については臨床データがないため設定した。</p> <p>(3) 本剤の副作用として視覚に関連する副作用が見られており、患者に対して注意喚起を行う必要があると考えられるため設定した。</p> <p>(4) 出血の危険因子であるビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法および経鼻酸素療法を行っている、または結合組織疾患に伴う血小板機能異常を保有する PAH 患者へ本剤を投与することにより出血の危険性が高まる可能性があるため設定した。</p> <p>(5) 外国における男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル（バイアグラ錠）を含む PDE5 阻害薬に関する市販後において NAION の報告があったことから設定した。</p> <p>(6) シルデナフィルを含む PDE5 阻害薬に関する市販後および臨床試験において突発性難聴の報告があったことから設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠												
<p>3. 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。CYP2C9 もわずかではあるが関与している [「薬物動態」3.の項参照]。 (1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>硝酸薬及び NO 供与薬 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) [「警告」の項参照]</td> <td>併用により、降圧作用を増強することがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>リトナビル (ノービア) イトラコナゾール (イトリゾール) インジナビル (クリキシバン)</td> <td>本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。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 (Cmax) 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。[「薬物動態」9.(1)の項参照]</td> <td>CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>塩酸アミオダロン (アンカロン錠)</td> <td>塩酸アミオダロンによる QTc 延長作用が増強するおそれがある。</td> <td>機序不明。 類薬と塩酸アミオダロンの併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>			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、硝酸イソソルビド等) [「警告」の項参照]	併用により、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 (ノービア) イトラコナゾール (イトリゾール) インジナビル (クリキシバン)	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。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 (Cmax) 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。[「薬物動態」9.(1)の項参照]	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。	塩酸アミオダロン (アンカロン錠)	塩酸アミオダロンによる QTc 延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬と塩酸アミオダロンの併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある。	<p>警告及び禁忌 2.参照</p> <p>外国で実施された臨床薬理試験結果に基づき設定した。 禁忌 4.参照</p> <p>禁忌 5.参照</p>
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、硝酸イソソルビド等) [「警告」の項参照]	併用により、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 (ノービア) イトラコナゾール (イトリゾール) インジナビル (クリキシバン)	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。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 (Cmax) 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。[「薬物動態」9.(1)の項参照]	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。													
塩酸アミオダロン (アンカロン錠)	塩酸アミオダロンによる QTc 延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬と塩酸アミオダロンの併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある。													

使用上の注意（案）			設定根拠
(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 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等)	本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。 サキナビル、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、Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.5～2.6 倍及び 1.6～3.1 倍に増加した。[「薬物動態」9.(2)の項参照]	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。	外国で実施された臨床薬理試験結果に基づき設定した。 慎重投与 (3) 参照
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おそれがある。	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。	本剤の代謝が促進されるおそれがあるため設定した。薬剤名は、ガイドライン（「薬物相互作用の検討方法について」医薬審発第 813 号）の表 1 に従って記載した。
ボセンタン (トラクリア)	(1) 本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2) ボセンタンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax 及び AUC がそれぞれ 0.45 倍及び 0.37 倍に減少した。[「薬物動態」9.(3)の項参照]	(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。	(1) 本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがあるため、設定した。 (2) 外国で実施された臨床薬理試験の結果に基づき設定した。
降圧剤	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。	外国で実施された臨床薬理試験の結果に基づき設定した。
α 遮断剤	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。		外国で実施された臨床薬理試験の結果に基づき設定した。
カルペリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。		慎重投与 (8) 参照
ビタミン K 拮抗薬 (ワルファリン)	併用により出血（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および経鼻酸素療法（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。	慎重投与 (4) 参照

使用上の注意（案）				設定根拠
<p>4. 副作用 外国で実施された第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）、第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験及びエポプロステノールとの併用投与試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 408 例のうち 303 例に副作用が発現し、発現率は 74.3%であった。主な副作用は頭痛（40.7%）、消化不良（13.5%）、潮紅（13.2%）、悪心（10.5%）、下痢（10.3%）等であった。</p>				<p>プラセボ対照二重盲検比較試験（A1481140）、第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験（A1481142）及びエポプロステノールとの併用投与試験（A1481141）において発現した副作用の合算データを示した。</p>
	頻度	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
種類				
神経系障害	頭痛、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		
胃腸障害	消化不良、悪心、下痢、腹痛	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、便秘		
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛、筋痛	筋痙縮、関節痛、顎痛、背部痛、頸部痛		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻閉、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎		
眼障害	色視症（青視症、黄視症など）、霧視	視覚障害、眼充血、結膜充血、白内障、羞明、光視症、眼部不快感、視覚の明るさ、網膜出血、眼痛、屈折障害、光輪視、複視、視野欠損、結膜炎	眼出血、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、色覚異常	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑、多汗症		
全身障害および投与局所様態		浮腫、疲労、胸痛、疼痛、無力症、胸部不快感、倦怠感、熱感	発熱	
心臓障害		動悸	心粗動、頻脈	
精神障害		不眠症		
代謝および栄養障害		食欲不振		
臨床検査		ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、体重減少		
<p>注：集計した3試験における本剤の投与量は、20 mg 1日3回、40 mg 1日3回、80 mg 1日3回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は 20 mg 1日3回）。</p>				
<p>5. 高齢者への投与 高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、慎重に投与すること。〔薬物動態〕6.の項参照〕</p>				<p>健康高齢者において C_{max} と AUC_{0-∞}の増加および本剤のクリアランスの低下が認められたため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]</p>	妊婦を対象とした臨床試験は実施されていないことから、安全性が確立されていないため設定した。
<p>(2) 授乳婦 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。]</p>	シルデナフィルが母乳中へ移行するかどうかはデータがないため不明であり、乳児への曝露の可能性を回避するため設定した。
<p>7. 小児等への投与 低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>	小児を対象とした臨床試験は現在実施中であり、安全性が確立されていないため設定した。
<p>8. 過量投与</p> <p>(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。</p> <p>(2) 措置方法 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、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。</p>	外国における健康被験者へ試験結果に基づき記載した。
<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時 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。]</p>	平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。
<p>10. その他の注意</p> <p>(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。</p>	(1) 男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル（バイアグラ錠）の市販後の自発報告において、重篤な心血管系障害の報告があったことから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(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。</p>	<p>(2) 外国における男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィル (バイアグラ錠) を含む PDE5 阻害薬に関する市販後において NAION の報告があったことから設定した。</p>
<p>(3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下または突発性難聴が本剤を含む PDE5 阻害薬の市販後および臨床試験において、まれに報告されている。</p>	<p>(3) シルデナフィルを含む PDE5 阻害薬に関する市販後および臨床試験において突発性難聴の報告があったことから設定した。</p>
<p>(4) ラットの経口 1 ヶ月毒性試験では 45mg/kg 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 ヶ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 ヶ月、12 ヶ月) 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。</p>	<p>(4) 毒性試験結果に基づき設定した。</p>
<p>(5) 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。</p>	<p>(5) ラットに標識体を単回静脈内投与 (4 mg/kg) した時の全身オートラジオグラムより、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された。この結果に基づき設定した。</p>

1.8.3.2 副作用

添付文書案の副作用の項は、外国で実施した第Ⅲ相試験（A1481140 試験）、第Ⅲ相試験からの長期継続試験（A1481142 試験）およびエポプロステノールとの併用投与試験（A1481141 試験）においてシルデナフィル投与群で発現した副作用（因果関係の否定できない有害事象）を合算した。なお、それぞれの臨床試験で発現した副作用は、CTD 第 2 部 2.7.6 に示している。

A1481140 試験および A1481142 試験の総括報告書における有害事象用語は MedDRA ver. 5.1、A1481141 試験の総括報告書における有害事象用語は MedDRA ver. 8.1 を使用した。また、CTD 第 2 部においては、それらの英文を翻訳した日本語を用いた。

添付文書案の副作用の集計にあたっては、総括報告書の MedDRA 用語（英文）を、改めて MedDRA-J10.0 の SOC および PT にあてはめた。MedDRA-J 10.0 の PT へあてはめた後、一部の事象については、医師報告用語をより正確に反映させるため、あるいは、添付文書用語としてより適切な表現とするために用語を変更した。

また、表 1 に示した MedDRA 用語は、添付文書案においては下記のとおり一つの用語にまとめて取り扱うこととした。

表 1 副作用用語のまとめ

MedDRA 用語	添付文書用語
腹痛，上腹部痛，消化器痛，側腹部痛	腹痛
浮腫，末梢性浮腫	浮腫
顔面浮腫，眼瞼浮腫	顔面浮腫
色視症，黄視症，青視症	色視症
浮動性めまい，回転性めまい	めまい
白内障，皮質白内障，核性白内障，嚢下白内障	白内障
眼充血，上強膜充血，虹彩血管障害	眼充血
結膜炎，アレルギー性結膜炎，乾性角結膜炎，感染性結膜炎	結膜炎
食欲不振，食欲減退	食欲不振
胸痛，筋骨格系胸痛	胸痛
頭痛，副鼻腔炎に伴う頭痛	頭痛
多汗症，寝汗	多汗症
発疹，そう痒性皮炎，斑状丘疹状皮疹	発疹
そう痒性，全身性そう痒性	そう痒性

以上の用語変更を反映させた、A1481140 試験、A1481142 試験および A1481141 試験で発現した副作用（因果関係の否定できない有害事象）の合算データを表 2 に示した。

表2 第Ⅲ相試験（A1481140）、第Ⅲ相試験からの長期継続試験（A1481142）およびエポプロステノールとの併用投与試験（A1481141）で発現した副作用の合算データ（因果関係の否定できない有害事象）一覧

評価対象例数	N=408	
	n	%
添付文書案における用語	303	74.3
胃腸障害		
消化不良	55	13.5
悪心	43	10.5
下痢	42	10.3
腹痛	40	9.8
嘔吐	20	4.9
胃炎	9	2.2
胃食道逆流性疾患	9	2.2
腹部不快感	4	1.0
便秘	4	1.0
胃酸過多	3	0.7
口腔内潰瘍	3	0.7
腹部膨満	3	0.7
逆流性食道炎	2	0.5
口内乾燥	2	0.5
びらん性胃炎	1	0.2
びらん性十二指腸炎	1	0.2
レッチング	1	0.2
胃障害	1	0.2
過敏性腸症候群	1	0.2
結腸ポリープ	1	0.2
歯肉出血	1	0.2
痔核	1	0.2
食道炎	1	0.2
舌痛	1	0.2
排便回数増加	1	0.2
腹水	1	0.2
肝胆道系障害		
肝腫大	1	0.2
感染症および寄生虫症		
気管支炎	1	0.2
歯膿瘍	1	0.2
上気道感染	1	0.2
眼障害		
色視症	26	6.4
霧視	26	6.4
視覚障害	16	3.9
眼充血	15	3.7
結膜充血	9	2.2
白内障	9	2.2
羞明	8	2
光視症	7	1.7
眼部不快感	6	1.5
視覚の明るさ	6	1.5
網膜出血	5	1.2

評価対象例数	N=408	
	n	%
結膜炎	5	1.2
眼痛	4	1.0
屈折障害	4	1.0
光輪視	4	1.0
複視	4	1.0
視野欠損	4	1.0
眼出血	3	0.7
流涙増加	3	0.7
色覚異常	3	0.7
眼圧迫感	2	0.5
眼刺激	2	0.5
眼部腫脹	2	0.5
黄斑変性	1	0.2
角膜炎	1	0.2
角膜沈着物	1	0.2
眼の異物感	1	0.2
眼の炎症	1	0.2
眼乾燥	1	0.2
眼球浮腫	1	0.2
眼瞼そう痒症	1	0.2
眼瞼出血	1	0.2
眼瞼痛	1	0.2
結膜出血	1	0.2
視神経障害	1	0.2
視力低下	1	0.2
硝子体混濁	1	0.2
硝子体浮遊物	1	0.2
上強膜炎	1	0.2
閃輝暗点	1	0.2
点状角膜炎	1	0.2
網膜血管障害	1	0.2
網膜色素上皮症	1	0.2
網膜色素沈着	1	0.2
瞼板腺炎	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害		
筋痛	28	6.9
四肢痛	28	6.9
筋痙縮	15	3.7
背部痛	15	3.7
関節痛	14	3.4
顎痛	8	2
頸部痛	6	1.5
筋骨格硬直	2	0.5
筋骨格痛	2	0.5
関節硬直	1	0.2
関節腫脹	1	0.2
骨痛	1	0.2
腫脹	1	0.2
重感	1	0.2
血液およびリンパ系障害		
貧血	2	0.5
血管障害		
潮紅	54	13.2

評価対象例数	N=408	
	n	%
低血圧	19	4.7
ほてり	7	1.7
起立性低血圧	1	0.2
血管拡張	1	0.2
血腫	1	0.2
高血圧	1	0.2
動脈瘤	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻閉	13	3.2
咳嗽	10	2.5
呼吸困難	8	2.0
鼻出血	7	1.7
咽喉頭疼痛	4	1.0
鼻咽頭炎	4	1.0
咽喉刺激感	1	0.2
咽頭不快感	1	0.2
上気道分泌増加	1	0.2
息詰まり感	1	0.2
低酸素症	1	0.2
発声障害	1	0.2
鼻漏	1	0.2
耳および迷路障害		
耳鳴	3	0.7
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	2	0.5
ジゴキシン中毒	1	0.2
関節捻挫	1	0.2
歯痛	1	0.2
窒息	1	0.2
心臓障害		
動悸	5	1.2
心粗動	2	0.5
頻脈	2	0.5
心室機能不全	1	0.2
洞性徐脈	1	0.2
頻脈性不整脈	1	0.2
不整脈	1	0.2
神経系障害		
頭痛	166	40.7
めまい	37	9.1
錯感覚	7	1.7
片頭痛	6	1.5
感覚鈍麻	4	1.0
失神	4	1.0
振戦	3	0.7
灼熱感	2	0.5
前兆	2	0.5
味覚異常	2	0.5
てんかん	1	0.2
暗点	1	0.2
下肢静止不能症候群	1	0.2
顔面部神経痛	1	0.2
傾眠	1	0.2

評価対象例数	N=408	
	n	%
神経根炎	1	0.2
神経痛	1	0.2
半盲	1	0.2
生殖系および乳房障害		
子宮痛	1	0.2
精巣腫瘍	1	0.2
乳腺症	1	0.2
乳頭痛	1	0.2
陰腫脹	1	0.2
陰出血	1	0.2
陰障害	1	0.2
陰分泌物	1	0.2
精神障害		
不眠症	4	1
神経過敏	2	0.5
睡眠障害	2	0.5
不安	2	0.5
失見当識	1	0.2
全身障害および投与局所様態		
浮腫	13	3.2
疲労	10	2.5
胸痛	6	1.5
疼痛	6	1.5
無力症	5	1.2
胸部不快感	4	1.0
倦怠感	4	1.0
熱感	4	1.0
顔面浮腫	3	0.7
発熱	3	0.7
悪寒	2	0.5
温度変化不耐症	2	0.5
びくびく感	1	0.2
圧迫感	1	0.2
口渇	1	0.2
硬結	1	0.2
全身健康状態低下	1	0.2
予想外の治療反応	1	0.2
冷感	1	0.2
嗜眠	1	0.2
代謝および栄養障害		
食欲不振	4	1.0
高カリウム血症	1	0.2
高コレステロール血症	1	0.2
水分過負荷	1	0.2
体液貯留	1	0.2
内分泌障害		
多毛症	1	0.2
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	13	3.2
発疹	9	2.2
紅斑	6	1.5
多汗症	5	1.2
ざ瘡	1	0.2

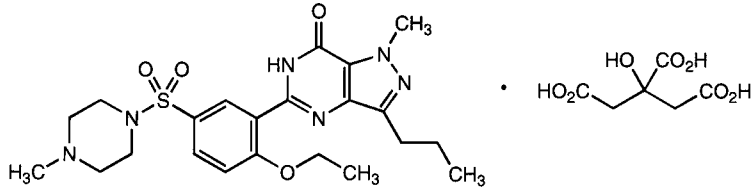
評価対象例数	N=408	
	n	%
血管浮腫	1	0.2
脱毛症	1	0.2
爪破損	1	0.2
発汗障害	1	0.2
皮膚出血	1	0.2
免疫系障害		
過敏症	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
子宮平滑筋腫	1	0.2
臨床検査		
ヘモグロビン減少	4	1.0
リンパ球数減少	4	1.0
体重減少	4	1.0
ALT (GPT) 増加	3	0.7
AST (GOT) 増加	3	0.7
ALP 増加	2	0.5
INR 増加	2	0.5
BUN 増加	1	0.2
眼圧上昇	1	0.2
凝固時間異常	1	0.2
甲状腺機能検査異常	1	0.2
視野検査異常	1	0.2
体重増加	1	0.2
肺動脈楔入圧上昇	1	0.2
拍出量増加	1	0.2

1.9 一般的名称に係る文書

バイアグラ錠の承認申請に際し手続きを行い、登録済みである。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	1-[[3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>d</i>]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジン (別名：シルデナフィル), その塩類及びそれらの製剤																																
構造式																																	
効能・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)																																
用法・用量	<p>通常、成人には1日1回シルデナフィルとして 25 mg～50 mg を性行為の約1時間前に経口投与する。</p> <p>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。</p>																																
劇薬等の指定	指定医薬品	原体・製剤	処方せん医薬品	製剤																													
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：クエン酸シルデナフィルファイザー</p> <p>製剤：バイアグラ錠 25 mg (シルデナフィルとして 25 mg)</p> <p>バイアグラ錠 50 mg (シルデナフィルとして 50 mg)</p>																																
毒性	<p>急性毒性</p> <table border="1" data-bbox="395 1169 1204 1346"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種</th> <th colspan="2">LD₅₀ (mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>経口</th> <th>静脈内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>♂: >1000, ♀: >1000</td> <td>♂: >20, ♀: >20</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♂: >1000, ♀: 500～1000</td> <td>♂: >10, ♀: >10</td> </tr> </tbody> </table> <p>亜急性毒性</p> <table border="1" data-bbox="395 1440 1410 1832"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>1ヵ月</td> <td>経口</td> <td>10, 45, 200</td> <td>45</td> <td>200mg/kg では1例死亡, 肝重量の増加, 小葉中心性肝細胞肥大 (♂6, ♀10), 副腎球状帯の肥厚 (全例)。 45mg/kg では肝重量の増加, 小葉中心性肝細胞肥大 (♂2, ♀5), 副腎球状帯の肥厚 (♀9)。</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>1ヵ月</td> <td>経口</td> <td>5, 20, 80</td> <td>80</td> <td>80mg/kg では嘔吐, 一過性の血圧の低下及び心拍数の増加, 総コレステロールの軽度増加。</td> </tr> </tbody> </table>				動物種	LD ₅₀ (mg/kg)		経口	静脈内	マウス	♂: >1000, ♀: >1000	♂: >20, ♀: >20	ラット	♂: >1000, ♀: 500～1000	♂: >10, ♀: >10	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	1ヵ月	経口	10, 45, 200	45	200mg/kg では1例死亡, 肝重量の増加, 小葉中心性肝細胞肥大 (♂6, ♀10), 副腎球状帯の肥厚 (全例)。 45mg/kg では肝重量の増加, 小葉中心性肝細胞肥大 (♂2, ♀5), 副腎球状帯の肥厚 (♀9)。	イヌ	1ヵ月	経口	5, 20, 80	80	80mg/kg では嘔吐, 一過性の血圧の低下及び心拍数の増加, 総コレステロールの軽度増加。
動物種	LD ₅₀ (mg/kg)																																
	経口	静脈内																															
マウス	♂: >1000, ♀: >1000	♂: >20, ♀: >20																															
ラット	♂: >1000, ♀: 500～1000	♂: >10, ♀: >10																															
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																												
ラット	1ヵ月	経口	10, 45, 200	45	200mg/kg では1例死亡, 肝重量の増加, 小葉中心性肝細胞肥大 (♂6, ♀10), 副腎球状帯の肥厚 (全例)。 45mg/kg では肝重量の増加, 小葉中心性肝細胞肥大 (♂2, ♀5), 副腎球状帯の肥厚 (♀9)。																												
イヌ	1ヵ月	経口	5, 20, 80	80	80mg/kg では嘔吐, 一過性の血圧の低下及び心拍数の増加, 総コレステロールの軽度増加。																												

毒 性	慢性毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	6 ヶ月	経口	3, 12, 60	60	60mg/kg では尿素, 総蛋白, 総コレステロールの軽度増加, 肝重量の増加, 小葉中心性肝細胞肥大 (♂1, ♀4), 甲状腺濾胞肥大 (♂6, ♀12), 副腎球状帯の肥厚 (♂2)。12mg/kg では甲状腺濾胞肥大 (♂2), 副腎球状帯の肥厚 (♂♀各 11)。
	イヌ	6 ヶ月	経口	3, 15, 50	15	50mg/kg では嘔吐, 一過性の血圧の低下及び心拍数の増加, 肝重量の増加, 特発性若年性多発性動脈炎 (♂1)。
	イヌ	12 ヶ月	経口	3, 10, 50	10	50mg/kg では体重減少 (♂1), 特発性若年性多発性動脈炎 (♂3)。
副 作 用	(国内データ)					
	副作用の発現率			臨床検査値異常発現率		
	69 例/244 例 (28.3%)			45 例/242 例 (18.6%)		
	副作用の種類		件数	臨床検査値異常の種類		件数
	ほてり		33	CPK 上昇		11
	頭痛		17	血清 LDH 上昇		6
	頭重 (感)		13	血清 GOT 上昇		5
	彩視症		6	血清 GPT 上昇		4
	昏迷		5	γ-GTP 上昇		4
				好酸球增多 (症)		4
			ヘマトクリット値減少		4	
					等	
(外国データ)						
副作用の発現率			臨床検査値異常発現率			
877 例/2340 例 (37.5%)			447 例/2584 例 (17.3%)			
副作用の種類		件数	臨床検査値異常の種類		件数	
頭痛		377	尿沈渣赤血球増加		77	
血管拡張 (紅潮)		335	好中球增多 (症)		60	
消化不良		157	好酸球增多 (症)		55	
視覚異常		157	白血球減少		51	
鼻炎		60	BUN 上昇		41	
					等	
会 社	ファイザー株式会社 原体：輸入, 製剤：製造又は輸入					

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(追加)

化学名・別名					
構造式					
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症				
用法・用量	通常、成人にはシルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。				
劇薬等の指定	指定医薬品		処方せん医薬品		
市販名及び 有効成分・分量	原体：シルデナフィルクエン酸塩 製剤：レバチオ錠 20 mg (シルデナフィルとして 20 mg)				
毒性					
副作用	副作用の発現率		303例/408例 (74.3%)		
	副作用の種類	例数	(発現率)	臨床検査値異常の種類	例数 (発現率)
	頭痛	166例	(40.7%)	ヘモグロビン減少	4例 (1.0%)
	消化不良	55例	(13.5%)	リンパ球数減少	4例 (1.0%)
	潮紅	54例	(13.2%)	AST (GOT) 増加	3例 (0.7%)
	悪心	43例	(10.5%)	ALT (GPT) 増加	3例 (0.7%)
下痢	42例	(10.3%)			
会社	ファイザー株式会社 製剤：輸入				

シルデナフィルクエン酸塩

レバチオ[®]錠 20 mg

添付資料一覧

ファイザー株式会社

第3部 品質に関する文書

3.2.S 原薬

資料番号	表題
3.2.S.1	レバチオ錠 20 mg の標準物質及び原薬に関する資料 【社内資料】
3.2.S.2	シルデナフィルクエン酸塩標準物質（ロット番号 00151-QCS）添付資料 【社内資料】

3.2.P 製剤

資料番号	試験番号	表題・施設・研究者
3.2.P.1	第1巻	シルデナフィルクエン酸塩製剤 英国ファイザー社 Sandwich 研究所 [試験実施期間 20. . . ~ . . .] 【社内資料】
3.2.P.2	第2巻	シルデナフィルクエン酸塩製剤（補遺） 英国ファイザー社 Sandwich 研究所 [試験実施期間 20. . . ~ . . .] 【社内資料】
3.2.P.3	-	レバチオ錠の開発用錠剤（20mg 錠）及び市販用錠剤（20mg 錠）の溶出挙動の同等性に関する検討 【社内資料】 [発行日：20. . . .]

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	表題・施設・研究者
4.2.1.1.1	Characterisation of sildenafil sensitive cGMP specific phosphodiesterase (PDE) in human saphenous vein and mesenteric artery - a comparison with human corpus cavernosum PDE5. 英国ファイザー社 中央研究所 [REDACTED] 【社内資料】 [試験期間：19[REDACTED].]]
4.2.1.1.2	Inhibition of the novel human recombinant cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) enzymes 7 to 11 by sildenafil, UK-103,320, UK-114,542, UK-150,564, UK-343,664 and UK-347,334. 英国ファイザー社 中央研究所 [REDACTED] 【社内資料】 [試験期間：19[REDACTED].] ~ 19[REDACTED].]]
4.2.1.1.3	The effects of intravenously administered UK-092,480-27 on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the anaesthetised dog. 英国ファイザー社 中央研究所 [REDACTED] 【社内資料】 [試験期間：20[REDACTED].] ~ 20[REDACTED].]]

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付なし

4.2.2 薬物動態試験

添付なし

4.2.3 毒性試験

添付なし

4.3 参考文献

資料番号	研究者・表題・出典
4.3.1	Rabe KF, Tenor H, Dent G, Schudt C, Nakashima M, Magnussen H. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. Am J Physiol 1994; 266: L536-43.

第5部 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

添付なし

5.3.1.2 比較 BA 試験および生物学的同等性 (BE) 試験報告書

添付なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

添付なし

5.3.1.4 生物学的および理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	表題・施設・研究者
5.3.1.4.1 (参考資料)	██████ RD 402/20153	Determination of UK-92,480 and UK-103,320 in human plasma by high performance liquid chromatography 英国 ██████████ [発行日：19██.██.██]
5.3.1.4.2 (参考資料)	UK-92,480/ DM/80/91	Analysis of UK-92,480 in human plasma 英国 ファイザー社 ██████████ [発行日：19██.██.██]
5.3.1.4.3 (参考資料)	██████ 2100-530	Validation of a Method for the Determination of Sildenafil and Desmethyl Sildenafil in Human Plasma by LC/MS/MS 米国 ██████████ [発行日：20██.██.██]

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付なし

5.3.2.2 肝代謝および薬物相互作用試験報告書

添付なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK および初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	表題
5.3.3.1.1	148-207	A double blind, placebo controlled, single dose study followed by a double blind, placebo controlled 10-day multiple dose study to investigate the pharmacokinetics, platelet effects, safety and toleration of UK-92, 480 (sildenafil) in healthy male volunteers 総括報告書 (外国試験) [試験期間：19■■■■～19■■■■]
5.3.3.1.2	148-211	A double blind, double dummy, randomised, placebo controlled, eight day multiple dose study to investigate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and toleration of UK-92, 480 (sildenafil) in healthy male volunteers 総括報告書 (外国試験) [試験期間：19■■■■～19■■■■]

5.3.3.2 患者における PK および初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	表題
5.3.3.2.1	A1481252	肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたシルデナフィルの臨床試験 中間報告 (薬物動態) – 肺動脈性高血圧症患者におけるシルデナフィル及びその代謝物の薬物動態 – 中間報告 (国内試験) [発行日：20■■■■]

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

添付なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	試験番号	表題
5.3.3.4.1	148-239	An open, randomised, placebo controlled, parallel group study (containing a double blind, randomised, placebo controlled, two way sildenafil crossover phase) to investigate the pharmacokinetics of saquinavir (F ^{*®}) and sildenafil when coadministered to healthy male volunteers 総括報告書 (外国試験) [試験期間：19■■■■～19■■■■]

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。(F：一般名サキナビルの製剤)

資料番号	試験番号	表題
5.3.3.4.2	148-240	An open, randomised, placebo controlled, parallel group study (containing a double blind, randomised, placebo controlled, 2-way sildenafil crossover phase) to investigate the pharmacokinetics of ritonavir and sildenafil when coadministered to healthy male volunteers 総括報告書 (外国試験) [試験期間：19■■■～19■■■]
5.3.3.4.3	A1481149	A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group study to investigate the mutual pharmacokinetic interactions between bosentan and sildenafil. 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■～20■■■]
5.3.3.4.4	148-238	An open, randomised, placebo controlled, parallel group study to investigate the effects of azithromycin (500mg od x 3 days) on the pharmacokinetics of a single 100mg dose of sildenafil 総括報告書 (外国試験) [試験期間：19■■■～19■■■]
5.3.3.4.5	258-002	The effect of sildenafil on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy male subjects 総括報告書 (外国試験) [試験期間：19■■■～19■■■]
5.3.3.4.6	148-236	A double blind, two way crossover, placebo controlled study to investigate the pharmacokinetics, safety and toleration of sildenafil in healthy young women and to investigate the effect of sildenafil on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids 総括報告書 (外国試験) [試験期間：19■■■～19■■■]
5.3.3.4.7	148-242	A double-blind, placebo-controlled, randomised, 2-way crossover study to investigate the effects of a single dose of sildenafil (25mg) on blood pressure in subjects with benign prostatic hyperplasia being treated with doxazosin 総括報告書 (外国試験) [試験期間：19■■■～20■■■]
5.3.3.4.8	A1481068	A double-blind, placebo-controlled, randomised, 2-way crossover study to investigate the effects of a single dose of sildenafil (50mg) on blood pressure in subjects with benign prostatic hyperplasia being treated with doxazosin 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■～20■■■]

資料番号	試験番号	表題
5.3.3.4.9	A1481163	A double-blind, placebo-controlled, randomized, 2-way crossover study to investigate the hemodynamic effects of a single dose of sildenafil (100mg) in subjects with benign prostatic hyperplasia being treated with doxazosin 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■■～20■■■■]
5.3.3.4.10	148-222	Single blind, placebo controlled, parallel group study to investigate the effects of a single oral dose of sildenafil (UK-92,480) (100mg) and isosorbide dinitrate (20mg) on aspirin-induced prolongation of bleeding time in healthy male volunteers 総括報告書 (外国試験) [試験期間：19■■■■～19■■■■]
5.3.3.4.11	A1481053	Phase I open study to assess the potential interaction between orally administered sildenafil (■■■■) and phenprocoumon in healthy male volunteers 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■■～20■■■■]
5.3.3.4.12	A1481054	Phase I open study to assess the potential interaction between orally administered sildenafil (■■■■) and acenocoumarol in healthy male volunteers 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■■～20■■■■]

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	試験番号	表題
5.3.3.5.1	A1481140	Population pharmacokinetic/pharmacodynamic report for sildenafil phase 3 data (protocol A1481140) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [発行日：20■■■■]

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被検者における PD 試験および PK/PD 試験報告書

添付なし

5.3.4.2 患者における PD 試験および PK/PD 試験報告書

資料番号	試験番号	表題
5.3.4.2.1 (5.3.3.5.1 と同一)	A1481140	Population pharmacokinetic/pharmacodynamic report for sildenafil phase 3 data (protocol A1481140) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [発行日：20■■■■]

5.3.5 有効性および安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題
5.3.5.1.1	A1481140	A multinational, multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 20, 40, and 80 mg sildenafil three times a day (TID) in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in subjects aged 18 years and over. 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■■～20■■■■]
5.3.5.1.2	A1481141	A multinational, multi-centre, randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group study to assess the safety and efficacy of a subject optimised dose of sildenafil (20, 40 or 80 mg sildenafil TID) based on toleration, when used in combination with intravenous prostacyclin (epoprostenol) in the treatment of pulmonary arterial hypertension. 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■■～20■■■■]
5.3.5.1.3	A1481024	A pilot, multicentre trial to assess the safety, efficacy and toleration of intravenous sildenafil in subjects with pulmonary hypertension 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■■～20■■■■]

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題
5.3.5.2.1	A1481142	A multi-centre, multinational, long-term extension study, to assess the safety and toleration of subject optimised treatment regimens of oral sildenafil for pulmonary arterial hypertension (PAH) in subjects who have completed study A1481140. 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■■～20■■■■]

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付なし

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	試験番号	表題
5.3.5.4.1 (参考資料)	A1481249	シルデナフィルの肺高血圧症に対する自主研究データのメタアナリシス 【社内資料】 [作成日：20■■■■]

資料番号	試験番号	表題
5.3.5.4.2 (参考資料)	A1481165	A randomised placebo controlled trial to assess the potential of PDE5 inhibitors in the treatment of hypertension 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■■～20■■■■]
5.3.5.4.3 (参考資料)	A1481134	A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel group study of intravenous sildenafil in the treatment of children, aged 0 to 17 with pulmonary hypertension after corrective cardiac surgery. 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■■～20■■■■]
5.3.5.4.4 (参考資料)	A1481157	A 7-day, open-label, multicentre, pharmacokinetic study (part 1) followed by a 7-day, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel group study (part 2) of IV sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) or hypoxic respiratory failure and at risk for PPHN 総括報告書 (外国試験) [試験期間：20■■■■～20■■■■]
5.3.5.4.5	-	Sildenafil citrate 4-month safety update 【社内資料】 有害事象 [データカットオフ：20■■■■] 死亡およびその他の重篤な有害事象 [データカットオフ：20■■■■]
5.3.5.4.6	-	本邦における肺高血圧症患者のシルデナフィル投与に関する文献一覽 【社内資料】 [調査対象期間：～20■■■■]
5.3.5.4.7	-	Literature review for sildenafil citrate pulmonary arterial hypertension 第1回 (外国申請時) 【社内資料】 [調査対象期間：～20■■■■]
5.3.5.4.8	-	Literature review for sildenafil citrate pulmonary arterial hypertension 第2回 【社内資料】 [調査対象期間：20■■■■～20■■■■]

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	表題
5.3.6.1	再審査申請資料概要 【社内資料】 [作成日：20■■■■]
5.3.6.2	Periodic Safety Update Report Sildenafil (Revatio®) for the indication pulmonary arterial hypertension (PAH) 【社内資料】 [調査単位期間：20■■■■～20■■■■]

資料番号	表題
5.3.6.3	Periodic Safety Update Report Sildenafil (Revatio®) for the indication pulmonary arterial hypertension (PAH) 【社内資料】 [調査単位期間：20■■■■～20■■■■]
5.3.6.4	Periodic Safety Update Report Sildenafil (Revatio®) for the indication pulmonary arterial hypertension (PAH) 【社内資料】 [調査単位期間：20■■■■～20■■■■0]
5.3.6.5	Periodic Safety Update Report Sildenafil (Revatio®) for the indication pulmonary arterial hypertension (PAH) 【社内資料】 [調査単位期間：20■■■■～20■■■■]

5.3.7 患者データ一覧表および症例記録

資料番号	試験番号	表題
5.3.7.1	A1481140	症例一覧表
5.3.7.2	A1481141	症例一覧表
5.3.7.3	A1481142	症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	研究者・表題・出典
5.4.1	肺高血圧症治療ガイドライン. Jpn Circ J 2001; 65 (Suppl V): 1077-1118.
5.4.2	Gilbert E. D'Alonzo, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1991; 115: 343-349.
5.4.3	Simonneau. G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. JACC 2004; 43 (12) Suppl S: 5S-12S.
5.4.4	Badesch DB et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Chest 2004; 126: 35S-62S.
5.4.5	国枝武義. 鑑別診断上, 念頭に置くべき特殊な肺高血圧症. Heart View 2004; 8 (8): 770-777.
5.4.6	Galie N et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25: 2243-2278.
5.4.7	肺高血圧症治療ガイドライン (2006年改訂版; 2005年度合同研究班報告). http://www.j-circ.or.jp/guideline/
5.4.8	Humbert M, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension. New Engl J Med. 2004; 351(14): 1425-36.
5.4.9	厚生労働省統計資料 平成16年度特定疾患医療受給者証交付件数. http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1.htm

資料番号	研究者・表題・出典
5.4.10	東條毅. 膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査. 厚生省特定疾患, 皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会 平成 10 年度研究報告書: 3-6.
5.4.11	半田俊之介. 先天性および後天性心疾患に合併する肺高血圧症. 日本臨床 2001; 59(6): 1175-1180.
5.4.12	小児慢性特定疾患治療研究事業の今後のあり方と実施に関する検討会 (第 4 回議事録). http://www.mhlw.go.jp/shingi/0112/txt/s1205-1.txt
5.4.13	勝田悌実 他. 門脈肺高血圧. 日本臨床 2001; 59(6): 1186-1192.
5.4.14	患者調査 (平成 11 年), 閲覧第 6 表 (その 1) 推計患者数, 性・年齢階級×傷病小分類×施設の種類の種類・入院-外来の種類別 (総数) Page 4. http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/150/1999/toukeihyou/0003543/t0056359/et6_004.html
5.4.15	永井英明. HIV 感染症に合併する肺高血圧症. 日本臨床 2001; 59(6): 1193-1196.
5.4.16	厚生労働省エイズ動向委員会報告 (2005 年 10 月). http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/0510/hyo_02.pdf
5.4.17	山口信行. 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN). 日本臨床 2001; 59(6): 1203-1209.
5.4.18	添付文書 静注用フローラン®0.5 mg, 1.5 mg (注射用エポプロステノールナトリウム) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340278_2190413F1028_W_09.pdf
5.4.19	岡野嘉明. PPH の治療ガイドラインに則った内科的集学治療. Heart View 2004; 8 (8): 785-790.
5.4.20	添付文書 トラクリア錠®62.5 mg (ボセンタン水和物錠) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/100888_2190026F1022_1_04.pdf
5.4.21	添付文書 ドルナー錠®20 µg (ベラプロストナトリウム錠) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/480220_3399005F1021_1_09.pdf
5.4.22	Barst RJ, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 41: 2119-2125.
5.4.23	佐久間聖仁. 肺高血圧症に対する内科的治療 (ベラプロスト, シルデナフィル, 一酸化窒素) Heart View, 2006; 10 (8): 916-919.
5.4.24	Humbert M, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: Still waiting for evidence. Am J Resp Crit Care Med. 2004; 169(1): 6-7.
5.4.25	呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン, 日呼吸会誌 2006, 44 (1); 61-89.
5.4.26	Pietra GG et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004, 43 ; 25S-32S.
5.4.27	八巻重雄. 臨床家のための肺血管病変肺生検診断, メディカルレビュー社 (大阪) 2000 年 ; 44-50.

資料番号	研究者・表題・出典
5.4.28	Humbert M et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med 2001; 22: 459-475.
5.4.29	Rabe, K.F. et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. Am. J. Physiol 1994; 266 (Lung Cell. Mol. Physiol. 10): L536-543.
5.4.30	ボセンタン水和物申請資料概要, http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g050403/index.html
5.4.31	Wilner K, A trial to assess ethnicity and hint on how to design global/asian studies, The 6th Kitasato-Harvard symposium, 2005.
5.4.32	Laties, AM et al. Viagra (sildenafil citrate) and ophthalmology. Prog Retin Eye Res. 2002 Sep; 21(5): 485-506.
5.4.33	Padma-Nathan H, Laties A, et al. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate. Urology 2002; 60(Suppl 2B):67-90.
5.4.34	Arevalo JF, et al. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Ophthalmol. 2002; 13(6): 404-410.
5.4.35	Read RW. Clinical mini-review: systemic lupus erythematosus and the eye. Ocul Immunol Inflamm. 2004; 12(2): 87-99.
5.4.36	Sii F, et al. Pellucid marginal degeneration and scleroderma. Clin Exp Optom. 2004; 87(3): 180-184.
5.4.37	Ushiyama O, et al. Retinal findings in systemic sclerosis: a comparison with nailfold capillaroscopic patterns. Ann Rheum Dis. 2003; 62(3): 204-207.
5.4.38	Tan LKS, Calhoun KH. Epistaxis. Med Clin N Am. 1999; 83: 43-56.
5.4.39	Stricker H, Domenighetti G, Popov W, et al. Severe pulmonary hypertension: data from the Swiss Registry. Swiss Med Wkly 2001;131:346-350.
5.4.40	Bick RL. Acquired platelet function defects. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6:1203-1228.
5.4.41	吉田俊治. 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン, 第3章 難治性心肺病変, V. 肺高血圧症. 2005; 38-43.
5.4.42	三森明夫 第2章 治療薬, 膠原病診療ノート 第2版, 日本医事新報社(東京) 2003; 27-65.
5.4.43	East C. Examination of the nose. In: Kerr AG, Mackay IS, Bull TR, editors. Scott-brown's otolaryngology. 6th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 1-8.
5.4.44	Stammler H. The nose. In: Hawke M, ed. A Colour Atlas Of otolaryngology. London: Martin Dunitz, 1995:89.
5.4.45	Motamed M, Sandhu D, Murty GE, 2003. Sildenafil and nasal obstruction. J Otolaryngol. 2003 Aug;32(4):259-61.

資料番号	研究者・表題・出典
5.4.46	Rubin LJ, et al. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 1S-92S.
5.4.47	D'Alonzo GE, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1991; 115: 343-349.
5.4.48	McLaughlin VV, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension – ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 78S-92S.
5.4.49	De Backer T, et al. Primary pulmonary hypertension with fatal outcome in a young woman and review of the literature. Acta Cardiol. 1999; 54: 31-39.
5.4.50	添付文書 バイアグラ®錠 25 mg, 50 mg (クエン酸シルデナフィル錠) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400079_259000AF1024_1_13.pdf
5.4.51	Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. J Neuro Ophthalmol. 1994; 14: 38-44.
5.4.52	Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: Clinical and regulatory perspectives. J Am Coll Cardiol 2004; 43(12 Suppl S): 48S – 55S.
5.4.53	Miyamoto S et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487-492.
5.4.54	ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 166: 111-117.