

シルデナフィルクエン酸塩

レバチオ[®]錠 20 mg

CTD 第 2 部 資料概要

2.5 臨床に関する概括評価

ファイザー株式会社

目 次

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1	製品開発の根拠	5
2.5.1.1	肺動脈性肺高血圧症について	5
2.5.1.2	肺動脈性肺高血圧症に対する治療	8
2.5.1.3	開発の経緯	9
2.5.2	生物製剤学に関する概括評価	24
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	27
2.5.3.1	健康成人における薬物動態	27
2.5.3.2	患者における薬物動態	30
2.5.3.3	特殊集団における薬物動態	30
2.5.3.4	日本人および外国人における薬物動態の比較	31
2.5.3.5	薬物動態／薬力学の検討	37
2.5.3.6	健康成人および PAH 患者を通しての人種間の比較	39
2.5.3.7	薬物間相互作用試験のまとめ	41
2.5.4	有効性の概括評価	43
2.5.4.1	試験方法と被験者の内訳の概略	44
2.5.4.2	肺動脈性肺高血圧症に対する効果	48
2.5.4.3	長期投与時の効果の維持	51
2.5.4.4	エボプロステノールと併用した時の効果	54
2.5.4.5	血行動態パラメータで示された PAH に対するシルデナフィルの効果	57
2.5.4.6	日本人 PAH 患者に対する効果	59
2.5.4.7	推奨用法・用量の検討	63
2.5.5	安全性の概括評価	65
2.5.5.1	PAH 患者における安全性	66
2.5.5.2	シルデナフィルを PAH 患者に長期間投与したときの安全性	72
2.5.5.3	エボプロステノールと併用したときの安全性	75
2.5.5.4	日本人 PAH 患者にシルデナフィルを投与した時の安全性	79
2.5.5.5	症候群別の有害事象	83
2.5.5.6	薬物相互作用	87
2.5.5.7	安全性のまとめ	88
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	90
2.5.6.1	シルデナフィルのベネフィット	90
2.5.6.2	他の PAH 治療薬と比較したシルデナフィルのベネフィット	93
2.5.6.3	シルデナフィルのリスク	95

2.5.6.4	ベネフィットとリスクに関するまとめ.....	100
2.5.7	参考文献.....	101

2.5 臨床に関する概括評価

本項では、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応症取得を目的としたシルデナフィルクエン酸塩（以下、シルデナフィル）の開発計画で得られたすべての臨床試験データおよび関連する前臨床データならびに本邦にて実施されたシルデナフィルの自主研究の評価結果を記載した。さらに、PAH の治療にシルデナフィルを使用したときのベネフィットとリスクについても記載した。本概要は、コモン・テクニカル・ドキュメント（Common Technical Document：CTD）についての日米欧医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization：ICH）のガイダンス M4 に基づいて構成されている。

臨床試験はすべて ICH の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）に準拠し、ヘルシンキ宣言（2000 年エジンバラ修正）に従って実施し、すべての実施施設において倫理委員会の承認を得ている。また、本邦において実施されたシルデナフィルの自主研究データの収集については、実施施設からファイザー株式会社への情報提供に関して、すべての実施施設の倫理委員会の承認ならびに対象患者からの同意を得た上で行われた。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 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）。

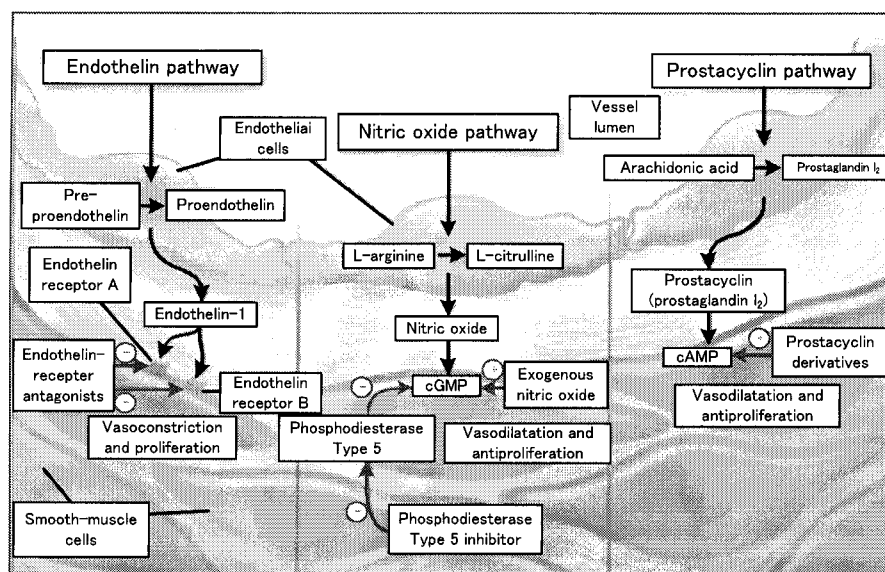


図 1 PAH に対する薬物治療の標的(参考文献 8)

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小さいため、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

2.5.1.2 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。

2.5.1.3 開発の経緯

シルデナフィルは、PDE5 に対する選択的な阻害薬であり、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。

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評価する開発プログラムの検討を開始した。

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。

PAH 治療における用法・用量は MED とは異なることが、当初から想定された。また、PAH 患者には女性や小児が含まれること等を踏まえ、バイアグラが MED 治療薬として広く認知されていることから、社会的な誤解を受けやすい状況にも配慮し、MED 製剤との差別化を図り、開発当初から異なる外観、異なる販売名による開発を計画した。

2.5.1.3.1 科学的根拠

肺において、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環状グアノシンーリン酸 (cGMP) 産生量が増加し、肺血管を拡張させる^{参考文献 4)}。その際、cGMP は PDE5 により分解され、その活性を失う。正常な肺ではこの 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。

PAH 患者では内皮細胞の障害により NO 産生量が低下し、肺血管収縮の増悪、肺血管拡張障害および肺血管リモデリングにより肺血管壁の肥厚が生じるというエビデンスが集積しつつある^{参考文献24)}。加えて慢性肺高血圧症の動物モデルおよび PAH 患者において PDE5 を産生する遺伝子の発現と酵素活性が増加したという知見もある。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、これらの知見を基に PAH の新しい治療法となりうる作用機序として PDE5 阻害作用に関する研究が行われた。

ファイザー社が実施した前臨床試験では、麻酔イヌの低酸素性肺高血圧モデルにおいて、シルデナフィルは肺動脈圧および肺血管抵抗の上昇を抑制し、PAH に対する有効性が示唆された(2.6.2 項参照)。

2.5.1.3.2 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、2000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はほぼ同程度であり，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 ClassⅢ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（忍容性に応じて 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（忍容性に応じて 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（忍容性に応じて 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 20 mg 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、有効性およ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

*：括弧内は新薬承認情報提供時に追記した。

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（JP■5-501，JP■5-502，JP■5-503，JP■6-501，JP■7-502，JP■7-503）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 25)} 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, 25) 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 26, 27)。

PAH は女性で好発すると言われている (参考文献 28)。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。

^{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。

- (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）。

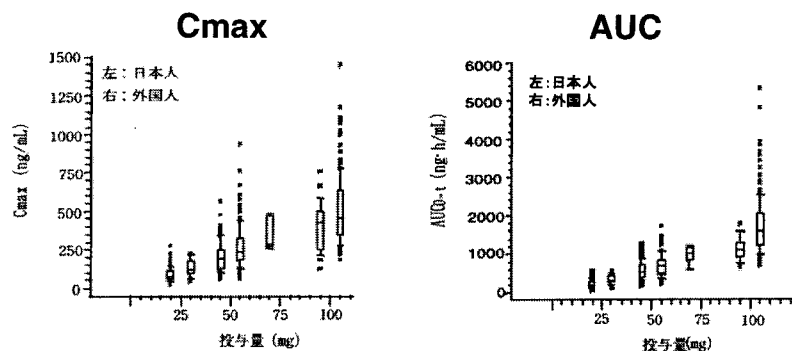


図 2 日本人および外国人におけるシルデナフィルの C_{max} および AUC_{0-t} の投与量ごとの分布
(バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲)

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

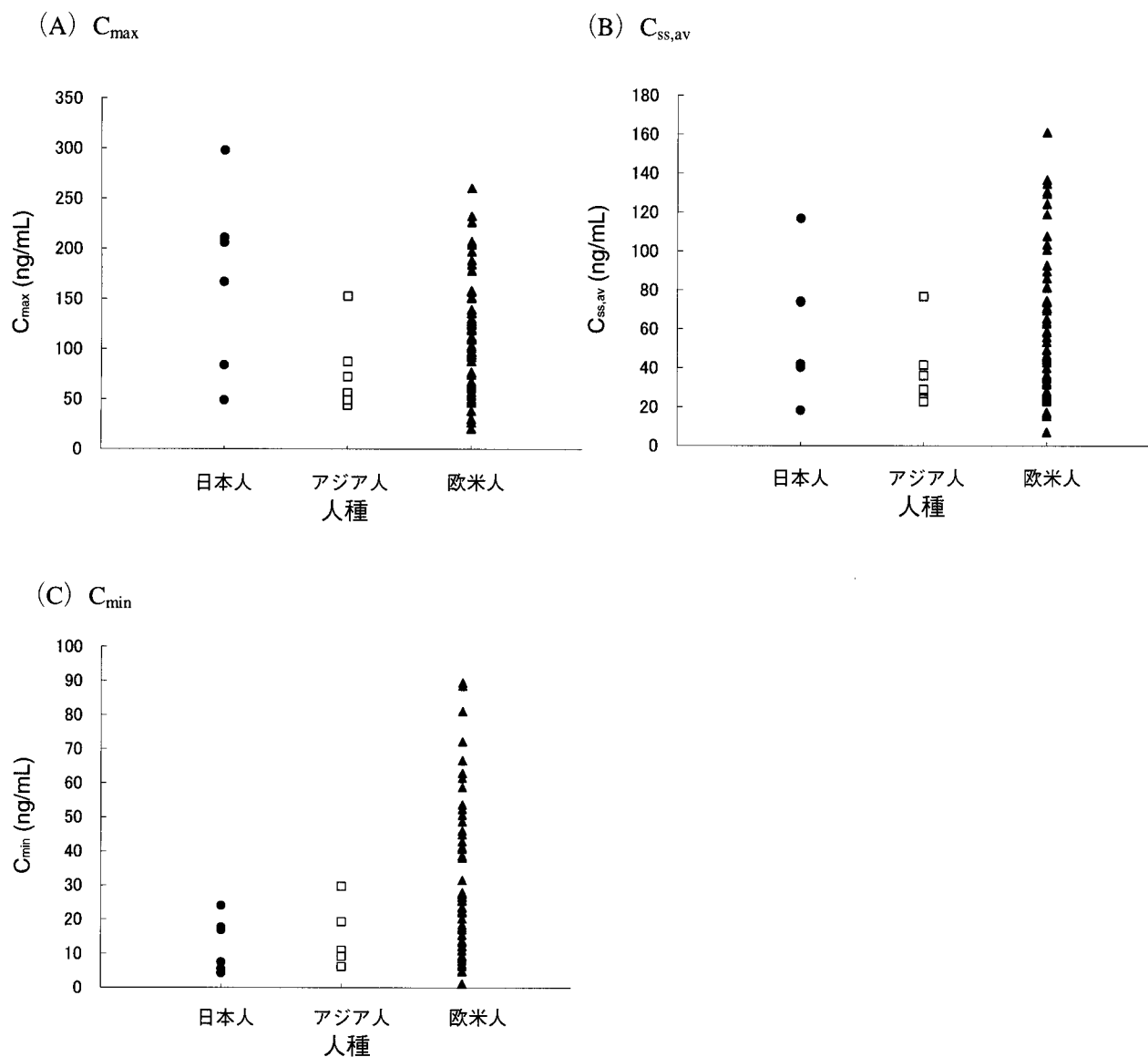


図 3 シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回反復投与したときの欧米人 (58 例), アジア人 (6 例) および日本人 (6 例) PAH 患者の定常状態におけるシルデナフィルの薬物動態パラメータの比較

$C_{ss,av}$: [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, 陰茎海綿体, 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29)}、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	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 反復投与試験（50, 100 mg QD）	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 薬物相互作用試験他 反復投与試験（20 mg TID）

試験	日本人	アジア人	外国人
第Ⅱ相	外挿 ←		前期第Ⅱ相試験 (A1481024)
第Ⅲ相	国内臨床試験 (A1481252) の薬物動態 外挿 ←	A1481140 のアジア人 (有効性・安全性) A1481140 のアジア人 (薬物動態・薬力学) A1481141 のアジア人 (有効性・安全性)	第Ⅲ相試験 (A1481140) エボprostenoール との併用投与の試験 (A1481141)
長期投与	外挿 ←	A1481142 のアジア人 (有効性・安全性)	長期継続試験 (A1481142)
参考	自主研究デー タのメタ・アナ リシス（有効 性・安全性・薬 力学）		術後の小児の試験 (A1481134) 新生児の試験 (A1481157) 高血圧症患者の試験 (A1481165)

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 25, 50, 100, 150 mg	ト-1 (JP-5-501) 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	50 mg	ヘ-24,
				静脈内	25 mg	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	舌下	
		シルデナフィル		経口	50 mg	
		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		
	血圧降下剤	外国人高血圧患者	アムロジピン	経口	5, 10 mg	ヘ-33 (148-225)
			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	

—：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-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
	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	20, 40 mg 1 日 3 回 10, 20 mg 1 日 6 回	148-211
				静脈内	ニトログリセリン：1.25～20 µg/min*	
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
			シルデナフィル	経口	100 mg	
		外国人健康成人	リトナビル	経口	300, 400, 500 mg 1 日 2 回	148-240
			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	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	
	抗生物質	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	
	高脂血薬用剤	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	外国人健康成人	エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル	経口	エチニルエストラジオール: 30 µg レボノルゲストレル: 150 µg	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）

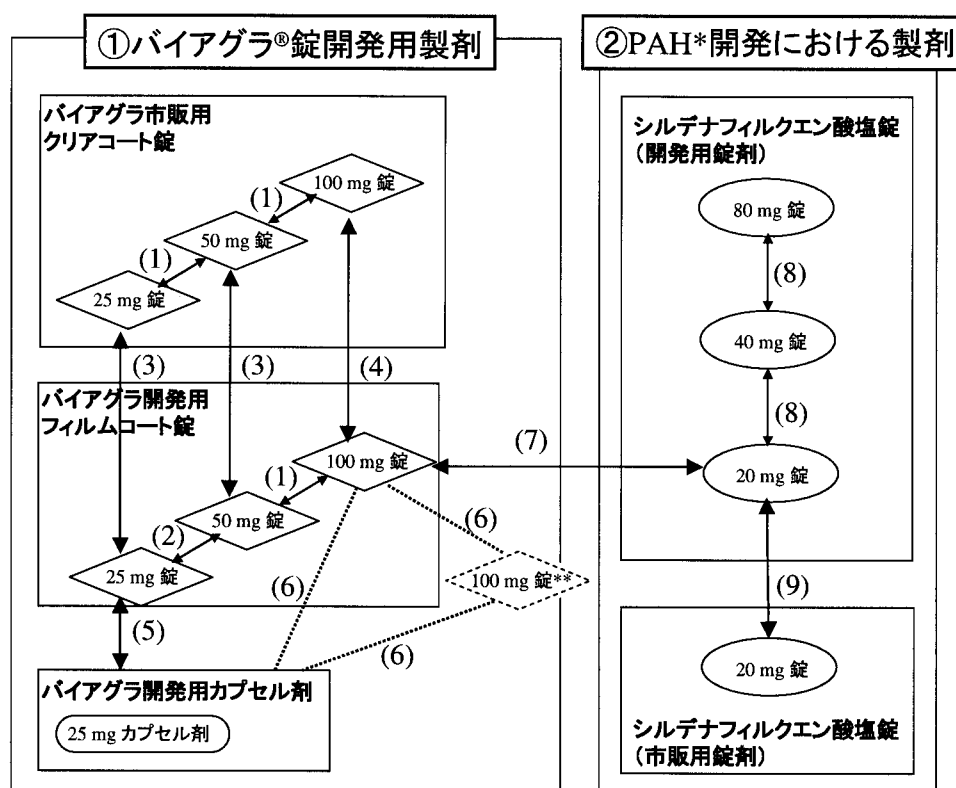
表 6 シルデナフィルの臨床試験の一覧（本申請に使用する試験）

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
	エボ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

2.5.2 生物製剤学に関する概括評価

バイアグラ®錠の臨床開発過程においては、バイアグラ開発用カプセル剤、バイアグラ開発用フィルムコート錠およびバイアグラ市販用クリアコート錠が使用された。各製剤間の生物学的同等性は、生物学的同等性試験または溶出試験（*in vitro* 溶出性の検討）によりバイアグラ®錠申請時に検討され、いずれも生物学的に同等であることが確認されている（バイアグラ®錠承認時資料概要へ項、5. 同等性試験の項、238 頁参照）。

本申請における外国臨床試験では、主にバイアグラ®錠開発用製剤（バイアグラ開発用フィルムコート錠、バイアグラ開発用カプセル剤およびバイアグラ市販用クリアコート錠）および肺動脈性肺高血圧症（PAH）の開発用に製造されたシルデナフィルクエン酸塩錠（開発用錠剤）を用いた（図 5）。また、現在実施中の日本人 PAH 患者を対象とした臨床試験（治験 No.A1481252）では、シルデナフィルクエン酸塩錠の市販用錠剤を用いている。



* PAH: 肺動脈性肺高血圧症

** フィルムコート錠: バイアグラ開発用フィルムコート錠と部分の成分が異なる

図 5 臨床試験で用いた製剤間における生物学的同等性の検討の概略

- (1) 同一
- (2) 生物学的同等性試験（バイアグラ®錠添付資料、ト-5）より生物学的に同等
- (3) 溶出試験（バイアグラ®錠添付資料、ロ-5）より生物学的に同等
- (4) 申請規格に設定した溶出試験結果より生物学的に同等
- (5) 生物学的同等性試験（バイアグラ®錠添付資料、ト-4）より生物学的に同等
- (6) 生物学的同等性試験（バイアグラ®錠添付資料、ヘ-43）より生物学的に同等
- (7) 申請規格に設定した溶出試験結果より検討
- (8) 成分がそれぞれ同一であり、ロット分析時の溶出試験結果より検討
- (9) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインで要求されている溶出試験及び参考試験として実施した溶出試験結果より検討

バイアグラ開発時の臨床試験に使用した製剤と PAH の開発に用いた製剤の詳細に関しては、**2.3.P.2.2.1 製剤設計の項**に示す。

本申請の臨床データパッケージには、既に承認されているバイアグラ[®]錠の試験成績に加え、バイアグラ[®]錠開発用製剤（バイアグラ開発用フィルムコート錠、バイアグラ開発用カプセル剤、およびバイアグラ市販用クリアコート錠）並びに PAH の開発用に製造されたシルデナフィルクエン酸塩錠の開発用錠剤（20, 40 および 80 mg）を用いた臨床試験成績が含まれており、さらにシルデナフィルクエン酸塩錠の市販用錠剤（20 mg）にて本申請を検討している。したがって、臨床試験に使用したバイアグラ[®]錠開発用製剤、シルデナフィルクエン酸塩錠の開発用錠剤および市販用錠剤間の生物学的同等性を検討した。

バイアグラ[®]錠開発時の剤形変更（カプセル剤、錠剤）および錠剤の処方変更（主薬含量、形状、フィルムコート量）については、既に生物学的に同等であることが確認されている（バイアグラ[®]錠承認時資料概要へ項、5. 同等性試験の項、238 頁参照）。

シルデナフィルクエン酸塩錠の開発用錠剤（20, 40 および 80 mg）および市販用錠剤（20 mg）は、[REDACTED]部分の[REDACTED]がバイアグラ[®]錠開発時に使用された錠剤と同一である。また、これらの製剤のフィルムコート部分は、バイアグラ[®]錠開発用製剤（バイアグラ開発用フィルムコート錠およびバイアグラ市販用クリアコート錠）に微量の法定色素が含まれている以外は同一のフィルムコート成分であり、各製剤において[REDACTED]が若干異なるのみである。これらのフィルムコート成分は[REDACTED]、主薬の放出を制御するものではない（**2.3.P.2.2.1 製剤設計の項**参照）。

上述のことを踏まえ、シルデナフィルクエン酸塩錠の3種の含量違いの開発用錠剤間（図 5, (8)の部分）の生物学的同等性に関しては、バイアグラ[®]錠で証明された錠剤間の生物学的同等性を考慮し、さらに申請製剤（市販用錠剤）の溶出試験条件と同一の溶出試験の結果では、いずれの製剤においても15分の平均溶出率が85%以上であったことから（**2.3.P.5.4 ロット分析表の項**参照）、同等であるものと考えた。

さらに、バイアグラ開発用フィルムコート錠（100 mg）とシルデナフィルクエン酸塩錠（開発用錠剤、20 mg）（図 5, (7)の部分）の生物学的同等性に関しても、申請規格での溶出試験の結果、いずれの製剤においても15分の平均溶出率が85%以上であったことから、同等であるものと考えた。

また、シルデナフィルクエン酸塩錠の開発用錠剤（20 mg）と市販用錠剤（20 mg）（図 5, (9)の部分）の生物学的同等性に関しては、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号）の別紙3（別添）の「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した。さらに、ガイドラインで要求される試験条件での結果を補足する目的で、参考試験も実施した。その結果、生体内を模倣する pH 1.2~6.8 において、開発用錠剤（20 mg）と市販用錠剤（20 mg）は同等の溶出挙動を示した（ t_2 関数の値：[REDACTED]~[REDACTED]）。なお、水についてもシンカーを用いた参考試験では、 t_2 関数の値に基づく溶出挙動の同等性が示され、個々の溶出率の判定基準に適合し、[REDACTED]分の平均溶出率も[REDACTED]%に近い値が得られた。よって、生体内においては、素錠部分の処方を共通とする両製

剤は、同様の溶出挙動を示すものと考えられた。(2.3.P.2.2.1 製剤設計の項参照)。

以上のことから、本申請における臨床試験に用いられた製剤はいずれも生物学的に同等であると考えた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請にあたり、健康成人（外国人^{注）}を対象に実施した2つの臨床薬理試験（治験 No. 148-207 および 148-211）および10薬剤について検討した薬物相互作用試験（治験 No. 148-239, 148-240, A1481149, 148-238, 258-002, 148-236, 148-242, A1481068, A1481163, 148-222, A1481053 および A1481054）の結果を示す。また、バイアグラ[®]錠承認時の薬物動態の成績も本項において併せて要約した。さらに、148-228 試験（へ-45）および148-236 試験（シルデナフィル単独投与群）の結果を比較して性の影響について検討し、海外第Ⅲ相試験（治験 No.1481140）の結果を用いてポピュレーション PK 解析を実施した。

また、現在実施中の国内臨床試験（治験 No.A1481252）の中間報告として得られた日本人 PAH 患者における定常状態時のシルデナフィルの薬物動態についても示した。

2.5.3.1 健康成人における薬物動態

2.5.3.1.1 血漿中濃度（バイアグラ[®]錠承認時資料概要より再掲，治験 No.148-207，治験 No.148-236 および治験 No.A1481140）

健康成人（日本人）にシルデナフィルを単回経口投与した時の最高血漿中濃度（ C_{max} ）および投与0時間から最終濃度測定時間（ t ）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-t} ）は、25～100 mg の用量範囲においてほぼ投与量に比例して増加した。健康成人（日本人）にシルデナフィルを 50 および 100 mg にて1日1回7日間反復経口投与した時の投与7日目の C_{max} および AUC_{0-t} は、投与初日のそれぞれ1.3倍および1.2倍であり、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。主要代謝物 UK-103,320（シルデナフィルのピペラジン環の N-脱メチル化体）に関しても、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった（バイアグラ[®]錠承認時資料概要より再掲）。

健康成人（外国人）にシルデナフィルを 25, 50 および 75 mg にて1日3回（TID）10日間反復経口投与したところ、投与後1時間付近で C_{max} に到達した。投与5日目および10日目の C_{max} および AUC_{0-8} は 50 mg 以下の投与量にて概ね用量に比例して増加した。トラフ濃度から、シルデナフィルは反復投与3日目までに定常状態に達するものと考えられた。主要代謝物 UK-103,320 は、75 mg 投与時のみ測定したが、投与5日目と10日目の C_{max} および AUC_{0-8} はほぼ等しかった（治験 No.148-207）。

健康成人女性（外国人）にシルデナフィルを 50 mg にて単回経口投与した時のシルデナフィルおよび代謝物 UK-103,320 の C_{max} は男性に比べてやや低い傾向を示したものの、AUC は男性被験者と同様な値を示し、性差は認められなかった〔治験 No.148-228（へ-45）および148-236〕。また、外国人 PAH 患者における海外第Ⅲ相試験（治験 No.A1481140）のデータを用いたポピュレーション PK 解析の結果においても、性別は有意な共変量として検出されなかった。

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。

2.5.3.1.2 吸収

2.5.3.1.2.1 食事の影響（バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲）

健康成人（日本人）にシルデナフィルを食後投与した時の T_{max} は 3.0 時間であり、空腹時投与した時の T_{max} （1.2 時間）より遅延した。また、シルデナフィルを食後投与した時の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は空腹時投与に比べて低い値を示し、シルデナフィルの吸収には食事の影響が認められた。

2.5.3.1.2.2 バイオアベイラビリティ（バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲）

健康成人（外国人）にシルデナフィル 50 mg を単回経口または静脈内投与した時の $AUC_{0-\infty}$ の比較から、経口投与後のバイオアベイラビリティは 41.0% と算出された。

2.5.3.1.3 分布（バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲）

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

健康成人（日本人）にシルデナフィル 100 mg を単回経口投与後 1~3 時間に採取した血漿中のシルデナフィルおよび UK-103,320 の蛋白結合率は、それぞれ 96.5% および 95.5% であった。

2.5.3.1.4 代謝（バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲）

シルデナフィルの主要代謝経路は、N-メチルピペラジンおよびN-メチルピラゾール部位のいずれかにおける脱メチル化、ピペラジン環の酸化およびピペラジン環の開裂、脂肪側鎖の水酸化の 5 つの経路が考えられる（図 6）。シルデナフィルから主要代謝物の UK-103,320 への代謝には主にチトクローム P450（CYP）3A4 が関与しており、CYP2C9 もわずかではあるが関与しているものと考えられる。

健康成人（外国人）に ^{14}C -シルデナフィル 50 mg を単回経口投与後 1 時間の血漿中には、代謝物 UK-103,320、UK-150,564 および脂肪側鎖水酸化物が検出されたが、最も多く存在したのは未変化体のシルデナフィル（47%）であった。また、尿および糞中の主要代謝物は、それぞれ脂肪側鎖水酸化物および UK-150,564 であった。

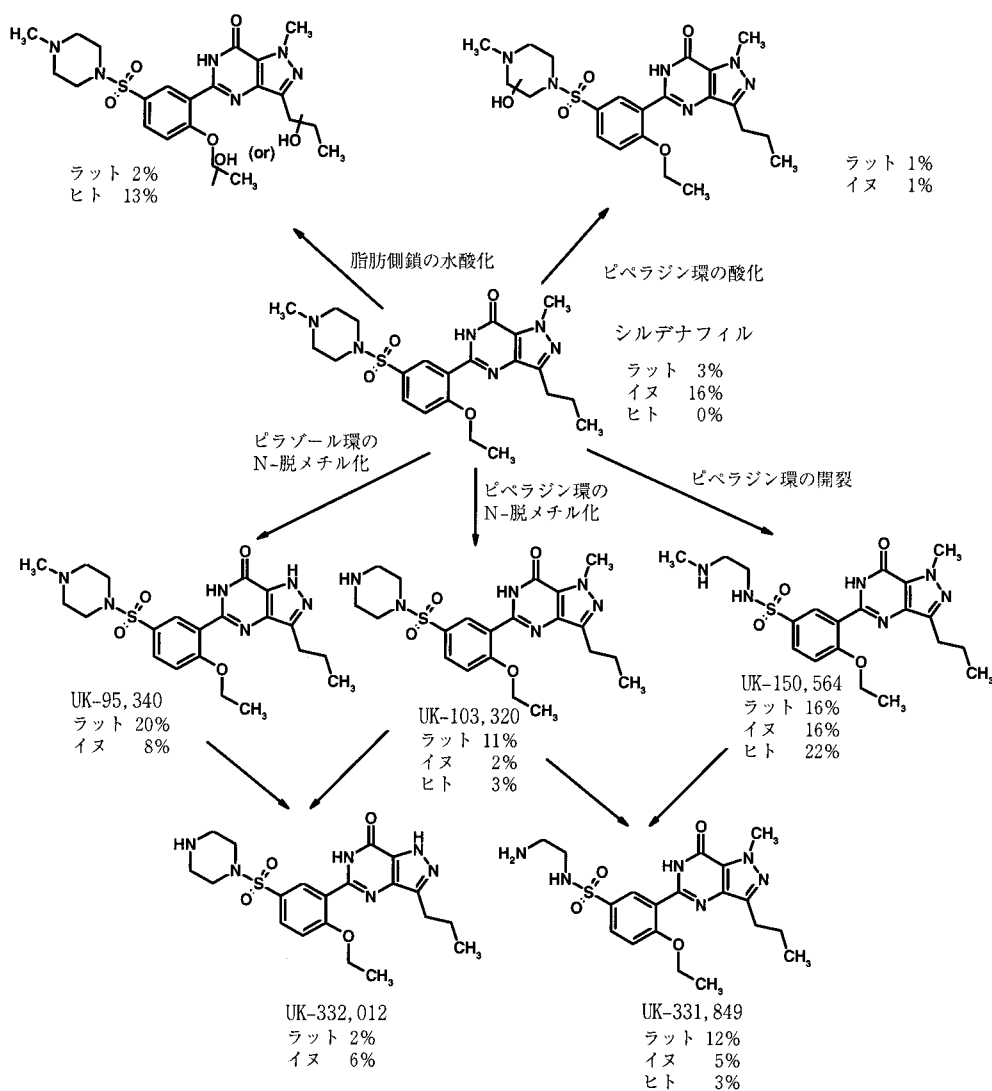


図 6 シルデナフィルのラット、イヌおよびヒトにおける推定代謝経路
(バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲)

図中の値は糞中における各代謝物の投与放射能に対する割合

2.5.3.1.5 排泄 (バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲)

健康成人（外国人）に ^{14}C -シルデナフィル 50 mg を単回経口投与した時の、投与後 144 時間までの放射能の尿および糞中排泄率はそれぞれ投与放射能の 12.3% および 79.0% であり、静脈内投与時においても同様であった。このことから、経口投与後のシルデナフィルはほぼ完全に吸収されるものと考えられた。シルデナフィル 10, 25, 50, 75, 100 および 150 mg を単回経口投与した時の未変化体の尿中排泄率はいずれの投与量においても投与量の 0.3%~0.6% であった。

また、健康成人（日本人）にシルデナフィルを 50 および 100 mg にて 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の 1 日の投与量に対する 24 時間毎のシルデナフィルの尿中排泄率は 0.2%~0.9% の間で推移し、単回投与時と同様であった。主要代謝物 UK-103,320 の 1 日の投与量に対する 24 時間毎の尿中排泄率は 1.4%~2.9%（シルデナフィル換算）の範囲で推移し、反復投与による変化はなかった。

2.5.3.2 患者における薬物動態（治験 No.A1481252 および治験 No.A1481140）

日本人 PAH 患者 6 例（女性）にシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回（TID）経口投与したときの定常状態におけるシルデナフィルおよび代謝物 UK-103,320 の薬物動態を検討した（治験 No. A1481252）。その結果、シルデナフィルは速やかに吸収され、 T_{max} の平均値は投与後 0.99 時間であった。定常状態におけるシルデナフィルの C_{max} および AUC_{0-8} の平均値（変動係数, CV%）は、それぞれ 169.150 ng/mL（53.808%）および 487.67 ng·h/mL（57.14%）であり、個体間変動は比較的大きかった。また、シルデナフィルは速やかに初回通過効果を受け、代謝物 UK-103,320 が生成され、UK-103,320 の C_{max} および AUC_{0-8} の平均値（CV%）はそれぞれ 82.250 ng/mL（32.614%）および 282.08 ng·h/mL（34.91%）であった。

シルデナフィルを 20, 40 および 80 mg TID にて 12 週間反復投与された 206 例の外国人 PAH 患者から得られた 1116 ポイント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 解析を実施した（治験 No. A1481140）。その結果、外国人 PAH 患者におけるシルデナフィルの PK パラメータの母集団平均値（90%ブートストラップ信頼区間）は、経口クリアランス（CL/F）が 73.6 L/h（64.8～82.2 L/h）、見かけの分布容積（Vd/F）が 294 L（266～321 L）および 0 次吸収時間は 0.67 時間（0.60～0.78 時間）であった。80 mg TID 投与群においては 20 および 40 mg TID 群と比較してバイオアベイラビリティ（F）値が 43%（27%～60%）上昇した。

外国人 PAH 患者におけるシルデナフィルの C_{max} の平均値は、20, 40 および 80 mg TID 投与群において、それぞれ 106.7, 205.5 および 503.5 ng/mL、定常状態時の平均血漿中濃度（ $C_{ss,av}$ ）の平均値はそれぞれ 59.6, 116.3 および 291.0 ng/mL、トラフ濃度（ C_{min} ）の平均値は 28.2, 56.0 および 145.9 ng/mL であった。外国人 PAH 患者における $C_{ss,av}$ および C_{min} の平均値は、健康成人（外国人）において実施された試験（治験 No. 148-207）の結果と比較して、それぞれ 20%～50% および 100% 高値を示した。このことは、PAH 患者においては健康成人と比較してシルデナフィルの CL/F が低下または F が増加していることを示唆している。日本人においても、シルデナフィルを 20 mg TID にて反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは、健康成人と比較して PAH 患者（治験 No. A1481252）において高値を示していた（健康成人の結果は 20 mg TID にて反復投与したときのシミュレーション値、2.5.3.4 日本人および外国人における薬物動態の比較の項参照）。この要因としては、ポピュレーション PK 解析の結果において併用薬（CYP3A4 の基質および β 遮断薬）が共変量として検出されたことから、患者に投与された併用薬の影響が考えられた。また、同効薬のボセンタンにおいても PAH 患者における血漿中濃度が健康成人に比較して高値を示すことが報告^{参考文献30)} されている。このことについて、著者らは明確な原因は言及していないものの、病態が影響した可能性が高いものと推察しており、PAH 患者におけるシルデナフィルの PK パラメータが健康成人と比べて高値を示したことにしても、ボセンタンと同様の原因の可能性も考えられた。

2.5.3.3 特殊集団における薬物動態

2.5.3.3.1 高齢者における薬物動態（外国データ、バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲）

65 歳以上の健康高齢者（外国人）および 18～45 歳の健康成人（若年者、外国人）にシルデナ

フィル 50 mg を単回経口投与した時、高齢者では若年者と比較してシルデナフィルの $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 1.6～1.7 倍および約 2 倍高かった。UK-103,320 の血漿中濃度も未変化体と同様に有意に上昇し、高齢者における濃度は若年者の約 2 倍であった。

2.5.3.3.2 腎機能障害患者における薬物動態（外国データ、バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲）

腎機能障害患者（外国人：軽度、中等度、重度）および健康成人（外国人）にシルデナフィル 50 mg を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）=50～80 mL/min）および中等度（CLcr=30～49 mL/min）の障害患者では、血漿中シルデナフィルの $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ は健康成人と有意な差はなかった。しかし、重度障害患者（CLcr<30 mL/min）では $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ ともに健康成人に比べて約 2 倍高値を示した。また、血漿中の UK-103,320 濃度も腎機能の低下により上昇し、特に重度障害患者において高くなることが示された。

2.5.3.3.3 肝機能障害患者における薬物動態（外国データ、バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲）

肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 クラス A および B）および健康成人（外国人）にシルデナフィル 50 mg を単回経口投与した時、肝機能障害患者では健康成人と比較してシルデナフィルの $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 47% および 85% 増加し、CL/F が 46% 低下した。また、代謝物 UK-103,320 の $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 87% および 154% 増加した。これらの結果より、シルデナフィルおよび UK-103,320 の消失は、肝機能障害患者において遅延することが明らかになった。

2.5.3.4 日本人および外国人^{注)}における薬物動態の比較（バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲、治験 No.148-211、治験 No.148-207、治験 No.148-240、治験 No.A1481252 および治験 No.A1481140）

外国人を対象に実施された臨床試験の成績を日本における承認申請の評価資料として使用するにあたり、バイアグラ®錠承認時資料概要より、日本人〔治験 No. JP-5-501（ト-1）、JP-5-502（ト-2）、JP-6-501（ト-4）、JP-7-503（ト-5）、JP-7-502（ト-6）〕および外国人〔治験 No. 148-208（ヘ-22）、ヘ-24、148-215（ヘ-25）、148-001（ヘ-27）、148-220（ヘ-42）、148-226（ヘ-43）、148-235（ヘ-44）、148-228（ヘ-45）、148-227（ヘ-46）、148-202（ヘ-47）、ヘ-48〕におけるシルデナフィル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結果を再掲した。

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が日本人と外国人で似ていることを確認した（表 7）。

注) 特に断りが無い限り、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。

表 7 日本人と外国人におけるシルデナフィルの薬物動態の比較
(バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲)

評価項目		評価結果
吸収	線形性	両人種において C_{max} および AUC_{0-t} は外国における臨床用量の範囲 (25~100 mg) ではほぼ線形性を示した。本剤は試験間変動 (C_{max} では日本人で 26%~34%, 外国人で 27%~105%) および個体間変動 (C_{max} の CV% は日本人で 31%~59%, 外国人で 33%~64%) が比較的大きいものの、両人種間で各投与量における C_{max} および AUC_{0-t} の標準偏差値はほぼ重なっており、個体間変動、試験間変動が比較的大きな薬剤であることを考慮すると両人種間で個体間変動は同程度であると判断される。
	食事の影響	両人種とも空腹時投与と比較して食後投与時の T_{max} は同程度遅延し (日本人 1.8 時間, 外国人 1.1~1.2 時間), C_{max} は日本人で 42%, 外国人で 29%~37% 減少し, $AUC_{0-\infty}$ では日本人で 14%, 外国人で 8%~13% 減少した。線形性の比較で見られた試験間変動を考慮すると食事によるパラメータの変化は両人種で同様と考えられる。
分布	蛋白結合率	ヒト血漿中蛋白に対する結合率は日本人で 96.5%, 外国人で 96.9% と両人種間で近似しており、統計的に有意な差はなかった。
代謝・排泄	血漿中代謝物	血漿中の代謝物 UK-103,320 の C_{max} および AUC_{0-t} の未変化体に対する比は、日本人ではそれぞれ 47%~53% および 53%~61% であり、外国人ではそれぞれ 41%~46% および 40%~48% と、両人種間で存在割合は似ていたが、日本人で代謝物 UK-103,320 の割合は高かった。
	尿中排泄率	未変化体シルデナフィルおよび代謝物 UK-103,320 の尿中排泄率は日本人で投与量の 0.5% および 1.7%, 外国人ではともに 1.5% 以下であり、両人種間で類似していた。よって、本剤の代謝および排泄に民族的要因の影響はないものと考えられる。

さらに、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 7)。

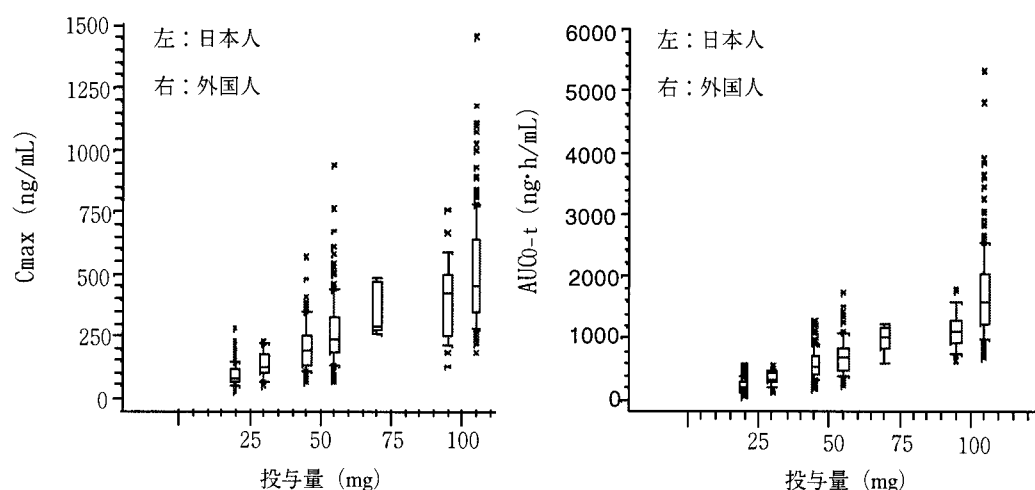


図 7 日本人および外国人におけるシルデナフィルの C_{max} および AUC_{0-t} の投与量ごとの分布
(バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲)

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。

シルデナフィルを日本人と欧米人健康成人に反復経口投与したときの薬物動態を比較するため、日本人の反復投与時の薬物動態をシミュレーションし、欧米人の反復投与後の実測値と比較した。

初めに、日本人健康成人にシルデナフィルを反復投与した時の投与初日の血漿中濃度推移（治験 No. JP-5-503）をモデルに当てはめ、得られた薬物動態パラメータから、日本人に 1 日 1 回反復投与した場合の濃度推移をシミュレーションし、日本人における 1 日 1 回反復投与時の実測値（治験 No. JP-5-503）と比較することにより、モデル解析における薬物動態パラメータの妥当性を確認した。次に、同一の薬物動態パラメータを用いて欧米人健康成人（白人）の反復投与試験と同じ条件（20 mg TID 8 日間反復投与、ただし 8 日目は 1 回投与）にて日本人での血漿中濃度推移をシミュレーションし、欧米人（白人）の実測値（治験 No. 148-211）と比較した（図 8）。

その結果、シミュレーションから得られた日本人の血漿中濃度推移は、欧米人健康成人（白人、6 例）にシルデナフィルを 20 mg TID にて 8 日間反復経口投与した試験（治験 No. 148-211）における投与 8 日目の実測値と同様であった（図 8）。さらに、投与 8 日目の血漿中濃度推移から C_{max} および AUC_{0-8} を算出したところ、日本人における C_{max} および AUC_{0-8} は欧米人（白人）のそれぞれ 0.8 倍および 0.9 倍であった。

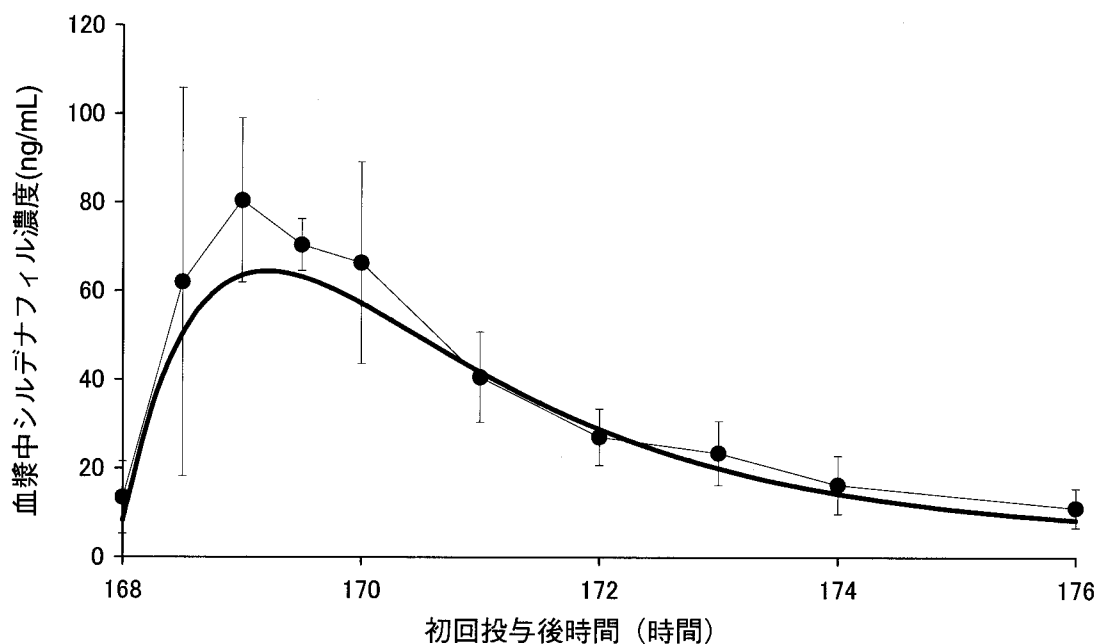


図 8 シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回 8 日間反復経口投与時の投与 8 日目における欧米人健康成人（白人）の血漿中濃度の実測値と日本人健康成人のシミュレーション値による比較
●：欧米人健康成人（白人）にシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回（TID）投与した時の 8 日目（8 日目は 1 回投与）における血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，治験 No. 148-211）
実線：日本人健康成人にシルデナフィルを 50 mg および 100 mg にて 1 日 1 回反復投与した時の投与初日の薬物動態パラメータ（治験 No. JP-5-503）からシミュレーションしたシルデナフィル 20 mg TID 投与時の 8 日目（8 日目は 1 回投与）における平均血漿中濃度推移

一般に、日本人はアジア人の中に含まれるものと考え、外国で実施された試験の中からアジア人の結果を抽出して日本人、アジア人および欧米人における薬物動態を比較検討した。

バイアグラ®錠承認時資料概要において使用されている外国試験に含まれていたアジア人のべ6例〔治験 No. 148-226 (へ-43) および 148-240 から抽出〕と、記述的統計解析に用いた日本人〔治験 No. JP-6-501 (ト-4) を除く〕および欧米人〔今回の単回投与試験 (治験 No. 148-207) の結果を追加〕の $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ をそれぞれ投与量で補正した $C_{\max}/\text{dose}$ および $AUC_{0-\infty}/\text{dose}$ を比較した。その結果、個々のアジア人の $C_{\max}/\text{dose}$ および $AUC_{0-\infty}/\text{dose}$ は、いずれも日本人の値の分布の範囲内にあり、さらに欧米人の値の分布の範囲内にもあるものと考えられた (図 9)。

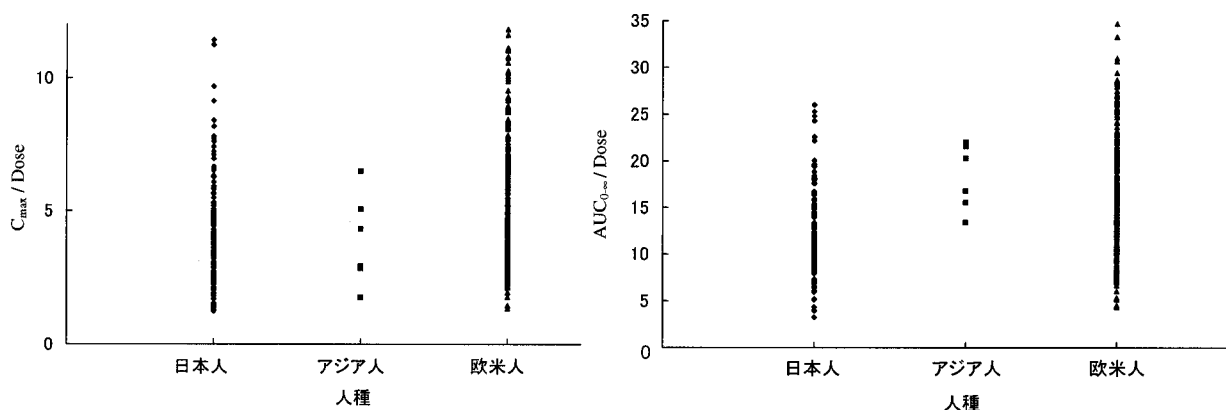


図 9 日本人、アジア人および欧米人健康成人にシルデナフィルを単回投与後の用量調整した $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ の比較

日本人データ^{a)}: 治験 No. JP-6-501 (ト-1), JP-6-502 (ト-2), JP-7-503 (ト-5), JP-7-502 (ト-6)

アジア人データ: 治験 No. 148-226 (へ-43) および 148-240 から抽出

欧米人データ: 治験 No. 148-207, 148-228 (へ-45), 148-208 (へ-22), 148-227 (へ-46), 148-220 (へ-42), 148-226 (へ-43), 148-202 (へ-47), 148-001 (へ-27)

a) 治験 No. JP-6-501 (ト-4) 試験では $AUC_{0-\infty}$ 値が算出されていなかったため、本比較より除外した。

また、海外第Ⅲ相試験 (治験 No. A1481140) において、シルデナフィルを 20, 40 および 80 mg TID にて 12 週間反復投与した 206 例の外国人 PAH 患者から得られた 1116 ポイント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 解析を実施した。その結果、人種はポピュレーション PK パラメータの有意な共変量ではなく、定常状態におけるアジア人の血漿中濃度推移はいずれの投与量群においても欧米人 (白人) の変動の範囲内であった (図 10)。

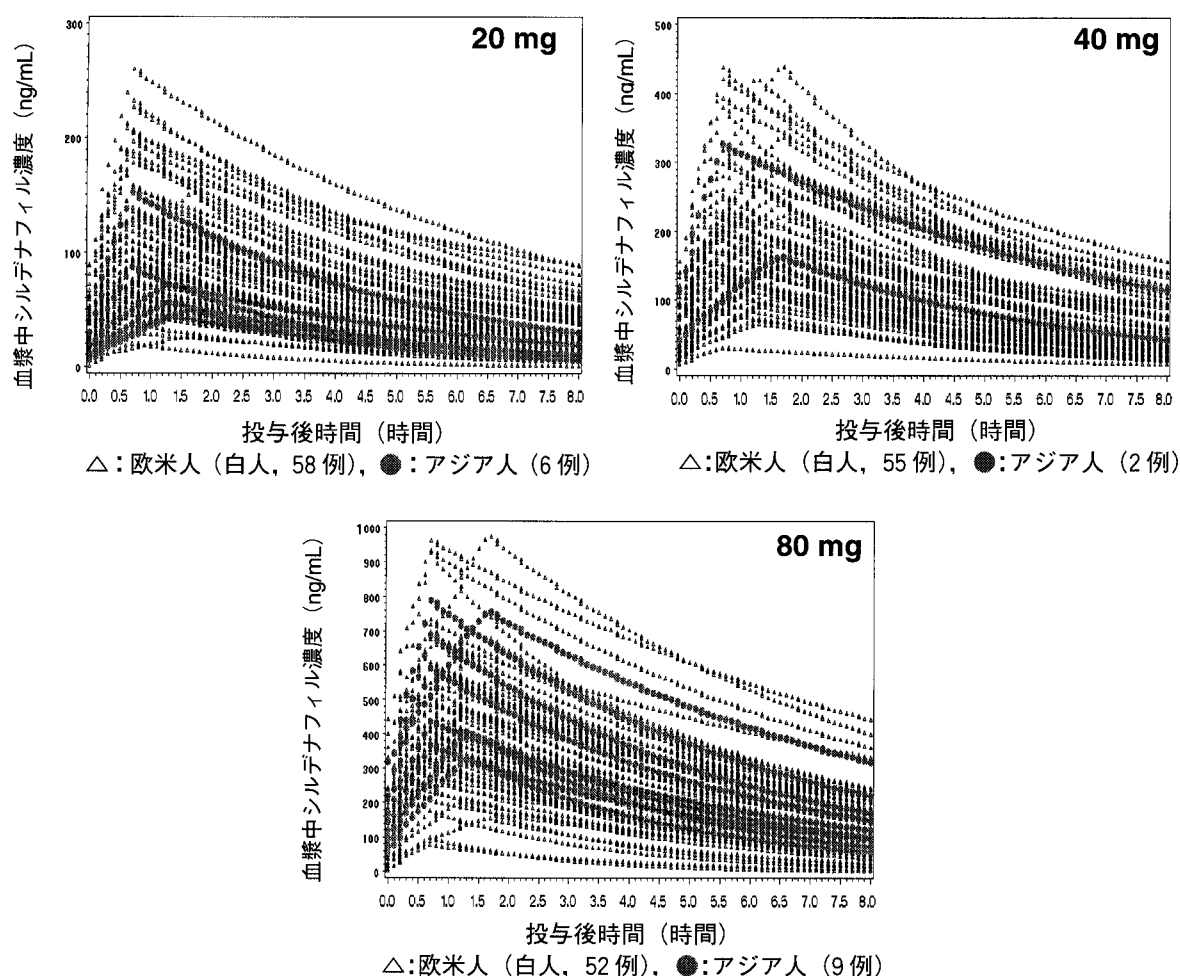


図 10 シルデナフィルを 20, 40 および 80 mg にて 1 日 3 回反復投与したときの欧米人（白人, 165 例）およびアジア人（17 例）PAH 患者の定常状態におけるシルデナフィルの血漿中濃度推移（治験 No. A1481140）

ポピュレーション PK 解析の結果から推定した各被験者における血中濃度推移をプロットした。

さらに、現在実施中の国内第Ⅲ相試験（治験 No. 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と、海外第Ⅲ相試験（治験 No. 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ることを考慮すると、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る。（図 11）。

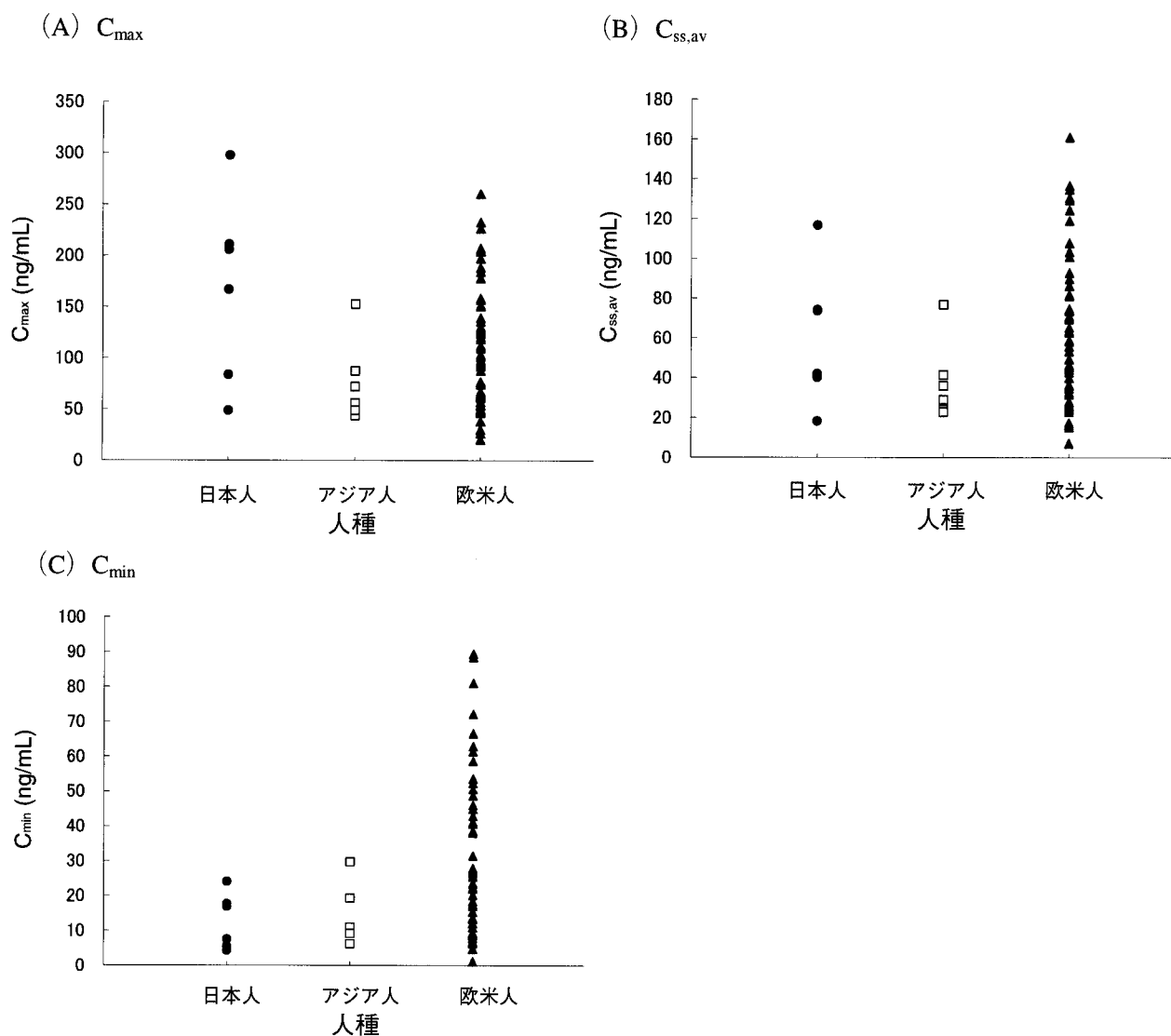


図 11 シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回反復投与したときの欧米人 (58 例), アジア人 (6 例) および日本人 (6 例) PAH 患者の定常状態におけるシルデナフィルの薬物動態パラメータの比較

$C_{ss,av}$: [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

2.5.3.5 薬物動態／薬力学の検討

2.5.3.5.1 血漿中シルデナフィル濃度と肺血管抵抗係数(PVRI)または6分間歩行距離(6-MWD)の関係(治験 No. A1481140)

海外第Ⅲ相試験(治験 No. A1481140)における外国人 PAH 患者 223 例から得られた 593 の PVRI 測定値を用いて、血漿中シルデナフィル濃度と PVRI の関係をポピュレーション PK/PD 解析により検討した。血漿中シルデナフィル濃度と PVRI の関係は最大効果 ($E_{\max}$) モデルを用いて解析した。

$E_{\max}$ モデルを用いた解析結果から、外国人 PAH 患者における母集団平均値 (90% ブートストラップ信頼区間) は、 $E_{\max}$ (ベースラインからの変化率) が 19.5% (15.2%~23.8%)、最大効果の 50% の効果を示すときの血漿中濃度 (EC_{50}) が 2.92 ng/mL (0.0000002~8.79 ng/mL) であった。上述の解析結果と、PVRI の最大効果が PAH 患者に 20 mg TID 投与した時の定常状態における $C_{\min}$ の平均値である 28.2 ng/mL よりも低い濃度から示されたことから、20 mg TID 投与は PVRI を指標とした有効性が十分に期待できる投与量であると考えられる。

また、海外第Ⅲ相試験(治験 No. A1481140)において、外国人 PAH 患者にシルデナフィルを 20, 40 および 80 mg TID にて 12 週間反復投与したときの 6-MWD のベースラインからの平均変化値は、それぞれ平均で 45.3, 46.1 および 49.7 m であり、いずれの投与量群においても、プラセボ投与群の 12 週間後の 6-MWD のベースラインからの平均変化値よりも有意に延長していた ($P<0.0001$, t 検定) が、用量反応を示すデータは得られなかった。これらの有効性の結果を考えると、シルデナフィル 20 mg TID 投与は十分な有効性が期待できる投与量であると考えられる。

2.5.3.5.2 欧米人およびアジア人の比較(治験 No. A1481140)

海外第Ⅲ相試験(治験 No. A1481140)で得られたアジア人 PAH 患者の血漿中シルデナフィル濃度と PVRI または 6-MWD のベースラインからの変化率との関係は、欧米人 (白人) PAH 患者の分布の範囲内であった (図 12 および図 13)。また、PVRI のベースラインからの変化率と血漿中シルデナフィル濃度の関係をポピュレーション PK/PD 解析した結果、得られた PVRI の $E_{\max}$ 値 (ベースラインからの変化率, %) は、欧米人 (白人) とアジア人で類似していた (図 14)。

以上より、シルデナフィル投与後の欧米人およびアジア人 PAH 患者における血漿中濃度と薬力学パラメータの関係は類似するものと考えられた。

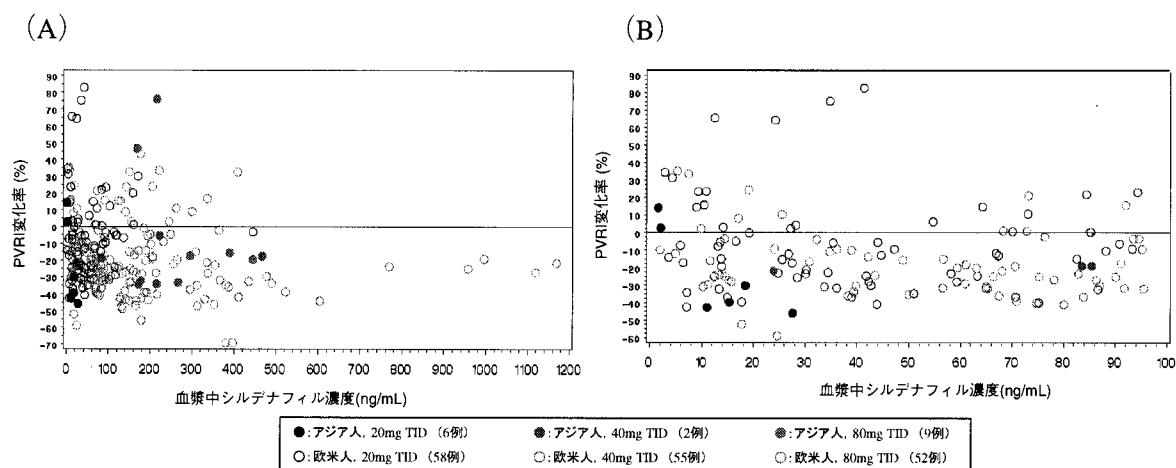


図 12 欧米人（白人，165 例）およびアジア人（17 例）PAH 患者にシルデナフィルを 20, 40 および 80 mg 1 日 3 回反復投与したときの PVR のベースラインからの変化率と血漿中シルデナフィル濃度の関係（治験 No. A1481140）

(A) x 軸：全血漿中シルデナフィル濃度 (B) x 軸：100 ng/mL までの血漿中シルデナフィル濃度

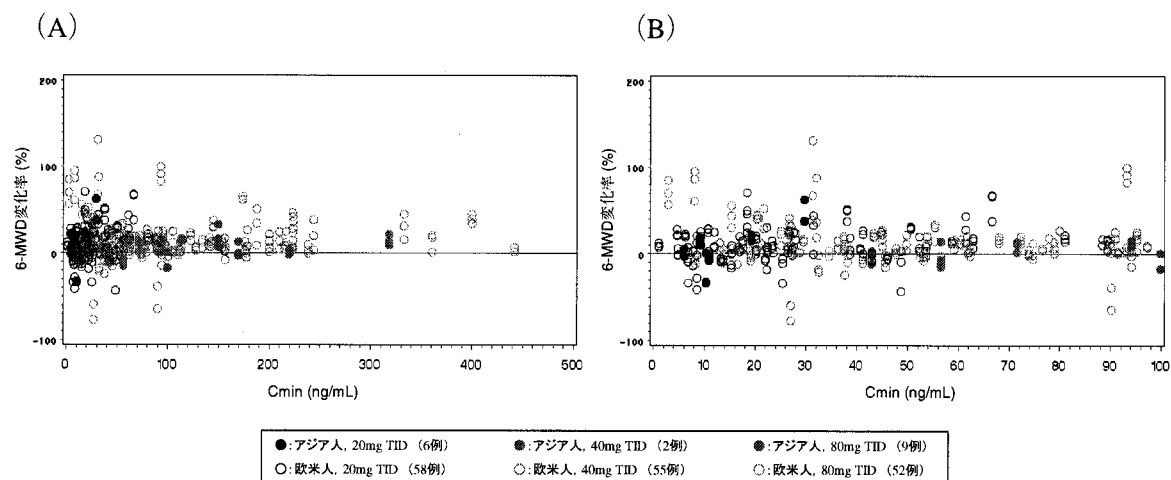


図 13 欧米人（白人，165 例）およびアジア人（17 例）PAH 患者にシルデナフィルを 20, 40 および 80 mg 1 日 3 回反復投与したときの 6-MWD のベースラインからの変化率とシルデナフィルの定常状態時におけるトラフ濃度の関係（治験 No. A1481140）

(A) x 軸：全血漿中シルデナフィル濃度 (B) x 軸：100 ng/mL までの血漿中シルデナフィル濃度

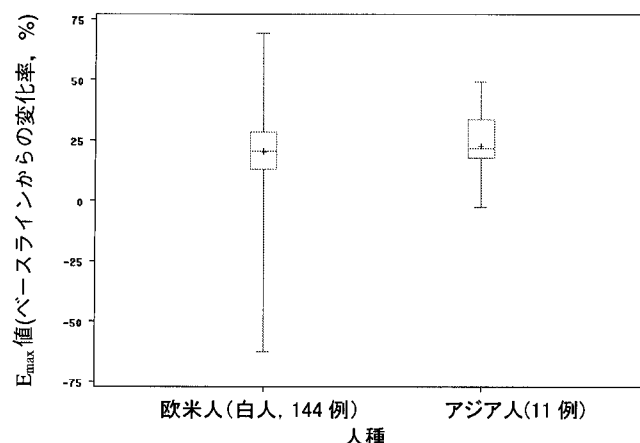


図 14 欧米人（白人）およびアジア人 PAH 患者における PVRI の $E_{\max}$ 値（ベースラインからの変化率，％）の比較（治験 No. A1481140）

箱ひげ図の説明：箱の下端，中央，上端の水平線は，それぞれ 25%，50%，75% 点を示し，+ は算術平均値を示す。垂直線（ひげ）の両端は最大値および最小値を示す。

2.5.3.6 健康成人および PAH 患者を通しての人種間の比較（バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲，治験 No.148-211，治験 No.148-207，治験 No.148-240，治験 No.A1481252 および治験 No.A1481140）

日本人健康成人[治験 No. JP-5-501（ト-1），JP-5-502（ト-2），JP-7-503（ト-5），JP-7-502（ト-6）]，欧米人健康成人[治験 No. 148-207，148-211，148-228（ヘ-45），148-208（ヘ-22），148-227（ヘ-46），148-220（ヘ-42），148-226（ヘ-43），148-202（ヘ-47），148-001（ヘ-27）]およびアジア人健康成人のデータ[治験 No. 148-226（ヘ-43），148-240 から抽出]における $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ をそれぞれ投与量で補正した $C_{\max}/\text{dose}$ および $AUC_{0-\infty}/\text{dose}$ を算出して比較検討した（図 15）。その結果，同一の投与量である 25, 50 および 75 mg にて欧米人と日本人の $C_{\max}/\text{dose}$ または $AUC_{0-\infty}/\text{dose}$ を比較すると，いずれの投与量においても日本人の値は欧米人の約 0.8～0.9 倍であり，いずれの投与量においてもその分布はオーバーラップしていた。また，2.5.3.4 日本人および外国人における薬物動態の比較の項で述べたように，アジア人健康成人における $C_{\max}/\text{dose}$ および $AUC_{0-\infty}/\text{dose}$ の値は，日本人および欧米人健康成人の値と比較して大きな差は認められなかった。

一方，日本人 PAH 患者における薬物動態の中間報告（治験 No. A1481252）から得られた $C_{\max}$ および AUC_{0-8} (AUC_t に該当)，さらにポピュレーション PK 解析した結果（治験 No. A1481140）から欧米人とアジア人 PAH 患者での定常状態における $C_{\max}$ および $C_{ss,av}$ を抽出し，それらの値から $C_{\max}/\text{dose}$ または AUC_t/dose を算出して比較したところ， $C_{\max}/\text{dose}$ においては欧米人およびアジア人 PAH 患者よりも日本人 PAH 患者の方が高い傾向にあったものの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， AUC_t/dose においては概ね同様な値を示し，分布の大部分がオーバーラップしていた（図 15）。また，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。

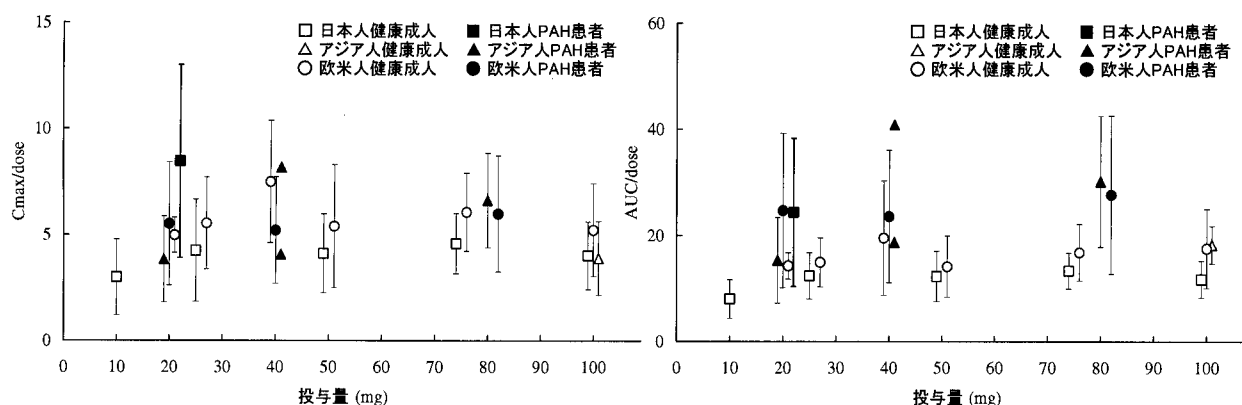


図 15 日本人、アジア人および欧米人健康成人並びに PAH 患者における $C_{\max}/\text{dose}$ および AUC/dose の比較（算術平均値±標準偏差）

アジア人 PAH 患者に 40 mg 投与した時の値は 2 例のみであったため 2 例とも表示した。

健康成人では単回投与試験の $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ （ただし 148-211 試験の被験者では反復投与したときの定常状態における $C_{\max}$ および AUC_t ）を、日本人 PAH 患者では A1481252 試験の定常状態における $C_{\max}$ および AUC_{0-8} を、欧米人およびアジア人 PAH 患者では A1481140 試験の定常状態における $C_{\max}$ および $C_{ss,av}$ から算出した AUC_t を用いた。

健康成人または PAH 患者間で $C_{\max}/\text{dose}$ または $AUC_{0-\infty}/\text{dose}$ の分布がいずれの人種においてもオーバーラップした結果は、記述的統計による検討により、薬物動態（線形性、食事の影響、蛋白結合率、代謝および排泄）が日本人と外国人で似ていたこと、およびシルデナフィルが主に CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 には民族的な活性の差が少ないとされていること^{参考文献31)}からも支持されることが考えられる。

なお、欧米人において、健康成人（治験 No. 148-207）と PAH 患者（治験 No. A1481140）の結果を比較したところ、健康成人と PAH 患者の $C_{\max}$ の平均値はほぼ同様な値を示したが、 $C_{ss,av}$ の平均値は PAH 患者の方が健康成人と比較して 20%～50% 高値を示した（治験 No. A1481140）。日本人においても、PAH 患者における薬物動態パラメータは、健康成人と比較して高値を示していた（健康成人の結果は 20 mg TID にて反復投与したときのシミュレーション値、2.5.3.4 日本人および外国人における薬物動態の比較の項参照）。この要因としては、ポピュレーション PK 解析において併用薬（CYP3A4 の基質およびβ遮断薬）が有意な共変量として検出されたことから、患者に投与された併用薬の影響である可能性も考えられた。また、同効薬のボセンタンにおいても PAH 患者における血漿中濃度が健康成人に比較して高値を示すことが報告^{参考文献 30)}されている。このことについて、著者らは明確な原因は言及していないものの、病態が影響した可能性が高いものと推定しており、シルデナフィルに関してもボセンタンと同様、PAH 患者の病態が影響した可能性があると考えられる。

以上より、シルデナフィルの薬物動態を健康成人および PAH 患者を通して人種間で比較した結果、いずれの人種においても薬物動態に比較的大きな個体間変動が認められ、血漿中濃度および薬物動態パラメータの分布の大部分がオーバーラップしていることを考慮すると、日本人におけるシルデナフィルの薬物動態は外国人の薬物動態と大きな違いはないと考えられる（図 16）。

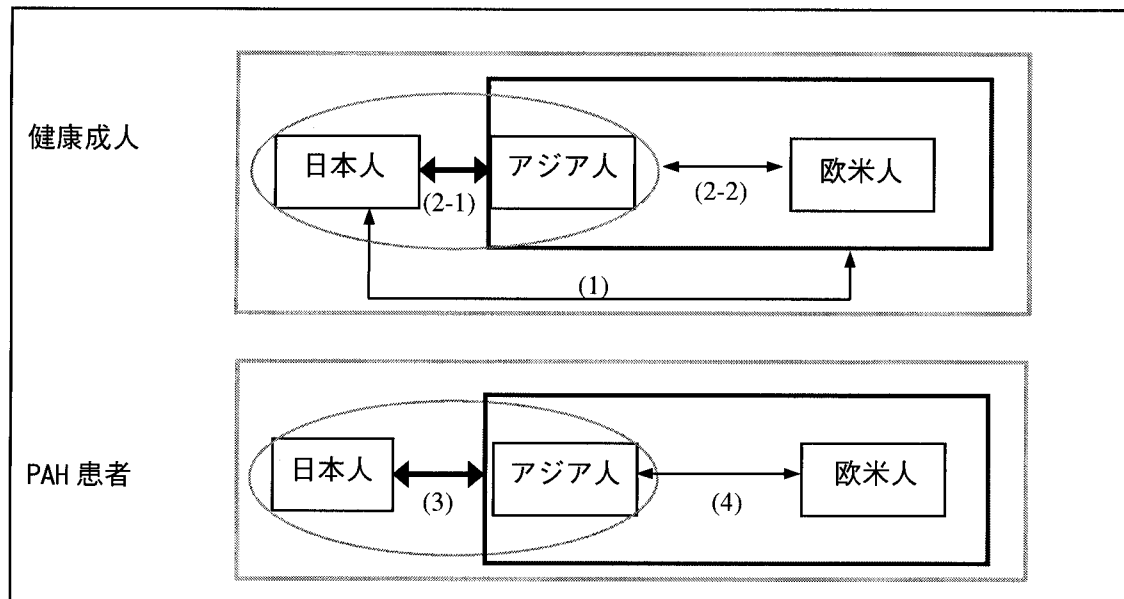


図 16 健康成人および PAH 患者を通しての人種間の比較関係図

- (1) PK が類似 – バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲
- (2-1) PK が類似 – 日本人データ：バイアグラ®錠承認時資料概要より再掲，
アジア人データ：148-226（へ-43）および 148-240 試験から抽出
- (2-2) PK が類似 – アジア人データ：148-226（へ-43）および 148-240 試験から抽出，
欧米人データ：148-207 および 148-211 試験，並びにバイアグラ®錠承認時
資料概要より再掲
- (3) PK が類似 – 日本人データ：A1481252 試験 中間報告
外国人データ：ポピュレーション PK 解析結果；A1481140 試験
- (4) PK および PD（PVRI）が類似 – ポピュレーション PK, PK/PD 解析結果：A1481140 試験

2.5.3.7 薬物間相互作用試験のまとめ

2.5.3.7.1 *In vivo* 相互作用試験

シルデナフィルの薬物相互作用試験の結果を表 8 に示す。

シルデナフィルはニトログリセリンおよび硝酸イソソルビドとの併用により臨床上問題となる相互作用が認められたことから、併用するべきではないと考えられる。

強力な CYP3A4 阻害薬のリトナビルとの併用により、シルデナフィルの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 3.9 倍および 10.5 倍増加したことから、本剤と併用すべきではないと考えられる。また、CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシン、サキナビル、シメチジンとの併用により AUC が 1.6～3.1 倍増加したことから、これらの薬剤との併用には注意が必要であると考えられる。さらに、CYP3A4 および CYP2C9 誘導薬のボセンタンとの併用投与により本剤の代謝が促進される恐れがあるので、併用には注意が必要であると考えられる。その他の薬剤との併用では、体内動態および薬理作用に臨床上問題となるような相互作用は認められなかった。

表 8 シルデナフィルの薬物相互作用試験結果の一覧

評価項目	被験物質	評価項目	被験者*	結果	資料番号** (試験番号)
CYP3A4 阻害薬	エリスロマイシン	PK	健康成人	シルデナフィル UK-103,320 C_{max} : 2.6倍 ↑ $AUC_{0-\infty}$: 2.8倍 ↑ $AUC_{0-\infty}$: 1.4倍 ↑	へ-35 (148-234)
	サキナビル	PK	健康成人	シルデナフィル UK-103,320 C_{max} : 2.4倍 ↑ $AUC_{0-\infty}$: 3.1倍 ↑ $AUC_{0-\infty}$: 2.3倍 ↑	(148-239)
	シメチジン	PK	健康成人	シルデナフィル UK-103,320 C_{max} : 1.54倍 ↑ AUC_{0-1} : 1.56倍 ↑ AUC_{0-1} : 1.3倍 ↑	へ-34 (148-002)
	リトナビル	PK	健康成人	シルデナフィル UK-103,320 C_{max} : 3.9倍 ↑ $AUC_{0-\infty}$: 10.5倍 ↑ AUC_{0-1} : 1.7倍 ↑	(148-240)
CYP3A4 および CYP 2C9 誘導薬, 併 用する可能性が非 常に高い薬剤	ボセンタン	PK	健康成人	シルデナフィル C_{max} : 0.45倍 ↓ AUC_{τ} : 0.37倍 ↓	(A1481149)
				ボセンタン C_{max} : 1.4倍 ↑ AUC_{τ} : 1.5倍 ↑	
CYP3A4 の基質	アジスロマイシン	PK	健康成人	シルデナフィル, UK-103,320: 薬物相互作用なし	(148-238)
	アムロジピン	PK/PD	健康成人	アムロジピンのPK: 薬物相互作用なし PD: 収縮期および拡張期血圧の基準値 からの低下 (有意)	へ-33 (148-225)
	アトルバスタチン	PK	健康成人	アトルバスタチン, シルデナフィル: 薬物相互作用なし	(258-002)
CYP2C9 の基質	トルブタミド	PK	健康成人	トルブタミド: 薬物相互作用なし	へ-37 (148-218)
併用する可能性が 非常に高い薬剤	ドキシザジン	PK/PD	良性前立 腺肥大症 患者	ドキシザジンのPK: 薬物相互作用なし PD: 収縮期および拡張期血圧の低下, 脈拍数増加	(148-242, A1481068, A1481163)
併用する可能性が 高い薬剤	エチニルエストラ ジオール/レボノ ルゲストレル	PK	健康成人	エチニルエストラジオール: C_{max} (有意 でない) ↑ レボノルゲストレル: 薬物相互作用なし シルデナフィル: C_{max} (有意でない) ↑	(148-236)
	アルコール	PK/PD	健康成人	シルデナフィル, アルコール: 薬物相互作用なし	へ-36 (148-217)
	B***®	PK	健康成人	シルデナフィル, UK-103,320: 薬物相互作用なし	へ-40 (148-003)
	ニトログリセリン	PD	健康成人 + 狭心症 患者	健康成人: ニトログリセリン静脈内投 与; 注入終了時間短縮, 累積投与量低下 ニトログリセリン舌下投与; 投与中止時 間短縮 狭心症患者: 血圧 (有意) ↓	へ-30 (148-209), へ-31 (148-231)
	硝酸イソソルビド	PD	狭心症 患者	収縮期および拡張期血圧の基準値から の低下 (有意)	へ-32 (148-230)
	アスピリン	PD	健康成人	出血時間に影響なし	へ-39 (148-216), (148-222)
	Phenprocoumon	PD	健康成人	INR に対する相互作用なし	(A1481053)
	Acenocoumarol	PD	健康成人	INR に対する相互作用なし	(A1481054)
CYP2C9 の基質, 併 用する可能性が高 い薬剤	ワルファリン	PD	健康成人	プロトロンビン時間のAUEC: (有意) ↓ 差はわずかであり, 臨床問題とならない	へ-38 (148-219)

* 外国人

** バイアグラ®錠承認時資料概要における資料番号

*** 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)

2.5.4 有効性の概括評価

ホスホジエステラーゼ-5 (PDE5) 阻害薬であるクエン酸シルデナフィルは、男性勃起不全 (MED) 治療薬としてバイアグラ®の商品名で、海外では 1998 年に、また国内では 1999 年に承認されている。

今回の申請適応症である肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療薬としては、海外において 20 年～20 年にかけて、PAH 患者に対するシルデナフィル静脈内投与の安全性、有効性および忍容性を評価する前期第Ⅱ相多施設共同パイロット試験 (A1481024) を実施した。その後、欧州と米国の両規制当局との協議のもと、主要な第Ⅲ相試験 (A1481140) とその他の補助的なデータで構成される、PAH に対するシルデナフィルの開発プログラムを決定した (20 年)。第Ⅲ相試験 (A1481140) を 20 年 月～20 年 月* (試験期間およそ 1 年 1 ヶ月) にかけて実施し、当該試験とその長期継続試験 (A1481142) の成績を主な資料として、20 年 月に米国および欧州の規制当局に PAH の治療薬として承認申請した。米国では優先審査により 2005 年 6 月に、また、欧州ではオーファン・ドラッグとして 2005 年 10 月に承認された。

海外では、肺高血圧症患者あるいは高血圧症患者を対象として、以下に示す各試験がこれまでに実施された。

- ・ 前期第Ⅱ相試験 (A1481024) [完了]
- ・ 第Ⅲ相試験 (A1481140) [完了]
- ・ A1481140 試験の長期継続試験 (A1481142) [完了]
- ・ エポプロステノールとの併用投与の試験 (A1481141) [完了]
- ・ A1481141 試験の長期継続試験 (A1481153) [継続中]
- ・ 高血圧症患者を対象とした試験 (A1481165) [完了]
- ・ 先天性心病変に対する修復術後の肺高血圧症の小児を対象とした試験 (A1481134) [中止]
- ・ 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) あるいは低酸素性呼吸不全で PPHN のリスクのある新生児を対象とした試験 (A1481157) [中止]
- ・ 肺動脈性肺高血圧症の小児を対象とした試験 (A1481131) [継続中]
- ・ A1481131 試験の長期継続試験 (A1481156) [継続中]
- ・ ボセンタンとの併用投与の試験 (A1481243) [継続中]

国内においては、適応外ではあるものの、6 施設で肺高血圧症患者にシルデナフィルを投与する自主研究が行われていたことから、これまでにシルデナフィルを投与した 112 例 (うち小児 24 例) のデータを事後的に収集し、本剤の日本人に対する有効性および安全性を検討した (自主研究データのメタ・アナリシス)。

本邦での承認申請には、上記の海外での臨床試験のうち、これまでに完了した 5 試験および中止された 2 試験を含めた。また、日本人での成績として、自主研究データのメタ・アナリシスの結果も加えた。それらを表 9 にまとめて示した。

*：括弧内は新薬承認情報提供時に追記した。

表 9 承認申請に用いた患者を対象とした海外の臨床試験と国内での自主研究

地域	試験の種類（投与方法）	治験 No.	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）		112	完了	主要	主要	参考

有効性の評価では、これらのうち、肺高血圧症患者にシルデナフィルを静脈内投与した時の肺血管抵抗に対する効果を検討した前期第Ⅱ相試験（A1481024）、PAH 患者を対象として実施された第Ⅲ相試験（A1481140）とその長期継続試験（A1481142）、エポプロステノールとの併用投与の試験（A1481141）、ならびに国内で実施された自主研究を主要な試験（研究）と位置付けた。高血圧症患者の試験（A1481165）は対象疾患が異なること、また、小児の2試験（A1481134, A1481157）は、症例の組み入れが非常に困難であり少数例で中止に至っていることなどから、いずれも有効性の評価には含めなかった。

第Ⅲ相試験（A1481140）で得られた統計的に有意な結果は、本剤の有効性の裏付けとなり、申請適応症である「肺動脈性肺高血圧症の治療」の根拠となるものと考えられた。長期継続試験（A1481142）の成績からは、非盲検試験ではあるものの、シルデナフィルを長期間投与した時の効果の持続と長期投与時の安全性を示すことができ、同様に、エポプロステノールとの併用投与の試験（A1481141）の結果からは、エポプロステノールで治療を受けている PAH 患者に対して、本剤を併用することにより、さらなる効果が得られることを示すことができると考えられた。日本人を対象とした臨床試験は実施されていないものの、自主研究データのメタ・アナリシスの結果を用いて、本剤の日本人に対する有効性を示すこととした。また、海外で実施された第Ⅲ相試験とその長期継続試験、ならびにエポプロステノールとの併用投与の試験では、アジア人が少数例ではあるものの含まれていたことから、アジア人の部分集団での成績をまとめ日本人に対するシルデナフィルの有効性を評価する上での参考とした。

以下の各項に、有効性の評価に用いた海外の4試験（A1481024, A1481140, A1481142, A1481141）と国内で実施された自主研究のそれぞれについて、試験方法と被験者の内訳の概略を述べる。

2.5.4.1 試験方法と被験者の内訳の概略

前期第Ⅱ相パイロット試験（A1481024）

本試験は、肺高血圧症患者に対してシルデナフィルを静脈内投与した時の有効性、安全性およ

び忍容性を検討する前期第Ⅱ相多施設共同パイロット試験である。主要目的は、シルデナフィルの肺血管抵抗（PVR）に対する効果を評価することであった。対象は、18歳以上の肺高血圧症患者〔[肺動脈性肺高血圧症（原発性および二次性）[第1a群]，うっ血性心不全による肺静脈性肺高血圧症[第1b群]，低酸素性肺高血圧症[第2群]]〕とした。第1群では、被験者をシルデナフィル群とプラセボ群に3対1の比率で割り付け，第2群では全被験者をシルデナフィル群に割り付けた。目標血漿中濃度〔(100, 300, 500 ng/mL)ならびに(10, 50, 100 ng/mL)〕の投与スケジュールを設定し，それぞれで各濃度に到達するように20分ずつ連続して段階的に増量して静脈内に投与した。目標血漿中濃度(100, 300, 500 ng/mL)の投与では全被験者に，また，目標血漿中濃度(10, 50, 100 ng/mL)の投与では約半数の被験者にNOを5分間吸入させた。

有効性の評価項目は，血行動態パラメータ〔収縮期・拡張期および平均肺動脈圧（sPAP, dPAP, mPAP），収縮期・拡張期および平均血圧（sBP, dBP, mBP），PVR，全身血管抵抗（SVR），肺毛細血管楔入圧（PCWP），全身静脈圧（SVP），心拍出量（CO），心拍数（HR），混合静脈血酸素飽和度（mVO₂），動脈血酸素分圧（PaO₂），動脈血二酸化炭素分圧（PaCO₂）および酸素飽和度（SpO₂）〕とした。

無作為化例88例中85例が治験薬の投与を受けた。内訳は，第1a群45例，第1b群34例，第2群6例であった。

第Ⅲ相試験（A1481140）

本試験は，12週間の国際多施設共同，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照試験であり，PAHに対してシルデナフィル20 mg，40 mgまたは80 mgを1日3回（TID）経口投与したときの有効性および安全性を評価した。本試験の主要目的は，6分間歩行テストで測定された運動耐容能に対する効果を評価することであり，副次目的は，3用量のシルデナフィルを12週間投与した時の安全性および忍容性を評価すること，血漿中薬物濃度と効果との関係を検討すること，母集団薬物動態パラメータを求めることであった。

18歳以上のPAH患者（原発性肺高血圧症，結合組織疾患を伴うPAH，あるいは先天性心病変の外科的修復術後のPAH）で，割り付け前21日以内の右心カテーテル検査において，安静時の平均肺動脈圧（mPAP）が25 mmHg以上で肺動脈楔入圧（PAWP）が15 mmHg以下の患者を対象とした。被験者を，二つの予後因子（PAHの病因，ベースライン時の6分間歩行距離）で層別して，プラセボ群，シルデナフィル20 mg，40 mgおよび80 mg各群のいずれかに無作為に割り付けた。ただし，シルデナフィル80mg群では，投与開始後1週間は40 mg TIDで投与し，その後80 mg TIDに増量した。

有効性の主要評価項目は，6分間歩行テストにおける歩行距離のベースラインから第12週時点までの変化とした。副次評価項目は，平均肺動脈圧（mPAP），臨床状態の悪化までの期間，BORG呼吸困難スコアとし，三次評価項目は，血行動態パラメータ，肺高血圧症のWHOの機能分類，PAHの長期基礎療法の変更，QOLなどとした。有効性の主要評価項目については，ベースラインの6分間歩行距離と病因で層別した2標本t検定を用いて解析した。下降手順を用いて，シルデナフィル各用量群をプラセボ群と比較した。

無作為化例278例中277例が治験薬の投与を受け，そのうち266例（プラセボ群66例，20 mg

群 67 例, 40 mg 群 64 例, 80 mg 群 69 例) が主要評価の対象となった。病因では, 原発性肺高血圧症が 175 例 (63%), 結合組織疾患を伴う PAH が 84 例 (30%), 先天性心病変の外科的修復術後の PAH が 18 例 (6%) であった。ベースライン時の WHO の機能分類では, Class I が 1 例 (0.4%), Class II が 107 例 (39%), Class III が 160 例 (58%), Class IV が 9 例 (3%), また, ベースライン時の 6 分間歩行距離の平均は, 344 m であった。

第Ⅲ相試験の長期継続試験 (A1481142)

本試験は, 第Ⅲ相試験 (A1481140) を完了した PAH 患者を対象とした長期継続試験である。主要目的は, シルデナフィルを長期経口投与した時の安全性および忍容性を評価することであり, 副次目的は, 治療効果を評価することと, 母集団薬物動態解析を行い, 薬物濃度と効果との関係を検討することであった。A1481140 試験の完了例はすべて, A1481142 試験に継続可能とし, 忍容性に問題がない限り 80mg TID まで増量した。A1481140 試験でプラセボ群, 20 mg 群または 40 mg 群に無作為化されていた患者では 40 mg TID で投与を開始し 6 週間後に 80 mg TID に増量し, A1481140 試験で 80 mg 群に無作為化されていた患者では最初から 80 mg TID の投与を行った。本試験の最終登録患者が 12 週間の投与を完了するまで盲検性を保ち, 患者ごとでは最初の 12 週間で忍容性に基づき用量を盲検下で調整可能とした。12 週間以降は最適化された用量 (忍容性に問題がない限り 80mg TID まで増量) で投与を継続した。投与期間は, A1481142 試験の最終登録患者が 3 年間の投与を完了するまでとした。

有効性の評価項目は, 6 分間歩行距離, BORG 呼吸困難スコア, WHO の機能分類, QOL (SF-36, EQ-5D) とした。また, 探索的解析では, 観察された原発性肺高血圧症 (PPH) 患者の 1, 2 および 3 年生存率を, 米国立衛生研究所 (National Institute of Health : NIH) に登録された未治療の PPH 患者で導出された予後指標^{参考文献 2)}に基づく推定生存率と比較した。

投与例 259 例の病因は, 原発性肺高血圧症が 164 例 (63%), 結合組織疾患を伴う PAH が 79 例 (31%), 先天性心病変の外科的修復術後の PAH が 16 例 (6%) であった。

エポプロステノールとの併用投与の試験 (A1481141)

本試験は, 16 週間の国際多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験である。本試験の主要目的は, エポプロステノールを静脈内投与している PAH 患者に対して, シルデナフィルを併用投与することによる効果を, 6 分間歩行テストで測定された運動耐容能を用いて評価することであった。副次目的は, エポプロステノールとシルデナフィルを併用した時の安全性および忍容性を評価すること, 血漿中薬物濃度と効果との関係を検討し母集団薬物動態パラメータを求めること, ならびに被験者の生存率を評価することであった。

18 歳以上 (米国では 16 歳以上) の原発性肺高血圧症, 結合組織疾患を伴う PAH, あるいは先天性心病変の外科的修復術後の PAH で, 3 ヶ月以上エポプロステノールによる治療を受け, 割り付け前に 4 週間以上にわたり至適用量で治療されていた患者で, 割り付け前 21 日以内の右心カテーター検査において, 安静時の平均肺動脈圧 (mPAP) が 25 mmHg 以上で肺毛細血管楔入圧 (PCWP) が 15 mmHg 以下の患者を対象とした。被験者は, シルデナフィルとエポプロステノール (シルデナフィル群), あるいはプラセボとエポプロステノール (プラセボ群) のいずれかの組み合わせに

1:1で割り付けられ、シルデナフィル群に割り付けられた被験者は、シルデナフィル 20 mg TIDで4週間の投与を受け、その後40 mg TIDに増量して4週間、さらに80 mg TIDに増量して8週間の投与を受けた。忍容性が認められなかった場合には、試験中に1回のみ減量できることとした。被験者は試験期間中、至適用量のエポプロステノールの静脈内投与を継続した。

有効性の主要評価項目は、6分間歩行テストにおける歩行距離のベースラインから第16週時点までの変化とした。副次評価項目は、mPAP、臨床状態の悪化までの期間、BORG呼吸困難スコアとし、三次評価項目は、血行動態パラメータ、WHOの機能分類、QOL (SF-36, EQ-5D)、患者による治療選択の評価、ならびにPAHの長期基礎療法の変更とした。有効性の主要評価項目については、治療、ベースラインの6分間歩行距離および病因を因子とする分散分析を用いて解析した。臨床状態の悪化までの期間については、層別ログランク検定を行った。

無作為化例267例中265例が治験薬の投与を受け、そのうち230例(シルデナフィル群122例、プラセボ群108例)が試験を完了した。評価対象は265例であった。病因では、原発性肺高血圧症が212例(79.4%)、結合組織疾患を伴うPAHが55例(20.6%)であった。また、ベースライン時の6分間歩行距離の平均は約350 mであった。エポプロステノールによる治療を平均で約3年間、また、安定した用量での投与を平均で約0.6年受けていた。ベースラインのエポプロステノールの平均投与量は、シルデナフィル群で33 ng/kg/min、プラセボ群で32 ng/kg/minであった。8週時点で、シルデナフィル群では107例(79.9%)が80 mgまで増量され、そのうち101例は80 mgのまま維持され、6例は40 mgに減量された。また18例(13.4%)が8週時点で40 mgまで増量され、そのうち15例は40 mgのまま維持され、3例は20 mgに減量された。9例(6.7%)は最高用量が20 mgのままであった。

国内で実施された自主研究

日本人PAH患者に対するシルデナフィルの有効性と安全性を評価することを目的として、肺高血圧症患者に対して適応外でシルデナフィルを投与した経験のある6医療機関で、「自主研究計画書」あるいはそれに準じた計画書に則って自主研究が行われていたことから、これまでにシルデナフィルを投与した被験者112例のデータを事後的に収集して解析した。

試験の方法は、施設により若干異なるものの、概ね、65歳以下(あるいは75歳未満)の肺高血圧症患者を対象とし、投与前の平均肺動脈圧が25 mmHg以上、ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association: NYHA)の心機能分類がⅢ以上、ベラプロストあるいはボセンタンで十分な効果が得られない、等の基準を満たす被験者とした。シルデナフィルの投与量は、1日量で6.25 mg~100 mgの範囲としたが、12.5 mg~25 mgの1日2~3回投与が、各施設でほぼ共通する用法・用量であった。一部の施設では、小児の肺高血圧症患者も対象としたが、小児の用量は年齢・体格に応じて調節することとした。投与期間は、施設により3ヵ月、あるいは6ヵ月~12ヵ月等であった。基本的に、本試験前から投与していたプロスタサイクリン製剤やボセンタン等の投与は継続するが、新規の投与は行わないこととした。主な有効性評価項目は、6分間(あるいは3分間)歩行距離、心カテーテル検査で測定した血行動態パラメータ、自覚症状、肺高血圧症のWHOの機能分類等とし、評価時点は、ベースライン(シルデナフィルの投与開始時点)、12週後、52週後、調査時点とした。有効性の評価はPAH患者のみを対象とし、安全性の評価は全例を対象とし

た。

被験者 112 例の内訳は、成人（16 歳以上）88 例、小児（16 歳未満）24 例であった。成人 88 例のうち PAH 患者は 76 例であった。小児の 24 例はすべて PAH 患者であった。

被験者特性では、女性の割合は、成人の PAH 患者で 85.5%、PAH 以外の肺高血圧症患者で 58.3%、小児の PAH 患者で 58.3%であった。病因は、成人の PAH 患者で、原発性肺高血圧症 56.6%、膠原病 30.3%、先天性心疾患 9.2%、小児の PAH 患者で、原発性肺高血圧症 83.3%、先天性心疾患 8.3%、門脈圧亢進症 8.3%であった。WHO の機能分類では、成人と小児の PAH 患者ともに、Class III が各々、67.1%、50.0%で最も多く、次に Class II が各々 21.1%、33.3%であった。

シルデナフィルの投与期間の中央値は、成人の PAH 患者で 795 日、小児の PAH 患者で 674 日であった。シルデナフィルの最終 1 日投与量は、成人の PAH 患者では、50 mg 未満が 36.8%、50 mg 以上 75 mg 未満が 22.4%、75 mg 以上が 40.8%であった。ただし、75 mg 以上の 31 例中 29 例は 75 mg の投与であった。小児の PAH 患者では、66.7%が 50 mg 未満であった。

2.5.4.2 肺動脈性肺高血圧症に対する効果

肺動脈性肺高血圧症に対するシルデナフィルの効果は、海外で実施された第Ⅲ相試験（A1481140）の 6 分間歩行距離を始めとする各有効性評価項目の成績により示すことができるものと考えられた。

6 分間歩行距離

第Ⅲ相試験では、肺動脈性肺高血圧症患者を対象として、二重盲検下でシルデナフィル 20 mg、40 mg、80 mg ならびにプラセボを 1 日 3 回、12 週間投与して、シルデナフィルの有効性をプラセボを対照として検証した。主要評価項目である 6 分間歩行距離は投与前に比べて、プラセボ群で 3.7 m 減少したのに対して、シルデナフィル投与例では、20 mg 群 41.3 m、40 mg 群 44.1 m、80 mg 群 46.8 m の増加を示した。ベースラインの 6 分間歩行距離と病因で調整した時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 45.3 m、40 mg 群 46.1 m、80 mg 群 49.7 m であり、シルデナフィルの各群ともプラセボ群に比べて統計的に有意な歩行距離の延長、すなわち運動耐容能の改善が認められた（表 10）。ただし、20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群の間の差は、プラセボ群との差と比較してわずかであり、用量に依存した効果の増大は認められなかった。

表 10 ベースラインから第 12 週までの 6 分間歩行距離の変化のプラセボ群との比較
(A1481140 試験)

第 12 週における差	プラセボ群との比較		
	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 (プラセボ N=66)	N=67	N=64	N=69
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

ベースライン時の歩行距離および病因を層別因子とする層別 t 検定 (片側) を実施した。

6 分間歩行距離の投与前からの変化を経時的に図 17 に示した。プラセボ群と比較した時のシルデナフィル群の改善は、投与開始後 4 週時点ですでに明らかであった。

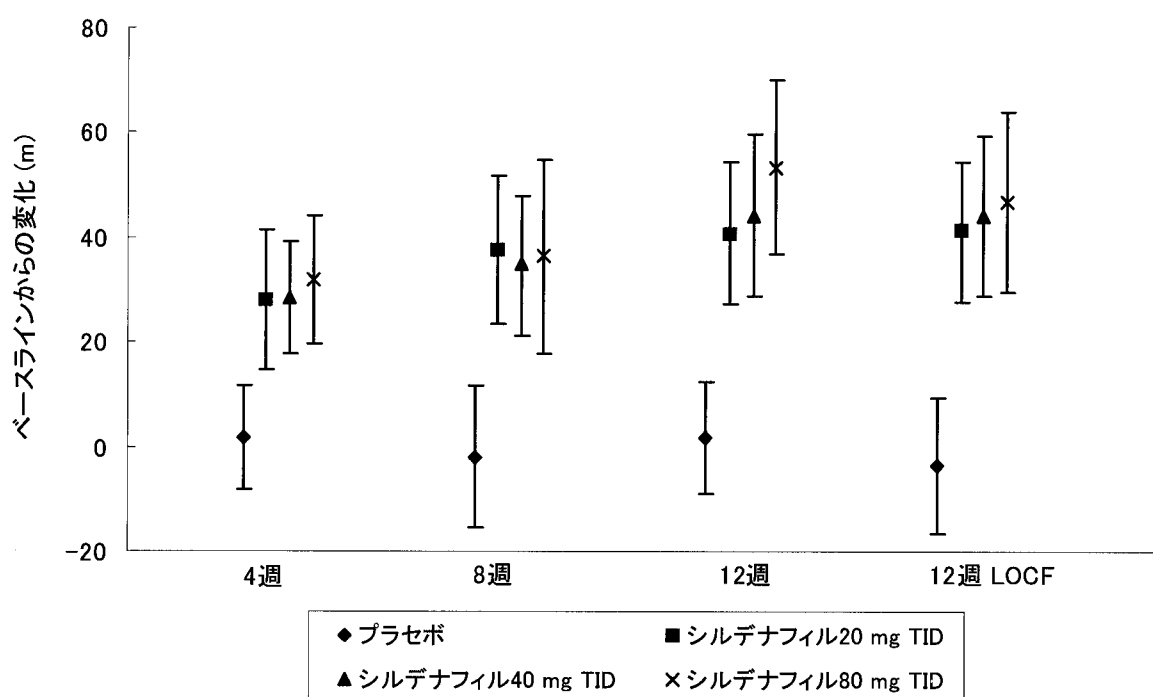


図 17 6 分間歩行距離のベースラインからの変化 (平均および 95%信頼区間) [A1481140 試験]

総括報告書 Table 5.2.1 より作成

6 分間歩行距離の延長について、ベースライン時の歩行距離、病因、WHO の機能分類、性別、年齢、人種、地理的地域、ベースライン時の平均肺動脈圧 (mPAP) および肺血管抵抗係数 (PVRI) で規定した部分集団別に、シルデナフィルの各用量群とプラセボ群を記述統計を用いて比較したところ、すべての部分集団において、プラセボ群と比べてシルデナフィル各用量群で 6 分間歩行距離の改善、すなわち治療効果が一貫して認められた (2.7.3.3.3.1 項)。特にここでは、病因、ベースラインの 6 分間歩行距離、ならびに WHO の機能分類で層別した結果を表 11 に示す。

先天性心臓病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各用量での効果が認められた。ベースライン時の 6 分間歩行距離別の効果では、325 m 未満の患者では 325 m 以上の患者に比べて、効果が若干高い傾向であったものの、いずれの患

者層においてもシルデナフィル各用量の効果が認められた。WHO の機能分類別では、Class III/IV の被験者のみならず、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。

表 11 病因、ベースライン時の歩行距離、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)
	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)
ベースライン時の歩行距離	325 m 未満 (プラセボ N=23)	N=23	N=23	N=26
	平均値の差 (標準誤差)	56.9 (15.7)	69.0 (17.2)	86.7 (14.6)
	差の 95%信頼区間	(25.3~88.5)	(34.2~103.7)	(57.3~116.2)
	325 m 以上 (プラセボ N=43)	N=44	N=41	N=43
	平均値の差 (標準誤差)	38.6 (11.7)	36.1 (12.2)	29.2 (14.2)
	差の 95%信頼区間	(15.4~61.8)	(11.9~60.3)	(0.9~57.6)
WHO の機能分類	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

平均肺動脈圧 (mPAP)

ベースラインと比べて第 12 週の mPAP は、プラセボ群で 0.6 mmHg 上昇したのに対して、シルデナフィル投与例では、20 mg 群 2.1 mmHg, 40 mg 群 2.6 mmHg, 80 mg 群 4.7 mmHg の低下を示した。ベースラインの 6 分間歩行距離と病因で調整した時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の各用量群で統計的に有意に低下した (表 12)。すなわち、シルデナフィルの投与により PAH 患者の肺動脈圧が有意に低下することが示された。

表 12 ベースラインから第 12 週までの mPAP の平均変化量のプラセボ群との差
(A1481140 試験)

第 12 週における差	プラセボ群との比較		
	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 (プラセボ N=61)	N= 64	N=61	N=63
平均値の差 (mmHg)	-2.7	-3.0	-5.1
差の 95%信頼区間	(-5.4~ -0.1)	(-5.3~ -0.7)	(-7.5~ -2.6)
層別 t 検定 (片側)	p=0.021	p=0.006	p<0.0001

総括報告書 Table 5.3.2 より引用

ベースライン時の歩行距離および病因を層別因子とする層別 t 検定 (片側) を実施した。

その他の有効性評価項目

ベースラインから第 12 週までの WHO の機能分類の変化を表 13 に示した。1 段階以上の改善を示したのは、シルデナフィル 20 mg, 40 mg, 80 mg の各用量群で、それぞれ 19 例 (28%)、24 例 (36%)、29 例 (42%) であり、プラセボ群の 5 例 (7%) に比べて多かった。一方で 1 段階以上悪化した被験者は、シルデナフィル 20 mg, 40 mg, 80 mg の各用量群とも 2 例 (3%) であり、プラセボ群の 7 例 (10%) に比べて少なかった。

表 13 ベースラインから 12 週までの機能分類の変化 (A1481140 試験)

第 12 週におけるベースラインからの変化	プラセボ (70 例)	シルデナフィル 20 mg TID (68 例) ^{a)}	シルデナフィル 40 mg TID (66 例) ^{a)}	シルデナフィル 80 mg TID (69 例) ^{b)}
改善 (%)	5 (7)	19 (28)	24 (36)	29 (42)
不変 (%)	58 (83)	47 (69)	40 (61)	38 (55)
悪化 (%)	7 (10)	2 (3)	2 (3)	2 (3)

総括報告書 Tables 1.1, 5.1.1, 5.6 より引用

a) 1 例はベースラインまたはベースライン後に機能分類の評価がされなかった

b) 2 例はベースラインまたはベースライン後に機能分類の評価がされなかった

第 12 週時点で臨床状態が悪化した症例は、プラセボ群 7 例 (10%)、20 mg 群 3 例 (4%)、40 mg 群 2 例 (3%)、80 mg 群 5 例 (7%) であり、プラセボ群での割合は、シルデナフィル各用量群での割合に比べて高かった。特に PAH による入院は、プラセボ群 7 例 (10%)、20 mg 群 2 例 (3%)、40 mg 群 2 例 (3%)、80 mg 群 2 例 (3%) でありプラセボ群で多く認められた。

2.5.4.3 長期投与時の効果の維持

第Ⅲ相試験 (A1481140) の長期継続試験 (A1481142) の成績により、非盲検試験ではあるものの、シルデナフィルを PAH 患者に長期間投与した時に本剤の効果が減弱せず維持されることを示すことができると考えられた。

6 分間歩行距離

A1481140 試験のベースラインから 48 ヶ月後までの 6 分間歩行距離の変化を表 14 に示した。A1481140 試験においてプラセボ群に無作為割付された被験者の 6 分間歩行距離は、A1481140 試験のベースラインから 12 週 (A1481142 試験のシルデナフィル投与開始時) まで変化は認められなかったが、24 週 (A1481142 試験の 12 週) には、A1481140 試験においてシルデナフィル群に無作為割付された被験者の 12 週後と同程度の改善が認められた。A1481140 試験でシルデナフィルが投与されていた患者のベースラインから 12 ヶ月までの変化は、40.8~58.6 m であり、A1481142 試験において引き続きシルデナフィルを投与した後も 12 週間投与したときの効果が維持されていた。さらに、シルデナフィルの長期投与の治療効果を評価したところ、6 分間歩行距離については、第 12 週時点で認められた効果 (歩行距離) が観察期間 (最長 4 年間) を通して維持されていた。

表 14 A1481140 試験のベースラインからの 6 分間歩行距離の経時的変化 [A1481142 試験]

A1481140 試験のベースライン からの変化	A1481140 試験で投与されていた用量				
	プラセボ	シルデナフィル			全体
		20 mg	40 mg	80 mg	
ベースラインから 12 週まで					
評価例数	61	64	61	63	249
平均 (m)	1.7	43.6	48.7	52.9	36.9
95%信頼区間	(-9.2, 12.6)	(30.3, 56.9)	(34.4, 63.1)	(36.1, 69.7)	(29.6, 44.3)
ベースラインから 24 週まで					
評価例数	56	61	59	63	239
平均 (m)	36.8	47.7	52.4	49.4	46.7
95%信頼区間	(20.9, 52.7)	(30.4, 65.0)	(31.4, 73.3)	(28.8, 70.0)	(37.5, 56.0)
ベースラインから 12 ヶ月まで					
評価例数	49	57	55	59	220
平均 (m)	49.0	56.6	40.8	58.6	51.5
95%信頼区間	(33.6, 64.4)	(34.2, 79.0)	(22.0, 59.5)	(39.8, 77.5)	(42.0, 61.0)
ベースラインから 24 ヶ月まで					
評価例数	38	52	46	49	185
平均 (m)	49.4	55.2	40.1	49.5	48.8
95%信頼区間	(23.3, 75.6)	(31.0, 79.4)	(16.1, 64.1)	(24.3, 74.7)	(36.6, 60.9)
ベースラインから 36 ヶ月まで					
評価例数	37	46	41	42	166
平均 (m)	56.6	48.0	43.1	48.6	48.9
95%信頼区間	(28.1, 85.1)	(22.4, 73.6)	(16.6, 69.6)	(18.7, 78.6)	(35.5, 62.3)
ベースラインから 48 ヶ月まで					
評価例数	19	25	26	26	96
平均 (m)	45.7	46.4	67.2	33.7	48.4
95%信頼区間	(-11.2, 102.7)	(9.8, 82.9)	(28.5, 105.9)	(-0.7, 68.0)	(29.1, 67.8)

総括報告書 Table 5.2.1 および 5.2.2 より改変

WHO の機能分類

A1481140 試験のベースラインから 48 カ月までの全評価症例の WHO 機能分類の変化を (表 15) 示した。ベースラインから 24 週目には評価症例 251 例中, 改善 103 例 (41.0%), 不変 140 例 (55.8%) および悪化 8 例 (3.2%) であった。ベースラインから 12 ヶ月目には 233 例中, 改善 99 例 (42.5%), 不変 126 例 (54.1%) および悪化 8 例 (3.4%), また, 36 ヶ月目には 177 例中, 改善 79 例 (44.6%), 不変 81 例 (45.8%) および悪化 17 例 (9.6%) であった。

表 15 A1481140 試験のベースラインからの WHO 機能分類の変化 [A1481142 試験]

A1481140 試験の ベースラインからの差		A1481140 試験で投与されていた用量				
		全体	プラセボ	シルデナフィル		
				20 mg	40 mg	80 mg
24 週	評価例数	N=251	N=61	N=64	N=63	N=63
	改善	103 (41.0%)	20 (32.8%)	28 (43.8%)	29 (46.0%)	26 (41.3%)
	不変	140 (55.8%)	38 (62.3%)	35 (54.7%)	32 (50.8%)	35 (55.6%)
12 カ月	悪化	8 (3.2%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)
	評価例数	N=233	N=55	N=60	N=58	N=60
	改善	99 (42.5%)	15 (27.3%)	28 (46.7%)	32 (55.2%)	24 (40.0%)
24 カ月	不変	126 (54.1%)	39 (70.9%)	29 (48.3%)	25 (43.1%)	33 (55.0%)
	悪化	8 (3.4%)	1 (1.8%)	3 (5.0%)	1 (1.7%)	3 (5.0%)
	評価例数	N=203	N=46	N=54	N=51	N=52
36 カ月	改善	86 (42.4%)	16 (34.8%)	25 (46.3%)	23 (45.1%)	22 (42.3%)
	不変	102 (50.2%)	25 (54.3%)	25 (46.3%)	23 (45.1%)	29 (55.8%)
	悪化	15 (7.4%)	5 (10.9%)	4 (7.4%)	5 (9.8%)	1 (1.9%)
48 カ月	評価例数	N=177	N=41	N=49	N=42	N=45
	改善	79 (44.6%)	18 (43.9%)	25 (51.0%)	19 (45.2%)	17 (37.8%)
	不変	81 (45.8%)	18 (43.9%)	19 (38.8%)	21 (50.0%)	23 (51.1%)
48 カ月	悪化	17 (9.6%)	5 (12.2%)	5 (10.2%)	2 (4.8%)	5 (11.1%)
	評価例数	N=100	N=20	N=25	N=29	N=26
	改善	43 (43.0%)	7 (35.0%)	14 (56.0%)	13 (44.8%)	9 (34.6%)
48 カ月	不変	49 (49.0%)	11 (55.0%)	8 (32.0%)	14 (48.3%)	16 (61.5%)
	悪化	8 (8.0%)	2 (10.0%)	3 (12.0%)	2 (6.9%)	1 (3.8%)

(総括報告書 Table 16 より改変)

生存率

A1481140 試験でプラセボ群に無作為割付され A1481142 試験でシルデナフィル投与を受けた原発性肺高血圧症患者では, 1, 2, 3 年後の推定生存率 (原発性肺高血圧症患者の NIH prognostic index に基づく) はそれぞれ 69%, 58%, 48%であったのに対して, 生存率は 94%, 91%, 77%であった。

一方, A1481140 試験でシルデナフィル 20 mg, 40 mg, 80 mg を投与された被験者の 3 年後の推定生存率はそれぞれ 52%, 51%, 50%であったのに対して, 生存率は 90%, 84%, 80%であった (表 16)。

表 16 原発性肺高血圧患者の推定生存率と生存率との比較 (A1481142 試験)

		A1481140 試験で投与されていた用量			
		プラセボ	シルデナフィル		
			20 mg	40 mg	80 mg
評価例数		N=35	N=32	N=37	N=40
推定生存率 ^{a)}	1 年	0.69	0.72	0.72	0.71
	2 年	0.58	0.61	0.60	0.59
	3 年	0.48	0.52	0.51	0.50
生存率 (Kaplan-Meier 法)	1 年	0.94	0.97	1.00	0.95
	2 年	0.91	0.97	0.94	0.86
	3 年	0.77	0.90	0.84	0.80

a) 原発性肺高血圧症の NIH prognostic index に基づく

(総括報告書 Table 20 より引用)

2.5.4.4 エポプロステノールと併用した時の効果

エポプロステノールは、静脈内に持続注入するプロスタグランジン I₂ 製剤であり、国内および海外で承認されている PAH 治療薬である。エポプロステノールを投与している PAH 患者に対してシルデナフィルを追加して投与することにより、より高い臨床効果が期待されることから、PAH 患者を対象とした併用投与の試験を実施した。

ベースラインから第 4 週、8 週、12 週、16 週までの、シルデナフィル群およびプラセボ群の 6 分間歩行距離の変化（平均と 95%信頼区間）を図 18 に示した。第 4 週においてシルデナフィル群の 6 分間歩行距離の延長は、プラセボ群と比較して大きく、その差は第 8 週、12 週、16 週と維持された。

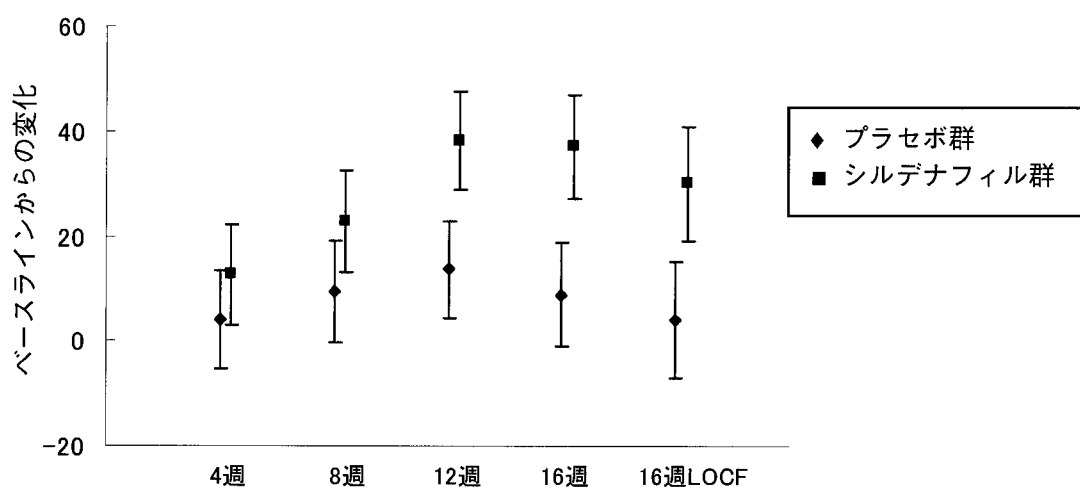


図 18 ベースラインからの 6 分間歩行距離の変化（平均および 95%信頼区間）[A1481141 試験]
総括報告書 Table 5.2.1 より作成

6 分間歩行距離を、病因およびベースラインの 6 分間歩行距離を因子とする分散分析を用いて解析した。その結果、第 16 週の 6 分間歩行距離の延長は、シルデナフィル群で 30.1 m、プラセボ群で 4.1 m であった。その差は 26.0 m 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長かった ($p=0.0009$) (表 17)。

表 17 ベースラインから 16 週までの 6 分間歩行距離の変化のプラセボ群との比較
(A1481141 試験)

6 分間歩行距離の変化のプラセボ群 (119 例) との比較	
ITT 集団	シルデナフィル群 (131 例)
平均値の差 (標準誤差)	26.0 (7.7)
差の 95%信頼区間	(10.8, 41.2)
p 値 (分散分析, 両側)	0.0009

総括報告書 Table 5.2.2.1 より引用

分散分析については、投与群以外にベースライン時の歩行距離および病因を因子に含めた。

第 16 週の mPAP の変化は、シルデナフィル群 -3.6 mmHg、プラセボ群 0.2 mmHg であった (表

18)。その差は -3.9 mmHg 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低下した ($p=0.00003$)。

表 18 ベースラインから 16 週までの mPAP の変化のプラセボ群との比較 (A1481141 試験)

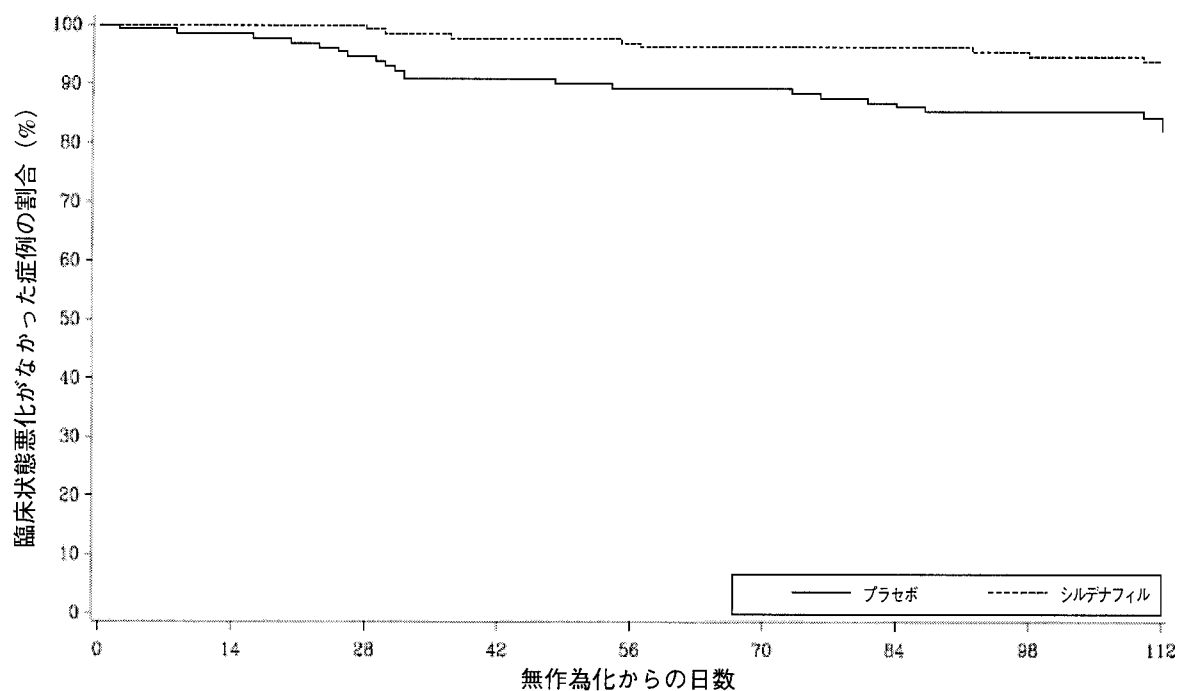
投与群別	プラセボ群	シルデナフィル群
評価例数	102	117
ベースラインの平均 (標準偏差)	50.4 (12.3)	52.5 (10.6)
16 週後 (LOCF) のベースラインからの変化 (標準偏差)	0.2 (5.9)	-3.6 (7.3)
プラセボ群 (100 例 ^{a)}) との比較		
ITT 集団	シルデナフィル群 (115 例 ^{a)})	
平均値の差 (標準誤差)	-3.9 (0.9)	
差の 95%信頼区間	(-5.7, -2.1)	
p 値 (分散分析, 両側)	0.00003	

総括報告書 Tables 5.3.1, 5.3.2 より引用

a) ベースラインの 6 分間歩行距離 (層別因子) が欠測であったため、プラセボとの比較における評価例数は mPAP の ITT 集団よりも少ない。

分散分析については、投与群以外にベースライン時の歩行距離および病因を因子に含めた。

臨床状態の悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 19 に示した。層別ログランク検定の結果では、臨床状態の悪化までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意に長かった ($p=0.0074$)。第 112 日 (16 週) までに臨床状態が悪化した患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、シルデナフィル群 6.2%、プラセボ群 18.7%であり、シルデナフィル群の方が低かった。



At Risk 数 (打ち切り例数)	0 日	(a) 28 日	(b) 56 日	(c) 84 日	(d) 112 日
プラセボ群	131	123 (1)	116 (0)	111 (2)	70 (37)
シルデナフィル群	134	134 (0)	128 (2)	125 (2)	78 (44)

図 19 臨床状態悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (A1481141 試験)

それぞれ (a) 0 - 27 日, (b) 28 - 55 日, (c) 56 ~ 83 日, (d) 84 ~ 111 日に打ち切られた例数を () に示した。
総括報告書 Figure 2 より引用

表 19 に、ベースラインから第 16 週までの WHO の機能分類の変化を示した。1 段階以上の改善を示したのは、シルデナフィル群 47 例 (35.6%)、プラセボ群 18 例 (14.4%)、一方で 1 段階以上悪化した症例は、シルデナフィル群 9 例 (6.8%)、プラセボ群 15 例 (12.0%) であり、シルデナフィル群ではプラセボ群に比べ改善例は多く、悪化例は少なかった。

表 19 ベースラインから 16 週までの機能分類の変化 (A1481141 試験)

16 週 (LOCF) までの変化	プラセボ群 (125 例)	シルデナフィル群 (132 例)
改善 (%)	18 (14.4)	47 (35.6)
不変 (%)	92 (73.6)	76 (57.6)
悪化 (%)	15 (12.0)	9 (6.8)

総括報告書 Table 5.6 より引用

以上のことから、エポプロステノールを投与している PAH 患者にシルデナフィルを追加して投与することにより、PAH 患者の運動耐容能等の臨床症状がさらに改善することが明らかとなった。また、この改善はシルデナフィル群の平均肺動脈圧が統計的に有意に低下したことからも裏付けられた。

2.5.4.5 血行動態パラメータで示された PAH に対するシルデナフィルの効果

海外で実施された臨床試験のうちで、第Ⅲ相試験（A1481140）とエポプロステノールとの併用投与の試験（A1481141）では、血行動態パラメータを用いて、シルデナフィルの PAH 患者に対する薬力学的効果を評価した。薬力学的な効果を示すことによって、シルデナフィルの臨床的な効果を裏付けることができると考えられた。また、前期第Ⅱ相試験（A1481024）では、シルデナフィルを静脈内投与して肺血管抵抗（PVR）に対する効果を評価していることから、本試験の結果からもシルデナフィル投与による血行動態パラメータへの効果が示せるものと考えられた。

平均肺動脈圧

平均肺動脈圧（mPAP）の低下効果については、前述の通り、12 週間投与の A1481140 試験では、プラセボ群と比較して、20 mg 群 2.7 mmHg, 40 mg 群 3.0 mmHg, 80 mg 群 5.1 mmHg の低下を示した。同じく 16 週間投与の A1481141 試験では、プラセボ群と比較して 3.9 mmHg の低下を示した。いずれもプラセボ群と比較した時にその低下は統計的に有意であり、シルデナフィルの投与により平均肺動脈圧が確実に低下することが示された。

その他の血行動態パラメータ

A1481140 試験の mPAP 以外の血行動態パラメータのベースラインから第 12 週までの変化の平均（95%信頼区間）を表 20 に示した。

プラセボ群と比べてシルデナフィル各用量群では、肺動脈圧（PAP）が低下し、同時に右房圧（RAP）も低下した。肺毛細血管楔入圧（PCWP）に変化は認められなかった。その結果、肺血管抵抗（PVR）は投与前後で、プラセボ群 49.1 dyne.sec/cm⁵, 20 mg 群-121.7 dyne.sec/cm⁵, 40 mg 群-143.3 dyne.sec/c⁵, 80 mg 群-261.0 dyne.sec/cm⁵ の変化を示し、用量に依存して肺血管抵抗が低下することが示された。肺血管抵抗係数（PVRI）も同様に用量依存的に低下した。全身血管抵抗（SVR）および全身血管抵抗係数（SVRI）にも用量依存的な低下が認められた。心拍出量（CO）は、プラセボ群でわずかに低下したのに対して、シルデナフィルの各群では増加した。ただし、心拍数（HR）に増加は見られなかった。なお、プラセボ群と比較してシルデナフィル各群の全身動脈圧（SAP）には、臨床的に意味のある低下を認めなかった。

表 20 ベースラインから 12 週までの血行動態パラメータの変化 (A1481140 試験)

血行動態パラメータ 平均 (95%信頼区間)	プラセボ	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
右房圧 (mmHg)	0.3 (-0.9, 1.5)	-0.8 (-1.9, 0.3)	-1.1 (-2.4, 0.2)	-1.0 (-2.1, 0.1)
収縮期肺動脈圧 (mmHg)	1.7 (-1.0, 4.3)	-1.2 (-4.2, 1.8)	-3.0 (-5.5, -0.4)	-5.9 (-9.1, -2.8)
拡張期肺動脈圧 (mmHg)	0.6 (-0.7, 1.8)	-1.8 (-3.7, 0.0)	-3.2 (-4.6, -1.8)	-3.8 (-5.4, -2.1)
心拍出量 (L/min)	-0.08 (-0.37, 0.21)	0.39 (0.09, 0.68)	0.41 (0.06, 0.75)	0.68 (0.37, 0.99)
肺毛細血管楔入圧 (mmHg)	-0.4 (-1.3, 0.5)	-0.2 (-1.6, 1.1)	0.2 (-0.7, 1.2)	0.2 (-0.9, 1.2)
収縮期全身動脈圧 (mmHg)	-3.1 (-6.9, 0.8)	-2.9 (-6.5, 0.7)	0.5 (-3.4, 4.4)	-4.3 (-7.4, -1.2)
拡張期全身動脈圧 (mmHg)	-3.9 (-7.1, -0.7)	-2.3 (-5.2, 0.7)	-2.4 (-4.8, -0.1)	-5.4 (-7.8, -3.0)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-3.1 (-6.2, -0.1)	-2.6 (-5.1, -0.1)	-0.9 (-3.8, 1.9)	-4.9 (-7.8, -2.0)
心拍数 (beats/min)	-1.3 (-4.1, 1.4)	-3.7 (-5.9, -1.4)	-3.3 (-5.5, -1.0)	-4.7 (-7.3, -2.2)
混合静脈血酸素飽和度 (%)	-2.4 (-4.7, -0.2)	1.1 (-0.5, 2.7)	2.2 (-0.2, 4.6)	2.0 (-0.2, 4.1)
全身血管抵抗 (dyne.sec/cm ⁵)	-77.6 (-196.5, 41.4)	-166.6 (-307.3, -25.8)	-257.5 (-401.4, -113.6)	-323.4 (-451.3, -195.4)
全身血管抵抗係数 (dyne.sec/cm ⁵ /m ²)	-132.3 (-342.0, 77.5)	-305.4 (-539.7, -71.2)	-418.5 (-663.2, -173.8)	-579.2 (-801.8, -356.7)
肺血管抵抗 (dyne.sec/cm ⁵)	49.1 (-54.4, 152.7)	-121.7 (-216.8, -26.6)	-143.3 (-218.0, -68.7)	-261.0 (-365.3, -156.7)
肺血管抵抗係数 (dyne.sec/cm ⁵ /m ²)	113.2 (-99.9, 326.2)	-220.4 (-381.5, -59.2)	-240.9 (-364.6, -117.1)	-456.3 (-634.2, -278.4)

総括報告書 Tables 5.3.1, 5.10.1~5.10.14 より引用

A1481141 試験の mPAP 以外の血行動態パラメータのベースラインから第 16 週までの変化の平均 (95%信頼区間) を表 21 に示した。

プラセボ群と比べてシルデナフィル群では、肺動脈圧、全身動脈圧ならびに右房圧が低下した。肺毛細血管楔入圧はほとんど変化しなかった。また、心拍出量が 0.75 L/min 増加したが、心拍数に増加は見られなかった。その結果、シルデナフィル群では、肺および全身血管抵抗 (各々、-175, -232 dyne.s/cm⁵)、ならびに肺および全身血管抵抗係数 (各々、-296, -381 dyne.s/cm⁵/m²) が低下した。

表 21 ベースラインから 16 週までの血行動態パラメータの変化 (A1481141 試験)

血行動態パラメータ 平均 (95%信頼区間)	プラセボ	シルデナフィル
右房圧 (mmHg)	0.9 (0.0, 1.8)	-1.2 (-2.0, -0.3)
収縮期肺動脈圧 (mmHg)	-0.8 (-2.5, 0.9)	-4.3 (-6.4, -2.1)
拡張期肺動脈圧 (mmHg)	0.4 (-0.8, 1.6)	-4.3 (-5.5, -3.0)
心拍出量 (L/min)	-0.12 (-0.33, 0.09)	0.75 (0.48, 1.02)
肺毛細血管楔入圧 (mmHg)	0.4 (-0.4, 1.2)	0.9 (-0.0, 1.8)
収縮期全身動脈圧 (mmHg)	-0.8 (-3.6, 2.0)	-1.6 (-3.6, 0.3)
拡張期全身動脈圧 (mmHg)	-0.5 (-2.6, 1.5)	-4.3 (-6.2, -2.5)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-1.5 (-3.7, 0.7)	-4.0 (-5.9, -2.1)
心拍数 (beats/min)	0.8 (-1.1, 2.7)	-2.8 (-4.7, -0.8)
混合静脈血酸素飽和度 (%)	-2.4 (-4.0, -0.9)	4.3 (2.7, 5.8)
全身血管抵抗 (dyne.s/cm ⁵)	-36.8 (-121, 47.2)	-232 (-317, -147)
全身血管抵抗係数 (dyne.s/cm ⁵ /m ²)	-56.6 (-201, 88.3)	-381 (-521, -242)
肺血管抵抗 (dyne.s/cm ⁵)	3.1 (-38.0, 44.2)	-175 (-231, -119)
肺血管抵抗係数 (dyne.s/cm ⁵ /m ²)	7.9 (-61.4, 77.2)	-296 (-391, -201)

総括報告書 Tables 5.10.1～5.10.14 より引用

肺高血圧症患者にシルデナフィルを静脈内投与した A1481024 試験の結果においても、プラセボ群では肺血管抵抗に変化は認められなかったが、シルデナフィル群では全体として肺血管抵抗に低下が認められた。また、その低下は血漿中濃度 10～100 ng/mL の範囲では用量依存的であり、100 ng/mL ではほぼプラトーに達していると考えられた。

以上の結果から、シルデナフィルの投与は PAH 患者の肺血行動態に以下のような効果をもたらすことが明らかとなった。

- ・ 肺動脈圧と右房圧が低下するが、肺毛細血管楔入圧は変化しない。
- ・ 肺血管抵抗と肺血管抵抗係数が低下する。
- ・ 心拍出量が増加するが、心拍数の増加を伴わない。

すなわち、シルデナフィルの投与により、肺循環の血圧の低下、肺血管の抵抗の低下および心拍出量の増加がもたらされることが明らかとなった。なお、全身血圧については、プラセボ群と比べてわずかに低下する傾向が認められたが、臨床的に意味のある低下とは考えられなかった。

2.5.4.6 日本人 PAH 患者に対する効果

国内 6 施設で実施されたシルデナフィルの自主研究のデータは、事後的に収集されたデータではあるものの、日本人 PAH 患者にシルデナフィルを投与した時の有効性を評価する上での主要なデータと考えられた。また、海外で実施された臨床試験に含まれるアジア人の部分集団での有効性をまとめ、シルデナフィルの日本人 PAH 患者に対する有効性を評価する上での参考とした。

日本人 PAH 患者に対する効果

ここでは、国内で実施された自主研究のデータのうち、成人（16 歳以上）および小児（16 歳未満）の PAH 患者での有効性を示した。

6 分間歩行距離

成人および小児での、6 分間歩行距離のベースライン値と、ベースラインから投与後（12 週後および 52 週後）までの変化を表 22 に示した。ベースラインと投与後の両方で 6 分間歩行テストが実施されていたのは少数例であったが、成人での 6 分間歩行距離の延長（中央値）は、12 週後で 44 m、52 週後で 27 m、小児では、12 週後で 33 m、52 週後で 44 m であり、一貫して歩行距離の延長が認められた。

表 22 6 分間歩行距離のベースラインから 12 週後および 52 週後までの変化（自主研究）

		基礎統計量	ベースライン	投与後	変化量
成人	12 週	例数	4	4	4
		平均 [標準偏差]	257.25 [72.60]	335.00 [90.54]	77.75 [158.5]
		中央値 [範囲]	284.5 [150-310]	328.5 [235-448]	44 [-75-298]
	52 週	例数	7	7	7
		平均 [標準偏差]	446.00 [186.35]	464.00 [99.80]	18.00 [133.17]
		中央値 [範囲]	523 [150-654]	440 [360-627]	27 [-157-264]
小児	12 週	例数	5	5	5
		平均 [標準偏差]	436.00 [64.75]	469.00 [74.26]	33.00 [32.78]
		中央値 [範囲]	480 [352-488]	491 [371-554]	33 [-9-66]
	52 週	例数	10	10	10
		平均 [標準偏差]	370.20 [104.02]	423.20 [114.15]	53.00 [48.85]
		中央値 [範囲]	366 [160-480]	407.5 [208-638]	44 [-32-158]

単位：m

総括報告書 Table 6.1.1, 7.1.1 より引用

平均肺動脈圧（mPAP）

成人および小児での、mPAP のベースライン値と、ベースラインから投与後（12 週後および 52 週後）までの変化を表 23 に示した。成人での mPAP（平均）は、12 週後で 5.4 mmHg、52 週後で 5.5 mmHg、小児では、52 週後で 1.1 mmHg 低下し、特に成人の PAH 患者では 12 週後、52 週後で一貫して mPAP の低下が認められた。

表 23 mPAP のベースラインから 12 週後および 52 週後までの変化（自主研究）

		基礎統計量	ベースライン	投与後	変化量
成人	12 週	例数	18	18	18
		平均 [標準偏差]	55.6 [15.5]	50.2 [14.4]	-5.4 [6.7]
		中央値 [範囲]	56 [30-99]	47.5 [29-87]	-6.5 [-17-8]
	52 週	例数	40	40	40
		平均 [標準偏差]	53.9 [12.3]	48.4 [11.1]	-5.5 [10.3]
		中央値 [範囲]	54 [30-99]	47 [29-71]	-4.5 [-46-18]
小児	12 週	例数	1	1	1
		平均 [標準偏差]	61 [-]	54 [-]	-7 [-]
		中央値 [範囲]	61 [-]	54 [-]	-7 [-]
	52 週	例数	15	15	15
		平均 [標準偏差]	64.5 [13.2]	63.4 [18.7]	-1.1 [13.3]
		中央値 [範囲]	65 [38-85]	63 [37-97]	-2 [-23-28]

単位：mmHg

総括報告書 Table 6.1.1, 7.1.1 より引用

肺血管抵抗（PVR）

成人および小児での、PVR のベースライン値と、ベースラインから投与後（12 週後および 52 週後）までの変化を表 24 に示した。成人での PVR（平均）は、12 週後で 259.3 dyne.sec/cm⁵、52 週後で 256.4 dyne.sec/cm⁵、小児では、52 週後で 63.2 dyne.sec/cm⁵ 低下し、特に成人の PAH 患者では 12 週後、52 週後で一貫して PVR の低下が認められた。

表 24 PVR のベースラインから 12 週後および 52 週後までの変化（自主研究）

		基礎統計量	ベースライン	投与後	変化量
成人	12 週	例数	13	13	13
		平均 [標準偏差]	1247.1 [654.5]	987.8 [811.9]	-259.3 [330.7]
		中央値 [範囲]	1070.6 [535-3085]	846.2 [282-3422]	-275.5 [-762-403]
	52 週	例数	30	30	30
		平均 [標準偏差]	1073.3 [469.4]	816.9 [370.9]	-256.4 [348.7]
		中央値 [範囲]	970.1 [363-2682]	715.0 [166-1600]	-226.2 [-1163-373]
小児	12 週	例数	1	1	1
		平均 [標準偏差]	1230.8 [-]	686.1 [-]	-544.7 [-]
		中央値 [範囲]	1230.8 [-]	686.1 [-]	-544.7 [-]
	52 週	例数	14	14	14
		平均 [標準偏差]	1088.4 [377.3]	1025.2 [478.6]	-63.2 [288.6]
		中央値 [範囲]	1235.2 [459-1590]	987.3 [322-1914]	-48.9 [-610-410]

単位：dyne.sec/cm⁵

総括報告書 Table 6.1.1, 7.1.1 より引用

WHO の機能分類

成人および小児での、WHO の機能分類のベースラインから投与後（12 週後および 52 週後）までの変化は、成人では 12 週時点で 62 例中、改善が 22 例（35.5%）、不変が 39 例、悪化が 1 例、52 週時点で 60 例中、改善が 23 例（38.3%）、不変が 37 例、悪化が 0 例であった。小児では 12 週時点で 16 例中、改善が 7 例（43.8%）、不変が 9 例、悪化が 0 例、52 週時点で 22 例中、改善が 7

例 (31.8%), 不変が 15 例, 悪化が 0 例であった (2.7.3.3.2.5 項)。

海外の第Ⅲ相試験 (A1481140) および長期継続試験 (A1481142) との結果の比較

自主研究の被験者の特性および有効性の結果を, 海外の第Ⅲ相試験 (A1481140) および長期継続試験 (A1481142) の結果と比較した。

国内での自主研究の成人 PAH 患者の特性を, 海外の第Ⅲ相試験の患者特性と比較すると, 女性の割合はいずれも 80%前後で同様であった。病因についても, 第Ⅲ相試験では, 原発性肺高血圧症が 63%, 結合組織疾患を伴う PAH が 30%であったのに対して, 自主研究においても, 原発性肺高血圧症が 56.6%, 膠原病に伴う PAH が 30.3%であり, 病因の割合も類似していた。WHO の機能分類では, 第Ⅲ相試験での Class II 39%, Class III 58%, Class IV 3%と比較すると, 自主研究では, Class II (21.1%) の割合が低く, Class III (67.1%) と Class IV (10.5%) の割合が高い, すなわち重症例の割合が若干高かった。第Ⅲ相試験では, プロスタサイクリン製剤, ボセンタン等の併用が禁止されていたが, 自主研究では, 主にベラプロストとエポプロステノールが併用されていた。以上のことから, 自主研究では, 投与前の併用薬をそのまま継続することとした点が異なるものの, 被験者の特性は, 海外の第Ⅲ相試験とほぼ同様であったと考えられた。

第Ⅲ相試験の, ベースラインから第 12 週時点までの 6 分間歩行距離の延長は, シルデナフィル 20 mg, 40 mg, 80 mg の各群で, 各々 41.3 m, 44.1 m, 46.8 m であった。これに対して, 自主研究の成人の PAH 患者においても, 少数例での結果ではあるものの, 12 週時点で 44 m 延長しており, 外国人同様に日本人 PAH 患者に対しても, シルデナフィルの投与によって, 運動耐容能に対する効果が期待できるものと考えられた。WHO の機能分類においても, 第Ⅲ相試験ではシルデナフィル 20 mg, 40 mg, 80 mg の各群で, 各々 28 %, 36 %, 42 %の被験者に改善が認められたのに対して, 自主研究の成人の PAH 患者においても, 35.5%の被験者で改善が認められ, 類似した結果であった。

平均肺動脈圧についても, 第Ⅲ相試験のシルデナフィル 20 mg, 40 mg, 80 mg の各群で, 各々 2.1 mmHg, 2.6 mmHg, 4.7 mmHg の低下が認められたのに対して, 自主研究の成人の PAH 患者においても, 12 週時点で 5.4 mmHg の低下が認められ, 外国人同様に日本人 PAH 患者においても, シルデナフィルの投与によって, 血行動態の改善が期待できるものと考えられた。肺血管抵抗の低下でも同様な結果が得られた。

長期継続試験 (A1481142) ではシルデナフィルの長期投与での効果が評価され, 6 分間歩行距離の変化では, 第 12 週時点で認められた歩行距離が 1 年, 2 年, 3 年および 4 年と観察期間を通して維持されていた。自主研究においても, 6 分間歩行距離, mPAP, WHO の機能分類等の 12 週時点と 52 週時点の結果を比較すると, シルデナフィルの投与によって投与 12 週後に認められた効果は 52 週後においても減弱せず維持されることが考えられた。

海外で実施された臨床試験のアジア人での有効性の結果

海外で実施された第Ⅲ相試験 (A1481140) のシルデナフィル投与群には 17 例 (20 mg 群 6 例,

40 mg 群 2 例, 80 mg 群 9 例) のアジア人が含まれていた。これらアジア人での 6 分間歩行距離は 18 m~36 m の延長を示し, また, mPAP では 3.3~4.2 mmHg の低下を認めた。さらに, WHO の機能分類では, プラセボ群 2 例では改善が認められなかったのに対して, シルデナフィル群全体では 41.2% (7 例/17 例) が改善を示した。

エポプロステノールとの併用投与の試験 (A1481141) のシルデナフィル投与群には 5 例のアジア人が含まれていた。mPAP に低下は認められなかったが, 6 分間歩行距離に 75 m の延長が認められ, また, WHO の機能分類においても, プラセボ群では 6 例全例が不変であったのに対して, シルデナフィル群では 5 例中 2 例が改善を示した。

第Ⅲ相試験 (A1481140) から長期継続試験 (A1481142) に組み込まれたアジア人の成績においても, 投与 24 週後あるいはそれ以降の 6 分間歩行距離で, シルデナフィルの効果の減弱は認められなかった。

したがって, アジア人 PAH 患者においても, 各試験全体で認められたシルデナフィルの効果と同様の効果が認められると考えられた。

2.5.4.7 推奨用法・用量の検討

前期第Ⅱ相試験では, 肺高血圧症患者を対象として, シルデナフィルを目標血漿中濃度に達するように静脈内投与し, シルデナフィルの肺血管抵抗 (PVR) に対する効果を評価した。その結果, 血漿中濃度が 10~100 ng/mL の範囲では PVR は用量依存的に低下する傾向を示したが, 100~500 ng/mL の範囲では平坦であった。したがって, シルデナフィルの PVR 低下効果は, 血漿中濃度 100 ng/mL あたりで既にプラトーに達しているものと考えられた。シルデナフィルの投与量と血漿中濃度との関係は, 80 mg TID では 8 時間の投与間隔の間ほぼ 100 ng/mL 以上に血漿中濃度が維持され, 40 mg TID では平均血漿中濃度が 93 ng/mL, トラフ濃度が 28.2 ng/mL, さらに 20 mg TID では最高血漿中濃度が 113 ng/mL と, それぞれ推定された。PAH 患者に対する PVR 低下効果がプラトーに達する血漿中濃度がほぼ 100 ng/mL であること, ならびに 20 mg, 40 mg, 80 mg TID の投与で得られる血漿中濃度が 100 ng/mL を超えてどの程度維持されるかの推定をもとに, 第Ⅲ相試験 (A1481140) ではこれら 20 mg, 40 mg, 80 mg TID の用量でシルデナフィルの臨床効果を検討した。

A1481140 試験の有効性の結果では, 6 分間歩行距離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 45.3 m, 40 mg 群 46.1 m, 80 mg 群 49.7 m であり, いずれも統計的に有意に延長した。しかしながら, 20 mg, 40 mg および 80 mg TID の各群とも同程度の延長と考えられ, 用量反応性は認められなかった。血行動態パラメータでは, 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 -2.7 mmHg, 40 mg 群 -3.0 mmHg, 80 mg 群 -5.1 mmHg であり, プラセボ群と比べてシルデナフィルの各用量群で統計的に有意に低下した。また, 肺血管抵抗係数では明らかな用量依存性が認められた。

A1481140 試験での安全性については, 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。因果関係を問わない有害事象の発現率は, プラセボ群 91%, 20 mg 群 91%, 40 mg 群 88%, 80 mg 群 90%, また, 因果関係を否定できない有害事象の発現率は, プラセボ群 51%, 20 mg 群 55%, 40 mg 群 57%, 80 mg 群 66%であった。

以上の結果から、海外で実施された第Ⅲ相試験の有効性の主要評価項目である 6 分間歩行距離で、シルデナフィル 20 mg, 40 mg, 80 mg TID 各用量群の効果はほぼ同様であると考えられたことから、海外では本剤の推奨用量は 20 mg の 1 日 3 回投与とされた。

国内 6 施設で実施された自主研究においても、6 分間歩行距離、mPAP、WHO の機能分類等で海外の第Ⅲ相試験と同様な結果が得られ、安全性においても、主に 1 日 50 mg～75 mg の長期間の投与によって発現した有害事象は、海外の長期継続試験で認められた有害事象と大きく異なることはなく、日本人 PAH 患者での忍容性に問題はないと考えられた。

以上の点を考慮すると、海外の PAH 患者で有効性、安全性が確認されている、推奨用法・用量の 20 mg TID は、国内の PAH 患者に対しても推奨用量になり得ると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

ホスホジエステラーゼ-5 (PDE5) 阻害薬であるクエン酸シルデナフィルは、男性勃起不全 (MED) 治療薬としてバイアグラ®の商品名で、海外では 1998 年に、また国内では 1999 年に承認され、これまでに全世界で 2700 万人以上に処方されている。したがって、シルデナフィルを MED 患者に頓用したときの安全性プロファイルは、臨床試験と豊富な市販後の使用経験をもとに明らかになっている。また、血行動態、心血管および薬物動態への影響も広範に検討されている (2.7.1 項および 2.7.2 項)。

今回の申請適応症である肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療薬としては、海外において 20 年～20 年にかけて、PAH 患者に対するシルデナフィル静脈内投与の安全性、有効性および忍容性を評価する前期第Ⅱ相多施設共同パイロット試験 (A1481024) を実施した。その後、欧州と米国の両規制当局との協議のもと、主要な第Ⅲ相試験 (A1481140) とその他の補助的なデータで構成される、PAH に対するシルデナフィルの開発プログラムを決定した (20 年)。第Ⅲ相試験 (A1481140) を 20 年 月～20 年 月* (試験期間およそ 1 年 1 ヶ月) にかけて実施し、当該試験とその長期継続試験 (A1481142) の成績を主な資料として、20 年 月に米国および欧州の規制当局に PAH の治療薬として承認申請した。米国では優先審査により 2005 年 6 月に、また、欧州ではオーファン・ドラッグとして 2005 年 10 月に承認された。

海外では、肺高血圧症患者あるいは高血圧症患者を対象として、以下に示す各試験がこれまでに実施された。

- ・ 前期第Ⅱ相試験 (A1481024) [完了]
- ・ 第Ⅲ相試験 (A1481140) [完了]
- ・ A1481140 試験の長期継続試験 (A1481142) [完了]
- ・ エポプロステノールとの併用投与の試験 (A1481141) [完了]
- ・ A1481141 試験の長期継続試験 (A1481153) [継続中]
- ・ 高血圧症患者を対象とした試験 (A1481165) [完了]
- ・ 先天性心病変に対する修復術後の肺高血圧症の小児を対象とした試験 (A1481134) [中止]
- ・ 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) あるいは低酸素性呼吸不全で PPHN のリスクのある新生児を対象とした試験 (A1481157) [中止]
- ・ 肺動脈性肺高血圧症の小児を対象とした試験 (A1481131) [継続中]
- ・ A1481131 試験の長期継続試験 (A1481156) [継続中]
- ・ ボセンタンとの併用投与の試験 (A1481243) [継続中]

国内においては、適応外ではあるものの、6 施設で肺高血圧症患者にシルデナフィルを投与する自主研究が行われていたことから、これまでにシルデナフィルを投与した 112 例 (うち小児 24 例) のデータを事後的に収集し、本剤の日本人に対する有効性および安全性を検討した (自主研究データのメタ・アナリシス)。

本邦での承認申請には、上記の海外での臨床試験のうち、これまでに完了した 5 試験および中

*：括弧内は新薬承認情報提供時に追記した。

止された 2 試験を含めた。また、日本人での成績として、自主研究データのメタ・アナリシスの結果も加えた。それらを表 25 にまとめて示した。

表 25 承認申請に用いた患者を対象とした海外の臨床試験および国内での自主研究

地域	試験の種類 (投与方法)	治験 No	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)	—	112	完了	主要	主要	参考

安全性の評価では、これらのうち、PAH 患者を対象として実施された第Ⅲ相試験 (A1481140) とその長期継続試験 (A1481142)、エポプロステノールとの併用投与の試験 (A1481141)、ならびに国内で実施された自主研究を主要な試験 (研究) と位置付けた。さらに、海外において、肺高血圧症患者にシルデナフィルを静脈内投与したときの肺血管抵抗に対する効果を検討した前期第Ⅱ相試験 (A1481024)、高血圧症患者の試験 (A1481165)、症例の組み入れが難しいこと等によって中止した、先天性心病変に対する修復術後の肺高血圧症の小児を対象とした試験 (A1481134) ならびに新生児を対象とした試験 (A1481157) は、いずれも副次的な試験とした。

第Ⅲ相試験 (A1481140) で得られた安全性の成績によって、本剤の PAH 患者に対する全般的な安全性の評価ができるものと考えられた。長期継続試験 (A1481142) の成績からは、非盲検試験ではあるものの、シルデナフィルを長期間投与したときの PAH 患者に対する安全性を示すことができ、同様に、エポプロステノールとの併用投与の試験 (A1481141) の結果からは、エポプロステノールで治療を受けている PAH 患者に対して、本剤を併用したときの安全性を評価できると考えられた。日本人を対象とした臨床試験は実施されていないものの、自主研究データのメタ・アナリシスの結果を用いて、本剤の日本人に対する安全性を示すこととした。また、海外で実施された第Ⅲ相試験とその長期継続試験、ならびにエポプロステノールとの併用投与の試験では、アジア人が少数例ではあるものの含まれていたことから、アジア人の部分集団での成績をまとめ日本人に対するシルデナフィルの安全性を評価する上での参考とした。

2.5.5.1 PAH 患者における安全性

PAH 患者にシルデナフィルを投与したときの概括的な安全性は、海外で実施された第Ⅲ相試験 (A1481140) での安全性の結果を用いて示すことができるものと考えられた。

曝露および被験者特性

第Ⅲ相試験では、PAH 患者にプラセボ、シルデナフィル 20 mg, 40 mg, 80 mg のいずれかを 1 日 3 回、12 週間投与した。277 例（プラセボ群 70 例、20 mg 群 69 例、40 mg 群 67 例、80 mg 群 71 例）に投与し、265 例が試験を完了した。投与期間の中央値は 20 mg TID 群と 40 mg TID 群で 85 日、80 mg TID 群で 84 日であった。

本試験の被験者特性を表 26 に示した。277 例の内訳は、男性 68 例 (25%)、女性 209 例 (75%)、平均年齢 49 歳（範囲：18～81 歳）、各投与群で患者のほとんどは白人であった。原発性肺高血圧症が 175 例 (63%)、結合組織疾患を伴う PAH が 84 例 (30%) および先天性心病変の外科的修復術後の PAH が 18 例 (6%) であった。WHO の機能分類では、ほとんどの患者が Class II (39%) または III (58%) であり、Class I (0.4%) または IV (3%) の患者は少数であった。

表 26 被験者特性 (A1481140 試験)

被験者特性		プラセボ群 (N = 70)	シルデナフィル群			合計 (N = 277)
			20 mg (N = 69)	40 mg (N = 67)	80 mg (N = 71)	
性別 (%)	男	13 (19)	20 (29)	20 (30)	15 (21)	68 (25)
	女	57 (81)	49 (71)	47 (70)	56 (79)	209 (75)
年齢 (歳)	平均 (標準偏差)	49.1 (16.5)	47.2 (13.5)	51.4 (15.3)	48.1 (15.3)	49 (15.2)
	範囲	18-78	19-78	23-81	20-81	18-81
人種 (%)	白人	61 (87)	59 (86)	58 (87)	58 (82)	236 (85)
	黒人	1 (1)	0	4 (6)	1 (1)	6 (2)
	アジア人	2 (3)	6 (9)	2 (3)	9 (13)	19 (7)
	その他	6 (9)	4 (6)	3 (4)	3 (4)	16 (6)
体重 (kg)	平均 (標準偏差)	73.9 (19.2)	71.0 (16.8)	74.5 (17.4)	70.6 (16.5)	72.5 (17.5)
	範囲	45-137	41-103	44-118	44-122	41-137
病因 (%)	原発性肺高血圧症	42 (60)	44 (64)	43 (64)	46 (65)	175 (63)
	結合組織疾患を伴う PAH	22 (31)	21 (30)	20 (30)	21 (30)	84 (30)
	外科的修復術後の PAH	6 (9)	4 (6)	4 (6)	4 (6)	18 (6)
機能分類 (%)	Class I	1 (1)	0	0	0	1 (0.4)
	Class II	32 (46)	24 (35)	23 (34)	28 (39)	107 (39)
	Class III	34 (49)	40 (58)	44 (66)	42 (59)	160 (58)
	Class IV	3 (4)	5 (7)	0 (0)	1 (1)	9 (3)

総括報告書 Table 2.1, US-CTD Table 7 より引用

有害事象の発現率

本試験の有害事象の要約を表 27 に示した。

因果関係を問わない有害事象の発現率は、プラセボ群 91%、20 mg 群 91%、40 mg 群 88%、80 mg 群 90%であり、プラセボ群を含む各投与群ではほぼ同程度であった。また、重度の有害事象の発現率も各投与群で同程度であった。

因果関係を否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 51%、20 mg 群 55%、40 mg 群 57%、80 mg 群 66%であり、また、重度の有害事象の発現率はプラセボ群 1%、20 mg 群 3%、40 mg 群 3%、80 mg 群 7%であった。

表 27 有害事象の要約 (A1481140)

投与群		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
因果関係を問わない	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%)
因果関係を否定できない	有害事象発現例数	36 (51.4%)	38 (55.1%)	38 (56.7%)	47 (66.2%)
	有害事象発現件数	83	92	123	146
	重度の有害事象発現例数	1 (1.4%)	2 (2.9%)	2 (3.0%)	5 (7.0%)

総括報告書 Table 6.1.1.2, 6.2.1.2 より引用

(): %

よく見られる有害事象

本試験においてよく見られた、因果関係を問わない有害事象（シルデナフィル群合計で 3%以上に発現した事象）を表 28 にまとめた。よく見られた有害事象のうち、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で多かった事象は、頭痛（プラセボ群 38.6%, シルデナフィル群 45.9% [以下同順]）、潮紅（4.3%, 11.6%）、背部痛（11.4%, 11.6%）、消化不良（7.1%, 11.1%）、下痢（5.7%, 10.1%）および四肢痛（5.7%, 10.1%）であった。

2 例以上に発現した因果関係を問わない重度の有害事象のうち、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で発現率が高かったのは、頭痛（プラセボ群 0%, シルデナフィル群 1.4% [3 例]）、下痢（プラセボ群 0%, シルデナフィル群 1%未満 [2 例]）および歯膿瘍（プラセボ群 0%, シルデナフィル群 1%未満 [2 例]）のみであった。

表 28 因果関係を問わない有害事象（シルデナフィル群合計で 3%以上に発現）
[A1481140 試験]

MedDRA 基本語	プラセボ群 (N = 70)	シルデナフィル群			
		20 mg (N = 69)	40 mg (N = 67)	80 mg (N = 71)	合計 (N = 207)
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)	95 (45.9)
潮紅	3 (4.3)	7 (10.1)	6 (9.0)	11 (15.5)	24 (11.6)
背部痛	8 (11.4)	9 (13.0)	9 (13.4)	6 (8.5)	24 (11.6)
消化不良	5 (7.1)	9 (13.0)	5 (7.5)	9 (12.7)	23 (11.1)
下痢 NOS	4 (5.7)	6 (8.7)	8 (11.9)	7 (9.9)	21 (10.1)
四肢痛	4 (5.7)	5 (7.2)	10 (14.9)	6 (8.5)	21 (10.1)
筋痛	3 (4.3)	5 (7.2)	4 (6.0)	10 (14.1)	19 (9.2)
咳嗽	4 (5.7)	5 (7.2)	3 (4.5)	6 (8.5)	14 (6.8)
鼻出血	1 (1.4)	6(8.7)	5 (7.5)	3 (4.2)	14 (6.8)
発熱	2 (2.9)	4 (5.8)	2 (3.0)	7 (9.9)	13 (6.3)
不眠症	1 (1.4)	5 (7.2)	4 (6.0)	3 (4.2)	12 (5.8)
インフルエンザ	2 (2.9)	4 (5.8)	4 (6.0)	3 (4.2)	11 (5.3)
ほてり NOS	3 (4.3)	7 (10.1)	2 (3.0)	1 (1.4)	10 (4.8)
視覚障害 NOS	0	0	3 (4.5)	5 (7.0)	8 (3.9)
呼吸困難増悪	2 (2.9)	5 (7.2)	1 (1.5)	1 (1.4)	7 (3.4)
胃炎 NOS	0	2 (2.9)	2 (3.0)	3 (4.2)	7 (3.4)
回転性めまい	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.5)	2 (2.8)	6 (2.9)
副鼻腔炎 NOS	0	2 (2.9)	3 (4.5)	1 (1.4)	6 (2.9)
錯感覚	0	2 (2.9)	3 (4.5)	1 (1.4)	6 (2.9)
鼻炎 NOS	0	3 (4.3)	1 (1.5)	2 (2.8)	6 (2.9)
有害事象発現率 シルデナフィル群（合計） ≤ プラセボ群					
末梢性浮腫	16 (22.9)	10 (14.5)	12 (17.9)	14 (19.7)	36 (17.4)
浮動性めまい	13 (18.6)	13 (18.8)	5 (7.5)	8 (11.3)	26 (12.6)
胸痛	8 (11.4)	7 (10.1)	7 (10.4)	6 (8.5)	20 (9.7)
悪心	12 (17.1)	6 (8.7)	5 (7.5)	8 (11.3)	19 (9.2)
上腹部痛	6 (8.6)	3 (4.3)	7 (10.4)	7 (9.9)	17 (8.2)
鼻咽頭炎	7 (10.0)	4 (5.8)	8 (11.9)	3 (4.2)	15 (7.2)
嘔吐 NOS	6 (8.6)	5 (7.2)	3 (4.5)	7 (9.9)	15 (7.2)
上気道感染 NOS	9 (12.9)	3 (4.3)	4 (6.0)	5 (7.0)	12 (5.8)
腹痛 NOS	5 (7.1)	5 (7.2)	3 (4.5)	3 (4.2)	11 (5.3)
関節痛	7 (10.0)	5 (7.2)	4 (6.0)	2 (2.8)	11 (5.3)
呼吸困難 NOS	5 (7.1)	7 (10.1)	2 (3.0)	0	9 (4.3)
動悸	3 (4.3)	4 (5.8)	3 (4.5)	2 (2.8)	9 (4.3)
そう痒症	3 (4.3)	2 (2.9)	6 (9.0)	1 (1.4)	9 (4.3)
霧視	4 (5.7)	3 (4.3)	2 (3.0)	4 (5.6)	9 (4.3)
筋痙攣	3 (4.3)	2 (2.9)	3 (4.5)	3 (4.2)	8 (3.9)
低血圧 NOS	4 (5.7)	3 (4.3)	2 (3.0)	2 (2.8)	7 (3.4)
発疹 NOS	3 (4.3)	4 (5.8)	2 (3.0)	1 (1.4)	7 (3.4)

総括報告書 Table 6.1.3.2 より引用

() : %

本試験においてよく見られた、因果関係を否定できない有害事象（5 例以上に発現した事象）を表 29 にまとめた。発現件数が多く、また、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で発現率の高かった事象は、頭痛、潮紅、消化不良、筋痛、四肢痛、視覚障害、筋痙攣などであった。

表 29 因果関係を否定できない有害事象（5 例以上に発現した事象）[A1481140 試験]

MedDRA 基本語	プラセボ群 (N=70)	シルデナフィル群		
		20 mg (N=69)	40 mg (N=67)	80 mg (N=71)
色視症	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (2.8)
霧視	3 (4.3)	1 (1.4)	2 (3.0)	2 (2.8)
視覚障害 NOS	0	0	3 (4.5)	4 (5.6)
腹痛 NOS	4 (5.7)	3 (4.3)	1 (1.5)	1 (1.4)
上腹部痛	3 (4.3)	1 (1.4)	5 (7.5)	5 (7.0)
下痢 NOS	3 (4.3)	3 (4.3)	0	3 (4.2)
消化不良	3 (4.3)	6 (8.7)	4 (6.0)	7 (9.9)
悪心	5 (7.1)	1 (1.4)	5 (7.5)	4 (5.6)
嘔吐 NOS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.0)	1 (1.4)
関節痛	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (2.8)
背部痛	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (2.8)
筋痙攣	0	2 (2.9)	3 (4.5)	1 (1.4)
筋痛	1 (1.4)	3 (4.3)	3 (4.5)	9 (12.7)
四肢痛	1 (1.4)	3 (4.3)	6 (9.0)	4 (5.6)
浮動性めまい	4 (5.7)	4 (5.8)	3 (4.5)	4 (5.6)
頭痛	17 (24.3)	23 (33.3)	20 (29.9)	30 (42.3)
そう痒症	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.5)	1 (1.4)
潮紅	3 (4.3)	5 (7.2)	6 (9.0)	11 (15.5)
ほてり NOS	2 (2.9)	0	2 (3.0)	1 (1.4)

総括報告書 Table 6.2.3.2 より引用

() : %

因果関係を否定できない重度の有害事象は、プラセボ群で 1 件、20 mg 群で 2 件、40 mg 群で 3 件、80 mg 群で 7 件認められ、用量に伴って増加した。ただし、シルデナフィル群で 2 例以上に発現した重度の有害事象は頭痛の 2 例のみであった。

死亡およびその他の重篤な有害事象

第Ⅲ相試験の試験期間中または試験終了・中止後 40 日以内に、プラセボ群 70 例中 1 例 (1.4%)、シルデナフィル群 207 例中 3 例 (1.4%) [20 mg 群 1 例、80 mg 群 2 例] の計 4 例の死亡が認められた。試験薬剤と因果関係があると判断された死亡例はなかった。シルデナフィル群での死因の内訳は、肺塞栓症を併発した敗血症性ショック (20 mg 群)、心筋梗塞 (80 mg 群) および敗血症性ショック (80 mg 群) が各 1 例、プラセボ群では肺高血圧症増悪が 1 例であった。この他に 20 mg 群の 1 例 (被験者 ID 10016) が、本試験の投与 (85 日間) が終了した後 41 日以上経過した時点 (第 142 日) で、右心不全の悪化により死亡した。

プラセボ群の 11 例 (15.7%) とシルデナフィル群の 29 例 (14.0%) に 68 件の重篤な有害事象が発現した。うち 2 件については、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないとされた (左室機能不全 1 件 [20 mg 群の被験者 ID 10028] と体位性低血圧 1 件 [40 mg 群の被験者 ID 10002])。

本試験において 2 例以上に発現した重篤な有害事象のうち、シルデナフィル群での発現率がプラセボ群に比べ高かったのは、敗血症、上気道感染、無力症、浮腫および発熱であり、いずれも 2 例での発現であった。プラセボ群とシルデナフィル群で発現した重篤な有害事象のうち、よく見られた事象は心代償不全に関連した事象 (心室不全または PAH 増悪) であり、これらの事象は、

治験責任医師により原疾患によるものと判断された。

有害事象による中止

本試験では12例(4.3%)が中止した。中止率はプラセボ群2.9%(2例)、シルデナフィル20mg群2.9%(2例)および40mg群3.0%(2例)で同程度であり、80mg群の中止率8.5%(6例)はこれより高かった。

中止した12例のうち80mg群の5例が有害事象による中止であった(被験者ID 10037, 10345, 10484, 10749, 10752)。ただし、これら5例のうち、因果関係を否定できない有害事象により中止したのは、頭痛等による1例(被験者ID 10345)のみであった。

臨床検査値異常による中止が1例認められた(20mg群の被験者ID 10331, 因果関係なしと判断された軽度のクレアチニン・クリアランス減少)。

部分集団別の有害事象

部分集団(性, 年齢, 病因, 肝機能)別の有害事象を検討し, 以下の結果を得た。

- ・シルデナフィル群では, 男性(32.7%)に比べて女性(50.7%)の方が頭痛の発現率が高かったが, この傾向はプラセボ群(男性23.1%, 女性42.1%)でも同様であった。
- ・65歳以上の被験者は少数であったが, シルデナフィル投与例において, 65歳以上の有害事象発現率(84.6%)が65歳未満(91.1%)に比べて高くなることはなかった。重度の有害事象の発現率は65歳未満(14.3%)に比べて65歳以上(28.2%)の方が高かった。
- ・鼻出血の発現率は, 原発性肺高血圧症患者(3.0%)に比べて結合組織疾患を伴うPAH患者(12.9%)で高かった。

臨床検査値の異常変動

全体として多く認められた異常変動は, リンパ球減少と好中球, 好塩基球および単球増加であり, プラセボ群を含むすべての群で認められた。

まとめ

シルデナフィルをPAH患者に12週間投与したときの有害事象の発現率は, 20mg, 40mg, 80mg TIDの各用量群でそれぞれ, 91%, 88%, 90%であり, プラセボ群での発現率91%と同程度であった。因果関係を否定できない有害事象の発現率はそれぞれ, 55%, 57%, 66%であり, プラセボ群の発現率51%より若干高かった。頭痛, 潮紅, 背部痛, 消化不良, 下痢, 四肢痛などが主な事象であり, 本剤との因果関係を否定できない事象では, 頭痛, 潮紅, 消化不良, 筋痛, 四肢痛, 視覚障害, 筋痙攣などが主なものであった。

シルデナフィル投与例207例中3例(1.4%)で死亡が認められたが, いずれも治験薬との因果関係は否定された。因果関係を否定できない重篤な有害事象は, シルデナフィル投与例で2件(左室機能不全, 体位性低血圧)のみ認められた。その他の重篤な有害事象の多くは, 原疾患によるものと考えられた。また, 有害事象による中止が80mg群の5例に認められたが, このうち因果

関係を否定できない中止は1例のみであった。

2.5.5.2 シルデナフィルを PAH 患者に長期間投与したときの安全性

長期継続試験（A1481142）は、非盲検試験ではあるものの、シルデナフィルを PAH 患者に長期間投与したときの安全性を評価できるものと考えられた。

曝露および被験者特性

A1481140 試験の 277 例中 259 例（93.5%）が A1481142 試験に参加した。A1481142 試験において、プラセボ群およびシルデナフィル群ともに 1095 日以上投与した患者が最も多かった。全症例のシルデナフィルの投与期間の中央値（範囲）は 1171.0 日（1～1442 日）であった。

有害事象の発現率

本試験の有害事象の発現率を表 30 に示した。

因果関係を問わない有害事象の発現率は 98.5%，因果関係を否定できない有害事象の発現率は 69.1%であった。また、重度の有害事象の発現率はそれぞれ 56.8%，8.5%であった。

表 30 有害事象の要約（A1481142 試験）

	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
評価例数	259	259
有害事象発現件数*	3799	551
有害事象発現例数	255 (98.5)	179 (69.1)
重篤な有害事象発現例数	153 (59.1)	7 (2.7)
重度の有害事象発現例数	147 (56.8)	22 (8.5)
有害事象による中止例数	30 (11.6)	9 (3.5)
有害事象による減量または一時中断例数	37 (14.3)	12 (4.6)

総括報告書 Table 6.1.1, および 6.2.1 より引用

*: 投与期間中により発現した同じ事象は、1 患者に対して 1 件として集計した。 (): %

よく見られる有害事象

本試験で 5% 以上に発現した有害事象を表 31 に示した。

よくみられた因果関係を問わない有害事象は、末梢性浮腫 64 例（24.7%）、下痢 61 例（23.6%）、咳嗽 60 例（23.2%）、および肺高血圧症 NOS 増悪 60 例（23.2%）であった。また因果関係を否定できない有害事象で多かったのは、頭痛 42 例（16.2%）、消化不良 27 例（10.4%）、下痢 21 例（8.1%）、霧視 19 例（7.3%）、悪心 15 例（5.8%）であった。なお、因果関係を否定できない有害事象で器官別に分類して多かったのは、胃腸障害 86 例（33.2%）、眼障害 76 例（29.3%）、および神経系障害 55 例（21.2%）であった。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度から中等度であった。シルデナフィルを投与した 259 例中 147 例（56.8%）に因果関係を問わない重度の有害事象が発現し、発現頻度の高かったものは肺高血圧症増悪 27 例（10.4%）、右室不全 16 例（6.2%）、呼吸困難増悪 13 例（5.0%）、および肺炎 13 例（5.0%）であった。また、因果関係を否定できない重度の有害事象は 22 例（8.5%）認

められ、主なものは頭痛 5 例（1.9%）、上腹部痛 3 例（1.2%）、腹痛 2 例（0.8%）であった。

表 31 有害事象の発現例数（5%以上に発現した事象）[A1481142 試験]

MedDRA 基本語	シルデナフィル(N = 259)	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
末梢性浮腫	64 (24.7)	
下痢 NOS	61 (23.6)	21 (8.1)
咳嗽	60 (23.2)	
肺高血圧症 NOS 増悪	60 (23.2)	
関節痛	56 (21.6)	
胸痛	56 (21.6)	
頭痛	56 (21.6)	42 (16.2)
鼻咽頭炎	56 (21.6)	
背部痛	51 (19.7)	
浮動性めまい	49 (18.9)	
上気道感染 NOS	46 (17.8)	
呼吸困難 NOS	46 (17.8)	
呼吸困難増悪	45 (17.4)	
消化不良	43 (16.6)	27 (10.4)
悪心	43 (16.6)	15 (5.8)
動悸	41 (15.8)	
インフルエンザ	39 (15.1)	
四肢痛	37 (14.3)	
疲労	36 (13.9)	
咽頭炎	36 (13.9)	
嘔吐 NOS	36 (13.9)	
発熱	34 (13.1)	
霧視	33 (12.7)	19 (7.3)
腹痛 NOS	32 (12.4)	14 (5.4)
上腹部痛	30 (11.6)	13 (5.0)
無力症	30 (11.6)	
気管支炎 NOS	30 (11.6)	
鼻出血	30 (11.6)	
尿路感染 NOS	30 (11.6)	
失神	28 (10.8)	
不眠症	27 (10.4)	
肺炎 NOS	26 (10.0)	
右室不全	26 (10.0)	
貧血 NOS	25 (9.7)	
結膜充血	25 (9.7)	
低血圧 NOS	21 (8.1)	
副鼻腔炎 NOS	20 (7.7)	
筋痛	19 (7.3)	
浮腫 NOS	19 (7.3)	
網膜出血	19 (7.3)	
うつ病	17 (6.6)	
下気道感染 NOS	17 (6.6)	
チアノーゼ NOS	16 (6.2)	
上強膜充血	16 (6.2)	
胃腸炎 NOS	16 (6.2)	
そう痒症	16 (6.2)	
便秘	15 (5.8)	
低カリウム血症	15 (5.8)	
湿性咳嗽	15 (5.8)	

表 31 の続き

MedDRA 基本語	シルデナフィル(N = 259)	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
回転性めまい	15 (5.8)	
視覚障害 NOS	15 (5.8)	
食欲不振	14 (5.4)	
心雑音 NOS	14 (5.4)	
潮紅	14 (5.4)	
筋痙攣	14 (5.4)	
顎痛	14 (5.4)	
歯痛	14 (5.4)	
胃炎 NOS	13 (5.0)	
ヘモグロビン減少	13 (5.0)	
I N R 増加	13 (5.0)	
体重増加	13 (5.0)	

総括報告書 Tables 6.1.3 および 6.2.3 より引用

NOS: Not Otherwise Specified : 他に特定されない

() : %

死亡例およびその他の重篤な有害事象

本試験では死亡例は 58 例に認められたが、治験責任医師により、治験薬剤との因果関係を否定できないと判断されたものはなかった。死亡をその原因別にみると、58 例のほとんどの例が治療対象疾患の増悪、残りはその他の疾患の悪化によるものであった。

重篤な有害事象は 153 例 (59.1%) 認められたが、そのうち治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないとされた重篤な有害事象は 7 例であり、それらは大発作痙攣、アレルギー反応、過敏症、発疹性薬疹、胃食道逆流性疾患、後囊下白内障および低血圧であった。

重篤な有害事象による中止および減量

本試験では 259 例中 30 例 (11.6%) が有害事象で中止したが、そのうち重篤な有害事象により中止したものは 19 例 (7.3%) であった。これら 19 例中 2 例は低血圧悪化およびアレルギー反応であり、治験責任医師は治験薬との因果関係があると判断した。

重篤な有害事象のため 5 例は、治験薬の投与を減量した。これら 5 例中 1 例は低血圧であり、治験責任医師によって治験薬との因果関係があると判断された。

臨床検査値の異常変動

A1481140 試験と同じく、A1481142 試験においても、リンパ球減少と好中球、好塩基球および単球増加の頻度が高く、また発現率も A1481140 試験と同程度であった。

まとめ

シルデナフィルを PAH 患者に長期間投与したときの安全性を確認した。本試験におけるシルデナフィルの投与期間の中央値 (範囲) は 1171.0 日 (1~1442 日) であった。本試験の有害事象の発現率は 259 例中 255 例 (98.5%) であり、そのうち因果関係を否定できない有害事象の発現率は 179 例 (69.1%) であった。発現頻度が高かったのは、頭痛 (16.2%)、消化不良 (10.4%)、およ

び下痢（8.1％）であった。

本試験では 259 例中 58 例に死亡に認められたが、その死因は治療対象疾患またはその他の疾患の悪化によるものであり、治験薬剤による死亡例はなかった。重篤な有害事象による治験中止例は 37 例で、そのうち 2 例は低血圧悪化およびアレルギー反応であり、治験薬との因果関係があると判断された。

2.5.5.3 エポプロステノールと併用したときの安全性

海外において、静脈内投与の PAH 治療薬であるエポプロステノールを投与している患者に対して、シルデナフィルを追加して投与する試験（A1481141）が実施された。本試験の結果を用いて、エポプロステノールで治療を受けている PAH 患者にシルデナフィルを併用投与したときの、安全性を評価できるものと考えられた。

曝露および被験者特性

本試験では、被験者は試験期間中、エポプロステノールの静脈内投与を継続し、シルデナフィル群に割り付けられた被験者は、シルデナフィル 20 mg TID で 4 週間の投与を受け、その後 40 mg に増量して 4 週間、さらに 80 mg に増量して 8 週間の投与を受けた。265 例が治験薬の投与を受け、230 例（プラセボ群 108 例、シルデナフィル群 122 例）が試験を完了した。中止例は、プラセボ群 23 例（17.6%）、シルデナフィル群 12 例（9.0%）であった。治験薬の投与期間の中央値はいずれの群も約 16 週間であり、シルデナフィル群の最終投与量は、80 mg が 101 例、40 mg が 21 例、20 mg が 12 例であった。

被験者特性を表 32 に示した。約 80% は女性であり、平均年齢は約 48 歳であった。肺高血圧症と診断されてから平均で約 4～5 年であった。原発性肺高血圧症の患者がほとんどであり（プラセボ群 78.9%、シルデナフィル群 79.9%）、他は結合組織疾患を伴う PAH 患者であった。

表 32 被験者特性 (A1481141 試験)

被験者特性		プラセボ群	シルデナフィル群
全体		131	134
性 (%)	男	29 (22.1)	24 (17.9)
	女	102 (77.9)	110 (82.1)
年齢	平均 (標準偏差)	47.7 (13.2)	47.8 (12.9)
	範囲	18 - 75	20 - 75
人種 (%)	白人	106 (80.9)	105 (78.4)
	黒人	7 (5.3)	10 (7.5)
	アジア人	6 (4.6)	5 (3.7)
	その他	12 (9.2)	14 (10.4)
体重 (kg)	平均 (標準偏差)	69.8 (16.2)	73.0 (19.7)
	範囲	40 - 122	38 - 127
病因 (%)	原発性肺高血圧症	105 (78.9)	107 (79.9)
	結合組織疾患を伴う PAH	28 (21.1)	27 (20.1)
	外科的修復術後の PAH	0	0

総括報告書 Table 2.1, Table 2.2.2 より引用

本試験の開始時点において、被験者はエポプロステノールによる治療を平均で約 3 年間、安定した投与を平均で約 0.6 年受けていた。また、ベースラインのエポプロステノールの平均投与量は、シルデナフィル群で 33 ng/kg/min、プラセボ群で 32 ng/kg/min であった。

有害事象の発現率

本試験の有害事象の要約を表 33 に示した。

因果関係を問わない有害事象の発現率は、プラセボ群 97.7%、シルデナフィル群 92.5%、また、因果関係を否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 46.6%、シルデナフィル群 68.7%であった。

表 33 有害事象の要約 (A1481141 試験)

	プラセボ群 (N=131)		シルデナフィル群 (N=134)	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
有害事象発現例数	128 (97.7%)	61 (46.6%)	124 (92.5%)	92 (68.7%)
有害事象発現件数	736	138	960	290
重度の有害事象発現例数	52 (39.7%)	12 (9.2%)	48 (35.8%)	23 (17.2%)

総括報告書 Table 6.1.1, 6.2.1 より引用

よく見られる有害事象

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を表 34 に示す。

よく見られたのは、頭痛、下痢、悪心、浮動性めまい、疲労、潮紅であった。これらの事象は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で多く認められた。プラセボ群に比べてシルデナフィル群で 2 倍以上発現した有害事象は、四肢痛(プラセボ群 6.1%, シルデナフィル群 17.2%[以下同順])、消化不良 (2.3%, 15.7%), 末梢性浮腫 (6.9%, 14.2%), 浮腫 (6.1%, 12.7%), 上気道感染 (4.6%, 10.4%), 鼻閉 (2.3%, 9.0%), 関節痛 (2.3%, 6.7%), 胃食道逆流性疾患 (0.8%, 6.0%), 悪寒 (0%,

5.2%), 無力症 (0.8%, 5.2%) および筋痛 (2.3%, 5.2%) であった。

表 34 因果関係を問わない有害事象 (いずれかの群で 5%以上) [A1481141 試験]

MedDRA 基本語	プラセボ群 (N=131)	シルデナフィル群 (N=134)
頭痛	44 (33.6)	76 (56.7)
下痢	24 (18.3)	34 (25.4)
悪心	23 (17.6)	34 (25.4)
浮動性めまい	25 (19.1)	28 (20.9)
疲労	26 (19.8)	27 (20.1)
潮紅	17 (13.0)	26 (19.4)
呼吸困難増悪	17 (13.0)	16 (11.9)
嘔吐	13 (9.9)	20 (14.9)
胸痛	13 (9.9)	19 (14.2)
四肢痛	8 (6.1)	23 (17.2)
末梢性浮腫	9 (6.9)	19 (14.2)
発疹	11 (8.4)	15 (11.2)
浮腫	8 (6.1)	17 (12.7)
顎痛	11 (8.4)	14 (10.4)
咳嗽	12 (9.2)	12 (9.0)
消化不良	3 (2.3)	21 (15.7)
低血圧	8 (6.1)	12 (9.0)
上気道感染	6 (4.6)	14 (10.4)
呼吸困難	11 (8.4)	8 (6.0)
鼻出血	7 (5.3)	12 (9.0)
動悸	8 (6.1)	10 (7.5)
肺高血圧症	13 (9.9)	4 (3.0)
低カリウム血症	9 (6.9)	7 (5.2)
鼻閉	3 (2.3)	12 (9.0)
腹痛	8 (6.1)	6 (4.5)
腹水	7 (5.3)	6 (4.5)
副鼻腔炎	5 (3.8)	8 (6.0)
関節痛	3 (2.3)	9 (6.7)
INR 増加	4 (3.1)	7 (5.2)
筋痛	3 (2.3)	7 (5.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	8 (6.0)
鼻咽頭炎	9 (6.9)	0
無力症	1 (0.8)	7 (5.2)
悪寒	0	7 (5.2)

総括報告書 Table 6.1.3 より引用

(): %

いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた因果関係を否定できない有害事象を表 35 に示す。因果関係を否定できない有害事象の発現件数は、シルデナフィル群 (290 件) ではプラセボ群 (138 件) の約 2 倍であった。最もよく見られた事象は頭痛であり、プラセボ群の 33 例 (25.2%), シルデナフィル群の 64 例 (47.8%) に認められた。その他に発現率の高かったのは、潮紅, 悪心, 消化不良, 下痢, 浮動性めまいであり、これらの発現率はプラセボ群に比べてシルデナフィル群で高かった。なお、シルデナフィル群に比べてプラセボ群で発現率の高かった顎痛は、エポプロステノールの投与に伴う有害事象として知られている。

表 35 因果関係を否定できない有害事象（いずれかの群で 2%以上）[A1481141 試験]

MedDRA 基本語	プラセボ群 (N=131)	シルデナフィル群 (N=134)
頭痛	33 (25.2)	64 (47.8)
潮紅	8 (6.1)	23 (17.2)
悪心	8 (6.1)	18 (13.4)
下痢	7 (5.3)	15 (11.2)
消化不良	3 (2.3)	16 (11.9)
浮動性めまい	3 (2.3)	12 (9.0)
鼻閉	1 (0.8)	10 (7.5)
顎痛	6 (4.6)	5 (3.7)
低血圧	4 (3.1)	6 (4.5)
嘔吐	3 (2.3)	6 (4.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	7 (5.2)
四肢痛	1 (0.8)	7 (5.2)
呼吸困難増悪	2 (1.5)	4 (3.0)
上腹部痛	2 (1.5)	3 (2.2)
疲労	1 (0.8)	4 (3.0)
疼痛	1 (0.8)	4 (3.0)
動悸	3 (2.3)	2 (1.5)
腹痛	3 (2.3)	1 (0.7)
筋痙縮	1 (0.8)	3 (2.2)
筋骨格痛	3 (2.3)	1 (0.7)
筋痛	1 (0.8)	3 (2.2)
浮腫	1 (0.8)	3 (2.2)
色視症	0	3 (2.2)

総括報告書 Table 6.2.3 より引用

() : %

死亡およびその他の重篤な有害事象

本試験では、プラセボ群 7 例、シルデナフィル群 1 例の計 8 例の死亡が認められた。試験薬剤と因果関係があると判断された死亡はなかった。治験責任医師が評価した死因では、原疾患の増悪による死亡と判断された症例がほとんどであり、シルデナフィル群の死亡例 1 例の死因は原疾患による右心不全であった。

因果関係を問わない重篤な有害事象は、プラセボ群の 37 例 (28.2%) およびシルデナフィル群の 29 例 (21.6%) に発現した。そのうちプラセボ群の 2 例 (被験者 ID 10038 の頻脈、低酸素症、呼吸困難の悪化、被験者 ID 10216 の腹水) とシルデナフィル群の 2 例 (被験者 ID 10036 の全身性低血圧と被験者 ID 10337 の低血圧) の事象は試験薬剤との因果関係を否定されなかった。

有害事象による中止

プラセボ群では 12 例 (9.2%)、シルデナフィル群では 6 例 (4.5%) が有害事象により中止した。

プラセボ群の 12 例のうち 7 例は肺高血圧症の悪化によるものであり、その他の症例で認められた事象は急性腎不全、肺腺癌、頻脈、呼吸困難の増悪、低酸素症、肝腫大、食欲不振、脱水であった。被験者 ID 10038 の 1 日目に発現した頻脈、呼吸困難増悪、低酸素症は試験薬剤 (プラセボ) との、また、被験者 ID 10267 で発現した食欲不振はエポプロステノールとの因果関係を否定されなかった。

シルデナフィル群で有害事象により中止に至った 6 例で認められた事象は、心不全、呼吸困難

増悪、肺高血圧症、失神、労作性呼吸困難、急性膵炎であった。これらのうち、呼吸困難増悪と失神は試験薬剤との因果関係を否定されなかった。

臨床検査値の異常変動

ベースライン値が基準範囲内であった症例については、シルデナフィル群で発現率が高かったのは、リンパ球減少（プラセボ群 8%, シルデナフィル群 15% [以下同順]）、ヘマトクリット値減少（3%, 6%）、カリウム低下（4%, 5%）、好中球増加（4%, 5%）であった。

ベースライン値が基準範囲外であった症例については、リンパ球減少（プラセボ群 27%, シルデナフィル群 17% [以下同順]）、血小板数減少（8%, 26%）が主なものであった。

臨床検査値の異常変動によって中止した被験者はなかった。

まとめ

エポプロステノールで治療を受けている患者にシルデナフィルを 16 週間併用したときの、因果関係を否定できない有害事象の発現率は 68.7%であり、プラセボ群の 46.6%よりも高かった。これらの発現率は、第Ⅲ相試験でのシルデナフィル 80 mg 群の発現率 66%, プラセボ群の発現率 51%と同程度と考えられた。シルデナフィル群で発現率の高かった因果関係を問わない有害事象は、頭痛（56.7%）、下痢（25.4%）、悪心（25.4%）、浮動性めまい（20.9%）等であった。因果関係を否定できない事象では、頭痛（47.8%）、潮紅（17.2%）、悪心（13.4%）、消化不良（11.9%）の発現率が高かったが、頭痛、潮紅の発現率は、第Ⅲ相試験の 80 mg 群の発現率（それぞれ 42.3%, 15.5%）と比べて若干高かった。

シルデナフィル群の 1 例に死亡が認められたが、治験責任医師により原疾患による死亡と判断され、治験薬との因果関係があるとは判断されなかった。シルデナフィル群の 2 例に因果関係を否定できない重篤な有害事象（いずれも低血圧）が発現した。シルデナフィル群の 6 例が、有害事象により中止に至り、そのうちの 2 例（呼吸困難増悪 1 例、失神 1 例）は治験薬との因果関係を否定されなかった。

以上のことから、因果関係を問わない有害事象として、頭痛、下痢等の発現率がやや高かったものの、投与期間を考慮すれば、全体として、エポプロステノールで治療を受けている PAH 患者にシルデナフィルを併用したときの安全性は、エポプロステノールを併用しない場合の安全性と同様であると考えられた。

2.5.5.4 日本人 PAH 患者にシルデナフィルを投与した時の安全性

国内 6 施設で実施されたシルデナフィルの自主研究のデータは、事後的に収集されたデータではあるものの、日本人 PAH 患者にシルデナフィルを投与した時の安全性および忍容性を評価する上での主要なデータと考えられた。また、海外で実施された臨床試験に含まれるアジア人の部分集団での安全性の結果をまとめ、シルデナフィルの日本人 PAH 患者に対する安全性を評価する上での参考とした。

曝露および被験者特性

自主研究の対象 112 例の内訳は、成人（16 歳以上）88 例、小児（16 歳未満）24 例であった。成人 88 例のうち PAH 患者は 76 例であった。小児の 24 例は全て PAH 患者であった。安全性の評価では、112 例全例を対象とした。投与中止例は、成人の PAH 患者の 26.3%、PAH 以外の肺高血圧症患者の 41.7%、小児の PAH 患者の 16.7%に認められた。

シルデナフィルの投与期間の中央値は、成人の PAH 患者で 795 日、小児の PAH 患者で 674 日であった。シルデナフィルの最終 1 日投与量は、成人の PAH 患者では、50 mg 未満が 36.8%、50 mg 以上 75 mg 未満が 22.4%、75 mg 以上が 40.8%であった。ただし、75 mg 以上の 31 例中 29 例は 75 mg の投与であった。小児の PAH 患者では、66.7%が 50 mg 未満であった。

被験者特性を表 36 に示した。女性の割合は、成人の PAH 患者で 85.5%、PAH 以外の肺高血圧症患者で 58.3%、小児の PAH 患者で 58.3%であった。病因は、成人の PAH 患者で、原発性肺高血圧症 56.6%、膠原病 30.3%、先天性心疾患 9.2%、小児の PAH 患者で、原発性肺高血圧症 83.3%、先天性心疾患 8.3%、門脈圧亢進症 8.3%であった。WHO の機能分類では、成人と小児の PAH 患者ともに、ClassⅢが各々、67.1%、50.0%で最も多く、次に ClassⅡが各々21.1%、33.3%であった。

表 36 被験者特性（自主研究）

被験者特性		成人		小児（PAH）
		PAH	PAH 以外	
全体		76	12	24
性	男	11 (14.5%)	5 (41.7%)	10 (41.7%)
	女	65 (85.5%)	7 (58.3%)	14 (58.3%)
年齢（歳）	平均 [標準偏差]	42.2 [15.9]	55.5 [20.1]	10.5 [3.7]
罹病期間（年）	平均 [標準偏差]	4.13 [6.41]	3.02 [2.02]	3.01 [3.16]
病因	原発性肺高血圧症	43 (56.6%)	0	20 (83.3%)
	膠原病	23 (30.3%)	0	0
	先天性心疾患	7 (9.2%)	0	2 (8.3%)
	門脈圧亢進症	1 (1.3%)	0	2 (8.3%)
	その他の PAH	2 (2.6%)	0	0
	PAH 以外	0	12 (100%)	0
WHO の機能分類	I	1 (1.3%)	0	0
	II	16 (21.1%)	1 (8.3%)	8 (33.3%)
	III	51 (67.1%)	6 (50.0%)	12 (50.0%)
	IV	8 (10.5%)	5 (41.7%)	4 (16.7%)

総括報告書 Table 2.1, Table 2.2 より引用

有害事象の発現率

因果関係を問わない有害事象の発現率は、成人の肺高血圧症患者で 75.0%、小児の PAH 患者で 29.2%であった。また、因果関係を否定できない有害事象の発現率は、成人で 31.8%、小児で 29.2%であった（表 37）。

表 37 有害事象の要約（自主研究）

	成人		小児	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
評価例数	88	88	24	24
有害事象発現例数	66 (75.0%)	28 (31.8%)	7 (29.2%)	7 (29.2%)
重度の有害事象発現例数	7 (8.0%)	1 (1.1%)	0	0
重篤な有害事象発現例数	22 (25.0%)	1 (1.1%)	0	0
有害事象による投与中止	5 (5.7%)	5 (5.7%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)

総括報告書 Table 10.1 より引用

よく見られる有害事象

因果関係を問わない有害事象のうち、成人または小児で 2 例以上に認められた事象を表 38 に示した。成人で認められた因果関係を問わない有害事象で頻度の高かった事象は、頭痛 14.8%、肺高血圧症 12.5%、右室不全 11.4%、心不全 9.1%、下痢 6.8%、不眠症 5.7%、血圧低下 5.7%であった。因果関係を否定できない有害事象では、頭痛 14.8%、血圧低下 5.7%、不眠症 3.4%、下痢 3.4%が主なものであった。小児では、頭痛が 25.0%、また、ほてりが 8.3%に認められ、いずれも因果関係を否定されなかった。

表 38 よく見られた有害事象（成人または小児で 2 例以上に認められた事象）[自主研究]

	成人		小児	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
評価例数	88	88	24	24
貧血	2 (2.3%)			
甲状腺機能亢進症	2 (2.3%)	1 (1.1%)		
高脂血症	2 (2.3%)			
不眠症	5 (5.7%)	3 (3.4%)		
頭痛	13 (14.8%)	13 (14.8%)	6 (25.0%)	6 (25.0%)
心不全	8 (9.1%)			
右室不全	10 (11.4%)			
上室性頻脈	2 (2.3%)			
ほてり	2 (2.3%)	2 (2.3%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)
咳嗽	4 (4.5%)			
呼吸困難	4 (4.5%)			
肺高血圧症	11 (12.5%)			
便秘	2 (2.3%)	1 (1.1%)		
下痢	6 (6.8%)	3 (3.4%)		
肝機能異常	4 (4.5%)			
関節痛	2 (2.3%)	2 (2.3%)		
筋痛	2 (2.3%)	1 (1.1%)		
胸部不快感	2 (2.3%)			
疲労	4 (4.5%)			
異常感	2 (2.3%)	1 (1.1%)		
浮腫	3 (3.4%)			
血圧低下	5 (5.7%)	5 (5.7%)		
血小板数減少	3 (3.4%)			
体重増加	3 (3.4%)			

総括報告書 Table 11.1, Table 11.2 より引用

死亡およびその他の重篤な有害事象

自主研究では、成人の PAH 患者 88 例中 6 例（6.8%）に死亡が認められたが、いずれもシルデナフィルとの因果関係は否定された。死亡の原因は、右室不全 4 例、心不全 1 例、肺の悪性新生物 1 例であった。小児では、死亡例は認められなかった。

成人の PAH 患者 88 例中 22 例（25.0%）に重篤な有害事象が認められた。主な事象は、右室不全 6 件、心不全 5 件、肺高血圧症 5 件、呼吸困難 2 件であった。呼吸不全の 1 件を除いて、シルデナフィルとの因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現によりシルデナフィルの投与量を変更した被験者はなかった。なお、小児では重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象による中止

投与中止に至った有害事象は、頭痛 3 件、眼痛、記憶障害、感覚鈍麻および下痢各 1 件であった。減量に至った有害事象では、頭痛が最も多く 9 件、他は、ほてり 4 件、血圧低下、眼痛および羞明各 1 件であった。

臨床検査値の異常変動

ベースライン値が基準範囲内であった症例で発現率が高かったのは、プロトロンビン時間延長およびプロトロンビン時間短縮であった。また、ベースライン値が基準範囲外であった症例では、主なものは、プロトロンビン時間短縮、BUN 上昇、リンパ球減少およびヘモグロビン量減少であった。

まとめ

国内で実施されたシルデナフィルの自主研究で得られた、成人の肺高血圧症患者 88 例ならびに小児の PAH 患者 24 例の安全性データを用いて、日本人 PAH 患者に対するシルデナフィルの安全性を評価した。

因果関係を問わない有害事象の発現率は、成人の肺高血圧症患者で 75.0%、小児の PAH 患者で 29.2%であった。また、因果関係を否定できない有害事象の発現率は、成人で 31.8%、小児で 29.2%であった。頻度の高かった因果関係を問わない有害事象は、頭痛 14.8%、肺高血圧症 12.5%、右室不全 11.4%、心不全 9.1%、下痢 6.8%、不眠症 5.7%、血圧低下 5.7%であった。因果関係を否定できない有害事象では、頭痛 14.8%、血圧低下 5.7%、不眠症 3.4%、下痢 3.4%が主なものであった。小児では、頭痛 25.0%、ほてり 8.3%であり、いずれも因果関係を否定されなかった。

成人の PAH 患者 88 例中 6 例（6.8%）に死亡が認められたが、いずれもシルデナフィルとの因果関係は否定された。死亡の原因は、右室不全 4 例、心不全 1 例、肺の悪性新生物 1 例であった。小児では、死亡例は認められなかった。成人の PAH 患者 22 例（25.0%）に重篤な有害事象が認められた。主な事象は、右室不全 6 件、心不全 5 件、肺高血圧症 5 件、呼吸困難 2 件であった。呼吸不全の 1 件を除いて、シルデナフィルとの因果関係は否定された。

自主研究の日本人 PAH 患者では、シルデナフィルが平均で 2 年程度投与されており、発現した主な有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象のほとんどは、海外の長期継続試験

(A1481142) で認められたものであった。また、有害事象の発現率から、シルデナフィルを日本人 PAH 患者に投与した時の安全性および忍容性が、海外での成績に比べて劣ることはないと考えられた。

海外で実施された試験のアジア人での安全性の結果

海外で実施された第Ⅲ相試験 (A1481140) のシルデナフィル投与群には 17 例 (20 mg 群 6 例, 40 mg 群 2 例, 80 mg 群 9 例) のアジア人が含まれていた。有害事象の発現率は全体での結果と大きく異なることはなく、また、重度の有害事象が 1 例、重篤な有害事象が 5 例で認められたが、いずれも因果関係を否定された。また、エポプロステノールとの併用投与の試験 (A1481141) のシルデナフィル群には 5 例のアジア人が含まれていた。重度の有害事象が 2 例で認められたが、1 例については因果関係を否定された。また、重篤な有害事象は認められなかった。長期継続試験 (A1481142) のアジア人 19 例での有害事象の発現率についても、全体での結果と大きく異なることはなかった。

アジア人で認められた主な有害事象は、頭痛、上気道感染、浮動性めまい等、試験全体で認められた有害事象と同様であった。

2.5.5.5 症候群別の有害事象

PAH 患者を対象とした臨床試験で比較的発現頻度の高かった頭痛、潮紅については、シルデナフィルの血管拡張作用によって発現することが知られており、MED 患者を対象とした臨床試験においても認められていた。ここでは、PAH 患者にシルデナフィルを投与したときに発現する有害事象として、眼に関する事象、鼻出血、低血圧についてまとめた。

眼に関する有害事象

第Ⅲ相試験 (A1481140)、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の試験 (A1481141) の各々で認められた、因果関係を問わない眼に関する有害事象で主なものを表 39 に示した。

表 39 眼に関する有害事象

試験	眼に関する有害事象
A1481140 試験	霧視 4.3% (9 例), 視覚障害 3.9% (8 例), 色視症 2.4% (5 例)
A1481142 試験	霧視 12.7% (33 例), 結膜充血 9.7% (25 例), 網膜出血 7.3% (19 例), 上強膜充血 6.2% (16 例)
A1481141 試験	霧視 4.5% (6 例), 羞明 2.2% (3 例), 色視症 2.2% (3 例), 眼充血 2.2% (3 例)

US-CTD 2.7.4 Table 36, 37, 総括報告書 A1481142 試験 Tables 6.1.3, 6.2.3, および A1481141 試験 9.2.1.1 項より引用

いずれの試験においても霧視の発現率が最も高く、それ以外では視覚障害、眼の充血 (結膜充血, 上強膜充血, 眼充血), 色視症, 網膜出血, 羞明が主なものであった。また、第Ⅲ相試験では、視覚障害, 色視症, 眼痛, 羞明, 青視症および視覚の明るさの各事象は、シルデナフィルの用量に伴い発現率が高まる傾向が見られた。

国内で実施された自主研究では、眼に関する有害事象として、成人では、結膜炎、眼痛、緑内障、羞明、結膜障害が各 1 件ずつ認められた。

シルデナフィルは PDE5 阻害薬であることから、網膜に存在する PDE（主に PDE6）に対する阻害作用により、眼に対して影響を及ぼすことが知られている。すなわち、一過性青視等の視覚異常や視覚の明るさの増強は、cGMP 特異的 PDE6 に対してシルデナフィルが作用することによって発現すると考えられている。

シルデナフィルを投与した時の眼に関する安全性については、MED に対する適応症を取得するために実施された臨床試験および非臨床試験で広範囲に検討され、シルデナフィルが視覚系に長期的な影響を及ぼさないことが示されている^{参考文献32,33)}。また、PAH 患者を対象とした A1481140 および A1481142 試験では、本剤の網膜に対する長期の安全性についても評価され、シルデナフィルの長期投与は、視力、視野、コントラスト感度のいずれに対しても影響を及ぼさず、また、眼圧変化も認められなかった。

これまでにシルデナフィルは 2700 万人を超える MED 患者に頓用で処方され、視覚に関する各種の有害事象が症例報告として集積されている。その結果では、網膜およびその他の眼の構造に対してシルデナフィルが長期的に影響を及ぼすことを示唆するような一貫した知見は得られていない。また、国内で実施された市販後調査においても、臨床上特に問題となるような眼に対する影響は認められていない。

一方で、PAH 患者では、顕在化することは少ないが、付随する右心不全に関連して発現する眼に関する症状・徴候がある。眼所見は前眼部および後眼部のいずれにも認められ、主に静脈還流圧上昇と静脈うっ滞を合併することにより、静脈うっ滞の徴候（例：結膜充血）、網膜うっ血の徴候（例：漿液性網膜剥離）、眼出血などが発現する。また、結合組織疾患を伴う患者でみられる炎症に起因する眼の症状^{参考文献34, 35, 36, 37)}が発現する可能性がある。さらに、抗凝固薬の投与により、眼出血のリスクが高まる可能性も考えられ、PAH 患者は PAH という病態により潜在的に視機能障害を発現するリスクを持っていると考えられる。

結論として、PAH を対象としたシルデナフィルの第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の、眼に関する有害事象の発現率は低く、主なものは、霧視、視覚障害、眼の充血、色視症、網膜出血、羞明等であり、シルデナフィルに既知の眼の症状であった。重篤な眼に関する有害事象としては、長期継続試験で認められた後囊下白内障 1 例のみが、因果関係を否定できない事象であった。また、シルデナフィルを長期投与したときの、視力、視野、コントラスト感度、眼圧に影響を与える所見は認められなかった。

これらのことより、シルデナフィルの長期投与は、本剤の PDE6 を介して生じる一過性の作用以上に眼に対する影響を及ぼさないことが示唆された。

鼻出血

第Ⅲ相試験（A1481140）、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

の試験 (A1481141) の各々で認められた、因果関係を問わない鼻出血の発現率を表 40 に示した。

表 40 鼻出血の発現率

試験	鼻出血の発現率
A1481140 試験	プラセボ群 1.4% (1 例), シルデナフィル 20 mg 群 8.7% (6 例), 40 mg 群 7.5% (5 例), 80 mg 群 4.2% (3 例)
A1481142 試験	シルデナフィル群 11.6% (30 例)
A1481141 試験	プラセボ群 5.3% (7 例), シルデナフィル群 9.0% (12 例)

US-CTD 2.7.4 Table 38, 41, 総括報告書 A1481141 試験 Table 6.1.3 より引用

第Ⅲ相試験およびエポプロステノールとの併用投与の試験での鼻出血の発現率は、プラセボ群に比べシルデナフィル群で高かった。第Ⅲ相試験のシルデナフィル群における鼻出血の発現率は、経口ビタミン K 拮抗薬併用例 (8.8%) の方が非併用例 (1.7%) よりも高く、また、結合組織疾患を伴う PAH 患者 (12.9%) の方が原発性肺高血圧症患者 (3.0%) よりも高かった。また、エポプロステノールとの併用投与の試験では、鼻出血が認められたシルデナフィル群の 12 例中 9 例では、ワルファリンを併用していた。

重篤な鼻出血の有害事象は、第Ⅲ相試験の 1 例と長期継続試験の 1 例 (2 件) で認められたが、いずれも治療薬との因果関係は否定された。

国内で実施された自主研究では、鼻出血は認められなかった。

鼻出血は通常、鼻中隔が出血点となり、拡張した鼻中隔血管を覆う比較的薄い鼻粘膜が乾燥して痂皮を形成し脱落したときに発生する。一般に鼻出血には、外部環境、局所因子 (炎症、腫瘍等)、全身因子 (高血圧、血小板凝集異常等) および薬剤 (抗凝固剤、NSAID 等) などさまざまな原因因子が関与していることが知られている 参考文献38)。

PAH 患者集団における鼻出血のリスクファクターとして、経鼻的酸素療法 (鼻粘膜の乾燥および局所刺激感のため) および鼻出血の既往が考えられる。

また、肺高血圧症患者では、肺動脈血栓症や凝固亢進を合併することがあり、そのためワルファリン等の抗凝固薬を併用していることが多い 参考文献39)。抗凝固療法にともなって発現する事象としてよく見られるものが出血であり、鼻出血を含む出血のリスクは抗凝固療法の程度に依存する。

一方で、出血のリスクファクターである血小板機能異常は、結合組織疾患を伴う PAH 患者の基礎疾患である、自己免疫疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、強皮症) で認められる 参考文献40)。加えて、結合組織疾患を伴う PAH 患者は、免疫異常や炎症に対する治療のため、ステロイド薬が投与されている場合が多い 参考文献41)。ステロイド薬は、糖コルチコイド作用による蛋白異化により、血管壁の結合組織を減少・脆弱化させ、出血を引き起こすことが知られている 参考文献42)。

静脈うっ滞は鼻出血の要因であると考えられており 参考文献43)、鼻甲介の組織が PDE5 を豊富に含むこと 参考文献44)、鼻の粘膜血管拡張、分泌および粘液線毛クリアランスに NO が関与していること 参考文献45) を考慮すると、PDE5 阻害薬は、微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させる可能性がある。

上記の PAH 患者におけるリスクファクターと、PDE5 阻害薬が鼻甲介の血流量を増加させる可

能性を考慮すると、PAH 患者にシルデナフィルを長期間継続して投与した場合、特に抗凝固薬を併用している患者では、シルデナフィルが鼻出血のリスクを上昇させる可能性は否定できない。しかしながら、海外での PAH 患者を対象とした試験において、鼻出血により試験を中止した被験者は認められていない。また、発現した鼻出血は、概して軽度～中等度で、その大部分は処置することなく回復し、一過性であることから、許容可能なものであると考えられる。一部処置が行われた例もあったが、鼻圧迫や抗凝固薬の中止などの処置により回復しており、比較的容易に対処可能であることから、鼻出血のリスクは管理可能であると考えられた。

低血圧

第Ⅲ相試験（A1481140）、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の試験（A1481141）の各々で認められた、因果関係を問わない低血圧の発現率を表 41 に示した。

表 41 低血圧の発現率

試験	低血圧の発現率
A1481140 試験	プラセボ群 5.7% (4 例), シルデナフィル 20 mg 群 4.3% (3 例), 40 mg 群 3.0% (2 例), 80 mg 群 2.8% (2 例)
A1481142 試験	シルデナフィル群 8.1% (21 例)
A1481141 試験	プラセボ群 6.1% (8 例), シルデナフィル群 9.0% (12 例)

総括報告書 A1481140 試験 Table 6.1.3.2, A1481142 試験 Table 6.1.3.2, A1481141 試験 Table 6.1.3 より引用

第Ⅲ相試験（A1481140）の結果から、シルデナフィル投与例の低血圧の発現率はプラセボ投与例と同程度と考えられ、また、長期投与の結果では、長期投与によって低血圧の発現率が高まることはなかった。エポプロステノールとの併用投与の試験の結果では、シルデナフィル群の発現率はプラセボ群の発現率を 3% 程度上回っただけであった。

因果関係を否定できない重篤な低血圧は、第Ⅲ相試験の 40 mg 群で 1 例、長期継続試験で 3 例、エポプロステノールとの併用投与の試験で 2 例認められた。これらのなかには、ベースライン時に体液減少を示唆するクレアチニンおよび尿素の増加を示した被験者、初回投与前に安静時低血圧が認められた被験者が含まれていた。因果関係を否定できない重篤な低血圧の認められたこれら 6 例のうち 5 例は、投与中止、減量または一時的な投与中断に至った。

PAH 患者を対象とした臨床試験では、プラセボ群と比べて血圧値がわずかに低下する傾向が認められたが、臨床的に意味のある低下とは考えられなかった。

国内で実施された自主研究では、成人で、因果関係を否定できない血圧低下が 5 例（軽度 4 例、中等度 1 例）に認められた。

以上のことから、シルデナフィルが PAH 患者の血圧に与える影響は僅かであると考えられたが、特定の基礎疾患を持つ患者では血管拡張作用により副作用が発現する可能性があることから、慎重に投与する必要がある。例えば、安静時低血圧、体液減少、重度の左室流出路閉塞または自律神経機能異常の患者がこれに該当する。また、低血圧（血圧が 90/50 mm Hg 未満）の患者でのシルデナフィルの安全性は検討されていない。

2.5.5.6 薬物相互作用

臨床薬理試験で得られた結果

外国人を対象として実施された薬物相互作用試験において、以下の結果が得られている。

- ・ ニトログリセリンあるいは硝酸イソソルビドに、シルデナフィルを併用投与した場合には、降圧作用が増強されることが示された。
- ・ 強力な CYP3A4 阻害薬であるリトナビルと併用した時に、シルデナフィルの C_{max} および AUC は、それぞれ、3.9 倍、10.5 倍となり、また、高い血漿中濃度が投与後 24 時間においても認められた。したがって、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漿中濃度の顕著な上昇が予測される。
- ・ CYP3A4 阻害薬である、エリスロマイシン、サキナビル、シメチジンとの相互作用の試験の結果、血漿中シルデナフィルの C_{max} および AUC の値は、エリスロマイシンとの併用により、それぞれ 2.6 倍、2.8 倍、サキナビルとの併用により、それぞれ 2.4 倍、3.1 倍、シメチジンとの併用により、それぞれ 1.54 倍、1.56 倍になった。
- ・ シルデナフィル (25, 50 および 100 mg) とドキサゾシンの併用により、仰臥位の収縮期／拡張期血圧に一層の低下が認められた。シルデナフィル 100 mg とドキサゾシンを併用投与した被験者で重篤な有害事象（体位性低血圧）が認められた。また、1 例が因果関係を否定できない低血圧により中止した。
- ・ CYP3A4 および CYP2C9 の誘導剤であるボセンタンとの併用により、シルデナフィルの C_{max} および AUC は、それぞれ 55% および 63% 低下した。一方で、シルデナフィルとの併用により、ボセンタンの C_{max} および AUC は、それぞれ 42% および 50% 増加した。重篤および重度の有害事象は認められず、有害事象の多くは軽度かつ因果関係を否定できない事象であった。因果関係を否定できない有害事象により、3 例（胃痙攣 1 例、腰痛 1 例および顔面皮疹 1 例）が治験を中止し、1 例（全身脱力感）が治験薬投与を一時的に中断した。これら以外に、因果関係を否定できない臨床検査値異常のため、1 例が治験を中止した。

PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験での併用薬別の有害事象

因果関係を問わない有害事象を併用薬（CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤、ジゴキシン、免疫抑制剤、クロロキン）の有無別に検討した（2.7.4.2.1.1.3 項）。

CYP3A4 誘導剤の併用例と非併用例で、有害事象の発現率は同程度であった。シルデナフィル群で CYP3A4 誘導剤を少なくとも 1 種類併用した患者における重度の事象の発現率 (28.8%) は、プラセボ群で併用した患者での発現率 (12.5%) と比較して高く、またシルデナフィル群で併用しなかった患者での発現率 (12.2%) と比較しても高かった。しかし、重度の事象の発現はいずれも 1 例のみであった。

その他、CYP3A4 阻害剤、ジゴキシン、免疫抑制剤およびクロロキンの併用の有無では、有害事象の発現率に差は認められなかった。

重篤な有害事象を併用薬（免疫抑制剤、クロロキン、CYP3A4 阻害薬、CYP3A4 誘導薬、ジゴ

キシンの有無別に検討した（2.7.4.2.1.3.1 項）。

これら併用薬の有無別では、プラセボ群、シルデナフィル群問わず、全体的に併用例の方が非併用例よりも重篤な有害事象の発現率は高かった。CYP3A4 誘導剤併用例では、シルデナフィル群（27.1%）の発現率はプラセボ群（18.8%）に比べて高かった。

2.5.5.7 安全性のまとめ

PAH を対象として海外で実施された第Ⅲ相試験（A1481140）とその長期継続試験（A1481142）、エポプロステノールとの併用投与の試験（A1481141）、ならびに国内で実施された自主研究で得られた安全性の成績を用いて、シルデナフィルを PAH 患者に投与した時の安全性を評価し、以下の結論を得た。

- ・ シルデナフィルを 20 mg TID～80 mg TID で 12 週間投与した時の有害事象の発現率は約 90% であり、プラセボ群と同程度であった。有害事象の多くは軽度から中等度であり、忍容性は概ね良好であった。頭痛、潮紅等、シルデナフィルの血管拡張作用によって発現することが知られている事象が多かった。
- ・ 死亡例は、シルデナフィル投与例全体で 27 例（A1481140 試験 3 例、A1481142 試験 23 例、A1481141 試験 1 例）認められたが、死因の多くは原疾患の PAH の増悪によるものと判断され、シルデナフィルとの因果関係があると判断されたものはなかった。また、シルデナフィル群での死亡率はプラセボ群と同程度か低いと考えられた。
- ・ 重篤な有害事象の発現率は、A1481140 試験でプラセボ群 15.7%、シルデナフィル群 14.0%、A1481141 試験でプラセボ群 28.2%、シルデナフィル群 21.6%であった。重篤な有害事象の多くは PAH の増悪によるものであり、シルデナフィルとの因果関係が否定されなかった 9 例（A1481140 試験 2 例、A1481142 試験 5 例、A1481141 試験 2 例）の事象は、左室機能不全 1 例、体位性低血圧 1 例、低血圧 5 例、アレルギー反応 1 例、後囊下白内障 1 例であった。
- ・ 眼に関する有害事象の発現率は低く、主なものは、霧視、視覚障害、眼の充血、色視症、網膜出血、羞明等であり、シルデナフィルに既知の眼の症状であった。重篤な眼に関する有害事象では、長期継続試験で認められた後囊下白内障 1 例のみが、因果関係を否定できない事象であった。
- ・ A1481140 試験のシルデナフィル群における鼻出血の発現率は、経口ビタミン K 拮抗薬併用例、また、結合組織疾患を伴う PAH 患者で高かった。重篤な鼻出血が 2 例に 3 件認められたが、いずれもシルデナフィルとの因果関係は否定された。また、鼻出血による中止例は認められなかった。
- ・ 因果関係を否定できない重篤な低血圧が 6 例に認められ、それらの被験者には、ベースライン時に体液減少を示唆するクレアチニンおよび尿素の増加を示した被験者、初回投与前に安静時低血圧が認められた被験者が含まれていた。また、6 例のうち 5 例は、投与中止、減量または一時的な投与中断に至った。
- ・ 国内で実施されたシルデナフィルの自主研究で認められた主な有害事象のほとんどは、海外の長期継続試験で認められたものであった。また、有害事象の発現率からは、シルデナ

フィルを日本人 PAH 患者に投与した時の安全性および忍容性が、海外での成績に比べて劣ることはないと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、肺動脈圧が異常に高い状態（安静臥位での平均肺動脈圧が 25 mmHg を超えるなど）を示し、また、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽などの自覚症状が認められる。これらの症状は軽症の PAH では顕在化しにくいものの、明らかな症状が出現した時には既に重度の病態へと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重篤な疾患である（参考文献 8）。

肺高血圧症の診断基準、臨床分類、機能分類は、WHO により提唱されたものが広く使われており、本邦（2006 年合同研究班^{注1)} ガイドライン（参考文献 7）および 2005 年呼吸器学会ガイドライン（参考文献 25））、米国〔2004 年米国胸部疾患専門医学会（ACCP）ガイドライン（参考文献 46）〕および欧州〔2004 年欧州心臓病学会（ESC）ガイドライン（参考文献 6）〕の肺高血圧症ガイドラインに反映されている。

また、PAH の治療法に関しても、上述の欧米のガイドラインと本邦のガイドラインの基本的な治療方針／手順に違いはなく、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る。

現在世界的に行われている PAH に対する治療は、本疾患の発症と進行に関与していると考えられる 3 つの経路^{注2)} を主な標的としており、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）阻害薬の 3 つに分類される薬剤が存在する（参考文献 8）。しかしながら、本邦においては、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、エンドセリン受容体拮抗薬のボセンタンの 2 系統 3 薬剤に限られており、PDE5 阻害薬の登場が待ち望まれている。加えて、これらの既存薬は、投与上の制約、安全性および忍容性の面から、未だに医療現場のニーズを十分に満たしているとはいえず、有効で安全かつ簡便に使用できる新しい治療薬が求められている。

以上のような状況を踏まえて、PAH 治療を目的としてシルデナフィルを投与することのベネフィットとリスクを以下にまとめた。

2.5.6.1 シルデナフィルのベネフィット

1) PAH に対する新しい治療となる

シルデナフィルは、cGMP 分解酵素である PDE5 に対する選択的阻害薬である。シルデナフィルが PDE5 の活性を阻害することにより、血管拡張作用をもつ cGMP の分解を抑制し、その結果、血管平滑筋が弛緩する。肺の血管系には PDE5 が多く存在し、また肺血管緊張には cGMP が関与していることから、本剤は PDE5 を阻害することにより PAH を改善すると考えられる。

現在本邦には、作用機序の観点からプロスタサイクリン製剤とエンドセリン受容体拮抗薬の 2 つのタイプの PAH 治療薬がある。PDE5 阻害薬である本剤は、これらの薬剤とは異なる作用機序で肺血管を拡張させることから、PAH 治療における新しい治療となり得る。

シルデナフィルを日本の医療現場に提供することは、新たな治療の選択肢を増やすだけでなく、

注1) 合同研究班参加学会：日本循環器学会、日本呼吸器学会、日本心臓病学会、日本脈管学会、日本小児循環器学会、日本胸部外科学会、日本リウマチ学会、日本静脈学会

注2) プロスタサイクリンを介した cAMP 経路、エンドセリン-1 を介した血管収縮経路、および一酸化窒素(NO)を介した NO/cGCP 経路

いくつかの異なる経路に作用する治療の検討を可能とし、既存の治療薬不適応例への適応、忍容性の点で既存薬による治療が十分施せなかった患者への適応、新たな組み合わせによる併用療法の提供など、治療の幅を広げることになる。特に PAH のような予後が不良な疾患では、適切な治療を選択する上で有益であると考えられる。

2) 運動耐容能を向上させる

シルデナフィル群 (20 mg, 40 mg または 80 mg TID) は、プラセボ群と比較して投与 12 週後の 6 分間歩行距離を平均 45.3 m～49.7 m 延長させ、統計的に有意 ($p<0.0001$) な運動能力の改善を示した (A1481140 試験)。投与開始 4 週後には、プラセボ群と比較して既に明らかな歩行距離の延長が認められた。また、部分集団 (ベースライン時の歩行距離/平均肺動脈圧/肺血管抵抗係数, PAH の病因, WHO 機能分類, 年齢, 性別など) において、6 分間歩行距離の改善が一貫して認められた。

以上のことから、シルデナフィルの投与は、PAH 患者の運動耐容能を向上させることが示された (2.5.4.2 項参照)。

なお、日本人肺高血圧症患者を対象とした自主研究データのメタ・アナリシス (以下、国内での自主研究) の結果でも、日本人 PAH 患者においても、シルデナフィルは、投与 12 週後の 6 分間歩行距離を 44 m (中央値) 延長させ、運動耐容能を向上させていることが認められた。

3) 臨床症状を改善させる

疾患の重症度の指標として広く使用されている肺高血圧症の症状に基づく WHO 機能分類において、シルデナフィル群 (20 mg, 40 mg または 80 mg TID) は 28～42% の患者で投与 12 週後の機能分類を改善した (A1481140 試験)。すなわち、PAH 重症度の程度に依らず、PAH に起因する症状 (呼吸困難、疲労感、胸痛など) を改善することが示された (2.5.4.2 項参照)。

シルデナフィルが PAH 患者の血行動態を改善することで、十分な酸素を供給できるようになり、その結果、呼吸困難、疲労、胸痛、立ちくらみ等の身体活動を制限する症状が改善すると考えられる。

なお、国内での自主研究では、35.5% の日本人 PAH 患者において WHO 機能分類の改善 (12 週投与) が認められ、臨床症状の改善が認められた。

4) 血行動態 (平均肺動脈圧, 肺血管抵抗, 右房圧, 心拍出量など) を改善させる

PAH は、原因は様々であるが肺動脈圧が上昇し、また肺血管抵抗の上昇も同時に認められる。その結果、右心室には負荷がかかり、右房圧の上昇も認められる。

このような一連の臨床病態において、シルデナフィルの投与は PAH 患者の肺血行動態に以下のような効果をもたらすことが A1481140 並びに A1481141 試験より明らかとなった。

- ・ 肺動脈圧と右房圧が低下するが、肺毛細血管楔入圧は変化しない。
- ・ 肺血管抵抗と肺血管抵抗係数が低下する。
- ・ 心拍出量が増加するが、心拍数の増加を伴わない。
- ・ 全身血圧へはほとんど影響を与えない。

すなわち、シルデナフィルは、心拍数や全身血圧に大きな影響を与えることなく、肺循環の血圧の低下、肺血管抵抗の低下および心拍出量の増加を促し、血行動態を改善する（2.5.4.5 項参照）。

特に、右房圧が低下することから、右心不全を伴っている PAH 患者への効果が期待される。

なお、国内での自主研究から、日本人 PAH 患者においても、上述のような肺血行動態の改善が認められた。

5) 長期投与により効果が維持される

海外第Ⅲ相試験（A1481140）の長期継続試験（A1481142）の結果により、シルデナフィルを PAH 患者に長期投与した時に、本剤の効果が減弱せず維持されることが示された（2.5.4.3 項参照）。

6 分間歩行距離では、12 週投与時点で認められたシルデナフィルによる歩行距離延長の効果が、投与 36 ヶ月後*（平均 48.9 m の延長**）においても維持されることが確認された。また、その後のフォローアップ（48 ヶ月後）においても、効果が減弱する傾向はなく、4 年間の観察期間を通して全評価時点で一貫した効果が認められた。

WHO 機能分類においても同様であり、シルデナフィル投与 4 年後においても、投与 12 週後に認められた改善が維持されることが認められた。

なお、国内での自主研究の結果から、日本人 PAH 患者においても、シルデナフィル長期投与（52 週）による効果の維持が認められた。

*: A1481140 試験のベースラインから起算

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

6) 上乗せ効果が期待できる（エポプロステノールとの併用）

エポプロステノールを投与している PAH 患者に対してシルデナフィルを併用投与することによる効果を検討したところ（A1481141 試験）、シルデナフィル群では、投与 16 週の 6 分間歩行距離および平均肺動脈圧がプラセボ群と比較して統計的に有意（ $p=0.0009$ および $p=0.00003$ ）に改善した。また、WHO 機能分類においても、シルデナフィル群はエポプロステノール単独投与群に比べ改善例が多く、悪化例は少なかった。

以上のことから、作用機序の異なるエポプロステノールを投与している PAH 患者にシルデナフィルを追加投与することにより、PAH 患者の運動耐容能等の臨床症状がさらに改善することが明らかとなった。（2.5.4.4 項参照）。

7) 臨床状態の悪化までの期間を延長する

エポプロステノールを投与している PAH 患者にシルデナフィルを追加投与した際（A1481141 試験）の臨床状態悪化までの期間は、エポプロステノール単独投与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。第 112 日までに臨床状態が悪化した患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、シルデナフィル群 6.2%、プラセボ群 18.7%であり、シルデナフィルが臨床状態の悪化までの期間を延長していることが確認された（2.5.4.4 項参照）。また、A1481140 試験において、投与 12 週時点で臨床症状の悪化が認められ入院した症例は、プラセボ群（10%）に比べ、シルデナフィ

ル各用量群（3%）で少なかった（2.5.4.2 項参照）。

A1481140 試験でプラセボ群に無作為割付され A1481142 試験でシルデナフィル投与を受けた原発性肺高血圧症患者では、1, 2 および 3 年後の推定生存率（原発性肺高血圧症患者の NIH prognostic index に基づく）^{参考文献 47, 48)} はそれぞれ 69%, 58% および 48% であったのに対して、生存率は 94%, 91% および 77% であった。一方、A1481140 試験でシルデナフィル（20 mg, 40 mg, 80 mg TID）を投与された被験者の 3 年後の推定生存率は 50%～52% であったのに対して、生存率は 80%～90% であった。このことから、シルデナフィルの投与を受けた原発性肺高血圧症患者の生存率は、未治療の場合の推定生存率を上回ることが確認され、シルデナフィルの投与は予後を改善することが示された（2.5.4.3 項参照）。

以上の結果から、進行性の疾患である PAH の患者では、自然経過として経時的に臨床状態が悪化することが予想されるのに対して、シルデナフィルの投与は PAH 患者の臨床状態の悪化を防ぎ、結果的に、臨床状態の悪化までの期間を延長および予後を改善させることができると考えられた。

2.5.6.2 他の PAH 治療薬と比較したシルデナフィルのベネフィット

1) 軽度から重度の PAH に対して有効である

既存の PAH 治療薬であるエポプロステノール（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こと^{参考文献 18)}）およびボセンタン（WHO 機能分類 Class III および IV に限る^{参考文献 20)}）は、その適応が比較的重度の PAH に限られている。また、ベラプロストは、重症度の高い患者等において効果が得られにくい場合がある^{参考文献 21)}とされていることから、比較的軽度の患者を対象にした投与が検討されることが多い^{参考文献 23)}。

一方、シルデナフィルの海外で実施された第Ⅲ相試験（A1481140）では、あらゆる重症度（WHO 機能分類 Class I～IV）の PAH 患者が組み入れられ、本剤の投与により臨床効果の指標である 6 分間歩行距離、WHO 機能分類および肺血行動態が改善した（2.7.3.3.2.2 項参照）。また、シルデナフィルは、WHO 機能分類 Class II（比較的軽度）および Class III～IV（比較的重度）のいずれの部分集団でも 6 分間歩行距離を延長させ、重症度によらず有効性が示された（2.7.3.3.3.1 項参照）。A1481140 試験では Class I の被験者はプラセボ群に割り付けられた 1 例のみであったが、この症例は長期継続試験（A1481142）では、実薬（シルデナフィル）の投与を受け、48 ヶ月にわたり WHO 機能分類を悪化させることなく症状を安定させることができた。つまり、PAH が進行性の疾患であることを考慮すると、早期の Class I の患者においても、本剤投与により疾患の進行を遅らせることができたものと考えられ、本剤は幅広い患者層に使用できる薬剤と考えられる。

以上のことから、本剤投与により病態の進行した重症度の高い患者のみならず、早期からの PAH の治療が可能となり、患者の臨床症状を改善することで病態の進行を抑制することが期待される。また、長期投与（A1481142 試験）においても、本剤の効果が減弱せず維持されることが示されている（2.5.4.3 項参照）ことから、結果的に PAH に対する治療の最終的な手段である肺／心肺移植までの期間を延長させ、PAH 患者の予後を著しく改善すると考えられる。

2) 重篤な副作用が少ない

ボセンタンでは、重篤な肝機能障害、貧血（ヘモグロビン減少症）、血小板減少など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)}。特に肝機能障害に関しては、毎月の臨床検査モニタリングの必要性および肝機能検査値の異常が認められた場合の中止を含めたボセンタンの減量に関する規定が示されている。また、ボセンタンは催奇形性の可能性があり、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ため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^{参考文献 20)}。

エポプロステノール持続静注法には、永続的なカテーテル留置に関連した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)}。また、重大な副作用として過度の血圧低下、低血圧性ショック、徐脈、意識喪失・意識障害および肺水腫が報告されており、これらは多くの場合、薬剤の不適切な投与によって惹き起こされることから^{参考文献 19)}、用法・用量／使用上の注意を厳守することおよび患者の状態を十分観察しながら投与することとされている^{参考文献 18)}。

一方、シルデナフィルは、海外の臨床試験の結果からシルデナフィル 80 mg 1 日 3 回投与までの安全性が確認された。また、同用量・用法における長期投与時の安全性も確認され、PAH 治療における本剤の忍容性は概ね良好であることが示された。シルデナフィルにおいて懸念された副作用（鼻出血、低血圧および眼への影響）については概ね許容範囲内の事象であり、医師や患者に注意喚起することで管理可能と考えられた（2.5.6.3 項参照）。よって、本剤においては、重篤な肝機能障害や低血圧性ショックなどの副作用はボセンタンやエポプロステノールと比べ起こり難く、全ての PAH 患者へ、より簡易に、より安全に投与することができると考えられる。

3) 簡便に使用できる錠剤である

プロスタサイクリン持続静注法（エポプロステノール）には永続的なカテーテル留置が必要である。また、投与方法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激な薬剤の中断の結果、急性増悪を生じる可能性があり^{参考文献 19)}、安全性の観点からも患者への負担が大きい。

一方、シルデナフィルは錠剤であり、服薬が簡便であることから、患者への負担が少ない。

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。

2.5.6.3 シルデナフィルのリスク

1) 全般的な安全性

一般的に、PAH はさまざまな状況、病態で合併し^{参考文献 28)}、また進行性であることから、病態の進展に伴い有害事象が多く認められるようになる。

PAH を対象とする海外第Ⅲ相試験 (A1481140 試験) において、因果関係を問わない有害事象の発現率は、シルデナフィル群 (88~91%) とプラセボ群 (91%) でほぼ同程度であり、また、因果関係を否定できない有害事象の発現率はシルデナフィル群で 55~66%、プラセボ群 51%であった (2.5.5.1 項参照)。シルデナフィルに関連した有害事象としては、頭痛、潮紅および消化不良など、PDE5 阻害薬の投与で予測される事象が主に認められた。また、性別、年齢別、PAH の病因別および肝機能異常を合併する患者集団など、特別な集団における安全性の検討 (A1481140 試験) において、特筆すべき知見は認められなかった (2.7.4.5.1 および 2.7.4.2.1.1.3 項参照)。

シルデナフィル 80 mg TID (20 および 40 mg TID が投与された患者を若干含む) を長期間 (投与期間の中央値で 1171 日) 投与したとき (A1481142 試験) の因果関係を問わない有害事象の発現率は 99%、因果関係を否定できない有害事象の発現率は 69%であり、A1481140 試験の 80 mg TID 12 週投与時の発現率と同程度であった (2.5.5.2 項参照)。発現した有害事象はシルデナフィルの既知の副作用と一貫しており、治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象は、頭痛、消化不良、下痢および霧視であった。

海外の臨床試験の結果から、シルデナフィル 80 mg 1 日 3 回投与までの安全性が確認され、忍容性は概ね良好であることが示された。PAH に対するシルデナフィルの推奨用量・用法は 20 mg 1 日 3 回投与であることから、安全性が十分確認された範囲内の用量となり、安全に使用することが可能と考えられる。

日本人肺高血圧症患者を対象とした国内での自主研究において、因果関係を問わない有害事象の発現率は、16 歳以上の肺高血圧症患者で 75.0%であり、また、因果関係を否定できない有害事象の発現率は 31.8%であった。シルデナフィルに関連した有害事象として、頭痛、血圧低下、不眠症、下痢などが報告されたが、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、安全性および忍容性が海外での成績に比べて劣ることはないと考えられた (2.5.5.4 項参照)。

なお、シルデナフィルは、本邦において既に 114 万人 (2004 年 4 月時点における推定) 以上の男性勃起不全 (MED) 患者に対して投与 (投与量 25 mg~50 mg/日) されている。1999 年 3 月の販売開始以降、国内において心筋梗塞の報告症例が集積したことから 1999 年 8 月に添付文書の警告欄に「心筋梗塞」を追記した。また、販売開始以降 2007 年 9 月に至るまでの間、市販後における使用成績調査、特別調査の結果および国内の自発報告の集積状況において、効能・効果、用法・用量の変更はなかった。

2) 眼に対する影響

PAH 患者は、PAH という病態により潜在的に視機能障害を発現するリスクを持っていると考えられ、PAH に合併する右心不全と関連した眼の症状^{参考文献 49)}や、結合組織疾患を伴う患者でみられる

炎症に起因する眼の症状^{参考文献 34, 35, 36, 37}が発現する可能性がある。また、抗凝固薬の投与により、眼出血のリスクが高まる可能性も考えられた。

一方、シルデナフィルは cGMP に特異的な PDE6 に対しても弱い (PDE5 に対する作用の約 1/10) 阻害作用を示すため、本剤を投与した際にみられる視覚異常の多くは、一過性の青視症や視覚の明るさの増加であった。これらは PDE6 に対するシルデナフィルの既知の作用と一致している^{参考文献 32}。シルデナフィルの眼に関する安全性については、MED に対する適応症を取得するために実施された臨床試験および非臨床試験で広範囲に検討され、シルデナフィルが視覚系に長期的な影響を及ぼさないことが示されている^{参考文献 32, 33}。

PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (A1481140) において、シルデナフィル群でよくみられた眼に関する因果関係を問わない有害事象は、霧視 (4.3%)、視覚障害 (3.9%)、色視症 (2.4%) であった。なお、霧視は、プラセボ群 (5.7%) でも認められた。眼に関する有害事象の発現率は各群で同程度であり、シルデナフィルの投与量の増加に伴って増加する傾向がみられた事象は、視覚障害、色視症、眼痛、羞明、青視症および視覚の明るさであった。また、長期継続投与試験 (A1481142) では、82%の被験者においてシルデナフィル 80 mg TID が投与されたが、多くみられた眼に関する有害事象は、霧視 (12.7%)、結膜充血 (9.7%)、網膜出血 (7.3%)、上強膜充血 (6.2%) であった。さらに、A1481140 および A1481142 試験では、シルデナフィルを 1 日 3 回 80 mg までの用量を毎日投与したときの、網膜に対する長期の安全性が評価された。この評価には詳細な眼科的検査も含まれ、PAH 患者に対するシルデナフィルの長期投与は、視力、視野、コントラスト感度のいずれに対しても影響を及ぼさず、また、眼圧変化も認められなかった。これらのことより、シルデナフィルの投与による眼への影響については、PDE6 を介して生じる一過性の影響に限られ、その発現率は低く用量に依存するものであることが示唆された。

薬剤との因果関係は明らかでないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与中に、まれに、視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている^{参考文献50}。MED と NAION では、陥凹乳頭比低値 (「密集した視神経乳頭 (crowded disk)」)、年齢 50 歳以上、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、高脂血症および喫煙などのリスクファクターが共通しており、MED 患者集団においては NAION の発症は予期されるものであることが示唆される。一方で、シルデナフィルを投与されていた MED 患者における NAION の発現率 (2.8 人/100,000 人年) と、同年代の男性における NAION の自然発生率 (2.3 人/100,000 人/年)^{参考文献51} に差はないと考えられることから、MED 患者に対するシルデナフィルの間欠投与が NAION 発症のリスクを増加させるとは考えにくい。また、原発性肺高血圧症患者では、NAION が発症したという報告はない (2007 年 7 月時点)。シルデナフィルの連続投与試験 (PAH を対象とした 3 試験、糖尿病や高血圧などを対象とした 9 試験) および市販後の安全性定期報告においても、NAION は報告されておらず、PAH 患者に対するシルデナフィルの連続投与と NAION 発症の関係を示唆する事象は認められていない。以上のことから、MED 患者および PAH 患者に対するシルデナフィルの投与が、NAION 発症のリスクを増加させるとは考えにくい。

上述のとおり、シルデナフィルの投与による眼への影響については、PDE6 を介して生じる一過性の影響に限られるが、添付文書 (案) には、視覚障害について注意を喚起した。また、NAION についても、バイアグラ錠®と同様に注意喚起した。なお、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、添付文書（案）では慎重投与とした。

シルデナフィル投与時のリスク管理および本剤の眼に対するリスクの情報伝達については、適切な添付文書を医師に提供し、注意喚起することに重点を置き、有害事象への注意／対応をすることで、本リスクに関する管理は可能であると考えられる。

なお、国内ではシルデナフィルの投与において NAION として報告された症例情報は収集していない（2007 年 9 月現在）。

3) 鼻出血

鼻出血は通常、鼻中隔が出血点となり、拡張した鼻中隔血管を覆う比較的薄い鼻粘膜が乾燥して痂皮を形成し脱落したときに発生する。一般に鼻出血には、外部環境、局所因子（炎症、腫瘍等）、全身因子（高血圧、血小板凝集異常等）および薬剤（抗凝固剤、NSAID 等）などさまざまな原因因子が知られている^{参考文献 38)}。

PAH 患者は、酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法^{参考文献 38)}を行うことにより、また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常^{参考文献 40)}やステロイドの長期投与と関連して、鼻出血を起こす傾向が特に強いと考えられる。また、PDE5 を阻害すると、微小血管系が発達している鼻甲介への血流は増加する。そのため、もともと鼻出血の危険因子（酸素療法、抗凝固療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常）を保有している PAH 患者に、PDE5 阻害薬を投与するなどして鼻甲介への血流を増加させると、さらに鼻出血のリスクが高まることが明らかになっている。

海外第Ⅲ相試験（A1481140）での鼻出血の発現率は、プラセボ群（1.4%）に比べシルデナフィル群（6.8%）で高かった（2.5.5.5 項参照）。結合組織疾患に伴う PAH 患者（シルデナフィル 12.9%、プラセボ 0%）では原発性肺高血圧症患者（シルデナフィル 3.0%、プラセボ 2.4%）と比較して鼻出血が多く認められた。また、シルデナフィル群における鼻出血の発現率は、経口ビタミン K 拮抗薬併用例（8.8%）の方が非併用例（1.7%）よりも高く、また、結合組織疾患を伴う PAH 患者（12.9%）の方が原発性肺高血圧症患者（2.3%）よりも高かった。また、エポプロステノールとの併用試験（A1481141）でみられた治験薬との因果関係を問わない鼻出血の発現率は、エポプロステノール単独投与群で 5.3%、エポプロステノールとシルデナフィルとの併用投与群で 9.0%であったが、因果関係を否定できない鼻出血の発現率は、それぞれ 0.8%および 1.5%であり、事象の大部分はシルデナフィルに関連したものでないことが示唆された。

上述のとおり、シルデナフィルの単独投与またはエポプロステノールとの併用投与のいずれにおいても、鼻出血の多くが基礎治療または基礎疾患によるものと考えられた。しかし、PAH 患者では鼻出血の発現リスクが高い上に、シルデナフィルが PDE5 を阻害することにより鼻甲介への血流を増加させる可能性があることを考慮すると、シルデナフィルが PAH 患者の鼻出血のリスクを上昇させる可能性は否定できない。そのため、添付文書（案）には、ビタミン K 拮抗薬等を投与している患者に対する出血の危険性について記載した。

なお、PAH 患者にシルデナフィルを投与したときに発現した鼻出血は、概して軽度～中等度で、その大部分は処置することなく回復し、一過性であることから、許容可能なものであると考えられる。また、一部処置が行われた例もあったが、鼻圧迫や抗凝固薬の中止などの処置により回復しており、比較的容易に対処可能であることから、本有害事象は管理可能であると考えられる。

4) 低血圧

シルデナフィルは、血管拡張作用があるため、軽度で一過性の血圧低下を引き起こすことがある。一方で、他の PAH 治療薬（ベラプロスト; 0.1%未満^{参考文献 21)}、エポプロステノール; 1~10%未満^{参考文献 18)}、ボセンタン; 10%未満^{参考文献 20)}）のいずれにおいても、血圧低下／低血圧の副作用が報告されている。さらに、PAH の基礎治療薬には、利尿薬やカルシウムチャネル拮抗薬のように全身降圧作用のある薬剤がある。PAH の治療においては、しばしばこれらの薬剤を併用した治療が行われていることから、血圧低下が発現する可能性がある。

海外臨床試験（A1481140, A1481142 および A1481141 試験）および国内の適応外使用調査から、シルデナフィルが全身血圧（拡張期／収縮期）および心拍数に対して臨床的に意味のある影響を与えるというエビデンスは得られなかった（2.5.5.5 および 2.7.4.4 項参照）。なお、A1481140 試験では、シルデナフィル投与群において、プラセボ群と比べ心拍出量が 0.5~0.8 L/min 増加したが、心拍数および全身血圧に変化がなかったことから、この増加は直接的な心筋刺激作用もしくは全身血管拡張作用によるものではなく、肺血管抵抗に対するシルデナフィルの作用によるものであると考えられ、この結果からも PAH に対してシルデナフィルを投与した患者において、本剤の投与が血圧値および心拍数に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

海外臨床試験における浮動性めまいの発現率は、シルデナフィル群とプラセボ群で同程度もしくはシルデナフィル群で低かった。因果関係を問わない低血圧の発現率は、A1481140 試験ではプラセボ群で 5.7%、シルデナフィル群で 2.8~4.3%であり、長期投与の A1481142 試験ではシルデナフィル投与例で 8.1%であった。A1481141 試験では、エポプロステノール単独投与群 6.1%、シルデナフィルとエポプロステノールとの併用投与群 9.0%であり、併用投与群の低血圧の発現率が若干高かった。しかし、治療薬との因果関係を否定できない低血圧の発現率がエポプロステノール単独群と同程度（エポプロステノール単独 3.1% vs. シルデナフィルとエポプロステノール併用 4.5%）であったことから、低血圧の発現率に関してはシルデナフィルを併用することによる影響は小さいことが示唆された。しかし、安静時低血圧症（90/60 mmHg 未満）または体液減少が認められた少数例では臨床的に重要な低血圧が認められており、いくつかの事例では投与中止や減量が必要であった。

上述のとおり、シルデナフィルの単独投与によって、低血圧の発現率が高まる、あるいは全身血圧に臨床的に意味のある変動を及ぼすとは考えにくい。しかし、降圧作用を有する薬剤などとの併用により降圧作用が増強され過度の血圧降下をもたらす可能性があることから、添付文書（案）には、これらの薬物との併用について注意喚起（後述の 5）薬物相互作用 参照）した。また、海外臨床試験において、少数例ではあるが、基礎疾患として低血圧または体液減少が認められた患者で、重度の低血圧が認められたことから、添付文書（案）には、低血圧（<90/50 mmHg）やその他の特定の基礎疾患（体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害など）を持つ患者への慎重投与について記載した。

シルデナフィル単独では、低血圧が発現する可能性は低いですが、上述のリスクを医師に注意喚起し、有害事象への注意／対応を取ることで、本有害事象に関する管理は可能であると考えられる。

なお、低血圧（血圧が 90/50 mmHg 未満）の患者でのシルデナフィルの安全性は検討されていない。

5) 薬物相互作用

外国人を対象として実施された薬物相互作用試験より以下の知見が得られた (2.5.3.7 および 2.5.5.6 項参照)。

1. 硝酸剤あるいは一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトリグリセリン, 亜硝酸アミル, 硝酸イソソルビドなど) は, シルデナフィルとの併用により降圧作用を増強することがあるので, 併用すべきではない。
2. 強力な CYP3A4 阻害薬 (リトナビル) を併用することより, シルデナフィルの血漿中濃度が顕著に上昇するおそれがあるので, 強力な CYP3A4 阻害薬は併用すべきではない。
3. CYP3A4 阻害薬 (エリスロマイシン, サキナビル, シメチジン) を併用することより, シルデナフィルの血漿中濃度が上昇するおそれがあるので, 併用に注意すること。
4. ドキサゾシン (α 遮断薬) やアムロジピンなどの降圧薬は, シルデナフィルとの併用により降圧作用を増強することがあるので, 併用に注意すること。
5. CYP3A4 および CYP2C9 の誘導薬であるボセンタンとの併用により, シルデナフィルの $C_{\max}$ および AUC が減少し, ボセンタンの $C_{\max}$ および AUC は増加した。したがって, シルデナフィルとボセンタンの併用は, お互いの代謝に影響を及ぼす恐れがあること, また, 両剤の薬理的な相加作用により血圧低下作用が増強するおそれがあるので, 併用に注意すること。

6) 妊娠および授乳時の投与

非臨床試験 (ラットおよびウサギ) において, シルデナフィルの催奇形性作用は認められていない。

ヒトにおいて, 妊娠時にシルデナフィルの曝露を受けた 53 例 (7 例は臨床試験, 6 例は臨床試験以外, 40 例は文献レビューにより確認された症例) を調査したところ, 臨床的に重要な安全性上の問題は認められなかった (2.7.4.5.4 項参照)。

しかしながら, 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また, 本剤の母乳中への移行は不明である。したがって, 添付文書 (案) には, 妊婦に対して「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」および授乳婦に対して「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」と記載した。

7) 過量投与

外国人健常被験者にシルデナフィルを 800mg まで単回投与した試験 (148-004 試験) において発現した有害事象は, 低用量投与時に認められたものと同様であったが, 頻度と重症度は増大した (2.7.4.5.5 項参照)。

8) 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

シルデナフィルの臨床試験では浮動性めまいと視覚変化が報告されているため、運転および機械操作に対してシルデナフィルが及ぼし得る影響を患者に説明する必要がある(2.7.4.5.8 項参照)。添付文書(案)には、「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」と記載した。

2.5.6.4 ベネフィットとリスクに関するまとめ

重篤で生命予後が極めて悪いとされている PAH に対して、医療現場では依然として新しい治療薬が求められている。

本邦における既存の PAH 治療薬とは異なる作用機序を持つシルデナフィルは、海外臨床試験の結果から、6 分間歩行距離、WHO 機能分類および肺血行動態の改善のみならず、長期投与による効果やエポプロステノールとの併用による上乗せ効果、生存率・臨床状態悪化までの期間を延長させる効果などが示され、シルデナフィル 20mg1 日 3 回投与が PAH に対して有効であることが確認された。また、シルデナフィル 20~80 mg (1 日 3 回投与) の用量範囲において、長期投与時の安全性も確認され、本剤が安全で忍容性が良好である薬剤であることが示された。他剤との比較においても、肝機能や血液学的パラメーターへの影響が少ない(ボセンタンとの比較)、投与経路に関連した合併症を回避できる(エポプロステノールとの比較)などの有用性が認められた。一方では、シルデナフィルにおいて懸念された鼻出血や低血圧などのリスクは、管理可能なものと考えられた。

上述の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、本剤の海外における推奨用法・用量を日本人 PAH 患者に投与することにより、外国人 PAH 患者においてみられた同様の効果(有効性・安全性・忍容性)が日本人 PAH 患者においても期待される。なお、日本人肺高血圧症患者を対象とした自主研究データのメタ・アナリシスの結果から、シルデナフィルが日本人 PAH 患者に対して有効であり、忍容性に優れていることが示唆されている。

本邦における本剤の臨床的位置付け

シルデナフィルは、本邦における既存の PAH 治療薬とは異なる作用機序で肺血管を拡張させるため、新たな治療の選択肢を日本の医療現場に提供するとともに、既存の治療薬不応例への適応や新たな組み合わせによる併用療法の提供を可能にする。加えて、重篤な副作用が少なく安全性に優れていることから忍容性の点で既存薬による治療が十分施せなかった患者への適応も期待できる。

日本を含めた各国/地域の PAH 治療ガイドライン^{参考文献 6, 7, 25, 46)}が示すように、PAH の治療方針において、まずは単剤による治療が試みられることを勧案すると、シルデナフィルは、単剤でも十分に PAH に対する効果が認められ、軽度から重度の PAH に対しても幅広い有効性が期待できる。また、長期投与時も本剤の効果が維持され、投与が簡便な経口投与(錠剤)であり、さらに、重篤な副作用が少ないという特徴を持つシルデナフィルは、PAH 治療の第一選択薬となり得ると考える。

特に、PAH は早期の段階での治療の開始が予後を著しく改善すると考えられることから、早期(軽度)の PAH 患者への治療も可能なシルデナフィルは非常に重要な役割を果たすと考えられる。

以上のようなことから、本剤は本邦における PAH の治療方法を大きく改善することが期待される薬剤である。

2.5.7 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) Humbert M, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: Still waiting for evidence. Am J Resp Crit Care Med. 2004; 169(1): 6-7.
- 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.
- 26) Pietra GG et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004, 43 ; 25S-32S.
- 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.
- 28) Humbert M et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med 2001; 22: 459-475.
- 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.
- 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>
- 31) Wilner K, A trial to assess ethnicity and hint on how to design global/asian studies, The 6th Kitasato-Harvard symposium, 2005.
- 32) Laties, AM et al. Viagra (sildenafil citrate) and ophthalmology. Prog Retin Eye Res. 2002 Sep; 21(5): 485-506.
- 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.
- 34) Arevalo JF, et al. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Ophthalmol. 2002; 13(6): 404-410.
- 35) Read RW. Clinical mini-review: systemic lupus erythematosus and the eye. Ocul Immunol Inflamm. 2004; 12(2): 87-99.
- 36) Sii F, et al. Pellucid marginal degeneration and scleroderma. Clin Exp Optom. 2004; 87(3): 180-184.
- 37) Ushiyama O, et al. Retinal findings in systemic sclerosis: a comparison with nailfold capillaroscopic patterns. Ann Rheum Dis. 2003; 62(3): 204-207.
- 38) Tan LKS, Calhoun KH. Epistaxis. Med Clin N Am. 1999; 83: 43-56.
- 39) Stricker H, Domenighetti G, Popov W, et al. Severe pulmonary hypertension: data from the Swiss Registry. Swiss Med Wkly 2001;131:346-350.
- 40) Bick RL. Acquired platelet function defects. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6:1203-1228.
- 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.
- 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.
- 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.
- 44) Stammberger H. The nose. In: Hawke M, ed. A Colour Atlas Of otolaryngology. London: Martin Dunitz, 1995:89.
- 45) Motamed M, Sandhu D, Murty GE, 2003. Sildenafil and nasal obstruction. J Otolaryngol. 2003 Aug;32(4):259-61.
- 46) Rubin LJ, et al. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 1S-92S.
- 47) D'Alonzo GE, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1991; 115: 343-349.
- 48) McLaughlin VV, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension – ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 78S-92S.
- 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.
- 50) 添付文書 バイアグラ®錠 25mg (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
- 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.