TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 6
1. 製品開発の根拠 7
1.1. 小児 PAH 7
1.1.1. 病態，診断基準および臨床分類 7
1.1.2. 疫学 8
1.1.3. 治療の現状 8
1.2. 本薬の小児 PAH に対する本邦での開発経緯 10
1.3. 承認申請に用いる臨床データパッケージ 11
1.4. 本薬の小児 PAH に対する外国の承認状況 13
1.4.1. EU での承認状況 13
1.4.2. 米国での承認状況 13
2. 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.1. ドライシロップ剤および OD フィルムの開発 14
2.2. 製剤間の生物学的同等性 14
2.3. 食事の影響 16
3. 臨床薬理に関する概括評価 16
3.1. 日本人小児 PAH 患者における薬物動態（A1481298 試験） 16
3.2. 外国人小児 PAH 患者における薬物動態（A1481131 試験） 17
3.3. 小児 PAH 患者を対象とした国際共同試験における薬物動態－薬力学の関係 18
3.4. 日本人および外国人小児の比較 19
3.4.1. 薬物動態 19
3.4.2. 薬力学（肺血管抵抗：PVR） 23
4. 有効性の概括評価 25
4.1. 有効性評価に用いた試験の概要 26
4.1.1. A1481131 試験（国際共同第 3 相試験） 26
4.1.2. A1481156 試験（国際共同長期継続試験） 27
4.1.3. A1481298 試験（国内第 3 相試験） 28
4.2. 有効性の評価方法 28
4.2.1. 有効性評価項目 28

4.2.2. 評価対象集団 29
4.2.3. 統計解析方法 29
4.3. 被験者背景 29
4.4. 有効性の結果 30
4.4.1. A1481131 試験（国際共同第 3 相試験） 30
4.4.2. A1481156 試験（国際共同長期継続試験） 34
4.4.3. A1481298 試験（国内第 3 相試験） 34
4.4.3.1. 試験結果 34
4.4.3.2. A1481298 試験成績に対する小児循環器専門医による症例検討会の結果 36
4.5. 国内外臨床試験成績の比較 36
4.5.1. 有効性の比較 36
4.5.1.1. PVRI の比較 37
4.5.1.2. mPAP の比較 41
4.5.1.3. WHO 機能分類の比較 42
4.5.1.4. 有効性の比較のまとめ 43
4.6. 有効性の結論 43
5. 安全性の概括評価 44
5.1. 小児患者を対象とした安全性データの概要 44
5.1.1. 比較的よく見られる有害事象 44
5.1.2. 死亡 47
5.1.3. その他の重篤な有害事象 47
5.1.4. 中止に至った有害事象 48
5.1.5. その他の着目すべき有害事象 48
5.2. DMC の推奨用量（A1481131 および A1481156 試験の長期投与における安全性データから） 48
5.3. 市販後使用経験 51
5.4. 安全性の結論 52
6. ベネフィットとリスクに関する結論 53
6.1. ベネフィット 53
6.1.1. 有効性のベネフィット 53
6.1.2. 安全性および忍容性のベネフィット 54
6.1.3. 新製剤のベネフィット 54

6.2. リスク 54
6.3. 結論 55
7. 参考文献 56

LIST OF TABLES

Table 1. 肺高血圧症の臨床分類（PAH のみ，日米欧のガイドラインの比較） 8
Table 2. 小児 PAH 患者の用法・用量追加のための臨床試験一覧 12
Table 3. 日本人小児 PAH 患者にシルデナフィルを反復投与後第 16 週*のシルデナフィルの薬物動態パラメータの要約 17
Table 4. 外国人小児 PAH 患者を対象とした A1481131 試験におけるシルデナフィルの各投与群における 1 回投与量（1 日 3 回投与）および被験者数 18
Table 5. A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の投与群（低，中および高用量）の推定 $C_{ss,av}$ の比較 20
Table 6. A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の投与群（中用量：10/20 mg TID のみ）の推定 $C_{ss,av}$ の比較 21
Table 7. 日本人小児 PAH 患者（10/20 mg TID 投与群）および外国人小児 PAH 患者の中用量投与群（10/20 mg TID 投与群）の定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度の要約：A1481298 試験と A1481131 試験の比較 22
Table 8. 各用量群のシルデナフィル投与量（A1481131 試験） 26
Table 9. 被験者背景：A1481298 試験および A1481131 試験 30
Table 10. peak VO_2 のベースラインから 16 週時までの変化率（A1481131 試験, ITT 集団, LOCF） 31
Table 11. PVRI（標準化データ）のベースラインから 16 週時までの変化量（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF） 32
Table 12. 16 週時の PVRI のプラセボ群との比較（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF） 32
Table 13. mPAP のベースラインから 16 週時までの変化量（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF） 33
Table 14. 有効性評価項目（第 I 期） 35
Table 15. 被験者背景およびベースラインデータ：A1481298 試験と A1481131 試験の比較 37
Table 16. ベースラインに対する 16 週時（LOCF）の PVRI の比：A1481298 試験と A1481131 試験の比較 38
Table 17. 16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量：A1481298 試験と A1481131 試験の比較 39

Table 18. PVRI のベースラインからの変化率に基づく改善，不変，悪化症例の割合：A1481298 試験と A1481131 試験の比較 41

Table 19. 16 週時（LOCF）の mPAP のベースラインからの変化量：A1481298 試験と A1481131 試験の比較 41

Table 20. WHO 機能分類のベースラインから 16 週時（LOCF）までの変化（ITT 集団）：A1481298 試験と A1481131 試験との比較 43

Table 21. 有害事象の要約（A1481298 試験の第 I 期および A1481131 試験） 45

Table 22. 因果関係を問わない有害事象（A1481298 試験の第 I 期および A1481131 試験，A1481131 試験においてシルデナフィルのいずれかの用量群で 3%以上に発現した有害事象のうち，プラセボ群よりシルデナフィル併合群で発現率が 2%を超えて高かったもの） 46

Table 23. 因果関係を問わない有害事象の要約（A1481298 試験の全投与期間，A1481131 試験および A1481156 試験） 47

Table 24. シルデナフィル投与開始時からの推定生存率（体重および A1481156 試験の用量群別，2011 年 8 月 4 日時点） 50

Table 25. PAH 治療薬が導入された以降の小児 PAH 患者に対する各種 PAH 治療薬の生存率（1，2 および 3 年） 50

LIST OF FIGURES

Figure 1. A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の投与群（低，中および高用量）の推定 $C_{ss,av}$ の比較 19

Figure 2. A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の中用量投与群（投与量：10/20 mg TID のみ）の推定 $C_{ss,av}$ の比較 21

Figure 3. A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の中用量投与群（投与量：10/20 mg TID）の定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度の比較 22

Figure 4. 外国人および日本人小児 PAH 患者における $C_{ss,av}$（推定値）と PVR のベースラインからの変化率（実測値）の関係 23

Figure 5. 日本人および外国人小児 PAH 患者における $C_{ss,av}$（推定値）と PVR のベースラインからの変化率（実測値）の関係（10 mg TID および 20 mg TID） 24

Figure 6. 16 週時の PVRI のプラセボ群との比較（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF） 33

Figure 7. ベースラインに対する 16 週時（LOCF）の PVRI の比：A1481298 試験と A1481131 試験の比較 38

Figure 8. 16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量：A1481298 試験と A1481131 試験の比較 40

Figure 9. 16 週時（LOCF）の mPAP のベースラインからの変化量：A1481298 試験と A1481131 試験の比較 42

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義	
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	Area under the concentration -time curve from zero to last sampling time t	0 時間から最終サンプリング時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration-time curve over dosing interval	投与間隔（τ）における血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
$C_{ss,av}$	Average plasma concentration at steady state	定常状態時の平均血漿中濃度
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	サイクリックグアノシン一リン酸
CHD	Congenital heart disease	先天性心疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPET[a]	Cardiopulmonary exercise test	心肺運動負荷試験
CSR	Clinical study report	試験総括報告書
DMC	Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
EC_{90}	Concentration at 90% of maximum effect	最大効果の 90%の効果を示すときの血漿中濃度
E_{max}	Maximum effect	最大効果
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
ITT	Intent-to-treat	
LOCF	Last observation carried forward	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mPAP	Mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PDE5	Phosphodiesterase type 5	ホスホジエステラーゼ 5
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
SD	Standard deviation	標準偏差
SmPC	Summary of product characteristics	欧州製品概要
TID	Three times a day	1 日 3 回
US	United States	米国
USPI	United States package inserts	米国添付文書
peak VO_2	Peak volume of oxygen consumed	最大酸素摂取量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

a. The acronym for cardiopulmonary exercise test used in the A1481131 Clinical Study Report (CSR) and A1481156 Interim CSR, is CPX. CPET is the modern acronym and is often used interchangeably with CPX.

臨床に関する概括評価

1. 製品開発の根拠

シルデナフィルクエン酸塩（以下，本薬）は，ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬である。本薬は，肺血管内のサイクリックグアノシン一リン酸（cGMP）を分解する PDE5 を阻害することにより，cGMP を上昇させ，細胞内カルシウム濃度が低下することで平滑筋細胞が弛緩し，結果として肺動脈圧および肺血管抵抗が低下する。

本邦において，レバチオ®錠 20mg は，2008 年 1 月 25 日に成人における「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で製造販売承認を取得した。今回，同一の効能・効果で，小児に対する用法・用量の追加を目的としたレバチオ®錠 20mg の製造販売承認事項一部変更承認申請, ならびにレバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg およびレバチオ OD フィルム 20mg の製造販売承認申請（剤形追加）を行うこととした。

1.1. 小児 PAH

1.1.1. 病態，診断基準および臨床分類

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は肺動脈圧の上昇が認められる病態の総称であり，様々な原因により肺血管の狭窄が起こり，そのため肺血管抵抗が増加することで右室負荷が増大し，最終的には右心不全により死に至る進行性の希少疾患である。PAH の特徴である肺血管抵抗上昇の要因，PAH 患者の肺血管の病理組織学的所見については国内外で共通とされている。

小児 PAH の診断基準や臨床分類（Table 1）は，2015 年に米国心臓学会（AHA）および米国胸部学会（ATS）合同で作成した小児肺高血圧症ガイドライン[1]や 2015 年の欧州心臓病学会（ESC）/欧州呼吸器病学会（ERS）合同で作成した肺高血圧症診断・治療ガイドライン[2]で成人 PAH と同一の基準や分類を用いることが推奨され，具体的な診断基準は，安静時の平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上，かつ，肺動脈楔入圧（PCWP）が 15 mmHg 以下と定義されている。また，本邦の肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）[3]は，前述の欧米のガイドラインと大きな違いはないため，小児 PAH の診断基準および臨床分類は国内外で類似していると考えられる。

PAH の臨床症状としては，小児でも成人同様，労作時息切れや易疲労性が最も頻度が高く，小児に多い症状としては運動時の失神であり，成人では浮腫を代表とする右心不全が多い。また，PAH は進行性の疾患であり，特に未治療の場合は予後が極めて不良である。1981～1985 年に米国立衛生研究所が実施した原発性肺高血圧症（Primary Pulmonary Hypertension，以下 PPH，特発性 PAH および遺伝性 PAH を合わせたもの）を対象とした研究によると，成人未治療 PPH では発症後の平均生存期間は 2.8 年，5 年生存率は 34%と報告され，小児未治療 PPH の予後は成人と比較してさらに不良で，発症後の平均生存期間が 10 ヵ月と報告されている[4]。また，本邦で 1992～1997 年を調査対象期間として行われた小児期 PPH の全国調査成績（2000 年，評価対象例 149 例，ベラプロストやエポプロステノール投与例も含む）によれば，死亡例（56 例）の診断から死亡までの平均生存期間は 3 年 5 ヵ月（最短 1 ヵ月～最長 13 年 1 ヵ月）と，本邦においても予後不良であることが報告されている[5]。

Table 1.　肺高血圧症の臨床分類（PAH のみ，日米欧のガイドラインの比較）

AHA/ATS 合同の小児肺高血圧症ガイドライン（2015 年）[1] **ESC/ERS 合同の肺高血圧症診断・治療ガイドライン（2015 年）**[2]	**本邦の肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年）**[3]
1. 肺動脈性肺高血圧症（PAH） 1.1. 特発性 PAH 1.2. 遺伝性 PAH 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1，ENG，SMAD9，CAV1，KCNK3 1.2.3. 不明 1.3. 薬物および毒物誘発性 1.4. 各種疾患に伴う PAH 1.4.1. 結合組織病 1.4.2. HIV 感染症 1.4.3. 門脈圧亢進症 1.4.4. 先天性心疾患 1.4.5. 住血吸虫症 1’. 肺静脈閉塞性疾患および／または肺毛細血管腫症 1’’. 新生児遷延性肺高血圧症	1. 肺動脈性肺高血圧症（PAH） 1.1. 特発性 PAH 1.2. 遺伝性 PAH 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1，ENG，SMAD9，CAV1 1.2.3. 不明 1.3. 薬物および毒物誘発性 1.4. 各種疾患に伴う PAH 1.4.1. 結合組織病 1.4.2. エイズウイルス感染症 1.4.3. 門脈肺高血圧 1.4.4. 先天性心疾患 1.4.5. 住血吸虫症 1’. 肺静脈閉塞性疾患および／または肺毛細血管腫症 1’’. 新生児遷延性肺高血圧症
引用：Simonneau G, et al. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34-41.より改変・抜粋	引用：2011 年度合同研究班報告：肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）より抜粋

BMPR2＝ 骨形態形成タンパク質受容体 2 型，ALK1＝ アクチビン様受容体キナーゼ 1 型，ENG＝ エンドグリン，CAV1＝ カベオリン 1，HIV＝ ヒト免疫不全ウイルス

1.1.2. 疫学

本邦で行われた小児期 PPH の全国調査成績（2000 年，評価対象例 149 例）によれば，小児患者の男女比は 1：1.4 と女児に多く，発症の頻度は米国の報告[6]と同じ約 100 万人に 1～2 人であった[5]。また，発症年齢は 1 歳未満と 12 歳にピークがあり，4～7 歳および 9～12 歳にも多い傾向が認められた[5]。

1.1.3. 治療の現状

小児 PAH 治療アルゴリズムは，前述の欧米のガイドライン[1,2]で成人に準ずることが推奨されている。

ESC/ERS 合同の肺高血圧症診断・治療ガイドライン[2]では，比較的リスクの低い小児には，ボセンタン，アンブリセンタン，シルデナフィル，タダラフィルのいずれかの単剤治療が推奨されている。小児 PAH に対する用法・用量は，欧州で小児 PAH に対して承認されているシルデナフィルのみ具体的に記載（1 日 3 回経口投与で 1 回あたりの投与量は，体重 8～20 kg の小児に対して 10 mg/回，体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg/回，乳児や体重の軽い小児に対して 1 mg/kg/回）され，他の薬剤については有効性が期待される，あるいは臨床試験が実施中である等の記載となっている。また，AHA/ATS 合同の小児肺高血圧症ガイドライン[1]では，米国においていずれの PAH 薬も小児 PAH に対して承認されていないにも関わらず，比較的リスクの低い小児には，エンドセリン受容体拮抗薬，PDE5 阻害薬が推奨され，用法・用量は，臨床試験成績や公表論文等に

基づき記載されている。なお，シルデナフィルの推奨用量（1 日 3 回経口投与の 1 回あたりの投与量）は，1 歳未満の小児に対して 0.5～1 mg/kg/回，体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg/回，体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg/回となっている。

本邦の薬物療法ガイドライン[7]では，WHO 機能分類クラス II の第一選択薬にはシルデナフィル，クラス III の第一選択薬にはボセンタン，シルデナフィル，エポプロステノール，イロプロスト，トレプロスチニルが推奨されている。用法・用量は，医師の使用経験に基づいたものになっており，シルデナフィルの推奨用量は，0.5～1 mg/kg/日，分 3 から投与を開始するのが目安である，となっている。

前述のとおり，未治療 PAH は予後不良であるが，PAH 治療薬（プロスタサイクリン製剤，エンドセリン受容体拮抗薬，PDE5 阻害薬）の上市以降，成人 PAH 患者のみならず，小児 PAH 患者の生存率は改善し，2006 年より開始された研究では小児 PAH 患者の 1 年生存率は 96%，3 年生存率は 84%, 5 年生存率は 74%と報告されている[8]。また, 本邦では 1999 年から 2004 年の研究で，エポプロステノールが投与された小児 PAH 患者の生存率は，1 年生存率で 100%，2 年生存率で 96.3%，3 年生存率では 79.4%と報告されている[9]。

このように欧米のガイドラインは，小児 PAH に対する薬剤が承認されていない場合でも，実施された臨床試験の結果や公表論文に基づいた用法・用量が推奨されているが，本邦では，経験的な用法・用量により使用されているのが現状である。PAH 治療薬（プロスタサイクリン製剤，エンドセリン受容体拮抗薬，PDE5 阻害薬）により，PAH 患者の生存率が改善するとの報告があることを踏まえると，本邦においても，小児 PAH 患者に対して，有効性および安全性が確認された臨床試験成績に基づき設定された推奨用法・用量を有する治療薬を医療現場に一刻も早く提供することが望まれている。本邦の医療現場に本薬が提供された場合には，国内外のガイドラインに基づき，小児 PAH 治療における第一選択薬の一つになると考える。

また, 小児 PAH 患者だけでなく成人 PAH 患者の中にも嚥下困難な患者や寝たきりの患者もいる。錠剤の服用が困難な患者の服薬コンプライアンス向上のため，水を同時に摂取せずに服用できるドライシロップ剤や OD フィルム製剤を提供することは，小児 PAH および成人 PAH 患者においても有用である。

1.2. 本薬の小児 PAH に対する本邦での開発経緯

本薬は，本邦で希少疾病用医薬品に指定され，成人の「肺動脈性肺高血圧症」の治療薬として 2008 年 1 月 25 日に，欧米を含む諸外国と同一の用法・用量「1 回 20 mg，1 日 3 回経口投与」で製造販売承認を取得している。

本邦における本薬の小児 PAH に対する開発は，欧米を中心に 2003 年より開始された国際共同プラセボ対照第 3 相試験（A1481131 試験）[a]およびその長期継続試験（A1481156 試験）[b]に参加することから開始し，これらの試験に日本人小児 PAH 患者 1 名が組み入れられた。

以下に示す[redacted]により，[redacted]臨床試験成績は，本邦での承認申請に利用できると考えた。

[redacted]

本邦では，[redacted]医薬品医療機器総合機構（PMDA）と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に対面助言を行った。[redacted]

[a] 本試験は，1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者を対象とした国際共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，シルデナフィル（低用量，中用量および高用量）を 16 週間経口投与したときの有効性，安全性および薬物動態を評価した。

[b] 本試験は，A1481131 試験を完了した被験者を対象とした国際共同，非盲検，長期投与試験であり，シルデナフィルを長期間経口投与したときの安全性および有効性を評価した。本試験の投与量は，A1481131 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は，低用量群，中用量群，高用量群のうち 1 つに無作為に割り付けられ，A1481131 試験でシルデナフィル群に割り付けられた被験者は，原則として A1481131 試験開始から 1 年は用量を継続し，2 年目以降は用量変更可とした。

[redacted]その後，20 年 月に対面助言[redacted]を行い，[redacted]PMDA と合意が得られた。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]20 年 月 日に対面助言を行い，[redacted]

[redacted]20 年 月に対面助言[redacted]を行い，今回，本薬の日本人小児 PAH 患者に対する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うとともに，並行して開発したドライシロップ剤の製造販売承認申請を行うことが合意された。

1.3. 承認申請に用いる臨床データパッケージ

本薬の小児の用法・用量追加のため，レバチオ錠 20mg の製造販売承認事項一部変更承認申請ならびにレバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg およびレバチオ OD フィルム 20mg の製造販売承認申請における臨床試験一覧を Table 2 に示した。

1.1 項および 1.2 項に示したとおり，PAH の病態，診断基準，臨床分類，発症頻度，治療は，国内外で違いはなく，また，健康成人および成人 PAH 患者において日本人と外国人でシルデナフィルの PK に大きな違いはなく，民族的な影響を受けにくいと考える。これらのことから，小児 PAH 患者を対象とした 2 つの国際共同試験（A1481131 試験および A1481156 試験）および日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 3 相試験（A1481298 試験）を評価資料とした。また，ドライシロップ剤については，生物学的同等性試験（A1481293 試験）および食事の影響試験（A1481313 試験）を，さらに，国際共同試験（A1481131 試験および A1481156 試験）において用いられた製剤の粉砕品の生物学的同等性を支持するレバチオ錠とその粉砕品のバイオアベイラビリティ試験（A1481275 試験）を評価資料とし，レバチオ OD フィルムについては，生物学的同等性試験（KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験）を評価資料とした。また，小児肺高血圧症患者を対象とした静脈内投与試験（A1481134 試験），新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした静脈

内投与試験（A1481157 試験）を参考資料とした。以上の臨床データパッケージで，本薬の小児 PAH 患者に対する製造販売承認事項一部変更承認申請およびドライシロップ剤の製造販売承認を行うことについて 20[redacted] 年 [redacted] 月の対面助言において合意し，この度承認申請を行った（Table 2）。

Table 2.　小児 PAH 患者の用法・用量追加のための臨床試験一覧

試験番号	試験（目的）	対象患者	試験実施国
評価資料			
A1481131	第 3 相試験 （有効性，安全性および薬物動態）	小児 PAH 患者 （日本人 1 例を含む 234 例）	国際共同
A1481156	長期継続試験 （安全性）	小児 PAH 患者 （日本人 1 例を含む 220 例）	国際共同
A1481298	国内臨床試験 （有効性，安全性および薬物動態）	小児 PAH 患者 （6 例）	日本
A1481275	相対的 BA 試験（健康成人対象） （レバチオ錠 20mg とその粉砕品間の BA/BE の検討）	健康成人 （18 例）	外国
A1481293	BE 試験 （ドライシロップ剤，レバチオ錠 20mg ，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg 間の BE の検討）	健康成人 （42 例）	外国
KYE-1501-P1	BE 試験 ［レバチオ OD フィルム 20mg（水なし投与），レバチオ錠 20mg（水あり投与）］	健康成人 （42 例）	日本
KYE-1501-P2	BE 試験 ［レバチオ OD フィルム 20mg（水あり投与），レバチオ錠 20mg（水あり投与）］	健康成人 （94 例）	日本
A1481313	食事の影響試験 （ドライシロップ剤）	健康成人 （12 例）	外国
参考資料			
A1481134	先天性心病変の修復術後の肺高血圧症を対象にシルデナフィルを静脈内投与した臨床試験 （有効性，安全性および薬物動態） （症例組み入れが困難となり試験中止）	小児肺高血圧症患者 （17 例）	外国
A1481157	新生児遷延性肺高血圧症を対象にシルデナフィルを静脈内投与した臨床試験 Part 1（薬物動態） Part 2（有効性および安全性） （Part 2：標準治療の変更により評価項目が臨床的に合致しなくなったため試験中止）	新生児遷延性肺高血圧症患者 （Part 1：36 例） （Part 2：なし）	外国

BA = バイオアベイラビリティ，BE = 生物学的同等性

1.4. 本薬の小児 PAH に対する外国の承認状況

2017 年 6 月現在，シルデナフィルは，小児 PAH に対して EU 加盟国（28 ヵ国）を含む 35 ヵ国で承認されている。欧州および米国における本薬の小児 PAH 患者に対する承認状況を以下に示した。なお，レバチオ OD フィルムは，欧米を含むいずれの国においても申請ならびに承認はされていない。

1.4.1. EU での承認状況

EU において 2010 年 2 月に A1481131 試験および A1481156 試験を主要試験とした臨床データパッケージで本薬の小児 PAH に対する用法・用量の承認申請を行い，中央審査方式にて審査され，2011 年 5 月 2 日に承認された。その後，2011 年 7 月に開催された A1481156 試験の独立データモニタリング委員会（DMC）の勧告を踏まえて（5.2 項参照），推奨用量を超える用量を使用しない旨の注意喚起が行われている。現在承認されている効能・効果，用法・用量は以下のとおりである。

また，ドライシロップ剤は 2012 年 3 月に承認された。

Therapeutic indications
Paediatric population
Treatment of paediatric patients aged 1 year to 17 years old with pulmonary arterial hypertension. Efficacy in terms of improvement of exercise capacity or pulmonary haemodynamics has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with congenital heart disease.
［1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者の治療。PPH および CHD による PH 患者において，運動耐容能や血行動態が改善し，有効性が認められている。］
Posology
Paediatric population (1 year to 17 years)
For paediatric patients aged 1 year to 17 years old, the recommended dose in patients ≤ 20 kg is 10 mg (1 ml of compounded suspension) three times a day and for patients > 20 kg is 20 mg (2 ml of compounded suspension or 1 tablet) three times a day. Higher than recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH.
［1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者に対し，20 kg 以下の患者の推奨用量は 10 mg TID（ドライシロップ剤の調製後の懸濁液 1 mL），20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg TID（ドライシロップ剤の調製後の懸濁液 2 mL もしくは錠剤 1 錠）。小児 PAH 患者に対し，推奨用量を超える量を使用してはならない。］

1.4.2. 米国での承認状況

米国では，EU と同様に A1481131 試験および A1481156 試験を主要試験とした臨床データパッケージで 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に承認申請した。その後，FDA による審査を経て，2012 年 8 月 30 日（米国時間）に，高用量の本薬が投与された小児では低用量が投与された小児よりも死亡のリスクが高いこと，低用量の本薬が投与された小児では運動耐容能試験で有効性が認められなかったことから，本薬の小児 PAH 患者への使用が推奨されない旨が公表され（FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension）[a]，米国添付文書（USPI）の“Warnings and Precautions”の項に，“Use of Revatio,

[a] http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm

particularly chronic use, is not recommended in children.（小児 PAH に対して，特に長期間の投与は推奨されない）”との記載が追加された。また，ドライシロップ剤は同日の 2012 年 8 月 30 日に成人 PAH 患者を対象として承認された。

その後，FDAから2014年3月に新たな通知（FDA Drug Safety Communication）が出され[a]，このDSCにおいて，USPIの“Warnings and Precautions”の内容は，小児患者に対して本薬を決して投与してはならないことを意図したものではなく，個々の患者においては，本薬の投与によりベネフィットがリスクを上回る場合（例えば，他の治療選択肢が限られており，本薬を投与する際に注意深くモニタリングを行うことが可能な場合）もあり得ることを認めることが示された。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1. ドライシロップ剤および OD フィルムの開発

主要評価試験である外国人小児 PAH 患者対象に実施した国際共同第 3 相試験および長期継続投与試験（A1481131 試験および A1481156 試験）では，10 mg，20 mg，40 mg および 80 mg のシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤を使用した。レバチオ錠 20mg を飲み込むことができない小児 PAH 患者や，体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者（1 回 10 mg 用量），また 20 mg 錠を飲み込むことができない成人患者に対して，より適した経口製剤が必要であると考え，市販用ドライシロップ剤を開発した。

市販用ドライシロップ剤は，シルデナフィルクエン酸塩として 10 mg/mL に調製した懸濁液として適用し，10 mg を投与するためには投与量を 1 mL，20 mg を投与するためには投与量を 2 mL とする。本申請にあたり，検討した市販用ドライシロップ剤の生物薬剤学的データを 2.2 項および 2.3 項に示す。(詳細は CTD 2.7.1 項 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の項に示す。)

また，OD フィルムは，水とともに錠剤を服薬することが難しい嚥下困難な患者や寝たきりの患者の服薬コンプライアンス向上や，時間・場所を問わず服用することを可能とするため，水を同時に摂取せずに服用できるフィルム製剤を開発した。OD フィルムとレバチオ錠の生物学的同等性試験データを 2.2 項に示す。

2.2. 製剤間の生物学的同等性

本申請の臨床データパッケージには，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤（10 mg, 20 mg, 40 mg および 80 mg）を用いた臨床試験，および既に承認されているレバチオ錠 20mg と今回申請する市販用ドライシロップ剤，レバチオ OD フィルムを用いた臨床試験の成績を含むことから，レバチオ錠 20mg，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤およびドライシロップ剤間の生物学的同等性（A1481293 試験），ならびにレバチオ錠 20mg と OD フィルム 20mg 間の生物学的同等性（KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験）を評価した。また，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤（10 mg，20 mg，40 mg および 80 mg）を用いた A1481131 試験および A1481156 試験では，錠剤を飲み込むことができない小児 PAH 患者には，粉砕した開発用錠剤をアップルソース等の柔らかい食品に混合して使用したことから，錠剤を粉砕することによるシルデナフィルの吸

[a] http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm390876.htm

収への影響を検討するために，レバチオ錠 20 mg とその粉砕品の相対的バイオアベイラビリティ試験を実施した（A1481275 試験）。

外国人健康成人を対象に，レバチオ錠 20mg に対する，A1481131 試験で使用したシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤（10 mg を 2 錠）および市販用ドライシロップ剤（10 mg/mL の懸濁液として 2 mL）をそれぞれ 20 mg にて単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティおよび生物学的同等性を検討するために，無作為化，非盲検，3 剤 3 期クロスオーバー試験（A1481293 試験）を実施した。A1481293 試験から得られた 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲内であり，市販用ドライシロップ剤はシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤（10 mg 錠を 2 錠投与）およびレバチオ錠 20mg と生物学的に同等であることが示された。

シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 20 mg とレバチオ錠 20mg の生物学的同等性，ならびに開発用錠剤 20 mg，40 mg および 80 mg の含量間の生物学的同等性については，レバチオ錠 20mg 承認時に生物学的に同等であることが示されている。

日本人健康成人を対象に，レバチオ錠 20mg とレバチオ OD フィルム 20mg に対して，剤形が異なる製剤間の生物学的同等性を検証するために，水なし投与時のレバチオ OD フィルム 20mg と水あり投与時のレバチオ錠 20mg 間のヒトにおける生物学的同等性を検討する KYE-1501-P1 試験，および水あり投与時のレバチオ OD フィルム 20mg と水あり投与時のレバチオ錠 20mg 間のヒトにおける生物学的同等性を検討する KYE-1501-P2 試験の 2 つの生物学的同等性試験を実施した。KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験は，いずれも日本人健康成人男性を対象に，非盲検，無作為化，2 剤 2 期クロスオーバー法にて絶食下単回経口投与した試験である。その結果，主要評価項目である AUC_t と C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は，レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）とレバチオ錠 20mg（水あり）の比較，ならびにレバチオ OD フィルム 20mg（水あり）とレバチオ錠 20mg（水あり）の比較において，いずれも log（0.80）～log（1.25）の範囲に含まれ，レバチオ OD フィルム 20mg（水なしまたは水あり）とレバチオ錠 20mg（水あり）の生物学的同等性が検証された。また，レバチオ OD フィルム 20mg（水なしまたは水あり），レバチオ錠 20mg（水あり）を投与したときの安全性は良好であった。

また, 外国人健康成人を対象に, レバチオ錠 20mg とその粉砕品の相対的バイオアベイラビリティを検討するために，無作為化，非盲検，3 剤 3 期クロスオーバー試験（A1481275 試験）を実施した。A1481275 試験から得られた 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}），AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲内であり，錠剤を粉砕することによるシルデナフィルの吸収への影響はほとんどないと考えられる。A1481131 試験および A1481156 試験において使用したシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤はレバチオ錠 20mg と生物学的同等性が示されていることも踏まえ, A1481131 試験および A1481156 試験においてシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤を粉砕して投与したときの PK パラメータは，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤を投与したときの PK パラメータと同等の結果が得られると判断した。

以上より，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る。

2.3. 食事の影響

外国人健康成人を対象に，市販用ドライシロップ剤を投与したときのシルデナフィルの曝露量への食事の影響を検討するために, 無作為化, 非盲検, 2 期クロスオーバー, 単回投与試験（A1481313 試験）を実施した。その結果，食後に市販用ドライシロップ剤をシルデナフィルクエン酸塩として 20 mg 単回投与したときの絶食下投与に対する調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，シルデナフィルの AUC_{inf} で 111.28%（105.59%, 117.28%），C_{max} で 46.67%（41.08%, 53.03%）であった。食後投与時のシルデナフィルの C_{max} は絶食下投与時と比べて 53%減少したが，AUC_{inf} は食事による影響をほとんど受けないことが示された。今回，市販用ドライシロップ剤の食事による曝露量への影響を検討した A1481313 試験の結果は，既に得られているシルデナフィルクエン酸塩開発用カプセル剤の食事の影響の結果と同様であった。以上より，レバチオ錠 20mg と同様に，市販用ドライシロップ剤についても，用法・用量（案）に食事に関する記述は不要であると考える。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本項では，日本人小児 PAH 患者を対象とする国内第 3 相試験（A1481298 試験）および小児 PAH 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（日本人小児 1 名を含む，A1481131 試験）から得られた PK に関する結果の要約を示す。小児 PAH 患者の PK および薬物動態－薬力学（PK-PD）の検討では，A1481131 試験データとレバチオ錠申請時のデータである外国人成人 PAH 患者を対象とした外国第 3 相試験（A1481140 試験）から得られたデータを併合し，ポピュレーションファーマコキネティクス（ポピュレーション PK）モデルおよび PK-PD モデルを構築した。

また，A1481298 試験のデータを A1481131 試験のデータと比較し，日本人小児 PAH 患者の PK を評価した。

解析の詳細は，CTD 2.7.2 項 臨床薬理試験の概要に記載する。

3.1. 日本人小児 PAH 患者における薬物動態（A1481298 試験）

A1481298 試験は，1～17 歳の日本人小児 PAH 患者（6 例）を対象とした多施設共同，非盲検試験である。本試験における用法・用量は，A1481131 試験の結果を踏まえて設定した外国人小児 PAH 患者の臨床推奨用量・用法と同様に, 体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg 1 日 3 回（TID），体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID を用いた。

シルデナフィルの PK パラメータの要約を Table 3 に示す。その結果, 20 mg TID 投与および 10 mg TID 投与の投与間隔（τ）における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）の幾何平均値は，それぞれ 365.2 および 314.5 ng•h/mL で，両投与量間で類似していた。

Table 3.　日本人小児 PAH 患者にシルデナフィルを反復投与後第 16 週*のシルデナフィルの薬物動態パラメータの要約

パラメータ（単位）	パラメータの要約 [a]		
	10 mg TID（体重 ≤20 kg）	20 mg TID（体重 >20 kg）	全体
N, n	3, 1	3, 1	6,2
AUC_{tau} (ng•h/mL)	365.2 (53)	314.5 (69)	338.9 (54)
CL/F (L/h)	27.35(53)	63.67 (68)	41.73 (77)
$C_{ss,av}$ (ng/mL)	45.67 (53)	39.31 (68)	42.37 (54)
C_{max} (ng/mL)	184.9 (84)	103.2 (58)	138.1(73)
C_{trough} (ng/mL)	7.408 (52)	16.69 (61)	11.12 (72)
T_{max} (h)	1.00 (1.00-1.97)	1.00 (1.00-1.02)	1.00 (1.00-1.97)
Vz/F (L) [b]	62.4	93.4	62.4, 93.4
t½ (h) [b]	1.63	1.94	1.63, 1.94

引用: CTD 2.7.2.2.2 項 Table 4
N = 体重別各投与群の被験者数，n = $t_{½}$および V_z/F が算出可能であった被験者数，AUC_{tau} = 投与間隔（τ）における血漿中濃度－時間曲線下面積，CL/F = 見かけの経口クリアランス，$C_{ss,av}$ = 定常状態時の平均血漿中濃度，C_{max} = 最高血漿中濃度，C_{trough} = トラフ濃度（投与前値），T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間，V_z/F = 見かけの分布容積，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，TID = 1 日 3 回
* 薬物動態採血は第 16 週または治験中止時に実施した。
a. T_{max} は中央値（範囲）で示し，その他のパラメータは幾何平均値（幾何%変動係数）で示した。
b. 評価可能被験者数が 3 例未満だったため，個々の値を記載した。

3.2. 外国人小児 PAH 患者における薬物動態（A1481131 試験）

A1481131 試験では，小児 PAH 患者を体重ごとに低用量，中用量，高用量群に分けて投与した（Table 4）。A1481131 試験から得られた血漿中濃度データを用い，ポピュレーション PK 解析を実施した。本解析では，A1481131 試験と外国人成人 PAH 患者を対象に 20 mg，40 mg および 80 mg TID にて反復投与した外国第 3 相試験（A1481140 試験）試験から得られた濃度データを併合した。ポピュレーション PK 解析の結果，見かけの経口クリアランス（CL/F）と体重の関係について，切片を有するシグモイド E_{max} モデルを構築した。モデルから推定された CL/F は，小児 PAH 患者の体重 8 kg から 40 kg の範囲では体重の増加にともない増加したが，体重 40 kg 前後で一定値に達すると推定された。推定された CL/F の最大値は 57.2 L/h であり，この値は，成人 PAH 患者（A1481140 試験）のデータのみを用いたポピュレーション PK 解析で既に報告された CL/F 値（50.9 L/h）と同様な値であった。

Table 4.　外国人小児 PAH 患者を対象とした A1481131 試験におけるシルデナフィルの各投与群における 1 回投与量（1 日 3 回投与）および被験者数

	低用量			中用量			高用量		
体重（kg）	用量	N1	N2	用量	N1	N2	用量	N1	N2
≥8 ~ 20	NA	NA	NA	10 mg	15	0	20 mg	33	2
>20 ~ 45	10 mg	30	19	20 mg	29	20	40 mg	29	17
>45	10 mg	10	8	40 mg	9	8	80 mg	11	9

引用： CTD 2.7.2.2.1 項 Table 2
N1 = ポピュレーション PK 解析に用いた全被験者数
N2 = ポピュレーション PK 解析に用いた, 身体発達上自転車エルゴメトリーによる心肺運動負荷試験（CPET）が実施可能であった被験者数（N1 グループの一部）
NA = 試験計画時に各用量群の血漿中濃度の予測値をモデル解析により求めた結果，体重が 8～20 kg の被験者では低用量群が 5 mg 相当と推定されたが，10 mg 錠が最小用量製剤であったため，投与 8～20 kg の被験者では低用量群を設定しなかった。

ポピュレーション PK モデル解析の詳細は，CTD 2.7.2 項 臨床薬理試験の概要，5.3.3.5 項（PMAR-00194）および 5.3.4.2 項（PMAR-00205）に示した。

3.3. 小児 PAH 患者を対象とした国際共同試験における薬物動態－薬力学の関係

ポピュレーション PK-PD 解析には，PK の指標として先のポピュレーション PK モデルから推定した定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）データを，PD の指標として最大酸素摂取量（peak VO_2）および肺血管抵抗（PVR）データを用い，2 種の PK-PD 解析を実施した。

シルデナフィルの $C_{ss,av}$ と peak VO_2 の PK-PD 解析では，シグモイド E_{max} モデルを適用した。A1481131 試験の主要評価項目である peak VO_2 は，自転車エルゴメトリーによる心肺運動負荷試験（CPET）が実施可能な患者における最大酸素摂取量とした。解析の結果，最大 peak VO_2（E_{max}）は 8.77%（95%信頼区間 : 4.60%, 12.94%）と推定され，E_{max} の 90%に達する濃度（EC_{90}）は 41 ng/mL（95%信頼区間：25.26, 56.6 ng/mL）と推定された。$C_{ss,av}$ が 41 ng/mL のとき peak VO_2 は 7.9%と予想された。

外国人小児および成人 PAH 患者データ（A1481131 試験および A1481140 試験）を用いたポピュレーション PK-PD モデル構築では，体格の異なる小児および成人の両方からのデータを併合して使用していることから, シルデナフィルの $C_{ss,av}$ と PVR データを用いた PK-PD 解析の検討時に, 小児と成人のベースラインの PVR に対する体格（体表面積 : BSA）および年齢の影響を評価するために, PD パラメータとして BSA で補正された PVRI を用いるよりも PVR を用いたモデルで BSA を共変量として検討することが適切であると考えた。

シルデナフィルの $C_{ss,av}$ と成人および小児 PAH 患者から得られた PVR の関係の検討には，PVR の対数変換値に関して，2 つの傾きを持つ線形モデルを用いた。解析の結果，閾値濃度は約 50 ng/mL と推定された。シルデナフィル濃度 50 ng/mL のときの PVR のベースラインからの変化率は，成人または CPET が実施不可能な小児と短絡を伴う小児 PAH 患者では 22%，CPET が実施可能な小児 PAH 患者では 34%であると推定され，いずれも改善率はプラセボ投与時の値を上回り，成人および小児 PAH 患者ともに PVR について同様な改善が認められると考えられた。

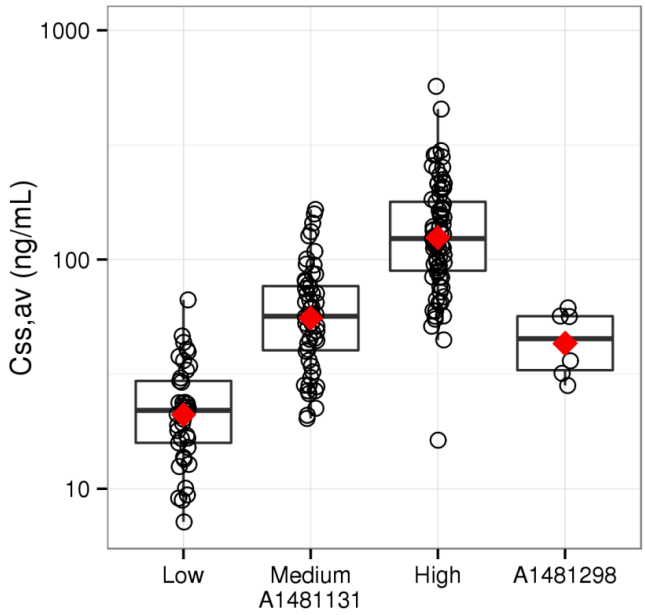
ポピュレーション PK-PD モデル解析の詳細は, CTD 2.7.2 項 臨床薬理試験の概要ならびに 5.3.4.2 項 ポピュレーション PK および PK-PD モデル解析報告書（PMAR-00205）に示した。

3.4. 日本人および外国人小児の比較

3.4.1. 薬物動態

シルデナフィルの推定曝露量（定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度 : $C_{ss,av}$）を A1481298 試験の投与量群（10/20 mg TID 投与群）と A1481131 試験の投与量群（低，中および高用量群）で比較した。A1481298 試験の日本人小児 PAH 患者の個別 $C_{ss,av}$ は, A1481131 試験および A1481140 試験データを用いて構築したポピュレーション PK 解析の最終モデルから推定した。その比較結果を Figure 1 および Table 5 に示す。A1481298 試験の被験者の曝露量は，A1481131 試験の中用量群の曝露量の範囲内にあり，同一用量では国内および外国試験におけるシルデナフィルの曝露量は類似していた。

Figure 1. A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量 : 10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の投与群（低, 中および高用量）の推定 $C_{ss,av}$ の比較



引用：CTD 2.7.2.3.3.1.2.2 項 Figure 16
$C_{ss,av}$ = 定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PAH = 肺動脈性肺高血圧，TID = 1 日 3 回
◆= 算術平均値，○= 個々の $C_{ss,av}$（ポピュレーション PK モデルからの個別推定値）
箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数，上側の辺は第 3 四分位数，箱の中央の線は中央値を示す。箱の下側および上側の辺から伸びる線の先端は，「第 1 四分位数-1.5×IQR」から「第 3 四分位数+1.5×IQR」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。ここで，IQR（interquartile range）とは四分範囲であり，IQR = 第 3 四分位数-第 1 四分位数を示す。

Table 5. A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の投与群（低, 中および高用量）の推定 $C_{ss,av}$ の比較

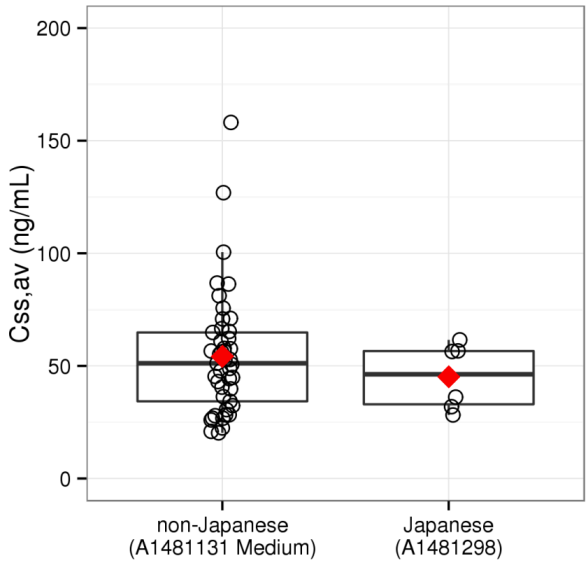
	A1481131 試験			A1481298 試験
	低用量群	中用量群	高用量群	
例数	41	55	77	6
算術平均値 (ng/mL)	23.68	63.34	145.40	45.14
標準偏差 (ng/mL)	12.13	34.15	88.75	14.64
変動係数 (%)	51.2	53.9	61.0	32.4
最大値 (ng/mL)	66.7	165.3	569.5	61.6
最小値 (ng/mL)	7.2	20.3	16.3	28.2
幾何平均値 (ng/mL)	21.02	55.50	124.57	43.08
幾何変動係数 (%)	53.0	55.7	61.5	34.9

引用：CTD 2.7.2.3.3.1.2.2 項 Table 11

$C_{ss,av}$ = 定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PAH = 肺動脈性肺高血圧，TID = 1 日 3 回

また，A1481131 試験の中用量群には，体重が 45 kg を超える小児 PAH 患者は 40 mg TID を投与しているため，40 mg TID を投与された被験者を除外し，10/20 mg TID を投与された被験者に限定し A1481131 試験の中用量群と A1481298 試験の結果と比較した。その結果を Figure 2 および Table 6 に示す。A1481298 試験の被験者の曝露量は，A1481131 試験の中用量群（10/20 mg TID に限定）の曝露量の範囲内にあり，国内および外国試験における曝露量は類似していた。

Figure 2. **A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の中用量投与群（投与量：10/20 mg TID のみ）の推定 $C_{ss,av}$ の比較**



引用：CTD 2.7.2.3.3.1.2.2 項 Figure 17
$C_{ss,av}$ = 定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PAH = 肺動脈性肺高血圧，TID = 1 日 3 回
◆ = 算術平均値，○ = 個々の $C_{ss,av}$（ポピュレーション PK モデルからの個別推定値）
箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数，上側の辺は第 3 四分位数，箱の中央の線は中央値を示す。箱の下側および上側の辺から伸びる線の先端は，「第 1 四分位数-1.5×IQR」から「第 3 四分位数+1.5×IQR」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。ここで，IQR（interquartile range）とは四分範囲であり，IQR = 第 3 四分位数-第 1 四分位数を示す。

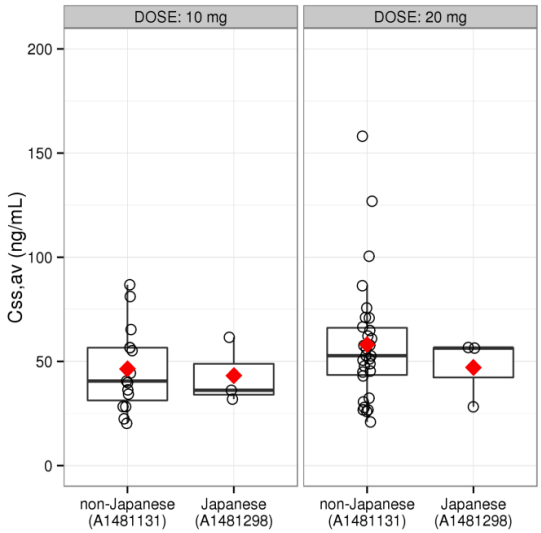
Table 6. **A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の投与群（中用量：10/20 mg TID のみ）の推定 $C_{ss,av}$ の比較**

	A1481131 試験	A1481298 試験
	中用量群（10/20 mg TID）	10/20 mg TID
例数	45	6
算術平均値 (ng/mL)	54.22	45.14
標準偏差 (ng/mL)	27.32	14.64
変動係数 (%)	50.4	32.4
最大値 (ng/mL)	158.1	61.6
最小値 (ng/mL)	20.3	28.2
幾何平均値 (ng/mL)	48.67	43.08
幾何変動係数 (%)	49.3	34.9

引用：CTD 2.7.2.3.3.1.2.2 項 Table 12
$C_{ss,av}$ = 定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PAH = 肺動脈性肺高血圧，TID = 1 日 3 回

Figure 2 および Table 6 に示した同一の用法・用量で投与された日本人および外国人小児 PAH 患者の比較を，さらに 10 mg TID と 20 mg TID に分けて比較した結果を Figure 3 および Table 7 に示す。

Figure 3.　A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の中用量投与群（投与量:10/20 mg TID）の定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度の比較



引用：CTD 2.7.2.3.3.1.2.2 項 Figure 18
$C_{ss,av}$ = 定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PAH = 肺動脈性肺高血圧，TID = 1 日 3 回，
◆ = 算術平均値，○ = 個々の $C_{ss,av}$（ポピュレーション PK モデルからの個別推定値）
箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数，上側の辺は第 3 四分位数，箱の中央の線は中央値を示す。箱の下側および上側の辺から伸びる線の先端は，「第 1 四分位数-1.5×IQR」から「第 3 四分位数+1.5×IQR」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。ここで，IQR（interquartile range）とは四分範囲であり，IQR = 第 3 四分位数-第 1 四分位数を示す。

Table 7.　日本人小児 PAH 患者（10/20 mg TID 投与群）および外国人小児 PAH 患者の中用量投与群（10/20 mg TID 投与群）の定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度の要約：A1481298 試験と A1481131 試験の比較

	A1481131 試験（中用量群）		A1481298 試験	
	10 mg TID	20 mg TID	10 mg TID	20 mg TID
例数	15	30	3	3
算術平均値 (ng/mL)	46.41	58.13	43.20	47.09
標準偏差 (ng/mL)	20.22	29.79	16.04	16.35
変動係数 (%)	43.6	51.3	37.1	34.7
最大値 (ng/mL)	86.8	158.1	61.6	56.7
最小値 (ng/mL)	20.3	20.9	31.9	28.2
幾何平均値 (ng/mL)	42.47	52.11	41.40	44.84
幾何変動係数 (%)	46.2	49.8	36.0	41.8

引用：CTD 2.7.2.3.3.1.2.2 項 Table 13
$C_{ss,av}$ = 定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PAH = 肺動脈性肺高血圧，TID = 1 日 3 回

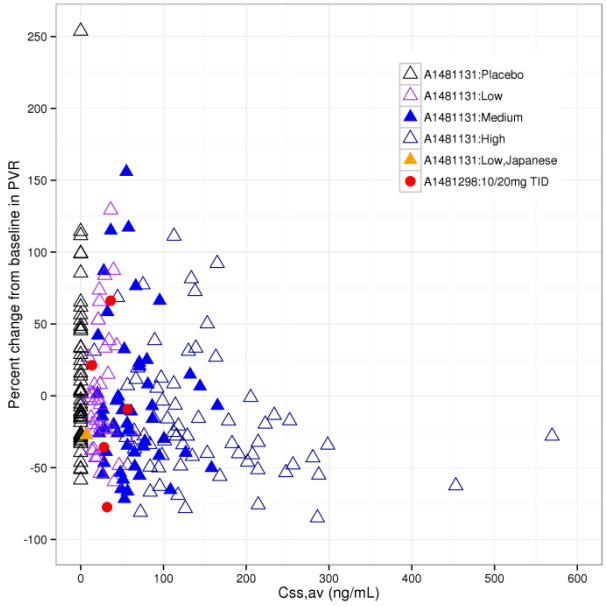
日本人小児 PAH 患者（A1481298 試験）と同一の用法・用量で投与された外国人小児 PAH 患者（A1481131 試験の中用量群の 10 および 20 mg TID）の推定曝露量（$C_{ss,av}$）を比較した結果からも，10 mg TID および 20 mg TID のいずれの用量においても，日本人小児 PAH 患者の $C_{ss,av}$ は外国人小児 PAH 患者の $C_{ss,av}$ の範囲内にあり，日本人および外国人小児における同一用法・用量のシルデナフィルの曝露量は類似していた（Figure 3）。

3.4.2. 薬力学（肺血管抵抗：PVR）

外国人小児 PAH 患者および日本人小児 PAH 患者における $C_{ss,av}$（推定値）と PVR のベースラインからの変化率（実測値）の関係を Figure 4 に示す。その結果，日本人小児 PAH 患者と外国人小児 PAH 患者（中用量）の結果と重なり，小児 PAH 患者において日本人と外国人で曝露量と PVR の関係は類似していた。

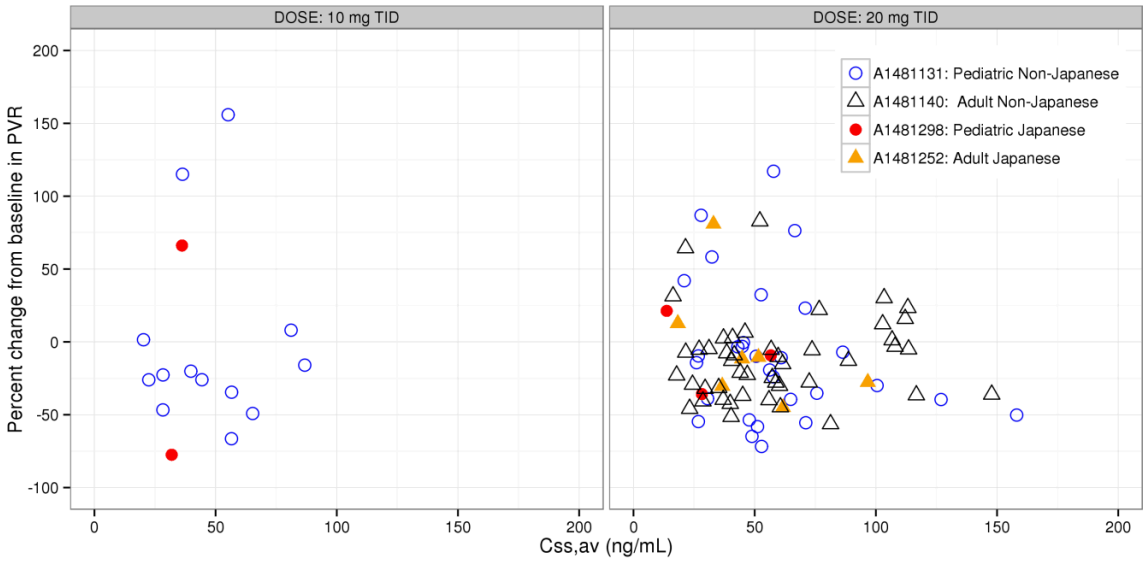
また，曝露量（推定 $C_{ss,av}$）と PVR のベースラインからの変化率（実測値）を用いた PK-PD の関係を投与量別に検討した結果，日本人および外国人小児 PAH 患者の個々のプロットは 10 mg TID および 20 mg TID のいずれの用量においても概ね重なり，検討可能な日本人小児データは 5 例と少ないものの，日本人および外国人小児の曝露量と PVR のベースラインからの変化率の関係には大きな違いはないと考える（Figure 5）。

Figure 4.　外国人および日本人小児 PAH 患者における $C_{ss,av}$（推定値）と PVR のベースラインからの変化率（実測値）の関係



引用：CTD 2.7.2.3.3.2.1 項 Figure 20
A1481131 試験の 10 mg TID 投与群は日本人小児 PAH 患者 1 名を含む。

Figure 5.　日本人および外国人小児 PAH 患者における $C_{ss,av}$（推定値）と PVR のベースラインからの変化率（実測値）の関係（10 mg TID および 20 mg TID）



引用：CTD 2.7.2.3.3.2.1 項 Figure 21
$C_{ss,av}$ = 定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PAH = 肺動脈性肺高血圧，PVR = 肺血管抵抗
A1481131 試験からは，20 kg 以下の小児 PAH 患者に 10 mg 1 日 3 回投与と 20 kg 超の小児 PAH 患者に 20 mg 1 日 3 回投与したときのデータのみを，A1481140 試験からは 20 mg 1 日 3 回投与の成人 PAH 患者のデータを比較に使用した。

4. 有効性の概括評価

本薬の有効性は国際共同プラセボ対照第 3 相試験（A1481131 試験）に基づき評価し，有効性の主要評価項目である peak VO_2，副次評価項目である PVRI，mPAP において，本薬の中用量群，高用量群でプラセボ群を上回る改善が認められた。

また，本薬の長期投与時の有効性は，A1481131 試験とその長期継続試験である A1481156 試験を一連の試験として評価した結果，有効性の効果の持続が認められた。なお，本試験実施中の 2011 年 7 月 26 日に実施した DMC において，その時点までに集積された 35 例の死亡例を評価した結果，5 例が低用量群（5/55 例，9%），10 例が中用量群（10/74 例，14%），20 例が高用量群（20/100 例，20%）に認められたため，DMC の勧告[a]に基づき，投与量を体重 20 kg 以下の小児には最大で 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児には最大で 20 mg TID に変更した。

上記の臨床成績に加え，国内第 3 相試験（A1481298 試験）を実施し，日本人小児 PAH 患者に対して，体重 20 kg 以下の小児には 10 mg TID を，体重 20 kg 超の小児には 20 mg TID を 16 週間経口投与した際の有効性を評価した。有効性評価項目である PVRI および mPAP のベースラインから 16 週／中止時までの平均変化量（SD）は PVRI が-1.822 (7.5320) Wood units•m^2，mPAP が -0.6 (18.61) mmHg であり，16 週／中止時に PVRI および mPAP が改善する傾向が認められた。また，本薬の継続投与を希望する場合には，16 週間超の投与も可能とし，長期投与時の有効性を評価した。

日本人小児 PAH 患者に対する有効性およびその地域間差を検討するために，A1481298 試験と A1481131 試験における有効性の評価項目である PVRI および mPAP の結果を試験間で比較した。その結果，A1481298 試験の 16 週時（LOCF: last observation carried forward）の PVRI のベースラインに対する比の幾何平均値は，PAH 無治療時の自然経過とも解釈できる A1481131 試験のプラセボ群より改善を示し，A1481298 試験の個々の比の分布は A1481131 試験の中用量群の範囲に含まれていた。また，16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量の結果もベースラインに対する比の結果を支持した。さらに，16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化率に基づく改善，不変，悪化症例の割合において A1481298 試験と A1481131 試験を比較した結果，A1481298 試験の改善割合は A1481131 試験のプラセボ群よりも数値的に高く，低用量群と中用量群の改善割合の範囲に含まれた。一方，A1481298 試験の 16 週時（LOCF）の mPAP のベースラインからの平均変化量は，A1481131 試験のプラセボ群および低用量群の平均変化量と同程度であったが，mPAP の変化量のばらつきは対数スケールにおける PVRI の変化量に比べ，薬効差（中用量群とプラセボ群との差）に対するばらつきがより大きいこと，被験者の中には PVRI が改善していても短期的には mPAP の上昇が代償的にみられることがあることを踏まえると，より多くの被験者での評価が必要であり，A1481298 試験における被験者数では十分に改善傾向が示せなかったと考えられた。しかしながら，PVRI は運動耐容能との関連がより強く，血管が十分に拡張していることを示す指標であること，A1481298 試験の第 I 期 16 週間の治療期間で本薬の小児 PAH 患者に対する有効性を評価するには，mPAP よりも PVRI の方が適切な指標であるとの本邦

[a] 低用量と比べて高用量の本薬は，生存率に対する好ましくない作用に関連していると結論付け，40 mg TID および 80 mg TID の投与ならびに体重 20 kg 以下の小児に対する 20 mg TID の投与の即時中止を勧告した。

の専門医の見解（4.5 項参照）を踏まえると，本薬は日本人小児 PAH 患者に対しても A1481131 試験の中用量群に相当する有効性が期待されると考えた。

また，PK および PK-PD においても，A1481131 試験に参加した 1 例を含む日本人小児と外国人小児の比較をした結果，PK に大きな違いはなく，曝露量（$C_{ss,av}$）と PVR の変化率を用いた PK-PD の分布も日本人小児のデータは外国人小児のデータに重なった。このことは上述の A1481131 試験の中用量群に相当する有効性が日本人小児 PAH 患者に対しても認められることを支持する結果であった。

4.1. 有効性評価に用いた試験の概要

有効性評価に用いた 3 試験（A1481131 試験，A1481156 試験および A1481298 試験）の対象は，いずれも小児 PAH 患者であった。PAH の臨床分類は，特発性，遺伝性および先天性心疾患を伴う PAH（修復術施行後は 6 ヵ月以上経過していること）であり，対象年齢は 1～17 歳，体重 8 kg 以上を条件とした。A1481298 試験では，治験薬投与開始 3 ヵ月以上前から用量を変更せずに使用しているベラプロストナトリウムのみ PAH 治療薬として併用可能としたが，他の試験では PAH 治療薬の併用は禁止とした。

4.1.1. A1481131 試験（国際共同第 3 相試験）

本試験は 1～17 歳までの小児 PAH 患者を対象とした国際共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，シルデナフィルを 16 週間経口投与したときの有効性，安全性および PK を評価した。

被験者はシルデナフィル低用量，中用量，高用量またはプラセボのいずれかの群に割り付けられ，治験薬の投与を受けた。治験薬の割り付けは被験者の体重に基づき決定され，体重が 20 kg 超 45 kg 以下と 45 kg 超の被験者は，いずれもシルデナフィル低用量，中用量，高用量およびプラセボに 1：1：1：1 に，体重が 20 kg 以下の被験者は，シルデナフィル中用量，高用量およびプラセボに 1:2:1 に無作為に割り付けられた。中用量群および高用量群では，最初の 1 週間は 1 回 10 mg，1 日 3 回の投与を受けた後，無作為化にて指定された用量のシルデナフィルを服薬した（Table 8）。

Table 8.　各用量群のシルデナフィル投与量（A1481131 試験）

体重（kg）	投与量（mg TID）		
	低用量群	中用量群	高用量群
≥8～20	該当なし [a]	10 [a]	20
>20～45	10	20	40
>45	10	40	80

引用：CTD 2.7.3 項 Table 2
TID = 1 日 3 回
a. 試験計画時に各用量群の血漿中濃度の予測値をモデル解析により求めた結果，体重が 8～20 kg の被験者では低用量群が 5 mg 相当と推定された。製造されている錠剤の最小用量が 10 mg であり，中用量群の用量と同じであったため，この体重では低用量群を設定せず，中用量群，高用量群，プラセボ群のみに被験者を割り付けた。8～20 kg の被験者では，高用量群の被験者の割合を高くした。

有効性の主要評価項目は，CPET（自転車エルゴメータを用いる）により評価する，体重で標準化した peak VO_2 のベースラインから 16 週時までの変化率とし，副次評価項目には血行動態パラ

メータの変化量（mPAP および PVRI）および WHO 機能分類の変化を含めた。また，主解析は，因子として用量群，共変量としてベースラインの peak VO_2 値，臨床分類，体重分類を含む共分散分析を用いて，シルデナフィル併合群（低用量，中用量，高用量群の併合群）とプラセボ群を比較した（有意水準 5%，両側検定）。本試験では当初，心拍出量，PVRI，心係数を熱希釈法または Fick 法から算出することとしていたが，算出方法の違いをなくし，推定法を統一するために，Fick 法による算出に統一し，LaFarge and Miettinen 式を用いて酸素消費量の推定値を算出し，その後 PVRI と心係数を算出した。この「標準化されたデータ」に対して事後解析を実施した。

また, PVRI と心係数について, 実測値を用いた解析では分布に正規性が認められなかったため, 対数変換した 16 週時のデータに対して, 因子として用量群, 共変量として対数ベースライン値, 臨床分類，体重分類，CPET 実施能を含む共分散分析モデルにより解析した。共分散分析で得られた対数尺度でのプラセボと各用量群との差を逆対数変換し，実尺度でのプラセボとの比を算出した。以降に示す PVRI の解析結果については，上述の「標準化されたデータ」を使用し，対数スケールでの解析結果を逆対数変換して得られる 16 週時とベースラインとの比を示した。

本試験では，324 例がスクリーニングを受け，235 例がシルデナフィル群（低用量，中用量，高用量）かプラセボ群のいずれかに割り付けられ，234 例（シルデナフィル低用量群 42 例，中用量群 55 例，高用量群 77 例，プラセボ群 60 例）が治験薬の投与を受けた。被験者全体では，女性の割合が高く（56%～66%），用量群間で不均衡はなかった。また，年齢および体重は，体重 20 kg 以下を考慮した層別割り付けを行ったため, 用量群間で不均衡がみられた。ベースラインの WHO 機能分類の内訳は，I 度が 32.5%，II 度が 51.9%，III 度が 15.2%，IV 度が 0.4%であった。また，主要評価項目の自転車エルゴメータを用いた検査（CPET）は，治験薬投与例 234 例のうち，発達的にこの検査を実施することが可能な 106 例で行われた。副次評価項目である血行動態，WHO 機能分類等の評価および安全性の評価は，無作為化され，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者集団（Intent-to-treat：ITT 集団）を対象に行った。

4.1.2. A1481156 試験（国際共同長期継続試験）

本試験は国際共同，長期継続試験であり，16 週間のプラセボ対照試験（A1481131 試験）を完了し，この継続試験への参加に同意したすべての PAH 患者が組み入れられた。被験者の年齢は 1～17 歳であった。A1481131 試験で治験薬の投与を受けた 234 例のうち 220 例が本試験に参加した。A1481131 試験中に 6 例が治験薬の投与を中止し，8 例が本試験への参加に同意しなかった。

A1481131 試験でシルデナフィルの投与を受けた被験者については，A1481131 試験完了時の用量を維持した。A1481131 試験でプラセボの投与を受けた被験者については，本試験のベースライン来院時に，体重が 20 kg 超 45 kg 以下と 45 kg 超の被験者をいずれも，低，中または高用量のシルデナフィルを 1 日 3 回投与する群のいずれかに 1 : 1 : 1 で無作為に割り付けた。低体重（20 kg 以下）の被験者はシルデナフィル中用量群または高用量群に 1 : 2 で無作為に割り付けた。一部の被験者については 8 年以上追跡調査を実施した。本試験の実施中，DMC において死亡率を含む安全性データが定期的にレビューされ，2011 年 7 月 26 日の DMC において，用量を変更するよう勧告があった。

被験者にシルデナフィルを 1 年間投与した時点で，長期的な有効性（peak VO_2，WHO 機能分類）を評価した。

4.1.3. A1481298 試験（国内第 3 相試験）

本試験は，多施設共同，非盲検試験であり，年齢が 1～17 歳の日本人小児 PAH 患者に対し，シルデナフィルを 16 週間経口投与した際の有効性，安全性および PK を評価した。また，シルデナフィルの継続投与を希望する場合には，16 週間超の投与も可能とし，長期投与時の安全性および有効性を評価した。

本試験は観察期および治療期から構成され，基準を満たした被験者は治療期に組み入れられ，第 0 週の来院時の体重に基づいて体重 20 kg 超の被験者には 20 mg TID（1 日用量 60 mg），体重 20 kg 以下の被験者には 10 mg TID（1 日用量 30 mg）の用量が選択された。16 週間の治療期（第 I 期）では，1 週間後に電話による確認を行い，その後 3 回の来院時に有効性および安全性に関するデータを収集した。第 I 期を完了し，継続投与を希望する被験者は，治験責任（分担）医師の判断の後，第 16 週以降の治療期（第 II 期）に移行した。第 II 期の治験薬の投与量は，被験者の実際の体重に基づくものとした。第 II 期において，被験者に治験薬に対する忍容性に問題があると治験責任医師が判断した場合，20 mg TID 投与から 10 mg TID 投与に投与量を減量することができた（2016 年 12 月 26 日時点では，投与量を減量した被験者はいない）。この期間中の来院は，12 週間ごととし，安全性および有効性のデータを収集した。

目標症例数は個々の被験者の有効性および安全性を詳細に評価する目的で，試験の実施可能性の観点から設定し，第 I 期組み入れ時に体重 20 kg 超の被験者を 2 例以上，体重 20 kg 以下の被験者を 3 例以上とした。したがって，統計的な検定や推定を考慮した例数設計は実施していない。

有効性評価項目は，PVRI，mPAP，WHO 機能分類，BNP および NT pro-BNP の 16 週時のベースラインからの変化とした。その他の有効性評価項目は，PVRI および mPAP 以外の血行動態パラメータの 16 週時のベースラインからの変化，第 II 期の WHO 機能分類，BNP および NT pro-BNP のベースラインからの変化とした。

4.2. 有効性の評価方法

4.2.1. 有効性評価項目

国際共同第 3 相試験である A1481131 試験において主要評価項目を 16 週時の peak VO_2 のベースラインからの変化率と設定し本薬の有効性を検証したが，peak VO_2 の測定は CPET（自転車エルゴメータ）を用いることから，身体の発達の程度により測定ができる患者が限られた。そのため，国内第 3 相試験である A1481298 試験では有効性の評価として peak VO_2 の測定は実施せず，成人でも運動耐容能と同等に PAH の有効性を評価しうることが示されている血行動態パラメータの PVRI を重要な有効性の評価項目として設定した。A1481131 および A1481298 試験を通して，本薬の有効性を評価するため，以下の評価項目について検討した。

- 16 週時の CPET（自転車エルゴメータ）により評価した peak VO_2 のベースラインからの変化率（A1481131 試験のみ）
- 16 週時の血行動態検査により評価した PVRI のベースラインからの変化［変化量およびベースラインに対する比の幾何平均値］（A1481131 試験および A1481298 試験）
- 16 週時の血行動態検査により評価した mPAP のベースラインからの変化量（A1481131 試験および A1481298 試験）

- 16 週時の WHO 機能分類の変化（A1481131 試験および A1481298 試験）
- 16 週時の BNP および NT pro-BNP の変化量（A1481298 試験のみ）

また，小児循環器専門医により，PVRI が低下することは血管が十分に拡張していることを示しているため，血管拡張薬であるシルデナフィルの臨床効果を評価する上で PVRI を主要評価項目とすることは問題ないと考えるとの見解に基づき，事後解析として，PVRI の変化率が 20%以上の減少を「改善」，20%未満の減少から 25%未満の増加を「不変」，25%以上の増加を「悪化」と定義し，A1481131 試験および A1481298 試験に対して該当症例数とその割合を算出した[a]。

さらに, 本薬を長期投与したときの有効性は, A1481156 試験では, 投与 1 年後の時点での peak VO_2 および投与後 1 年ごとに評価した WHO 機能分類，A1481298 試験の第 II 期では，投与 52 週後および治験終了/中止時での BNP および NT pro-BNP，第 II 期移行後 12 週ごとに評価した WHO 機能分類で検討した。

4.2.2. 評価対象集団

有効性を評価した 3 試験（A1481131 試験，A1481156 試験および A1481298 試験）の主要な解析対象集団は ITT とした。

4.2.3. 統計解析方法

国際共同第 3 相試験である A1481131 試験で収集したデータの要約と統計解析の詳細な方法は CTD 2.7.3.1.1.3 項に記載した。

国際共同長期継続試験である A1481156 試験の統計解析方法は CTD 2.7.3.1.2.3 項に記載した。

国内第 3 相試験である A1481298 試験の統計解析方法は CTD 2.7.3.1.3.4 項に記載した。

4.3. 被験者背景

国内第 3 相試験（A1481298 試験）および国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）の被験者背景を Table 9 に示した。A1481298 試験では目標症例数の設定を体重別に 20 kg 以下 3 例以上，20 kg 超 2 例以上としたため，A1481131 試験に比べ 1～4 歳の症例の割合が高かった。

[a] 成人 PAH 患者を対象とした外国臨床試験（A1481140 試験および A1481141 試験）と小児 PAH 患者を対象とした A1481131 試験において得られた，主要評価項目である運動耐容能（成人は 6 分間歩行距離，小児は peak VO_2）のベースラインからの変化率と PVRI のベースラインからの変化率との相関関係（CTD 2.7.2.3.1.3 項）に基づき，10%以上の運動耐容能の変化率に相当する PVRI の変化率として 20%以上の減少を「改善」と設定した。また，PVRI は対数正規分布に従っていることから，対数尺度上で 20%の減少と対称な範囲として，（log(0.8), log(1.25)）の範囲を「不変」と定義した。そのため，実尺度上では，「不変」の範囲は 20%未満の減少から 25%未満の増加，「悪化」は「不変」の上限を超える 25%以上の増加と設定した。

Table 9. 被験者背景：A1481298 試験および A1481131 試験

	A1481298 試験	A1481131 試験			
	10/20 mg	プラセボ群	低用量群	中用量群	高用量群
被験者数	6	60	42	55	77
男（%）	3 (50.0)	22 (36.7)	17 (40.5)	24 (43.6)	26 (33.8)
女（%）	3 (50.0)	38 (63.3)	25 (59.5)	31 (56.4)	51 (66.2)
年齢（%）					
1～4 歳	3 (50.0)	7 (11.7)	0	9 (16.4)	19 (24.7)
5～12 歳	2 (33.3)	37 (61.7)	25 (59.5)	28 (50.9)	36 (46.8)
13～17 歳	1 (16.7)	16 (26.7)	17 (40.5)	18 (32.7)	22 (28.6)
人種（%）					
白人	0	24 (40.0)	19 (45.2)	26 (47.3)	28 (36.4)
黒人	0	2 (3.3)	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)
アジア人	6 (100.0)	7 (11.7)	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)
その他	0	27 (45.0)	18 (38.1)	15 (27.3)	33 (42.9)
体重平均値（範囲）（kg）	28.9 (9-56)	29.3 (9-60)	38.2 (20-105)	32.1 (9-106)	25.8 (8-61)
BMI 平均値（SD）（kg/m^2）	18.6 (5.3)	16.9 (3.6)	18.2 (4.8)	17.6 (3.9)	16.3 (3.4)

引用：CTD 2.7.3 項 Table 6，Table 11，A1481298 試験総括報告書 Table 16.2.4.1
BMI = body mass index，SD = 標準偏差

4.4. 有効性の結果

4.4.1. A1481131 試験（国際共同第 3 相試験）

本薬を小児 PAH 患者に 16 週間経口投与した結果，主要評価項目である peak VO_2 の変化率（平均値）は，プラセボ群（0.53%）ではほとんど変化が認められなかったが，シルデナフィル 3 用量では増加が認められた（平均値の範囲：6.44%～13.40%）。また，主解析であるシルデナフィル併合群とプラセボ群の比較において，シルデナフィル併合群はプラセボ群に比べ 7.71%（平均値の差の 95%CI：-0.19%，15.60%）の改善を示したが，併合群とプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった（p=0.056，Table 10）。各用量群における結果については，低用量群はプラセボ群と比べ，大きな改善は認められなかったが（プラセボ群との平均値の差：3.81%），中用量群と高用量群ではプラセボ群と比べ，大きな改善が認められた（プラセボ群との平均値の差：それぞれ，11.33%，7.98%）。

Table 10. peak VO_2 のベースラインから 16 週時までの変化率（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）

	シルデナフィル				
	低用量群 N=24	中用量群 N=26	高用量群 N=27	併合 N=77	プラセボ群 N=29
peak VO_2 の平均値（SD）（mL/kg/分）					
ベースライン [a]	17.37 (4.36)	18.03 (4.70)	17.43 (3.70)	17.61 (4.22)	20.02 (3.80)
16 週時	18.40 (5.61)	20.39 (6.16)	19.00 (3.59)	19.28 (5.21)	20.01 (4.44)
ベースラインからの変化量	1.03 (3.41)	2.36 (3.36)	1.57 (2.56)	1.67 (3.13)	-0.01 (3.34)
ベースラインからの変化率（%）	6.44 (20.16)	13.40 (19.50)	10.58 (15.51)	10.24 (18.39)	0.53 (15.91)
プラセボ群との最小二乗平均値の差（SE）[b]	3.81 (5.00)	11.33 (4.84)	7.98 (4.85)	7.71 (3.98)	NA
95%CI [b]	-6.11, 13.73	1.72, 20.94	-1.64, 17.60	-0.19, 15.60	NA
p 値 [b]	NA	NA	NA	0.056	NA

引用：CTD 2.7.3 項 Table 34
ITT 集団のうち，発達的に CPET を実施可能な被験者を評価対象例とした。
VO_2 = 酸素摂取量，ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数，NA = 該当せず，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間
a. 投与初日とそれ以前におけるすべての測定値の平均をベースライン値とした。
b. 臨床分類，体重分類，ベースライン peak VO_2 値を共変量とした共分散分析により解析

また，副次評価項目である血行動態パラメータ（PVRI および mPAP）は主要評価項目の結果を支持した。以下に結果を要約した。

PVRI のベースラインの平均値は，各シルデナフィル群で 18.9～21.8 Wood units•m^2 であり，プラセボ群では 15.3 Wood units•m^2 であった（Table 11）。PVRI のベースラインからの変化量は，用量に依存して減少（改善）し，本試験の用量範囲で用量反応関係が認められた。検定の多重性の調整はしていないものの，シルデナフィル併合群とプラセボ群の最小二乗平均値の差は -3.5 Wood unit•m^2 であり，統計的に有意な改善を示した。プラセボ群と比較した最小二乗平均値の差は，低用量群では-0.3 Wood unit•m^2 であり，プラセボ群と同程度であったが，中用量群と高用量群ではそれぞれ-4.1 Wood unit•m^2 および-6.2 Wood unit•m^2 であり，数値的にプラセボ群を上回る改善が認められた。

Table 11. PVRI（標準化データ）のベースラインから 16 週時までの変化量（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）

	シルデナフィル				
	低用量群 N=37	中用量群 N=51	高用量群 N=68	併合 N=156	プラセボ群 N=52
PVRI の平均値（SD）（Wood units•m^2）					
ベースライン [a]	21.8 (12.8)	18.9 (14.3)	20.4 (16.3)	20.3 (14.8)	15.3 (9.7)
16 週時（LOCF）	21.6 (14.2)	15.6 (10.0)	15.5 (12.2)	17.0 (12.3)	16.2 (10.2)
ベースラインからの変化量	-0.2 (9.6)	-3.3 (12.0)	-4.9 (13.4)	-3.2 (12.2)	0.9 (6.4)
ベースラインから 16 週時までの変化量におけるプラセボ群との差					
最小二乗平均値の差 [b]（SE）	-0.3 (2.4)	-4.1 (2.2)	-6.2 (2.0)	-3.5 (1.8)	NA
95%CI[b]	-5.0, 4.5	-8.3, 0.2	-10.3, -2.2	-7.0, -0.1	NA
p 値 [b]	NA	NA	NA	0.047	NA

引用：CTD 2.7.3 項 Table 16
PVRI = 肺血管抵抗係数，ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数，NA = 該当せず，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間
a. 投与開始 21 日前から投与初日までの期間における最後の PVRI 測定をベースラインとした。
b. 臨床分類，体重，CPET 実施能を共変量とした共分散分析により解析

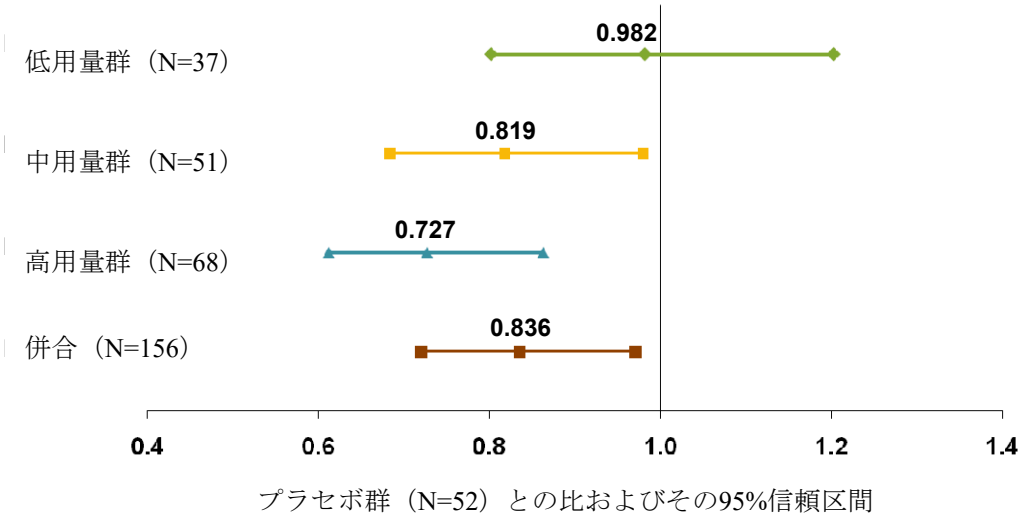
PVRI と心係数の分布は正規分布に従っていなかったため, 標準化した PVRI データを対数変換し解析した結果を Table 12 および Figure 6 に示した。中用量群および高用量群ではプラセボ群と比較して改善（それぞれプラセボより 18%，27%低下）が認められ，低用量群はプラセボ群と同程度であった（プラセボより 2%低下）。

Table 12. 16 週時の PVRI のプラセボ群との比較（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）

パラメータ	用量群	プラセボ群との比較（95%CI）
PVRI のベースラインに対する 16 週時の幾何平均値の比（各用量群のプラセボ群に対する比）	低用量群（N=37）	0.982 (0.802, 1.203)
	中用量群（N=51）	0.819 (0.684, 0.981)
	高用量群（N=68）	0.727 (0.612, 0.863)
	併合（N=156）	0.836 (0.720, 0.971) p=0.019

引用：CTD 2.7.3 項 Table 17
プラセボ群：PVRI 評価対象 52 例
対数変換した 16 週時の PVRI に対して臨床分類，体重分類，CPET 実施能，対数変換したベースライン PVRI 値を共変量とした共分散分析により解析した。また, 投与開始 21 日前から投与初日までの期間における最後の PVRI 測定をベースラインとした。共分散分析で得られた対数尺度でのプラセボと各用量群との差を逆対数変換し，実尺度でのプラセボとの比を算出した。
PVRI = 肺血管抵抗係数，CI = 信頼区間，ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数

Figure 6.　16 週時の PVRI のプラセボ群との比較（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）



引用：CTD 2.7.3 項 Figure 1
PVRI = 肺血管抵抗係数，ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数

mPAP のベースラインの平均値は，各シルデナフィル群で 61.6～66.3 mmHg，プラセボ群で 59.4 mmHg であった（Table 13）。ベースラインからの平均変化量のプラセボとの差において，本試験の用量範囲で mPAP に用量反応関係が認められた（Table 13）。中用量群および高用量群では，プラセボ群と比較して数値的に改善が認められ（それぞれプラセボとの平均値の差は 3.5 mmHg および 7.3 mmHg 低値），低用量群ではプラセボ群と同程度であった（プラセボ群との平均値の差は 1.6 mmHg 高値）。

Table 13.　mPAP のベースラインから 16 週時までの変化量（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）

	シルデナフィル				
	低用量群 N=39	中用量群 N=55	高用量群 N=71	併合 N=165	プラセボ群 N=56
mPAP の平均値（SD）（mmHg）					
ベースライン [a]	66.3 (22.2)	61.9 (18.1)	61.6 (23.9)	62.8 (21.7)	59.4 (21.6)
16 週時	67.1 (24.4)	57.9 (19.4)	54.2 (20.6)	58.5 (21.6)	59.0 (20.3)
ベースラインからの変化量	0.9 (12.3)	-3.9 (12.0)	-7.4 (15.4)	-4.3 (13.9)	-0.4 (15.9)
ベースラインから 16 週時までの変化量におけるプラセボ群との差					
最小二乗平均値の差 [b]（SE）	1.6 (3.1)	-3.5 (2.7)	-7.3 (2.6)	-3.1 (2.2)	NA
95%CI [b]	-4.5, 7.6	-8.9, 1.9	-12.4, -2.1	-7.5, 1.3	NA
p 値 [b]	NA	NA	NA	0.172	NA

引用：CTD 2.7.3 項 Table 18
mPAP = 平均肺動脈圧，ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数，NA = 該当せず，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間
a.　投与開始 21 日前から投与初日までの期間における最後の mPAP 測定をベースラインとした。
b.　臨床分類，体重，CPET 実施能を共変量とした共分散分析により解析

WHO 機能分類は，大部分がベースライン時に I 度または II 度であった。1 度以上の改善が認められた被験者の割合はプラセボ群の 6.7%（4/60 例）に対し，低用量群，中用量群および高用量群で 14.3%（6/42 例），18.2%（10/55 例），22.1%（17/77 例）と用量に依存して増加した（CTD 2.7.3.3.2.3.1 項）。

4.4.2. A1481156 試験（国際共同長期継続試験）

投与 1 年後の時点で peak VO_2 の 10%を超える改善例の割合は全用量群で同程度であり，シルデナフィル低用量群で 39.5%（15/38 例），中用量群で 33.3%（12/36 例），高用量群で 32.5%（13/40 例）であった。WHO 機能分類のシルデナフィル投与開始からの変化について，変化なしまたは改善した被験者の割合は，1 年時点では低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ 80.0%（44/55 例），85.1%（63/74 例）および 84.0%（84/100 例），4 年時点では低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ 50.9%（28/55 例），58.1%（43/74 例）および 59.0%（59/100 例）であった。なお，本試験では血行動態は評価していない。

4.4.3. A1481298 試験（国内第 3 相試験）

4.4.3.1. 試験結果

スクリーニングを受けた 6 例全例が第 I 期の治験薬に割り付けられ，治験薬の投与を受けた。6 例中，第 I 期の 16 週時の評価が行われた症例は 4 例，16 週まで投与されず中止した症例は 2 例であった。16 週時の評価が行われた 4 例のうち，3 例が第 II 期で本薬の投与を継続した。また，第 II 期では 1 例が治験を中止し（50 週時），2 回目の中間解析のデータカットオフ日（2016 年 12 月 26 日）時点で 2 例が投与を継続中である。

第 I 期の全 6 例について，主要評価項目のベースラインから 16 週／中止時の平均変化量（SD）は，PVRI が-1.822（7.5320）Wood unit•m^2，mPAP が-0.6（18.61）mmHg，WHO 機能分類が-0.2（0.41），BNP が 40.93（247.711）pg/mL および NT pro-BNP が-73.07（1398.397）pg/mL であった。なお，PVRI および mPAP は 1 例が中止時に測定できなかったため，5 例の平均変化量と SD を示した。

Table 14. 有効性評価項目（第 I 期）

パラメータ（単位）	PVRI (Wood units•m^2)	mPAP (mm Hg)	WHO 機能分類	BNP (pg/mL)	NT Pro-BNP (pg/mL)
シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg）					
被験者 ID：[redacted]					
ベースライン	4.21	26	I 度	17.3	84
16 週／中止時	7.32	33	I 度	7.7	43.5
ベースラインからの変化量	3.11	7	0	-9.6	-40.5
被験者 ID：[redacted]					
ベースライン	10.89	45	II 度	275	2370
16 週／中止時	2.56	28	I 度	17	164
ベースラインからの変化量	-8.33	-17	-1	-258	-2206
被験者 ID：[redacted]					
ベースライン	18.21	62	I 度	211	2200
16 週／中止時	実施せず	実施せず	I 度	213	1770
ベースラインからの変化量	-	-	0	2	-430
合計（平均値）					
被験者数	3	3	3	3	3
ベースライン	11.103	44.3	1.3	167.77	1551.33
16 週／中止時	4.940[a]	30.5[a]	1.0	79.23	659.17
ベースラインからの平均変化量（SD）	-2.610 (8.0893)[a]	-5.0 (16.97)[a]	-0.3 (0.58)	-88.53 (146.877)	-892.17 (1154.360)
中央値	-2.610	-5.0	0.0	-9.60	-430.00
最小値, 最大値	-8.33, 3.11	-17, 7	-1, 0	-258.0, 2.0	-2206.0, -40.5
シルデナフィル 20 mg TID（体重>20 kg）					
被験者 ID：[redacted]					
ベースライン	33.52	82	III 度	276	271
16 週／中止時	40.86	105	III 度	776	2450
ベースラインからの変化量	7.34	23	0	500	2179
被験者 ID：[redacted]					
ベースライン	12.92	50	II 度	8.2	62
16 週／中止時	12.18	56	II 度	22	150
ベースラインからの変化量	-0.74	6	0	13.8	88
被験者 ID：[redacted]					
ベースライン	31.65	86	II 度	8.2	71.2
16 週／中止時	21.16	64	II 度	5.6	42.3
ベースラインからの変化量	-10.49	-22	0	-2.6	-28.9
合計（平均値）					
被験者数	3	3	3	3	3
ベースライン	26.030	72.7	2.3	97.47	134.73
16 週／中止時	24.733	75.0	2.3	267.87	880.77
ベースラインからの平均変化量（SD）	-1.297 (8.9280)	2.3 (22.72)	0.0 (0.00)	170.40 (285.560)	746.03 (1242.361)
中央値	-0.740	6.0	0.0	13.80	88.00
最小値, 最大値	-10.49, 7.34	-22, 23	0, 0	-2.6, 500.0	-28.9, 2179.0
合計（平均値）					
被験者数	6	6	6	6	6
ベースライン	18.567	58.5	1.8	132.62	843.03
16 週／中止時	16.816[b]	57.2[b]	1.7	173.55	769.97
ベースラインからの平均変化量（SD）	-1.822 (7.5320)[b]	-0.6 (18.61)[b]	-0.2 (0.41)	40.93 (247.711)	-73.07 (1398.397)
中央値	-0.740	6.0	0.0	-0.30	-34.70
最小値, 最大値	-10.49, 7.34	-22, 23	-1, 0	-258.0, 500.0	-2206.0, 2179.0

引用：A1481298 試験 CSR Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.3.1, Table 16.2.6.1, Table 16.2.6.2, Table 16.2.6.3

BNP = brain natriuretic peptide，mPAP =平均肺動脈圧，NT pro-BNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide，PVRI =肺血管抵抗係数，SD = 標準偏差，TID = 1 日 3 回，WHO =世界保健機関

a. シルデナフィル 10 mg TID については 16 週／中止時は 2 例の評価である。

b. シルデナフィル 10 mg TID については 16 週／中止時は 2 例の評価であったため，合計の被験者数は 5 例である。

2 回目の中間解析のデータカットオフ日（2016 年 12 月 26 日）時点で，第 II 期（被験者数 : 3 例）では，WHO 機能分類のベースラインから 52 週／中止時の平均変化量（SD）が-0.3 (0.58)であり，BNP および NT pro-BNP のベースラインから 52 週／中止時の平均変化量（SD）がそれぞれ, -85.17 (155.088) pg/mL および-754.90 (1335.370) pg/mL であった。

4.4.3.2. A1481298 試験成績に対する小児循環器専門医による症例検討会の結果

国内第 3 相試験（A1481298 試験）に組み入れられた日本人小児 PAH 患者は 6 例と症例数が限られていること，また，16 週間の第 I 期を完遂できなかった症例が 6 例中 2 例含まれたことから，小児循環器専門医による症例検討会を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開催し，科学的および専門的な観点から各症例の組み入れの妥当性および有効性等を評価した。

症例検討会では，以下に示す 6 例全例が治験実施計画書の選択基準に合致し，除外基準には抵触しておらず，適切な症例が本治験に組み入れられたことを確認した。また，1，5，6 例目の治験中止に関しては，国内では現在 PAH に対する治療薬を併用することを基本に治療が行われていること，および治験薬投与中の経過観察の結果を考慮すると，本薬単剤投与による治療継続は困難であるとの治験担当医師の判断は妥当であるとの見解が得られた。各症例の第 I 期 16 週／中止時の有効性に関しては, 血行動態パラメータ等の評価項目に基づき, 以下のように判定された［添付資料 シルデナフィル（小児肺動脈性肺高血圧症）症例検討会議事録 参照］。

1 例目（被験者 ID : [redacted]） : 悪化

2 例目（被験者 ID : [redacted]） : 不変

3 例目（被験者 ID : [redacted]） : 有効

4 例目（被験者 ID : [redacted]） : 有効

5 例目（被験者 ID : [redacted]） : 不変

6 例目（被験者 ID : [redacted]） : 不変

4.5. 国内外臨床試験成績の比較

小児循環器専門医により，PVRI が低下することは血管が十分に拡張していることを示しているため，血管拡張薬であるシルデナフィルの臨床効果を評価する上で PVRI を主要評価項目とすることは問題ないが，16 週間の治療期間で mPAP が改善するまでの効果を観察することは難しいものの，mPAP も PAH 治療薬を評価するうえで重要な項目との意見に基づき，PVRI と mPAP の結果を試験間で比較した。なお，WHO 機能分類は，A1481131 試験と A1481298 試験のいずれでも収集していたため比較した。

4.5.1. 有効性の比較

国内第 3 相試験（A1481298 試験）および国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）の被験者背景およびベースラインデータを比較した（Table 15）。A1481298 試験では目標症例数を 20 kg 以下と 20 kg 超の被験者をそれぞれ 3 例以上，2 例以上と設定したため，A1481131 試験に比べ 1～4 歳の症例の割合が高かった。そのほかの患者背景では人種を除き, 大きな違いはなかった。そのため, 両試験の有効性を群間で比較することは可能であると考えた。

Table 15. 被験者背景およびベースラインデータ：A1481298 試験と A1481131 試験の比較

	A1481298 試験	A1481131 試験			
	10/20 mg	プラセボ群	低用量群	中用量群	高用量群
被験者数	6	60	42	55	77
男（%）	3 (50.0)	22 (36.7)	17 (40.5)	24 (43.6)	26 (33.8)
女（%）	3 (50.0)	38 (63.3)	25 (59.5)	31 (56.4)	51 (66.2)
年齢（%）					
1～4 歳	3 (50.0)	7 (11.7)	0	9 (16.4)	19 (24.7)
5～12 歳	2 (33.3)	37 (61.7)	25 (59.5)	28 (50.9)	36 (46.8)
13～17 歳	1 (16.7)	16 (26.7)	17 (40.5)	18 (32.7)	22 (28.6)
人種（%）					
白人	0	24 (40.0)	19 (45.2)	26 (47.3)	28 (36.4)
黒人	0	2 (3.3)	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)
アジア人	6 (100)	7 (11.7)	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)
その他	0	27 (45.0)	18 (38.1)	15 (27.3)	33 (42.9)
体重平均値（範囲）kg	28.9 (9-56)	29.3 (9-60)	38.2 (20-105)	32.1 (9-106)	25.8 (8-61)
BMI 平均値（SD）kg/m^2	18.6 (5.3)	16.9 (3.6)	18.2 (4.8)	17.6 (3.9)	16.3 (3.4)
PVRI 平均値（SD）Wood units•m^2	18.6 (11.8)	15.4 (11.8)	24.5 (15.7)	18.7 (13.8)	20.0 (18.6)
mPAP 平均値（SD）mmHg	58.5 (22.9)	58.9 (21.8)	66.4 (22.7)	61.9 (18.1)	61.7 (23.7)
WHO 機能分類（%）					
I	2 (33.3)	25 (41.7)	9 (22.0)	20 (37.0)	21 (27.6)
II	3 (50.0)	29 (48.3)	23 (56.1)	25 (46.3)	43 (56.6)
III	1 (16.7)	6 (10.0)	9 (22.0)	8 (14.8)	12 (15.8)
IV	0	0	0	1 (1.9)	0

引用：CTD 2.7.3 項 Table 6，Table 11，Table 14，Table 15，A1481298 試験 CSR Table 14.2.2.3.2，Table 16.2.4.1
BMI = body mass index，SD = 標準偏差，PVRI = 肺血管抵抗係数，mPAP = 平均肺動脈圧，WHO = 世界保健機関

4.5.1.1. PVRI の比較

PVRI の評価は 4.1.1 項に記載したとおり，A1481131 試験における実測値を用いた解析では分布に正規性が認められなかったため，対数変換したデータに対して解析を行い，結果を逆対数変換することで得られる 16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインに対する比を用いて，A1481298 試験と A1481131 試験を比較した。また，参考として，対数変換を行なわずに実尺度におけるベースラインからの変化量の比較も記載した。

4.5.1.1.1. 16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインに対する比

国内第 3 相試験（A1481298 試験）および国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）における 16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインに対する比について，要約統計量および個々の症例の分布を Table 16 と Figure 7 にそれぞれ示した。

A1481131 試験のプラセボ群は，PAH 無治療時の自然経過とも解釈することができる。A1481131 試験のプラセボ群と A1481298 試験で得られた 16 週時の PVRI のベースラインに対する比の幾何平均値の比較では，A1481131 試験のプラセボ群の 1.08 よりも A1481298 試験の 0.79 が下回っており，日本人小児 PAH 患者においてもシルデナフィルによる改善が期待できると考えた。また，

A1481298 試験の用量は A1481131 試験の中用量群に相当し，A1481298 試験の個々の症例の PVRI の比の分布は A1481131 試験の中用量群の PVRI の比の範囲に含まれているため，A1481131 試験の中用量群と同様の効果が期待できると考えた。

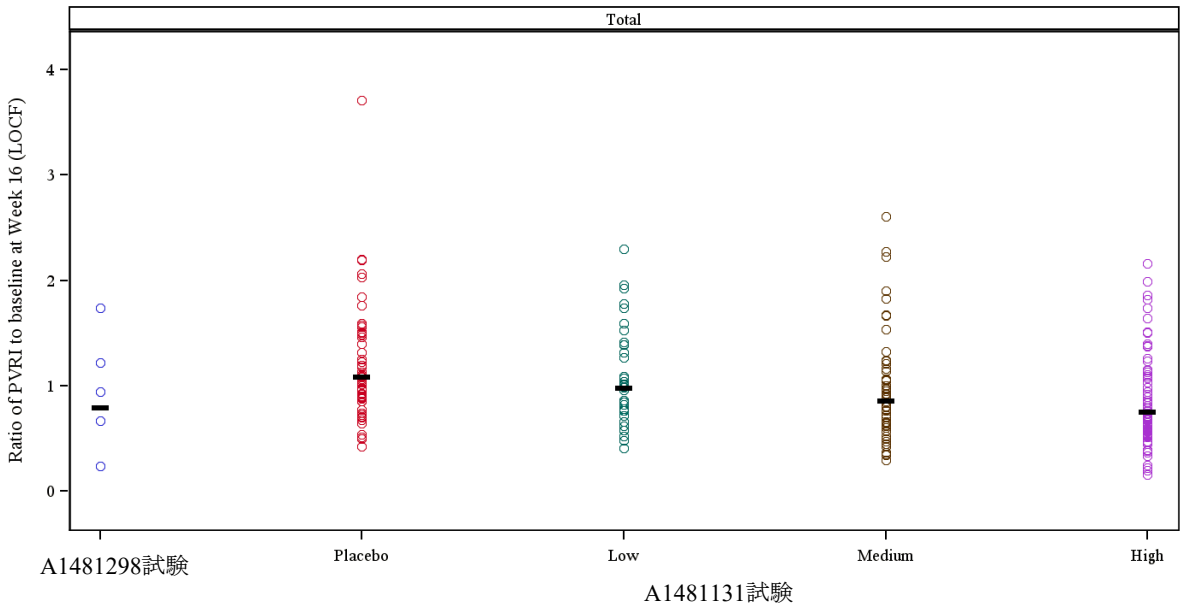
さらに，患者背景別の部分集団解析を実施し，同様の患者背景を持つ部分集団で A1481298 試験と A1481131 試験の結果を比較した。各部分集団における A1481298 試験の症例数が少なく明確に結論付けることは難しいものの，両試験に対する年齢，体重，PAH 臨床分類，WHO 機能分類別の部分集団解析の結果は上述の結果をおおむね支持していた（CTD 2.7.3.3 項）。

Table 16. ベースラインに対する 16 週時（LOCF）の PVRI の比：A1481298 試験と A1481131 試験の比較

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

引用：CTD 2.7.3 項 Table 24
LOCF = last observation carried forward，PVRI = 肺血管抵抗係数，N = 評価対象例数

Figure 7. ベースラインに対する 16 週時（LOCF）の PVRI の比：A1481298 試験と A1481131 試験の比較



引用：CTD 2.7.3 項 Figure 3
-：幾何平均値
Placebo，Low，Medium，High は A1481131 試験のプラセボ群，低用量群，中用量群，高用量群
LOCF = last observation carried forward，PVRI = 肺血管抵抗係数

4.5.1.1.2. 16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量

国内第 3 相試験（A1481298 試験）および国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）における 16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量について，要約統計量および個々の症例の分布を Table 17 と Figure 8 にそれぞれ示した。

16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量の比較では，A1481298 試験の平均変化量は，A1481131 試験のプラセボ群に比べて改善を示し，その改善効果は A1481131 試験の低用量群よりも大きかった。この結果は 16 週時のベースラインとの比の結果をおおむね支持するものと考える。

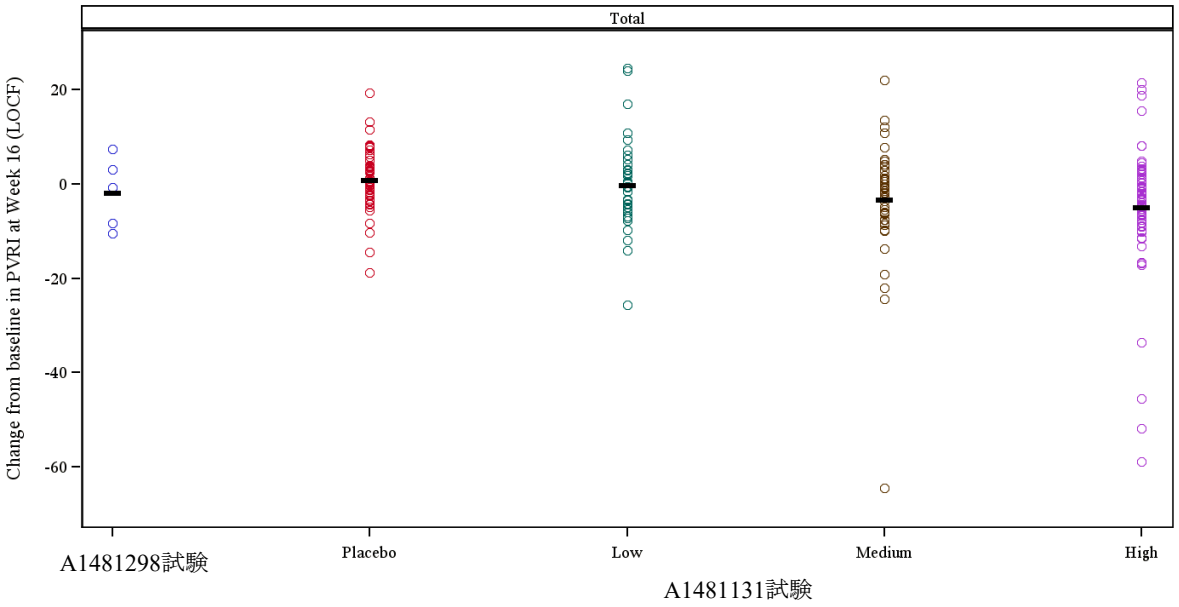
さらに，患者背景別の部分集団解析を実施し，同様の患者背景を持つ部分集団で A1481298 試験と A1481131 試験の結果を比較した。各部分集団における A1481298 試験の症例数が少なく明確に結論付けることは難しいものの，両試験に対する年齢，体重，PAH 臨床分類，WHO 機能分類別の部分集団解析の結果は上述の結果をおおむね支持していた（CTD 2.7.3.3 項）。

Table 17. 16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量 : A1481298 試験と A1481131 試験の比較

	A1481298 試験	A1481131 試験			
	全例 N=5	プラセボ群 N=52	低用量群 N=37	中用量群 N=51	高用量群 N=68
平均値	-1.822	0.911	-0.165	-3.273	-4.904
標準偏差	7.5320	6.3688	9.5699	11.9569	13.3531
中央値	-0.740	0.950	-0.595	-1.406	-3.173
範囲（最小値，最大値）	(-10.49, 7.34)	(-18.73, 19.29)	(-25.62, 24.56)	(-64.50, 21.99)	(-58.94, 21.42)

引用：CTD 2.7.3 項 Table 25
LOCF = last observation carried forward，PVRI = 肺血管抵抗係数，N = 評価対象例数

Figure 8.　16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量 : A1481298 試験と A1481131 試験の比較



引用：2.7.3 項 Figure 4
-：平均値
Placebo，Low，Medium，High は A1481131 試験のプラセボ群，低用量群，中用量群，高用量群
LOCF = last observation carried forward，PVRI = 肺血管抵抗係数

4.5.1.1.3. 16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化率に基づく改善，不変，悪化症例の割合

事後解析として，PVRI の変化率に基づき 20%以上の減少を「改善」，20%未満の減少から 25%未満の増加を「不変」，25%以上の増加を「悪化」と定義し，A1481131 試験および A1481298 試験に対して該当症例数とその割合を算出した結果を Table 18 に示した。A1481298 試験の「改善」割合は 33.33%と，A1481131 試験のプラセボ群の 20.00%よりも数値的に高く，低用量群の 30.95%と中用量群の 40.00%の間であった。また，A1481298 試験の「悪化」割合は 16.67%であり，A1481131 試験のプラセボ群の 28.33%よりも数値的に低く，中用量群の 16.36%と同程度であった。以上より，A1481298 試験の症例数は少ないものの，PVRI の事後解析に基づく改善および悪化割合から，A1481131 試験の中用量群に相当する結果と整合していると考えた。

A1481298 試験に対して上述の PVRI の変化率による「改善」，「不変」，「悪化」の判定は，4.4.3.2 項に記載した小児循環器専門医による症例検討会の判定結果（複数の評価項目を総合的に判定）と，2 例の有効例（被験者 ID [redacted] および [redacted]）および 1 例の不変例（被験者 ID [redacted]）で一致し，2 例で「悪化」と「不変」の判定が 1 段階異なった（被験者 ID [redacted] では PVRI の変化率の評価が「不変」に対し，症例検討会での判定は「悪化」，被験者 ID [redacted] では PVRI の変化率の評価が「悪化」に対し，症例検討会での判定は「不変」）。このように，PVRI の変化率による基準と専門医による総合判定は完全には合致しなかったが，一致しなかった判定でも，「悪化」が「改善」と評価される等 2 段階異なることはなく，類似した結果が得られた。なお，

症例検討会での判定が「不変」であった被験者 ID [redacted] は，16 週時（LOCF）の PVRI が欠測であったため欠測症例として集計した。

Table 18. PVRI のベースラインからの変化率に基づく改善，不変，悪化症例の割合：A1481298 試験と A1481131 試験の比較

	A1481298 試験	A1481131 試験			
	全例 N=6	プラセボ群 N=60	低用量群 N=42	中用量群 N=55	高用量群 N=77
改善（20%以上の減少）	2 (33.33)	12 (20.00)	13 (30.95)	22(40.00)	40 (51.95)
不変（20%未満の減少から 25%未満の増加）	2 (33.33)	23 (38.33)	12 (28.57)	20(36.36)	16 (20.78)
悪化（25%以上の増加）	1 (16.67)	17 (28.33)	12 (28.57)	9(16.36)	12 (15.58)
欠測症例	1 (16.67)	8 (13.33)	5 (11.90)	4(7.27)	9 (11.69)

引用：CTD 2.7.3 項 Table 26 例数（%）
PVRI = 肺血管抵抗係数，N = 評価対象例数

4.5.1.2. mPAP の比較

次に，16 週時（LOCF）の mPAP のベースラインからの変化量について，要約統計量および個々の症例の分布を Table 19 および Figure 9 にそれぞれ示した。

16 週時（LOCF）の mPAP のベースラインからの変化量（平均値）を A1481131 試験のプラセボ群と A1481298 試験で比較すると，A1481131 試験のプラセボ群は-0.41，A1481298 試験は-0.60 であり，大きな違いはなかった。また，A1481131 試験の低用量群は 0.87 であり，A1481298 試験の mPAP の結果は A1481131 試験のプラセボ群および低用量群と同程度の結果であった。一方，A1481131 試験の中用量群および高用量群についてはこれらの 3 つの群に比べて改善傾向が認められた。

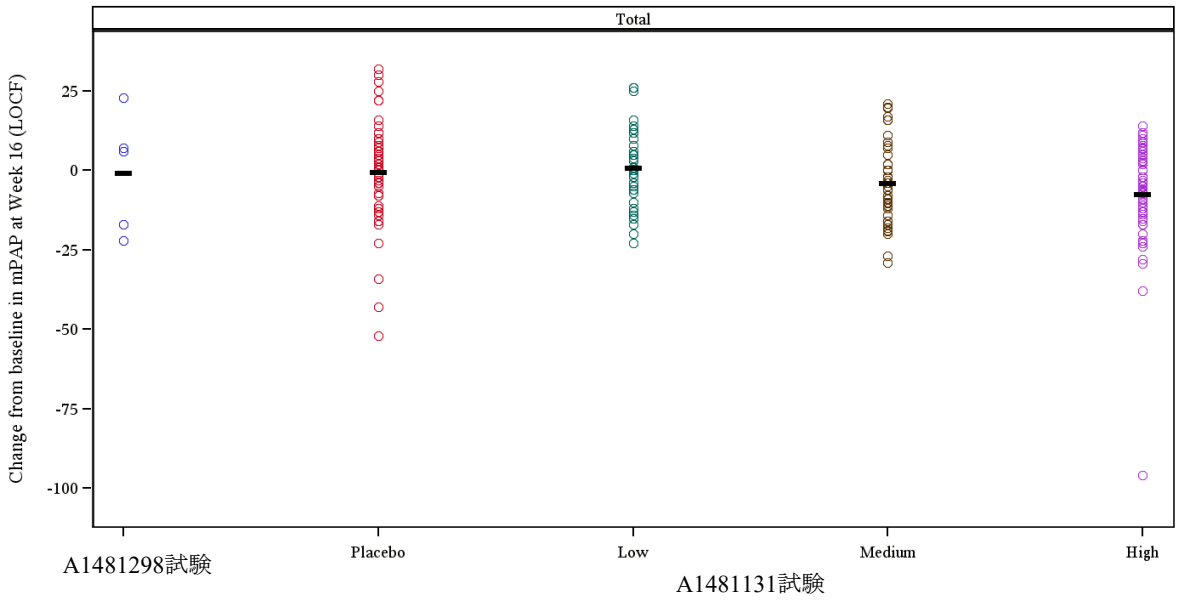
さらに，患者背景別の部分集団解析を実施し，同様の患者背景を持つ部分集団で A1481298 試験と A1481131 試験の結果を比較した。各部分集団における A1481298 試験の症例数が少なく明確に結論付けることは難しいものの，両試験に対する年齢，体重，PAH 臨床分類，WHO 機能分類別の部分集団解析の結果は上述の mPAP の傾向と同様であった（CTD 2.7.3.3 項）。

Table 19. 16 週時（LOCF）の mPAP のベースラインからの変化量：A1481298 試験と A1481131 試験の比較

	A1481298 試験	A1481131 試験			
	全例 N=5	プラセボ群 N=56	低用量群 N=39	中用量群 N=55	高用量群 N=71
平均値	-0.60	-0.41	0.87	-3.94	-7.39
標準偏差	18.61	15.88	12.33	11.96	15.44
中央値	6.0	0.5	1.0	-5.0	-6.4
範囲（最小値，最大値）	(-22, 23)	(-52, 32)	(-23, 26)	(-29, 21)	(-96, 14)

引用：CTD 2.7.3 項 Table 27
LOCF = last observation carried forward，mPAP = 平均肺動脈圧，N = 評価対象例数

Figure 9.　16 週時（LOCF）の mPAP のベースラインからの変化量：A1481298 試験と A1481131 試験の比較



引用：CTD 2.7.3 項 Figure 5
-：平均値
Placebo，Low，Medium，High は A1481131 試験のプラセボ群，低用量群，中用量群，高用量群
LOCF = last observation carried forward，mPAP = 平均肺動脈圧

4.5.1.3. WHO 機能分類の比較

最後に，A1481131 試験および A1481298 試験について，WHO 機能分類のベースラインから 16 週時（LOCF）までの変化を Table 20 に示した。16 週時（LOCF）の WHO 機能分類がベースラインから変化なし，または改善した被験者の割合は，A1481298 試験では 100%であり，A1481131 試験の低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ 88.1%，94.6%および 97.4%であった。A1481298 試験では WHO 機能分類が 1 度以上改善した被験者の割合は 16.7%，A1481131 試験ではプラセボ群で 6.7%，低用量群，中用量群および高用量群で 14.3%，18.2%，22.1%であり，A1481298 試験では，A1481131 試験のプラセボ群より WHO 機能分類の改善が認められ，その改善効果は A1481131 試験の低用量群よりも大きく，中用量群に近い結果であった（CTD 2.7.3.3 項）。

Table 20. WHO 機能分類のベースラインから 16 週時（LOCF）までの変化（ITT 集団）：A1481298 試験と A1481131 試験との比較

	A1481298 試験	A1481131 試験			
	全例 N=6	プラセボ群 N=60	低用量群 N=42	中用量群 N=55	高用量群 N=77
2 度改善（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
1 度改善（%）	1 (16.7)	4 (6.7)	6 (14.3)	10 (18.2)	16 (20.8)
変化なし（%）	5 (83.3)	52 (86.7)	31 (73.8)	42 (76.4)	58 (75.3)
1 度悪化（%）	0 (0.0)	4 (6.7)	3 (7.1)	2 (3.6)	1 (1.3)
2 度悪化（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (1.8)	1 (1.3)

引用：CTD 2.7.3 項 Table 33
ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数

4.5.1.4. 有効性の比較のまとめ

国内第 3 相試験（A1481298 試験）と国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）の有効性評価項目である PVRI と mPAP について試験間で比較した結果，国内第 3 相試験の評価症例数は 5 例と少ないものの，A1481298 試験の 16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインに対する比の幾何平均値は，PAH 無治療時の自然経過とも解釈できる A1481131 試験のプラセボ群より改善を示し，A1481298 試験の個々の比の分布は A1481131 試験の中用量群の分布の範囲に含まれていた。また，16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量の結果もベースラインに対する比の結果を支持した。さらに，16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化率に基づく改善，不変，悪化症例の割合において A1481298 試験と A1481131 試験を比較した結果，A1481298 試験の改善割合は A1481131 試験のプラセボ群よりも数値的に高く，低用量群と中用量群の改善割合の間であった。一方，A1481298 試験の 16 週時（LOCF）の mPAP のベースラインからの平均変化量は，A1481131 試験のプラセボ群および低用量群の平均変化量と同程度であったが，mPAP の変化量のばらつきは対数スケールにおける PVRI の変化量に比べ，薬効差（中用量群とプラセボ群との差）に対するばらつきがより大きいこと，被験者の中には PVRI が改善していても短期的には mPAP の上昇が代償的にみられることがあることを踏まえると，より多くの被験者での評価が必要であり，A1481298 試験における被験者数では十分に改善傾向が示せなかったと考えた。しかしながら，PVRI は運動耐容能との関連がより強く，血管が十分に拡張していることを示す指標であること，A1481298 試験の第 I 期 16 週間の治療期間で本薬の小児 PAH 患者に対する有効性を評価するには，mPAP よりも PVRI の方が適切な指標であるとの本邦の専門医の見解（4.5 項参照）を踏まえると，本薬は日本人小児 PAH 患者に対しても A1481131 試験で得られた中用量群に相当する改善が期待されると考えた。さらに，WHO 機能分類についても A1481298 試験と A1481131 試験の結果を比較した結果，A1481298 試験では，A1481131 試験のプラセボ群より 16 週時（LOCF）の WHO 機能分類の改善が認められ，その改善効果は A1481131 試験の低用量群よりも大きく，中用量群に近い結果であった。

4.6. 有効性の結論

A1481131 試験では，小児 PAH 患者に本薬を投与したとき，低用量群ではプラセボ群との差は認められなかったものの，中用量群および高用量群では，プラセボ群と比較して運動耐容能（peak VO_2）の改善，PVRI の低下が示された。A1481131 試験の中用量群に相当する用法・用量にて日本人小児 PAH 患者に本薬を投与した A1481298 試験の第 I 期では，4.5 項に示したとおり A1481131

試験の中用量群に相当する PVRI の低下および WHO 機能分類の改善傾向が認められた。さらに，A1481156 試験および A1481298 試験の第 II 期のデータから，本薬を長期投与したときの有用性も示された。

以上のとおり，A1481298 試験で確認された日本人小児 PAH 患者における本薬の有効性は，国際共同試験（A1481131 試験/A1481156 試験）で確認された本薬中用量群の有効性と同様と考えた。

5. 安全性の概括評価

5.1. 小児患者を対象とした安全性データの概要

本申請の安全性データは，小児集団を対象に実施した以下の 3 試験から評価した。

- 国際共同試験 A1481131 試験
- 長期継続試験 A1481156 試験
- 国内第 3 相試験 A1481298 試験［（1）有効性の主要評価：2016 年 5 月 20 日にデータをカットオフした。データカットオフ日までに評価されたデータをデータベースに入力し，2016 年 7 月 14 日に統計解析用にデータベースをリリースした。（2）本試験を継続している被験者の長期（52 週間）投与時の評価：2016 年 12 月 26 日にデータカットオフを実施し，2017 年 1 月 25 日に統計解析用にデータベースをリリースした。）

本申請資料では，A1481131 試験（16 週間）および同試験からの長期継続試験である A1481156 試験から得られた安全性情報を提示する。A1481131 試験で治験薬を投与された小児被験者 234 例（シルデナフィル群 174 例，プラセボ群 60 例）のうち 220 例が A1481156 試験（全被験者にシルデナフィルを投与）に移行した。

併せて，市販後使用経験のうち，小児に使用したデータから安全性を評価した。

5.1.1. 比較的よく見られる有害事象

A1481298 試験の第 I 期および A1481131 試験で発現した有害事象の要約を Table 21 に示した。A1481298 試験の安全性評価対象例は 6 例と少なく，A1481131 試験との発現割合の直接比較は難しいが，有害事象のほとんどは軽度または中等度であること，有害事象による中止例はほとんどないこと等，同様の傾向であった。

Table 21. 有害事象の要約（A1481298 試験の第 I 期および A1481131 試験）

	A1481298 試験の第 I 期 シルデナフィル N=6		A1481131 試験 シルデナフィル 低用量群 N=42		中用量群 N=55		高用量群 N=77		併合 N=174		プラセボ群 N=60	
	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR
有害事象発現件数	22	4	77	23	129	31	136	48	342	102	117	41
有害事象発現例数（%）	5 (83.3)	3 (50.0)	28 (66.7)	11 (26.2)	44 (80.0)	13 (23.6)	52 (67.5)	22 (28.6)	124 (71.3)	46 (26.4)	40 (66.7)	16 (26.7)
重篤な有害事象発現例数（%）	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.8)	0	7 (9.1)	2 (2.6)	9 (5.2)	2 (1.1)	2 (3.3)	0
重度の有害事象発現例数（%）	1 (16.7)	0	1 (2.4)	0	3 (5.5)	2 (3.6)	4 (5.2)	2 (2.6)	8 (4.6)	4 (2.3)	3 (5.0)	1 (1.7)
有害事象による投与中止例数（%）	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.7)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.8)	0	3 (5.5)	1 (1.8)	5 (6.5)	2 (2.6)	10 (5.7)	3 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)

引用：CTD 2.7.4 項 Table 11，Table 17
N = 評価対象例数，AC = 因果関係を問わない，TR = 因果関係を否定できない

A1481131 試験においてシルデナフィルのいずれかの用量群で 3%以上に発現した因果関係を問わない有害事象のうち，プラセボ群よりシルデナフィル併合群で発現率が 2%を超えたものについて，A1481298 試験の第 I 期の結果とともに Table 22 に示した。

A1481131 試験のシルデナフィル併合群における因果関係を問わない主な有害事象は，頭痛，上気道感染，発熱および嘔吐であった。これらのうち，頭痛（シルデナフィル併合群：13.2%およびプラセボ群：15.0 %，以下同順）は，シルデナフィル併合群とプラセボ群で発現率に大きな差は認められなかったが，上気道感染（12.1%，6.7%），発熱（10.9%，1.7%）および嘔吐（11.5%，6.7%）は，シルデナフィル併合群でプラセボ群より発現率が高かった。さらに，シルデナフィル併合群でプラセボ群よりも発現率が高かった主な有害事象は，気管支炎（5.2%，1.7%），自発陰茎勃起（4.5%，0%），勃起増強（4.5%，0%），悪心（4.0%，0%），咽頭炎（4.0%，0%），上腹部痛（3.4%，1.7%），鼻漏（3.4%，0%）であった（CTD 2.7.4.2.1.1.1 項）。A1481298 試験の第 I 期では，症例数が 6 例と少ないこともあり，有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった（CTD 2.7.4.2.1.1.3.1 項）。

Table 22. 因果関係を問わない有害事象（A1481298 試験の第 I 期および A1481131 試験，A1481131 試験においてシルデナフィルのいずれかの用量群で 3%以上に発現した有害事象のうち，プラセボ群よりシルデナフィル併合群で発現率が 2%を超えて高かったもの）

基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	A1481298 試験の第 I 期	A1481131 試験					
		シルデナフィル				プラセボ群	プラセボ群との差 [a]
	シルデナフィル N=6	低用量群 N=42	中用量群 N=55	高用量群 N=77	併合 N=174	N=60	
発熱	0	3 (7.1)	8 (14.5)	8 (10.4)	19 (10.9)	1 (1.7)	9.2
上気道感染	2 (33.3)	5 (11.9)	9 (16.4)	7 (9.1)	21 (12.1)	4 (6.7)	5.4
嘔吐	1 (16.7)	4 (9.5)	5 (9.1)	11 (14.3)	20 (11.5)	4 (6.7)	4.8
勃起増強 [b]	0	0	1 (4.2)	2 (7.7)	3 (4.5)	0	4.5
自発陰茎勃起 [b]	0	0	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (4.5)	0	4.5
悪心	0	0	4 (7.3)	3 (3.9)	7 (4.0)	0	4.0
咽頭炎	0	3 (7.1)	3 (5.5)	1 (1.3)	7 (4.0)	0	4.0
鼻漏	0	0	4 (7.3)	2 (2.6)	6 (3.4)	0	3.4
気管支炎	0	2 (4.8)	5 (9.1)	2 (2.6)	9 (5.2)	1 (1.7)	2.9
肺炎	0	0	3 (5.5)	2 (2.6)	5 (2.9)	0	2.9
月経困難症 [b]	1 (33.3)	1 (4.0)	1 (3.2)	1 (2.0)	3 (2.8)	0	2.8

引用：CTD 2.7.4 項 Table 12，Table 18
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数
a. A1481131 試験のシルデナフィル併合群の値からプラセボ群の値を引いたもの
b. 性別に依存して発現する有害事象については，各用量群の男児または女児の被験者の総数を分母として発現率を算出した。

A1481298 試験の全投与期間（第 I 期および第 II 期，2 回目の中間報告のデータカットオフ日まで），A1481131 試験および A1481156 試験を通して発現した因果関係を問わない有害事象の要約を Table 23 に示した。

A1481131 試験および A1481156 試験を通して，シルデナフィル各用量群の 94.8%～100%に有害事象が少なくとも 1 件発現した。発現した有害事象の多くは軽度または中等度であった。シルデナフィルの投与を受けた全被験者 229 例で認められた主な有害事象は，上気道感染（73/229 例，31.9%），頭痛（65/229 例，28.4%）および嘔吐（53/229 例，23.1%）であった。上気道感染については低用量群と比較して中用量群および高用量群での発現率が高かったが，治験薬との因果関係を否定できない上気道感染は報告されなかった。頭痛については 36/229 例（15.7%），嘔吐については 15/229 例（6.6%）が因果関係を否定できないと判断された。上気道感染の他にシルデナフィルの用量依存的に発現率が高くなる有害事象は認められなかった（CTD 2.7.4.2.1.1.2 項）。

また，A1481298 試験の安全性評価対象例では，2 回目の中間報告のデータベースリリース日時点で重篤な有害事象は認められず，全投与期間で認められた 44 件の有害事象のうち 11 件の有害事象（霧視，一過性視力低下，異常感，尿中血陽性，筋肉痛，頭痛，勃起増強，鼻出血，潮紅）が治験薬との因果関係を否定できないと判断されたが，A1481298 試験の全投与期間において有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった（CTD 2.7.4.2.1.1.3 項 Table 20）。重度と判断された肺動脈性肺高血圧症（1 件）を除き，有害事象は軽度または中等度であり，全投与期間でも有害事象発現の著しい増加，重症化，有害事象による中止例の増加は見られなかった（Table 23）。

Table 23. 因果関係を問わない有害事象の要約（A1481298 試験の全投与期間，A1481131 試験および A1481156 試験）

	A1481298 試験 全投与期間	A1481131 試験および A1481156 試験（A1481131 試験の割り付け/A1481156 試験の割り付け）						
	シルデナフィル N=6	低用量/低用量 N=42	中用量/中用量 N=55	高用量/高用量 N=77	プラセボ/低用量 N=13	プラセボ/中用量 N=19	プラセボ/高用量 N=23	プラセボ/継続せず N=5
有害事象発現件数	44	361	469	650	112	156	170	12
有害事象発現例数（%）	6 (100.0)	41 (97.6)	55 (100.0)	73 (94.8)	13 (100.0)	19 (100.0)	22 (95.7)	3 (60.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	0	13 (31.0)	31 (56.4)	35 (45.5)	1 (7.7)	4 (21.1)	10 (43.5)	0
重度の有害事象発現例数（%）	1 (16.7)	10 (23.8)	21 (38.2)	28 (36.4)	3 (23.1)	3 (15.8)	7 (30.4)	1 (20.0)
有害事象による投与中止例数（%）	0	3 (7.1)	5 (9.1)	7 (9.1)	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)	0
有害事象による減量または一時中止例数（%）	1 (16.7)	7 (16.7)	12 (21.8)	19 (24.7)	2 (15.4)	5 (26.3)	2 (8.7)	1 (20.0)

引用：CTD 2.7.4 項 Table 13，Table 19
N = 評価対象例数

5.1.2. 死亡

A1481131 試験の試験治療中，死亡例は認められなかった。無作為化前に 2 例が死亡した（1 例は心カテーテル法の準備中，1 例は心カテーテル法の施行中）。

A1481131 試験および A1481156 試験を通して，シルデナフィルの投与を受けた 229 例のうち 42 例が死亡した。各用量群別の死亡の例数は，低用量群（低用量／低用量群およびプラセボ／低用量群）：5/55 例（9.1%），中用量群（中用量／中用量群およびプラセボ／中用量群）：13/74 例（17.6%），高用量群（高用量／高用量群およびプラセボ／高用量群）：24/100 例（24.0%）であった。また，42 例中 28 例が最終投与から 7 日以内に死亡し，「試験治療中の死亡」として報告された。試験治療中の死亡の原因となった主な有害事象は，肺動脈性肺高血圧症／肺高血圧症（8 例），心不全（5 例），心原性ショック（3 例）および心室細動（2 例）であった。治験責任医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した死亡例はなかった。

A1481298 試験の 2 回目の中間報告のデータカットオフ日時点で死亡例は認められなかった。なお，治験薬投与前に 1 例が心突然死により死亡した。治験責任医師は肺高血圧症，ショック，心突然死および肺動脈性肺高血圧症の悪化を死因として報告した（CTD 2.7.4.2.1.2 項）。

5.1.3. その他の重篤な有害事象

A1481131 試験で，11 例が重篤な有害事象を発現した。11 例の内訳は，低用量群および中用量群各 1 例，プラセボ群 2 例および高用量群 7 例であった。上気道性喘鳴および過敏症を発現した 1 例（高用量群）は治験責任医師および治験依頼者により，心室性不整脈を発現した 1 例（高用量群）は治験責任医師により，それぞれ因果関係を否定できないと判断されたが，これらの事象を除く重篤な有害事象は治験責任医師および治験依頼者により治験薬との因果関係はないと判断され，いずれの重篤な有害事象も回復した。高用量群の 1 例（上気道性喘鳴および過敏症）が重

篤な有害事象により治験を中止し，別の 1 例（胃腸炎および発熱）が重篤な有害事象により一時中止した。

A1481131 試験および A1481156 試験を通して，低用量／低用量群 13/42 例，中用量／中用量群 33/55 例，高用量／高用量群 38/77 例，プラセボ／低用量群 1/13 例，プラセボ／中用量群 4/19 例，プラセボ／高用量群 10/23 例で重篤な有害事象が報告された。主な重篤な有害事象は，肺動脈性肺高血圧症／肺高血圧症（計 18 例），肺炎（計 17 例），心不全（計 12 例），上気道感染（計 7 例）および気管支炎（計 5 例）であった。治験責任医師または治験依頼者が治験薬との因果関係を否定できないと判断した重篤な有害事象は，低用量／低用量群 1 例（腸炎），中用量／中用量群 1 例（痙攣），高用量／高用量群 4 例（過敏症および上気道性喘鳴，感音性難聴，低酸素症，心室性不整脈，各 1 例）であった。

A1481298 試験の 2 回目の中間報告のデータカットオフ時点で重篤な有害事象は認められなかった（CTD 2.7.4.2.1.3 項）。

5.1.4. 中止に至った有害事象

A1481131 試験では，低用量群の 1 例（体重減少）および高用量群の 1 例（上気道性喘鳴および過敏症）が有害事象により治験を中止した。治験責任医師は，両有害事象とも治験薬との因果関係を否定できないと判断した。

A1481131 試験および A1481156 試験を通して，19 例が有害事象により治験を中止した。中止に至った有害事象は主に対象とする疾患に関連すると判断され，治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象は，体重減少，痙攣発作，上気道性喘鳴，過敏症，感音性難聴，呼吸困難，低酸素症および斑状皮疹であった。

A1481298 試験の 2 回目の中間報告のデータカットオフ日時点で有害事象による治験の中止は認められなかった（CTD 2.7.4.2.1.4 項）。

5.1.5. その他の着目すべき有害事象

そのほかの安全性評価項目は CTD 2.7.4 項に記載した。

5.2. DMC の推奨用量（A1481131 および A1481156 試験の長期投与における安全性データから）

A1481131 試験および A1481156 試験では，DMC を設置し，安全性データのレビューを行った。DMC は本試験の 3 つのシルデナフィル投与群の死亡を追跡調査した。安全性データをレビューするため，2011 年 7 月 26 日に DMC が開かれた。この時点で，全被験者は無作為割り付け後 3 年以上が経過しており（一部の被験者では約 7 年が経過していた），35 例の死亡が報告されていた。無作為割り付けされた投与群別の結果では，5 例が低用量群（5/55 例，9%），10 例が中用量群（10/74 例，14%），20 例が高用量群（20/100 例，20%）であった。ほとんどの死亡は治験責任医師により対象疾患の進行と関連があると判断され，治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。3 つのシルデナフィル投与群の生存率をシルデナフィル投与開始時からの生存期間を用いて評価した。3 年時点での各投与群の Kaplan-Meier 法による推定生存率は，低用量群で 94%，中用量群で 93%，高用量群で 89%であった。A1481156 試験ではプラセボ群を設けなかったため，生存率に対するシルデナフィルの影響をプラセボと比較して評価できなかった。

DMC は，A1481131 試験および A1481156 試験の生存データのレビュー結果に基づき，A1481156 試験において，シルデナフィルの高用量は低用量と比べて，生存に対する好ましくない作用に関連していると結論付けた。また，DMC は，中用量と低用量を比較した場合を含め，用量の増加と死亡の間に用量反応関係の可能性があることについて懸念を示した。このため DMC は，40 mg および 80 mg の投与ならびに体重 20 kg 以下の小児に対する 20 mg の投与の即時中止を勧告した。また，この勧告は長期継続試験のデータに基づくものであり，A1481156 試験のリスク・ベネフィット評価を小児 PAH 患者に対する短期的な使用に外挿したり，成人 PAH 患者に外挿したりしてはならないと述べた。

2011 年 8 月 4 日に，A1481156 試験の実施施設に DMC の勧告を通知し，下記の用量変更を実施するよう指示した。詳細については治験実施計画書改訂第 8 版（2011 年 8 月 19 日）に記載した。

現在中用量または高用量のシルデナフィルの投与を受けている被験者について，シルデナフィルの用量を以下のように漸減すること。

- 体重 20 kg 以下の被験者：1) 可能であれば代替療法の使用を検討するか，2) 10 mg TID 以下の用量でシルデナフィルを使用する。
- 現在 20 mg TID または 40 mg TID の投与を受けている体重 20～45 kg の被験者：治験責任医師の臨床的判断に基づき，シルデナフィルの用量を適宜 10 mg TID または 20 mg TID に減量する。いずれの場合も用量が 20 mg TID を超えてはならない。
- 現在 40 mg TID または 80 mg TID の投与を受けている体重が 45 kg を超える被験者：シルデナフィルを減量する。使用する最高用量は 20 mg TID とする。

医師は，体重 45 kg 未満の小児にシルデナフィル 20 mg TID を処方する際には注意する必要があり，リスク・ベネフィットを判定するために各患者の反応を個別に評価しなければならない。上述の指示で体重に基づきシルデナフィル 20 mg TID の投与が適格とされる被験者であっても，治験責任医師の臨床的判断により，シルデナフィル 10 mg TID に減量することができる。

現在シルデナフィル 10 mg TID の投与を受けている被験者は，体重にかかわらずこの用量を継続することができる。

A1481131 試験および A1481156 試験から推定した 1～5 年時の生存率（2011 年 8 月 4 日時点）を Table 24 に示した。ベースライン時に体重 20 kg 以下であった被験者は低用量群に割り付けなかったため，ベースライン時の体重が 20 kg 以下であった被験者と 20 kg 超であった被験者とに分けて生存率の推定値を示した。

Table 24. シルデナフィル投与開始時からの推定生存率（体重および A1481156 試験の用量群別，2011 年 8 月 4 日時点）

体重	用量群	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
≤20 kg	中用量群	100%	94%	94%	94%	94%
	高用量群	98%	95%	93%	88%	88%
>20 kg	低用量群	100%	96%	94%	94%	94%
	中用量群	100%	96%	93%	88%	78%
	高用量群	100%	90%	85%	80%	71%
合計	低用量群	100%	96%	94%	94%	94%
	中用量群	100%	96%	93%	90%	82%
	高用量群	99%	93%	88%	84%	79%

引用：CTD 2.7.4 項 Table 26
A1481131 試験でプラセボ群の被験者の体重は，シルデナフィル投与開始時（A1481131 試験の 16 週）の値を用いた。

主な死亡の原因は PAH の悪化であり，いずれの死亡例においても死亡と治験薬との因果関係は否定された。死亡例のベースライン時の疾患特性を検討した結果，死亡例の 76.2%（32/42 例）が原発性 PAH であった（被験者全体：33 .3%，78/234 例）。また，死亡例における WHO 機能分類 III 度または IV 度の割合は，被験者全体と比較して高く（死亡例：35.7%，被験者全体：15.4%），PVRI や mPAP，心係数などの血行動態評価項目も，死亡例は被験者全体と比べて全般的により重度であった。

A1481131 試験および A1481156 試験におけるシルデナフィル低用量，中用量および高用量群の Kaplan-Meier 法による 3 年生存率（推定値）は，それぞれ 94%，93%および 88%であった（Table 24）。予定用法・用量における生存率は，PAH 無治療の生存率と比較して高く，PAH 治療薬による治療時の生存率（Table 25）と比較して劣るものではなかった。

Table 25. PAH 治療薬が導入された以降の小児 PAH 患者に対する各種 PAH 治療薬の生存率（1，2 および 3 年）

第一筆者（発行年）	患者数	治療薬	生存率 1 年	2 年	3 年
Yung（2004 年）[10]	44	エポプロステノール	97	-	97（5 年）
Barst（1999 年）[11]	31	エポプロステノール	100	94	94
A1481131/1156 試験					
シルデナフィル低用量	55	シルデナフィル	100	96	94
シルデナフィル中用量	74	シルデナフィル	100	96	93
シルデナフィル高用量	100	シルデナフィル	94	93	89
Ivy（2010 年）[12]	86	ボセンタン	98	90	87
Barst（2012 年）[8]	120	併用療法	96	-	84

治験依頼者は A1481156 試験中に認められた死亡はシルデナフィルによるものではなく，原疾患である PAH の進行とその結果引き起こされた合併症による可能性が高いと考える（CTD 2.7.4.2.1.2.4 項）。薬物治療により，肺血行動態を改善し，PAH の症状を抑え，臨床悪化までの時間を遅らせることは期待できるが，PAH は，現在の治療法では死亡を防ぐことはできない進行

性かつ難治性疾患であることから，PAH の自然経過として，時間の経過とともに死亡する症例は増加すると考えられる。 試験期間の早期に死亡例はみられず，16 週間のプラセボ対照第 3 相試験（A1481131 試験）の期間中に死亡例はなかった。長期継続試験（A1481156 試験）中に報告された死亡例 42 例のうち，1 例は A1481131 試験開始から 1 年目，9 例は 2 年目，9 例は 3 年目，23 例は 3 年以上経過した後の死亡であった。

また，本試験デザインと長期にわたる試験期間を考慮すると，様々な要因が死亡率の違いに影響を及ぼした可能性も考えられる。注意すべき点として，治験実施計画書において，効果が不十分あるいは疾患の悪化がみられた際に，治験担当医師が治験薬の投与量を増加することにより被験者にベネフィットがあると判断した場合には，A1481131 試験開始から 52 週以降は，本薬の用量の調節を可能としており，治験担当医師は，疾患の進行に対する対処として，高い頻度で本薬の投与の増量を行っていた。疾患の進行が，結果として投与量の増量と死亡の両方を生じさせることはあり得ることであり，本薬の用量と死亡に因果関係が存在しなくても，それらに相関がみられる可能性もあると考える。

A1481131 試験および A1481156 試験の全試験期間を通して，低用量群に割り付けられた被験者の 50.9%（28/55 例），中用量群に割り付けられた被験者の 16.2%（12/74 例）が増量を行った。仮に本試験が増量可能とする試験デザインでなかった場合には，低用量群，中用量群の生存率は異なっていた可能性もあると考える（CTD 5.3.5.2.1 項 A1481156 試験総括報告書 11.4.1.13 項 ）。

5.3. 市販後使用経験

全世界の市販後データについては定期的安全性最新報告（対象期間 : 2016 年 6 月 1 日～2017 年 5 月 31 日）から，全世界で実施されたシルデナフィルの臨床試験において累積で 2006 例（1680 例が PAH の試験，86 例は他剤の PAH の試験，240 例は PAH 以外の試験）の被験者がシルデナフィルの投与を受けたと推定される。市販後のシルデナフィル（PAH）の推定曝露量（累計）は 592434 人・年であり，今回の報告期間での市販後のシルデナフィル（PAH）推定曝露量は 87644 人・年であった。今回の報告期間でシルデナフィル（PAH）のリスクに対して顕著な影響を及ぼす新たな安全性情報はなかった。シルデナフィル（PAH）投与に伴う重要なリスクは本薬を安全に使用するための確実な情報提供により最小化される。これまでに得られたシルデナフィル（PAH）の安全性と有効性の結果から，本薬のベネフィット・リスクバランスは良好であると考えられた。シルデナフィル（PAH）のコアデータシートの改訂または追加のリスク最小化活動は必要ないと考えられる。なお，症例報告の情報に基づき，シルデナフィル（PAH）のコアデータシート（2017 年 5 月 23 日付）の 4.6. Fertility, pregnancy and lactation（受胎，妊娠，乳汁分泌）の項に，以下のように乳汁移行に関する注意が追加された。

Breast Feeding（母乳）

授乳婦に関する適切かつ十分に管理された試験はない。限られたデータにおいて，シルデナフィルおよびその活性代謝物が非常に低値で母乳中に排泄されることを示している。母乳育児期の摂取量は，悪影響を引き起こすとは考えられない。処方者は，レバチオの母親の臨床的必要性および母乳児に対する潜在的な副作用を注意深く評価する必要がある。

国内では，レバチオ錠 20mg（以下，本剤）は，承認条件として，「国内において，本剤 1 回 20 mg，1 日 3 回経口投与により有効性および安全性を確認した治験症例がないことから，製造販売後，

一定症例数に係るデータが集積される間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性および有効性に関するデータを収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」が付与され，本剤販売開始以降，レトロスペクティブな症例を含む全例調査方式による調査（調査期間：2008 年 4 月 18 日～2014 年 5 月 31 日）を実施した。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 3304 例中，成人（15 歳以上）は 2254 例，小児（15 歳未満）は 1050 例であった。本剤の投与開始時点において，成人（15 歳以上）と小児（15 歳未満）の割合は，成人が 68.2%，小児が 31.8%であった。性別については，全体では女性が多く，62.3%であった。成人・小児別の女性の割合は，成人が 68.5%，小児が 48.9%で，小児の男女比には大きな違いはなかった。成人・小児別の疾患分類では，成人は主に膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 29.9%，特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）が 27.4%，肺動脈性肺高血圧症以外が 26.8%と多く，小児は先天性短絡性疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 72.9%と多かった。本剤の投与開始時の 1 日投与回数は，全体では 3 回が 68.2%であった。成人・小児ともに 3 回投与の割合がそれぞれ 68.9%, 66.5%と同程度であったが, 小児では 4 回以上の投与が 21.2%と高かった。安全性解析対象症例 3304 例のうち，副作用は 448 例に 638 件認められ，副作用発現率は 13.56%（448/3304 例）であった。成人・小児別では，成人が 17.35%（319/2254 例），小児が 5.43%（57/1050 例）であった。成人の主な副作用は，頭痛 103 例（4.57%），下痢 26 例（1.15%），動悸 23 例（1.02%），浮動性めまい 22 例（0.98%），低血圧 20 例（0.89%），血圧低下 19 例（0.84%）および潮紅 16 例（0.71%）であった。また，小児の主な副作用は，肝機能異常 7 例（0.67%），頭痛および低血圧が各 6 例（0.57%），潮紅 5 例（0.48%）であった。重篤な副作用は 101 例に 133 件認められ，発現率は 3.06%（101/3304 例）であった。成人・小児別の主な重篤な副作用では，成人の重篤な副作用の発現率は 3.46%（78/2254 例）で，主な重篤な副作用は，死亡 11 例（0.49%），貧血，心不全および血圧低下が各 5 例（0.22%）であった。また，小児の重篤な副作用の発現率は 2.19%（23/1050 例）で，主な重篤な副作用は，低血圧 5 例（0.48%）および肝機能異常 3 例（0.29%）であった。特定使用成績調査の観察期間中または観察期間終了後に死亡が確認された症例は 538 例であり，成人が 400 例，小児が 138 例であった。これらの症例において死亡に至った原因と考えられる主な有害事象は，肺高血圧症 95 例（2.88%），心不全 75 例（2.27%），間質性肺疾患 46 例（1.39%），呼吸不全 38 例（1.15%），肺炎 33 例（1.00%），死亡 24 例（0.73%）であった。死亡が確認された症例 538 例のうち，本剤と死亡との因果関係が否定できない症例は 30 例であり，その原因と考えられる主な副作用は，死亡 12 例（0.36%），心不全，喀血，肺高血圧症および呼吸不全が各 2 例（0.06%）であった。このうち，小児は 3 例であり，死亡に至った原因と考えられる副作用は出血，低酸素症，死亡であった。また，推定生存率を成人・小児別で検討した結果，成人の推定生存率は，1 年後 87.6%，2 年後 80.4%および 3 年後 75.7%，小児の推定生存率は，1 年後 88.8%，2 年後 84.6%および 3 年後 82.6%であった（CTD 2.7.4.6.項）。

5.4. 安全性の結論

小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験（A1481298 試験，A1481131 試験および A1481156 試験）の本薬の各用量群における安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと一致していた。

小児 PAH 患者を対象とした試験で，眼および発達評価において小児集団に特有の安全性に関する懸念は認められなかった。

また，本薬の高用量投与については，2011 年 8 月 4 日の DMC の勧告に従って，A1481156 試験での高用量（40 mg TID および 80 mg TID ならびに体重 20 kg 以下の小児での 20 mg TID）の投与の継続を中止した。本薬の高用量は低用量と比べて生存率に対する好ましくない作用が認められたが，長期生存率は他剤の報告に比較して劣るものではなかった。しかしながら，EU の製品概要（SmPC）に記載があるように，小児 PAH 患者への推奨用量（体重 20 kg 以下の小児には 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児には 20 mg TID）を超える用量の投与は推奨されるべきではないと考える。

以上のように，本薬は推奨用量（体重 20 kg 以下の小児には 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児には 20 mg TID）内であれば，安全でかつ忍容性は良好であったと結論づける。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

本邦では，成人 PAH に対する治療薬は承認されているものの，小児 PAH に対する用法・用量が承認されている薬剤はボセンタン以外にはない。したがって，小児 PAH 患者を対象とした臨床試験において有効性および安全性が確認され，その成績に基づき設定された推奨用法・用量の承認を有する薬剤が望まれている。

本薬は，小児 PAH 患者を対象とした臨床試験において有効性および安全性が確認され，その成績に基づき推奨用法・用量を設定した。小児 PAH 患者を対象とした臨床試験の結果（一部，成人 PAH 患者を対象とした臨床試験の結果を参照）をもとに，本薬のベネフィット（有効性，安全性および忍容性，新製剤）とリスクを以下にまとめた。

6.1. ベネフィット

6.1.1. 有効性のベネフィット

国際共同試験の A1481131 試験では，有効性の主要評価項目として，16 週後の peak VO_2 の平均変化率を評価した。peak VO_2 の平均変化率は，プラセボ群ではほとんど変化が認められなかったが，シルデナフィル 3 用量（低用量，中用量および高用量）では改善が認められた。推奨用法・用量に相当するシルデナフィル中用量群ではプラセボ群と比べ，大きな改善が認められた（プラセボとの差の平均値：11.33%）（4.4.1 項参照）。

また，A1481131 試験では，有効性の副次評価項目の一つとして PVRI を評価した。血行動態パラメータである PVRI の増加は右心の過負荷，肥大や拡張と関連していることから，増加した PVRI の低下は右心機能の改善を意味し，PAH の重大な転帰である右心不全や死亡を抑制することとなる。中用量群における 16 週後の PVRI のプラセボと比較した最小二乗平均値の差は-4.1 Wood unit $\cdot m^2$ であり，プラセボ群を上回る改善が認められた。また，PVRI の分布は正規分布に従っていなかったことから，対数変換を行い，PVRI の 16 週時のベースラインに対する比を用いてプラセボとの比で評価した結果，中用量群ではプラセボ群と比較して改善（プラセボより 18%低下）が認められた（4.4.1 項参照）。

国内第 3 相試験である A1481298 試験ではプラセボ群を設定していなかったが，A1481131 試験のプラセボ群と A1481298 試験で得られた PVRI の 16 週時のベースラインに対する比の幾何平均値を比較したところ，A1481131 試験のプラセボ群の 1.08 よりも A1481298 試験の 0.79 が下回っていた。また，A1481298 試験の個々の症例の PVRI の比の分布は A1481131 試験の中用量群の PVRI

の比の範囲に含まれていることから，A1481131 試験の中用量群と同様の効果が期待できると考えた。

小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験の結果から，本薬を推奨用法・用量で投与することにより，運動耐容能および血行動態パラメータの PVRI の改善が確認され，小児 PAH に対する本薬の有効性が示された。

6.1.2. 安全性および忍容性のベネフィット

5.4 項に示したように，シルデナフィル全体の安全性データは十分に蓄積され，本薬の安全性プロファイルは十分に評価されている。今回評価した小児 PAH 患者を対象とした臨床試験で得られた安全性データは，これまでの本薬の安全性プロファイルと同様であった。また，眼および発達評価においても小児に特有な安全性の懸念は認められず，成人 PAH 患者に本薬を投与された場合と同様に安全であり，かつ忍容性も良好であった。

6.1.3. 新製剤のベネフィット

小児 PAH 患者を対象とした臨床試験の実施と並行して開発したドライシロップ剤は，体重 20 kg 以下の小児に対する推奨用法・用量である 1 回 10 mg に対応できる剤形である。また，レバチオ錠を飲み込むことが困難な小児および成人にも服用しやすい剤形である。

また，成人 PAH 患者や小児 PAH 患者の中には，嚥下困難な患者や寝たきりの患者もいる。水とともに錠剤を服薬することが困難な患者の服薬コンプライアンス向上のため，水を同時に摂取せずに服用できるフィルム製剤は，錠剤の服用が可能な患者に対しても利便性が高い剤形である。

6.2. リスク

小児 PAH 患者を対象とした試験（A1481131 試験/A1481156 試験および A1481298 試験）でのシルデナフィルの有害事象は，成人 PAH 患者を対象とした臨床試験および PAH 患者を対象としたレバチオの市販後使用経験から得られたデータと同様であったことから，小児 PAH 患者に対して，特有の有害事象に基づく安全対策は必要ないと考えられる。なお，本薬の添付文書には安全性に対する注意喚起が既に記載されており，小児 PAH の適応取得後も添付文書の記載に従って注意喚起を継続する予定である。

また，本薬の医薬品リスク管理計画書（RMP）では，重要な特定されたリスクとして，鼻出血／出血事象，低血圧，肺静脈閉塞性疾患（PVOD）患者における肺水腫を挙げている。また，重要な潜在的リスクとしては，鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作，非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION），難聴を挙げている。小児 PAH の適応取得後は RMP に基づき，安全性情報を監視する予定である。

国際共同試験の長期継続試験である A1481156 試験では，2011 年 7 月 26 日の DMC において，高用量のシルデナフィルは低用量よりも生存に有害な影響を及ぼすとの結論に至り，体重 20 kg を超える小児では 20 mg TID，体重 20 kg 以下の小児では 10 mg TID を超える用量をそれぞれ投与すべきではない，と勧告された（5.2 項参照）。本申請における用法・用量は，DMC より推奨された範囲内であり，予定する推奨用法・用量を超える用量で使用されることのないよう，添付文書の［用法・用量に関連する使用上の注意］の項に「小児を対象とした長期継続試験において、

推奨用量を超える用量を投与された患者において死亡増加が認められた。小児患者に推奨用量を超える用量を投与しないこと。」と記載し，注意喚起を行う予定である。

以上をまとめると，小児 PAH 患者を対象とした臨床試験で認められた有害事象は，成人 PAH 患者で認められた有害事象と同様であり，小児に特有な安全性の懸念はないと考えられる。予定する推奨用法・用量（体重 8 kg 以上 20 kg 以下の患者には 10 mg TID，体重 20 kg 超の患者には 20 mg TID）において本薬は安全であり，忍容性は良好である。一方で，長期継続試験にて推奨用法・用量を超える用量での継続投与時に死亡率の増加が認められたことから，前述のように推奨用法・用量を超える用量で使用されることのないよう，注意喚起を行う。それ以外のリスクに対しては，これまでと同様の注意喚起を継続し，予定する推定用法・用量を遵守することで，本薬のリスクは軽減されると考える。

6.3. 結論

本薬の小児 PAH に対する有効性および安全性は，プラセボ対照二重盲検比較試験（A1481131 試験）およびそれに続く長期継続試験（A1481156 試験）の国際共同試験で確認された。この 2 試験の成績に基づいて設定した推奨用法・用量（体重 20 kg 以下の患者には 10 mg TID，体重 20 kg 超の患者には 20 mg TID）は欧州で承認され，国内第 3 相試験（A1481298 試験）の用法・用量とした。

1.1 項に示したとおり，PAH の病態，診断基準，臨床分類，発症頻度，治療は，国内外で違いはなく，また，健康成人，成人 PAH 患者および小児 PAH 患者において日本人と外国人の間でシルデナフィルの PK は類似しており，民族的な影響を受けにくいと考えられた。さらに，A1481298 試験に組み入れられた日本人症例は 6 例と少数であったが，国内外の臨床試験で得られた PK，PK-PD および有効性の比較結果から，国内外に大きな違いはないと考えられた。以上を踏まえ，本薬の有効性および安全性は民族的な影響を受けにくく，国際共同試験である A1481131 試験および A1481156 試験の成績を本邦においても利用可能と判断した。

A1481298 試験の成績に対する小児循環器専門医による症例検討会において，組み入れられた 6 例はいずれも治験実施計画書の基準を満たす適切な症例であり，第 I 期 16 週／中止時の有効性は 6 例中 2 例が有効と判定されたことからも，日本人小児 PAH 患者における本薬の単剤治療（1 例のみベラプロスト併用あり）による有効性は期待できると考えられた。また，安全性に関しても，死亡例や重篤な有害事象の報告がなく，1 件の重度の PAH（治験薬との因果関係はなし）を除けば，有害事象は軽度または中等度であったことから，忍容性の高い薬剤であることが確認できた。

以上より，小児 PAH 患者を対象とした国際共同試験の A1481131 試験および A1481156 試験，ならびに国内第 3 相試験の A1481298 試験の結果から本薬の小児 PAH 患者に対する有効性および安全性が確認できたと判断し，本薬は予定する推奨用法・用量において，有効で安全かつ忍容性の高い治療薬として日本人小児 PAH 患者に対する第一選択薬の一つになると考える。

よって，以下の内容にてレバチオ錠 20mg の製造販売承認事項一部変更承認申請，レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg およびレバチオ OD フィルム 20mg の製造販売承認申請を行う。

［申請品目：レバチオ錠 20mg］（製造販売承認事項一部変更承認申請）

効能・効果（案）：肺動脈性肺高血圧症

用法・用量（案）：成人
通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。
1 歳以上の小児
体重 20 kg 超の場合：通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。（下線部を追加）

［申請品目：レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg］（製造販売承認申請）

効能・効果（案）：肺動脈性肺高血圧症

用法・用量（案）：成人
通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。
1 歳以上の小児
体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常，シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。
体重 20 kg 超の場合：通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

［申請品目：レバチオ OD フィルム 20mg］（製造販売承認申請）

効能・効果（案）：肺動脈性肺高血圧症

用法・用量（案）：成人
通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。
1 歳以上の小児
体重 20 kg 超の場合：通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

7. 参考文献

[1] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension : Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation 2015; 132: 2037-99.

[2] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2015.

[3] 中西 宣文, 安藤 太三, 植田 初江, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）. 循環器病の診断と診療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）.

[4] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343-9.

[5] 佐地 勉, 門間 和夫, 柴田 利満, 他. 小児期原発性肺高血圧症の全国調査結果. 日本小児循環器学会誌 2000. 16: 230-7.

[6] Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997; 336: 111-7.

[7] 佐地 勉, 石川 司朗, 越前 宏俊, 他. 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 循環器病の診断と診療に関するガイドライン（2010-2011 年度合同研究班報告）.

[8] Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension : insights from the registry to evaluate early and long-term Pulmonary arterial hypertension disease management. Circulation 2012; 125: 113-22.

[9] Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, et al. Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children. Circ J. 2007; 71: 1785-90.

[10] Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2004; 110: 660-5.

[11] Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. Circulation 1999; 99: 1197-208.

[12] Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. Am J Cardiol 2010; 106: 1332-8.