TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 4
1. 背景および概観 5
1.1. 新製剤開発の経緯 5
1.2. 生物薬剤学試験の概観 7
1.2.1. 生物学的同等性 7
1.3. 分析法の概観 8
1.3.1. 血漿中シルデナフィルおよび代謝物濃度の定量法（小児 PAH およびドライシロップ剤） 8
1.3.2. 血漿中シルデナフィルおよび代謝物濃度の定量法（レバチオ OD フィルム） 8
2. 個々の試験結果の要約 9
2.1. 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 および市販用ドライシロップ剤の生物学的同等性（A1481293 試験） 9
2.2. レバチオ錠 20mg およびレバチオ OD フィルム 20mg の生物学的同等性 11
2.2.1. 溶出試験 11
2.2.2. 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験（KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験） 12
2.2.2.1. 試験方法 12
2.2.2.2. 試験成績 14
2.3. レバチオ錠 20mg およびその粉砕品の生物学的同等性（A1481275 試験） 23
2.4. 市販用ドライシロップ剤の食事の影響試験（A1481313 試験） 25
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 27
3.1. 生物学的同等性 27
3.2. 食事の影響 28

LIST OF TABLES

Table 1. 本申請における臨床試験で用いた製剤 6
Table 2. 臨床薬理試験に用いた分析法の概要 8

Table 3. 外国人健康成人にレバチオ錠 20mg，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤および市販用ドライシロップ剤を 20 mg にて単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=42） 11

Table 4. 治験薬（KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験） 12

Table 5. 投与順序（KYE-1501-P1 試験） 13

Table 6. 投与順序（KYE-1501-P2 試験） 13

Table 7. 処置の内容 13

Table 8. レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=40） 16

Table 9. レバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水なし）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果 17

Table 10. レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=41）（本試験） 19

Table 11. レバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果（本試験） 20

Table 12. レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=93）（本試験・例数追加試験併合） 22

Table 13. レバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果（本試験・例数追加試験併合） 23

Table 14. 外国人健康成人にレバチオ錠 20mg（1 錠）およびその粉砕品 20 mg を単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=18） 25

Table 15. 外国人健康成人に市販用ドライシロップ剤を 20 mg にて絶食下および食後単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=12） 27

LIST OF FIGURES

Figure 1. 小児 PAH 患者を対象とした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 7

Figure 2. 外国人健康成人にレバチオ錠 20mg，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤および市販用ドライシロップ剤を 20 mg にて単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移（中央値，n=42） 10

Figure 3. レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差，n = 40） 15

Figure 4. レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差, n=41）（本試験）..... 18

Figure 5. レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差, n=93）（本試験・例数追加試験併合）..... 21

Figure 6. 外国人健康成人にレバチオ錠 20mg（1 錠）およびその粉砕品 20 mg，さらに EP 処方品を 20 mg にて単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移（中央値，n=18）..... 24

Figure 7. 外国人健康成人に市販用ドライシロップ剤を 20 mg にて絶食下および食後単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移（中央値，n=12）..... 26

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
BMI	body mass index：肥満指数
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
EP	extemporaneously prepared suspension formulation (crushed Revatio 20mg tablets in commercially sourced suspending vehicle)：EP 処方品（粉砕したレバチオ錠 20mg を市販の服薬補助液を用いて懸濁した処方）
k_{el}	elimination rate constant for terminal phase：終末相の消失速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography - tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
MRT	mean residence time：平均滞留時間
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
POS	powder for oral suspension：ドライシロップ剤
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
QC	quality control：品質管理
$t_{½}$	terminal phase half-life：終末相の消失半減期
T_{max}	time to first occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間

1. 背景および概観

レバチオ錠開発時の臨床試験では，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤および市販用錠剤（現レバチオ錠 20mg）を使用した。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）により検討し，いずれの製剤も生物学的に同等であることをレバチオ錠の承認申請時に確認している（レバチオ錠 20mg 承認時資料，CTD 第 2 部，2.7.1.2.1 生物学的同等性の項を参照）。

本申請の臨床データパッケージに含めた小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象とした臨床試験で用いた製剤を Table 1 に示す。主要評価試験である国際共同第 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，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，チョコレートプリン，バナナをすりつぶしたものや同様の柔らかい食品に混合して使用した（Table 1）。日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 3 相試験（A1481298 試験）では，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤（20 mg）に加え，体重 20 kg 以下の小児患者に対する用量（1 回 10 mg）の投与が可能である今回製造販売承認申請する市販用ドライシロップ剤を用いた。また，A1481293 試験では，レバチオ錠 20mg に対する市販用ドライシロップ剤を用時調製した懸濁液 10 mg/mL およびシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg の生物学的同等性を検討した（Table 1）。

また，レバチオ錠 20mg の剤形追加に係る医薬品として開発されたレバチオ OD フィルム 20mg の，レバチオ錠 20mg に対する生物学的同等性を検討した。

なお，小児 PAH の開発に用いた製剤の詳細に関しては，CTD 2.3.P.2.2 項に示す。

1.1. 新製剤開発の経緯

小児患者に対する製剤として用量調節（1 回 10 mg または 1 回 20 mg の投与）が可能であり，また，レバチオ錠 20mg を飲み込むことが困難な小児および成人 PAH 患者に対しても使用可能なドライシロップ剤を開発した。本製剤は，2012 年に欧米で承認されている。ただし，米国では小児 PAH に対する適応は承認されていない。また，レバチオ OD フィルムは，欧米を含む外国においては，申請ならびに承認されていない。

市販用ドライシロップ剤は，水で懸濁後 30 日間使用可能とする容器を含めた品質評価結果が得られている（詳細は CTD 2.3.P.2.2 項を参照）。市販用ドライシロップ剤およびレバチオ OD フィルムの成分組成，製剤設計および品質評価についての詳細は各製剤の CTD 2.3.P.2.2 項に示す。

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の小児患者（1 回の投与量：10 mg）には，市販用ドライシロップ剤を 10 mg/mL に調製した懸濁液として適用し，体重 20 kg 超の小児患者（1 回の投与量：20 mg）には既承認のレバチオ錠 20mg，レバチオ OD フィルム 20mg または市販用ドライシロップ剤を 10 mg/mL に調製した懸濁液として適用する予定である。

Table 1.　本申請における臨床試験で用いた製剤

治験の種類	治験 No.	製剤	用量	処方番号
第 1 相試験（外国）	A1481293*	レバチオ錠 20mg 市販用ドライシロップ剤（懸濁液として使用） シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤	20 mg 20 mg (シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL) 10 mg	A1001243 D0904920 D0703399
第 1 相試験（国内）	KYE-1501-P1	レバチオ錠 20mg レバチオ OD フィルム	20 mg 20 mg	A482407** 5F01SC-20**
第 1 相試験（国内）	KYE-1501-P2	レバチオ錠 20mg レバチオ OD フィルム	20 mg 20 mg	A482407** 5F01SC-20**
第 1 相試験（外国）	A1481275*	レバチオ錠 20mg	20 mg	市販用処方
第 1 相試験（外国）	A1481313*	市販用ドライシロップ剤（懸濁液として使用）	20 mg (シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL)	D0904920
第 3 相試験（国際共同試験）	A1481131*	シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤	10 mg	F00018AA F00018AB F00018AC
			20 mg	F00012AE F00012AF
			40 mg	F00014AD F00014AE
			80 mg	F00016AE F00016AC
長期継続試験（国際共同試験）	A1481156*	シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤	10 mg	D0703399 F00018AA F00018AB F00018AC
			20 mg	D0703400 F00012AE F00012AF
			40 mg	D0703401 F00014AD F00014AE
			80 mg	D0703402 F00016AE F00016AC
第 3 相試験（国内）	A1481298	シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 市販用ドライシロップ剤（懸濁液として使用）	20 mg 10 mg (シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 1 mL)	D0703400 D0904920 A1400093 A1500026

引用： A1481293，A1481275，A1481313，A1481131，A1481156 および A1481298 試験の治験総括報告書および CTD 2.3.P.2 項 Table P.2-7

* 対象は外国人。A1481131 試験および A1481156 試験では日本人 1 名を含む。

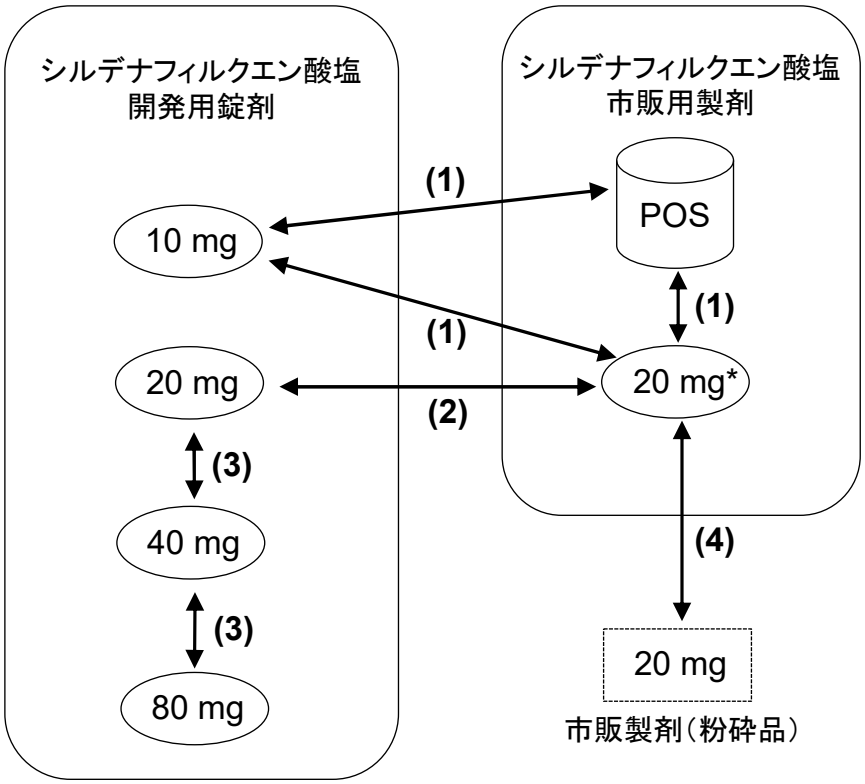
** ロット番号

1.2. 生物薬剤学試験の概観

1.2.1. 生物学的同等性

本申請における小児PAHに係る承認申請時に予定している小児PAH患者を対象とした臨床試験に用いた製剤の生物学的同等性の検討を行った。その概略をFigure 1に示す。

Figure 1. 小児 PAH 患者を対象とした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



引用：CTD 2.3.P.2 項 Figure P.2-7
* レバチオ錠 20mg，POS:ドライシロップ剤
(1) 生物学的同等性試験（A1481293 試験）より生物学的に同等
(2) 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および参考試験として実施した溶出試験結果より生物学的に同等（レバチオ錠 20mg 承認資料より再掲）
(3) 素錠部分の成分組成比およびフィルムコート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生物学的に同等（レバチオ錠 20mg 承認資料より再掲）
(4) 相対的バイオアベイラビリティ試験（A1481275 試験）より生物学的に同等

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 および市販用ドライシロップ剤（10 mg/mL に調製した懸濁液）間の生物学的同等性（Figure 1，(1)の部分）については，各製剤をそれぞれ 20 mg にて単回経口投与したときの生物学的同等性を検討した臨床薬理試験（A1481293 試験）の結果から評価した。

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 20，40 および 80 mg の含量間については，次に示すようにレバチオ錠 20mg 承認時に生物学的に同等であると判断された（Figure 1，(2)および(3)の部分）。

また，レバチオ錠 20mg とその粉砕品を投与したときの生物学的同等性（Figure 1，(4)の部分）については，相対的バイオアベイラビリティ試験（A1481275 試験）の結果から評価した。

レバチオ OD フィルム 20mg とレバチオ錠 20mg 間の生物学的同等性は，「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 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）の別紙 1（別添）「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」および別紙 4（別添）「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い検証した。試験に用いる用量について，生物学的同等性試験のガイドラインでは，「原則として 1 投与単位又は臨床常用量を用いる。」とされている。レバチオ錠 20mg の承認用法・用量は「通常，成人にはシルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。よって，健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験を実施するにあたり，1 投与単位である 20 mg を選択した。

1.3. 分析法の概観

1.3.1. 血漿中シルデナフィルおよび代謝物濃度の定量法（小児 PAH 患者対象臨床試験およびドライシロップ剤の生物製剤学試験）

シルデナフィルおよび主要代謝物UK-103,320（シルデナフィルのピペラジン環のN-脱メチル体）の血漿中濃度は，バリデートされた定量法により測定した。定量法の概要ならびに測定対象試験をTable 2に定量法確立時の定量法の精度および真度と共に示す。

Table 2.　臨床薬理試験に用いた分析法の概要

バリデーション報告書（資料番号）	定量法	測定物質	定量範囲（ng/mL）	前処理法	内部標準物質	精度%[b]	真度%[b]	対象試験
2100-530（5.3.1.4.1）	LC/MS/MS[a]	シルデナフィル	1.00~500	Isolute HCX（C8と陽イオン交換の混合相）による固相抽出	D_8-シルデナフィル	4.6~6.3	1.7~5.7	A1481131 A1481275 A1481293 A1481298 A1481313
		UK-103,320			D_8-UK-103,320	4.3~5.2	-2.0~2.7	

a. 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
b. 品質管理試料の各濃度における日間変動の値を範囲（最小値~最大値）で示した。

1.3.2. 血漿中シルデナフィルおよび代謝物濃度の定量法（レバチオ OD フィルムの生物製剤学試験）

ヒト血漿中シルデナフィル濃度は，バリデートされた分析法で測定した。本分析法のバリデーションは，「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン（平成 25 年 7 月 11 日付薬食審査発 0711 第 1 号 別添）」に準拠して実施した。シルデナフィ

ルの内標準物質としてイブプロフェンを使用し，血漿試料 0.1 mL を除タンパク法で前処理し，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて測定した。分析法の定量範囲は 0.5～200 ng/mL であり，定量下限（LLOQ）は 0.5 ng/mL であった。品質管理（QC）試料濃度は，0.5 ng/mL（LLOQ），1.5 ng/mL（低濃度），15 ng/mL（中濃度）および 150 ng/mL（高濃度）であった。本分析法の詳細は，バリデーション報告書 AM-MG-44（5.3.1.2.3 KYE-1501-P1-CSR および 5.3.1.2.4 KYE-1501-P2-CSR の付録）に記載した。

シルデナフィルの QC 試料の日内再現性の真度（相対誤差，%）範囲は 0.6%～13.0%であり，精度（変動係数，%）は 11.5%以下であった。日間再現性の真度（相対誤差，%）範囲は 4.5%～11.2%であり，精度（変動係数，%）は 11.5%以下であった。シルデナフィルにおける QC 試料データは日内および日間再現性の精度および真度の判断基準内であった。

分析法の選択性については，6 つの個別のヒト血漿から抽出，分析して評価した。シルデナフィルおよび内標準物質の定量に干渉する内在性のピークは検出されなかった。

シルデナフィルの安定性について様々な条件で評価し，QC 試料の 5 回凍結融解繰り返し安定性，短期保存（室温）の 25 時間の安定性，前処理後試料中（10°C）の 28 時間の安定性および長期保存（–20°C 以下）の 93 日間の安定性を確立した。

上述のバリデートした分析法について，測定機器を変更するために，パーシャルバリデーションを実施した。本分析法の詳細は，バリデーション報告書 CB150056（5.3.1.2.3 KYE-1501-P1-CSR および 5.3.1.2.4 KYE-1501-P2-CSR の付録）に記載した。

シルデナフィルの QC 試料の日内再現性の真度（相対誤差，%）範囲は–8.6%～1.7%であり，精度（変動係数，%）は 8.3%以下であった。シルデナフィルにおける QC 試料データは日内再現性の精度および真度の判断基準内であった。

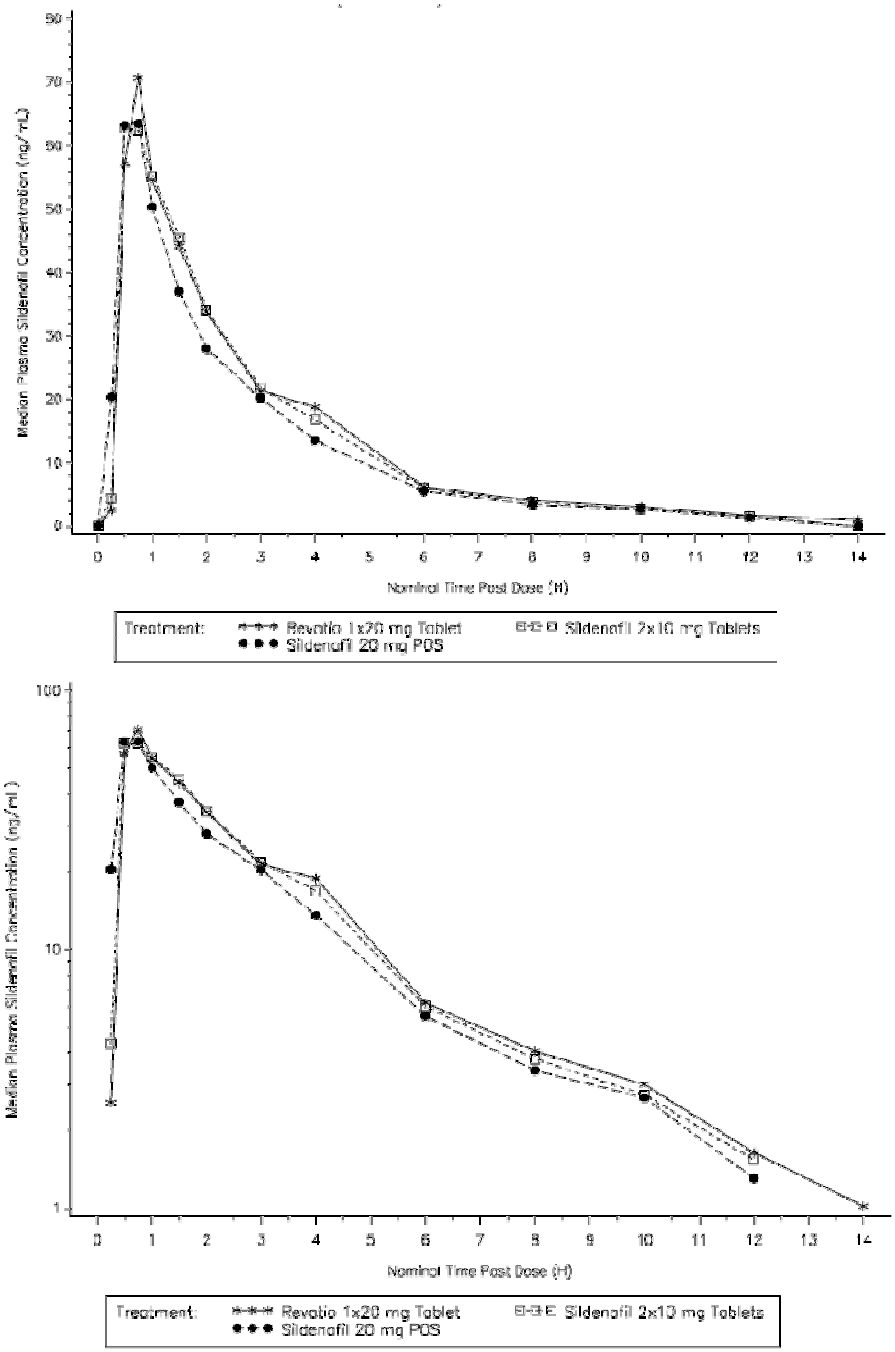
分析法の選択性については，6 つの個別のヒト血漿から抽出，分析して評価した。シルデナフィルおよび内標準物質の定量に干渉する内在性のピークは検出されなかった。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 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 および市販用ドライシロップ剤の生物学的同等性（A1481293 試験）

外国人健康成人 42 名を対象に，空腹時にレバチオ錠 20mg，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤（10 mg 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，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無作為化，非盲検，3 剤 3 期クロスオーバー試験を実施した（A1481293 試験）。各製剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（中央値）を Figure 2 に，薬物動態（PK）パラメータの結果を Table 3 に示す。

Figure 2.　外国人健康成人にレバチオ錠 20mg, シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤および市販用ドライシロップ剤を 20 mg にて単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移（中央値，n=42）



引用：A1481293 試験 治験総括報告書 Figure 1

Table 3. 外国人健康成人にレバチオ錠 20mg, シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤および市販用ドライシロップ剤を 20 mg にて単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=42）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（%）	90%信頼区間	
	試験製剤	対照製剤		下限	上限
ドライシロップ剤 20 mg*（試験製剤）対レバチオ錠 20mg（対照製剤）					
AUC_{inf} (ng•h/mL)	166.6	184.0	90.57	85.54	95.90
AUC_{last} (ng•h/mL)	161.3	178.6	90.35	85.17	95.84
C_{max} (ng/mL)	71.91	75.74	94.95	85.48	105.46
シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg × 2 錠（試験製剤）対レバチオ錠 20mg（対照製剤）					
AUC_{inf} (ng•h/mL)	184.9	184.0	100.52	94.83	106.55
AUC_{last} (ng•h/mL)	178.3	178.6	99.82	94.10	105.89
C_{max} (ng/mL)	76.12	75.74	100.50	90.48	111.63
ドライシロップ剤 20 mg*（試験製剤）対シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg × 2 錠（対照製剤）					
AUC_{inf} (ng•h/mL)	166.6	184.9	90.10	85.00	95.50
AUC_{last} (ng•h/mL)	161.3	178.3	90.51	85.32	96.01
C_{max} (ng/mL)	71.91	76.12	94.47	85.05	104.93

引用：A1481293 試験 治験総括報告書 Table 15
AUC_{inf}：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}：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，C_{max}：最高血漿中濃度
*ドライシロップ剤を 10 mg/mL の懸濁液として 2 mL 投与することにより 20 mg 投与した。

Table 3 に示すように，レバチオ錠 20mg 投与時に対する市販用ドライシロップ剤（10 mg/mL を 2 mL 投与）および開発用錠剤（10 mg 錠を 2 錠投与）の 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}），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（試験製剤/対照製剤）の 90%信頼区間は，いずれの製剤間でも生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内であったことから，市販用ドライシロップ剤（10 mg/mL を 2 mL 投与）および開発用錠剤（10 mg 錠を 2 錠投与）はレバチオ錠 20 mg と生物学的に同等であることが示された。同様に，市販用ドライシロップ剤（10 mg/mL を 2 mL）投与後のシルデナフィルの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）は，シルデナフィルクエン酸開発用錠剤 20 mg（10 mg 錠を 2 錠投与）に対し，それぞれ約 90%，91%および 95%であった。また，AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準の範囲内であった。

A1481293 試験の結果から，市販用ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液 2 mL 投与）のレバチオ錠 20mg に対する生物学的同等性，および開発用錠剤（10 mg 錠を 2 錠投与）に対する生物学的同等性，ならびに開発用錠剤（10 mg 錠を 2 錠投与）のレバチオ錠 20mg に対する生物学的同等性が示された。

2.2. レバチオ錠 20mg およびレバチオ OD フィルム 20mg の生物学的同等性

2.2.1. 溶出試験

レバチオ錠 20mg を標準製剤，レバチオ OD フィルム 20mg を試験製剤として溶出試験を行った結果，溶出試験第 1 液（75 回転），pH 5.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液（75 回転）および水（75 回転）では溶出挙動の類似性が認められたが，溶出試験第 2 液（75 回転および 100 回転）では類

似性が認められなかった。したがって，標準製剤と試験製剤の溶出挙動に類似性は認められなかった。また，標準製剤と試験製剤の溶出率に特異的な著しい差は認められなかった。

溶出試験の詳細は，2.3.P.2.2 項に記載した。

2.2.2. 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験（KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験）

「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 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）の別紙 1（別添）「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」および別紙 4（別添）「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い，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した 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した KYE-1501-P2 試験の 2 つの生物学的同等性試験を実施した。

2.2.2.1. 試験方法

2.2.2.1.1. 治験内容

KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験は, 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を用いて絶食下単回経口投与試験として実施した。被験者はスクリーニング検査後，各期の投与前日に入院し，2 泊 3 日で施設に滞在した。各群ともに第 I 期から開始し，第 I 期と第 II 期の投与の間には第 I 期投与日より 7 日間以上の休薬期間（投与日を含む）を設けた。

各期の 1 日目に，絶食下で，KYE-1501-P1 試験ではレバチオ OD フィルム 20mg（水なし）またはレバチオ錠 20mg（水あり）のいずれか, KYE-1501-P2 試験ではレバチオ OD フィルム 20mg（水あり）またはレバチオ錠 20mg（水あり）のいずれかをそれぞれ単回経口投与した。

治験薬の詳細を Table 4 に示した。

Table 4. 治験薬（KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験）

治験薬	ロット番号	剤形	含量
レバチオ OD フィルム 20mg（試験製剤）	5F01SC-20	フィルム製剤	20 mg
レバチオ錠 20mg（標準製剤）	A482407	錠剤	20 mg

引用：KYE-1501-P1 治験総括報告書 表 9.4.1，KYE-1501-P2 治験総括報告書 表 9.4.1

KYE-1501-P1 試験の被験者は Table 5 の投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。

Table 5. 投与順序（KYE-1501-P1 試験）

投与群	被験者数	第 I 期 （治験薬，処置）	休薬期間	第 II 期 （治験薬，処置）
A	21 例	レバチオ錠 20mg （標準製剤，処置 1）	7 日間 以上	レバチオ OD フィルム 20mg （試験製剤，処置 2）
B	21 例	レバチオ OD フィルム 20mg （試験製剤，処置 2）		レバチオ錠 20mg （標準製剤，処置 1）

引用：KYE-1501-P1 治験総括報告書 表 9.4.2

KYE-1501-P2 試験の被験者は Table 6 の投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。

Table 6. 投与順序（KYE-1501-P2 試験）

試験	投与群	被験者数	第 I 期 （治験薬，処置）	休薬期間	第 II 期 （治験薬，処置）
本試験	E	21 例	レバチオ錠 20mg （標準製剤，処置 1）	7 日間 以上	レバチオ OD フィルム 20mg （試験製剤，処置 2）
	F	21 例	レバチオ OD フィルム 20mg （試験製剤，処置 2）		レバチオ錠 20mg （標準製剤，処置 1）
例数追加試験	G	26 例	レバチオ錠 20mg （標準製剤，処置 1）	7 日間 以上	レバチオ OD フィルム 20mg （試験製剤，処置 2）
	H	26 例	レバチオ OD フィルム 20mg （試験製剤，処置 2）		レバチオ錠 20mg （標準製剤，処置 1）

引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 表 9.4.2，表 9.4.3

各処置の内容は Table 7 のとおりとした。

Table 7. 処置の内容

治験実施計画書番号	処置	投与内容
KYE-1501-P1	1	レバチオ錠 20mg（標準製剤）の絶食下水ありでの単回経口投与
	2	レバチオ OD フィルム 20mg（試験製剤）の絶食下水なしでの単回経口投与
KYE-1501-P2	1	レバチオ錠 20mg（標準製剤）の絶食下水ありでの単回経口投与
	2	レバチオ OD フィルム 20mg（試験製剤）の絶食下水ありでの単回経口投与

2.2.2.1.2. 薬物動態の評価

KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験において，各投与期の投与前，投与後 0.25（15 分），0.5（30 分），0.75（45 分），1，1.5，2，3，4，6，8，10，12 および 14 時間に 7 mL 採血し，薬物濃度測定に必要な血漿 2 mL を採取した。

薬物動態の主要評価項目は，絶食下におけるレバチオ錠 20mg（水あり）投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水なしまたは水あり）投与時のシルデナフィルの 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_t）および C_{max} とした。

副次評価項目は，絶食下におけるレバチオ錠 20mg（水あり）投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水なしまたは水あり）投与時のシルデナフィルの AUC_{inf}，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），平均滞留時間（MRT），終末相の消失速度定数（k_{el}）および終末相の消失半減期（$t_{½}$）とした。

2.2.2.1.3. 安全性の評価

KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験において，治験実施期間中に有害事象を観察し，症例報告書に記録した。重篤な有害事象が発現した場合には，投与後に治験責任医師等が医学的に必要ないと判断するまで追跡調査を実施することとした。臨床検査はスクリーニング時，各期の投与前日および投与 24 時間後（2 日目）に実施し，血圧，体温，脈拍数，診察および心電図は，スクリーニング時および各期の 1 日目の投与前および投与 24 時間後（2 日目）に測定した。

2.2.2.1.4. 統計解析方法

2.2.2.1.4.1. 生物学的同等性

KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験において，主要評価項目として AUC_t および C_{max} を設定し，副次的評価項目として AUC_{inf}，T_{max}，MRT，k_{el} および $t_{½}$を設定した。原則として，T_{max} を除く評価項目は対数変換をして解析した。KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験の主解析として，対数変換した AUC_t および C_{max} に対し投与順序群，投与時期，製剤，投与順序群別被験者を要因とした分散分析モデルを用いて解析し，製剤間の対数変換値の平均値の差とその 90%信頼区間を算出した。KYE-1501-P2 試験では，本試験と例数追加試験を併合したデータに対し，対数変換した AUC_t および C_{max} を投与順序群, 投与時期, 製剤, 試験（本試験または例数追加試験），投与順序および試験別被験者を要因とした分散分析モデルを用いて解析し，製剤間の対数変換値の平均値の差とその 90%信頼区間を算出した。レバチオ OD フィルム 20mg（試験製剤）とレバチオ錠 20mg（標準製剤）投与時の血漿中シルデナフィルの AUC_t および C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log（0.80）～log（1.25）の範囲にあるとき，レバチオ OD フィルム 20mg（試験製剤）とレバチオ錠 20mg（標準製剤）は生物学的に同等と判定した。また，副次的評価項目については参考データとして解析した。

2.2.2.2. 試験成績

2.2.2.2.1. レバチオ OD フィルム 20mg（水なしで投与）とレバチオ錠 20mg（水ありで投与）とのヒトにおける生物学的同等性（KYE-1501-P1 試験）

2.2.2.2.1.1. 被験者の内訳および人口統計学的特性

42 例の被験者はいずれかの投与順序に無作為に割り付けられ，全例に治験薬が投与されたが，休薬期間中に 1 例，また，第 II 期投薬日に 1 例から同意撤回の申し入れがあり脱落となったため，完了例数は 40 例であった。

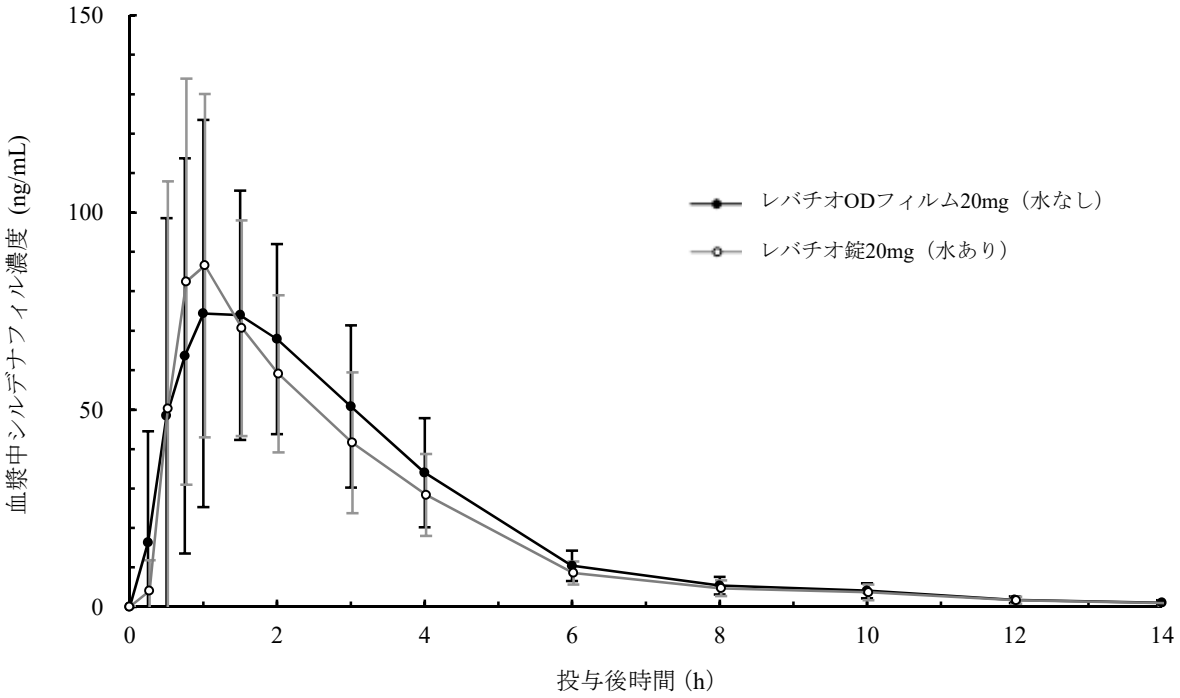
被験者はすべて男性であった。背景因子の平均値（範囲）は年齢が 25 歳（20～33 歳），身長が 171.8 cm（161.0～185.2 cm），体重が 63.3 kg（49.1～84.0 kg），肥満指数（BMI）が 21.4 kg/m^2（18.6～24.9 kg/m^2）であった。

2.2.2.2.1.2. 薬物動態の結果

2.2.2.2.1.2.1. 血漿中シルデナフィル濃度推移

レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移を Figure 3 に示した。

Figure 3.　レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差，n = 40）



引用：KYE-1501-P1 治験総括報告書 図 14.2.1

2.2.2.2.1.2.2. シルデナフィルの薬物動態パラメータ

レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータを Table 8 に示した。

レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）単回経口投与時の AUC_t，C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 294.1 ng•h/mL，103.1 ng/mL および 1.53 時間であり，またレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの AUC_t および C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 268.7 ng•h/mL，105.7 ng/mL および 1.31 時間であった。これらのパラメータは両投与間で同様の値であり，また AUC_{inf}，k_{el}，$t_{½}$および MRT の算術平均値も両投与間で同様であった（Table 8）。

Table 8. レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=40）

パラメータ（単位）	レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）	レバチオ錠 20mg（水あり）
主要評価項目		
AUC_t (ng•h/mL)	294.064 ± 91.468	268.685 ± 82.512
C_{max} (ng/mL)	103.078 ± 39.684	105.744 ± 46.691
副次評価項目		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	297.752 ± 92.600	272.499 ± 83.540
k_{el} (h^{-1})	0.3202 ± 0.0582	0.3178 ± 0.0845
MRT (h)	3.11 ± 0.55	2.98 ± 0.54
$t_{½}$ (h)	2.24 ± 0.43	2.33 ± 0.59
T_{max} (h)	1.53 ± 0.87	1.31 ± 0.79

引用：KYE-1501-P1 治験総括報告書 表 14.2.3，表 14.2.4
算術平均値±標準偏差
AUC_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，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{inf}：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，k_{el}：終末相の消失速度定数，MRT：平均滞留時間，$t_{½}$：終末相の消失半減期，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

2.2.2.2.1.2.3. 生物学的同等性の評価

レバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水なし）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの対数変換値（T_{max} は未変換）における平均値の差およびその 90%信頼区間を Table 9 に示した。

主要評価項目である AUC_t および C_{max} の対数変換値における平均値の差はそれぞれ log（1.099）および log（1.005）であり，平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ log（1.034）～log（1.169）および log（0.885）～log（1.142）であった。いずれも生物学的同等性の判定基準を満たし，レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）とレバチオ錠 20mg（水あり）は生物学的に同等であると判定された。

また，副次評価項目のうち，AUC_{inf}，k_{el} および MRT の対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ log（1.034）～log（1.165），log（0.969）～log（1.083）および log（0.985）～log（1.113）であった。未変換で解析した T_{max} の平均値の差のレバチオ錠 20mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）の 90%信頼区間は 93.4%～140.1%であった。

なお，レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）単回経口投与とレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与は生物学的に同等であることが示されたことから，レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）単回投与時の口腔粘膜からの吸収はないと判断した。

Table 9. レバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水なし）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果

パラメータ（単位）	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間 下限	上限
主要評価項目			
AUC_t (ng•h/mL)	log (1.099)	log (1.034)	log (1.169)
C_{max} (ng/mL)	log (1.005)	log (0.885)	log (1.142)
副次評価項目			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	log (1.098)	log (1.034)	log (1.165)
k_{el} (h^{-1})	log (1.025)	log (0.969)	log (1.083)
MRT (h)	log (1.047)	log (0.985)	log (1.113)
	未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）	**未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20mg（水あり）の平均値に対する比の 90%信頼区間（100%換算）**	
T_{max} (h)	116.7	93.4	140.1

引用：KYE-1501-P1 治験総括報告書 表 14.2.6，表 14.2.7
AUC_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，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{inf}：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，k_{el}：終末相の消失速度定数，MRT：平均滞留時間，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

2.2.2.2.1.3. 安全性の結果

本治験において，レバチオ錠 20mg（水あり）投与の観察期間に有害事象として総ビリルビン上昇（いずれも軽度，非重篤，因果関係あり）が 41 例中 2 例に 2 件認められた。一方，レバチオ OD フィルム 20mg（水なし）投与の観察期間に有害事象は認められなかった。

また，両投与ともに死亡，その他の重篤な有害事象は認められなかった。

その他，治験薬に起因すると考えられる自覚症状，他覚所見，生理学的検査および臨床検査に問題とすべき所見は認められなかった。また，治験責任医師による安全性についての総合判定は全例「問題なし」であった。以上より，本治験薬の安全性に問題はないと判断した。

2.2.2.2.2. レバチオ OD フィルム 20mg（水ありで投与）とレバチオ錠 20mg（水ありで投与）とのヒトにおける生物学的同等性（KYE-1501-P2 試験）

2.2.2.2.2.1. 被験者の内訳および人口統計学的特性

本試験において，42 例の被験者はいずれかの投与順序に無作為に割り付けられ，全例に治験薬が投与されたが，休薬期間中に 1 例から同意撤回の申し入れがあり脱落となったため，完了例数は 41 例であった。

被験者はすべて男性であった。背景因子の平均値（範囲）は年齢が 24 歳（20～35 歳），身長が 170.9 cm（154.2～182.2 cm），体重が 63.0 kg（47.4～79.0 kg），BMI が 21.5 kg/m^2（18.5～24.7 kg/m^2）であった。

例数追加試験において，52 例の被験者はいずれかの投与順序に無作為に割り付けられ，全例に治験薬が投与され，第 I 期，第 II 期ともに中止・脱落例はなく，完了例数は 52 例であった。

被験者はすべて男性であった。背景因子の平均値（範囲）は年齢が 23 歳（20～35 歳），身長が 173.0 cm（154.6～186.0 cm），体重が 63.3 kg（50.1～80.5 kg），BMI が 21.0 kg/m^2（18.6～24.9 kg/m^2）であった。

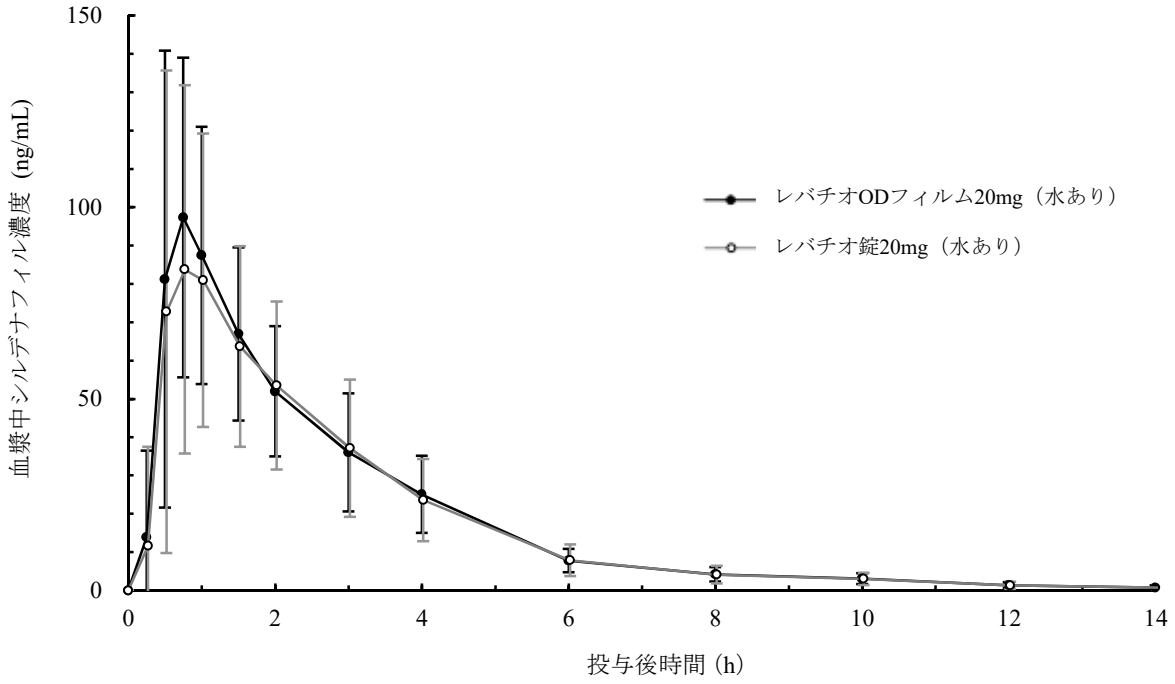
2.2.2.2.2. 薬物動態の結果

2.2.2.2.2.1. 本試験

2.2.2.2.2.1.1. 血漿中シルデナフィル濃度推移

本試験における，レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移を Figure 4 に示した。

Figure 4. レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差，n=41）（本試験）



引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 図 14.2.1

2.2.2.2.2.1.2. シルデナフィルの薬物動態パラメータ

本試験における，レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータを Table 10 に示した。

レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）単回経口投与時の AUC_t，C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 260.8 ng•h/mL，112.8 ng/mL および 0.82 時間であり，またレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの AUC_t および C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 250.4 ng•h/mL，102.7 ng/mL および 0.96 時間であった（Table 10）。

Table 10. レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=41）（本試験）

パラメータ（単位）	レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）	レバチオ錠 20mg（水あり）
主要評価項目		
AUC_t (ng•h/mL)	260.762 ± 83.401	250.444 ± 96.626
C_{max} (ng/mL)	112.826 ± 48.232	102.721 ± 50.170
副次評価項目		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	263.766 ± 84.928	253.585 ± 97.884
k_{el} (h^{-1})	0.3313 ± 0.0693	0.3298 ± 0.0672
MRT (h)	2.74 ± 0.38	2.80 ± 0.48
$t_{½}$ (h)	2.19 ± 0.51	2.20 ± 0.51
T_{max} (h)	0.82 ± 0.35	0.96 ± 0.56

引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 表 14.2.5c，表 14.2.6c
算術平均値±標準偏差
AUC_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，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{inf}：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，k_{el}：終末相の消失速度定数，MRT：平均滞留時間，$t_{½}$：終末相の消失半減期，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

2.2.2.2.2.2.1.3. 生物学的同等性の評価

本試験における，レバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの対数変換値（T_{max} は未変換）における平均値の差およびその 90%信頼区間を Table 11 に示した。

主要評価項目の結果は，AUC_t の対数変換値の平均値の差は log（1.063）であり，その 90%信頼区間は log（0.991）～log（1.140）であった。C_{max} の対数変換値の平均値の差は log（1.127）であり，その 90%信頼区間は log（1.004）～log（1.266）であった。AUC_t は対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準 log（0.80）～log（1.25）を満たしたが，C_{max} は判定基準を満たさず，生物学的に同等と判断できる結果は得られなかった。

また，副次評価項目のうち，AUC_{inf}，k_{el} および MRT の対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ log（0.990）～log（1.138），log（0.942）～log（1.069）および log（0.936）～log（1.025）であった。未変換で解析した T_{max} の平均値の差のレバチオ錠 20mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）の 90%信頼区間は 69.5%～101.1%であった。

治験実施計画書では，例数が不足したために生物学的に同等であるとの結論に至らず，例数を追加することが妥当と判断した場合には，必要な例数を再度算出し，本試験と同一方法かつ本試験の例数の半分以上の例数により例数追加試験を 1 回行うことができると規定していた。52 例（1 群 26 例）による例数追加試験を実施し，レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）とレバチオ錠 20mg（水あり）の生物学的同等性を評価した。

Table 11. レバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果（本試験）

パラメータ（単位）	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間 下限	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間 上限
主要評価項目			
AUC_t (ng•h/mL)	log (1.063)	log (0.991)	log (1.140)
C_{max} (ng/mL)	log (1.127)	log (1.004)	log (1.266)
副次評価項目			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	log (1.061)	log (0.990)	log (1.138)
k_{el} (h^{-1})	log (1.004)	log (0.942)	log (1.069)
MRT (h)	log (0.980)	log (0.936)	log (1.025)
	未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）	**未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20mg（水あり）の平均値に対する比の 90%信頼区間（100%換算）**	
T_{max} (h)	85.3	69.5	101.1

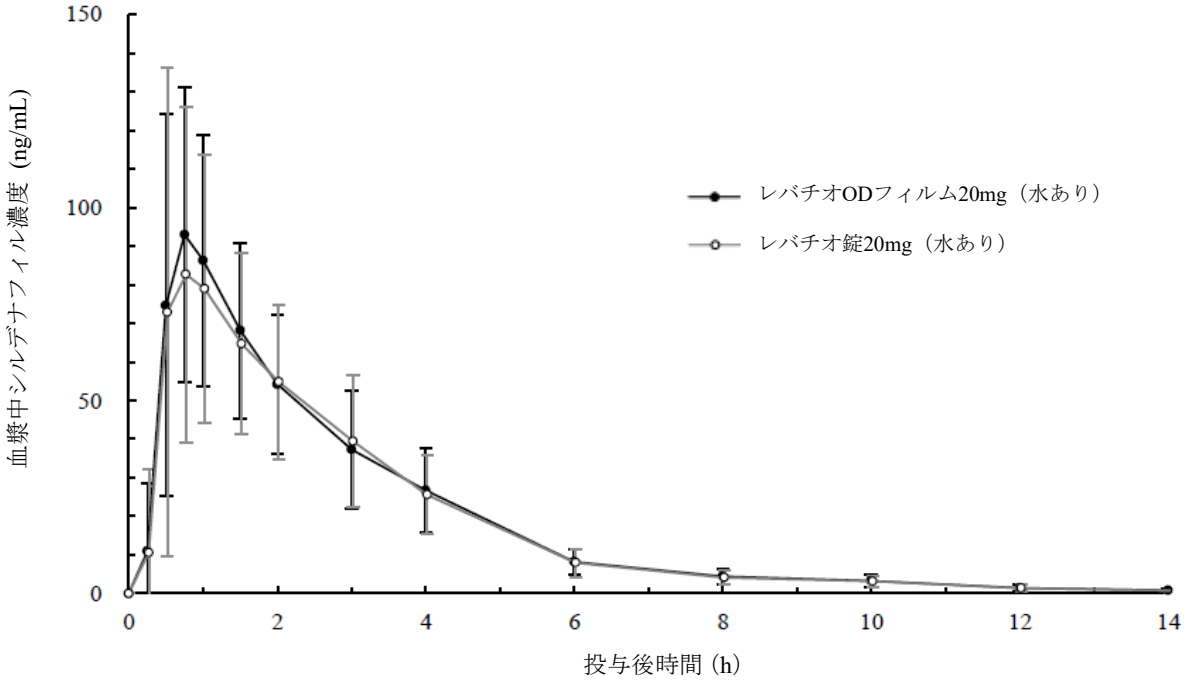
引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 表 14.2.11，表 14.2.12
AUC_t：0 時間から最終サンプリング時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，k_{el}：終末相の消失速度定数，MRT：平均滞留時間，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

2.2.2.2.2.2. 本試験・例数追加試験併合

2.2.2.2.2.2.1. 血漿中シルデナフィル濃度推移

本試験・例数追加試験併合におけるレバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移を Figure 5 に示した。

Figure 5.　レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差，n=93）（本試験・例数追加試験併合）



引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 図 14.2.2

2.2.2.2.2.2.2. シルデナフィルの薬物動態パラメータ

本試験および例数追加試験の併合データにおいて，レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータを Table 12 に示した。

レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）単回経口投与時の AUC_t，C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 264.8 ng•h/mL，105.8 ng/mL および 0.88 時間であり，またレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの AUC_t および C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 256.4 ng•h/mL，103.8 ng/mL および 1.04 時間であった。これらのパラメータは両投与間で同様の値であった。また AUC_{inf}, k_{el}, $t_{½}$および MRT の算術平均値も両投与間で同様であった（Table 12）。

Table 12. レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）およびレバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=93）（本試験・例数追加試験併合）

パラメータ（単位）	レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）	レバチオ錠 20mg（水あり）
主要評価項目		
AUC_t (ng•h/mL)	264.803 ± 83.169	256.396 ± 83.137
C_{max} (ng/mL)	105.786 ± 41.488	103.844 ± 48.883
副次評価項目		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	267.958 ± 84.286	259.369 ± 84.053
k_{el} (h^{-1})	0.3278 ± 0.0669	0.3369 ± 0.0661
MRT (h)	2.81 ± 0.37	2.83 ± 0.47
$t_{½}$ (h)	2.22 ± 0.57	2.14 ± 0.47
T_{max} (h)	0.88 ± 0.46	1.04 ± 0.67

引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 表 14.2.7d，表 14.2.8d
算術平均値±標準偏差
AUC_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，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{inf}：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，k_{el}：終末相の消失速度定数，MRT：平均滞留時間，$t_{½}$：終末相の消失半減期，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

2.2.2.2.2.2.2.3. 生物学的同等性の評価

本試験および例数追加試験の併合データにおいて，レバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの対数変換値（T_{max} は未変換）における平均値の差およびその 90%信頼区間を Table 13 に示した。

AUC_t の対数変換値，C_{max} の対数変換値に対して実施した分散分析の結果，試験の要因の p 値はそれぞれ 0.4227 と 0.7866 であった。そのため，試験間で著しい違いはなく，本試験と例数追加試験の併合は可能であると判断した。

主要評価項目の結果は，AUC_t の対数変換値の平均値の差は log（1.035）であり，その 90%信頼区間は log（0.991）～log（1.080）であった。C_{max} の対数変換値の平均値の差は log（1.046）であり，その 90%信頼区間は log（0.974）～log（1.123）であった。いずれも生物学的同等性の判定基準を満たしており，レバチオ OD フィルム 20mg（水あり）とレバチオ錠 20mg（水あり）は生物学的に同等であると判定された。

また，副次評価項目のうち，AUC_{inf}，k_{el} および MRT の対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ log（0.992）～log（1.080），log（0.930）～log（1.013）および log（0.969）～log（1.019）であった。未変換で解析した T_{max} の平均値の差のレバチオ錠 20mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）の 90%信頼区間は 73.9%～95.4%であった。

Table 13. レバチオ錠 20mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果（本試験・例数追加試験併合）

パラメータ（単位）	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間 下限	上限
主要評価項目			
AUC_t (ng•h/mL)	log (1.035)	log (0.991)	log (1.080)
C_{max} (ng/mL)	log (1.046)	log (0.974)	log (1.123)
副次評価項目			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	log (1.035)	log (0.992)	log (1.080)
k_{el} (h^{-1})	log (0.971)	log (0.930)	log (1.013)
MRT (h)	log (0.994)	log (0.969)	log (1.019)
	未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）	**未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20mg（水あり）の平均値に対する比の 90%信頼区間（100%換算）**	
T_{max} (h)	84.7	73.9	95.4

引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 表 14.2.15，表 14.2.16
AUC_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，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{inf}：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，k_{el}：終末相の消失速度定数，MRT：平均滞留時間，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

2.2.2.2.2.3. 安全性の結果

本試験および例数追加試験において，94 例中 5 例（6 件）においてレバチオ OD フィルム 20mg（水あり）投与の観察期間に有害事象として好酸球増加，好中球減少（2 例），総ビリルビン上昇，直接ビリルビン上昇（すべて軽度，非重篤，因果関係あり）および血管迷走神経反射（中等度，非重篤，因果関係なし）が認められた。また，93 例中 3 例（3 件）においてレバチオ錠 20mg（水あり）投与の観察期間に有害事象として好酸球増加, 好中球減少および総ビリルビン上昇（すべて軽度，非重篤，因果関係あり）が認められた。

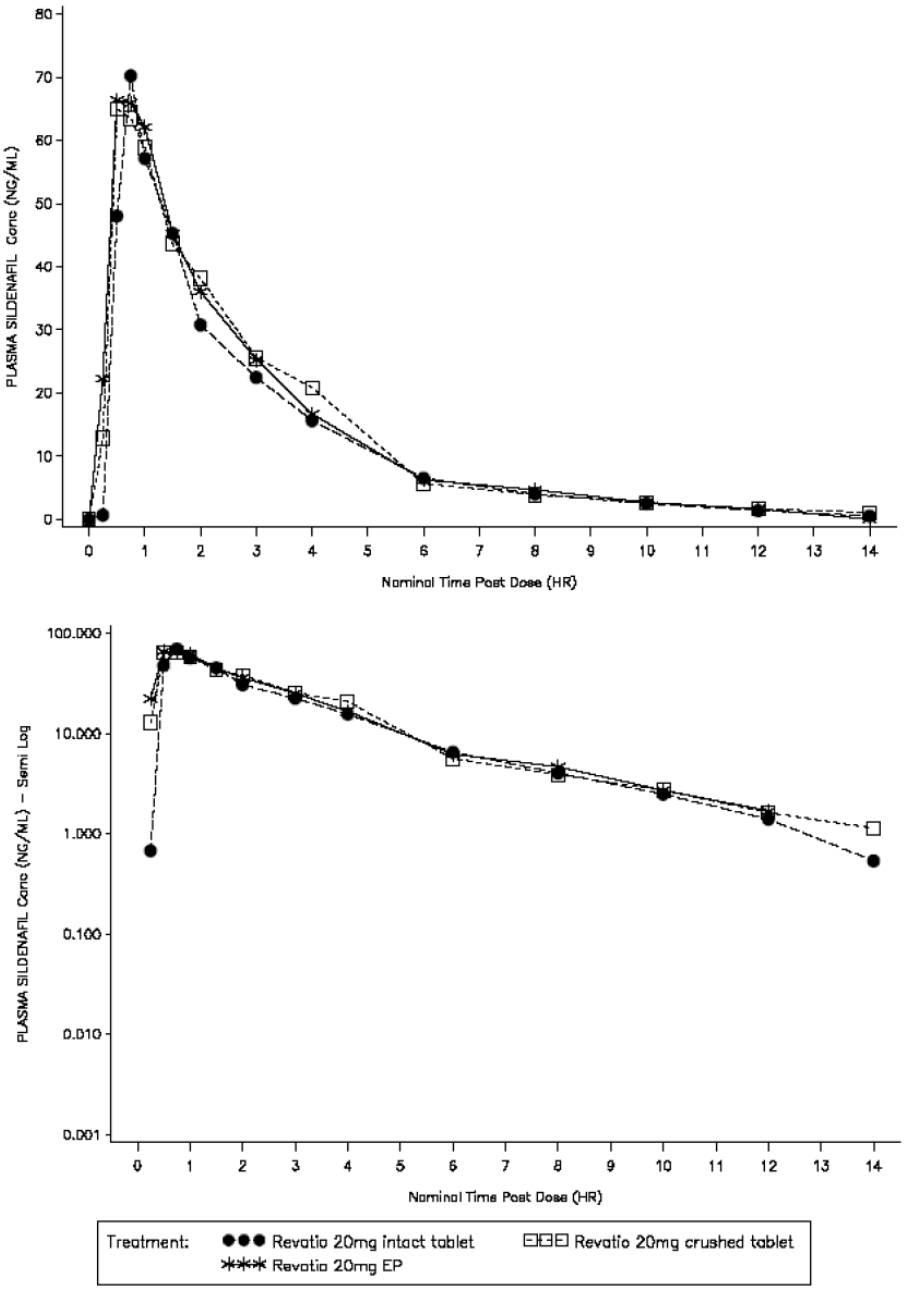
また，両投与ともに死亡，その他の重篤な有害事象は認められなかった。

その他，治験薬に起因すると考えられる自覚症状，他覚所見，生理学的検査および臨床検査において問題とすべき所見は認められなかった。また，治験責任医師による安全性についての総合判定は全例「問題なし」であった。以上より，本治験薬の安全性に問題はないと判断した。

2.3. レバチオ錠 20mg およびその粉砕品の生物学的同等性（A1481275 試験）

外国人健康成人 18 名を対象に，空腹時にレバチオ錠 20mg（1 錠）およびその粉砕品 20 mg，さらに EP 処方品（粉砕したレバチオ錠 20mg を市販の服薬補助液を用いて懸濁した処方。ただし，EP 処方品は本邦での申請には含まれない製剤。）を単回経口投与し，相対的バイオアベイラビリティを検討する無作為化, 非盲検, 3 剤 3 期クロスオーバー試験を実施した（A1481275 試験）。レバチオ錠 20mg の粉砕品はアップルソースに混合して投与した。各製剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（中央値）を Figure 6 に，レバチオ錠 20mg およびその粉砕品 20 mg を投与したときの PK パラメータの結果を Table 14 に示す。

Figure 6.　外国人健康成人にレバチオ錠 20mg（1 錠）およびその粉砕品 20 mg，さらに EP 処方品を 20 mg にて単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移（中央値，n=18）



引用：A1481275 試験 治験総括報告書 Figure 1

Table 14. 外国人健康成人にレバチオ錠 20mg（1 錠）およびその粉砕品 20 mg を単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=18）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（%）	90%信頼区間	
	試験製剤	対照製剤		下限	上限
レバチオ錠 20mg の粉砕品（試験製剤） 対 レバチオ錠 20mg（対照製剤）					
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	202.0	199.5	101.24	94.22	108.79
AUC_{last} (ng•hr/mL)	195.3	193.9	100.69	94.23	107.61
C_{max} (ng/mL)	85.02	93.42	91.01	81.30	101.88

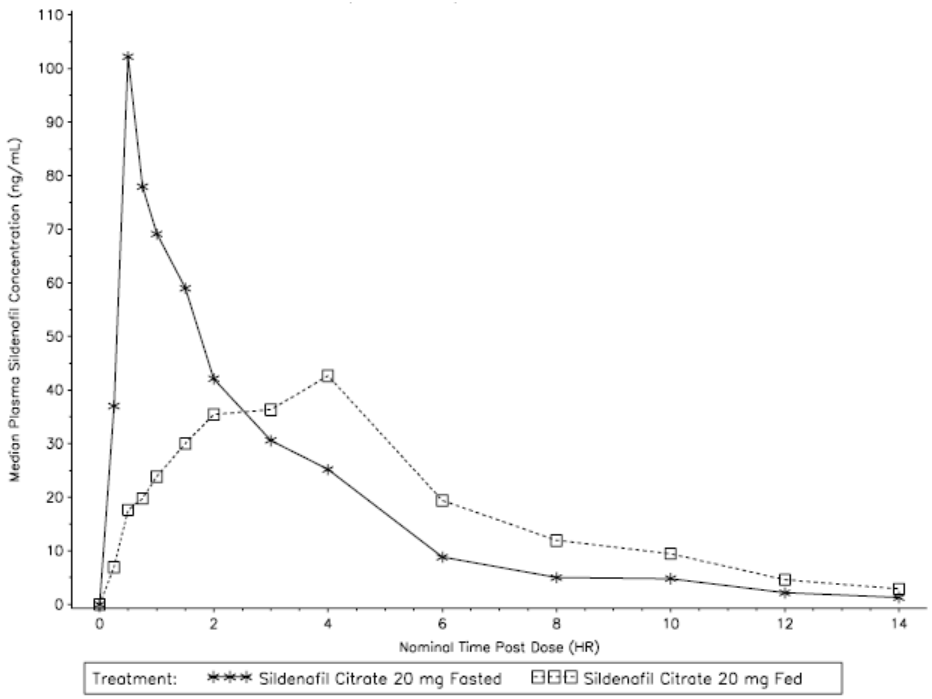
引用：A1481275 試験 治験総括報告書 Table 8
AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積,
AUC_{last}：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度

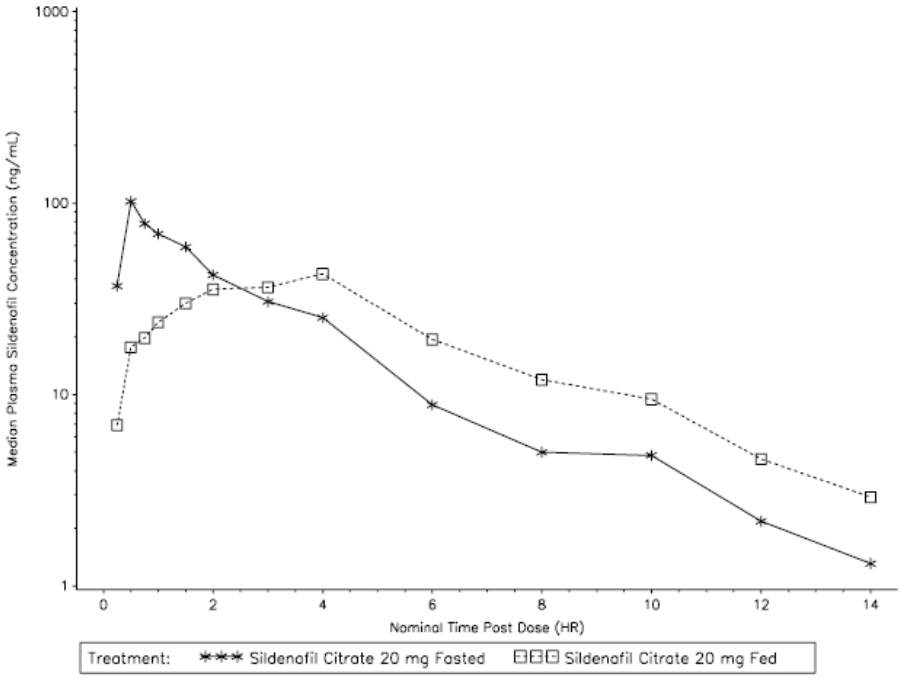
レバチオ錠 20mg に対するレバチオ錠 20mg の粉砕品の相対的バイオアベイラビリティを検討した結果，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 100.69%（94.23%～107.61%）および 91.01%（81.30%～101.88%）であり，AUC および C_{max} のいずれも，生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしていた（Table 14）。

2.4. 市販用ドライシロップ剤の食事の影響試験（A1481313 試験）

外国人健康成人12名を対象に，絶食下および食後に市販用ドライシロップ剤（シルデナフィルとして10 mg/mLの懸濁液2 mL）を単回経口投与し，シルデナフィルの曝露量への食事の影響を検討する無作為化，非盲検，2期クロスオーバー試験を実施した（A1481313試験）。絶食下および食後単回経口投与したときの血漿中濃度推移（中央値）をFigure 7に, PKパラメータの結果をTable 15に示す。

Figure 7. 外国人健康成人に市販用ドライシロップ剤を 20 mg にて絶食下および食後単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移（中央値，n=12）





引用：A1481313 試験 治験総括報告書 Figure 1
被験者番号 10011007 の投与後 0.25 時間の血漿中濃度は、予定されていたサンプル採取時間から 10%以上逸脱したため本図のプロットから除外した。

Table 15. 外国人健康成人に市販用ドライシロップ剤を 20 mg にて絶食下および食後単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=12）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（%）	90%信頼区間	
	試験群	対照群		下限	上限
AUC_{inf} (ng•h/mL)	278.7	250.4	111.28	105.59	117.28
AUC_{last} (ng•h/mL)	267.4	244.1	109.52	103.64	115.73
C_{max} (ng/mL)	46.38	99.38	46.67	41.08	53.03

引用：A1481313 試験 治験総括報告書 Table 11
AUC_{inf}：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}：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，C_{max}：最高血漿中濃度
試験群：食後にドライシロップ剤 20 mg（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液 2 mL）を投与
対照群：空腹時にドライシロップ剤 20 mg（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液 2 mL）を投与

食後に市販用ドライシロップ剤を 20 mg（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL）単回経口投与したときの絶食下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。以上より，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減少したが，AUC_{inf} は 11%上昇した。シルデナフィルの T_{max} の中央値は食後および空腹時投与でそれぞれ 3.0 および 0.5 時間であり，食後投与により吸収速度が減少し，T_{max} が 2.5 時間延長した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 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ならびにレバチオ 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 10 mg，ドライシロップ剤（10 mg/mL に調製した懸濁液）間の生物学的同等性，さらにレバチオ錠 20mg とレバチオ OD フィルム 20mg 間の生物学的同等性を評価した。

A1481293 試験での検討の結果，いずれの製剤間においても 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った。したがって，市販用ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL 投与）のレバチオ錠 20 mg に対する生物学的同等性，および市販用ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL 投与）の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）に対する生物学的同等性，ならびに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）のレバチオ錠 20 mg に対する生物学的同等性が示された（Figure 1，(1)の部分）。

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（Figure 1，(2)および(3)の部分）。

KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験での検討の結果，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，水なしまたは水あり投与条件下でのレバチオ OD フィルム 20mg とレバチオ錠 20mg は，いずれも生物学的同等性が示された。

なお, A1481275 試験での検討の結果, レバチオ錠 20mg とその粉砕品 (20 mg) 間で 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（Figure 1，(4)の部分），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。

3.2. 食事の影響

A1481313 試験より，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 単回経口投与したときの絶食下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。本試験の結果から, 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。

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に関しては，バイアグラ錠の承認申請時に検討した。外国人健康成人にバイアグラの開発用カプセル剤 50 mg を絶食下および食後に単回経口投与し検討した結果，絶食下投与時と比べ食後投与により C_{max} は 42%減少したが，AUC_{inf} は食事による影響をほとんど受けなかった（14%減少）（バイアグラ錠承認時資料概要ヘ項, 3. ヒトにおける成績の項を参照）。

今回，市販用ドライシロップ剤の食事によるシルデナフィルの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，市販用ドライシロップ剤についても，レバチオ錠 20mg と同様に，用法・用量（案）に食事に関する記述は不要であると考える。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 5
1. 背景および概観 6
1.1. 臨床薬理試験の概観 6
2. 個々の試験結果の要約 7
2.1. 外国人小児 PAH 患者における薬物動態（A1481131 試験） 7
2.2. 日本人小児 PAH 患者における薬物動態（A1481298 試験） 9
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 10
3.1. 外国人小児 PAH 患者における薬物動態評価 10
3.1.1. 外国人小児 PAH 患者におけるポピュレーション PK 解析 10
3.1.1.1. 解析データ 10
3.1.1.2. 解析方法 11
3.1.1.3. 解析結果 11
3.1.2. 外国人小児 PAH 患者におけるポピュレーション PK-PD 解析 15
3.1.2.1. 最大酸素摂取量（peak VO_2） 15
3.1.2.2. 肺血管抵抗（PVR） 17
3.1.3. 肺血管抵抗係数（PVRI）および運動耐容能のベースラインからの変化率（%）の比較 21
3.1.4. ポピュレーション PK および PK-PD モデルを用いたシミュレーション 23
3.1.4.1. 定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$） 23
3.1.4.2. 最大酸素摂取量（peak VO_2） 24
3.1.4.3. 肺血管抵抗（PVR） 25
3.2. 臨床薬理データに基づく海外での小児 PAH 患者の推奨用法・用量 26
3.3. 日本人 PAH 患者と外国人 PAH 患者との比較 27
3.3.1. 薬物動態 27
3.3.1.1. 実測値とモデルからの推定値の比較 27
3.3.1.2. 薬物動態の比較 29
3.3.2. 曝露量と PVR の関係の比較 34
3.3.2.1. 実測値の比較 34
3.3.2.2. 実測値とモデルからの推定値の比較 37

3.3.3. 日本人小児 PAH 患者における用法・用量（案）設定の根拠のまとめ 38
4. 特別な試験 38

LIST OF TABLES

Table 1. 小児 PAH 患者におけるシルデナフィルの薬物動態を検討した臨床試験の一覧（本申請に使用する試験） 7
Table 2. 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 8
Table 3. ポピュレーション PK モデルから推定した各用量群におけるシルデナフィルの PK パラメータの平均値および変動係数 (CV%) 8
Table 4. 日本人小児 PAH 患者にシルデナフィルを反復経口投与したときの第 16 週*のシルデナフィルの薬物動態パラメータの要約 10
Table 5. 被験者背景 11
Table 6. ポピュレーション PK 解析の検討に用いた CL/F における共変量 11
Table 7. ポピュレーション PK 解析から推定された母集団パラメータ（最終モデル） 12
Table 8 シルデナフィルの曝露量と peak VO_2 のポピュレーション PK-PD 解析結果 16
Table 9. シルデナフィルの曝露量と PVR のポピュレーション PK-PD 解析から求めた各パラメータの推定値（最終モデル） 18
Table 10. A1481140 試験における外国人成人 PAH 患者および A1481252 試験における日本人成人 PAH 患者の推定 $C_{ss,av}$ の比較（投与量：20 mg TID） 30
Table 11. 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 31
Table 12. 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 33
Table 13. 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 34

LIST OF FIGURES

Figure 1. 日本人小児 PAH 患者にシルデナフィルを反復経口投与したときの 16 週時の血漿中シルデナフィル濃度推移（中央値）（A1481298 試験） 9
Figure 2. 各投与量における体重と CL/F との関係 13
Figure 3. 各投与量における体重と $C_{ss,av}$ との関係 14

Figure 4. 成人 PAH 患者の投与群（20, 40, 80 mg TID, A1481140 試験）および外国人小児 PAH 患者の投与群（低, 中および高用量, A1481131 試験）の各推定曝露量の比較 15

Figure 5. $C_{ss,av}$ と peak VO_2 のベースラインからの変化率（%）との関係 17

Figure 6. 外国人小児および成人 PAH 患者における $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率（%）との関係 19

Figure 7. 身体発達上 CPET が実施可能な外国人小児 PAH 患者と実施不可能な外国人小児 PAH 患者における $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率（%）との関係 20

Figure 8. 高年齢（7 歳以上）および低年齢（7 歳未満）の外国人小児 PAH 患者における $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率（%）との関係 21

Figure 9. 外国人小児および成人 PAH 患者の運動耐容能と PVRI のベースラインからの変化率（%）の比較（FDA モデル） 22

Figure 10. 異なる用法・用量における体重と平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）の関係 23

Figure 11. 体重別の用法・用量時における peak VO_2 の変化率が 10%以上となる外国人小児患者の割合 24

Figure 12. 体重別の用法・用量時における PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる外国人小児 PAH 患者の割合 25

Figure 13. 日本人小児および成人 PAH 患者（A1481298 試験および A1481252 試験）の血漿中シルデナフィル濃度実測値と外国人 PAH 患者のポピュレーション PK モデルからの予測値との比較および残差の検討 28

Figure 14. 日本人小児および成人 PAH 患者（A1481298 試験および A1481252 試験）の血漿中シルデナフィル濃度実測値と外国人 PAH 患者のポピュレーション PK モデルからの予測値との比較 28

Figure 15. A1481140 試験における外国人成人 PAH 患者（69 例）および A1481252 試験における日本人成人 PAH 患者（10 例）の推定 $C_{ss,av}$ の比較（投与量 : 20 mg TID） 29

Figure 16. 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 31

Figure 17. 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 32

Figure 18. 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 33

Figure 19. 外国人成人および小児 PAH 患者, ならびに日本人成人および小児 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 35

Figure 20. 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 36

Figure 21. 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） 36

Figure 22. 日本人小児および成人 PAH 患者（A1481298 試験および A1481252 試験）の肺血管抵抗（PVR）の実測値と，外国人 PAH 患者のポピュレーション PK-PD モデルからの予測値の比較および残差の検討 37

Figure 23. 日本人小児および成人 PAH 患者（A1481298 試験および A1481252 試験）の肺血管抵抗（PVR）実測値と外国人 PAH 患者のポピュレーション PK-PD モデルからの予測値との比較 38

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	area under the plasma concentration-time curve：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
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
C_{min}	minimum predicted plasma concentration at steady state：最低血漿中濃度
$C_{ss,av}$	average plasma concentration at steady state：定常状態時の平均血漿中濃度
C_{trough}	predose plasma concentration：血漿中薬物のトラフ濃度（投与前値）
CPET	cardiopulmonary exercise test：（自転車エルゴメトリーによる）心肺運動負荷試験
CYP	cytochrome P450：シトクロムP450
EBE	empirical bayesian estimation：経験ベイズ推定値
EC_{50}	concentration at 50% of maximum effect : 最大効果の50%の効果を示すときの血漿中濃度
EC_{90}	concentration at 90% of maximum effect : 最大効果の90%の効果を示すときの血漿中濃度
E_{max}	maximum effect：最大効果
F	bioavailability：バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
IC_{50}	concentration that gives 50% inhibition of its maximum activity： 50%阻害濃度
IQR	inter quartile range：四分位範囲
ka	absorption rate constant：吸収速度定数
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PDE5	Phosphodiesterase 5：ホスホジエステラーゼ5
peak VO_2	peak volume of oxygen consumed：最大酸素摂取量
PI	prediction interval：予測区間
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
6MWD	six minute walk distance ：6分間歩行距離
SE	standard error：標準誤差
$t_{½}$	elimination half life：終末相における消失半減期
TID	three times a day：1日3回
T_{max}	time to C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TV	typical value：母集団平均値
V_z/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積

1. 背景および概観

シルデナフィルクエン酸塩は, 1999 年 1 月に勃起不全治療剤（バイアグラ®錠 25mg および同 50mg）として承認されている。また，2008 年 1 月に肺動脈性肺高血圧症（PAH）を伴う成人患者に対する経口治療薬（レバチオ®錠 20mg）として承認を取得している。今回，小児 PAH 患者に対する用法・用量追加のため，レバチオ錠の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申請（剤形追加）をするにあたり，外国人小児 PAH 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（A1481131 試験，日本人小児 PAH 患者 1 名を含む）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）の結果を示す。

1.1. 臨床薬理試験の概観

本申請のために実施した小児 PAH 患者対象の臨床試験のうち，薬物動態を検討した試験を Table 1 に示す。

小児の承認申請に際し，基本となるシルデナフィルの臨床薬理試験は，バイアグラ錠およびレバチオ錠承認申請時に提出済みであり，詳細については各申請資料に含まれている。以下にその概略を要約する。

バイアグラ錠の承認時には，国内第 1 相試験として 4 試験（ト-1，ト-2，ト-3，ト-6）を実施し，日本人健康成人男性におけるシルデナフィルの薬物動態，安全性および忍容性を評価した。その他，外国人健康成人を対象にシルデナフィルのバイオアベイラビリティおよび分布を，また放射性標識体を用いて代謝および排泄を評価した。特別な集団（高齢者，腎機能障害患者および肝機能障害患者）を対象とした外国試験において薬物動態，安全性および忍容性を評価した。

また，外国において，併用する可能性が高い薬剤として狭心症治療薬（ニトログリセリン，硝酸イソソルビド），シルデナフィルの代謝酵素であるシトクロム P450（CYP）3A4 の阻害薬であるシメチジン，エリスロマイシンなど 10 薬剤（アルコールを含む）に関して薬物間相互作用試験（11 試験）を実施した。さらに，シルデナフィルの薬物動態およびそれに影響を及ぼす要因を日本人および外国人を対象に記述的統計およびメタ・アナリシスにて比較し，日本人および外国人の薬物動態（PK）について評価した。

レバチオ錠の承認時には，外国人健康成人を対象に実施した単回投与および反復投与試験，さらに併用する可能性が高い薬剤としてボセンタン，CYP3A4 の阻害薬であるリトナビル，サキナビルなどを含む 10 薬剤との薬物間相互作用試験を追加して実施し，また，性別の影響についても検討した。さらに，外国人成人 PAH 患者を対象とした第 3 相試験（A1481140 試験）の成績を用いて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）解析の結果を示した。また，国内での承認審査期間中に国内臨床試験（A1481252 試験）の中間報告として得られた日本人成人 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も示した。

本申請に使用する小児患者におけるシルデナフィルの薬物動態を検討した臨床試験の一覧を Table 1 に示す。

Table 1. 小児 PAH 患者におけるシルデナフィルの薬物動態を検討した臨床試験の一覧（本申請に使用する試験）

試験名（試験番号）	被験者	投与量，投与方法
国際共同第 3 相試験（A1481131）	外国人小児 PAH 患者（日本人小児 1 名を含む）	体重に応じて，プラセボおよびシルデナフィル 10，20，40，または 80 mg を 1 日 3 回経口投与
国内第 3 相試験（A1481298）	日本人小児 PAH 患者	体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg を 1 日 3 回経口投与，体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg を 1 日 3 回経口投与

PAH：肺動脈性肺高血圧症

A1481131 試験は，小児の推奨用法・用量を検討する上で主要な試験であり，日本人小児 1 名を含む。A1481131 試験データと外国人成人 PAH 患者を対象とした第 3 相試験（A1481140 試験）のデータを併合しポピュレーション PK および PK-薬力学（PD）モデルを構築した。これらのモデルを用いてシミュレーションした結果により，A1481131 試験の有効性，安全性の結果に基づき設定した小児の推奨用法・用量が適切であることを示した。さらに，国内第 3 相試験（A1481298 試験）では，A1481131 試験の結果から得られた小児の推奨用法・用量にて，シルデナフィルを日本人小児 PAH 患者に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。

2. 個々の試験結果の要約

本項では，小児 PAH 患者を対象とした A1481131 試験および A1481298 試験の結果を示す。

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

国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）は，1～17 歳の外国人小児 PAH 患者（日本人小児 1 名を含む）を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定，並行群間比較試験である。本試験は，小児 PAH 患者にシルデナフィルを 16 週間経口投与したときの有効性，安全性，忍容性および薬物動態の評価を目的に実施した。

本試験での用量設定は，血漿蛋白に結合していない非結合型のシルデナフィル濃度に換算して，*in vitro* 試験でホスホジエステラーゼ 5（PDE5）の活性を約 53%，77%，90%阻害した濃度に対応する 3 濃度（47，140，373 ng/mL）を選択し，さらに，これらの目標濃度が定常状態時に達成されるよう，成人での薬物動態パラメータを体重で補正して得られた小児の薬物動態パラメータから算出し，低用量，中用量および高用量群を設定した。体重別各用量群の 1 回投与量を Table 2 に示す。

Table 2. 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：A1481131 試験 治験総括報告書 Table T2 および PMAR-00194 Appendix 10 Table 1
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。

薬物動態評価のために，血液検体をベースライン，第 4，8 および 16 週の投与前に採取し，第 16 週には当日の初回投与後 15 分から 3 時間, 3 時間から 6 時間および 6 時間から 8 時間までの時間範囲で採取した。

本試験に組み入れられた小児 PAH 患者は，年齢が 1～17 歳，体重 8.2～106.0 kg であり，女性の割合は各投与群で 56.4%～66.2%と男性よりやや多かった。

A1481131 試験から得られたデータと A1481140 試験のデータを併合し，一次吸収を含む 1 コンパートメントモデル（ラグタイムを含む）を適用し，体重および用量を共変量とし，シルデナフィルのポピュレーション PK 解析を実施した。濃度・時間データを用いて，各被験者のシルデナフィルおよび主要活性代謝物（UK-103,320）の PK パラメータを算出した。各用量群での推定されたシルデナフィルの PK パラメータの要約を Table 3 に示す。考察は，ポピュレーション PK 解析の結果の詳細と合わせて 3.1.1 項に示す。

Table 3. ポピュレーション PK モデルから推定した各用量群におけるシルデナフィルの PK パラメータの平均値および変動係数 (CV%)

		CL/F [L/h]	C_{max} [ng/mL]	$C_{ss,av}$ [ng/mL]	C_{min} [ng/mL]	AUC [ng•h/mL]	$t_{½}$ [h]
用量群	体重群(kg)						
低	≥8 ~ 20	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	>20 ~ 45	57.7 (44.9)	44.1 (34.3)	26.2 (47.1)	9.78 (86.8)	210 (47.1)	3.64 (41.5)
	>45	96.8 (45.9)	27.0 (45.0)	16.2 (54.5)	7.34 (85.2)	129 (54.5)	3.99 (40.4)
中	≥8 ~ 20	32.3 (44.3)	90.8 (45.9)	46.6 (44.4)	14.1 (103)	372 (44.4)	3.62 (61.9)
	>20 ~ 45	53.6 (47.7)	106 (61.7)	60.7 (56.5)	26.0 (140)	485 (56.5)	3.91 (49.7)
	>45	53.7 (25.5)	152 (33.5)	99.9 (31.3)	33.0 (68.9)	799 (31.3)	3.85 (22.8)
高	≥8 ~ 20	26.2 (48.9)	205 (52.6)	121 (50.7)	45.1 (81.4)	967 (50.7)	3.91 (53.5)
	20<～45	44.8 (31.5)	218 (30.5)	124 (36.0)	47.5 (75.6)	996 (36.0)	3.78 (43.6)
	>45	38.2 (29.3)	433 (27.2)	291 (40.3)	168 (69.6)	2327 (40.3)	5.71 (57.5)

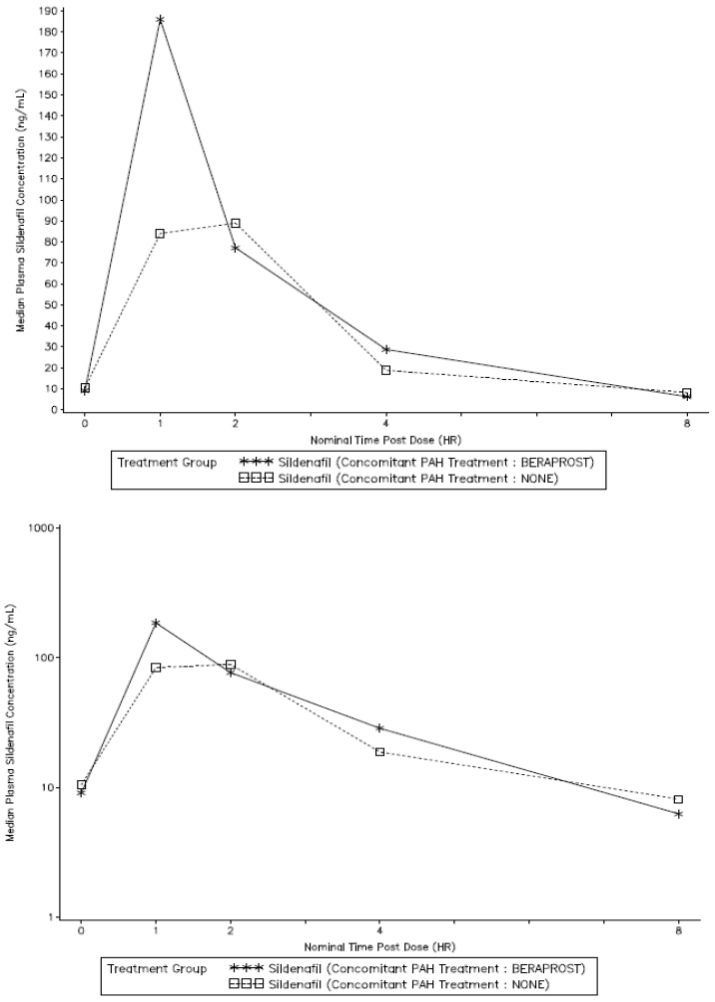
引用：PMAR-00194 Appendix 10 Table 3
CL/F：見かけの経口クリアランス，$C_{ss,av}$：定常状態時の平均血漿中濃度，C_{max}：最高血漿中濃度，C_{min}：最低血漿中濃度，AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積，$t_{½}$：終末相における消失半減期

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

国内第 3 相試験（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。本試験は，小児 PAH 患者にシルデナフィルを 16 週間経口投与したときの有効性，安全性，忍容性および薬物動態の評価を目的に実施した。A1481298 試験の用法・用量は，A1481131 試験の結果を踏まえて設定した推奨用法・用量と同様に，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 とした。

小児 PAH 患者にシルデナフィルを 16 週間経口投与したときの血漿中シルデナフィル濃度推移およびシルデナフィルの薬物動態パラメータの要約を Figure 1 および Table 4 に示す。

Figure 1.　日本人小児 PAH 患者にシルデナフィルを反復経口投与したときの 16 週時の血漿中シルデナフィル濃度推移（中央値）（A1481298 試験）



引用：A1481298 試験 治験総括報告書 Figure 4
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ，PAH：肺動脈性肺高血圧症

10 mg TID 投与および 20 mg TID 投与の C_{max} はそれぞれ 184.9 および 103.2 ng/mL で，10 mg TID 投与の方が 20 mg TID 投与と比較して高値を示した。10 mg TID 投与および 20 mg TID 投与の AUC_{tau} 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 4. 日本人小児 PAH 患者にシルデナフィルを反復経口投与したときの第 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)
V_z/F (L) [b]	62.4	93.4	62.4, 93.4
$t_{½}$ (h) [b]	1.63	1.94	1.63, 1.94

引用：A1481298 試験 治験総括報告書 Table 16
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
* 薬物動態用採血は第 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. 全試験を通しての結果の比較と解析

小児および成人の PAH 患者におけるシルデナフィルの薬物動態を検討する目的でポピュレーション PK 解析を実施した。そのモデルから推定される個別推定値を用いて，最大酸素摂取量（peak VO_2）および肺血管抵抗（PVR）に関して，曝露 - 応答モデル解析を実施し，臨床薬理データに基づき小児 PAH 患者の推奨用法・用量を検討した。

3.1. 外国人小児 PAH 患者における薬物動態評価

3.1.1. 外国人小児 PAH 患者におけるポピュレーション PK 解析

3.1.1.1. 解析データ

380 例の患者（A1481131 試験：173 例，A1481140 試験：207 例）から合計 1931 の濃度データをポピュレーション PK 解析に用いた。それぞれの試験の被験者背景を Table 5 に示す。A1481131 試験では，第 0 週，第 4 週および第 8 週で 1 サンプルを，第 16 週で 4 サンプルを採血した。A1481140 試験では，第 0 週で 3 サンプル，第 8 週で 2 サンプル，さらに第 12 週で 5 サンプルを採血した。

Table 5. 被験者背景

試験	性別 [1]	年齢（歳）[2]	体重（kg）[2]
A1481131	107/66 (62/38)	9.66±4.47	30.6±16.6
A1481140	152/55 (73/27)	48.8±14.7	72.0±16.9

引用：ePharmacology Artifact ID No.2450725
1: 女性例数/男性例数（女性の割合%/男性の割合%）
2: 平均値±標準偏差

3.1.1.2. 解析方法

基本モデルとして一次吸収を含む1コンパートメントモデル(ラグタイムを含む)にて記述した。体重増加にともなう CL/F の増加は，切片を有するシグモイド E_{max} モデルにより表現した。分布容積およびバイオベイラビリティ（F）は，それぞれ体重および投与量（DOSE）のべき乗と仮定した。

定常状態の曝露量に影響を及ぼす共変量を探索するため，共変量探索は CL/F のみについて行った。検討に用いた共変量を Table 6 に示す。

Table 6. ポピュレーション PK 解析の検討に用いた CL/F における共変量

性別，併用薬（CYP3A4 誘導薬，CYP3A4 の基質，CYP3A4 阻害薬，CYP2C9 誘導薬，CYP2C9 の基質，CYP2C9 阻害薬，β 阻害薬，カルシウムチャンネル拮抗薬，ジゴキシン），PAH の病因（原発性，続発性），血清アルブミン，血清アルカリフォスファターゼ，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ，血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，血清ビリルビン，罹病期間，クレアチニンクリアランス

引用：PMAR-00194 Table 8

3.1.1.3. 解析結果

最終モデルの母集団パラメータの推定値を Table 7 に示す。CL_{max}，CL_0，WT_{50} およびγの推定値および標準誤差（±SE）はそれぞれ 57.2（±2.98）L/h，14.3（±3.06）L/h，21.7（±2.89）kg および 3.76（±0.663）であった。これら母集団パラメータの推定値に基づいて，8 kg の患者にシルデナフィル 10 mg TID を投与したときの定常状態における C_{max} および AUC 値を算出すると，それぞれ 138 ng/mL および 1551 ng•h/mL と推定された。体重 20 kg の患者にシルデナフィル 20 mg TID を投与したときの定常状態における C_{max} および AUC 値は，それぞれ 168 ng/mL および 1696 ng•h/mL と推定された。

体重と年齢の相関が高いことから，CL/F の共変量としては年齢ではなく体重を用いた。このモデルによると，CL/F は体重とともに増加し，体重 40 kg 前後で一定値に達すると推定された。A1481131 試験および A1481140 試験のデータセットを併合して解析する場合，両試験の対象患者の体重範囲が重なっていることから両データを併合し同一モデルを当てはめた。

最終モデルには，共変量として β 遮断薬および CYP3A4 阻害薬を選択し，それら共変量により，CL/F の推定値はそれぞれ 34%および 30%低下した。また，CYP3A4 誘導薬も共変量として選択し，CYP3A4 誘導薬の併用により，CL/F が約 3 倍に増加すると推定された（ポピュレーション PK 解析結果の詳細については CTD5.3.3.5.1 項 PMAR-00194 を参照）。

Table 7.　ポピュレーション PK 解析から推定された母集団パラメータ（最終モデル）

見かけのクリアランス（CL/F）

$$CL/F = \left[CL_0 + \frac{(CL_{max} - CL_0) \times WT^{\gamma}}{WT^{\gamma} + WT_{50}^{\gamma}} \right] \times \left(\frac{DOSE}{29.6} \right)^{\theta_1} \times (1 + H3A4)^a \times (1 + BETAB)^b \times (1 + D3A4)^c$$

CYP3A4 阻害薬: 非併用 a=0，併用 a=1
β 遮断薬: 非併用 b=0，併用 b=1
CYP3A4 誘導薬: 非併用 c=0，併用 c=1

見かけの分布容積（V/F）

$$V/F = TV \times \left(\frac{WT}{53.1} \right)^{\theta_2} \times \left(\frac{DOSE}{29.6} \right)^{\theta_1}$$

吸収速度定数（Ka）
ラグタイム（ALAG1）

ここで，WT: 体重 (kg), DOSE: 投与量 (mg)

個体間変動

$$P_{i,j} = Pop_i \times exp(\eta_{i,j})$$

$P_{i,j}$: 被験者 j のパラメータ i (CL/F,V/F または Ka)の個別推定値
Pop_i: パラメータ i (CL/F,V/F または Ka)の母集団平均値
$\eta_{i,j}$: 被験者 j のパラメータ i (CL/F,V/F または Ka)の個別推定値と母集団平均値とのの乖離を示す平均 0, 分散 ω_i^2 の正規分布に従う確率変数

残差変動

$$Y_{j,k} = IPRED_{j,k} + \sqrt{IPRED_{j,k}^2 + \theta_3^2} \times err_{j,k}$$

$Y_{j,k}$: 被験者 j の時間 k の血漿中濃度の実測値
$IPRED_{j,k}$: 被験者 j の時間 k の血漿中濃度の個別推定値
$err_{j,k}$: $Y_{j,k}$ と $IPRED_{j,k}$ の乖離を示す平均 0, 分散 σ^2 の正規分布に従う確率変数
θ_3: $Y_{j,k}$ と $IPRED_{j,k}$ の乖離を示す絶対誤差に関わるパラメータ

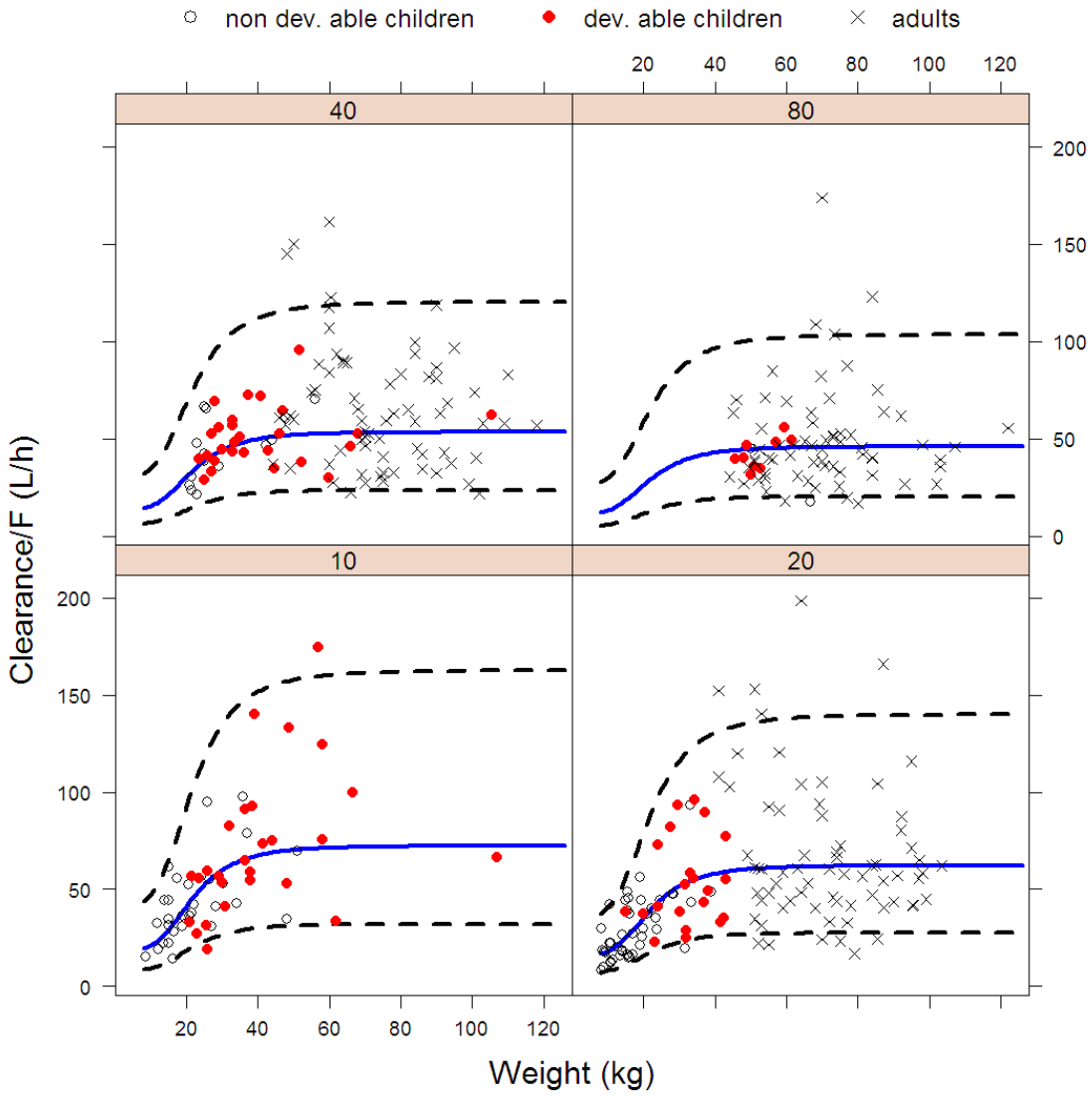
パラメータ	単位	推定値	相対標準誤差（%）	標準誤差	95%信頼区間	
					下限	上限
CL/F						
CL_0	L/h	14.3	21.4	3.06	8.3	20.3
CL_{max}	L/h	57.2	5.21	2.98	51.4	63.0
γ		3.76	17.6	0.663	2.46	5.06
θ_1		-0.217	32.8	0.0712	-0.357	-0.077
WT_{50}	kg	21.7	13.3	2.89	16.0	27.4
H3A4		-0.298	15.4	0.046	-0.388	-0.208
BETAB		-0.344	17.8	0.0612	-0.464	-0.224
D3A4		3.12	42.6	1.33	0.51	5.73
V/F						
TV	L	302	5.2	15.7	271	333
θ_2		0.655	20.2	0.132	0.396	0.914
Ka	1/h	4.51	19.6	0.882	2.78	6.24
ALAG1	H	0.24	1.93	0.00462	0.23	0.25
個体間変動（CV%）						
Ka	%	112	11.6	12.9	87.0	137
CL/F	%	49.3	4.9	2.41	44.6	54.0
V/F	%	57.1	7.09	4.05	49.2	65.0
残差変動						
σ^2		0.263	4.75	0.0125	0.239	0.288
θ_3	ng/mL	2.47	20.7	0.511	1.47	3.47

引用：ePharmacology Artifact ID No.3616699

個別の CL/F 推定値と体重の関係を Figure 2 に，個別の $C_{ss,av}$ 推定値と体重の関係を Figure 3 に示す。各投与量において母集団平均値とその 90%予測区間を示した結果，CL/F および $C_{ss,av}$ の個々の経験ベイズ推定値（EBE）はいずれの用量群においても概ね 90%予測区間の範囲内であった（Figure 2 および Figure 3）。

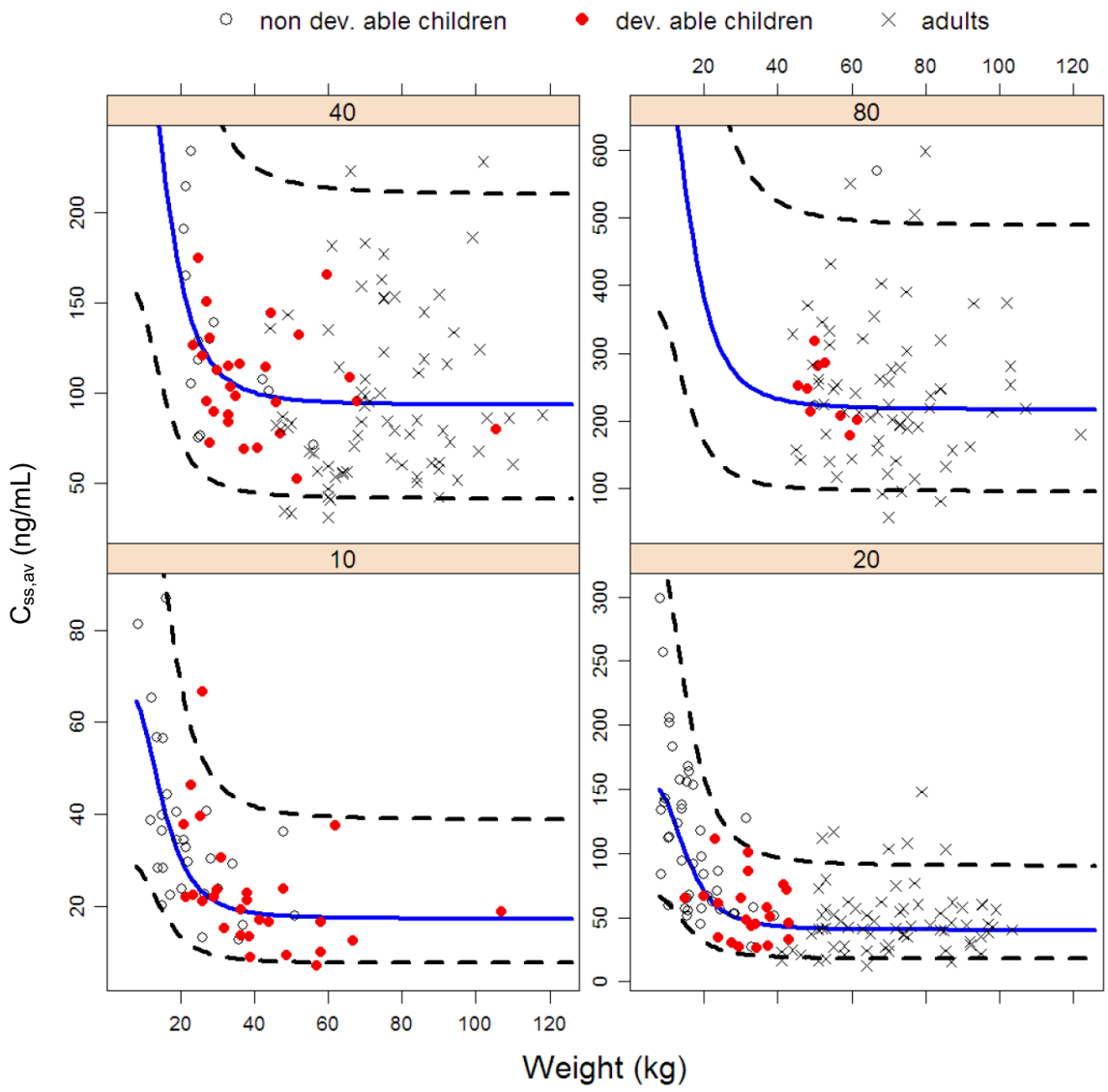
約 40 kg 以上の小児 PAH 患者の CL/F は, 成人 PAH 患者で推定された CL/F の値と類似していた。（Figure 2）。CL/F と体重との関係について，体重 40 kg を超えると CL/F 値はほぼ一定となることが示され，$C_{ss,av}$ と体重との関係においても同様な傾向を示した。

Figure 2.　各投与量における体重と CL/F との関係



引用：ePharmacology Artifact ID No.4725155
実線および破線：見かけの経口クリアランス（CL/F）の母集団平均値および 90%予測区間,
○：身体発達上 CPET が不可能であった外国人小児 PAH 患者の個々の経験ベイズ推定値（EBEs）
●：身体発達上 CPET が可能であった外国人小児 PAH 患者の個々の EBEs
X：外国人成人 PAH 患者（A1481140 試験）の個々の EBEs
図示しやすくするために，個々の EBE は併用薬に対する固定効果で標準化した。

Figure 3.　各投与量における体重と $C_{ss,av}$ との関係

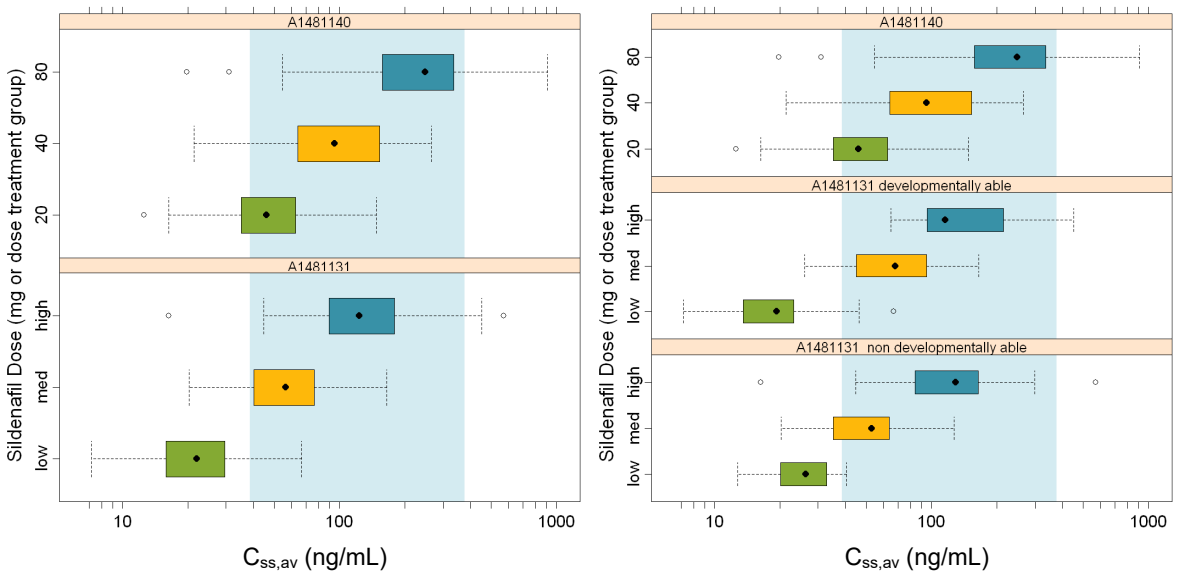


引用：ePharmacology Artifact ID No.4725164
実線および破線：見かけの経口クリアランス（CL/F）の母集団平均値および 90%予測区間，
○：身体発達上 CPET が不可能であった外国人小児 PAH 患者の個々の経験ベイズ推定値（EBEs）
●：身体発達上 CPET が可能であった外国人小児 PAH 患者の個々の EBEs
X：外国人成人 PAH 患者（A1481140 試験）の個々の EBEs
図示しやすくするために，個々の EBE は併用薬に対する固定効果で標準化した。

シルデナフィルの推定曝露量を A1481131 試験の投与量群（低，中および高用量群）と A1481140 試験の投与量群（20，40，80 mg TID 投与群）で比較した結果を Figure 4 に示す。A1481131 試験の中用量および高用量群の曝露量は，それぞれ，A1481140 試験の 20 mg および 40 mg TID 投与群の曝露量に類似した。A1481140 試験のいずれの用量群においても，シルデナフィルの曝露量は PDE5 に対する薬理学的作用を有すると予測された曝露量（IC_{50}）を上回ったが，A1481131 試験の低用量群では下回る曝露量が得られた。したがって，低用量群と中・高用量群との間の臨床

結果の差異を考え合わせると，小児 PAH 患者に用いた低用量群の用量は適切な用量ではないことが示唆された。

Figure 4.　成人 PAH 患者の投与群（20, 40, 80 mg TID，A1481140 試験）および外国人小児 PAH 患者の投与群（低，中および高用量，A1481131 試験）の各推定曝露量の比較



引用：ePharmacology Artifact ID No.4676308 および 4676306
A1481131 および A1481140 試験から得られた各用量群における $C_{ss,av}$ の分布を箱ひげ図で示した。左図中下段は全小児被験者，右図中の中央は身体発達上 CPET が実施可能な（developmentally able）小児，右図中の下段は身体発達上 CPET が実施不可能な（non developmentally able）小児の $C_{ss,av}$ を示した。箱は中央値および四分位範囲（IQR）を表し，ひげは IQR の 1.5 倍値を表す。青色で示した $C_{ss,av}$ 範囲の下端および上端は，それぞれシルデナフィルの PDE5 および PDE6 阻害作用の 50%阻害を示す濃度値（IC_{50}）に相当する。

3.1.2. 外国人小児 PAH 患者におけるポピュレーション PK-PD 解析

先のポピュレーション PK モデルから推定した $C_{ss,av}$ の個別推定値を用い，PD の指標として peak VO_2 および PVR を用いた PK-PD 解析を実施した。

3.1.2.1. 最大酸素摂取量（peak VO_2）

シルデナフィルの曝露量と peak VO_2 との PK-PD 解析には，A1481131 試験の 115 名の被験者のデータを用いた。

Peak VO_2 データを用いた PK-PD 解析では，シグモイド E_{max} モデルを適用した。$C_{ss,av}$ には，先述の構築したポピュレーション PK モデルから求めた経験ベイズ推定値を用いた。$C_{ss,av}$ の個別推定値と peak VO_2 の関係に関するモデルのパラメータの推定結果を Table 8 に示す。$C_{ss,av}$ の個別推定値と peak VO_2 の関係を Figure 5 に示す。

E_{max} の母集団平均値は 8.77%と推定された。帰無仮説（E_{max}=0）に対する検定は有意であった（p<0.001，自由度=3）。最大効果の 50%の効果を示すときの血漿中濃度（EC_{50}）および最大効

果の 90%の効果を示すときの血漿中濃度（EC_{90}）はそれぞれ 31 ng/mL および 41 ng/mL と推定され，$C_{ss,av}$ が 41 ng/mL のとき peak VO_2 は 7.9%と予想された。

Table 8　　シルデナフィルの曝露量と peak VO_2 のポピュレーション PK-PD 解析結果

被験者 *i* のベースライン（BL_i）

$$BL_i = \left(\hat{BL} \times \frac{\sigma^2}{\omega^2 + \sigma^2} + BL_{i,0} \times \frac{\omega^2}{\omega^2 + \sigma^2} \right) \times exp\left(\sigma \times \eta_{RV,i} \times \frac{\omega^2}{\omega^2 + \sigma^2} \right)$$

$\hat{BL}$: ベースラインの母集団平均値，$BL_{i,0}$: ベースラインの実測値

ω^2: 個体間変動分散，σ^2: 残差変動分散

$\eta_{RV,i}$: 被験者 *i* の個体間変動を示す平均 0，分散 1 の確率変数

被験者 *i* の時期 *j* の薬剤の効果（$EFF_{i,j}$）

$$EFF_{i,j} = \frac{E_{\max} \times C_{ss,av_{i,j}}^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + C_{ss,av_{i,j}}^{\gamma}}$$

$C_{ss,av_{i,j}}$: 被験者 *i*, 時期 *j* の定常状態の平均血漿中シルデナフィル濃度

$$Y_{i,j} = IPRED_{i,j} \times exp(\varepsilon_{i,j} \times \sigma)$$

$Y_{j,k}$: 被験者 *j* の時期 *k* の VO_{2peak} の実測値

$IPRED_{i,j}$: 被験者 *i* の時期 *j* の VO_{2peak} の個別推定値

$\varepsilon_{i,j}$: 被験者 *i*，時期 *j* の残差変動を示す平均 0，分散 1 の確率変数

ベースライン以外の時期の $IPRED_{i,j}$: $IPRED_{i,j} = BL_i + EFF_{i,j}$

ベースラインの $IPRED_{i,j}$: $IPRED_{i,j} = \hat{BL} \times exp(\eta_{B,i} \times \omega)$

$\eta_{B,i}$: 被験者 *i* の個体間変動を示す平均 0，分散 1 の確率変数

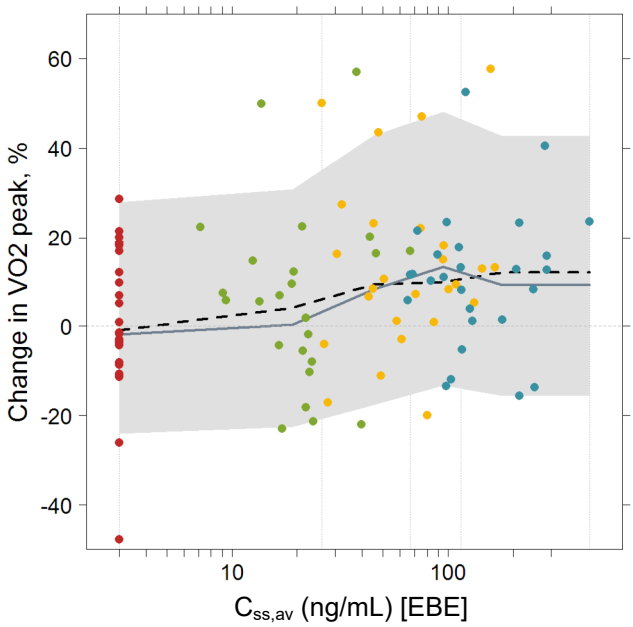
パラメータ（単位）	平均値	標準誤差	相対標準誤差*	個体間変動 (%)	95%信頼区間	
					下限	上限
Baseline	17.6	0.425	2.415	23.8	16.77	18.43
E_{max} (%)	8.77	2.13	24.29		4.595	12.94
EC_{50} (ng/mL)	31.1	6.07	19.52		19.2	43
γ	8	Fixed				
残差変動 (%)	11.9	1.07	8.992		9.803	14
EC_{90} (ng/mL)	40.93	7.993	19.53		25.26	56.6

引用：ePharmacology Artifact ID No.3815971

E_{max} ：最大効果，EC_{50}：最大効果の 50%の効果を示すときの血漿中濃度，EC_{90}：最大効果の 90%の効果を示すときの血漿中濃度

*標準誤差／平均値×100 式より算出し，個体間変動（%）は個体間分散の平方根として算出した。

Figure 5.　$C_{ss,av}$ と peak VO_2 のベースラインからの変化率（%）との関係



引用：ePharmacology Artifact ID No.4750373
$C_{ss,av}$：定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，$VO_{2\ peak}$：peak VO_2；最大酸素摂取量
濃灰色の実線および薄い灰色エリア：$C_{ss,av}$ における peak VO_2 の最終 PK-PD モデルから推定された母集団中央値および 90%予測区間
●：peak VO_2 のベースラインからの変化率の実測値を示し，各用量群を色で示した（緑：低用量群，黄色：中用量群，青：高用量群，赤：プラセボ群）。プラセボ群の $C_{ss,av}$ は図化する際に便宜的に 3 ng/mL にプロットした。
黒破線：垂直に引かれた灰色点線で分割された範囲のデータの幾何平均値

3.1.2.2. 肺血管抵抗（PVR）

PVR に関する PK-PD 解析には, A1481131 および A1481140 両試験を併合し被験者 450 名から 866 のデータが得られ，そのうち 840 のデータ（被験者 437 例）を解析に用いた。

PVR データを用いた PK-PD 解析では，ベースラインおよび第 12 週（A1481140 試験）または第 16 週（A1481131 試験）における PVR の対数変換値を用い，線形モデルを当てはめた。本解析では，体表面積（BSA）の PVR に対する影響も検討するため，小児に通常用いられる BSA で補正した肺血管抵抗係数（PVRI）ではなく，PVR を PD の指標として用いた。$C_{ss,av}$ には，先述の構築したポピュレーション PK モデルから求めたの経験ベイズ推定値を用いた。PVR モデルでは，ベースライン，プラセボまたは治療効果，個体間変動に対し，人口統計学的データと病因を共変量として評価し，共変量の選択にはステップワイズ法を用いた。

最終モデルを Table 9 に示す。PVR データを用いた PK-PD 解析の結果，2 つの傾きを持つ線形モデルを構築した。また，体表面積（BSA），年齢，病因および WHO 機能分類がベースラインに影響を及ぼす因子であることが明らかとなった。モデルの当てはまりは，小児 PAH 患者を以下の 2 つの群に分けた場合に最良となった。

1. 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）が実施不可能な患者と短絡を伴う患者群

2. 短絡を伴う患者を除く，身体発達上 CPET が実施可能な患者群

閾値濃度は約 50 ng/mL と推定され，閾値濃度を上回る領域では濃度の増加に伴う PVR の主な改善は認められなかった（データを他の切り口で探索的に検討した報告結果は CTD5.3.4.2 項 PMAR-00205 を参照）。

Table 9. シルデナフィルの曝露量と PVR のポピュレーション PK-PD 解析から求めた各パラメータの推定値（最終モデル）

閾値（Thrs）未満の被験者 *i* の PVR

$PVR_{i,j} = PVR_{i\_base} \bullet \exp(E_0 + Slope_1 \bullet C_{ss,av} + RV \bullet \varepsilon_{i,j})$

閾値（Thrs）以上の被験者 *i* の PVR

$PVR_{i,j} = PVR_{i\_base} \bullet \exp[E_0 + Slope_1 \bullet Thrs + Slope_2 \bullet (C_{ss,av} - Thrs) + RV \bullet \varepsilon_{i,j}]$

RV: 残差変動（成人の場合：RV_{ADULT}，小児の場合：RV_{PED}）を表す

$\varepsilon_{i,j}$: 被験者 *i* 時期 *j* の平均 0，分散 1 の正規分布に従う確率変数

$Slope_1$：短絡を伴わず，身体発達上 CPET が可能な小児の場合

$Slope_{1,devable}$：短絡を伴わず，身体発達上 CPET が可能な小児以外の小児および成人の場合，

ベースライン

成人患者

$PVR_{i\_base} = \exp<BASE \bullet \{1 + [BASE_{Age} \bullet (AGE-18) + BASE_{BSA} \bullet (BSA-1.5) + BASE_{FC} \bullet FCL]\} + IIV_{ADULT} \bullet \eta_i>$

小児患者

$PVR_{i\_base} = \exp\{BASE \bullet [1 + BASE_{BSA} \bullet (BSA-1.5) + BASE_{FC} \bullet FCL] + IIV_{PED} \bullet \eta_i\}$

BASE：病因が膠原病（CTD）の場合は $BASE_{CTD}$

$BASE_{BSA}$：ベースライン値に及ぼす体表面積（BSA）の影響

$BASE_{Age}$：ベースライン値に及ぼすベースライン時の年齢（Age）の影響

$BASE_{FC}$：ベースライン値に及ぼす WHO 機能分類（FC）の影響

IIV_{ADULT}: 成人患者の個体間変動

IIV_{PED}: 小児患者の個体間変動

η_i: 被験者 *i* の平均 0，分散 1 の正規分布に従う確率変数

パラメータ	推定値	相対標準誤差（%）	逆対数変換したパラメータ値*（単位）	95%信頼区間	
				下限	上限
BASE	6.97	0.613	1064 (dyne.s/cm^5)	978.8	1157
$BASE_{CTD}$	6.71	1.26	820.6 (dyne.s/cm^5)	694.9	968.9
$BASE_{BSA}$	-0.0627	17.5	0.804 (/0.5m^2)	0.7433	0.8641
$BASE_{Age}$	-0.00122	22.3	0.919 (/10y)	0.8843	0.9526
$BASE_{FC}$	0.0444	14	1.363 (/1 FC)	1.247	1.479
E_0	0.0606	57.8	6.247 (%)	-0.7968	13.79
$Slope_1$	-0.00506	19.4	-22.35 (%/50ng/mL)	-29.47	-14.52
$Slope_{1,devable}$	-0.00829	24.4	-33.93 (%/50ng/mL)	-45.8	-19.47
$Slope_2$	-0.000525	42.1	-2.591 (%/50ng/mL)	-4.678	-0.4581
Thrs	48.9	0.00301	48.9 (ng/mL)	48.9	48.9
IIV_{ADULT}	0.47	5.21	47 (%)	42.2	51.8
IIV_{PED}	0.57	5.67	57 (%)	50.67	63.33
RV_{ADULT}	0.22	9.64	22(%)	17.84	26.16
RV_{PED}	0.336	4.91	33.6 (%)	30.37	36.83

引用：ePharmacology Artifact ID No.4675423

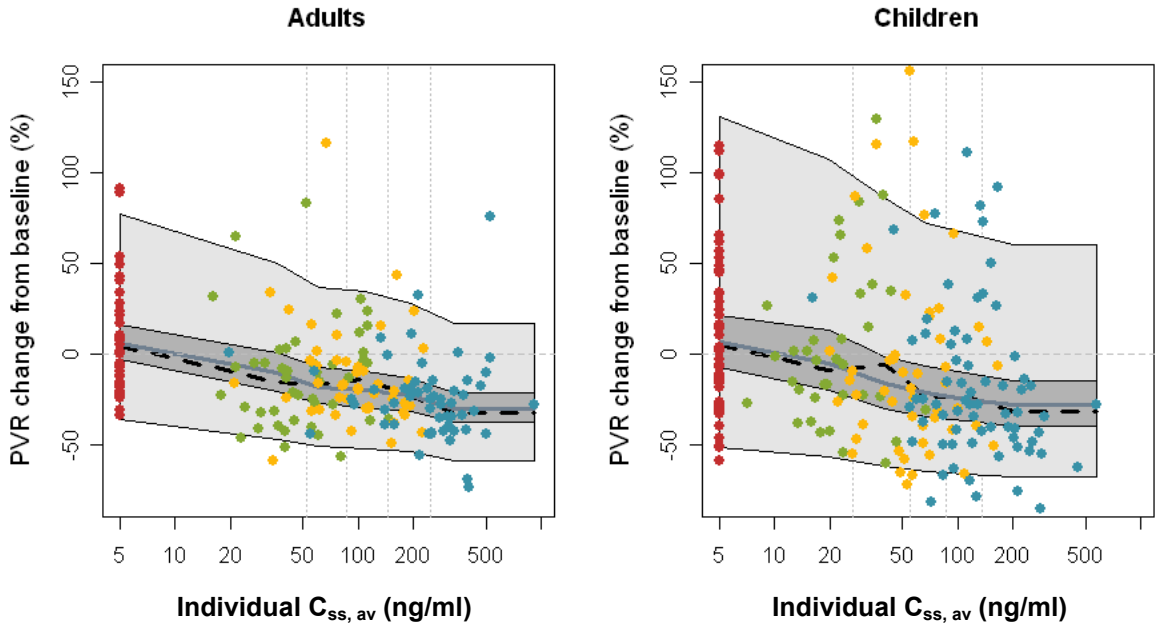
* 対数変換値を用いてモデル化したが，解釈を容易にするため，逆対数変換した推定値を算出した。$BASE_{BSA}$, $BASE_{Age}$, $BASE_{FC}$ は，ベースラインに対する影響を算出した。

共変量を組み入れた最終モデルから，身体発達上 CPET が実施不可能な小児と短絡を伴う小児 PAH 患者では 50 ng/mL（閾値濃度，Thrs）のときに PVR のベースラインからの変化率として 22%

の治療効果が認められるが，身体発達上 CPET が実施可能な小児 PAH 患者では同一の濃度（50 mg/mL）で 34%の効果が認められると推定された。

外国人小児 PAH 患者および外国人成人 PAH 患者における $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率（%）との関係を Figure 6 に示す。図中の薄い灰色のエリアは，PVR モデルからの 90%予測区間を示し，血漿中濃度と PVR のベースライン値からの変化率の実測値と重ね合わせて示した。その結果，本モデルによるデータの予測は適切であると考えられた。小児および成人ともに PVR のベースラインからの変化率（%）は実測値の幾何平均値（Figure 6 中の黒破線）とモデルからの予測値（Figure 6 中の灰色の実線）が一致しており，小児 PAH 患者の効果は成人 PAH 患者よりもわずかに高く，また変動が大きいことが示された。このモデルの詳細な結果および各場合分けをした群における結果を CTD5.3.4.2 項 PMAR-00205 に記載した。

Figure 6.　外国人小児および成人 PAH 患者における $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率（%）との関係

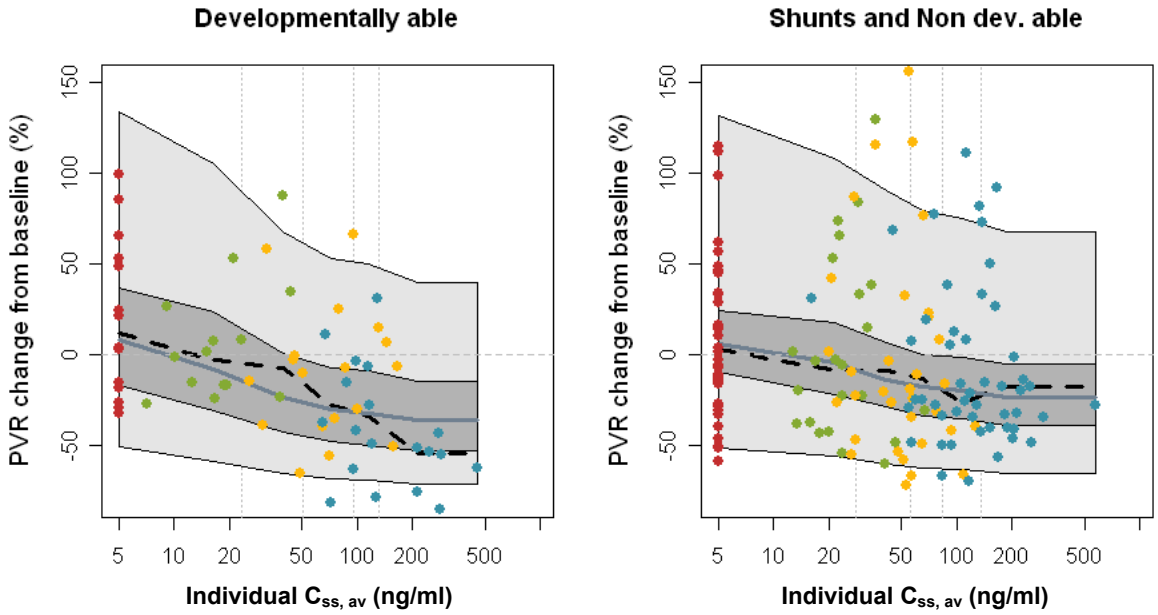


引用：ePharmacology Artifact ID No.3839216
$C_{ss,av}$：定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PVR：肺血管抵抗
濃灰色の実線および薄灰色エリア：PVR についての最終 PK-PD モデルから推定された母集団中央値および 90%予測区間（左図：成人，右図：小児）
黒破線：垂直に引かれた灰色の点線で分割された範囲のデータ（実測値）の幾何平均値
●：PVR のベースラインからの変化率の実測値。無作為に割り付けられた用量群およびプラセボ群を色で識別した（緑：低用量群，黄色：中用量群，青：高用量群，赤：プラセボ群）。
プラセボ群の $C_{ss,av}$ は図化する際に便宜的に 5 ng/mL とした。

また，同モデルを用いて予測した小児 PAH 患者の PVR のベースラインからの変化率と $C_{ss,av}$ の関係について，身体発達上 CPET が実施可能な小児 PAH 患者と実施不可能な小児 PAH 患者に分けたプロットを Figure 7 に示す。短絡を伴う小児を含む身体発達上 CPET が実施不可能な小児 PAH

患者では，血漿中濃度の増加に伴う PVR のベースラインからの変化率が全体としてやや小さい傾向であったが，十分な効果が認められた。

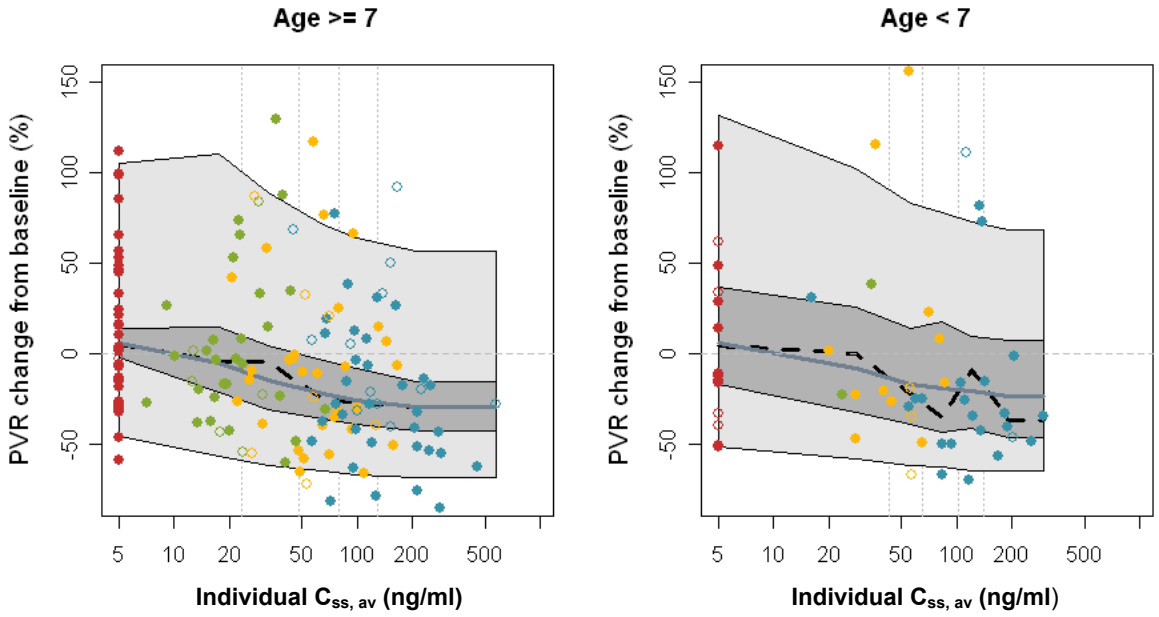
Figure 7.　身体発達上 CPET が実施可能な外国人小児 PAH 患者と実施不可能な外国人小児 PAH 患者における $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率（%）との関係



引用：ePharmacology Artifact ID No.3839217
$C_{ss,av}$：定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PVR：肺血管抵抗
濃灰色の実線および薄い灰色エリア：PVR についての最終 PK-PD モデルから推定された母集団中央値および 90%予測区間（左図：身体発達上 CPET が実施可能な小児 PAH 患者，右図：短絡を伴う小児を含む身体発達上 CPET が実施不可能な小児 PAH 患者）
黒破線：垂直に引かれた灰色の点線で分割された範囲のデータ（実測値）の幾何平均値
●：PVR のベースラインからの変化率の実測値。無作為に割り付けられた用量群およびプラセボ群を色で識別した（緑：低用量群，黄色：中用量群，青：高用量群，赤：プラセボ群）。
プラセボ群の $C_{ss,av}$ は図化する際に便宜的に 5 ng/mL とした。

さらに，小児データを低年齢（7 歳未満）と高年齢（7 歳以上）に分け，さらに両部分集団中のダウン症候群を伴う小児 PAH 患者を区別して図示した結果，どちらの年齢の部分集団も同様の傾向を示した（Figure 8）。

Figure 8.　高年齢（7 歳以上）および低年齢（7 歳未満）の外国人小児 PAH 患者における $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率（%）との関係



引用：ePharmacology Artifact ID No.3857555
$C_{ss,av}$：定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PVR：肺血管抵抗
濃灰色の実線および薄い灰色エリア:PVR についての最終 PK-PD モデルから推定された母集団中央値および 90%予測区間（左図：7 歳以上の高年齢小児 PAH 患者，右図：7 歳未満の低年齢小児 PAH 患者）
黒破線：垂直に引かれた灰色の点線で分割された範囲のデータ（実測値）の幾何平均値
●：PVR のベースラインからの変化率の実測値。無作為に割り付けられた用量群およびプラセボ群を色で識別した（緑：低用量群，黄色：中用量群，青：高用量群，赤：プラセボ群）。
○：ダウン症候群を伴う小児 PAH 患者の PVR のベースラインからの変化率の実測値。色分けは●と同様。プラセボ群の $C_{ss,av}$ は図化する際に便宜的に 5 ng/mL とした。

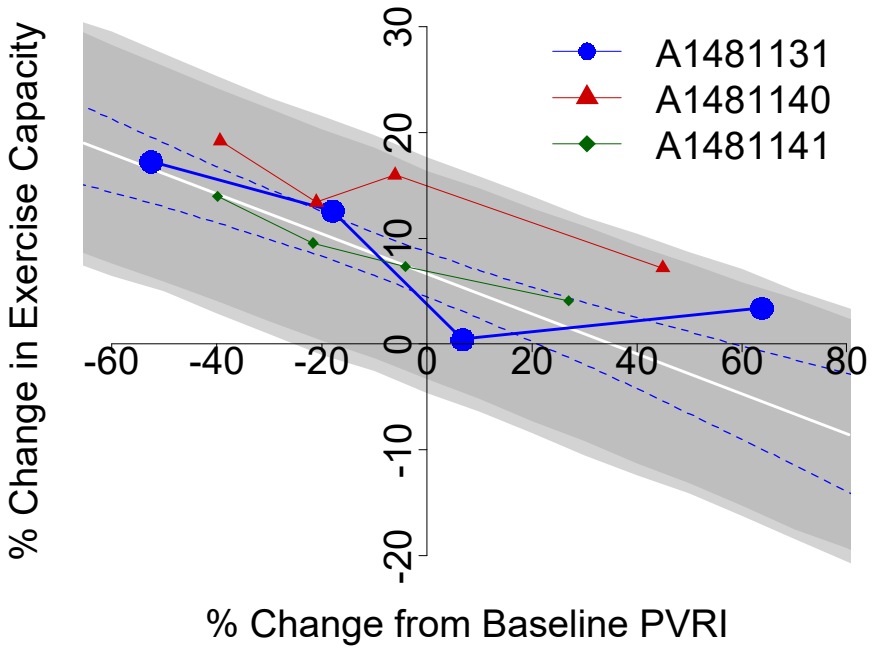
3.1.3. 肺血管抵抗係数（PVRI）および運動耐容能のベースラインからの変化率（%）の比較

成人 PAH 患者における運動耐容能（6 分間歩行距離，以下 6MWD）と肺血行動態データとの関係性を検討する目的で，2010 年にアメリカ食品医薬品局（FDA）Advisory Committee が開催され，レバチオ錠申請時資料に含まれれている成人 PAH 患者データ（A1481140 試験および A1481141 試験）を用いた FDA モデルが構築された。この FDA モデルでは，シルデナフィルのデータを含む場合と除外した場合の 2 種のデータセットが用いられた。

シルデナフィルのデータを除いた FDA モデルから，あるデータ範囲（以下，bin）あたりの症例数を約 30 例とし，95%予測区間を求め，シルデナフィルの成人 PAH 患者データを重ね合わせた結果，シルデナフィルの実測値は算出したほぼすべての bin で 95%予測区間内に含まれると推測された（Figure 9）。この方法を小児 PAH 患者のデータ（A1481131 試験）にも適用し，bin あたりの症例数を 24 例として 95%予測区間にシルデナフィルデータを重ねあわせた結果，シルデナフィルの実測値は算出したほぼすべての bin で 95%予測区間内に含まれると推測され，小児 PAH

患者のデータも成人と同様な結果が得られた（Figure 9）。成人および小児 PAH 患者から得られた実測値がいずれも 95%予測区間内に含まれたことから，運動耐容能および PVRI のベースラインからの変化率はいずれも予測可能な範囲内であることが示された。

Figure 9.　外国人小児および成人 PAH 患者の運動耐容能と PVRI のベースラインからの変化率（%）の比較（FDA モデル）



引用：ePharmacology Artifact ID No.4634488
PVRI：肺血管抵抗係数
A1481131 試験：外国人小児 PAH 患者対象国際共同第 3 相試験，A1481140 試験：外国人成人 PAH 対象国際共同第 3 相試験，A1481141 試験：外国人成人 PAH 患者対象にプロスタサイクリン製剤（エポプロステノール）静注投与と併用した場合の国際共同第 3 相試験
▲および◆：成人 PAH 患者の症例数 30 例の bin 毎の PVRI（X 軸）と対応する 6MWD データ（Y 軸）
●：小児 PAH 患者の症例数 24 例の bin 毎の PVRI（X 軸）と対応する peak VO_2 データ（Y 軸）
灰色エリア：FDA モデルに基づいた 95%予測区間［外側の薄い灰色エリア：小児 PAH 患者（bin=24 例），内側の濃い灰色エリア：成人患者（bin=30 例）］
白線：FDA モデルの回帰直線，青破線：FDA モデルの回帰直線の 95%信頼区間

この検討から，成人 PAH 患者のシルデナフィルのデータからの PVRI と 6MWD との関係は，FDA モデルを用いて解析した PVRI と 6MWD との関係と一致し，また小児 PAH 患者のシルデナフィルのデータにおいても，PVRI と peak VO_2 との関係は，成人患者における PVRI と 6MWD の関係と同様の関係を示した。この関係から，6MWD または peak VO_2 における 10%改善率は，PVRI の 20%改善率と一致すると結論づけられる。

3.1.4. ポピュレーション PK および PK-PD モデルを用いたシミュレーション

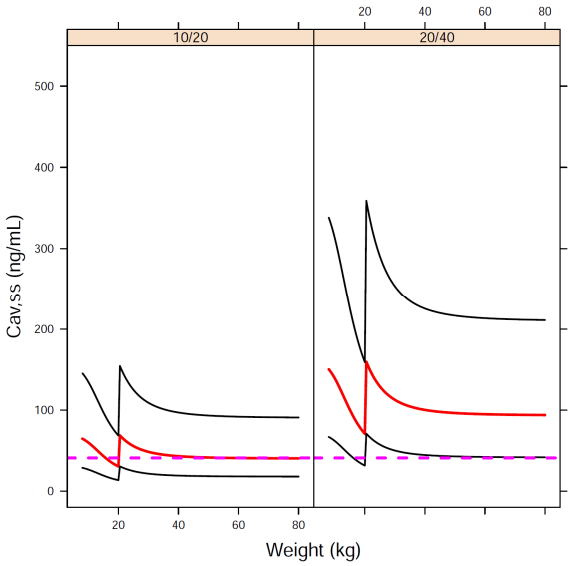
上記のポピュレーション PK モデルおよび PK-PD モデルを用いて，以下の通り小児 PAH 患者に対する用法・用量の検討を行った。

- 体重別の目標血漿中濃度の到達の程度
- 体重に関して peak VO_2 の改善率が 10%以上になると推定された被験者の割合
- 体重に関して PVR の改善率が 20%以上になると推定された被験者の割合

3.1.4.1. 定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）

体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者に 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児 PAH 患者に 20 mg TID で投与（以下 10 mg TID/20 mg TID 投与），または体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者に 20 mg TID，体重 20 kg 超の小児 PAH 患者に 40 mg TID で投与したとき（以下 20 mg TID/40 mg TID 投与）の個々の患者における定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）をポピュレーション PK 解析の最終モデルからそれぞれ推定し，$C_{ss,av}$ と peak VO_2 のポピュレーション PK-PD 解析の最終モデルから推定された最大効果の 90%を示すときの血漿中濃度（EC_{90}：40.93 ng/mL）と比較した（Figure 10）。その結果, 10 mg TID/20 mg TID 投与では約 50%の患者の $C_{ss,av}$ が EC_{90} 以上に到達し, 体重 17～20 kg の小児 PAH 患者では, $C_{ss,av}$ が EC_{90} に到達した患者の割合は約 34%であった（Figure 10 の左図）。一方，20 mg TID/40 mg TID 投与では約 95%の小児 PAH 患者が EC_{90} 値を超えた（Figure 10 の右図）。以上より，ポピュレーション PK モデルを用いたシミュレーション結果から，体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者では 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児 PAH 患者では 20 mg TID 投与時に十分な効果を示す血漿中濃度に到達することが示された（Figure 10 の左図）。

Figure 10.　異なる用法・用量における体重と平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）の関係



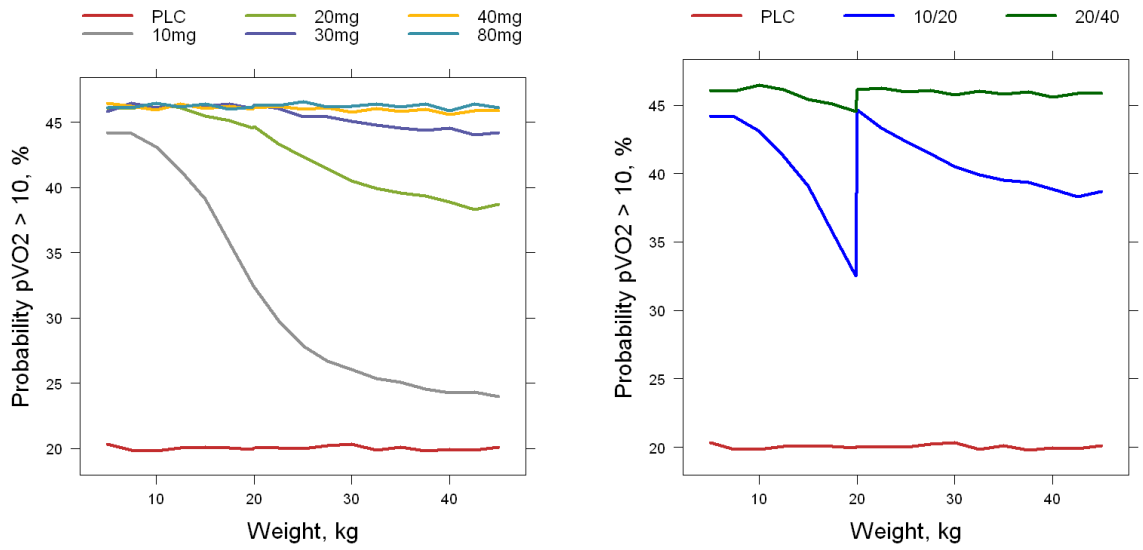
引用： ePharmacology Artifact ID No.12585699
2 種類の投与法における予測区間
左図：体重 20 kg 以下には 10 mg TID，体重 20 kg 超には 20 mg TID で投与したときの定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）推定値
右図：体重 20 kg 以下には 20 mg TID，体重 20 kg 超には 40 mg TID で投与したときの $C_{ss,av}$ 推定値
赤線：母集団平均値，黒線：90%予想区間，破線：peak VO_2 の EC_{90}（40.93 ng/mL）

3.1.4.2. 最大酸素摂取量（peak VO_2）

Peak VO_2 のベースラインからの変化率の閾値を 10%と仮定し，体重 5～45 kg の範囲で，プラセボおよび 10 mg～80 mg（1 回投与量）の各用量における PK-PD モデルから推定した peak VO_2 の変化率が 10%以上になると推定された被験者の割合（改善率）を Figure 11（左図）に示す。プラセボ群では，peak VO_2 の変化率が 10%以上になると推定された被験者の割合が 20%と推定されたのに対し，40 mg TID および 80 mg TID 群では体重によらず 47%と推定された。10 mg TID および 20 mg TID 群ではいずれも体重の増加に伴い peak VO_2 の変化率が 10%以上になると推定された被験者の割合に減少傾向がみられ，体重 40 kg までの変化として 10 mg TID 群では 44%から 24%に減少し 20 mg TID 群では 47%から 39%に減少した。

また，2 種類の投与法，すなわち体重 20 kg 以下/20 kg 超の小児の投与量を 10 mg TID/20 mg TID と 20 mg TID/40 mg TID として，それぞれの peak VO_2 の改善率を PK-PD モデルから推定し，比較した結果を Figure 11（右図）に示す。各用量の peak VO_2 の変化率が 10%以上になると推定された被験者の割合の最大値（例：80 mg の場合の 46%，Figure 11 の左図参照）を 100%とすると，低用量投与法（10 mg TID/20 mg TID）では，その 80%超（17.5～20 kg の体重カテゴリーのみ 74%～81%）の被験者で，また高用量投与法（20 mg TID/40 mg TID）ではほぼ 100%の被験者で peak VO_2 の変化率が 10%以上となると推定された。

Figure 11. 体重別の用法・用量時における peak VO_2 の変化率が 10%以上となる外国人小児患者の割合

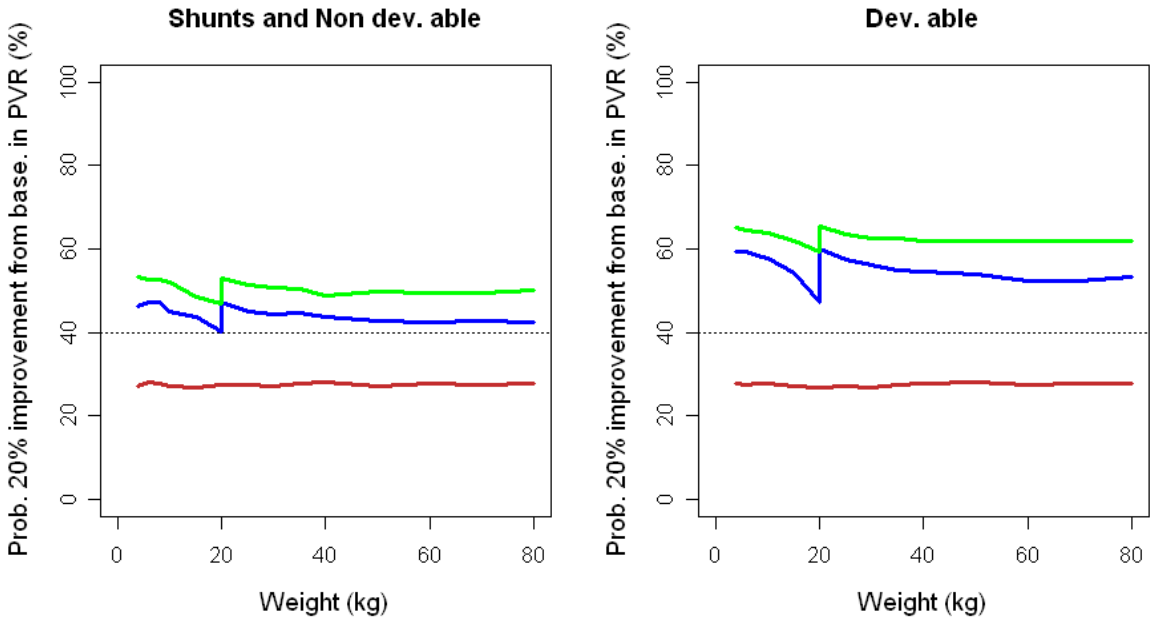


引用：ePharmacology Artifact ID No.3823730 および 3823731
pVO2 : peak VO_2
左図：シルデナフィルを 10～80 mg にて投与したときに peak VO_2 のベースラインからの変化率が 10%を超える小児患者の割合
右図：10 mg TID/20 mg TID および 20 mg TID/40 mg TID の 2 種類の投与法で peak VO_2 のベースラインからの変化率が 10%を超える小児患者の割合
赤線：プラセボ投与時の peak VO_2 のベースラインからの変化率が 10%を超える小児患者の割合

3.1.4.3. 肺血管抵抗（PVR）

曝露量と PVR の関係を検討した PK-PD 解析により，PVR についても peak VO_2 と同様な検討を行った結果を Figure 12（左図：短絡を伴う PAH 患者を含む CPET が実施不可能であった集団，右図：CPET が実施可能であった集団）に示す。本検討では，臨床上意味のある PVR のベースラインからの変化率の閾値を 20%と仮定した。

Figure 12. 体重別の用法・用量時における PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる外国人小児 PAH 患者の割合



引用：ePharmacology Artifact ID No.3857179
左図：短絡を伴う PAH 患者を含む CPET が実施不可能であった小児集団での 2 種類の投与法にて，PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合（青線：10 mg TID/20 mg TID，緑線：20 mg TID/40 mg TID）
右図：CPET が実施可能であった小児集団での 2 種類の投与法にて，PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合（青線：10 mg TID/20 mg TID，緑線：20 mg TID/40 mg TID）
赤線：プラセボ投与時の PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合
破線：成人の承認用量である 20 mg TID における成人 PAH 集団での PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合

成人 PAH 患者に 20 mg TID を投与したとき，PVR のベースラインからの変化率が 20%以上であった被験者の割合は 40%であったことから，40%を基準として，小児において PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合を改善率として評価した。小児，特に短絡を伴う PAH 患者を含む CPET が実施不可能であった集団において，体重 20 kg 以下/20 kg 超の小児の投与量を 10 mg TID/20 mg TID と 20 mg TID/40 mg TID として分けて算出した結果，低用量（10 mg TID/20 mg TID）における PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合は，体重 20 kg 以下/20 kg 超ともに 40%以上を示し，高用量（20 mg TID/40 mg TID）では約 50%を示した（Figure 12：左図）。Figure 12 の右図の結果から，CPET が実施可能であった集団

では, 10 mg TID/20 mg TID と 20 mg TID/40 mg TID での PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合は，いずれの投与量でもさらに高い割合となると推定された。

PVR に関してはばらつきが大きく，小児集団においてプラセボ群での改善の割合が大きいものの，体重 20 kg 以下/20 kg 超の小児に 10 mg TID/20 mg TID 投与したときの PVR の改善率の増加は，A1481140 試験における成人の 20 mg TID 群で観察された結果と同様であった。

3.2. 臨床薬理データに基づく海外での小児 PAH 患者の推奨用法・用量

A1481131 および A1481140 試験から得られたデータを用いて，ポピュレーション PK 解析および PK-PD 解析を実施した結果，ならびにそのモデルを用いて各種シミュレーションした結果から，小児 PAH 患者に対する用法・用量は，体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID が推奨されると考える。以下にその根拠を要約する。

まず，ポピュレーション PK 解析では，構築された最終モデルに共変量として体重，用量および併用薬が選択された。このモデルから推定された 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ている CL/F 値（50.9 L/h）と同様な値であった。このことから，今回の小児および成人 PAH 患者からのデータを併合したポピュレーション PK 解析では適切なモデルが構築できたと考える。体重と年齢の相関が高いことから，体重と年齢は CL/F の共変量として相互に代用可能な共変量であると考えられ，本モデルにおいては体重を共変量として選択した。

さらに，構築したポピュレーション PK モデルを用いたシミュレーションから，体重 20 kg 以下の小児に 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に 20 mg TID（10 mgTID/20 mg TID）を投与したときの $C_{ss,av}$ の 90%予測区間は Figure 10 の左図に示す結果となった。この 10 mgTID/20 mg TID の用法・用量を用いることにより，約 50%の小児 PAH 患者で，シルデナフィルの曝露量と peak VO_2 の PK-PD 解析から推定された EC_{90} 以上の $C_{ss,av}$ が得られると推測された。体重が 17～20 kg の小児 PAH 患者に限りこの比率が約 34%にまで低下すると推測されたが, 小児 PAH 患者での PVR に対する効果は，成人 PAH 患者に承認用量の 20 mg TID にてシルデナフィルを投与した際に得られた効果の範囲内にあると予想される。また，この用法・用量（10 mg TID/20 mg TID）を用いた場合，$C_{ss,av}$ の 90%予測区間の上限は，Figure 10 に示したようにシルデナフィルの曝露量と peak VO_2 の PK-PD 解析から推定された EC_{90} を十分超えていた。

体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者に 20 mg TID，体重 20 kg 超の小児 PAH 患者に 40 mg TID（20 mg TID/40 mg TID）を投与したときの曝露量は，成人 PAH 患者に 40 mg TID を投与したときの曝露量と類似しているか，またはその値よりもやや高値を示したが，成人 PAH 患者に 80 mg TID を投与したときの曝露量よりは低値であると推定された（Figure 10 の右図，Figure 4）。

これらの PK-PD 解析の結論として，検討された用量範囲で推定された peak VO_2 および PVR はいずれも十分な効果があり，その推定された効果と実際の臨床上の効果は同様であった。

また，PVR に対する効果について，成人および小児 PAH 患者から得られたデータを合わせて PK-PD 解析した結果，成人および小児 PAH 患者ともに同様な結果が認められた。いずれも改善率はプラセボ投与時の値を上回り，推定された閾値濃度 50 ng/mL の場合，プラセボ群と比較して，成人および身体発達上 CPET が実施不可能な小児 PAH 患者またはより低年齢の小児におい

て 22%，身体発達上 CPET を実施可能な小児集団またはより高年齢の小児において 34%という改善率を示した（3.1.2.2 項参照）。さらに，1～17 歳の小児に同じ用法・用量を適用した場合，成人 PAH 患者に承認用量である 20 mg TID にてシルデナフィルを投与したときに認められた PVR に対する効果と同様，あるいはより良好な効果が得られると推測された（Figure 12）。

10 mg TID/20 mg TID という用法・用量は，A1481131 試験において体重 45 kg 未満の患者に使用した中用量（体重 20 kg 以下の患者に対する 10 mg TID と体重 20～45 kg の患者に対する 20 mg TID）に相当する。また，体重が 45 kg 超の患者に対する推奨用量（20 mg TID）は，A1481131 試験での低用量（10 mg）と中用量（40 mg）との間を補間する用量であり，成人 PAH 患者の臨床用量と同じである。中用量群では peak VO_2 に対する臨床上重要な効果が認められたが，高用量群では中用量群以上の効果は認められなかった。したがって，10 mg TID/20 mg TID の用法・用量にて投与することにより，どの体重の小児においても peak VO_2 は最大改善率に近い値が得られると考えられる。

これらの定量的モデルの総合的な評価から，小児 PAH 患者に対する推奨用法・用量は，体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID であると考えた。

3.3. 日本人 PAH 患者と外国人 PAH 患者との比較

薬物動態および PVR に関して，日本人小児および成人 PAH 患者データ（A1481298 試験および A1481252 試験）と外国人小児および成人データ（A1481131 試験および A1481140 試験）を比較した結果を以下に示す。

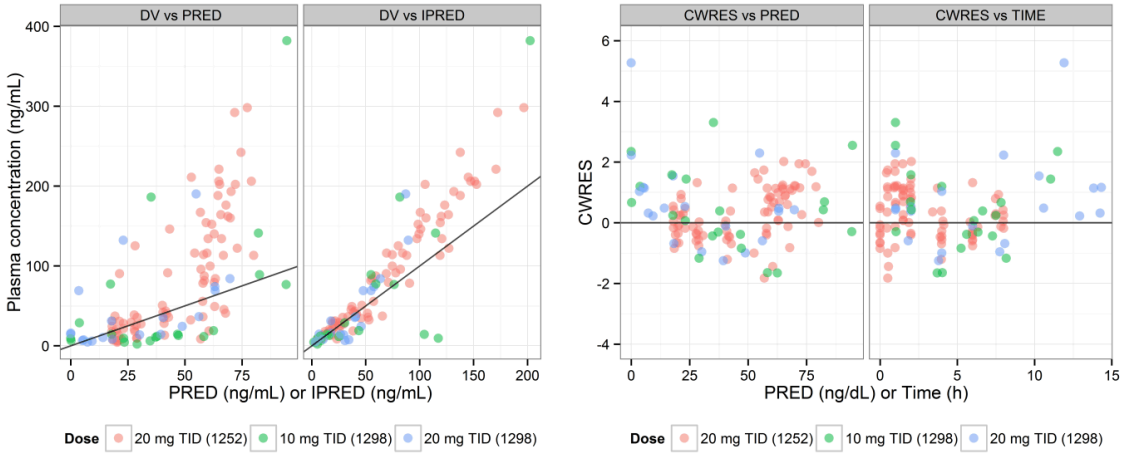
3.3.1. 薬物動態

3.3.1.1. 実測値とモデルからの推定値の比較

日本人 PAH 患者（A1481298 試験および A1481252 試験）の血漿中シルデナフィル濃度実測値と，外国人 PAH 患者のポピュレーション PK モデルからの予測値の比較および残差を検討した診断プロットを Figure 13 に示す。血漿中シルデナフィル濃度の実測値と予測値は，高濃度付近では実測値がモデルからの予測値と比較してやや高くなる傾向が示されたが，その他は直線（Y = X）の周辺に位置していた。また，残差はゼロの周辺に位置し外れ値は認められず，血漿中シルデナフィル濃度予測値もしくは投与後時間に対して，残差に明らかな偏りは認められなかった。

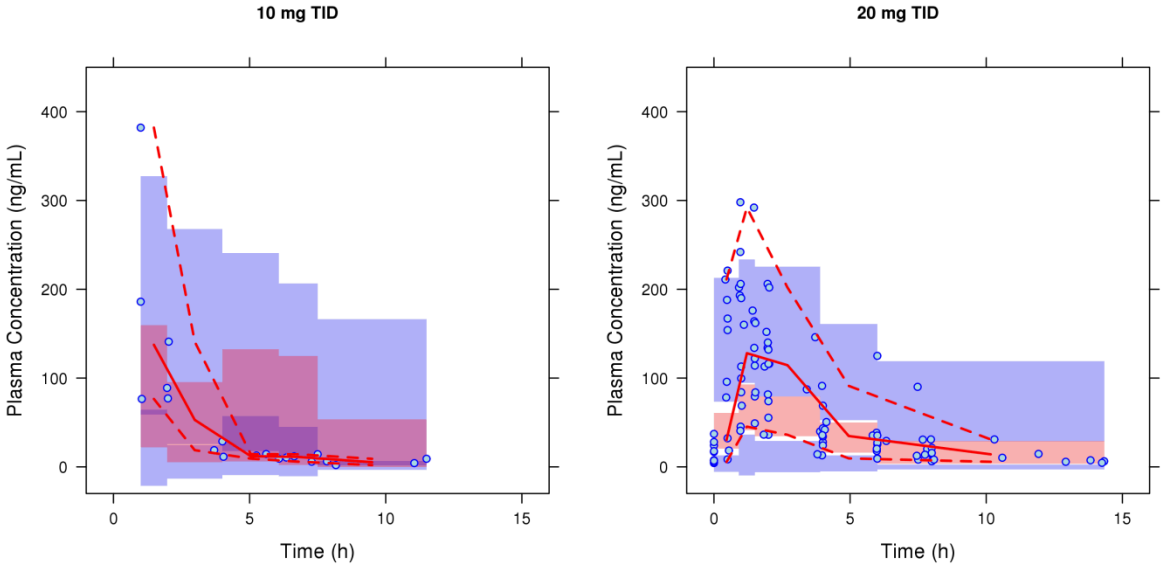
また，日本人小児 PAH 患者（A1481298 試験）および日本人成人 PAH 患者（A1481252 試験）の血漿中シルデナフィル濃度実測値と外国人 PAH 患者のポピュレーション PK モデルからの予測値を Visual Predictive Check（VPC）を用いて比較した結果を Figure 14 に示す。その結果，10 mg 用量では，濃度実測値の数が限られているものの，実測値の中央値は予測値の中央値の 95%信頼区間内にあることが示された（Figure 14 の左図）。また，20 mg 用量では，C_{max} 付近では実測値がモデルからの予測値と比較してわずかに高くなる傾向が示されたが，それ以外の濃度は血漿中濃度の予測値の 5 および 95 パーセンタイルの 95%信頼区間内にほぼ分布し，モデルからの予測値と実測値は概ね一致していた（Figure 14 の右図）。

Figure 13. **日本人小児および成人 PAH 患者（A1481298 試験および A1481252 試験）の血漿中シルデナフィル濃度実測値と外国人 PAH 患者のポピュレーション PK モデルからの予測値との比較および残差の検討**



引用：ePharmacology Artifact ID No.12579334
DV：血漿中シルデナフィル濃度実測値，PRED：ポピュレーション PK モデルからの母集団平均予測値，IPRED：ポピュレーション PK モデルからの個別予測値，CWRES：条件付重みつき残差
左図の実線は，実測値と予測値が一致する直線（Y=X）を示す。

Figure 14. **日本人小児および成人 PAH 患者（A1481298 試験および A1481252 試験）の血漿中シルデナフィル濃度実測値と外国人 PAH 患者のポピュレーション PK モデルからの予測値との比較**



引用：ePharmacology Artifact ID No.12475378
赤線：実測値の中央値，赤破線：実測値の 90%信頼区間（実測値の 5 および 95 パーセンタイル），○: 血漿中濃度の実測値，赤領域：1000 回シミュレーションから得られた血漿中濃度予測値の中央値の 95%信頼区間，青領域：1000 回シミュレーションから得られた血漿中濃度予測値の 5 および 95 パーセンタイルの 95%信頼区間

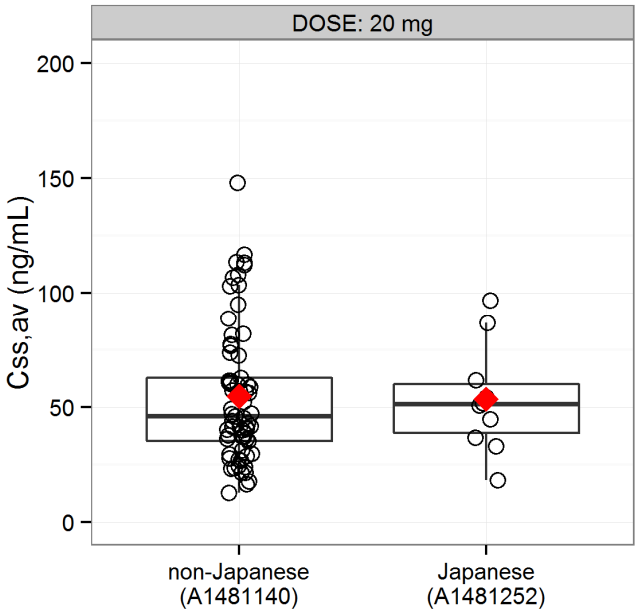
3.3.1.2. 薬物動態の比較

日本人小児 PAH 患者を対象に実施した国内第 3 相試験（A1481298 試験）および日本人成人 PAH 患者を対象に実施した国内第 3 相試験（A1481252 試験）の個別 $C_{ss,av}$ を，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，それぞれ外国人小児 PAH 患者（A1481131 試験）または成人 PAH 患者（A1481140 試験）と比較した。

3.3.1.2.1. 成人 PAH 患者の薬物動態比較

日本人成人 PAH 患者を対象に実施した国内第 3 相試験（A1481252 試験）から得られた推定 $C_{ss,av}$ を，外国第 3 相試験（A1481140 試験）における外国人成人 PAH 患者の推定 $C_{ss,av}$ と比較した（Figure 15 および Table 10）。日本人における $C_{ss,av}$ の分布は外国人の範囲と重なり，日本人および外国人成人 PAH 患者の PK に大きな違いはないと考えられた。

Figure 15. A1481140 試験における外国人成人 PAH 患者（69 例）および A1481252 試験における日本人成人 PAH 患者（10 例）の推定 $C_{ss,av}$ の比較（投与量：20 mg TID）



引用：ePharmacology Artifact ID No.12589838
$C_{ss,av}$：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
◆：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 10. A1481140 試験における外国人成人 PAH 患者および A1481252 試験における日本人成人 PAH 患者の推定 $C_{ss,av}$ の比較（投与量：20 mg TID）

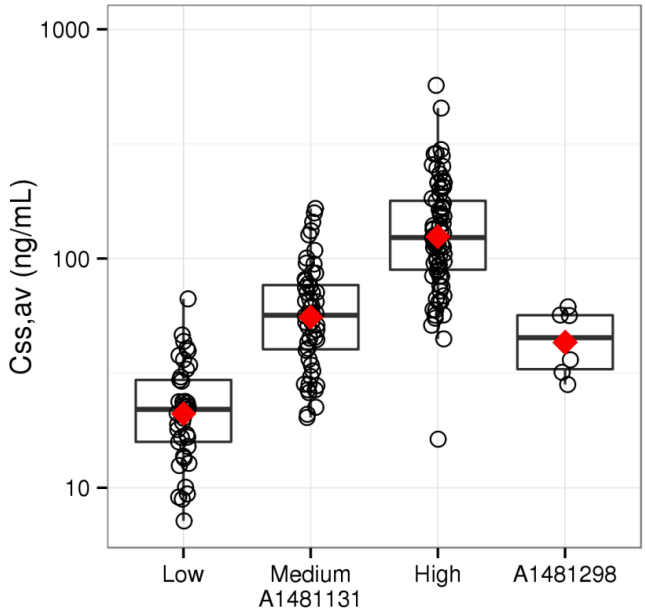
	A1481140 試験（外国人）	A1481252 試験（日本人）
例数	69	10
算術平均値 (ng/mL)	54.57	53.42
標準偏差 (ng/mL)	29.61	23.70
変動係数 (%)	54.3	44.4
最大値 (ng/mL)	147.8	96.7
最小値 (ng/mL)	12.6	18.3
幾何平均値 (ng/mL)	47.43	48.53
幾何変動係数 (%)	58.1	50.9

引用：ePharmacology Artifact ID 12529351
$C_{ss,av}$：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

3.3.1.2.2. 小児 PAH 患者の薬物動態比較

シルデナフィルの推定 $C_{ss,av}$ 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。その結果を Figure 16 および Table 11 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曝露量は類似していた。

Figure 16. 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：ePharmacology Artifact ID No.12529370
$C_{ss,av}$：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。

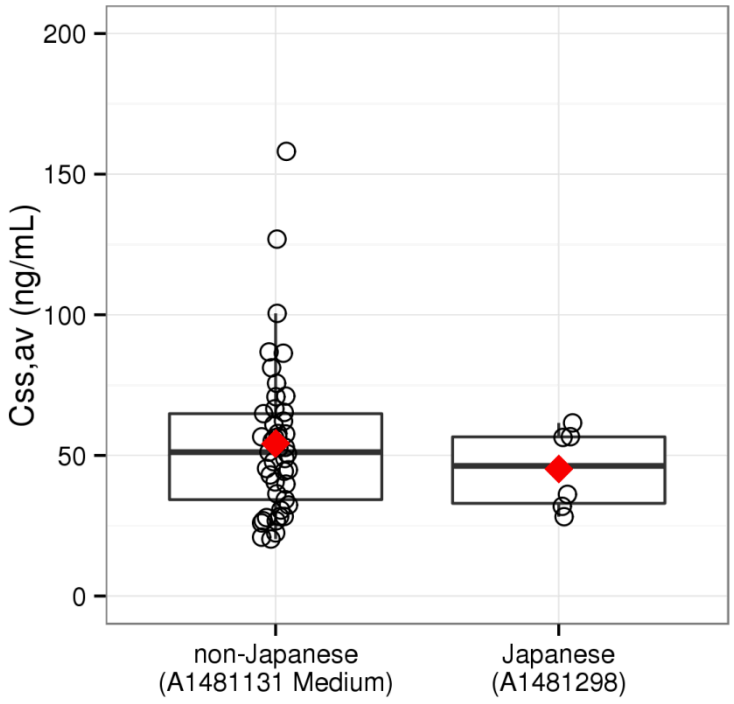
Table 11. A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の投与群（低，中および高用量）の推定 $C_{ss,av}$ の比較

	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：ePharmacology Artifact ID No.12529355
$C_{ss,av}$：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 試験の中用量群では，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 17 および Table 12 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 17. 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：ePharmacology Artifact ID No.12529375
$C_{ss,av}$：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。

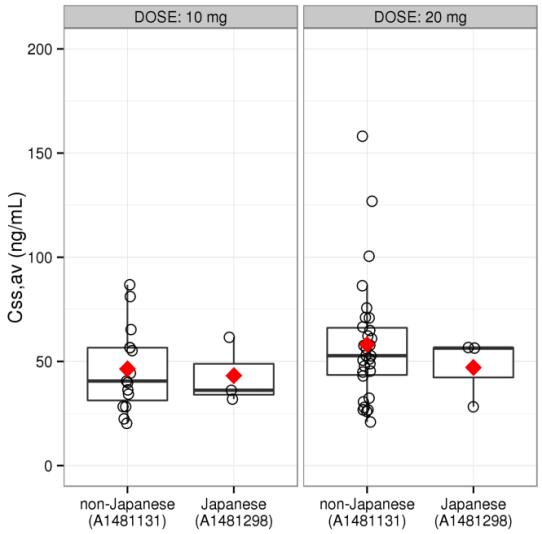
Table 12. A1481298 試験における日本人小児 PAH 患者（投与量：10/20 mg TID）および A1481131 試験における外国人小児 PAH 患者の投与群（中用量：10/20 mg TID のみ）の推定 $C_{ss,av}$ の比較

	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：ePharmacology Artifact ID No.12529350
$C_{ss,av}$：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 17 および Table 12 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 18 および Table 13 に示す。

Figure 18. 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：ePharmacology Artifact ID No.12529376
$C_{ss,av}$：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 13.　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：ePharmacology Artifact ID No.12538949
$C_{ss,av}$：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

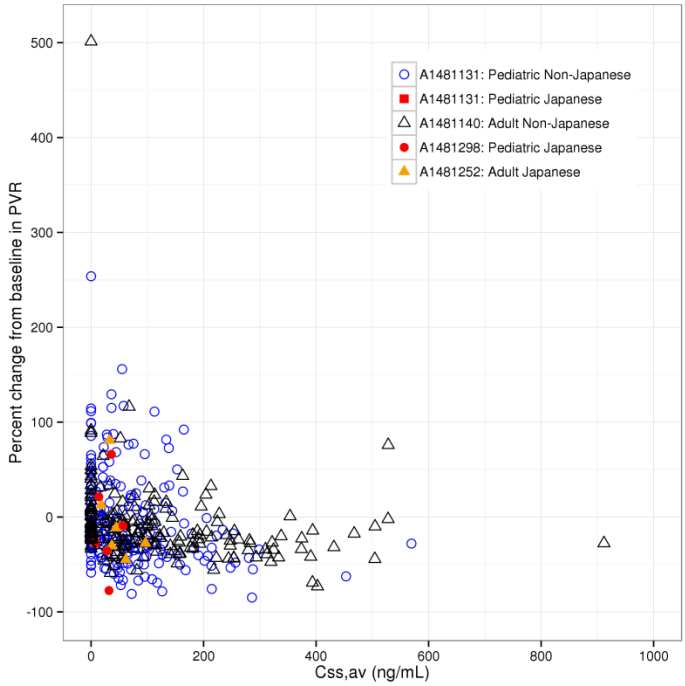
日本人小児 PAH 患者（A1481298 試験）と同一の用法・用量で投与された外国人小児 PAH 患者（A1481131 試験の中用量群の 10 および 20 mg TID）の推定曝露量（$C_{ss,av}$）を比較した結果からも，10 mg TID および 20 mg TID のいずれの用量においても，日本人小児 PAH 患者の $C_{ss,av}$ は外国人小児 PAH 患者の $C_{ss,av}$ の範囲内にあり，日本人および外国人小児における同一用法・用量のシルデナフィルの曝露量は類似していた（Figure 18）。

3.3.2. 曝露量と PVR の関係の比較

3.3.2.1. 実測値の比較

外国人成人および小児 PAH 患者（A1481140 試験および A1481131 試験），ならびに日本人成人および小児 PAH 患者（A1481252 試験および A1481298 試験）において検討された全用量（プラセボを含む）からの $C_{ss,av}$（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 19 に示す。その結果，PVR の実測値は日本人 PAH 患者（成人および小児）と外国人 PAH 患者（成人および小児）で重なり，日本人と外国人で曝露量と PVR の関係は類似していることが示された。

Figure 19. 外国人成人および小児 PAH 患者，ならびに日本人成人および小児 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

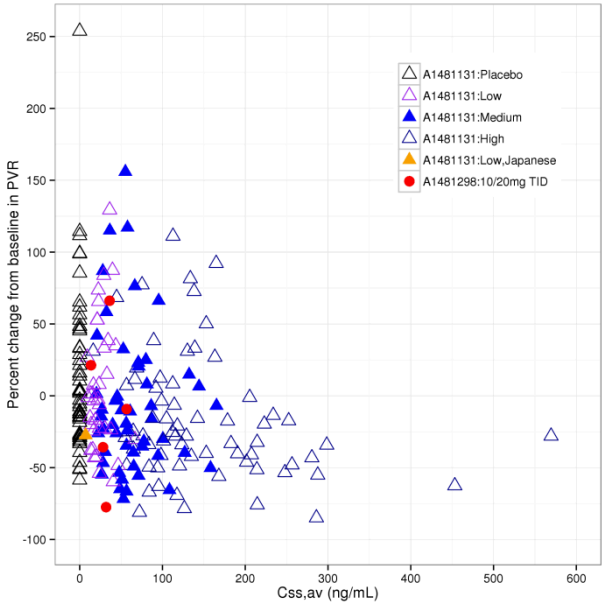


引用：ePharmacology Artifact ID No.12512986
A1481131 試験の 10 mg TID 投与群は日本人小児 PAH 患者 1 名を含む。

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 20 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）の結果は重なり，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。

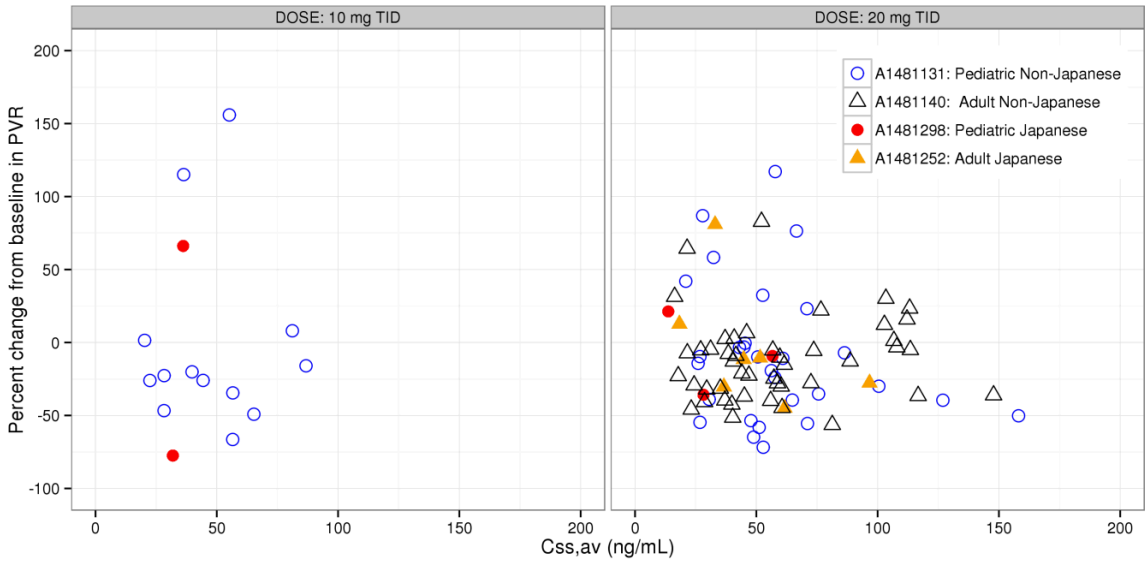
また，曝露量（推定 $C_{ss,av}$）と PVR のベースラインからの変化率（実測値）を用いた PK-PD の関係を投与量別に検討した結果，日本人および外国人小児 PAH 患者の個々のプロットは 10 mg TID および 20 mg TID のいずれの用量においても概ね重なり，検討可能な日本人小児データは 5 例と少ないものの，日本人および外国人小児の曝露量と PVR のベースラインからの変化率の関係には大きな違いはないと考える（Figure 21）。

Figure 20. 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：ePharmacology Artifact ID No.12512985
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 21. 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）



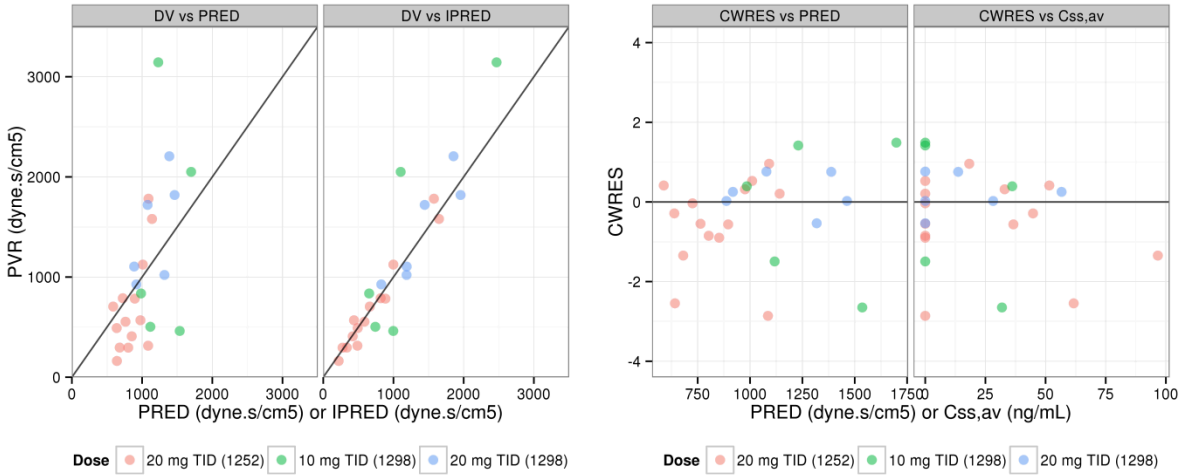
引用：ePharmacology Artifact ID No.12609173
$C_{ss,av}$：定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PAH：肺動脈性肺高血圧，PVR：肺血管抵抗
A1481131 試験からは，20 kg 以下の小児 PAH 患者に 10 mg 1 日 3 回投与と 20 kg 超の小児 PAH 患者に 20 mg 1 日 3 回投与したときのデータのみを，A1481140 試験からは 20 mg 1 日 3 回投与の成人 PAH 患者のデータを比較に使用した。

3.3.2.2. 実測値とモデルからの推定値の比較

日本人小児 PAH 患者（A1481298 試験）および日本人成人 PAH 患者（A1481252 試験）における肺血管抵抗（PVR）の実測値と，外国人 PAH 患者のポピュレーション PK-PD モデルからの予測値との比較および残差の検討をした診断プロットを Figure 22 に示す。PVR の実測値と予測値は直線（Y＝X）の周辺に位置し，その分布に明らかな偏りはみられなかった。残差はゼロの周辺に位置し外れ値は認められず，PVR 予測値もしくは $C_{ss,av}$ 推定値に対して，明らかな偏りは認められなかった。

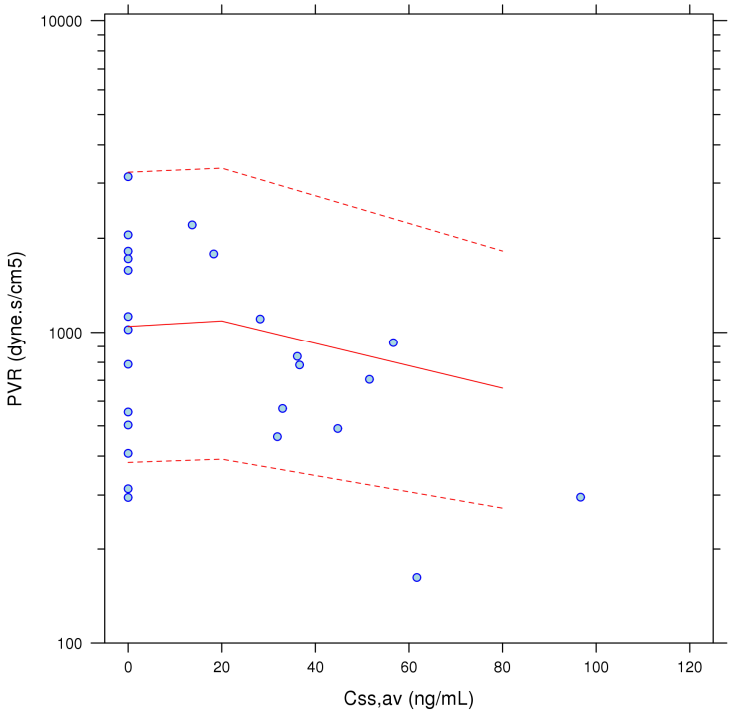
また，日本人小児および成人 PAH 患者における PVR の実測値とポピュレーション PK-PD モデルからの予測値を VPC を用いて比較した結果を Figure 23 に示す。その結果，PVR の実測値はほぼ 90%信頼区間内に分布し，モデルからの予測値と実測値はよく一致していることが示された。

Figure 22.　日本人小児および成人 PAH 患者（A1481298 試験および A1481252 試験）の肺血管抵抗（PVR）の実測値と，外国人 PAH 患者のポピュレーション PK-PD モデルからの予測値の比較および残差の検討



引用：ePharmacology Artifact ID No.12579439
$C_{ss,av}$：定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度（ポピュレーション PK モデルからの個別推定値），PVR：肺血管抵抗，DV：PVR 実測値，PRED：外国人 PAH 患者のポピュレーション PK-PD モデルからの母集団平均予測値，IPRED：外国人 PAH 患者のポピュレーション PK-PD モデルからの個別予測値，CWRES：条件付重みつき残差
左図の実線は，実測値と予測値が一致する直線（Y=X）を示す。

Figure 23.　日本人小児および成人 PAH 患者（A1481298 試験および A1481252 試験）の肺血管抵抗（PVR）実測値と外国人 PAH 患者のポピュレーション PK-PD モデルからの予測値との比較



引用：ePharmacology Artifact ID No.12571873
$C_{ss,av}$：定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度，PVR：肺血管抵抗
○：実測値，赤実線：モデルからの予測値の 50 パーセンタイル（1000 回のシミュレーションから得られた 50 パーセンタイル），赤点線：モデルからの予測値の 5 および 95 パーセンタイル（1000 回のシミュレーションから得られたそれぞれの値）

3.3.3. 日本人小児 PAH 患者における用法・用量（案）設定の根拠のまとめ

A1481298 試験において，体重 20 kg 超の小児にはシルデナフィル 20 mgTID，体重 8 kg 以上 20 kg 以下の小児にはシルデナフィル 10 mg TID を投与したときの日本人小児 PAH 患者の有効性と安全性が確認された。また，国内外の試験成績，およびそれに基づく上記の検討結果より，日本人小児 PAH 患者に対する推奨用法・用量は，EU における承認用量と同様に以下のように設定する予定である。

用法・用量（案）：
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。

4. 特別な試験

該当なし

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 6
略号および用語の定義一覧 7
1. 背景および概観 9
1.1. A1481131 試験 11
1.1.1. 試験デザイン 11
1.1.2. 有効性評価項目 12
1.1.2.1. 主要評価項目 12
1.1.2.2. 副次評価項目 13
1.1.2.3. その他の評価項目 13
1.1.3. 解析方法 13
1.1.3.1. 被験者数の設定 13
1.1.3.2. 解析対象集団 14
1.1.3.3. 有効性評価項目の解析 15
1.1.4. 事後解析 16
1.1.4.1. PVRI と心係数 16
1.1.4.2. 部分集団解析 17
1.2. A1481156 試験 17
1.2.1. 試験デザイン 17
1.2.2. 有効性評価項目 18
1.2.3. 解析方法 19
1.3. A1481298 試験 19
1.3.1. 試験デザイン 19
1.3.2. 有効性評価項目 20
1.3.2.1. 第 I 期 20
1.3.2.2. 第 II 期 20
1.3.3. その他の評価項目 20
1.3.4. 解析方法 21
1.3.4.1. 被験者数の設定 21
1.3.4.2. 解析対象集団 21
1.3.4.3. 有効性評価項目の解析 21

1.3.4.4. 第 I 期 21
1.3.4.5. 第 II 期 21
2. 個々の試験結果の要約 22
2.1. A1481131 試験（評価資料） 22
2.2. A1481156 試験（評価資料） 22
2.3. A1481298 試験（評価資料） 23
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 24
3.1. 試験対象集団 24
3.1.1. A1481131 試験 24
3.1.1.1. ベースラインの人口統計学的特性 26
3.1.2. A1481131 試験および A1481156 試験 26
3.1.2.1. ベースラインの人口統計学的特性 29
3.1.3. A1481298 試験 29
3.1.3.1. ベースラインの人口統計学的特性 30
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 32
3.2.1. ベースラインの疾患特性 33
3.2.1.1. A1481131 試験 33
3.2.1.2. A1481298 試験 34
3.2.2. 血行動態評価項目 35
3.2.2.1. A1481131 試験 35
3.2.2.2. A1481298 試験 40
3.2.2.3. A1481298 試験と A1481131 試験との比較 44
3.2.3. WHO 機能分類 48
3.2.3.1. A1481131 試験 48
3.2.3.2. A1481131 試験および A1481156 試験 49
3.2.3.3. A1481298 試験 50
3.2.3.4. A1481131 試験と A1481298 試験との比較 52
3.2.4. CPET 評価項目：Peak VO_2 53
3.2.4.1. A1481131 試験 53
3.2.4.2. A1481156 試験 54
3.2.4.3. A1481298 試験 55
3.2.5. まとめ 55

3.3. 部分集団における結果の比較 56
3.3.1. 年齢 56
3.3.2. 体重分類 58
3.3.3. PAH の臨床分類 60
3.3.4. ベースラインの WHO 機能分類 63
3.3.5. 発達状況 66
3.3.6. ダウン症候群の有無 67
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 68
4.1. EU での用法・用量の設定根拠 68
4.1.1. A1481131 試験の有効性の結果 68
4.1.2. ポピュレーション PK および PK-PD モデルを用いた小児 PAH 患者の推奨用法・用量の検討 69
4.1.3. 臨床薬理データに基づく海外での小児 PAH 患者の推奨用法・用量 70
4.1.4. EU での承認用法・用量 71
4.1.5. 欧米のガイドラインおよび教科書における用法・用量 71
4.2. 日本での用法・用量の設定根拠 72
4.2.1. 国内第 3 相試験（A1481298 試験） 72
4.2.1.1. 用法・用量の設定根拠 72
4.2.1.2. 有効性の結果 73
4.2.2. 国内外の臨床試験成績の比較 73
4.2.2.1. PK の比較 73
4.2.2.2. 曝露量と PVR の関係の比較 73
4.2.2.3. 有効性の比較 74
4.3. 用法・用量設定の根拠のまとめ 76
5. 効果の持続，耐薬性 77
6. 付録 77
7. 文献 77

LIST OF TABLES

Table 1. 小児 PAH 患者に対する有効性を評価した臨床試験一覧 10
Table 2. 各用量群のシルデナフィル投与量（A1481131 試験） 12
Table 3. 解析対象集団（A1481131 試験） 14

Table 4. 被験者の内訳（A1481131 試験）.....25
Table 5. 各用量群の被験者数および投与量，体重別（A1481131 試験，ITT 集団）.....25
Table 6. 人口統計学的特性，全被験者（A1481131 試験）.....26
Table 7. 各用量群の被験者数（A1481131 試験および A1481156 試験）.....27
Table 8. 被験者の内訳（A1481131 試験および A1481156 試験）.....28
Table 9. 人口統計学的特性（A1481156 試験）.....29
Table 10. 被験者の内訳（A1481298 試験）.....30
Table 11. 人口統計学的特性（A1481298 試験，第 I 期）.....31
Table 12. 人口統計学的特性（A1481298 試験，第 II 期）.....32
Table 13. 肺動脈性肺高血圧症の重症度／予後評価 [6].....33
Table 14. ベースラインの疾患特性（A1481131 試験，ITT 集団）.....33
Table 15. ベースラインの疾患特性（A1481298 試験，第 I 期）.....35
Table 16. 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）.....36
Table 17. 16 週時の PVRI のプラセボ群との比較（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）.....36
Table 18. 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）.....38
Table 19. 心係数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）.....39
Table 20. 血行動態パラメータのベースラインから 16 週時までの平均変化におけるプラセボ群との比較（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）.....40
Table 21. PVRI および mPAP のベースラインから 16 週時／中止時までの変化量（A1481298 試験，第 I 期）.....41
Table 22. 副次評価項目のベースラインから 16 週時／中止時までの変化量（A1481298 試験）.....42
Table 23. 被験者背景：A1481298 試験および A1481131 試験.....44
Table 24. 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.....45
Table 25. 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.....46
Table 26. PVRI のベースラインからの変化率に基づく改善，不変，悪化例の割合：A1481298 試験と A1481131 試験の比較.....47
Table 27. 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.....48
Table 28. ベースラインの WHO 機能分類の分布（A1481131 試験）.....49

Table 29. WHO 機能分類のベースラインから 16 週時までの変化（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）.....49
Table 30. WHO 機能分類のシルデナフィル投与開始からの変化（A1481156 試験，ITT 集団）.....49
Table 31. 各来院時に対するベースラインの WHO 機能分類（A1481298 試験，第 I 期）.....51
Table 32. WHO 機能分類の推移（A1481298 試験，第 II 期）.....52
Table 33. 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.....53
Table 34. 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）.....54
Table 35. peak VO_2 のシルデナフィル投与開始から 1 年時点までの変化（投与群別, A1481156 試験，ITT 集団）.....55
Table 36. PVRI，mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）（年齢別，A1481131 試験および A1481298 試験）.....56
Table 37. 16 週時の PVRI，mPAP のプラセボ群との比較（年齢別，A1481131 試験）.....57
Table 38. 16 週時の PVRI，mPAP の A1481131 試験と A1481298 試験の比較（年齢別）.....57
Table 39. PVRI，mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）（体重別，A1481131 試験および A1481298 試験）.....58
Table 40. 16 週時の PVRI，mPAP のプラセボ群との比較（体重別，A1481131 試験）.....58
Table 41. 16 週時の PVRI，mPAP の A1481131 試験と A1481298 試験の比較（体重別）.....59
Table 42. PVRI，mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）（PAH の臨床分類別, A1481131 試験および A1481298 試験）.....60
Table 43. 16 週時の PVRI，mPAP のプラセボ群との比較（PAH の臨床分類別，A1481131 試験）.....60
Table 44. 16 週時の PVRI，mPAP の A1481131 試験と A1481298 試験の比較（PAH の臨床分類別）.....62
Table 45. PVRI，mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）（ベースラインの WHO 機能分類別，A1481131 試験および A1481298 試験）.....63
Table 46. 16 週時の PVRI，mPAP のプラセボ群との比較（ベースラインの WHO 機能分類別，A1481131 試験）.....63
Table 47. 16 週時の PVRI, mPAP の A1481131 試験と A1481298 試験の比較（ベースラインの WHO 機能分類別）.....65
Table 48. 16 週時の PVRI，mPAP のプラセボ群との比較（CPET 実施可能集団と不能集団の比較，A1481131 試験）.....66
Table 49. CPET 実施不能の理由（A1481131 試験）.....67

Table 50. PVRI，mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）（ダウン症候群／非ダウン症候群別，A1481131 試験） 67

Table 51. 16 週時の PVRI，mPAP のプラセボ群との比較（ダウン症候群／非ダウン症候群別，A1481131 試験） 68

Table 52. 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 74

LIST OF FIGURES

Figure 1. 16 週時の PVRI のプラセボ群との比較（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF） 37

Figure 2. mPAP のベースラインから 16 週時までの変化量のプラセボ群との差，平均値および 95%信頼区間（A1481131 試験，ITT 集団） 38

Figure 3. 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 45

Figure 4. 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 46

Figure 5. 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 48

Figure 6. Peak VO_2 のベースラインから 16 週時までの変化率（%），平均値および 95%信頼区間（A1481131 試験，ITT 集団） 53

略号および用語の定義一覧

略号	省略しない用語	
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
bpm	Beats per mimute	－
CHQ-PF28	Child Health Questionnaire - Parent Form 28	保護者用28項目質問票
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
C_{trough}	Predose plasma concentration	血漿中薬物のトラフ濃度（投与前値）
CPET	Cardiopulmonary exercise test	心肺運動負荷試験
$C_{ss,av}$	Average plasma concentration at steady state	定常状態時の平均血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロムP450
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
EC_{90}	Concentration to obtain 90% of maximum response	最大効果の90%を示すときの血漿中濃度
EU	European Union	欧州連合
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ID	Identification	識別番号
ITT	Intent-to-treat	－
LOCF	Last observation carried forward	－
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
MWD	Minute walk distance	分間歩行距離
NT pro-BNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide	－
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAP	Pulmonary arterial pressure	肺動脈圧
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure	肺動脈楔入圧
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PP	Per protocol	－
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
RA	Right atrium	右心房
RAP	Right atrial pressure	右心房圧
RER	Respiratory exchange ratio	呼吸交換率
SaO_2	Arterial oxygen saturation	動脈血酸素飽和度
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SVO_2	Mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
SVR	Systemic vascular resistance	全身血管抵抗
SVRI	Systemic vascular resistance index	全身血管抵抗係数
TID	tie in die	1日3回
TTCW	Time to clinical worsening	臨床的悪化までの時間

略号	省略しない用語	
VO_2	Volume of oxygen consumed	酸素消費量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 背景および概観

シルデナフィルクエン酸塩（以下，本薬）は，1998 年に米国および欧州連合（EU），1999 年 1 月に日本で勃起不全の経口治療薬としてバイアグラ®の商品名で承認されている。また，肺動脈性肺高血圧症（PAH）を有する成人患者に対して，2005 年 6 月に米国，2005 年 10 月に EU，2008 年 1 月に日本でレバチオ®の商品名で承認され，小児については，2011 年に EU で承認されている。現在までにシルデナフィルクエン酸塩は，PAH を適応症として世界 60 ヵ国でその使用が承認されており，49 ヵ国で市販されている。また，小児 PAH に対しては EU 諸国を含む 35 ヵ国で承認されている。

以下に示す根拠により，本薬が内因性および外因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられることから，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）の臨床試験成績は，本邦での承認申請に利用できると判断した。したがって，今回，国内での小児 PAH 患者に対する製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり，A1481131 試験，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）の成績に基づき本薬の小児 PAH 患者に対する有効性を評価した（Table 1）。

- PAH の病態，診断基準，臨床分類，発症頻度，治療は，成人のみならず小児 PAH 患者においても国内外で違いがないと考えられること。また，PAH 治療薬として承認・販売されている薬剤の種類およびその用法・用量についても国内外で大きな違いがないこと。

- シルデナフィルの肝代謝には主にシトクロム P450 3A4（CYP3A4）が関与することが in vitro 試験で確認されており，CYP3A4 は活性に大きな個体間変動はある一方，民族間の差は少ないことが報告されていることから，シルデナフィルの肝代謝に対する民族的要因の影響は小さいと考えられること。

- 健康成人において，種々の第 1 相試験の結果より，日本人および外国人健康被験者におけるシルデナフィルの薬物動態（PK）に大きな違いはないことが示されていること（レバチオ錠製造販売承認申請資料参照）。

- 日本人成人 PAH 患者を対象に実施した国内第 3 相試験（A1481252 試験）から得られた日本人 PAH 患者の PK の結果を，外国第 3 相試験（A1481140 試験）における外国人成人 PAH 患者の結果と比較したところ，シルデナフィルの PK の個体間変動は比較的大きく，血漿中濃度および PK パラメータの分布の大部分が日本人と外国人で重なっていることから，日本人および外国人成人 PAH 患者の PK に大きな違いはないと考えられたこと。

- 小児および成人外国人 PAH 患者（A1481131 試験および A1481140 試験）のデータを用いて構築したポピュレーション PK モデルからの小児 PAH 患者の定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）推定値を比較した結果，A1481298 試験の $C_{ss,av}$ は A1481131 試験の中用量群の小児 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 PAH 患者における曝露量に大きな違いは認められなかったこと。

- 日本人と外国人小児の曝露量（$C_{ss,av}$）と肺血管抵抗（PVR）のベースラインからの変化率の関係を比較した結果，日本人および外国人小児 PAH 患者（中用量）の個々のプロットは重なっており，日本人と外国人小児の PK-薬力学（PD）の関係に大きな違いは認められなかったこと。

- 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肺血管抵抗係数（PVRI）を比較したところ，A1481298 試験の評価症例数は 5 例と少ないものの，16 週時（last observation carried forward：LOCF）の PVRI のベースラインに対する比，ベースラインからの変化量および 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」と定義した事後解析において，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，平均で A1481298 試験全体の結果が改善しており，A1481131 試験の中用量群と同程度の改善傾向を示したこと。

- 国内第 3 相試験（A1481298 試験）と国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）の平均肺動脈圧（mPAP）のベースラインから 16 週時（LOCF）までの変化量について比較した結果，A1481298 試験の結果は A1481131 試験のプラセボ群および低用量群の平均値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。なお，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（2.3 項参照）があることから，これらの比較の結果から，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の本薬を投与したときに相当する改善が期待できると考えたこと。

Table 1.　小児 PAH 患者に対する有効性を評価した臨床試験一覧

試験番号	試験（目的）	対象患者（症例数）	試験実施国
A1481131	第 3 相試験：16 週間 （有効性，安全性，忍容性および薬物動態）	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：先行試験開始時から約 4.7 年（中央値） （安全性および忍容性）	小児 PAH 患者 （日本人 1 例を含む 220 例）	国際共同
A1481298	国内第 3 相試験：16 週間＋承認まで （有効性，安全性および薬物動態）	小児 PAH 患者（6 例）	日本

PAH = 肺動脈性肺高血圧症

1.1. A1481131 試験

1.1.1. 試験デザイン

A1481131 試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量設定国際共同試験である。年齢 1～17 歳，体重 8 kg 以上で，原発性 PAH[a,1]，先天性心疾患に伴う PAH（先天性体肺循環短絡，D 型大血管転位に伴う PAH または他の先天性心疾患でスクリーニングの 6 ヵ月以上前に外科的修復を受けた患者における PAH）または結合組織病に伴う PAH[b]患者が組み入れられた。

主要目的は，1～17 歳の小児 PAH 患者を対象に，シルデナフィルを 16 週間，経口投与したときの有効性を評価することであった。主要有効性評価項目は自転車エルゴメトリーによる心肺運動負荷試験（CPET）で測定した運動耐容能［peak 酸素消費量（VO_2）］とし，発達上 CPET が実施可能な被験者を評価対象とした。副次有効性評価項目［PVRI と mPAP を含む血行動態パラメータおよび世界保健機関（WHO）機能分類］ならびに安全性の評価は，治験薬の投与を受けたすべての被験者を対象とした。副次目的は，シルデナフィルを 16 週間，経口投与したときの安全性，忍容性，および薬物動態を評価することであった。

試験期間の構成は，投与開始前 3 週間以内のスクリーニング，ベースライン来院，二重盲検下での 16 週間投与とした。試験を中止した被験者については，安全性に問題がない限り，16 週時／投与終了時評価を実施した。試験を中止した被験者および試験を完了したが長期継続試験（A1481156 試験）に移行しない被験者については，試験終了後 1 年ごとに生存状況を評価した（CTD 2.7.4 項）。

被験者は 3 つのシルデナフィル群［低，中，高用量を 1 日 3 回（TID）投与］またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。割り付けは CPET 実施能と体重で層別した。投与群への割り付けは，Table 2 および以下の割り付け比に従った。

- 低体重（8～20 kg）の被験者は，中用量群，高用量群，プラセボ群に 1:2:1 の比で無作為に割り付けた。
- 中体重（20 kg 超～45 kg）と高体重（45 kg 超）の被験者は，いずれも低用量群，中用量群，高用量群，プラセボ群に 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。

体重別の各用量群の投与量を Table 2 に示した。各用量群の用量は，非結合型シルデナフィル濃度に換算して in vitro 試験でホスホジエステラーゼ 5 の活性を約 53%, 77%, 90% 阻害した濃度（シルデナフィルの血漿中濃度として低，中，高用量群でそれぞれ 47, 140,

---

[a] A1481131 試験計画時には，1998 年の“肺高血圧症（PH）（エビアン）分類”に基づき「原発性 PAH」を用いた。現在では，2013 年の第 5 回世界シンポジウム（フランス ニース）で採用された最新の分類で「特発性 PAH」である。

[b] 実際には登録されなかった。

373 ng/mL）に定常状態で達するよう，被験者の体重に基づいて設定した（CTD 2.7.2.1 項）。

Table 2. 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	NA[a]	10[a]	20
>20～45	10	20	40
>45	10	40	80

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T2
TID = 1 日 3 回，NA = 該当せず
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。

シルデナフィルの各用量またはプラセボを 16 週間，1 日 3 回，6 時間以上の間隔で投与した。シルデナフィル群の全員に，最初の 1 週間，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与し，その後，それぞれの用量に増量した。

被験者が治験薬に忍容性がなかった場合，投与の 1 週間後以降 1 回のみ，割り付けられた用量を 50%減量できた。減量後も忍容性を示さなかった場合は試験を中止した。

1.1.2. 有効性評価項目

心肺運動負荷試験（CPET）

発達上 CPET が実施可能な被験者は，自転車エルゴメトリーによる CPET で peak VO_2 を測定した。

CPET の測定方法に施設間で差が出ないよう標準化した。自転車エルゴメトリーの手順書に，被験者の限界まで負荷を漸増させるよう規定した。収集したデータを盲検下で中央施設で評価した。中央施設が不適切と判断した（評価不能など）場合，被験者には再検査を依頼した。治験責任医師は，被験者が 1 回目の検査後，再検査までに十分に回復していることを確認した。同日に同じ被験者に実施する検査回数は 2 回までとした。

測定量は，peak VO_2，peak VO_2 到達時間，総換気量，呼吸交換率（RER，O_2 消費量に対する CO_2 産生量の比：VCO_2/VO_2），呼気終末 O_2 および CO_2，予想 peak VO_2 値に対する比率，および無酸素性作業閾値とした。

1.1.2.1. 主要評価項目

主要評価項目は，発達上 CPET が実施可能な被験者（CPET 実施可能集団）での peak VO_2 のベースラインから 16 週時までの変化率（%）とした。peak VO_2 は自転車エルゴメトリーを用いた CPET で測定し，体重で標準化した。

1.1.2.2. 副次評価項目

- 被験者全体のベースラインから 16 週時までの PVRI および mPAP の変化量
- CPET 実施可能集団のベースラインから 16 週時までの peak VO_2 到達時間の変化率（%）
- 被験者全体の以下の項目のベースラインから 16 週時までの変化量
  - WHO 機能分類
  - 心係数
  - 「小児の健康に関する質問票:保護者用 28 項目質問票（Child Health Questionnaire - Parent Form 28：CHQ-PF28）」スコア（身体的・心理社会的尺度）（母国語による質問票が利用できる 5 歳以上の被験者を対象に評価）
  - 肺血管抵抗（PVR）
  - 右心房圧（RAP）
- CPET 実施可能集団のベースラインから 16 週時までの呼吸交換率（RER）の変化率

1.1.2.3. その他の評価項目

本試験のその他の有効性評価項目は，CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Section 5.4.4 に示した。

1.1.3. 解析方法

本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 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 A10.1 統計解析計画書に記述した。

1.1.3.1. 被験者数の設定

本試験計画時には，過去に小児 PAH 患者を対象とした試験は実施されておらず，被験者数設定の参考となる情報は限られた文献のみであったため，文献と小児 PAH 専門家の意見に基づき被験者数を設定した。プラセボ群の被験者は peak VO_2 がベースラインから 5%悪化し，高用量群の被験者は 15%改善すると仮定し，20%の治療効果を仮定した。ばらつきについても専門家の意見を反映し，27%と仮定した。この 20%の差を検出力 90%で検出するために必要な被験者数は，各群 51 例と推定された。この計算では，Hochberg の調整法による多重比較を用い，有意水準を片側 0.025 とした。無作為化後の脱落率を約 10%と仮定すると，発達上 CPET が実施可能な被験者は計 224 例の無作為化例が必要となった。さらに被験者の 30%が低年齢のために CPET が実施不能で，8 例が年齢以外の発達上の理由で CPET が実施不能と仮定すると，試験に必要な総被験者数は約 332 例と推定された。

その後，治験実施計画書第 4 回改訂において，以下の変更に基づいて被験者数を再計算した。

- 主解析ではシルデナフィル併合群とプラセボ群を比較する。
- シルデナフィル併合群の被験者は，運動耐容能（peak VO_2 のベースラインからの変化量により測定）が 10%改善すると仮定する。

その結果，15%の治療効果の差を検出力 90%で検出するには各群 46 例（計 184 例）が必要と推定された。無作為化後の脱落率を約 10%とすると，発達上 CPET が実施可能な被験者として計 204 例の無作為化例が必要となった。

しかし，peak VO_2 のベースライン値とベースライン後の値が得られた CPET 実施可能例 54 例のデータを用いて，盲検下で被験者数を再評価[2]したところ，標準偏差（SD，17.4%）は当初の仮定（27.0%）より大幅に小さかったため，発達上 CPET 実施可能例の数を 184 例から 80 例に減らすことを米国食品医薬品局（FDA）に提案し，2007 年 3 月に合意した。ただし変更後の被験者数の 90%のデータが得られた時点でばらつきを再評価することが条件とされ，最終的に治験実施計画書で規定した検出力を得るために評価可能例は 104 例となった。

再評価の方法の詳細については，CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 5.10.1 項に示した。

1.1.3.2. 解析対象集団

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）を有効性評価の主要対象集団とした。評価項目によっては一部の被験者のみを対象に評価したため，評価項目によって解析対象集団が異なる（Table 3）。

Table 3. 解析対象集団（A1481131 試験）

パラメータ	解析対象集団
主要評価項目（peak VO_2）とすべての CPET パラメータ	発達上 CPET が実施可能な全被験者。なお，A1481131 試験期間中に CPET を実施した被験者を発達上 CPET が実施可能な被験者とした。
すべての血行動態パラメータ，WHO 機能分類，被験者（親）/医師による全般評価，基礎治療の変更，臨床的悪化	A1481131 試験で治験薬の投与を受けた全被験者
CHQ-PF28	5 歳以上で，すべての来院時に母国語で CHQ-PF28 の評価を受けた全被験者

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T5
CHQ-PF28 = Child Health Questionnaire-Parent Form 28，CPET = 心肺運動負荷試験，VO_2 = 酸素摂取量，
WHO = 世界保健機関

Per protocol（PP）集団は Table 3 で定義した CPET による peak VO_2 評価のための ITT 集団の条件を満たし，かつ，下記の条件を満たす被験者とした。

- CRF に記録された投与記録に基づき，試験期間中の治験薬投与に関する規定の 100% ± 20%の範囲で服薬していた被験者
- 有効性評価に影響を与える可能性のある組み入れ基準もしくは除外基準の違反がない被験者
- 併用薬の使用について治験実施計画書違反のない被験者
- 16 週時の peak VO_2 の測定が 84 日~126 日の範囲内の被験者
- ベースラインの peak VO_2 の測定が-4 日～1 日の範囲内の被験者
- 割り付け表に従い正しい治験薬を服薬した被験者

PP 集団から除外したすべての症例は盲検解除前に個別に評価・特定した。盲検下レビュー中に想定外の理由で PP 集団に含めることが不適切であると判断された場合も，その被験者は除外した。PP 集団からの除外理由はすべて記録を残した。

1.1.3.3. 有効性評価項目の解析

主要評価項目として発達上 CPET が実施可能な被験者を対象に，peak VO_2 のベースラインから 16 週時までの変化率（%）を評価した。ITT 集団では，スクリーニングとベースラインの平均値をベースライン値とした。

主要評価項目は共分散分析により解析し，3 つのシルデナフィル群（低，中，高用量群）の平均効果をプラセボ群と比較した（対比係数 1/3，1/3，1/3，-1）。また，各用量群とプラセボ群を個別に比較した。共分散分析モデルには，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（原発性 PAH，続発性 PAH），および体重分類（8 kg 以上 45 kg 以下，45 kg 超）を含めた。1 施設当たりの被験者数が少ないことが予想されたため，施設は共変量に含めなかった。統計的仮説検定は有意水準 5%の両側検定を実施した。

上記の解析は，16 週時もしくは投与終了時（LOCF）の測定が行われた ITT 集団を対象に解析した。

欠測値の影響を評価するため，ランダムな欠測を仮定した場合，および「情報のある欠測」か否かを盲検解除前に評価した場合の 2 つの感度分析を実施した。いずれの解析でも欠測値の補完に多重代入法を用いたが，後者の解析では，潜在的に情報のある欠測と判断された欠測値は各用量群の最悪値を補完した（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書付録 A10.1 統計解析計画書 Section 3.1.6）。

さらに有効性を裏付けるために，血行動態評価項目として mPAP と PVRI のベースラインからの変化量を共分散分析により解析し，個々のシルデナフィル群（低，中，高用量群）ならびにシルデナフィル併合群とプラセボ群を比較した。共分散分析モデルには，因子として用量群，共変量として臨床分類，体重分類および CPET 実施能を含めた。これらの解析の対象集団は，16 週時もしくは投与終了時（LOCF）に測定が行われた ITT 集団

とした。また，16 週時の欠測値を補完した感度分析を主要評価項目と同様の方法で実施した。

WHO 機能分類について，ベースラインから 4 週，8 週，16 週時までに，1，2，3 度の改善，変化なし，または 1，2，3 度の悪化を示した被験者数の要約表を作成した。

上記以外の副次評価項目は共分散分析を用いて解析した。解析対象集団は ITT 集団とし，欠測値の補完法として適切な場合は LOCF 法を用いた。

これらの解析では，複数の評価項目および複数の用量群の比較について多重性の調整は行わなかった。

1.1.4. 事後解析

1.1.4.1. PVRI と心係数

本試験では，心拍出量，PVRI，心係数を熱希釈法または Fick 法から算出した。Fick 法における酸素消費量は実測値または推定値のいずれかを使用した。酸素消費量の推定値は LaFarge and Miettinen[3]式を使用することとしていたが，必ずしもこの推定式が使用されなかった。そのため，Fick 法を用いていた場合，推定法を統一するために LaFarge and Miettinen 式を用いて酸素消費量の推定値を算出，さらに PVRI と心係数を算出し，本項に示したすべての事後解析で「標準化されたデータ」として使用した。

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。そのため，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。また，16 週時の欠測値を補完した感度分析を主要評価項目と同様の方法で実施した。

また，上述の標準化された PVRI の変化率に対して，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，該当症例数とその割合を算出した。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，小児は最大酸素摂取量（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。

1.1.4.2. 部分集団解析

本試験では，主要評価項目は発達上 CPET が実施可能な被験者のみが測定可能であるため，それらの被験者が主要解析の対象集団となる。被験者が発達上 CPET を実施できない理由は様々であるが，主な理由は年齢・身体的発達状況（例えば，7 歳未満では実施可能例なし），ダウン症候群（21 番染色体トリソミー）などの医学的状態である（Table 49）。

CPET を実施できない理由を有する集団とそうでない集団で有効性を評価するため，以下の部分集団を対象に血行動態パラメータの PVRI，mPAP，心係数についての部分集団解析を行った。

- 年齢別の部分集団：7 歳未満，7 歳以上
- 体重別の部分集団：体重 8～20 kg，20 kg 超～45 kg，45 kg 超
- PAH の臨床分類別の部分集団：原発性 PAH，外科的修復による続発性 PAH，先天性短絡性疾患による続発性 PAH
- ベースラインの WHO 機能分類別の部分集団（I 度，II 度，III 度／IV 度）
- 発達状況別の部分集団：発達上 CPET 実施能：不可能，可能
- ダウン症候群（21 番染色体トリソミー）：あり，なし

1.2. A1481156 試験

本試験は A1481131 試験の長期継続試験であり，特に記載がない場合，評価時点は A1481131 試験のベースラインを起点とした。

1.2.1. 試験デザイン

本試験は，A1481131 試験を完了した被験者を対象とした多施設共同，長期継続試験である。

本試験の主要目的は，小児 PAH 患者にシルデナフィル経口剤を長期投与したときの安全性と忍容性を評価すること，副次目的は，同じ被験者集団でシルデナフィル経口剤の 1 年以上の長期有効性を評価することであった。

A1481131 試験の盲検解除（2008 年 8 月 2 日）までは被験者に盲検下でシルデナフィルを投与し，A1481131 試験の最後の被験者が完了した後，盲検性を解除した。本試験への参加に同意した被験者は，A1481131 試験でのシルデナフィルの用量から投与を開始した。A1481131 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は，本試験開始前に体重で層別し（8～20 kg，20 kg 超～45 kg，45 kg 超），以下の方針で用量の異なる 3 つのシルデナフィル群のいずれかに無作為に割り付けた。

- 低体重（8 kg 以上～20 kg）の被験者は，中用量群と高用量群のいずれかに 1:2 の割合で割り付けた。

- 中体重（20 kg 超～45 kg）と高体重（45 kg 超）の被験者は，低用量群，中用量群，高用量群のいずれかに 1:1:1 の割合で割り付けた。

A1481131 試験と同様，プラセボ群から本試験で中用量群または高用量群に割り付けられた被験者には，低用量（10 mg TID）を 1 週間投与した後，規定の用量に増量した。被験者の体重が長期投与の間に変化し，異なる体重分類に移行した場合は，用量を調整した。効果不十分または疾患進行のため治験薬を増量した方がよいと判断した場合，本試験の 36 週（A1481131 試験で実薬群だった被験者については 52 週）以降，用量調整を可能とした。

本試験実施中の 2011 年 7 月に開催されたデータモニタリング委員会（DMC）において，A1481131 試験および A1481156 試験の生存に関するデータの解析結果に基づき，DMC は，高用量のシルデナフィルは低用量と比較して生存に関して有害な影響が認められると結論付けた。また，DMC は用量の増加と死亡の間に用量－反応関係の可能性があるとの懸念を示し，40 mg TID，80 mg TID の投与および体重 20 kg 以下の被験者に対する 20 mg TID の投与の即時中止を勧告した。

DMC の勧告を受け，DMC の議長と検討した結果，治験依頼者は 2011 年 8 月 4 日に A1481156 試験の実施施設に DMC の勧告を通知し，次に予定されている被験者の来院までに速やかに下記の用量変更を実施するよう求めた。

- 体重に関わらず「高用量」が投与されている被験者については，死亡と「高用量」に関連があるため，速やかに減量すること。
- 治験責任医師は，体重 45 kg 未満の被験者にシルデナフィル「中用量」を処方する場合は注意する必要があり，各被験者の反応を個別に評価し，リスク・ベネフィットに基づいて判断しなければならない。
- 体重分類にもとづく用量を以下に要約した。
  - 体重 20 kg 以下の被験者：(1) 可能であれば代替療法を検討するか，(2) 10 mg TID 以下の用量でシルデナフィルを投与する。
  - 体重 20 kg 超～45 kg の被験者：シルデナフィルの用量を「低用量」（10 mg TID）とし，20 mg TID を超えてはならない。
  - 体重 45 kg を超える被験者：シルデナフィルの最高用量を 20 mg TID とする。

1.2.2. 有効性評価項目

A1481131 試験のベースラインから 52 週時（1 年，A1481156 試験開始から 36 週）に，発達上 CPET が実施可能な被験者を対象に CPET を実施した。

以下の評価項目の 1 年時点での有効性を評価した。

- A1481131 試験のベースラインから 1 年時点までの変化率（%）

- CPET を用いた peak VO_2（体重で標準化）

- A1481131 試験のベースラインから 1，2，3，4 年時点までの変化
  - WHO 機能分類

1.2.3. 解析方法

有効性データは主に記述的に要約した。A1481131 試験開始から 1 年時点の CPET パラメータ（1.2.2 項）について探索的解析を実施し，群間差の点推定値と 95%信頼区間を算出した。

有効性データは A1481131 試験での用量群と以下の群に従って要約した。

- A1481156 試験の用量群（低，中，高用量群）および 2 試験を 1 つの試験とみなした“A1481131 試験/A1481156 試験”の用量群

WHO 機能分類（長期有効性の指標）については 3 ヵ月ごとにデータは収集したが，要約は 1 年ごとに行った。以下の要約を作成した。

- A1481131 試験のベースラインから 1，2，3，4 年時点までに，1，2，3 度の改善，変化なし，または 1, 2, 3 度の悪化を示した被験者数を A1481131 試験の用量群, A1481156 試験の用量群および A1481131 試験/A1481156 試験の用量群ごとに算出した。

1.3. A1481298 試験

1.3.1. 試験デザイン

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 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，安全性および薬物動態を評価した。また, シルデナフィルの継続投与を希望する場合には, 16 週間を超える投与も可能とし，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た。基準を満たした被験者は治療期に組み入れられ，0 週の来院時の体重に基づいて体重 20 kg を超える被験者には 1 回 20 mg を 1 日 3 回（1 日用量 60 mg），体重 20 kg 以下の被験者には 1 回 10 mg を 1 日 3 回（1 日用量 30 mg）のいずれか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，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，1 回 20 mg 1 日 3 回投与から 1 回 10 mg 1 日 3 回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。

1.3.2. 有効性評価項目

1.3.2.1. 第 I 期

各項目の 16 週時のベースラインからの変化

- 肺血管抵抗係数（PVRI）
- 平均肺動脈圧（mPAP）
- WHO 機能分類（4 週時，8 週時も含む）
- Brain natriuretic peptide（BNP）および N-terminal pro BNP（NT pro-BNP）

1.3.2.2. 第 II 期

各項目のベースラインからの変化

- WHO 機能分類
- BNP および NT pro-BNP

1.3.3. その他の評価項目

各項目の 16 週時のベースラインからの変化

- 肺動脈圧（PAP）（収縮期および拡張期）
- 全身血圧（平均，収縮期および拡張期）
- 心拍数
- 肺血管抵抗（PVR）
- 平均右心房圧
- 肺動脈楔入圧（PCWP）
- 心拍出量
- 心係数
- 全身血管抵抗（SVR）
- 全身血管抵抗係数（SVRI）
- 混合静脈血酸素飽和度（SVO_2）
- 動脈血酸素飽和度（SaO_2）

1.3.4. 解析方法

1.3.4.1. 被験者数の設定

目標症例数を以下のとおり設定した。

- 第 I 期組み入れ時に体重 20 kg 超の小児 PAH 患者：2 例以上
- 第 I 期組み入れ時に体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者：3 例以上

目標症例数は個々の被験者の有効性および安全性を注意深く評価する目的で，試験の実施可能性の観点から設定された。したがって，統計的な検定や推定は考慮されていない。

1.3.4.2. 解析対象集団

有効性解析対象集団は，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者から構成された。

1.3.4.3. 有効性評価項目の解析

1.3.4.4. 第 I 期

1.3.2.1 項の評価項目のうち，WHO 機能分類を除いた有効性の評価項目について，ベースライン値，16 週時の実測値およびベースラインからの変化量を要約統計量（症例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値）を用いて要約し，各被験者の一覧表を作成した。一覧表には体重と投与量の情報を含めた。

PVRI のベースライン値と 16 週時の実測値については，幾何平均値と幾何標準偏差も算出した。さらに，対数変換した PVRI に対して，16 週時の実測値とベースライン値の差の平均値とその 95%信頼区間を算出し，その平均値を逆対数変換し，幾何平均値の比とその 95%信頼区間を算出した。

また，事後解析として PVRI の変化率に対して，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，該当症例数とその割合を算出した。

WHO 機能分類については，ベースラインと 4，8，16 週時の実測値およびベースラインからの変化量を要約統計量を用いて要約し，各被験者の一覧表を作成した。一覧表には体重と投与量の情報を含めた。各評価時点の評価分類のクロス表も作成した。

1.3.4.5. 第 II 期

第 I 期のベースライン値を第 II 期の解析で用いた。

BNP，NT pro-BNP および WHO 機能分類について，ベースライン値，16 週時の実測値およびベースラインからの変化量を要約統計量を用いて要約し，各被験者の一覧表を作成した。一覧表には体重と投与量の情報を含めた。

1.3.4.5.1. その他の評価項目

1.3.3 項に記載したその他の有効性の評価項目について，ベースライン値，16 週時の実測値およびベースラインからの変化量を要約統計量を用いて要約し，各被験者の一覧表を作成した。一覧表には体重と投与量の情報を含めた。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. A1481131 試験（評価資料）

A1481131 試験では，スクリーニングを受けた 324 例のうち，235 例が無作為に低用量群，中用量群，高用量群またはプラセボ群のいずれかに割り付けられ，234 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。そのうち，115 例が発達上 CPET を実施可能であった。

peak VO_2 に対する主解析では，シルデナフィル併合群はプラセボ群と比較してベースラインからの平均変化率で 7.71%［95%信頼区間（CI）：-0.19，15.60］の改善を示したが，統計的有意差は示されなかった（p =0.056）。低用量群のベースラインからの平均変化率はプラセボと大きな違いはなかったが，中用量群と高用量群はともにプラセボ群と比較して大きな上昇を示した（それぞれ 11.33%および 7.98%）。

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するものであり，用量に依存した減少（改善）を示した。低用量群はプラセボ群と類似した結果であった［プラセボと比較した平均変化量は PVRI（標準化データ）が-0.3 Wood units•m^2，mPAP が 1.6 mmHg］が，シルデナフィル中用量群と高用量群はいずれも，プラセボを上回る改善が認められた［プラセボと比較した平均変化量は PVRI（標準化データ）がそれぞれ-4.1 Wood units•m^2 および-6.2 Wood units•m^2，mPAP がそれぞれ-3.5 mmHg および-7.3 mmHg］。

2.2. A1481156 試験（評価資料）

A1481131 試験を完了した 228 例のうち 220 例が継続試験である A1481156 試験に参加した。A1481131 試験でプラセボの投与を受けた 55 例は，低用量群（13 例），中用量群（19 例），高用量群（23 例）のいずれかに割り付けられた。

A1481156 試験では，シルデナフィル低用量／低用量群，中用量／中用量群および高用量／高用量群において，A1481131 試験のベースラインから 1 年時点までの peak VO_2 の平均変化率の上昇が認められた。シルデナフィル投与開始 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%，85.1%および 84.0%，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%，58.1%および 59.0%であった。

2.3. A1481298 試験（評価資料）

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 3 例が第 I 期で治験を中止し，3 例が第 II 期でシルデナフィルの投与を継続した。また，第 II 期では 1 例が治験を中止し，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 units•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 については 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。

第 II 期で治験薬の投与を継続した 3 例について，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。

第 I 期の全 6 例について，16 週／中止時の血行動態パラメータが測定された 5 例の副次評価項目のベースラインから 16 週／中止時までの平均変化量（SD）は，PAP（収縮期）が-5.4 (18.38) mmHg，PAP（拡張期）が 1.4 (16.33) mmHg，平均全身血圧が -2.6 (15.69) mmHg，収縮期全身血圧が-2.4 (10.64) mmHg，拡張期全身血圧が -3.2 (12.91) mmHg，心拍数が 8.0 (16.17) bpm，PVR が-3.948 (10.2213) Wood units，RAP が 1.0 (2.12) mmHg，PCWP が 3.2 (1.79) mmHg，心拍出量が 0.348 (0.8023) L/分，心係数が 0.532 (1.6617) L/分/m^2，SVR が-3.814 (3.9545) Wood units，SVRI が -3.484(4.1935) Wood units•m^2，SVO_2 が 2.30 (12.771)%，SaO_2 が-1.76 (2.599)%であった。

本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 2016 年 9 月 11 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，適切な症例が本試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 に対して治療薬を併用することを念頭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 週時／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［CTD 5.3.5.2.3 項 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］。

- 1 例目［被験者識別番号（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

また，有効性の主要評価項目として PVRI を用いることの妥当性については，以下のような見解が得られた。

- 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。しかしながら，特に乳幼児では，右心カテーテル実施時の麻酔や呼吸状態が被験者の血中酸素飽和度等に影響を与えるため，PVRI が変動する可能性があることも注意する必要がある。

- mPAP も PAH 治療薬を評価する上で大事な項目であるが，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。したがって，今回の国内第 3 相試験においては，mPAP に比べ PVRI の方がより適切な指標であり，PVRI を主要評価項目とすることは妥当と考える。なお，shunt を有する症例の PVRI の値は他の PAH 症例と変わってくる可能性があるため，mPAP の値等も含めて確認する必要がある。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

3.1.1. A1481131 試験

A1481131 試験では，235 例が無作為に低用量群，中用量群，高用量群またはプラセボ群のいずれかの用量群に割り付けられ，234 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，ITT 集団となった（Table 4）。治験薬の投与を受けた 234 例のうち，低用量群，高用量群，プラセボ群の各 2 例（計 6 例）が投与期間中に中止した。

Table 4. 被験者の内訳（A1481131 試験）

被験者数（%）	シルデナフィル				プラセボ群	全被験者
	低用量群	中用量群	高用量群	合計		
無作為化	42	56	77	175	60	235
治験薬投与	42	55[a]	77	174[a]	60	234[a]
治験完了	40 (95.2)	55 (98.2)	75 (98.7)	170 (97.1)	58 (96.7)	228 (97.0)
投与開始前の中止	0	1 (1.8)[a]	0	1 (0.6)	0	1 (0.4)
投与期間中の中止	2 (4.8)	0	2 (2.60)	4 (2.3)	2 (3.3)	6 (2.6)
A1481156 試験に不参加	2 (4.8)	2 (3.6)	1 (1.3)	5 (2.9)	3 (5.0)	8 (3.4)
A1481156 試験に参加	38 (90.5)	53 (94.6)	74 (96.1)	165 (94.3)	55 (91.7)	220 (93.6)
16 週時の有効性を評価						
ITT[b] 集団	42 (100)	55 (98.2)	77 (100)	174 (99.4)	60 (100)	234 (99.6)
PP 集団 [c]	23 (54.8)	23 (41.1)	27 (35.1)	73 (41.7)	24 (40.0)	97 (41.3)
CHQ-PF28 評価 [d]	37 (88.1)	34 (60.7)	48 (62.3)	119 (68.0)	46 (76.7)	165 (70.2)
発達上 CPET 実施可能	28 (66.7)	28 (50.0)	29 (37.7)	85 (48.6)	30 (50.0)	115 (48.9)

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T7
CHQ-PF28 = Child Health Questionnaire-Parent Form 28，CPET = 心肺運動負荷試験，ITT = intent-to-treat，PP = per protocol
a. 被験者 1 名は，割り付けられたが 1 度も治験薬を投与されなかった。
b. 割り付けられ，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者
c. PP 集団は CPET による peak VO_2 の評価のための ITT 集団の条件を満たすすべての被験者で，かつ，有効性評価に影響を与える重大な治験実施計画書違反のない被験者とした（1.1.3.2 項参照）。
d. ITT の基準を満たし，5 歳以上で，母国語の CHQ-PF28 質問票を用いた評価を受けた被験者

体重 20 kg 以下の被験者は低用量群に割り付けられず，中用量群，高用量群，プラセボ群に 1:2:1 の比で割り付けられたため，各群の被験者数は均等ではなかった（Table 5）。

Table 5. 各用量群の被験者数および投与量，体重別（A1481131 試験，ITT 集団）

	シルデナフィル						プラセボ群	
	低用量群		中用量群		高用量群			
体重［kg］	N (n)	用量［mg TID］	N (n)	用量［mg TID］	N (n)	用量［mg TID］	N (n)	用量［mg TID］
≥8～20	NA	NA	15 (0)	10	35 (1)	20	18 (1)	NA
>20～45	31 (19)	10	30 (20)	20	31 (18)	40	32 (21)	NA
>45	11 (9)	10	10 (9)[a]	40	11 (9)	80	10 (8)	NA

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T8
CPET = 心肺運動負荷試験，ITT = intent-to-treat，N = 被験者総数，n = 発達上 CPET が実施可能な被験者数，NA = 該当せず，TID = 1 日 3 回
a. 被験者 1 名は実際の体重が 44.6 kg で，>20-45 kg として層別されるはずであったが，誤って>45 kg として層別された。

ITT 集団 234 例のうち，115 例が発達上 CPET を実施可能であった。CPET 実施能は無作為化の層別因子であり，また CPET 実施可能な被験者のほとんどは体重 20 kg 超（すなわち低体重層ではない）であったため，CPET 実施可能な被験者数は用量群間でほぼ均一であった。CPET 実施可能な被験者のうち 97 例が PP 集団となった。

発達上 CPET 実施可能な被験者数は，用量群間で大きな違いはなかった（28～30 例）。

3.1.1.1. ベースラインの人口統計学的特性

全被験者の人口統計的学特性を Table 6 に示した。被験者全体では，女性の割合が多かった（56%～66%）が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。

Table 6.　人口統計学的特性，全被験者（A1481131 試験）

	シルデナフィル				プラセボ群
	低用量群	中用量群	高用量群	合計	
被験者数	42	55	77	174	60
男（%）	17 (40.5)	24 (43.6)	26 (33.8)	67 (38.5)	22 (36.7)
女（%）	25 (59.5)	31 (56.4)	51 (66.2)	107 (61.5)	38 (63.3)
年齢（%）					
1～4 歳	0	9 (16.4)	19 (24.7)	28 (16.1)	7 (11.7)
5～12 歳	25 (59.5)	28 (50.9)	36 (46.8)	89 (51.1)	37 (61.7)
13～17 歳	17 (40.5)	18 (32.7)	22 (28.6)	57 (32.8)	16 (26.7)
人種（%）					
白人	19 (45.2)	26 (47.3)	28 (36.4)	73 (42.0)	24 (40.0)
黒人	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	3 (1.7)	2 (3.3)
アジア人	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)	34 (19.5)	7 (11.7)
その他	18 (38.1)	15 (27.3)	33 (42.9)	64 (36.8)	27 (45.0)
地域（%）					
北米 [a]	10 (23.8)	11 (20.0)	16 (20.8)	37 (21.3)	17 (28.3)
アジア	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)	34 (19.5)	7 (11.7)
ヨーロッパ	16 (38.1)	18 (32.7)	22 (28.6)	56 (32.2)	16 (26.7)
南米	10 (23.8)	13 (23.6)	24 (31.2)	47 (27.0)	20 (33.3)
体重平均値（範囲）kg	38.2 (20.0-105.0)	32.1 (8.6-106.0)	25.8 (8.2-61.0)	30.8 (8.2-106.0)	29.3 (9.1-60.0)
BMI 平均値（SD）kg/m^2	18.2 (4.8)	17.6 (3.9)	16.3 (3.4)	17.2 (4.0)	16.9 (3.6)

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T10
BMI = body mass index，SD = 標準偏差
a.　北米 = 米国，カナダ，メキシコ

3.1.2. A1481131 試験および A1481156 試験

A1481131 試験を完了した 228 例のうち，220 例が継続試験である A1481156 試験に参加した（Table 4）。A1481131 試験でシルデナフィルが投与された被験者は，A1481156 試験でも同じ用量群に割り付けられた。A1481131 試験でプラセボが投与された被験者 55 例は，体重で層別したのち，低，中，高用量のいずれかに無作為に割り付けられた。A1481131 試験および A1481156 試験の一連の試験でシルデナフィルの投与を受けた被験者数を Table 7 に示した。A1481131 試験および A1481156 試験の評価では，A1481131 試験でシルデナフィルを投与された 174 例の被験者と A1481131 試験でプラセボ群に割り付けられ，その後 A1481156 試験に移行しシルデナフィルを投与された 55 例の被験者を含めた。したがって，A1481131 試験および A1481156 試験の解析対象集団には A1481131 試験でシルデナフィルを投与され A1481156 試験に移行しなかった 8 例の被験者も含めた。

Table 7. 各用量群の被験者数（A1481131 試験および A1481156 試験）

用量群	A1481131 試験で シルデナフィル投与	A1481131 試験で プラセボ投与	A1481156 試験の 合計
シルデナフィル低用量	42	13	55
シルデナフィル中用量	55	19	74
シルデナフィル高用量	77	23	100

引用：A1481156 試験総括報告書 10.1 項

A1481131 試験でプラセボを投与された被験者のうち 5 例は A1481156 試験に移行しなかった。5 例のうち 2 例は A1481131 試験で試験を中止し，3 例は A1481156 試験の参加に同意しなかった（Table 4）。

A1481131 試験および A1481156 試験を通した被験者の内訳を Table 8 に示した。A1481131 試験および A1481156 試験を通して合計 124 例が治験を中止した。主な中止理由は死亡（29 例）および同意撤回（26 例）であった。

Table 8. 被験者の内訳（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者数（%）	シルデナフィル			プラセボ			
	低用量/低用量 [a]	中用量/中用量 [a]	高用量/高用量 [a]	プラセボ/低用量 [a]	プラセボ/中用量 [a]	プラセボ/高用量 [a]	プラセボ/割り付けされず [a]
投与例	42	55	77	13	19	23	5
完了例 [b]	22 (52.4)	25 (45.5)	34 (44.2)	7 (53.8)	11 (57.9)	11 (47.8)	0
中止例	20 (47.6)	30 (54.5)	43 (55.8)	6 (46.2)	8 (42.1)	12 (52.2)	5 (100.0)
有害事象	2 (4.8)	2 (3.6)	5 (6.5)	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)	0
選択基準違反	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
効果不十分	2 (4.8)	0	1 (1.3)	1 (7.7)	0	3 (13.0)	0
来院せず	1 (2.4)	0	3 (3.9)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	1 (20.0)
その他	8 (19.0)	8 (14.5)	8 (10.4)	0	2 (10.5)	1 (4.3)	3 (60.0)
治験実施計画書違反	0	5 (9.1)	2 (2.6)	0	0	0	0
死亡	3 (7.1)	8 (14.5)	15 (19.5)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	0
同意撤回	2 (4.8)	6 (10.9)	8 (10.4)	4 (30.8)	3 (15.8)	2 (8.7)	1 (20.0)
妊娠	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
A1481156 試験に参加せず	2 (4.8)	2 (3.6)	1 (1.3)	0	0	0	3 (60.0)
有効性解析対象集団							
ITT 集団 [c]	42 (100.0)	55 (100.0)	77 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	23 (100.0)	5 (100.0)
5 歳以上	42 (100.0)	46 (83.6)	58 (75.3)	12 (92.3)	16 (84.2)	21 (91.3)	4 (80.0)
発達上 CPET が実施可能な被験者	28 (66.7)	28 (50.9)	29 (37.7)	10 (76.9)	8 (42.1)	11 (47.8)	1 (20.0)
CHQ-PF28 [d]	37 (88.1)	34 (61.8)	48 (62.3)	12 (92.3)	14 (73.7)	17 (73.9)	3 (60.0)

引用： A1481156 試験総括報告書 Table 14.1.1.1.1，Table 14.1.1.3.1

CHQ-PF28 = Child Health Questionnaire Parent Form 28，CPET = 心肺運動負荷試験，ITT = intent-to-treat

a. A1481131 試験時の投与群/A1481156 試験時の投与群

b. 完了例は A1481131 試験を完了し，A1481156 試験には参加しなかった被験者を含む。

c. 無作為化後，治験薬投与例

d. ITT 集団に含まれる被験者のうち 5 歳以上で，母国語で CHQ-PF28 の評価を受けた被験者

3.1.2.1. ベースラインの人口統計学的特性

A1481131 試験開始時に収集した被験者の人口統計学的特性を，A1481156 試験でのシルデナフィル用量群別に Table 9 に示した。A1481131 試験と同様に，男女比に関して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。

Table 9.　人口統計学的特性（A1481156 試験）

	低用量群 N=55	中用量群 N=74	高用量群 N=100
男（%）	21 (38.2)	32 (43.2)	34 (34.0)
女（%）	34 (61.8)	42 (56.8)	66 (66.0)
年齢（%）[a]			
1～4 歳	1 (1.8)	12 (16.2)	21 (21.0)
5～12 歳	36 (65.5)	38 (51.4)	50 (50.0)
13～17 歳	18 (32.7)	24 (32.4)	29 (29.0)
平均（SD）	11.2 (3.2)	9.7 (4.5)	8.7 (4.5)
範囲	4-17	2-17	1-17
平均体重（範囲）kg	36.9 (19.5-105.0)	31.5 (8.6-106.0)	26.3 (8.2-61.0)
平均 BMI（SD）kg/m^2	18.1 (4.6)	17.6 (4.0)	16.2 (3.2)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.1.2.1.3
BMI = body mass index，N = 評価対象例数，SD = 標準偏差
用量群は A1481156 試験での用量
a.　A1481131 試験組み入れ時の年齢

3.1.3. A1481298 試験

スクリーニングを受けた 6 例全例が第 I 期の治験薬の投与を受けた。6 例中 3 例が第 I 期で治験を中止し，3 例が第 II 期でシルデナフィルの投与を継続した。また，第 II 期では 1 例が治験を中止し，2 例が継続中である。第 I 期で治験薬の投与を受けた 6 例および第 II 期で治験薬の投与を継続した 3 例をそれぞれ，第 I 期および第 II 期の有効性解析対象集団とした（Table 10）。

Table 10. 被験者の内訳（A1481298 試験）

		シルデナフィル	
		第 I 期	**第 II 期**
被験者数（%）			
スクリーニング例	6		
割り付け例		6	3
投与例		6	3
第 I 期投与期間中の中止例		2 (33.3)	
第 I 期完了後の中止例		1 (16.7)	
第 II 期移行例		3 (50.0)	
完了例			0
中止例			1 (33.3)
継続例（データベースリリース時）			2 (66.7)
有効性解析対象:			
有効性解析対象集団		6 (100.0)	3 (100.0)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 7

3.1.3.1. ベースラインの人口統計学的特性

A1481298 試験の人口統計学的特性を Table 11 および Table 12 に示した。本試験の被験者全体（6 例）の年齢の平均値（SD）は 6.7 (5.4)歳，体重の平均値（SD）は 28.9 (21.5) kg，体格指数（BMI）の平均値（SD）は 18.6 (5.3) kg/m^2 および身長の平均値（SD）は 115.1 (32.4) cm であった。

Table 11. 人口統計学的特性（A1481298 試験，第 I 期）

	シルデナフィル 10 mg TID （体重 ≤20 kg）	シルデナフィル 20 mg TID （体重 >20 kg）	合計
被験者数（%）	3	3	6
性別			
男	1	2	3
女	2	1	3
年齢（歳）			
<7	3 (100.0)	0	3 (50.0)
7～17	0	3 (100.0)	3 (50.0)
平均	2.0	11.3	6.7
SD	1.7	2.3	5.4
範囲	1-4	10-14	1-14
人種			
アジア人	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
体重（kg）			
平均	11.9	45.9	28.9
SD	4.3	16.6	21.5
範囲	9-17	27-56	9-56
BMI（kg/m^2）			
平均	15.3	21.9	18.6
SD	1.0	6.1	5.3
範囲	14.2-16.0	14.9-26.1	14.2-26.1
身長（cm）			
平均	86.9	143.3	115.1
SD	13.3	8.2	32.4
範囲	78-102	134-150	78-150

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 10
BMI = body mass index，SD = 標準偏差，TID = 1 日 3 回

Table 12. 人口統計学的特性（A1481298 試験，第 II 期）

	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg）	シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg）	合計
被験者数（%）	2	1	3
性別			
男	0	1	1
女	2	0	2
年齢（歳）			
<7	2 (100.0)	0	2 (66.7)
7～17	0	1 (100.0)	1 (33.3)
平均	2.5	10.0	5.0
SD	2.1	0.0	4.6
範囲	1-4	10-10	1-10
人種			
アジア人	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
体重（kg）			
平均	12.7	55.9	27.1
SD	5.7	0.0	25.3
範囲	9-17	56-56	9-56
BMI（kg/m^2）			
平均	15.1	26.1	18.8
SD	1.2	0.0	6.4
範囲	14.2-16.0	26.1-26.1	14.2-26.1
身長（cm）			
平均	90.3	146.3	108.9
SD	17.0	0.0	34.5
範囲	78-102	146-146	78-146

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 11
BMI = body mass index，SD = 標準偏差，TID = 1 日 3 回

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

2010 年 7 月に開催された FDA Advisory Committee で, CPET が実施不可能な 7 歳未満の小児 PAH 患者に対して，どのような評価項目を用いて本薬を含む PAH 治療薬の有効性を評価することが適切であるかが議論された。その結果，FDA Advisory Committee は，既に成人で承認された PAH 治療薬については，PVRI の変化が小児 PAH 患者に対する PAH 治療薬の有効性を評価するために有用な情報であることに同意した。そこで，本邦では小児 PAH 患者に対する本薬の有効性の評価は，主に PVRI を含む右心カテーテルによる血行動態パラメータ（PVRI，mPAP，心係数など）により評価した。

また，小児 PAH 患者の予後は不良であり，疾患の進行を改善または長期間維持することは臨床的に重要と考えられる。そのため，近年の PAH 治療薬の臨床試験においては，運動耐容能試験［6 分間歩行距離（MWD）や最大酸素摂取量］を用いた指標ではなく，真の評価項目に近いとされている臨床的悪化までの時間（TTCW）を有効性評価項目としている[4,5]。本薬の小児 PAH 患者を対象とした臨床試験では，TTCW の判定に必要な情報を収集していなかったが，その代替として PAH の重症度判定や予後決定因子の 1 つとされている WHO 機能分類（Table 13）[6]の評価を行っていたため，WHO 機能分類の結果を提示した。

Table 13. 肺動脈性肺高血圧症の重症度／予後評価 [6]

予後良好	予後決定因子	予後不良
無	右心不全の既往	有
遅	症状の進行度	速
無	失神	有
I，II	WHO 機能分類	III，IV
500 m 以上	6MWT	300 m 以下
15 mL/分/Kg 以上	CPET（最大酸素摂取量）	12 mL/分/Kg 以下
正常，ほぼ正常	BNP	非常に高値，上昇傾向
心嚢液（－），TAPSE ＞ 2.0 cm	心エコー所見	心嚢液（＋），TAPSE ＜ 1.5 cm
RA 圧< 8 mmHg，Cl > 2.5 L/分/m^2	肺血行動態	RA 圧 ≥ 8 mmHg，Cl < 2.0 L/分/m^2

BNP = brain natriuretic peptide，CI = 心係数，CPET = 心肺運動負荷試験，6MWT = 6 分間歩行距離テスト，TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion，RA = 右心房，WHO = 世界保健機関

併せて A1481131 試験および A1481156 試験では，発達上 CPET 実施可能な小児 PAH 患者を対象に，シルデナフィルが CPET 評価項目（peak VO_2）に及ぼす影響を A1481131 試験の開始時から 16 週時と 1 年時点で評価し，その結果についても本項に示した。

なお，血行動態パラメータは A1481131 試験および A1481298 試験で評価し，WHO 機能分類は A1481131 試験，A1481156 試験および A1481298 試験で評価した。

3.2.1. ベースラインの疾患特性

3.2.1.1. A1481131 試験

peak VO_2，PVRI，mPAP および心係数のベースライン（A1481131 試験での登録時）の平均値，ならびにベースラインの WHO 機能分類の重症度の分布は，シルデナフィル用量群間で大きな違いはなかった（Table 14）。一方，プラセボ群と比較して，peak VO_2 および心係数のベースラインの平均値は，各シルデナフィル用量群の方が低く，PVRI と mPAP のベースラインの平均値はシルデナフィル用量群の方が高かった。WHO 機能分類は，I 度の割合がプラセボ群で最も高かった。これらのベースライン特性から，プラセボ群の被験者で PAH の重症度が低かった可能性が示唆された。

Table 14. ベースラインの疾患特性（A1481131 試験，ITT 集団）

	シルデナフィル				プラセボ群
	低用量群	中用量群	高用量群	併合	
peak VO_2［mL/kg/分］					
被験者数	28	28	29	85	30
ベースライン平均値（SD）[b]	17.6 (4.4)	18.1 (4.8)	17.3 (3.6)	17.7 (4.2)	20.0 (3.7)
PVRI[c]［Wood units•m^2］					
被験者数	40	50	72	162	55
ベースライン平均値（SD）[a]	24.5 (15.7)	18.7 (13.8)	20.0 (18.6)	20.7 (16.6)	15.4 (11.8)
mPAP［mmHg］					
被験者数	42	55	75	172	59
ベースライン平均値（SD）[a]	66.4 (22.7)	61.9 (18.1)	61.7 (23.7)	62.9 (21.8)	58.9 (21.8)

Table 14. ベースラインの疾患特性（A1481131 試験，ITT 集団）

	シルデナフィル				プラセボ群
	低用量群	中用量群	高用量群	併合	
心係数［L/分/m^2］					
被験者数	41	50	73	164	56
ベースライン平均値（SD）[a]	2.92 (1.12)	3.47 (1.89)	3.75 (2.05)	3.46 (1.83)	4.07 (2.25)
WHO 機能分類（%）					
被験者数	41	54	76	171	60
I	9 (22.0)	20 (37.0)	21 (27.6)	50 (29.2)	25 (41.7)
II	23 (56.1)	25 (46.3)	43 (56.6)	91 (53.2)	29 (48.3)
III	9 (22.0)	8 (14.8)	12 (15.8)	29 (17.0)	6 (10.0)
IV	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0

引用：A1481131 試験 総括報告書 Table 5.2.1.1, Table 5.3.1, Table 5.8.1, A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 5.4.1, Table 2SL
ITT = intent-to-treat，mPAP = 平均肺動脈圧，PVRI = 肺血管抵抗指数，SD = 標準偏差，WHO = 世界保健機関
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測定をベースラインとした。
b. スクリーニングとベースラインでの測定の平均値をベースライン値とした。

3.2.1.2. A1481298 試験

PVRI，mPAP，WHO 機能分類，BNP および NT Pro-BNP のベースラインの平均値を Table 15 に示した。本試験の被験者全体（6 例）の PVRI の平均値（SD）は 18.567 (11.7629) Wood units•m^2，mPAP の平均値（SD）は 58.5 (22.94) mmHg，WHO 機能分類の平均値（SD）は 1.8 (0.75)，BNP の平均値（SD）は 132.62 (135.080) pg/mL および NT Pro-BNP の平均値（SD）は 843.03 (1120.900) pg/mL であった。

Table 15. ベースラインの疾患特性（A1481298 試験，第 I 期）

	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg）	シルデナフィル 20 mg TID (体重 >20 kg)	合計
PVRI (Wood units•m^2)			
被験者数	3	3	6
ベースライン平均値（SD）	11.103 (7.0024)	26.030 (11.3920)	18.567 (11.7629)
mPAP(mmHg)			
被験者数	3	3	6
ベースライン平均値（SD）	44.3 (18.01)	72.7 (19.73)	58.5 (22.94)
WHO 機能分類			
被験者数	3	3	6
ベースライン平均値（SD）	1.3 (0.58)	2.3 (0.58)	1.8 (0.75)
BNP (pg/mL)			
被験者数	3	3	6
ベースライン平均値（SD）	167.77 (134.180)	97.47 (154.614)	132.62 (135.080)
NT Pro-BNP (pg/mL)			
被験者数	3	3	6
ベースライン平均値（SD）	1551.33 (1273.588)	134.73 (118.100)	843.03 (1120.900)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.3.1
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

3.2.2. 血行動態評価項目

3.2.2.1. A1481131 試験

3.2.2.1.1. PVRI

本試験は心拍出量および PVRI は熱希釈法または Fick 法により評価した（1.1.4.1 項）が，使用された酸素消費量の推定式は治験責任医師によって異なることから，心拍出量の推定に Fick 法を用いたデータで標準化し，同一の酸素消費量推定式を用いて事後解析を実施した。標準化された PVRI データは熱希釈法または Fick 法で評価した最初の解析結果と類似し，プラセボ群と比較したときのシルデナフィル 3 用量群の改善度も類似していた（CTD 2.7.6 項 Table 6-8）。

これ以降，PVRI については「標準化された」データを用いて解析した結果を示す。

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 16）。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）を示し，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 units•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 units•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 units•m^2 および-6.2 Wood units•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 16. 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				プラセボ群
	低用量群 N=37	中用量群 N=51	高用量群 N=68	併合 N=156	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%信頼区間 [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：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 5.4.1, Table 5.4.2
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
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

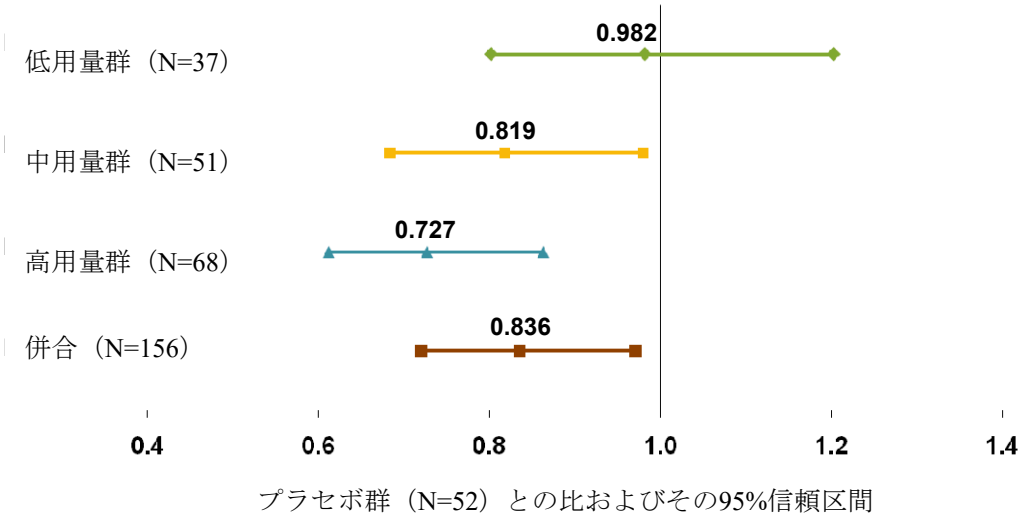
1.1.4.1 項で述べたように，PVRI と心係数の分布は正規分布に従っていなかったため，標準化した PVRI データを対数変換し解析した結果を Table 17 および Figure 1 に示した。中用量群および高用量群ではプラセボ群と比較して改善（それぞれプラセボより 18%，27%低下）が認められ，低用量群はプラセボ群と同程度であった（プラセボより 2%低下）。

Table 17. 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：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 11.7.27A
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，CPET = 心肺運動負荷試験，ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数

Figure 1.　16 週時の PVRI のプラセボ群との比較（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）



引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 11.7.27A
PVRI = 肺血管抵抗係数，ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数

なお，PVRI について感度分析を実施した結果，上述の結果と同様であった。結果の詳細は CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report に示した。

3.2.2.1.2. mPAP

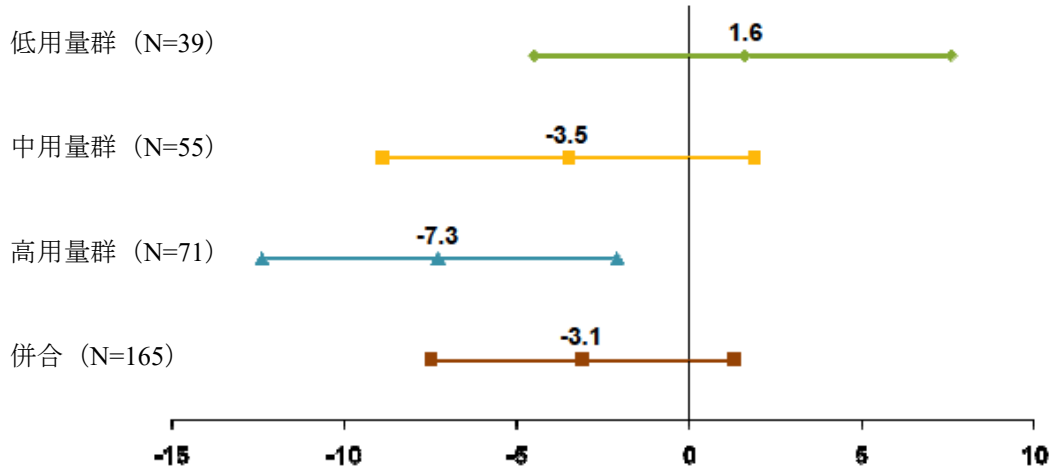
mPAP のベースラインの平均値は，各シルデナフィル群で 61.6～66.3 mmHg，プラセボ群で 59.4 mmHg であった（Table 18）。ベースラインからの平均変化量のプラセボとの差において，本試験の用量範囲で mPAP に用量反応関係が認められた（Figure 2）。中用量群および高用量群では，プラセボ群と比較して数値的に改善が認められ（それぞれプラセボ群との平均値の差は 3.5 mmHg および 7.3 mmHg 低値），低用量群ではプラセボ群と同程度であった（プラセボ群より 1.6 mmHg 高値）。

Table 18. 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				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	併合 N=165	
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%信頼区間 [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：A1481131 試験総括報告書 Table 5.3.1, Table 5.3.2.1
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
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

Figure 2. mPAP のベースラインから 16 週時までの変化量のプラセボ群との差，平均値および 95%信頼区間（A1481131 試験，ITT 集団）



引用：A1481131 試験総括報告書 Table 5.3.2.1
mPAP = 平均肺動脈圧，ITT = intent-to-treat，N = 評価対象例数

3.2.2.1.3. その他の血行動態評価項目

心係数のベースラインの平均値は，各シルデナフィル群では 3.12～3.42 L/分/m^2 であり，プラセボ群では 3.96 L/分/m^2 であった（Table 19）。16 週時の心係数の平均値はすべてのシルデナフィ

ル群でベースラインから増加した。シルデナフィル併合群では，プラセボ群と比較して約 10%大きかった（95%CI：-1%～21%）。

Table 19. 心係数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				プラセボ群 N=55
	低用量群 N=37	中用量群 N=51	高用量群 N=69	併合 N=159	
心係数の平均値（SD）（L/分/m^2）					
ベースライン	3.12 (1.09)	3.25 (1.44)	3.42 (1.67)	3.30 (1.47)	3.96 (2.14)
16 週時	3.39 (1.29)	3.34 (1.48)	3.73 (1.73)	3.53 (1.56)	3.35 (1.04)
ベースラインからの変化量	0.27 (1.12)	0.08 (1.41)	0.31 (2.10)	0.23 (1.69)	-0.61 (1.98)
16 週時の心係数におけるプラセボ群との比較 [a]					
プラセボ群との比 [a]	1.100	1.043	1.148	1.096	NA
95%信頼区間 [a]	0.963, 1.258	0.925, 1.176	1.026, 1.286	0.994, 1.210	NA
p 値 [a]	NA	NA	NA	0.066	NA

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 5.4.9, Table 11.7.28A
CPET = 心肺運動負荷試験，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
a. 対数変換した 16 週時の心係数に対して，臨床分類，体重，CPET 実施能，対数変換したベースライン心係数を共変量とした共分散分析により解析した。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。

なお，心係数について感度分析を実施した結果，上述の結果と同様であった。結果の詳細は CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report に示した。

SVRI，RAP，心拍数の結果を Table 20 に示した。SVRI と心拍数は対数変換した 16 週時の実測値に対して共分散分析を用いて解析し，対数尺度でのプラセボ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。SVRI と RAP は低用量群と中用量群はプラセボ群に比べ同程度のわずかな減少が認められた。一方，高用量群ではプラセボ群と比較して，SVRI は 16%減少し，RAP は 1.14 mmHg 減少した。プラセボ群と比較し，シルデナフィル投与による心拍数への影響はみられなかった。

Table 20. 血行動態パラメータのベースラインから 16 週時までの平均変化におけるプラセボ群との比較（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）

パラメータ [Estimate (95% CI)]	低用量群	中用量群	高用量群	併合
SVRI 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	0.91(0.78, 1.07) (n=37)	0.95 (0.83, 1.10) (n=50)	0.84 (0.74, 0.96) (n=68)	0.90 (0.80, 1.01) (n=155)
RAP (mmHg)：プラセボ群との平均変化量の差	-0.17 (-1.91, 1.57) (n=39)	-0.19 (-1.73, 1.36) (n=55)	-1.14 (-2.61, 0.33) (n=71)	-0.50 (-1.77, 077) (n=165)
心拍数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	1.03 (0.95, 1.12) (n=39)	1.02 (0.95, 1.09) (n=55)	0.98 (0.91, 1.05) (n=71)	1.01 (0.95, 1.07) (n=165)

引用：A1481131 試験総括報告書 Table 5.9.1, Table 5.9.2, A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 5.4.5, Table 5.15.15, Table 9.7.554O, Table 9.7.555O
プラセボ群の評価対象被験者数：SVRI 54 例，RAP 56 例，心拍数 56 例
ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward，n = 被験者数，RAP = 右心房圧，SVRI = 全身血管抵抗係数

その他の血行動態評価は CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report に示した。

3.2.2.2. A1481298 試験

3.2.2.2.1. PVRI および mPAP

A1481298 試験の第 I 期の PVRI および mPAP のベースラインから 16 週／中止時の平均変化量を Table 21 に示した。

本試験の有効性評価対象例 6 例のうち，16 週／中止時に血行動態パラメータの評価ができなかった 1 例（被験者 ID [redacted]）を除く 5 例の PVRI のベースラインから 16 週／中止時までの平均変化量（SD）は-1.822 (7.5320) Wood units•m^2，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-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，体重分類別（20 kg 以下，20 kg 超）においても，20 kg 超の被験者の mPAP を除き，平均変化量は同様に改善する傾向が認められた（CTD 5.3.5.2.2 項 A1481298 試験総括報告書 Table 12）。

Table 21. PVRI および mPAP のベースラインから 16 週時／中止時までの変化量（A1481298 試験，第 I 期）

	PVRI (Wood units•m^2)	mPAP (mmHg)
被験者 ID： [redacted]		
ベースライン	4.21	26
16 週／中止時	7.32	33
ベースラインからの変化量	3.11	7
被験者 ID： [redacted]		
ベースライン	10.89	45
16 週／中止時	2.56	28
ベースラインからの変化量	-8.33	-17
被験者 ID： [redacted]		
ベースライン	18.21	62
16 週／中止時	Not done	Not done
ベースラインからの変化量	-	-
被験者 ID： [redacted]		
ベースライン	33.52	82
16 週／中止時	40.86	105
ベースラインからの変化量	7.34	23
被験者 ID： [redacted]		
ベースライン	12.92	50
16 週／中止時	12.18	56
ベースラインからの変化量	-0.74	6
被験者 ID： [redacted]		
ベースライン	31.65	86
16 週／中止時	21.16	64
ベースラインからの変化量	-10.49	-22
合計		
被験者数	6	6
ベースライン	18.567	58.5
16 週／中止時	16.816[a]	57.2[a]
ベースラインからの平均変化量（SD）	-1.822 (7.5320)[a]	-0.6 (18.61)[a]
中央値	-0.740	6.0
範囲	-10.49, 7.34	-22, 23

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 14.2.2.1.1, Table 16.2.6.1
mPAP = 平均肺動脈圧，PVRI = 肺血管抵抗係数，SD = 標準偏差
a. 1 例（被験者 ID [redacted]）は 16 週／中止時の評価ができなかったため，合計の被験者数は 5 例である。

3.2.2.2.2. その他の血行動態パラメータ

第 I 期の全 6 例について，副次評価項目のベースラインから 16 週／中止時までの平均変化量（SD）を Table 22 に示した。

被験者全体のベースラインから 16 週／中止時までの平均変化量（SD）は，PAP（収縮期）が -5.4 (18.38) mmHg，PAP（拡張期）が 1.4 (16.33) mmHg，平均全身血圧が-2.6 (15.69) mmHg，収縮期全身血圧が-2.4 (10.64) mmHg，拡張期全身血圧が-3.2 (12.91) mmHg，心拍数が 8.0 (16.17) bpm，PVR が-3.948 (10.2213) Wood units，RAP が 1.0 (2.12) mmHg，PCWP が 3.2 (1.79) mmHg，心拍出量が 0.348 (0.8023) L/分，心係数が 0.532 (1.6617) L/分/m^2，SVR が-3.814 (3.9545) Wood units，SVRI が-3.484 (4.1935) Wood units•m^2，SVO_2 が 2.30 (12.771)%，SaO_2 が-1.76 (2.599)%であった。

Table 22. 副次評価項目のベースラインから 16 週時／中止時までの変化量（A1481298 試験）

パラメータ	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg） N=3	シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg） N=3	合計 N=6
PAP（収縮期）(mmHg)			
ベースライン	62.0	103.0	82.5
16 週／中止時	40.0[a]	98.7	75.2[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	-7.0 (24.04)[a]	-4.3 (19.55)	-5.4 (18.38)[b]
中央値	-7.0	1.0	1.0
範囲	-24, 10	-26, 12	-26, 12
PAP（拡張期） (mmHg)			
ベースライン	29.3	54.7	42.0
16 週／中止時	24.0[a]	58.3	44.6[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	-2.0 (11.31)[a]	3.7 (21.22)	1.4 (16.33)[b]
中央値	-2.0	10.0	6.0
範囲	-10, 6	-20, 21	-20, 21
平均全身血圧 (mmHg)			
ベースライン	59.0	89.3	74.2
16 週／中止時	72.0[a]	80.0	76.8[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	7.5 (21.92)[a]	-9.3 (9.07)	-2.6 (15.69)[b]
中央値	7.5	-13.0	-8.0
範囲	-8, 23	-16, 1	-16, 23
収縮期全身血圧 (mmHg)			
ベースライン	83.7	107.0	95.3
16 週／中止時	86.5[a]	101.0	95.2[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	3.0 (15.56)[a]	-6.0 (7.55)	-2.4 (10.64)[b]
中央値	3.0	-7.0	-7.0
範囲	-8, 14	-13, 2	-13, 14
拡張期全身血圧 (mmHg)			
ベースライン	47.3	73.0	60.2
16 週／中止時	55.5[a]	65.0	61.2[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	4.0 (16.97) [a]	-8.0 (10.15)	-3.2 (12.91)[b]
中央値	4.0	-10.0	-8.0
範囲	-8, 16	-17, 3	-17, 16
心拍数 (bpm)			
ベースライン	114.0	91.3	102.7
16 週／中止時	127.0[a]	97.3	109.2[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	11.0 (26.87)[a]	6.0 (12.12)	8.0 (16.17)[b]
中央値	11.0	4.0	4.0
範囲	-8, 30	-5, 19	-8, 30
PVR (Wood units)			
ベースライン	23.740	19.003	21.372
16 週／中止時	8.110[a]	17.657	13.838[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	-7.850 (16.9847)[a]	-1.347 (6.2717)	-3.948 (10.2213)[b]
中央値	-7.850	-1.180	-1.180
範囲	-19.86, 4.16	-7.70, 4.84	-19.86, 4.84
RAP (mmHg)			
ベースライン	7.0	6.0	6.5
16 週／中止時	6.5[a]	7.3	7.0[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	0.5 (3.54)[a]	1.3 (1.53)	1.0 (2.12)[b]
中央値	0.5	1.0	1.0
範囲	-2, 3	0, 3	-2, 3

Table 22. 副次評価項目のベースラインから 16 週時／中止時までの変化量（A1481298 試験）

パラメータ	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg） N=3	シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg） N=3	合計 N=6
PCWP (mmHg)			
ベースライン	8.3	8.7	8.5
16 週／中止時	10.5[a]	12.7	11.8[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	2.0 (0.00)[a]	4.0 (2.00)	3.2 (1.79)[b]
中央値	2.0	4.0	2.0
範囲	2, 2	2, 6	2, 6
心拍出量 (L/分)			
ベースライン	1.877	3.363	2.620
16 週／中止時	2.575[a]	3.647	3.218[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	0.445 (1.5627)[a]	0.283 (0.2250)	0.348 (0.8023)[b]
中央値	0.445	0.280	0.280
範囲	-0.66, 1.55	0.06, 0.51	-0.66, 1.55
心係数 (L/分/m^2)			
ベースライン	3.520	2.620	3.070
16 週／中止時	4.885[a]	2.780	3.622[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	1.090 (3.1537)[a]	0.160 (0.1758)	0.532 (1.6617)[b]
中央値	1.090	0.090	0.090
範囲	-1.14, 3.32	0.03, 0.36	-1.14, 3.32
SVR (Wood units)			
ベースライン	28.287	24.803	26.545
16 週／中止時	25.850[a]	20.040	22.364[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	-2.390 (7.2832)[a]	-4.763 (1.1722)	-3.814 (3.9545)[b]
中央値	-2.390	-5.420	-5.420
範囲	-7.54, 2.76	-5.46, -3.41	-7.54, 2.76
SVRI (Wood units•m^2)			
ベースライン	14.487	33.223	23.855
16 週／中止時	15.150[a]	27.420	22.512[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	-0.005 (3.8962)[a]	-5.803 (2.7219)	-3.484 (4.1935)[b]
中央値	-0.005	-6.770	-2.760
範囲	-2.76, 2.75	-7.91, -2.73	-7.91, 2.75
SVO_2 (%)			
ベースライン	63.67	66.93	65.30
16 週／中止時	72.85[a]	64.87	68.06[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	8.85 (20.153)[a]	-2.07 (7.184)	2.30 (12.771)[b]
中央値	8.85	-0.20	-0.20
範囲	-5.4, 23.1	-10.0, 4.0	-10.0, 23.1
SaO_2 (%)			
ベースライン	95.50	94.67	95.08
16 週／中止時	95.30[a]	91.70	93.14[b]
ベースラインからの平均変化量（SD）	0.05 (0.495)[a]	-2.97 (2.815)	-1.76 (2.599)[b]
中央値	0.05	-3.30	-0.30
範囲	-0.3, 0.4	-5.6, 0.0	-5.6, 0.4

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 14.2.3.1

bpm = beats per minute，N = 評価対象例数，PAP = 肺動脈圧，PCWP = 肺動脈楔入圧，PVR = 肺血管抵抗，RAP= 右心房圧，SaO_2 = 動脈血酸素飽和度，SD = 標準偏差，SVO_2 = 混合静脈血酸素飽和度，SVR = 全身血管抵，SVRI = 全身血管抵抗係数，TID = 1 日 3 回，

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 例の評価だったため，合計の被験者数は 5 例である。

3.2.2.3. A1481298 試験と A1481131 試験との比較

A1481298 試験の結果を評価するため，ヒストリカルコントロールとして A1481131 試験のプラセボ群と比較した。小児 PAH 患者を対象とした臨床試験でプラセボ群を設定し，二重盲検，並行群間比較試験を実施した薬剤の結果が公表されているのは，A1481131 試験のみであり，A1481131 試験と A1481298 試験の人口統計学的特性（Table 23）を比較したところ，両試験に大きな違いはなかったことから，A1481131 試験のプラセボ群をヒストリカルコントロールとして利用した。本比較は PVRI と mPAP について実施した。

Table 23. 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 (9.1-60.0)	38.2 (20.0-105.0)	32.1 (8.6-106.0)	25.8 (8.2-61.0)
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：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

3.2.2.3.1. PVRI

3.2.2.3.1.1. ベースラインに対する比

ベースラインに対する 16 週時（LOCF）の PVRI の比について，A1481131 試験と A1481298 試験の要約統計量および分布を比較した（Table 24，Figure 3）。A1481298 試験でのベースラインに対する 16 週時（LOCF）の PVRI の比の幾何平均値は 0.7932 であり，A1481131 試験のプラセボ群の幾何平均値（1.0844）に比べ改善した。

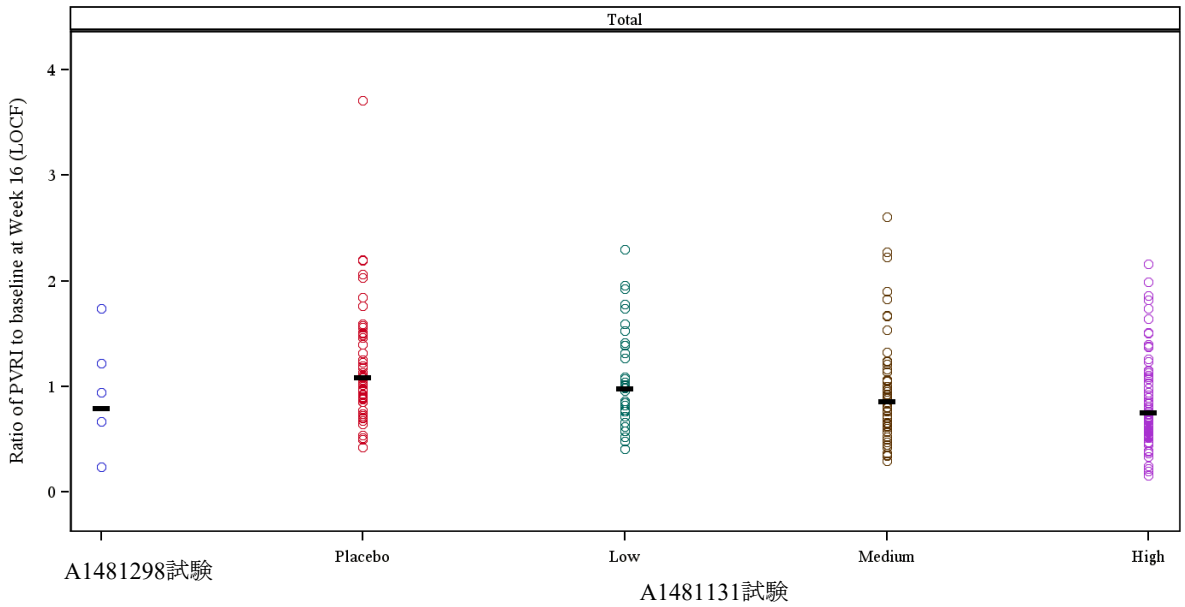
また，要約統計量と個々のデータの分布から，A1481298 試験と A1481131 試験の中用量群が重なっており，A1481131 試験の中用量群と同程度の改善傾向が日本人症例においてもみられた。

Table 24. 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	プラセボ群	低用量群	中用量群	高用量群
	N=5	N=52	N=37	N=51	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：A148 Additional analysis-Efficacy SCE Table 1.1.1J
LOCF = last observation carried forward，PVRI = 肺血管抵抗係数，N = 評価対象例数

Figure 3. 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：A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Figure 1.1.1J
-：幾何平均値
Placebo，Low，Medium，High は A1481131 試験のプラセボ，低用量，中用量，高用量群
LOCF = last observation carried forward，PVRI = 肺血管抵抗係数

3.2.2.3.1.2. ベースラインからの変化量

A1481131 試験および A1481298 試験について，16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量の要約統計量および個々の症例の分布を Table 25 と Figure 4 にそれぞれ示した。

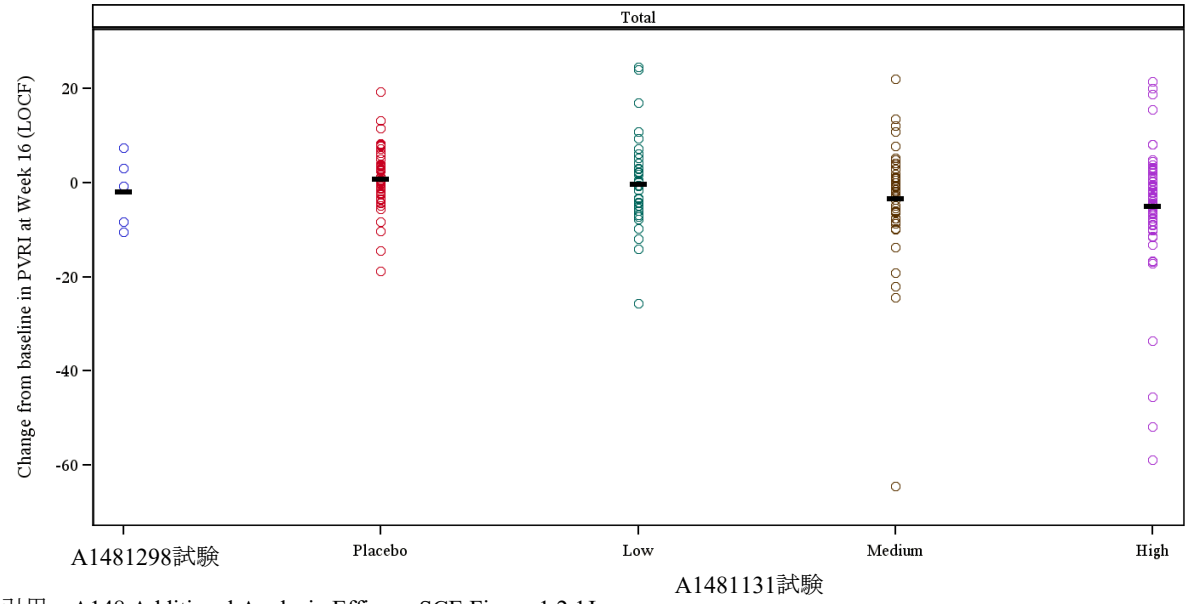
16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインからの変化量の比較では，A1481298 試験の平均変化量は，A1481131 試験のプラセボ群よりも改善しており，その改善効果は A1481131 試験の低用量群よりも大きかった。この結果はベースラインに対する 16 週時の PVRI の比の結果を支持するものと考えられた。

Table 25. 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	プラセボ群	低用量群	中用量群	高用量群
	N=5	N=52	N=37	N=51	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：A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 1.2.1J
LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数，PVRI = 肺血管抵抗係数

Figure 4. 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：A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Figure 1.2.1J
-：平均値
Placebo，Low，Medium，High は A1481131 試験のプラセボ，低用量，中用量，高用量群
LOCF = last observation carried forward，PVRI = 肺血管抵抗係数

3.2.2.3.1.3. 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 26 に示した。

この PVRI の変化率による基準で A1481131 試験と A1481298 試験を比較したところ，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」の割合は 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，症例数が少ないものの，PVRI の事後解析に基づく「改善」および「悪化」の割合から，A1481131 試験の中用量群に相当する結果と整合しているものと考えた。

A1481298 試験における上述の「改善」，「不変」，「悪化」の判定は，2.3 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，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，「悪化」が「改善」と評価される等，2 段階異なることはなく，おおむね類似した結果が得られたと考えられる。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 26. PVRI のベースラインからの変化率に基づく改善，不変，悪化例の割合：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：A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 2J　例数（%）
PVRI = 肺血管抵抗係数，N = 評価対象例数

3.2.2.3.2. mPAP

mPAP について，16 週時のベースラインからの変化量の要約統計量および個々の症例の分布を Table 27 および Figure 5 にそれぞれ示した。

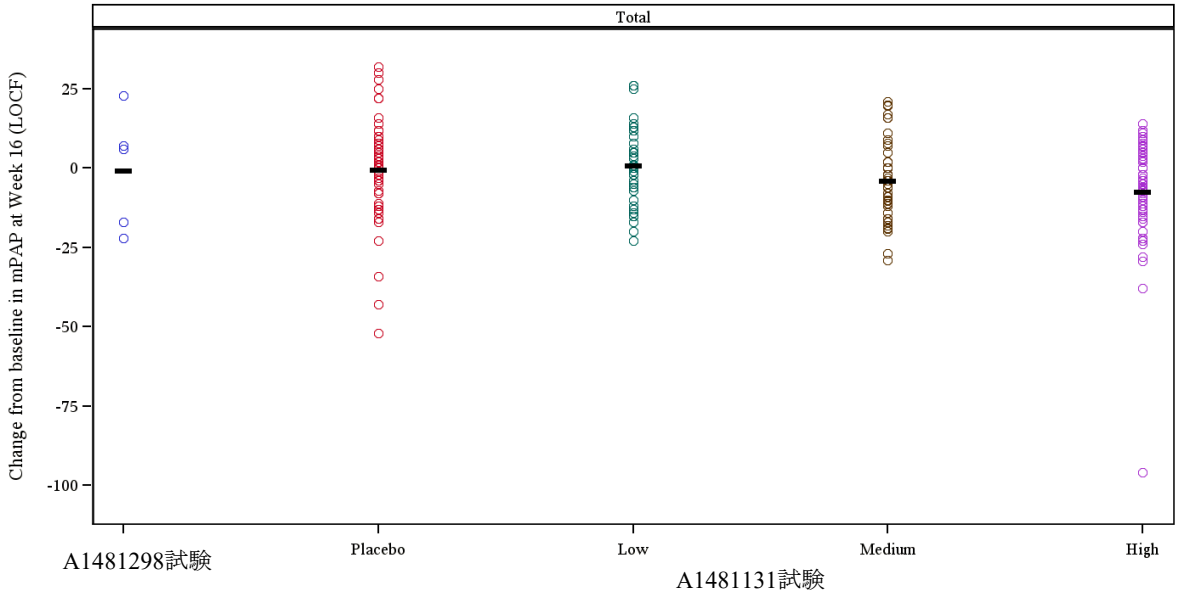
A1481131 試験のプラセボ群と A1481298 試験で得られた mPAP の 16 週時のベースラインからの変化量との比較では，A1481131 試験のプラセボ群および低用量群の平均変化量はそれぞれ-0.41 および 0.87，A1481298 試験では-0.60 と大きな違いはなかった。一方，A1481131 試験の中用量群および高用量群については，これらの 3 つの群に比べて改善傾向が認められた。このように，A1481298 試験の 16 週時（LOCF）の mPAP のベースラインからの平均変化量は，A1481131 試験のプラセボ群および低用量群の平均と同程度であったが，mPAP 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。

Table 27. 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	プラセボ群	低用量群	中用量群	高用量群
	N=5	N=56	N=39	N=55	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：A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 1.3.1J
LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数，mPAP = 平均肺動脈圧

Figure 5. 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：A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Figure 1.3.1J
-：平均値
Placebo，Low，Medium，High は A1481131 試験のプラセボ，低用量，中用量，高用量群
LOCF = last observation carried forward，mPAP = 平均肺動脈圧

3.2.3. WHO 機能分類

3.2.3.1. A1481131 試験

WHO 機能分類のベースラインの分布を Table 28 に示した。被験者全体では，I 度 32.5%，II 度 51.9%，III 度 15.2%，IV 度 0.4%であった。プラセボ群では I 度の割合がシルデナフィル群より高かった。

Table 28. ベースラインの WHO 機能分類の分布（A1481131 試験）

投与群	シルデナフィル				プラセボ群
	低用量群	中用量群	高用量群	併合	
分類 n（%）[a]					
I 度	9 (22.0)	20 (37.0)	21 (27.6)	50 (29.2)	25 (41.7)
II 度	23 (56.1)	25 (46.3)	43 (56.6)	91 (53.2)	29 (48.3)
III 度	9 (22.0)	8 (14.8)	12 (15.8)	29 (17.0)	6 (10.0)
IV 度	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 2SL
WHO = 世界保健機関
a. WHO 機能分類が分かっている被験者の数を分母として被験者の割合を算出した。

WHO 機能分類のベースラインから 16 週時までの変化を Table 29 に示した。変化なし，または改善した被験者の割合は, 低用量群, 中用量群および高用量群でそれぞれ 88.1%, 94.5%および 97.4%と，用量に依存して増加した。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%に対し，低用量群，中用量群および高用量群で 14.3%，18.2%，22.1%と用量に依存して増加した。

Table 29. WHO 機能分類のベースラインから 16 週時までの変化（A1481131 試験，ITT 集団，LOCF）

	シルデナフィル				プラセボ群
	低用量群	中用量群	高用量群	併合	
被験者数	42	55	77	174	60
2 度改善（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
1 度改善（%）	6 (14.3)	10 (18.2)	16 (20.8)	32 (18.4)	4 (6.7)
変化なし（%）	31 (73.8)	42 (76.4)	58 (75.3)	131 (75.3)	52 (86.7)
1 度悪化（%）	3 (7.1)	2 (3.6)	1 (1.3)	6 (3.4)	4 (6.7)
2 度悪化（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	2 (4.8)	1 (1.8)	1 (1.3)	4 (2.3)	0 (0.0)

引用：A1481131 試験 総括報告書 Table 5.11.3
ITT = intent-to-treat, LOCF = last observation carried forward, WHO = 世界保健機関

3.2.3.2. A1481131 試験および A1481156 試験

WHO 機能分類のシルデナフィル投与開始（A1481131 試験でプラセボ群の被験者は A1481131 試験の 16 週）からの変化を Table 30 に示した。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%，85.1%および 84.0%と，すべてのシルデナフィル投与群でほぼ同様であった。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%，58.1%および 59.0%であった。

Table 30. WHO 機能分類のシルデナフィル投与開始からの変化（A1481156 試験，ITT 集団）

	低用量群 N=55	中用量群 N=74	高用量群 N=100
1 年時点			
被験者数	49	69	87
2 度改善（%）	1 (1.8)	0	1 (1.0)
1 度改善（%）	13 (23.6)	15 (20.3)	19 (19.0)

Table 30. WHO 機能分類のシルデナフィル投与開始からの変化（A1481156 試験，ITT 集団）

	低用量群 N=55	中用量群 N=74	高用量群 N=100
変化なし（%）	30 (54.5)	48 (64.9)	64 (64.0)
1 度悪化（%）	4 (7.3)	6 (8.1)	3 (3.0)
2 度悪化（%）	1 (1.8)	0	0
試験中止	5	4	10
死亡	0	0	1
不明	1	1	2
2 年時点			
被験者数	42	61	77
2 度改善（%）	0	1 (1.4)	1 (1.0)
1 度改善（%）	11 (20.0)	11 (14.9)	16 (16.0)
変化なし（%）	28 (50.9)	47 (63.5)	55 (55.0)
1 度悪化（%）	3 (5.5)	2 (2.7)	5 (5.0)
2 度悪化（%）	0	0	0
試験中止	9	9	16
死亡	1	2	5
不明	3	2	2
3 年時点			
被験者数	37	55	68
2 度改善（%）	1 (1.8)	0	1 (1.0)
1 度改善（%）	11 (20.0)	16 (21.6)	17 (17.0)
変化なし（%）	21 (38.2)	36 (48.6)	44 (44.0)
1 度悪化（%）	3 (5.5)	3 (4.1)	5 (5.0)
2 度悪化（%）	1 (1.8)	0	1 (1.0)
試験中止	14	13	19
死亡	2	3	9
不明	2	3	4
4 年時点			
被験者数	35	49	65
2 度改善（%）	0	0	2 (2.0)
1 度改善（%）	13 (23.6)	14 (18.9)	16 (16.0)
変化なし（%）	15 (27.3)	29 (39.2)	41 (41.0)
1 度悪化（%）	6 (10.9)	4 (5.4)	5 (5.0)
2 度悪化（%）	1 (1.8)	2 (2.7)	1 (1.0)
試験中止	15	18	20
死亡	2	5	13
不明	3	2	2

引用：A1481156 総括報告書 Table 18
割合（%）を算出する際の分母=中止例，死亡例，不明例を含む総被験者数（N）
ITT = intent-to-treat，WHO = 世界保健機関

3.2.3.3. A1481298 試験

第 I 期の各来院時に対するベースラインの WHO 機能分類を Table 31 に要約した。シルデナフィル 10 mg TID 群（体重 ≤20 kg），シルデナフィル 20 mg TID 群（体重 >20 kg）いずれについても，第 I 期で WHO 機能分類の悪化は認められなかった。

Table 31. 各来院時に対するベースラインの WHO 機能分類（A1481298 試験，第 I 期）

		シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg） N=3					シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg） N=3					合計 N=6				
		ベースラインの WHO 機能分類					ベースラインの WHO 機能分類					ベースラインの WHO 機能分類				
各来院の WHO 機能分類		I 度	II 度	III 度	IV 度	合計	I 度	II 度	III 度	IV 度	合計	I 度	II 度	III 度	IV 度	合計
4 週	I 度	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3 (100.0)	0	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	3 (50.0)
	II 度	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (100.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (50.0)
	III 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	IV 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3 (100.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (100.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	6 (100.0)
8 週	I 度	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)
	II 度	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)
	III 度	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
	IV 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (100.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	5 (83.3)
16 週	I 度	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)
	II 度	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)
	III 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	IV 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0	4 (66.7)
16 週／中止時	I 度	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3 (100.0)	0	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	3 (50.0)
	II 度	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)
	III 度	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
	IV 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3 (100.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (100.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	6 (100.0)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 14.2.2.3.2
TID = 1 日 3 回，N = 評価対象例数，WHO = 世界保健機関

第 II 期を継続している被験者の WHO 機能分類の推移を Table 32 に示した。第 II 期では WHO 機能分類について，52 週時にベースラインからのわずかな改善が認められた。

Table 32. WHO 機能分類の推移（A1481298 試験，第 II 期）

被験者 ID	投与量（mg TID）	来院	WHO 機能分類	ベースラインからの変化量
[redacted]	10 mg TID	ベースライン	I 度	—
		4 週	I 度	0
		8 週	I 度	0
		16 週	I 度	0
		28 週	I 度	0
		40 週	I 度	0
		52 週	I 度	0
[redacted]	10 mg TID	ベースライン	II 度	—
		4 週	I 度	-1
		8 週	I 度	-1
		16 週	I 度	-1
		28 週	I 度	-1
		40 週	I 度	-1
		52 週	I 度	-1
[redacted]	20 mg TID	ベースライン	II度	0
		4 週	II度	0
		8 週	II度	0
		16 週	II度	0
		28 週	II度	0
		40 週	II 度	0
		52 週	II 度	0
		64 週	II 度	0
		76 週	III 度	1

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 16.2.1.1, Table 16.2.6.2
TID = 1 日 3 回，WHO = 世界保健機関

3.2.3.4. A1481131 試験と A1481298 試験との比較

3.2.2.3 項と同様に WHO 機能分類について，A1481131 試験と A1481298 試験の結果を比較した。

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 33 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。

Table 33. 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			
	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)

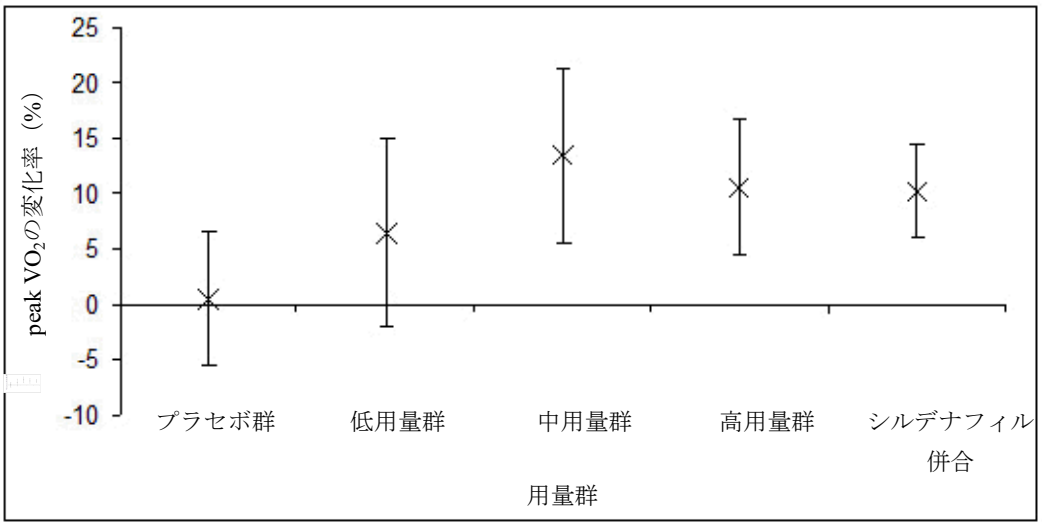
引用：A1481131 試験 総括報告書 Table 5.11.3，A1481298 試験総括報告書 Table 14.2.2.3.2
ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward，N = 評価対象例数

3.2.4. CPET 評価項目：Peak VO_2

3.2.4.1. A1481131 試験

A1481131 試験の主要評価項目である peak VO_2 のベースラインから 16 週時までの平均変化率(%)は，シルデナフィルのすべての用量群で増加し（平均値の範囲：6.44%～13.40%），プラセボ群ではほとんど変化がなかった（0.53%）。

Figure 6. Peak VO_2 のベースラインから 16 週時までの変化率（%），平均値および 95%信頼区間（A1481131 試験，ITT 集団）



引用：A1481131 試験総括報告書 Table 5.2.1.1
ITT = intent-to-treat，VO_2 = 酸素消費量

ベースラインの peak VO_2 の平均値は，シルデナフィル群間で同様で（17.37～18.03 mL/kg/分），プラセボ群でそれよりわずかに高かった（20.02 mL/kg/分）。ベースラインの peak VO_2 値，臨床分類，体重分類を共変量とした共分散分析（主解析）の結果，peak VO_2 の平均変化率の増加はシ

ルデナフィル併合群でプラセボ群より 7.71%（95% CI：-0.19%～15.60%）大きかったが，統計的有意差は認められなかった（p=0.056）（Table 34）。

各シルデナフィル用量群とプラセボ群の peak VO_2 のベースラインから 16 週時までの平均変化率を比較すると，低用量群はプラセボ群と大きな違いはなく（プラセボ群に比べ 3.81%の増加）であり，中用量群および高用量群はプラセボ群より大きかった（プラセボ群に比べそれぞれ 11.33%，7.98%の増加）。

Table 34. 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				プラセボ群
	低用量群 N=24	中用量群 N=26	高用量群 N=27	併合 N=77	N=29
peak VO_2 の平均値［mL/kg/分］（SD）					
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%信頼区間 [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：A1481131 試験 総括報告書 Table T14
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。
CPET = 心肺運動負荷試験，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，VO_2 = 酸素摂取量
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

3.2.4.2. A1481156 試験

シルデナフィル投与開始（A1481131 試験でプラセボ群の被験者は A1481131 試験の 16 週）から 1 年時点の効果の持続状況を評価した。ベースラインの peak VO_2 の平均値は用量群間で同程度であった（17.80～18.57 mL/kg/分）（Table 35）。1 年時点の peak VO_2 のシルデナフィル投与開始からの変化率の平均値は，低用量群で 9.92%，中用量群で 5.96%，高用量群で 2.46%とすべてのシルデナフィル用量群で増加がみられた。

Table 35. peak VO_2 のシルデナフィル投与開始から 1 年時点までの変化（投与群別，A1481156 試験，ITT 集団）

	低用量群 N=33	中用量群 N=32	高用量群 N=35
peak VO_2（mL/kg/分）			
ベースライン [a]			
平均値（SD）[b]	18.57 (4.97)	17.94 (4.24)	17.80 (3.61)
1 年時点			
平均値（SD）	19.97 (5.17)	18.69 (5.92)	17.93 (4.02)
ベースラインからの変化量の平均値（SD）	1.40 (3.35)	0.75 (5.09)	0.13 (3.52)
ベースラインからの変化率 (%) の平均値 (SD)	9.92 (22.21)	5.96 (31.37)	2.46 (21.72)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 16
ITT 集団は発達上 CPET を実施可能な被験者集団
CPET = 心肺運動負荷試験，ITT = intent-to-treat，N = 評価対象例数，SD = 標準偏差，VO_2 = 酸素消費量
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. シルデナフィル投与開始から 1 年時点データを有する被験者のベースライン平均値

3.2.4.3. A1481298 試験

本試験では，CPET を実施しなかった。

3.2.5. まとめ

A1481131 試験は，小児 PAH 患者を対象にこれまでに実施された唯一のプラセボ対照，並行群間比較試験である。A1481131 試験の結果から，成人で承認されている用量（20 mg 1 日 3 回投与）と同等の用量のシルデナフィルが小児 PAH 患者の CPET パラメータを改善し，PVRI を低下させることが示された。これらの効果は，小児 PAH 患者全体を対象に評価した血行動態パラメータの変化や WHO 機能分類の変化からも裏付けられた。

A1481131 試験の継続試験である A1481156 試験の結果，WHO 機能分類のシルデナフィル投与開始からの変化は，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%，85.1%および 84.0%，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%，58.1%および 59.0%であった。さらに，シルデナフィルのすべての用量群において，ベースラインから 1 年時点までの peak VO_2 の平均変化率の上昇が認められた。これらの結果から，シルデナフィルの長期投与により治療効果が持続することが示唆された。

日本人小児PAH患者を対象に実施したA1481298試験の結果, 16週／中止時にPVRIおよびmPAPが改善する傾向が認められた。WHO 機能分類については，シルデナフィル 10 mg TID 群（体重 ≤20 kg），シルデナフィル 20 mg TID 群（体重 >20 kg）いずれについても，第 I 期で WHO 機能分類の悪化は認められず，第 II 期でも悪化は認められなかった。。これらの結果から，日本人小児 PAH 患者に対するシルデナフィルの有効性が認められた。

A1481131 試験と A1481298 試験の有効性評価項目である PVRI と mPAP を比較したところ，国内 3 相試験の評価症例数は 5 例と少ないものの，16 週時（LOCF）の PVRI のベースラインに対する比においては，PAH 無治療時の自然経過とも解釈できる A1481131 試験のプラセボ群の幾何平均値より，A1481298 試験全体の幾何平均値が下回っており，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および 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」と定義した事後解析の結果もベースラインに対する比の結果を支持するものであった。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。さらに，WHO 機能分類についても A1481131 試験と A1481298 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。これらの比較の結果から，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の本薬を投与したときに相当する改善が期待できると考えられた。

3.3. 部分集団における結果の比較

A1481131 試験および A1481298 試験で共通して設定した有効性の評価項目のうち PVRI および mPAP について，患者背景別の部分集団解析（年齢，体重，PAH の臨床分類，ベースラインの WHO 機能分類別の解析）を実施し，それぞれの部分集団で A1481298 試験と A1481131 試験の結果を比較した。また，併せて，発達状況（CPET 実施可能／不可能），ダウン症候群の有無別に A1481131 試験の PVRI および mPAP の結果を示した。

3.3.1. 年齢

A1481131 試験および A1481298 試験の PVRI および mPAP のベースラインの平均値を年齢（7 歳未満, 7 歳以上）別に Table 36 に示した。A1481131 試験および A1481298 試験いずれにおいても，PVRI と mPAP のベースラインの平均値は, 7 歳以上の集団に比べて 7 歳未満の集団で低かった。

Table 36. PVRI，mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）（年齢別，A1481131 試験および A1481298 試験）

パラメータ	A1481131 試験		A1481298 試験	
	7 歳未満 N=63	7 歳以上 N=171	7 歳未満 N=3	7 歳以上 N=3
PVRI（Wood units•m^2）	12.3 (8.0) (n=58)	20.7 (14.7) (n=164)	11.1 (7.0) (n=3)	26.0 (11.4) (n=3)
mPAP（mmHg）	54.2 (21.0) (n=61)	64.7 (21.5) (n=170)	44.3 (18.0) (n=3)	72.7 (19.7) (n=3)

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 29SL, Table 11.7.235A, Table 11.7.236A, A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 3J
mPAP = 平均肺動脈圧，N = 評価対象例数，PVRI = 肺血管抵抗係数

A1481131 試験について, PVRI および mPAP のプラセボ群との比較を年齢別に Table 37 に示した。シルデナフィル投与による PVRI への効果は，各用量群で年齢によらず一貫していた。PVRI は 7

歳未満では，中用量群および高用量群でそれぞれ，およそ 23%および 26%，7 歳以上では中用量群および高用量群でそれぞれ，およそ 17%および 28%低下した。

Table 37. 16 週時の PVRI，mPAP のプラセボ群との比較（年齢別，A1481131 試験）

パラメータ	用量群	プラセボ群との比較（95%CI）	
		7 歳未満	7 歳以上
PVRI（プラセボ群との比）	低用量群	0.97 (0.47, 2.00) (n=2)	0.97 (0.78, 1.21) (n=35)
	中用量群	0.77 (0.53, 1.10) (n=14)	0.83 (0.67, 1.03) (n=37)
	高用量群	0.74 (0.54, 1.02) (n=23)	0.72 (0.59, 0.89) (n=45)
mPAP（プラセボ群との差［mmHg］）	低用量群	-3.30 (-26.26, 19.66) (n=2)	0.54 (-5.73, 6.81) (n=37)
	中用量群	-1.65 (-12.49, 9.20) (n=17)	-4.19 (-10.41, 2.04) (n=38)
	高用量群	- 0.76 (-10.72, 9.20) (n=25)	-9.79 (-15.73, -3.85) (n=46)

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 11.7.59A, Table 11.7.60A
プラセボ群： PVRI 7 歳未満 15 例，7 歳以上 37 例
mPAP 7 歳未満 15 例，7 歳以上 41 例
CI = 信頼区間，mPAP = 平均肺動脈圧，n = 被験者数，PVRI = 肺血管抵抗係数

年齢別の 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別の部分集団解析の結果は 3.2.2.3 項の結果をおおむね支持していた（Table 38, CTD 5.3.5.3 項 A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Figure 1.1.2J，SCE Figure 1.2.2J，SCE Figure 1.3.2J）。

Table 38. 16 週時の PVRI，mPAP の A1481131 試験と A1481298 試験の比較（年齢別）

パラメータ	用量群	A1481131 試験				A1481298 試験			
		7 歳未満		7 歳以上		7 歳未満		7 歳以上	
PVRI ベースラインとの比の幾何平均値	プラセボ群	N=15	1.0809	N=37	1.0859	N=2[a]	0.6393	N=3	0.9159
	低用量群	N=2	1.0290	N=35	0.9749				
	中用量群	N=14	0.9053	N=37	0.8342				
	高用量群	N=23	0.7623	N=45	0.7399				
PVRI ベースラインからの平均変化量（Wood units•m^2）	プラセボ群	N=15	-0.186	N=37	1.357	N=2[a]	-2.610	N=3	-1.297
	低用量群	N=2	-0.203	N=35	-0.162				
	中用量群	N=14	-1.096	N=37	-4.097				
	高用量群	N=23	-2.612	N=45	-6.076				
mPAP（ベースラインからの平均変化量［mmHg］）	プラセボ群	N=15	-3.67	N=41	0.78	N=2[a]	-5.00	N=3	2.33
	低用量群	N=2	-7.00	N=37	1.30				
	中用量群	N=17	-5.19	N=38	-3.38				
	高用量群	N=25	-4.40	N=46	-9.02				

引用：A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 1.1.2J，SCE Table 1.2.2J，SCE Table 1.3.2J
PVRI = 肺血管抵抗係数，mPAP = 平均肺動脈圧，N = 評価対象例数
a. 1 例（被験者 ID [redacted]）については 16 週／中止時の評価ができなかったため，7 歳未満の症例は 2 例となった。

3.3.2. 体重分類

A1481131 試験および A1481298 試験の PVRI および mPAP のベースラインの平均値を体重（8～20 kg，20 kg 超～45 kg，45 kg 超）別に Table 39 に示した。A1481131 試験および A1481298 試験いずれにおいても, PVRI と mPAP のベースラインの平均値は, 体重 8～20 kg の集団で 20 kg 超～45 kg および 45 kg 超の集団より低かった。

Table 39. PVRI，mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）（体重別，A1481131 試験および A1481298 試験）

パラメータ	A1481131 試験			A1481298 試験		
	8～20 kg N=68	20 kg 超～45 kg N=125	45 kg 超 N=41	8～20 kg N=3	20 kg 超～45 kg N=1	45 kg 超 N=2
PVRI（Wood units•m^2）	13.3 (8.2) (n=64)	20.5 (15.4) (n=119)	21.1 (13.9) (n=39)	11.1 (7.0) (n=3)	12.9 (-) (n=1)	32.6 (1.3) (n=2)
mPAP（mmHg）	56.8 (21.0) (n=66)	65.2 (22.3) (n=124)	60.2 (20.3) (n=41)	44.3 (18.0) (n=3)	50.0 (-) (n=1)	84.0 (2.8) (n=2)

引用 : A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 29SL, Table 11.7.238A, Table 11.7.239A, Table 11.7.240A，A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 3J
mPAP = 平均肺動脈圧，n = 被験者数，PVRI = 肺血管抵抗係数

A1481131 試験について, PVRI および mPAP のプラセボ群との比較を体重別に Table 40 に示した。20 kg 超～45 kg および 45 kg 超の集団では，用量に依存して PVRI および mPAP の改善が同様に認められた。20 kg 超～45 kg の集団が本試験の被験者の半数以上を占めているため，その他の集団については各用量群での例数が少なかった。

Table 40. 16 週時の PVRI，mPAP のプラセボ群との比較（体重別，A1481131 試験）

パラメータ	用量群	プラセボ群との比較（95%CI）		
		8～20 kg	20 kg 超～45 kg	45 kg 超
PVRI（プラセボ群との比）	低用量群	—	0.99 (0.79, 1.25) (n=28)	0.86 (0.55, 1.35) (n=9)
	中用量群	0.81 (0.55, 1.19) (n=13)	0.84 (0.67, 1.06) (n=30)	0.79 (0.50, 1.24) (n=8)
	高用量群	0.81 (0.59, 1.11) (n=30)	0.81 (0.64, 1.03) (n=27)	0.42 (0.27, 0.64) (n=11)
mPAP（プラセボ群との差［mmHg］）	低用量群	—	0.4 (-7.2, 8.0) (n=29)	-4.8 (-16.7, 7.0) (n=10)
	中用量群	3.3 (-6.8, 13.5) (n=15)	-4.7 (-12.1, 2.8) (n=31)	-8.9 (-21.1, 3.3) (n=9)
	高用量群	2.8 (-5.7, 11.4) (n=32)	-11.6 (-19.3, -4.0) (n=28)	-16.5 (-28.0, -4.9) (n=11)

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 11.7.2A, Table 11.7.19A
プラセボ群： PVRI 8～20 kg 15 例，20 kg 超～45 kg 28 例，45 kg 超 9 例
mPAP 8～20 kg 16 例，20 kg 超～45 kg 30 例，45 kg 超 10 例
CI = 信頼区間，mPAP = 平均肺動脈圧，n = 被験者数，PVRI = 肺血管抵抗係数

体重別の 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，両試験に対する体重別の部分集団解析の結果は 3.2.2.3 項の結果をおおむね支持していた（Table 41，CTD 5.3.5.3.1 項 A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Figure 1.1.3J, SCE Figure 1.2.3J, SCE Figure 1.3.3J）。

Table 41. 16 週時の PVRI，mPAP の A1481131 試験と A1481298 試験の比較（体重別）

パラメータ	用量群	A1481131 試験						A1481298 試験					
		8～20 kg		20 kg 超～45 kg		45 kg 超		8～20 kg		20 kg 超～45 kg		45 kg 超	
PVRI ベースラインとの比の幾何平均値	プラセボ群	N=15	1.0304	N=28	1.0765	N=9	1.2084	N=2	0.6393	N=1	0.9427	N=2	0.9028
	低用量群	—	—	N=28	0.9729	N=9	0.9932						
	中用量群	N=13	0.8737	N=30	0.8354	N=8	0.8879						
	高用量群	N=30	0.8238	N=27	0.7984	N=11	0.4876						
PVRI ベースラインからの平均変化量（Wood units•m^2）	プラセボ群	N=15	-0.581	N=28	0.732	N=9	3.958	N=2	-2.610	N=1	-0.740	N=2	-1.575
	低用量群	—	—	N=28	0.051	N=9	-0.835						
	中用量群	N=13	-1.689	N=30	-4.877	N=8	0.167						
	高用量群	N=30	-1.180	N=27	-5.715	N=11	-13.070						
mPAP（ベースラインからの平均変化量［mmHg］）	プラセボ群	N=16	-6.25	N=30	0.57	N=10	6.00	N=2	-5.00	N=1	6.00	N=2	0.50
	低用量群	—	—	N=29	1.00	N=10	0.50						
	中用量群	N=15	-3.42	N=31	-4.11	N=9	-4.22						
	高用量群	N=32	-3.32	N=28	-10.95	N=11	-10.18						

引用：A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 1.1.3J，SCE Table 1.2.3J，SCE Table 1.3.3J
mPAP = 平均肺動脈圧，N = 評価対象例数，PVRI = 肺血管抵抗係数

3.3.3. PAH の臨床分類

A1481131 試験および A1481298 試験の PVRI および mPAP のベースラインの平均値を PAH の臨床分類別に Table 42 に示した。A1481131 試験では，PVRI と mPAP のベースラインの平均値は，原発性 PAH の集団と先天性心病変の外科的修復による続発性 PAH の集団で同様であったが，先天性短絡性疾患による続発性 PAH の集団で mPAP が高かった。これは，先天性短絡性疾患による続発性 PAH の被験者は体肺動脈シャントを設置しているためと考えられた。

Table 42. PVRI，mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）（PAH の臨床分類別，A1481131 試験および A1481298 試験）

パラメータ	A1481131 試験			A1481298 試験		
	原発性 PAH N=78	続発性 PAH 先天性短絡性疾患 N=85	続発性 PAH 外科的修復 N=71	原発性 PAH N=5	続発性 PAH 先天性短絡性疾患 N=1	続発性 PAH 外科的修復 N=0
PVRI（Wood units•m^2）	20.3 (14.7) (n=75)	18.4 (13.2) (n=80)	16.7 (13.3) (n= 67)	21.4 (10.5) (n=5)	4.2 (-) (n=1)	-
mPAP（mmHg）	59.7 (23.1) (n=77)	69.4 (16.0) (n=84)	55.3 (23.9) (n=70)	65.0 (18.5) (n=5)	26.0 (-) (n=1)	-

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 29SL, Table 11.7.72A, Table 9.1.464O, Table 9.1.465O，A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 3J
mPAP = 平均肺動脈圧，n = 被験者数，PAH = 肺動脈性肺高血圧症，PVRI = 肺血管抵抗係数

A1481131 試験について，PVRI および mPAP のプラセボ群との比較を PAH の臨床分類別に Table 43 に示した。原発性 PAH の集団では，用量に依存して血行動態評価項目の改善が認められた。続発性 PAH の集団のうち先天性短絡性疾患による続発性 PAH の集団では，すべての用量群で PVRI および mPAP に改善が認められた。先天性心病変の外科的修復による続発性 PAH の集団では，高用量群で PVRI および mPAP に改善が認められた。

Table 43. 16 週時の PVRI，mPAP のプラセボ群との比較（PAH の臨床分類別，A1481131 試験）

パラメータ	用量群	プラセボ群との比較（95%CI）		
		原発性 PAH	続発性 PAH 先天性短絡性疾患	続発性 PAH 外科的修復
PVRI（プラセボ群との比）	低用量群	0.95 (0.67 1.36) (n=11)	0.81 (0.61, 1.07) (n=14)	1.12 (0.73, 1.72) (n=12)
	中用量群	0.75 (0.55, 1.02) (n=18)	0.82 (0.64, 1.07) (n=18)	0.95 (0.64, 1.40) (n=15)
	高用量群	0.69 (0.52, 0.92) (n=24)	0.90 (0.70, 1.16) (n=22)	0.59 (0.41, 0.84) (n=22)
mPAP（プラセボ群との差［mmHg］）	低用量群	0.7 (-9.9, 11.3) (n=12)	-3.6 (-11.9, 4.6) (n=14)	7.5 (-6.0, 21.0) (n=13)
	中用量群	-1.2 (-10.3, 8.0) (n=19)	-5.2 (-12.6, 2.2) (n=20)	-2.3 (-14.9, 10.2) (n=16)
	高用量群	-5.1 (-13.8, 3.5) (n=25)	-2.9 (-10.0, 4.3) (n=23)	-14.1 (-25.7, -2.4) (n=23)

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 5.4, Table 11.7.21A
プラセボ群：PVRI 原発性 PAH 18 例，続発性 PAH（先天性短絡性疾患）21 例，続発性 PAH（外科的修復）13 例
mPAP 原発性 PAH 20 例，続発性 PAH（先天性短絡性疾患）23 例，続発性 PAH（外科的修復）13 例
CI = 信頼区間，mPAP = 平均肺動脈圧，n = 被験者数，PAH = 肺動脈性肺高血圧症，PVRI = 肺血管抵抗係数

PAH の臨床分類別の 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 PAH の臨床分類別の部分集団解析の結果は 3.2.2.3 項の結果をおおむね支持していた（Table 44, CTD 5.3.5.3.1 項 A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Figure 1.1.4J, SCE Figure 1.2.4J, SCE Figure 1.3.4J）。

Table 44. 16 週時の PVRI，mPAP の A1481131 試験と A1481298 試験の比較（PAH の臨床分類別）

パラメータ	用量群	A1481131 試験						A1481298 試験					
		原発性 PAH		続発性 PAH 先天性短絡性疾患		続発性 PAH 外科的修復		原発性 PAH		続発性 PAH 先天性短絡性疾患		続発性 PAH 外科的修復	
PVRI ベースラインとの比の幾何平均値	プラセボ群	N=18	1.1175	N=21	1.1094	N=13	1.0027	N=4	0.6519	N=1	1.7387	—	—
	低用量群	N=11	0.9845	N=14	0.8517	N=12	1.1415						
	中用量群	N=18	0.7649	N=18	0.8648	N=15	0.9567						
	高用量群	N=24	0.7085	N=22	0.8888	N=22	0.6663						
PVRI ベースラインからの平均変化量（Wood units•m^2）	プラセボ群	N=18	2.079	N=21	0.695	N=13	-0.356	N=4	-3.055	N=1	3.110	—	—
	低用量群	N=11	0.597	N=14	-2.727	N=12	2.127						
	中用量群	N=18	-4.278	N=18	-5.597	N=15	0.721						
	高用量群	N=24	-8.969	N=22	-1.112	N=22	-4.262						
mPAP（ベースラインからの平均変化量［mmHg］）	プラセボ群	N=20	-1.35	N=23	1.39	N=13	-2.15	N=4	-2.50	N=1	7.00	—	—
	低用量群	N=12	0.08	N=14	-2.07	N=13	4.77						
	中用量群	N=19	-2.53	N=20	-4.02	N=16	-5.52						
	高用量群	N=25	-6.37	N=23	-1.71	N=23	-14.19						

引用：A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 1.1.4J，SCE Table 1.2.4J，SCE Table 1.3.4J
mPAP = 平均肺動脈圧，N = 評価対象例数，PAH = 肺動脈性肺高血圧症，PVRI = 肺血管抵抗係数

3.3.4. ベースラインの WHO 機能分類

A1481131 試験および A1481298 試験のベースラインの平均値をベースラインの WHO 機能分類別に Table 45 に示した。A1481131 試験および A1481298 試験いずれにおいても，PVRI と mPAP のベースラインの平均値は，ベースラインの WHO 機能分類の悪化に伴い，高くなった。

Table 45. PVRI，mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）（ベースラインの WHO 機能分類別，A1481131 試験および A1481298 試験）

パラメータ	A1481131 試験			A1481298 試験		
	I 度 N=75	II 度 N=120	III/IV 度 N=36	I 度 N=2	II 度 N=3	III/IV 度 N=1
PVRI（Wood units•m^2）	13.3 (8.1) (n=72)	19.5 (14.8) (n= 114)	26.8 (15.8) (n=34)	11.2 (9.9) (n=2)	18.5 (11.4) (n=3)	33.5 (-) (n=1)
mPAP（mmHg）	54.6 (21.4) (n=74)	63.1 (21.4) (n=118)	73.0 (19.4) (n=36)	44.0 (25.5) (n=2)	60.3 (22.4) (n=3)	82.0 (-) (n=1)

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 16SL, Table 17SL, Table 18SL, Table 29SL，A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 3J
mPAP = 平均肺動脈圧，n = 被験者数，PVRI = 肺血管抵抗係数，WHO = 世界保健機関

A1481131 試験について，PVRI および mPAP のプラセボ群との比較をベースラインの WHO 機能分類別に Table 46 に示した。ベースラインの WHO 機能分類にかかわらず，中用量群および高用量群ではプラセボ群と比較して PVRI の減少が認められた。mPAP についても中用量群（WHO 機能分類 II 度および III／IV 度の被験者）ならびに高用量群では改善が認められた。

Table 46. 16 週時の PVRI, mPAP のプラセボ群との比較（ベースラインの WHO 機能分類別，A1481131 試験）

パラメータ	用量群	プラセボ群との比較（95%CI）		
		I 度	II 度	III/IV 度
PVRI（プラセボ群との比）	低用量群	1.14 (0.78, 1.67) (n=9)	0.89 (0.66, 1.21) (n=19)	1.03 (0.55, 1.92) (n=9)
	中用量群	0.82 (0.61, 1.10) (n=19)	0.83 (0.62, 1.09) (n=23)	0.93 (0.50, 1.74) (n=8)
	高用量群	0.67 (0.50, 0.91) (n=19)	0.72 (0.56, 0.93) (n=38)	0.74 (0.39, 1.40) (n=10)
mPAP（プラセボ群との差［mmHg］）	低用量群	0.96 (-10.72, 12.63) (n=9)	0.35 (-8.65, 9.34) (n=20)	7.85 (-3.41, 19.12) (n=9)
	中用量群	0.05 (-8.76, 8.86) (n=20)	-5.74 (-14.03, 2.55) (n=25)	-0.59 (-11.82, 10.63) (n=9)
	高用量群	-1.44 (-10.18, 7.29) (n=21)	-11.21 (-18.77, -3.65) (n=39)	-9.58 (-20.76, 1.60) (n=10)

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 11.7.56A, Table 11.7.57A
プラセボ群： PVRI I 度 21 例，II 度 26 例，III／IV 度 5 例
mPAP I 度 22 例，II 度 28 例，III／IV 度 6 例
CI = 信頼区間，mPAP = 平均肺動脈圧，n = 被験者数，PVRI = 肺血管抵抗係数，WHO = 世界保健機関

ベースラインの WHO 機能分類別の 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と考えられた。なお，ベースラインの WHO 機能分類が II 度であった日本人被験者 3 例のデータでは，両試験に対するベースラインの WHO 機能分類別の部分集団解析の結果が 3.2.2.3 項

の結果を支持していた（Table 47，CTD 5.3.5.3.1 項 A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Figure 1.1.5J，SCE Figure 1.2.5J，SCE Figure 1.3.5J）。

Table 47. 16 週時の PVRI，mPAP の A1481131 試験と A1481298 試験の比較（ベースラインの WHO 機能分類別）

パラメータ	用量群	A1481131 試験						A1481298 試験					
		I 度		II 度		III／IV 度		I 度		II 度		III／IV 度	
PVRI ベースラインとの比の幾何平均値	プラセボ群	N=21	1.0604	N=26	1.1073	N=5	1.0693	N=1	1.7387	N=3	0.5292	N=1	1.2190
	低用量群	N=9	1.3067	N=19	0.8771	N=9	0.9203						
	中用量群	N=19	0.9035	N=23	0.8434	N=8	0.8036						
	高用量群	N=19	0.7291	N=38	0.7769	N=10	0.6306						
PVRI ベースラインからの平均変化量（Wood units•m^2）	プラセボ群	N=21	0.592	N=26	0.941	N=5	2.098	N=1	3.110	N=3	-6.520	N=1	7.340
	低用量群	N=9	4.995	N=19	-2.014	N=9	-1.421						
	中用量群	N=19	-1.306	N=23	-4.277	N=8	-4.724						
	高用量群	N=19	-2.734	N=38	-4.178	N=10	-12.769						
mPAP（ベースラインからの平均変化量［mmHg］）	プラセボ群	N=22	-2.82	N=28	2.50	N=6	-5.17	N=1	7.00	N=3	-11.00	N=1	23.00
	低用量群	N=9	0.78	N=20	0.90	N=9	1.56						
	中用量群	N=20	-2.12	N=25	-3.85	N=9	-6.46						
	高用量群	N=21	-4.00	N=39	-7.70	N=10	-15.46						

引用：A148 Additional Analysis-Efficacy SCE Table 1.1.5J，SCE Table 1.2.5J，SCE Table 1.3.5J
mPAP = 平均肺動脈圧，N = 評価対象例数，PVRI = 肺血管抵抗係数，WHO = 世界保健機関

3.3.5. 発達状況

A1481131 試験において，発達上 CPET が実施可能な被験者（CPET 実施可能例）と CPET が実施不能な被験者（CPET 実施不能例）集団における PVRI および mPAP をプラセボ群と比較した結果を Table 48 に示した。CPET 実施可能例の集団におけるベースラインの PVRI および mPAP の平均値は，CPET 実施不能例の集団より高かった（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table S12）。CPET 実施可能例では PVRI および mPAP の変化量に明確な用量反応関係が認められた。一方，CPET 実施不能例では PVRI はプラセボ群と比較して改善が認められたが，mPAP は認められなかった。

Table 48. 16 週時の PVRI，mPAP のプラセボ群との比較（CPET 実施可能集団と不能集団の比較，A1481131 試験）

パラメータ	用量群	プラセボ群との比較（95%CI）	
		CPET 実施可能 [a]	CPET 実施不能
PVRI（プラセボ群との比）	低用量群	0.96 (0.74, 1.24) (n=24)	0.92 (0.67, 1.26) (n=13)
	中用量群	0.78 (0.61, 1.00) (n=27)	0.83 (0.64, 1.07) (n=24)
	高用量群	0.56 (0.43, 0.72) (n=26)	0.84 (0.67, 1.05) (n=42)
mPAP（プラセボ群との差［mmHg］）	低用量群	-2.4 (-10.1, 5.3) (n=26)	4.4 (-5.3, 14.2) (n=13)
	中用量群	-7.7 (-15.3, -0.2) (n=28)	1.1 (-6.4, 8.5) (n=27)
	高用量群	-17.2 (-24.9, -9.6) (n=27)	0.3 (-6.4, 7.1) (n=44)

引用：A1481131 試験 総括報告書 Table 5.3.3.1，A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 11.7.69A
CI = 信頼区間，CPET = 心配運動負荷試験，mPAP = 平均肺動脈圧，n = 被験者数，PVRI = 肺血管抵抗係数
a. ダウン症候群の被験者 2 例を含む。
プラセボ群： PVRI CPET 実施可能 26 例，CPET 実施不能 26 例
mPAP CPET 実施可能 29 例，CPET 実施不能 27 例

CPET 実施不能の理由を Table 49 に示した。Table 48 に示したとおり，CPET 実施可能例では全般的に用量－反応関係がみられたのに対し，不能例では PVRI と mPAP で一貫した効果がみられなかった。このことを考察するため，7 歳未満と 7 歳以上（3.3.1 項），ならびにダウン症候群と非ダウン症候群の部分集団について部分集団解析を実施した。また，CPET 実施不能集団のほとんどは 7 歳未満またはダウン症候群ありの部分集団であった。

Table 49. CPET 実施不能の理由（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
CPET 実施不能例の数	14 (33.3)	27 (49.1)	48 (62.3)	89 (51.1)	30 (50.0)
7 歳未満 [a]	2 (4.8)	17 (30.9)	28 (36.4)	47 (27.0)	16 (26.7)
ダウン症候群なし	2 (4.8)	12 (21.8)	24 (31.2)	38 (21.8)	10 (16.7)
ダウン症候群あり	0	5 (9.1)	4 (5.2)	9 (5.2)	6 (10.0)
7 歳以上 [a]	12 (28.6)	10 (18.2)	20 (26.0)	42 (24.1)	14 (23.3)
ダウン症候群あり	6 (14.3)	6 (10.9)	13 (16.9)	25 (14.4)	6 (10.0)
その他の理由	6 (14.3)	4 (7.3)	7 (9.1)	17 (9.8)	8 (13.3)

引用：A1481156 試験総括報告書（中間報告書，May 2009）Table 5.2.12
CPET 実施可能なダウン症候群の被験者も 2 名（低，中用量群に各 1 名）あった。
CPET = 心肺運動負荷試験，N = 評価対象例数
a. スクリーニング時の年齢

3.3.6. ダウン症候群の有無

7 歳以上の CPET 実施不能例は，56 例中 31 例がダウン症候群のために CPET 実施不能であった。このため，ダウン症候群の有無別の部分集団についてさらに事後解析した。

ダウン症候群集団での PVRI のベースラインの平均値は非ダウン症候群集団より高かったが，mPAP のベースラインの平均値は両集団で同様であった（Table 50）。

Table 50. PVRI，mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）（ダウン症候群／非ダウン症候群別，A1481131 試験）

パラメータ	非ダウン症候群 N=186	ダウン症候群 N=48
PVRI（Wood units•m^2）	18.0 (13.2) (n=177)	20.5 (15.9) (n=45)
mPAP（mmHg）	61.5 (23.0) (n=184)	63.6 (16.7) (n=47)

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 29SL, Table 11.7.146A, Table 11.7.147A
mPAP = 平均肺動脈圧，N = 評価対象例数，PVRI = 肺血管抵抗係数

PVRI および mPAP のプラセボ群との比較を非ダウン症候群/ダウン症候群別に Table 51 に示した。PVRI についてはダウン症候群の有無により大きな違いはなかったが，mPAP については，ダウン症候群の有無により違いがみられた。

Table 51. 16 週時の PVRI, mPAP のプラセボ群との比較（ダウン症候群／非ダウン症候群別, A1481131 試験）

パラメータ	投与群	プラセボ群との比較（95%CI）	
		非ダウン症候群	ダウン症候群
PVRI（プラセボ群との比）	低用量群	0.99 (0.80, 1.24) (n=31)	1.02 (0.62, 1.69) (n=6)
	中用量群	0.82 (0.67, 1.00) (n=41)	0.81 (0.54, 1.22) (n=10)
	高用量群	0.64 (0.53, 0.78) (n=54)	1.11 (0.76, 1.62) (n=14)
mPAP（プラセボ群との差［mmHg］）	低用量群	-0.99 (-7.55, 5.56) (n=33)	12.27 (-2.01, 26.54) (n=6)
	中用量群	-4.15 (-10.15, 1.85) (n=43)	-2.82 (-14.37, 8.72) (n=12)
	高用量群	-10.52 (-16.25, -4.79) (n=57)	2.79 (-8.36, 13.94) (n=14)

引用：A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 11.7.88A, Table 11.7.90A, Table 11.7.120A, Table 11.7.122A
プラセボ群： PVRI 非ダウン症候群 41 例，ダウン症候群 11 例
mPAP 非ダウン症候群 44 例，ダウン症候群 12 例
CI = 信頼区間，mPAP = 平均肺動脈圧，n = 被験者数，PVRI = 肺血管抵抗係数

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本邦における本薬の小児 PAH 患者に対する推奨用法・用量は，国際共同試験（A1481131 試験および A1481156 試験）および国内第 3 相試験（A1481298 試験）の結果に基づき設定した。以下にその詳細を示す。

4.1. EU での用法・用量の設定根拠

EU における用法・用量は，以下のとおり，A1481131 試験および A1481156 試験で得られた有効性および安全性，さらに臨床薬理データに基づく定量的モデルの総合的な評価から設定した。

4.1.1. A1481131 試験の有効性の結果

A1481131 試験での peak VO_2 の主解析において，シルデナフィル併合群のベースラインからの平均変化率はプラセボ群より 7.71%（95%CI：-0.19，15.60）大きかったものの，統計的な有意差は認められなかった（p=0.056，2.1 項）。

Peak VO_2 の用量群別の平均変化率の結果は，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（プラセボとの差：それぞれ 11.33%，7.98%）。また，中用量群と高用量群の比較では改善効果に大きな違いが認められなかったことから，中用量群での用量（体重 8 kg 以上 20 kg 以下：10 mg TID，体重 20 kg 超 45 kg 以下：20 mg TID，体重 45 kg 超：40 mg TID）が小児 PAH 患者における臨床推奨用量として適切であると考えた。

また，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 units•m^2 であり，統計的に有意な改善を示した。用量群別のプラセボと比較した最小二乗平均値の差は，低用量群では-0.3 Wood units•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 units•m^2 および-6.2 Wood units•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。

4.1.2. ポピュレーション PK および PK-PD モデルを用いた小児 PAH 患者の推奨用法・用量の検討

ポピュレーション PK 解析の最終モデルから個々の患者における $C_{ss,av}$ を推定し，$C_{ss,av}$ と peak VO_2 のポピュレーション PK-PD 解析の最終モデルから推定された最大効果の 90%を示すときの血漿中濃度（EC_{90}：40.93 ng/mL）と比較した（CTD 2.7.2.3.1.4.1 項）。その結果，体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者に 10 mg TID を，体重 20 kg 超の小児 PAH 患者に 20 mg TID を投与したときに，約 50%の患者の $C_{ss,av}$ が EC_{90} 以上に到達し，体重 17～20 kg の小児 PAH 患者では，$C_{ss,av}$ が EC_{90} に到達した患者の割合は約 34%であった。一方，体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者に 20 mg TID を，体重 20 kg 超の小児 PAH 患者に 40 mg TID を投与したときには，約 95%の小児 PAH 患者で EC_{90} 値を超えた。以上より，ポピュレーション PK モデルを用いたシミュレーション結果から，体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者では 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児 PAH 患者では 20 mg TID 投与時に十分な効果を示す血漿中濃度に到達することが示された（CTD 2.7.2.3.1.4.1 項）。

さらに，peak VO_2 のベースラインからの変化率の閾値を 10%と仮定し，体重 5～45 kg の範囲で，プラセボおよび 10 mg～80 mg（1 回投与量）の各用量における peak VO_2 の変化率が 10%以上になる被験者の割合を改善率として PK-PD モデルから推定したところ，プラセボ群の約 20%に対し，40 mg TID および 80 mg TID 群では体重によらず 47%と推定された。10 mg TID および 20 mg TID 群ではいずれも体重の増加に伴い peak VO_2 の変化率が 10%以上になると推定された被験者の割合に減少傾向がみられ，体重 20 kg までの変化として 10 mg TID 群では 47%から 24%に減少し，20 mg TID 群では 47%から 39%に減少した。また，2 種類の投与法，すなわち体重 20 kg 以下/20 kg 超の小児の投与量を 10 mg TID/20 mg TID と 20 mg TID/40 mg TID として，PK-PD モデルから推定したそれぞれの peak VO_2 の改善率を比較した。各用量の peak VO_2 の変化率が 10%以上になると推定された被験者の割合の最大値を 100%として，10 mg TID/20 mg TID では 80%超（17.5～20 kg の体重カテゴリーのみ 74%～81%）の被験者で，20 mg TID/40 mg TID ではほぼ 100%の被験者で peak VO_2 の変化率が 10%以上となると推定された（CTD 2.7.2.3.1.4.2 項）。

次に，曝露量と PVR の関係を検討した PK-PD 解析により，PVR についても peak VO_2 と同様の検討を行った。本検討では，臨床上意味のある PVR のベースラインからの変化率の閾値を 20%と仮定した。

成人 PAH 患者に 20 mg TID を投与したとき，PVR のベースラインからの変化率が 20%以上であった被験者の割合が 40%であったことから，40%を基準として，小児において PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合を改善率として評価した。小児，特に短絡を伴う PAH 患者を含む CPET が実施不可能であった集団において，体重 20 kg 以下/20 kg 超の小児の投与量を 10 mg TID/20 mg TID と 20 mg TID/40 mg TID に分けて算出した結果，10 mg TID/20 mg TID では PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合は，体重 20 kg 以下/20 kg 超ともに 40%以上を示し，20 mg TID/40 mg TID では約 50%を示した。CPET が実施可能であった集団においては，10 mg TID/20 mg TID と 20 mg TID/40 mg TID での PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合は，いずれの投与量でもさらに高い割合となると推定された（CTD 2.7.2.3.1.4.3 項）。

PVR に関してはばらつきが大きく，小児集団においてプラセボ群での改善の割合が大きいものの，体重 20 kg 以下/20 kg 超の小児に 10 mg TID/20 mg TID を投与したときの PVR の改善率の増加は，成人における 20 mg TID で観察された結果と同様であった。

4.1.3. 臨床薬理データに基づく海外での小児 PAH 患者の推奨用法・用量

A1481131 試験および外国人成人 PAH 患者を対象とした A1481140 試験から得られたデータを用いて，ポピュレーション PK 解析および PK-PD 解析を実施した結果，ならびにそのモデルを用いて各種シミュレーションした結果から，小児 PAH 患者に対する用法・用量は，体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID が推奨されると考えた。以下にその根拠を要約した（CTD 2.7.2.3.2 項）。

まず，ポピュレーション PK 解析では，構築された最終モデルの共変量として体重，用量および併用薬が選択された。このモデルから推定された見かけの経口クリアランス（CL/F）の最大値は 57.2 L/h であり，この値は成人 PAH 患者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ている CL/F 値（50.9 L/h）と同様な値であった。このことから，今回の小児および成人 PAH 患者からのデータを併合したポピュレーション PK 解析では適切なモデルが構築できたと考えた。体重と年齢の相関が高いことから，体重と年齢は CL/F の共変量として相互に代用可能な共変量であると考え，本モデルにおいては体重を共変量として選択した。

さらに，構築したポピュレーション PK モデル（最終モデル）を用いたシミュレーションから，体重 20 kg 以下の小児に 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に 20 mg TID（10 mg TID/20 mg TID）を投与したときの $C_{ss,av}$ の 90%予測区間は CTD 2.7.2.3.1.4.1 項の Figure 10 の左図に示す結果となった。この 10 mg TID/20 mg TID の用法・用量を用いることにより，約 50%の小児 PAH 患者で，シルデナフィルの曝露量と peak VO_2 の PK-PD 解析から推定された EC_{90} 以上の $C_{ss,av}$ が得られると推測された。体重が 17～20 kg の小児 PAH 患者に限りこの比率が約 34%にまで低下すると推測されるが，小児 PAH 患者での PVR に対する効果は，成人 PAH 患者に承認用量の 20 mg TID にてシルデナフィルを投与した際に得られた効果の範囲内にあると予想された。また，この用法・用量（10 mg TID/20 mg TID）を用いた場合，$C_{ss,av}$ の 90%予測区間の上限は，CTD 2.7.2.3.1.4.1 項の Figure 10 に示したように，シルデナフィルの曝露量と peak VO_2 の PK-PD 解析から推定された EC_{90} を十分超えていた。

体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者には 20 mg TID，体重 20 kg 超の小児 PAH 患者には 40 mg TID（20 mg TID/40 mg TID）の用法・用量を投与したときの曝露量は，成人 PAH 患者に 40 mg TID を投与したときの曝露量と類似しているか，またはその値よりもやや高値を示したが，成人 PAH 患者を対象とした外国臨床試験の最高用量である 80 mg TID 投与時の曝露量よりは低値であると推定された（CTD 2.7.2.3.1.4.1 項の Figure 10 の右図，Figure 4）。これらの PK-PD 解析を実施した結果から，検討された用量範囲で推定された peak VO_2 および PVR はいずれも十分な効果があり，その推定された効果と実際の臨床上の効果は同様であった。

PVR に対する効果について，成人および小児 PAH 患者から得られたデータを合わせて PK-PD 解析を実施した結果，成人および小児 PAH 患者ともに同様な結果が認められた。いずれも改善率はプラセボ投与時の値を上回り，推定された閾値濃度 50 ng/mL の場合，プラセボ群と比較して，成人および身体発達上 CPET が実施不可能な小児 PAH 患者またはより低年齢の小児において 22%，身体発達上 CPET が実施可能な小児またはより高年齢の小児において 34%という改善率を

示した（CTD 2.7.2.3.1.2.2 項）。さらに，1～17 歳の小児 PAH 患者に同じ用法・用量を適用した場合，成人 PAH 患者に承認用量である 20 mg TID にてシルデナフィルを投与したときに認められた PVR に対する効果と同様，あるいはより良好な効果が得られると推測された（CTD 2.7.2.3.1.4.3 項の Figure 12）。

10 mg TID/20 mg TID という用法・用量は，A1481131 試験において体重 45 kg 未満の患者に使用した中用量（体重 20 kg 以下の患者に対する 10 mg TID と体重 20～45 kg の患者に対する 20 mg TID）に相当する。また，体重が 45 kg 超の患者に対する推奨用量（20 mg TID）は，A1481131 試験での低用量（10 mg）と中用量（40 mg）との間を補間する用量であり，成人 PAH 患者の臨床用量と同じ用量である。中用量群では peak VO_2 に対する臨床上重要な効果が認められたが，高用量群では中用量群以上の効果は認められなかった。したがって，10 mg TID/20 mg TID にて投与することにより，どの体重の小児においても peak VO_2 は最大改善率に近い値が得られると考えた。

これらの定量的モデルの総合的な評価から，小児 PAH 患者に対する推奨用法・用量は，体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID であると考えた。

4.1.4. EU での承認用法・用量

EU での推奨用法・用量は，前述のように，国際共同試験（A1481131 試験および A1481156 試験）で得られた有効性および安全性，さらに臨床薬理データに基づく定量的モデルの総合的な評価から，体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID とした。

EU では，国際共同試験の 2 試験に基づいた臨床データパッケージにて承認申請を行い，以下の用法・用量で承認を得ている。

［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。］

4.1.5. 欧米のガイドラインおよび教科書における用法・用量

CTD 2.5.1.1 項に記載したとおり，欧州心臓病学会（ESC）/欧州呼吸器学会（ERS）合同の肺高血圧症診断・治療ガイドライン[7]および米国心臓協会（AHA）/米国胸部学会（ATS）合同の小児肺高血圧症ガイドライン[8]に記載されている本薬の小児 PAH に対する用量を以下に示す。EU における承認用量と同様に，体重 20 kg 以下の小児に対しては 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に対しては 20 mg TID となっている。

ESC/ERS合同の肺高血圧症診断・治療ガイドライン（2015年）[7]	AHA/ATS 合同の小児肺高血圧症ガイドライン（2015 年）[8]
Sildenafil has shown efficacy and has been approved in Europe for children 1–17 years of age. Increased mortality using high doses has raised concerns; therefore high doses should not be used in children (high individual doses of sildenafil on a three daily dosing not recommended: > 10 mg/dose with a bodyweight of 8–20 kg, >20 mg/dose in children with a bodyweight >20 kg or >1 mg/ kg/dose in infants and small children).	Age <1 y: 0.5–1 mg/kg 3 times daily orally Weight <20 kg: 10 mg 3 times daily orally Weight >20 kg: 20 mg 3 times daily orally Delay use in extremely preterm infants until retinal vascularization is established

Nelson Textbook of Pediatrics, 20th edition 2016 には，小児患者を対象に実施された臨床試験で使用した用量として，「1 mg/kg/回，1 日 3～4 回投与。開始用量は最終目標用量の 1/2 とし，低血圧に注意すること。」[9]との記載がある。

4.2. 日本での用法・用量の設定根拠

EU での承認用法・用量を用いて日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 3 相試験（A1481298 試験）を実施し，2.3 項に示した結果が得られた。本試験から得られた日本人小児 PAH 患者のデータは 6 例と限られているものの，4.2.2 項で示した国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）との比較により，有効性，安全性および PK は国内外で大きな差がないと考えられたことから，日本人小児 PAH 患者においても，EU 等の海外と同一の用法・用量は適切と考えた。

4.2.1. 国内第 3 相試験（A1481298 試験）

4.2.1.1. 用法・用量の設定根拠

小児 PAH の診断基準や臨床分類は，2015 年の ESC/ERS 合同の肺高血圧症診療・治療ガイドライン[7]や 2015 年の AHA/ATS 合同の小児肺高血圧症ガイドライン[8]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 mPAP が 25 mmHg 以上，かつ，PCWP が 15 mmHg 以下と定義される。また，本邦の肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）[6]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同一と考えられる。

また，成人のレバチオ錠製造販売承認申請資料にて示したように，種々の第 1 相試験の結果より，日本人および外国人成人健康被験者においてシルデナフィルの PK は類似していることが既に示されている。また，日本人成人 PAH 患者を対象に実施された国内第 3 相試験（A1481252 試験）から得られた日本人 PAH 患者の PK 結果と，外国第 3 相試験（A1481140 試験）における外国人成人 PAH 患者（欧米人およびアジア人）の PK 結果との比較において，日本人 PAH 患者の C_{trough} は欧米人よりも低値を示す傾向が認められたが，日本人 PAH 患者の $C_{ss,av}$ は欧米人およびアジア人と同様の値を示し，日本人 PAH 患者におけるこれらの PK パラメータの分布は，C_{max} の最大値がわずかに高値を示したことを除き，いずれも外国人の範囲と重なっていた。これらの結果から，シルデナフィルの PK 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，血漿中濃度および PK パラメータの分布の大部分が重なっていることを考慮すると，日本人および外国人成人 PAH 患者の PK に大きな違いはないと考えられた。

上述の理由より，小児 PAH に対する本薬の有効性，安全性および PK に国内外で差がないと予想されることから，海外と同じ用法・用量での日本人の有効性と安全性を検討するために，国内第 3 相試験（A1481298 試験）では，海外と同じ用法・用量を設定した。

4.2.1.2. 有効性の結果

16 週間の治療期（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 units•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。

4.2.2. 国内外の臨床試験成績の比較

4.2.2.1. PK の比較

日本人小児 PAH 患者を対象に実施した国内第 3 相試験（A1481298 試験）および日本人成人 PAH 患者を対象に実施した国内第 3 相試験（A1481252 試験）の個別 $C_{ss,av}$ を，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，それぞれ外国人小児 PAH 患者（A1481131 試験）または成人 PAH 患者（A1481140 試験）と比較した。

4.2.2.1.1. 成人 PAH 患者の PK 比較

日本人成人 PAH 患者（A1481252 試験）の推定 $C_{ss,av}$ を外国人成人 PAH 患者（A1481140 試験）の推定 $C_{ss,av}$ と比較した。日本人における $C_{ss,av}$ の分布は外国人の範囲と重なり，日本人および外国人成人 PAH 患者の PK に大きな違いはないと考えられた（CTD 2.7.2.3.3.1.2.1 項の Figure 15）。

4.2.2.1.2. 小児 PAH 患者の PK 比較

A1481298 試験の投与量群（10/20 mg TID 投与群）から得られた日本人小児 PAH 患者の推定 $C_{ss,av}$ を，A1481131 試験の投与量群（低，中および高用量群）から得られた外国人小児 PAH 患者の推定 $C_{ss,av}$ と比較した。A1481298 試験の小児 PAH 患者の $C_{ss,av}$ は，A1481131 試験の中用量群の小児 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 PAH 患者における曝露量は類似していた（CTD 2.7.2.3.3.1.2.2 項の Figure 16）。

さらに，A1481131 試験の中用量群では，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，これらの被験者を除外し，10/20 mg TID を投与された小児 PAH 患者に限定した A1481131 試験の中用量群と A1481298 試験の推定 $C_{ss,av}$ を比較した。A1481298 試験の被験者の $C_{ss,av}$ は，A1481131 試験の中用量群（10/20 mg TID に限定）の $C_{ss,av}$ の範囲内にあり，日本人および外国人小児 PAH 患者における同一用法・用量のシルデナフィルの曝露量は類似していた（CTD 2.7.2.3.3.1.2.2 項の Figure 17）。

4.2.2.2. 曝露量と PVR の関係の比較

日本人および外国人小児 PAH 患者における推定 $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率（実測値）の関係を示す PK-PD の関係を検討した結果，日本人および外国人小児 PAH 患者（中用量）の結果は重なり，小児 PAH 患者における曝露量と PVR の変化率の関係は，日本人と外国人で類似していた（CTD 2.7.2.3.3.2.1 項の Figure 19）。

4.2.2.3. 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 52）。A1481298 試験では目標症例数として体重 20 kg 以下と体重 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 歳の症例が多く組み入れられた。人種を除く他の被験者背景に大きな違いはなく，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。

以下に，両試験に共通の重要な有効性評価項目である血行動態パラメータの PVRI および mPAP について比較した（3.2.2.3 項）。

Table 52. 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	A1481131			
	10/20 mg	プラセボ群	低用量群	中用量群	高用量群
治験薬投与例数	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 (9.1-60.0)	38.2 (20.0-105.0)	32.1 (8.6-106.0)	25.8 (8.2-61.0)
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（N, SD）Wood units•m^2	18.6 (6, 11.8)	14.6 (57, 9.5)	21.8 (40, 12.7)	18.6 (52, 14.3)	19.7 (73, 16.1)
mPAP 平均値（N, SD）mmHg	58.5 (6, 22.9)	58.9 (59, 21.8)	66.4 (42, 22.7)	61.9 (55, 18.1)	61.7 (75, 23.7)
WHO 機能分類（%）	6 (100)	60 (100)	41 (100)	54 (100)	76 (100)
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：A1481298 試験総括報告書 Table 14.1.2.1.1，Table 14.2.2.1.1，Table 14.2.2.3.2，Table 16.2.4.1，A1481131 試験 総括報告書 Table S3，Table 5.3.1，A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table 2SL, Table 5.4.1
BMI = 体格指数，mPAP = 平均肺動脈圧，PVRI = 肺血管抵抗係数，SD = 標準偏差，WHO = 世界保健機関

4.2.2.3.1. PVRI の比較

PVRI の評価は 3.2.2 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。

ベースラインに対する 16 週時（LOCF）の PVRI の比

A1481298 試験および A1481131 試験の PVRI の 16 週時（LOCF）のベースラインに対する比の要約統計量および個々の症例の分布を 3.2.2.3.1 項の Table 24 および Figure 3 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 PVRI の 16 週時（LOCF）のベースラインに対する比の幾何平均値との比較では，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。さらに，A1481298 試験の用量は A1481131 試験の中用量に相当し，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 の比の分布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（3.3 項）。

ベースラインからの 16 週時（LOCF）の PVRI の変化量

A1481298 試験および A1481131 試験の PVRI の 16 週時（LOCF）のベースラインからの変化量の要約統計量および個々の症例の分布を 3.2.2.3.1 項の Table 25 および Figure 4 にそれぞれ示した。

PVRI の 16 週時（LOCF）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 試験のプラセボ群よりも改善しており，その改善効果は A1481131 試験の低用量群よりも大きく，中用量群の変化量に近い結果であった。この結果は上述の 16 週時のベースラインからの比の結果を支持すると考える。

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（3.3 項）。

4.2.2.3.2. mPAP の比較

次に，mPAP の 16 週時（LOCF）のベースラインからの変化量の要約統計量および個々の症例の分布を 3.2.2.3.2 項の Table 27 および Figure 5 にそれぞれ示した。

mPAP の 16 週時（LOCF）のベースラインからの変化量の比較では，A1481131 試験のプラセボ群および低用量群の平均変化量はそれぞれ-0.41，0.87，A1481298 試験では-0.60 と大きな違いはなかった。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（3.3 項）。

4.2.2.3.3. 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 3.2.3.4 項の Table 33 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。

4.2.2.3.4. 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 を比較したところ，A1481298 試験の評価症例数は 5 例と少ないものの，PVRI の 16 週時（LOCF）のベースラインに対する比においては，PAH 無治療時の自然経過とも解釈できる A1481131 試験のプラセボ群の幾何平均値より，A1481298 試験全体の幾何平均値が下回っており，A1481298 試験の個々の症例の比の分布は A1481131 試験の中用量群の分布の範囲に含まれていた。また，PVRI の 16 週時（LOCF）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，A1481298 試験の mPAP の 16 週時（LOCF）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値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。なお，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（2.3 項）があることから，これらの比較の結果から，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の本薬を投与したときに相当する改善が期待できると考えた。

4.3. 用法・用量設定の根拠のまとめ

本薬の小児 PAH に対する有効性および安全性は，日本人症例 1 例を含むプラセボ対照二重盲検比較試験として実施した A1481131 試験およびそれに続く長期継続試験の 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 超の小児には，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。体重 20 kg 以下の小児には，シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。）は EU で承認され，国内第 3 相試験である A1481298 試験の用法・用量とした。

4.2.1 項に示したとおり，PAH の病態，診断基準および臨床分類，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，国

内第 3 相試験に組み入れられた症例は 6 例と少数であったが，国内外の臨床試験で得られた PK の比較，PK-PD の比較，有効性の比較から，国内外に大きな違いはないと考えられた。

なお，本邦でレバチオ錠 20 mg の製造販売後に実施した特定使用成績調査で集積したデータで部分集団解析を行ったところ，国内外の臨床試験の対象患者と同じ体重 8 kg 以上かつ 1 歳以上 17 歳以下の患者集団における平均 1 日投与量は，体重 20 kg 以下で 18.4 mg，体重 20 kg 超で 46.8 mg あった。また，体重 8 kg 以上かつ 1 歳以上 17 歳以下の患者において，本申請の予定用法・用量の 1 日投与量（体重 8 kg 以上 20 kg 以下：30 mg，体重 20 kg 超：60 mg）を 1 日以上服用した患者集団の平均 1 日投与量は，体重 8 kg 以上 20 kg 以下で 33.4 mg，体重 20 kg 超で 58.7 mg であり，予定用法・用量とほぼ同じであった。また，調査全体の結果と比較して，これらの患者集団で報告された副作用の発現率は同程度か低く，国内外の臨床試験やこれまでに得られている本薬の安全性データと違いはないと考えられた（CTD 2.7.4.6.2.2 項）。

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，これらの試験で臨床データパッケージを構築し，日本人小児 PAH 患者に対する用法・用量（案）を以下のように設定した。

用法・用量（案）
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。

5. 効果の持続，耐薬性

長期投与試験 A1481156 試験で評価した有効性の結果から，WHO 機能分類および peak VO_2 に関して，1 年時点でも効果が維持された（3.2.3.2 項および 3.2.4.2 項）。

6. 付録

なし

7. 文献

1 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-54.

2 Kieser M, Friede T. Simple procedures for blinded sample size adjustment that do not affect the type I error rate. Stat Med 2003;22:3571-81.

3 LaFarge CG, Miettinen OS. The estimation of oxygen consumption. Cardiovasc Res 1970; 4:23-30.

[4] Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:809-18.

[5] Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015;373:2522-33.

[6] 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）.

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

[8] 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.

[9] Bernstein D. 433.1 Primary Pulmonary Hypertension. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, et al. editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:2239-41.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 6
略号および用語の定義一覧 7
1. 医薬品への曝露 8
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
1.1.1. 安全性を評価した臨床試験 8
1.1.2. 安全性の評価方法 10
1.1.2.1. A1481131 試験 11
1.1.2.2. A1481131 試験および A1481156 試験 12
1.1.2.3. A1481298 試験 13
1.2. 全般的な曝露状況 14
1.2.1. A1481131 試験 14
1.2.2. A1481131 試験および A1481156 試験 14
1.2.3. A1481298 試験 17
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
1.3.1. A1481131 試験 18
1.3.2. A1481131 試験および A1481156 試験 19
1.3.3. A1481298 試験 20
2. 有害事象 22
2.1. 有害事象の解析 22
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 22
2.1.1.1. A1481131 試験 22
2.1.1.2. A1481131 試験および A1481156 試験 25
2.1.1.3. A1481298 試験 28
2.1.1.4. その他の臨床試験 33
2.1.2. 死亡 36
2.1.2.1. A1481131 試験 36
2.1.2.2. A1481131 試験および A1481156 試験 36
2.1.2.3. A1481298 試験 40
2.1.2.4. 生存時間解析 40
2.1.2.5. 生存率に関するまとめと考察 42

2.1.3. その他の重篤な有害事象 43
2.1.3.1. A1481131 試験 43
2.1.3.2. A1481131 試験および A1481156 試験 46
2.1.3.3. A1481298 試験 56
2.1.4. その他の重要な有害事象 56
2.1.4.1. A1481131 試験 56
2.1.4.2. A1481131 試験および A1481156 試験 57
2.1.4.3. A1481298 試験 64
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 64
2.1.5.1. 出血事象 65
2.1.5.2. 眼に関する事象 66
2.1.5.3. 難聴 69
2.1.5.4. 低血圧 70
2.1.5.5. 小児の発達評価 73
2.1.5.6. 小児 PAH と成人 PAH で発現した有害事象の比較 76
2.2. 個別有害事象の記述 81
3. 臨床検査値の評価 81
3.1. A1481131 試験 81
3.2. A1481131 試験および A1481156 試験 81
3.3. A1481298 試験 81
4. 身体所見，バイタルサインおよび安全性に関連する他の観察項目 82
4.1. A1481131 試験 82
4.1.1. 身体所見 82
4.1.2. バイタルサイン 83
4.1.3. 心電図 83
4.2. A1481131 試験および A1481156 試験 83
4.2.1. 身体所見 83
4.2.2. バイタルサイン 84
4.2.3. 心電図 84
4.3. A1481298 試験 84
4.3.1. 身体所見 84
4.3.2. バイタルサイン 84

4.3.3. 心電図 84
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 86
5.1. 内因性要因 86
5.1.1. 体重 86
5.1.2. 年齢および CPET 実施能 89
5.2. 外因性要因 89
5.3. 薬物相互作用 89
5.4. 妊娠および授乳時の使用 89
5.5. 過量投与 89
5.6. 薬物乱用 90
5.7. 離脱症状および反跳現象 90
5.8. 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 90
6. 市販後データ 90
6.1. 全世界の市販後データ 90
6.2. 日本の市販後データ 91
6.2.1. 特定使用成績調査の概略 91
6.2.2. 特定使用成績調査における小児の部分集団解析 93
6.2.2.1. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上の小児患者での 1 日投与量 93
6.2.2.2. 1 回でも予定用法・用量を服用した小児患者での安全性 94
6.2.2.3. 年齢 0 歳または体重 8 kg 未満の患者での安全性および有効性 99
7. 参考文献 102

LIST OF TABLES

Table 1. 臨床試験一覧 9
Table 2 体重別の各用量群の被験者数および投与量（A1481131 試験） 12
Table 3 被験者の内訳（A1481131 試験） 14
Table 4 被験者の内訳（A1481131 試験および A1481156 試験） 16
Table 5. 被験者の内訳（A1481298 試験） 18
Table 6. 中止例の内訳（A1481298 試験） 18
Table 7 人口統計学的特性（A1481131 試験） 19
Table 8 A1481131 試験開始時の人口統計学的特性（A1481131 試験および A1481156 試験） 20

Table 9. 人口統計学的特性（A1481298 試験，第 I 期）.....21
Table 10. 人口統計学的特性（A1481298 試験，第 II 期）.....22
Table 11 有害事象の要約（A1481131 試験）.....23
Table 12 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（A1481131 試験）.....24
Table 13 有害事象の要約（A1481131 試験および A1481156 試験）.....25
Table 14 いずれかの用量群で 20%以上に発現した因果関係を問わない有害事象（A1481131 試験および A1481156 試験）.....26
Table 15 有害事象の要約（A1481156 試験）.....27
Table 16 いずれかの用量群で 20%以上に発現した因果関係を問わない有害事象（A1481156 試験）.....28
Table 17. 有害事象の要約（A1481298 試験：第 I 期）.....29
Table 18. 第 I 期で発現した有害事象（A1481298 試験）.....30
Table 19. 有害事象の要約［A1481298 試験全投与期間（第 I 期および第 II 期）］.....32
Table 20. 全投与期間に発現した有害事象（A1481298 試験：第 I 期および第 II 期）.....32
Table 21. 有害事象の要約.....34
Table 22. 血漿中濃度と負荷用量.....35
Table 23. 有害事象の要約.....35
Table 24 試験治療中の死亡一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）.....37
Table 25 最終投与後 8 日以降に報告された死亡一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）.....39
Table 26. 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）.....41
Table 27. シルデナフィル投与開始時からの実測および予測死亡例数（体重および A1481156 試験の用量群別，2011 年 8 月 4 日時点）.....42
Table 28. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験）.....44
Table 29. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）.....47
Table 30 中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験）.....56
Table 31 治験薬の減量または一時中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験）.....57
Table 32 中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）.....59
Table 33 中止に至った有害事象一覧（A1481156 試験）.....60
Table 34 治験薬の減量または一時中止に至った，治験薬との因果関係を否定できない有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）.....62

Table 35 治験薬の減量または一時中止に至った，治験薬との因果関係を否定できない有害事象一覧（A1481156 試験） 63
Table 36 因果関係を問わない出血事象の発現状況（A1481131 試験） 65
Table 37 因果関係を問わない眼に関する有害事象発現状況（A1481131 試験および A1481156 試験） 67
Table 38. 因果関係を問わない眼に関する有害事象発現状況（A1481156 試験） 68
Table 39. 因果関係を問わない難聴に関する有害事象発現状況（A1481131 試験および A1481156 試験） 70
Table 40. 因果関係を問わない難聴に関する有害事象発現状況（A1481156 試験） 70
Table 41. 因果関係を問わない低血圧に関する有害事象発現状況（A1481131 試験） 71
Table 42. 因果関係を問わない低血圧に関する有害事象発現状況（A1481131 試験および A1481156 試験） 72
Table 43. 因果関係を問わない低血圧に関する有害事象発現状況（A1481156 試験） 72
Table 44 52 週時の小児の認知発達評価（A1481131 試験および A1481156 試験） 74
Table 45. 小児の認知発達評価でベースラインから 52 週時に 2 段階以上の改善または悪化がみられた被験者数（A1481131 試験および A1481156 試験） 75
Table 46 52 週時の運動能力評価（A1481131 試験および A1481156 試験） 75
Table 47. 小児 PAH 患者（A1481131 試験）と成人 PAH 患者（A1481140 試験）の有害事象発現状況の比較 78
Table 48. 臨床検査値異常の発現率（A1481298 試験：第 I 期，ベースラインの基準範囲内外を問わない） 82
Table 49. 臨床検査値異常の発現率（A1481298 試験：全投与期間，ベースラインの基準範囲内外を問わない） 82
Table 50 16 週時点のバイタルサインのベースラインからの変化（A1481131 試験） 83
Table 51. 心電図所見（A1481298 試験：第 I 期） 85
Table 52. 心電図所見（A1481298 試験：全投与期間） 85
Table 53 因果関係を問わない有害事象の器官別大分類，体重別（A1481131 試験および A1481156 試験） 88
Table 54. 成人・小児別の推定生存率（特定使用成績調査） 92
Table 55. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上の小児患者集団での本剤の 1 日投与量(特定使用成績調査，全体および体重区分別） 94
Table 56. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上で 1 回でも予定用法・用量を服用したか否かで層別した小児患者集団の患者特性（特定使用成績調査） 94

Table 57. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上で 1 回でも予定用法・用量を服用した小児患者における重篤度別の器官別大分類および事象別副作用（特定使用成績調査）..... 97
Table 58. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上で 1 回でも予定用法・用量を服用した小児患者における重篤性分類で死亡となった有害事象・副作用（特定使用成績調査）..... 98
Table 59. 年齢 0 歳または体重 8 kg 未満の小児患者の患者特性（特定使用成績調査）..... 99
Table 60. 年齢 0 歳または体重 8 kg 未満の小児患者における重篤度別の器官別大分類および事象別副作用（特定使用成績調査）..... 100
Table 61. 年齢 0 歳または体重 8 kg 未満の小児患者における重篤性分類で死亡となった有害事象・副作用（特定使用成績調査）..... 100
Table 62. 年齢 0 歳または体重 8 kg 未満の小児患者における臨床効果の有効率（特定使用成績調査）..... 102

LIST OF FIGURES

Figure 1. シルデナフィル投与開始時からの生存率の Kaplan-Meier プロット（A1481156 試験の用量群別，2011 年 8 月 4 日時点）..... 41
Figure 2. 成人・小児別の生存曲線（特定使用成績調査）..... 93

略号および用語の定義一覧

略号	省略しない用語	
CPET	Cardiopulmonary exercise test	心肺運動負荷試験
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PDE5	Phosphodiesterase type 5	ホスホジエステラーゼタイプ 5
PPHN	Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn	新生児遷延性肺高血圧症
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画書
TID	ter in die (3 times a day)	1 日 3 回
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

シルデナフィルクエン酸塩（以下，シルデナフィル）は，1998 年に米国および欧州，1999 年 1 月に日本で勃起不全の経口治療薬としてバイアグラ®の商品名で承認されている。また，肺動脈性肺高血圧症（PAH）を有する成人患者に対して，2005 年 6 月に米国，2005 年 10 月に欧州，2008 年 1 月に日本でレバチオ®の商品名で承認され，小児については，2011 年に欧州で承認されている。現在までにシルデナフィルは，PAH を適応症として世界 60 ヵ国でその使用が承認されており，49 ヵ国で市販されている。また，小児 PAH に対しては EU 諸国を含む 35 ヵ国で承認されている。

1.1.1. 安全性を評価した臨床試験

今回，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にあたり，日本人被験者 1 例を含む小児 PAH 患者を対象とした国際共同試験（A1481131 試験）およびその長期継続試験（A1481156 試験）ならびに日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 3 相試験（A1481298 試験）の成績に基づきレバチオの日本人小児 PAH 患者に対する安全性を評価した（Table 1）。現在実施中である A1481298 試験については，本申請用の中間報告（有効性の主要評価）のために 2016 年 5 月 20 日にデータカットオフした。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。なお，本試験は継続中であり，データベースを固定していないことから，データカットオフ日以降，データベースリリース日までにデータベースに入力されたデータも本試験の解析に使用した。また，本試験を継続している被験者の長期（52 週間）投与時のデータを報告するために，2016 年 12 月 26 日に 2 回目の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。

Table 1. 臨床試験一覧

治験番号 進捗状況	治験課題名	投与期間	投与群	安全性評価対象被験者数
A1481131 完了	小児肺動脈性肺高血圧症患者（年齢 1～17 歳）を対象に，シルデナフィルを経口投与する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定，並行群間比較試験	16 週間	シルデナフィル低用量群 シルデナフィル中用量群 シルデナフィル高用量群 シルデナフィル併合群 プラセボ群	42 55 77 174 60
A1481156 完了	A1481131 試験を完了した小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたシルデナフィル経口投与の安全性を検討する多施設共同，長期投与試験	先行試験開始時から約 4.7 年（中央値）	シルデナフィル低用量群 シルデナフィル中用量群 シルデナフィル高用量群	55（13[a]） 74（19[a]） 100（23[a]）
A1481298 進行中 [b]	小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象としてシルデナフィル投与時の安全性，有効性および忍容性を検討する第 3 相多施設共同，非盲検試験	第 I 期：16 週間 第 II 期：第 I 期終了から承認取得まで	体重 >20 kg：20 mg TID 体重 ≤20 kg：10 mg TID	6

A1481156 試験では，A1481131 試験でシルデナフィルを投与された被験者は同用量群に，プラセボを投与された被験者は，体重により層別化してシルデナフィル投与群の低用量，中用量，高用量群のいずれか 1 つに無作為に割り付けられた。

TID = 1 日 3 回

a. A1481131 試験でプラセボを投与された被験者数

b. 本申請用の中間報告（有効性の主要評価）のために 2016 年 5 月 20 日にデータカットオフした。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。なお，本試験は継続中であり，データベースを固定していないことから，データカットオフ日以降，データベースリリース日までにデータベースに入力されたデータも本試験の解析に使用した。また，本試験を継続している被験者の長期（52 週間）投与時のデータを報告するために，2016 年 12 月 26 日に 2 回目の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。

上述の評価試験に加えて，心臓修復術後に肺高血圧症と診断された 0～17 歳の小児を対象としてシルデナフィル静脈内投与時の有効性および安全性を評価する二重盲検，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間比較，用量探索試験（A1481134 試験），および新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）を有するか，または低酸素性呼吸不全を有し PPHN のリスクがある新生児を対象にシルデナフィルを静脈内投与する 7 日間，非盲検，多施設共同，薬物動態試験（A1481157 試験）における安全性の結果を参考として 2.1.1.4 項に示した。

現在，日本ではレバチオ錠 20mg（以下，本剤）の成人 PAH に対する製造販売承認後に開始した特定使用成績調査から本剤の成人および小児患者における使用経験の情報が得られている。また，PAH を適応症としたシルデナフィルの全世界での市販後データは定期的に各国の規制当局に報告している。これらの全世界および日本の市販後データの概要は 6 項に示した。

1.1.2. 安全性の評価方法

2～4 項の「有害事象」，「臨床検査値の評価」および「身体所見，バイタルサインおよび安全性に関連する他の観察項目」について，A1481131 試験では用量群ごと，A1481156 試験では，A1481131 試験からの継続データとし，A1481131 試験の投与群／A1481156 試験の投与群（低用量／低用量，中用量／中用量，高用量／高用量，プラセボ／低用量，プラセボ／中用量またはプラセボ／高用量）ごと，A1481298 試験では全例および体重分類別（20 kg 以下，20 kg 超）に提示した。

本項では治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者を対象に，治験薬の投与開始後に発現した有害事象を要約した。有害事象の集計には，ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。MedDRA のバージョンを各表中に記載した。また，有害事象の重症度を「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階に分類した。

有害事象発現率の分母は，各用量群の安全性解析対象例の例数であり，途中で用量変更があった場合において，無作為化された用量群として集計した。また，同一被験者に同一有害事象が 2 回以上発現した場合には，1 件として集計した。なお，評価試験の有害事象（2.1.2 項「死亡」および 2.1.3 項「その他の重篤な有害事象」を除く）については，治験薬投与終了日またはデータカットオフ日までのデータを集計して提示した。死亡および重篤な有害事象については，その報告期間を同意取得から治験薬投与終了後 28 日目までとしたが，治験薬との関連性が疑われるものについては，発現時期にかかわらず報告することとし，報告された情報を提示した。

A1481131 試験については，欧米での申請準備中に当該試験のデータベース（症例報告書に基づく）に記録されていない有害事象があることが 2010 年に判明したが，データベースの修正は行わず，総括報告書中の Errata に正しい結果を提示した。本邦の CTD 2.7.4 項では当該試験の総括報告書の Errata を反映した集計結果に基づき，有害事象の結果を記載した。

また，継続中の A1481298 試験の有効性の主要評価のためのデータカットオフ日は，第 I 期の最終観察（16 週もしくは中止時）を全症例が完了した日である 2016 年 5 月 20 日と

した。しかしながら，前述のとおり，本試験は継続中のため，解析にはデータベースリリース日である 2016 年 7 月 14 日までにデータベースに入力されたデータを使用した。さらに，長期（52 週）投与時のデータを報告するために，A1481298 試験の第 II 期に移行した被験者全例が 52 週もしくは中止時の観察を完了した日である 2016 年 12 月 26 日を 2 回目のデータカットオフ日として，長期投与時のデータを報告することとした。

1.1.2.1. A1481131 試験

A1481131 試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定，並行群間，国際共同試験である。年齢 1～17 歳，体重 8 kg 以上で，原発性 PAH[a,1]，先天性心疾患に伴う PAH（先天性体肺短絡，D 型大血管転位に伴う PAH または他の先天性心疾患でスクリーニングの 6 ヵ月以上前に外科的修復を受けた患者における PAH）または結合組織病に伴う PAH[b]患者が組み入れられた。

被験者は 3 群のシルデナフィル群（低，中，高用量を 1 日 3 回投与）またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。割り付けは心肺運動負荷試験（CPET）実施能と体重で層別した。投与群への割り付けは以下の割り付け比に従った。

- 低体重（8～20 kg）の被験者は，中用量群，高用量群，プラセボ群に 1:2:1 の比で無作為に割り付けた。
- 中体重（20 kg 超～45 kg）と高体重（45 kg 超）の被験者は，いずれも低用量群，中用量群，高用量群，プラセボ群に 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。

体重別の各用量群の被験者数および投与量を Table 2 に示した。各用量群の用量は，非結合型シルデナフィル濃度に換算して in vitro 試験でホスホジエステラーゼ 5（PDE5）の活性を約 53%，77%，90%阻害した濃度（シルデナフィルの血中濃度として低，中，高用量群でそれぞれ 47，140，373 ng/mL）に定常状態で達するよう，被験者の体重に基づいて設定した（CTD 2.7.2.1 項）。

[a] A1481131 試験計画時には，1998 年の“肺高血圧症（PH）（エビアン）分類”に基づき「原発性 PAH」を用いた。現在では，2013 年の第 5 回世界シンポジウム（2013 年，フランス ニース）で採用された「特発性 PAH」に分類される。

[b] 実際には登録されなかった。

Table 2　体重別の各用量群の被験者数および投与量（A1481131 試験）

	シルデナフィル							
	低用量群		中用量群		高用量群		プラセボ群	
体重［kg］	N (n)	用量［mg］	N (n)	用量［mg］	N (n)	用量［mg］	N (n)	用量［mg］
≥8-20	NA	NA	15 (0)	10	35 (1)	20	18 (1)	NA
>20-45	31 (19)	10	30 (20)	20	31 (18)	40	32 (21)	NA
>45	11 (9)	10	10 (9)[a]	40	11 (9)	80	10 (8)	NA

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T8
いずれの投与群に割り付けられた場合でも被験者は 10 mg TID（あるいはプラセボ）から投与を開始し，1 週間後に割り付けられた用量まで増量した。
CPET =心肺運動負荷試験，N = 被験者数，n = 発達的に CPET が遂行可能な被験者数，NA = 該当せず，TID = 1 日 3 回
a. 被験者 1 例は実際の体重が 44.6 kg で，>20-45 kg として層別されるはずであったが，誤って>45 kg に層別された。

シルデナフィルの各用量またはプラセボを 16 週間，1 日 3 回，6 時間以上の間隔で投与した。シルデナフィル群の被験者には，最初の 1 週間，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与し，その後，それぞれの用量に増量した。

被験者が治験薬に忍容性がなかった場合，1 回のみ，割り付けられた用量を 50%減量できた。減量後も忍容性を示されなかった場合は試験を中止した。

試験全体を通じて有害事象のモニタリングを実施した。臨床検査（血液学的検査，生化学的検査および尿検査）はスクリーニング，ベースライン，4 週，8 週および 16 週／投与終了時に実施した。バイタルサイン（血圧および脈拍数）はスクリーニング，ベースライン，4 週，8 週および 16 週／投与終了時，試験終了時および追跡調査時（被験者が A1481156 継続試験に参加しなかった場合）に測定した。心電図はベースラインおよび 16 週／投与終了時に測定した。身体所見をスクリーニングおよび 16 週／投与終了時に確認した。

この試験では，眼科検査をベースラインおよび 16 週／投与終了時に実施した。いずれかの来院で眼に関する有害事象が報告された場合，眼科検査を実施した。眼の評価には年齢に応じて，眼底検査，視力検査，色覚および細隙灯検査などを含めた。ベースラインの検査は投与前に実施し，16 週の検査は治験薬投与後 1 時間以上経過後に実施した。その他に，小児の認知および運動能力についても評価した。

独立データモニタリング委員会（DMC）は重篤な有害事象，有害事象，投与中止および生存に関するデータなどを評価した。

1.1.2.2. A1481131 試験および A1481156 試験

A1481156 試験は，A1481131 試験を完了した被験者を対象とした多施設共同，長期投与試験である。本試験の主要目的は，小児 PAH 患者にシルデナフィルを長期経口投与したときの安全性と忍容性を評価することであった。A1481156 試験に参加したすべての被験者はシルデナフィルの投与を受けた。A1481131 試験の開鍵（2008 年 8 月 2 日）までは被験者に盲検下でシルデナフィルを投与し，A1481131 試験の開鍵後，盲検性を解除した。

本試験への参加に同意した被験者は,A1481131 試験でシルデナフィルを投与された被験者は同用量群に割り付けられ，シルデナフィルの投与を開始した。A1481131 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は,本試験開始前に体重で層別し（8～20 kg, 20～45 kg, 45 kg 超），以下の基準で用量の異なる 3 つのシルデナフィル群のいずれかに無作為に割り付けた。

- 低体重（8 kg 以上～20 kg）の被験者は，中用量群と高用量群のいずれかに 1:2 の割合で割り付けた。
- 中体重（20 kg 超～45 kg）と高体重（45 kg 超）の被験者は，低用量群，中用量群，高用量群のいずれかに 1:1:1 の割合で割り付けた。

長期投与時の安全性データとして，シルデナフィルの投与開始時からの長期データを提示することが適切と考えたため，A1481131 試験の試験開始から A1481156 試験を通したデータを提示した。なお，ベースラインは A1481131 試験のベースラインを使用した。

眼科検査は，A1481131 試験の 16 週（A1481156 試験のベースライン），A1481131 試験の投与開始 1 年後およびそれ以降年 1 回または眼の有害事象が認められた場合に実施した。その他に，認知および運動能力を A1481131 試験の 16 週（A1481156 試験のベースライン）および A1481131 試験の投与開始 1 年後に評価した。

DMC は A1481131 試験と合わせて重篤な有害事象，有害事象，投与中止および生存に関するデータなどを評価した。

1.1.2.3. A1481298 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，安全性および薬物動態を評価した。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た。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 を超える被験者には 1 回 20 mg を 1 日 3 回（1 日用量 60 mg），体重 20 kg 以下の被験者には 1 回 10 mg を 1 日 3 回（1 日用量 30 mg）の用量が投与された。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，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，1 回 20 mg 1 日 3 回投与から 1 回 10 mg 1 日 3 回投与に投与量を減量することができた。被験者は減量した投与量で残りの試験期間を継続した。この期間中の来院は，12 週ごととし，安全性および有効性のデータを収集した。

試験全体を通じて有害事象のモニタリングを実施した。臨床検査（血液学的検査，生化学的検査および尿検査）をスクリーニング，第 I 期の 0 週（ベースライン），4 週，8 週

および 16 週／中止時，第 II 期の 28 週，28 週＋24 週ごと，および終了時／中止時に実施した。バイタルサイン（血圧および脈拍数）については，スクリーニング，第 I 期の 0 週，4 週，8 週および 16 週／中止時，第 II 期の 28 週，40 週，52 週，52 週＋12 週ごと，および終了時／中止時に測定した。12 誘導心電図をスクリーニング，第 I 期の 16 週／中止時，第 II 期の 52 週および終了時／中止時に測定した。身体所見をスクリーニング，第 I 期の 0 週，4 週，8 週および 16 週／中止時，第 II 期の 28 週，40 週，52 週，52 週＋12 週ごと，および終了時／中止時に確認した。

この試験では，眼科検査（前眼部検査，眼底検査，視力，色覚検査）をスクリーニングおよび第 I 期の 16 週／中止時，第 II 期の 52 週および終了時／中止時に実施した。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. A1481131 試験

スクリーニングを受けた 308 例中 235 例が 4 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。シルデナフィルの中用量群の 1 例は血行動態の選択基準に適合しなかったため，治験薬が投与される前に中止し，234 例が治験薬の投与を受けた。6 例（シルデナフィルの低用量群，高用量群およびプラセボ群の各 2 例）が治験を中止し 228 例（97.0%）が 16 週間の投与を完了した（Table 3）。

Table 3　被験者の内訳（A1481131 試験）

例数（%）	シルデナフィル			プラセボ群
	低用量群	中用量群	高用量群	
無作為化例	42	56	77	60
投与例	42	55[a]	77	60
完了例	40 (95.2)	55 (98.2)	75 (98.7)	58 (96.7)
A1481156 試験参加	38 (90.5)	53 (94.6)	74 (96.1)	55 (91.7)
投与前に中止	0	1 (1.8)	0	0
中止例	2 (4.8)	0	2 (2.60)	2 (3.3)
有害事象	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0
来院せず	0	0	0	1 (1.7)
その他	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0
同意撤回	0	0	0	1 (1.7)
安全性解析対象				
有害事象	42 (100)	55 (98.2)	77 (100)	60 (100)
臨床検査	42 (100)	55 (98.2)	76 (98.7)	60 (100)
眼科検査	42 (100)	55 (98.2)	75 (97.4)	60 (100)

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T7
a.　無作為化され，治験薬の投与を受けなかった被験者を除く。

1.2.2. A1481131 試験および A1481156 試験

A1481131 試験で治験薬が投与された 234 例のうち，A1481131 試験中に投与を中止した 6 例および A1481156 試験への参加に同意しなかった 8 例を除く 220 例が A1481156 試験に移行した。A1481131 試験でプラセボが投与された 60 例中 55 例が，A1481156 試験ではシルデナフィルのいずれかの用量群に無作為に割り付けられた。A1481131 試験または A1481156 試験でシルデナフィルが投与された被験者は 229 例であった（Table 4）。

A1481131 試験または A1481156 試験でシルデナフィルが投与された用量群の内訳は，以下のとおりである。

- 低用量群：A1481131 試験のシルデナフィル投与被験者 42 例およびプラセボ投与被験者 13 例，計 55 例
- 中用量群：A1481131 試験のシルデナフィル投与被験者 55 例およびプラセボ投与被験者 19 例，計 74 例
- 高用量群：A1481131 試験のシルデナフィル投与被験者 77 例およびプラセボ投与被験者 23 例，計 100 例

A1481131 試験と A1481156 試験を通した被験者ごとの治験薬の投与期間の範囲は，3～3129 日であった。また，A1481131 試験または A1481156 試験でシルデナフィルの投与を受けた被験者のシルデナフィル投与開始時からの投与期間の中央値は，A1481156 試験の各用量群で 1689～1744 日であった。

治験中止の主な理由は，死亡が 29 例および同意撤回が 26 例であった。7 例が効果不十分で中止した。有害事象のため 13 例が治験を中止した（低用量／低用量群 2 例，中用量／中用量群 2 例，高用量／高用量群 5 例，プラセボ／低用量群 1 例，プラセボ／中用量群 1 例およびプラセボ／高用量群 2 例）（Table 4）。

Table 4　被験者の内訳（A1481131 試験および A1481156 試験）

例数（%）	低用量/低用量群	中用量/中用量群	高用量/高用量群	プラセボ/低用量群	プラセボ/中用量群	プラセボ/高用量群	プラセボ/継続せず
投与例	42	55	77	13	19	23	5
完了例	22 (52.4)	25 (45.5)	34 (44.2)	7 (53.8)	11 (57.9)	11 (47.8)	0
中止例	20 (47.6)	30 (54.5)	43 (55.8)	6 (46.2)	8 (42.1)	12 (52.2)	5 (100.0)
有害事象	2 (4.8)	2 (3.6)	5 (6.5)	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)	0
選択基準違反	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
効果不十分	2 (4.8)	0	1 (1.3)	1 (7.7)	0	3 (13.0)	0
来院せず	1 (2.4)	0	3 (3.9)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	1 (20.0)
その他	8 (19.0)	8 (14.5)	8 (10.4)	0	2 (10.5)	1 (4.3)	3 (60.0)
治験実施計画書違反	0	5 (9.1)	2 (2.6)	0	0	0	0
死亡	3 (7.1)	8 (14.5) [a]	15 (19.5)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	0
同意撤回	2 (4.8)	6 (10.9)	8 (10.4)	4 (30.8)	3 (15.8)	2 (8.7)	1 (20.0)
妊娠	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
A1481156 試験に参加せず	2 (4.8)	2 (3.6)	1 (1.3)	0	0	0	3 (60.0)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.1.1.1.1, Table 14.1.1.3.1, Listing 16.2.1.2

a.　中用量／中用量群の 1 例（被験者番号 11248）は治験薬最終投与後 9 日目の死亡であった（Table 25）。

効果不十分または疾患悪化のため治験薬の投与量を増量することが被験者のベネフィットになると医師が判断した場合，A1481131 試験開始から 52 週間以降に投与量を増量することができた。しかしながら, A1481131 試験および A1481156 試験の生存に関するデータ（2011 年 6 月時点）の評価に基づき，DMC は，高用量のシルデナフィルには低用量のシルデナフィルと比較して生存に関する有害な影響が認められると結論付けた。また，DMC は用量の増加および死亡との間に用量 - 反応関係の可能性があることに懸念を表明した。そのため, 2011 年 8 月 4 日, DMC は体重 20 kg 超の小児では 40 mg および 80 mg TID 投与の中止，および体重が 20 kg 以下の小児では 20 mg TID 投与を中止することを勧告した。DMC の勧告時には 229 例中 120 例（52.4%）が投与を継続していた。その内訳は低用量群が 55 例中 29 例（52.7%），中用量群が 74 例中 39 例（52.7%），高用量群が 100 例中 52 例（52.0%）であった。これらのうち DMC の勧告後に減量した被験者は，低用量群が 29 例中 15 例（51.7%），中用量群が 39 例中 28 例（71.8%），高用量群が 52 例中 44 例（84.6%）であった（CTD 5.3.5.2.1 項 A1481156 試験総括報告書 Table 14.4.2.5.4）。

1.2.3. A1481298 試験

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 3 例が第 I 期で治験を中止し，3 例が第 II 期でシルデナフィルの投与を継続した。また，第 II 期では 1 例が治験を中止し，2 例が継続中である（Table 5）。

Table 5. 被験者の内訳（A1481298 試験）

例数（%）		シルデナフィル	
		第 I 期	第 II 期
スクリーニング例	6		
割り付け例		6	3
投与例		6	3
第 I 期投与期間中の中止例		2 (33.3)	
第 I 期完了後の中止例		1 (16.7)	
第 II 期移行例		3 (50.0)	
完了例			0
中止例			1 (33.3)
継続例（データベースリリース時）			2 (66.7)
安全性解析対象:			
有害事象		6 (100.0)	3 (100.0)
臨床検査		6 (100.0)	3 (100.0)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 7

本試験の中止例の内訳を Table 6 に示した。

Table 6. 中止例の内訳（A1481298 試験）

例数（%）	第 I 期 シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg）	第 I 期 シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg）	合計
	N = 3	N = 3	N = 6
中止例			
治験薬との因果関係なし	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
効果不十分	1 (33.3)	2 (66.7)[a]	3 (50.0)
合計	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
第 II 期			
	N = 2	N = 1	N = 3
治験薬との因果関係なし	1 (50.0)	0	1 (33.3)
その他	1 (50.0)[b]	0	1 (33.3)
合計	1 (50.0)	0	1 (33.3)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 8
N = 評価対象例数，TID = 1 日 3 回
a. 1 例は第 I 期を完了して本試験を中止した。
b. 動脈管開存症に対するコイル塞栓術実施のため，本治験を中止した。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. A1481131 試験

A1481131 試験の人口統計学的特性を Table 7 に示した。被験者全体では，女児の割合が多かった（56%～66%）が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。

PAH の臨床分類は用量群間で類似し，被験者の 1/3 が原発性 PAH を有し（28.6%～35.0%），残りは続発性 PAH（先天性体肺短絡および外科的修復）を有する被験者であった。続発

性 PAH を有する被験者の初回診断以降の罹病期間の平均値（5.1～7.5 年）は原発性 PAH を有する被験者の期間（1.1～2.2 年）よりも長かった。PAH の臨床分類ごとの罹病期間の平均値は用量群間で類似していた（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Table 2.2.1）。

続発性 PAH の基礎疾患は用量群間で類似し，主な基礎疾患は先天性体肺短絡で，シルデナフィル各用量群では 33.8%～38.1%，プラセボ群では 38.3%であった。外科的修復は，シルデナフィル各用量群では 29.1%～33.3%，プラセボ群では 26.7%であった（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験 Hemodynamic Supplemental Clinical Study Report Table S29SL）。

Table 7　人口統計学的特性（A1481131 試験）

	シルデナフィル				プラセボ群
	低用量群 N = 42	中用量群 N = 55	高用量群 N = 77	併合群 N = 174	N = 60
性別，n (%)					
男	17 (40.5)	24 (43.6)	26 (33.8)	67 (38.5)	22 (36.7)
女	25 (59.5)	31 (56.4)	51 (66.2)	107 (61.5)	38 (63.3)
年齢［歳］，n (%)					
1-4	0	9 (16.4)	19 (24.7)	28 (16.1)	7 (11.7)
5-12	25 (59.5)	28 (50.9)	36 (46.8)	89 (51.1)	37 (61.7)
13-17	17 (40.5)	18 (32.7)	22 (28.6)	57 (32.8)	16 (26.7)
≥18	0	0	0	0	0
人種，n (%)					
白人	19 (45.2)	26 (47.3)	28 (36.4)	73 (42.0)	24 (40.0)
黒人	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	3 (1.7)	2 (3.3)
アジア人	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)	34 (19.5)	7 (11.7)
その他	16 (38.1)	15 (27.3)	33 (42.9)	64 (36.8)	27 (45.0)
地域，n (%)					
北米[a]	10 (23.8)	11 (20.0)	16 (20.8)	37 (21.3)	17 (28.3)
アジア	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)	34 (19.5)	7 (11.7)
欧州	16 (38.1)	18 (32.7)	22 (28.6)	56 (32.2)	16 (26.7)
南米	10 (23.8)	13 (23.6)	24 (31.2)	47 (27.0)	20 (33.3)
平均体重（範囲），kg	38.2 (20.0-105.0)	32.1 (8.6-106.0)	25.8 (8.2-61.0)	30.8 (8.2-106.0)	29.3 (9.1-60.0)
平均身長（範囲），cm	141.6 (111.0-172.0)	130.5 (77.0-192.5)	120.8 (72.0-180.0)	128.9 (72.0-192.5)	128.4 (78.0-173.0)
平均 BMI（SD），kg/m^2	18.2 (4.8)	17.6 (3.9)	16.3 (3.4)	17.2 (4.0)	16.9 (3.6)

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T10
BMI = body mass index，N = 評価対象例数，n = 例数，SD = 標準偏差
a.　米国，カナダ，メキシコ

1.3.2. A1481131 試験および A1481156 試験

A1481131 試験開始時に収集した被験者の人口統計学的特性を，A1481156 試験での各シルデナフィル用量群別に Table 8 に示した。A1481131 試験と同様に男女比に関して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。

Table 8　A1481131 試験開始時の人口統計学的特性（A1481131 試験および A1481156 試験）

	低用量/低用量群 N = 42	中用量/中用量群 N = 55	高用量/高用量群 N = 77	プラセボ/低用量群 N = 13	プラセボ/中用量群 N = 19	プラセボ/高用量群 N = 23	プラセボ/継続せず N = 5
性別，n (%)							
男	17 (40.5)	24 (43.6)	26 (33.8)	4 (30.8)	8 (42.1)	8 (34.8)	2 (40.0)
女	25 (59.5)	31 (56.4)	51 (66.2)	9 (69.2)	11 (57.9)	15 (65.2)	3 (60.0)
年齢［歳］，n (%)							
1-4	0	9 (16.4)	19 (24.7)	1 (7.7)	3 (15.8)	2 (8.7)	1 (20.0)
5-12	25 (59.5)	28 (50.9)	36 (46.8)	11 (84.6)	10 (52.6)	14 (60.9)	2 (40.0)
13-17	17 (40.5)	18 (32.7)	22 (28.6)	1 (7.7)	6 (31.6)	7 (30.4)	2 (40.0)
≥18	0	0	0	0	0	0	0
平均（SD）	11.6 (3.1)	9.9 (4.6)	8.5 (4.7)	9.7 (2.9)	9.3 (4.5)	9.3 (3.9)	10.0 (5.2)
範囲	5-17	2-17	1-17	4-16	2-16	2-15	3-16
人種，n (%)							
白人	19 (45.2)	26 (47.3)	28 (36.4)	4 (30.8)	7 (36.8)	12 (52.2)	1 (20.0)
黒人	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	2 (10.5)	0	0
アジア人	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)	0	1 (5.3)	5 (21.7)	1 (20.0)
その他	16 (38.1)	15 (27.3)	33 (42.9)	9 (69.2)	9 (47.4)	6 (26.1)	3 (60.0)
体重，kg							
平均（SD）	38.2 (17.4)	32.1 (17.4)	25.8 (14.3)	32.8 (13.8)	29.7 (13.2)	27.9 (13.9)	25.3 (13.6)
範囲	20.0-105.0	8.6-106.0	8.2-61.0	19.5-60.0	10.6-54.0	9.1-58.5	12.0-42.0
身長，cm							
平均（SD）	141.6 (15.6)	130.5 (24.7)	120.8 (26.1)	133.1 (15.3)	127.1 (22.4)	128.4 (26.6)	120.5 (29.1)
範囲	111.0-172.0	77.0-192.5	72.0-180.0	110.0-162.0	86.0-155.0	78.0-173.0	89.0-158.5
BMI，kg/m^2							
平均（SD）	18.2 (4.8)	17.6 (3.9)	16.3 (3.4)	17.8 (4.1)	17.7 (4.4)	15.8 (2.5)	16.4 (3.3)
範囲	11.7-36.8	11.8-28.6	10.6-30.0	13.1-27.5	13.3-29.5	11.1-19.7	12.5-21.1

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.1.2.1.2
BMI = body mass index，N = 評価対象例数，n = 例数，SD = 標準偏差

1.3.3. A1481298 試験

A1481298 試験の人口統計学的特性を Table 9 および Table 10 に示した。本試験に組み入れられた被験者の性別は男児が 3 例，女児が 3 例，年齢は 7 歳未満が 3 例，7 歳以上 17 歳が 3 例，体重は 20 kg 以下が 3 例，20 kg 超が 3 例であった。

Table 9. 人口統計学的特性（A1481298 試験，第 I 期）

	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg） N = 3	シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg） N = 3	合計 N = 6
性別，n (%)			
男	1	2	3
女	2	1	3
年齢［歳］，n (%)			
<7	3 (100.0)	0	3 (50.0)
7-17	0	3 (100.0)	3 (50.0)
≥18	0	0	0
平均	2.0	11.3	6.7
SD	1.7	2.3	5.4
範囲	1-4	10-14	1-14
人種，n (%)			
アジア人	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
体重，kg			
平均	11.9	45.9	28.9
SD	4.3	16.6	21.5
範囲	9-17	27-56	9-56
BMI，kg/m^2			
平均	15.3	21.9	18.6
SD	1.0	6.1	5.3
範囲	14.2-16.0	14.9-26.1	14.2-26.1
身長，cm			
平均	86.9	143.3	115.1
SD	13.3	8.2	32.4
範囲	78-102	134-150	78-150

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 10
BMI = body mass index，N = 評価対象例数，n = 例数，SD = 標準偏差，TID = 1 日 3 回

Table 10. 人口統計学的特性（A1481298 試験，第 II 期）

	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg） N = 2	シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg） N = 1	合計 N = 3
性別，n (%)			
男	0	1	1
女	2	0	2
年齢［歳］，n (%)			
<7	2 (100.0)	0	2 (66.7)
7-17	0	1 (100.0)	1 (33.3)
≥18	0	0	0
平均	2.5	10.0	5.0
SD	2.1	0.0	4.6
範囲	1-4	10-10	1-10
人種，n (%)			
アジア人	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
体重，kg			
平均	12.7	55.9	27.1
SD	5.7	0.0	25.3
範囲	9-17	56-56	9-56
BMI，kg/m^2			
平均	15.1	26.1	18.8
SD	1.2	0.0	6.4
範囲	14.2-16.0	26.1-26.1	14.2-26.1
身長，cm			
平均	90.3	146.3	108.9
SD	17.0	0.0	34.5
範囲	78-102	146-146	78-146

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 11
BMI = body mass index，N = 評価対象例数，n = 例数，SD = 標準偏差，TID = 1 日 3 回

第 I 期開始時の罹病期間の平均値は，シルデナフィル 10 mg TID 投与を受けた被験者で 40.7 日，シルデナフィル 20 mg TID 投与を受けた被験者で 12.3 日であった（CTD 5.3.5.2.2 項 A1481198 試験総括報告書 Table 14.1.2.2.1）。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. A1481131 試験

A1481131 試験で発現した有害事象の要約を Table 11 に示した。治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現率に各用量群で大きな差は認められず（66.7%～80.0%），本試験での有害事象の発現に用量反応性は認められなかった。有害事象のほとんどは軽度または中等度であった（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Table 6.3）。

Table 11　有害事象の要約（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		併合群 N = 174		プラセボ群 N = 60	
	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR
有害事象発現件数	77	23	129	31	136	48	342	102	117	41
有害事象発現例数（%）	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（%）	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 (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（%）	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（%）	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：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 23.1, Table RIC 23.2
AC = 因果関係を問わない，N = 評価対象例数，TR = 因果関係を否定できない

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を Table 12 に示した。シルデナフィル併合群における主な因果関係を問わない有害事象は，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）の発現率にシルデナフィル併合群とプラセボ群で大きな差は認められなかった。上気道感染（12.1%，6.7%），発熱（10.9%，1.7%）および嘔吐（11.5%，6.7%）の発現率は，シルデナフィル併合群でプラセボ群より高かった。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。

中用量群および高用量群では，低用量群と比較して発熱（低用量群：7.1%，中用量群：14.5%，高用量群：10.4%，以下同順），上腹部痛（0%，5.5%，3.9%），下痢（4.8%，5.5%，9.1%），悪心（0%，7.3%，3.9%），勃起増強（0%，4.2%，7.7%），自発陰茎勃起（0%，8.3%，3.8%）の発現率が高かった。

Table 12　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（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル								プラセボ群	
	低用量群		中用量群		高用量群		併合群			
	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR
評価対象例数	42		55		77		174		60	
有害事象発現件数	77	23	129	31	136	48	342	102	117	41
有害事象発現例数（%）	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)
胃腸障害	7 (16.7)	2 (4.8)	16 (29.1)	4 (7.3)	23 (29.9)	10 (13.0)	46 (26.4)	16 (9.2)	12 (20.0)	5 (8.3)
下腹部痛	0	0	0	0	3 (3.9)	2 (2.6)	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0
上腹部痛	0	0	3 (5.5)	0	3 (3.9)	2 (2.6)	6 (3.4)	2 (1.1)	1 (1.7)	0
下痢	2 (4.8)	0	3 (5.5)	0	7 (9.1)	2 (2.6)	12 (6.9)	2 (1.1)	5 (8.3)	1 (1.7)
消化不良	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.7)	0
悪心	0	0	4 (7.3)	1 (1.8)	3 (3.9)	1 (1.3)	7 (4.0)	2 (1.1)	0	0
嘔吐	4 (9.5)	2 (4.8)	5 (9.1)	3 (5.5)	11 (14.3)	4 (5.2)	20 (11.5)	9 (5.2)	4 (6.7)	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (14.3)	3 (7.1)	11 (20.0)	0	12 (15.6)	2 (2.6)	29 (16.7)	5 (2.9)	6 (10.0)	3 (5.0)
胸痛	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (2.6)	0	5 (2.9)	1 (0.6)	2 (3.3)	1 (1.7)
疲労	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	2 (2.6)	0	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (1.7)	1 (1.7)
発熱	3 (7.1)	1 (2.4)	8 (14.5)	0	8 (10.4)	2 (2.6)	19 (10.9)	3 (1.7)	1 (1.7)	0
感染症および寄生虫症	15 (35.7)	0	25 (45.5)	0	21 (27.3)	0	61 (35.1)	0	22 (36.7)	0
気管支炎	2 (4.8)	0	5 (9.1)	0	2 (2.6)	0	9 (5.2)	0	1 (1.7)	0
インフルエンザ	0	0	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (7.1)	0	3 (5.5)	0	2 (2.6)	0	8 (4.6)	0	4 (6.7)	0
咽頭炎	3 (7.1)	0	3 (5.5)	0	1 (1.3)	0	7 (4.0)	0	0	0
肺炎	0	0	3 (5.5)	0	2 (2.6)	0	5 (2.9)	0	0	0
鼻炎	1 (2.4)	0	3 (5.5)	0	1 (1.3)	0	5 (2.9)	0	1 (1.7)	0
上気道感染	5 (11.9)	0	9 (16.4)	0	7 (9.1)	0	21 (12.1)	0	4 (6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (9.5)	4 (9.5)	0	0	2 (2.6)	0	6 (3.4)	4 (2.3)	3 (5.0)	1 (1.7)
四肢痛	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (3.3)	1 (1.7)
神経系障害	8 (19.0)	4 (9.5)	8 (14.5)	6 (10.9)	15 (19.5)	10 (13.0)	31 (17.8)	20 (11.5)	11 (18.3)	8 (13.3)
浮動性めまい	2 (4.8)	0	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	6 (3.4)	3 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)
頭痛	5 (11.9)	4 (9.5)	6 (10.9)	5 (9.1)	12 (15.6)	8 (10.4)	23 (13.2)	17 (9.8)	9 (15.0)	8 (13.3)
精神障害	1 (2.4)	1 (2.4)	3 (5.5)	2 (3.6)	2 (2.6)	0	6 (3.4)	3 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)
遺尿	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	0	4 (7.3)	3 (5.5)	5 (6.5)	4 (5.2)	10 (5.7)	7 (4.0)	1 (1.7)	0
月経困難症 [a, b]	1 (4.0)	0	1 (3.2)	0	1 (2.0)	0	3 (2.8)	0	0	0
勃起増強 [a, b]	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (7.7)	2 (7.7)	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0
持続勃起症 [a, b]	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
自発陰茎勃起 [a, b]	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	8 (19.0)	2 (4.8)	11 (20.0)	2 (3.6)	10 (13.0)	6 (7.8)	29 (16.7)	10 (5.7)	9 (15.0)	5 (8.3)
咳嗽	2 (4.8)	1 (2.4)	4 (7.3)	0	2 (2.6)	2 (2.6)	8 (4.6)	3 (1.7)	3 (5.0)	0
呼吸困難	2 (4.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (1.7)	1 (1.7)
鼻出血	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (3.6)	0	3 (3.9)	3 (3.9)	6 (3.4)	4 (2.3)	2 (3.3)	1 (1.7)
喀血	1 (2.4)	0	2 (3.6)	0	0	0	3 (1.7)	0	1 (1.7)	0
鼻漏	0	0	4 (7.3)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	6 (3.4)	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (7.1)	0	6 (10.9)	2 (3.6)	5 (6.5)	1 (1.3)	14 (8.0)	3 (1.7)	4 (6.7)	2 (3.3)
斑状皮疹	0	0	2 (3.6)	0	1 (1.3)	0	3 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.7)

Table 12　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（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル								プラセボ群	
	低用量群		中用量群		高用量群		併合群			
	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 23.1, Table RIC 23.2, Table RIC 23.3, Table RIC 23.4
AC = 因果関係を問わない，MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，TR = 因果関係を否定できない
a. 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。
b. いずれかの用量群で男児または女児被験者の 3%以上に発現した。

2.1.1.2. A1481131 試験および A1481156 試験

A1481131 試験および A1481156 試験を通して発現した有害事象の要約を Table 13 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。有害事象の多くは軽度または中等度であった。

Table 13　有害事象の要約（A1481131 試験および A1481156 試験）

	低用量/低用量群 N = 42	中用量/中用量群 N = 55	高用量/高用量群 N = 77	プラセボ/低用量群 N = 13	プラセボ/中用量群 N = 19	プラセボ/高用量群 N = 23	プラセボ/継続せず N = 5
因果関係を問わない有害事象							
有害事象発現件数	361	469	650	112	156	170	12
有害事象発現例数（%）	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（%）	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（%）	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（%）	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（%）	7 (16.7)	12 (21.8)	19 (24.7)	2 (15.4)	5 (26.3)	2 (8.7)	1 (20.0)
因果関係を否定できない有害事象							
有害事象発現件数	53	61	119	23	19	28	11
有害事象発現例数（%）	20 (47.6)	24 (43.6)	41 (53.2)	9 (69.2)	9 (47.4)	11 (47.8)	3 (60.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	1 (2.4)	1 (1.8)	4 (5.2)	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数（%）	0	2 (3.6)	5 (6.5)	0	0	1 (4.3)	1 (20.0)
有害事象による投与中止例数（%）	1 (2.4)	1 (1.8)	3 (3.9)	1 (7.7)	0	0	0
有害事象による減量または一時中止例数（%）	2 (4.8)	2 (3.6)	8 (10.4)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	1 (20.0)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.1, Table RIC 24.1.2
N = 評価対象例数

いずれかの用量群で 20%以上に発現した因果関係を問わない有害事象を Table 14 に示した。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（Analysis for 1st Query Clinical Table RIC24.1.4）。上気道感染の他に Table 14 に示した有害事象のうち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。

本試験の男児被験者 87 例中 9 例（10.3%）[a]が勃起増強，自発陰茎勃起または勃起時疼痛を発現した。勃起増強の発現率は中用量／中用量群で 2 例（8.3%），高用量／高用量群で 2 例（7.7%），自発陰茎勃起の発現率は中用量／中用量群で 3 例（12.5%），高用量／高用量群 1 例（3.8%），プラセボ／高用量群 1 例（12.5%）であり，低用量群では勃起増強および自発陰茎勃起は認められなかった。勃起痛はプラセボ／低用量群で 1 例（25.0%）に認められた。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

Table 14　いずれかの用量群で 20%以上に発現した因果関係を問わない有害事象（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N = 42	中用量/ 中用量群 N = 55	高用量/ 高用量群 N = 77	プラセボ/ 低用量群 N = 13	プラセボ/ 中用量群 N = 19	プラセボ/ 高用量群 N = 23	プラセボ/ 継続せず N = 5
眼障害	15 (35.7)	19 (34.5)	18 (23.4)	2 (15.4)	11 (57.9)	10 (43.5)	1 (20.0)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (1.3)	0	4 (21.1)	2 (8.7)	0
胃腸障害	22 (52.4)	35 (63.6)	41 (53.2)	7 (53.8)	10 (52.6)	12 (52.2)	1 (20.0)
上腹部痛	0	5 (9.1)	9 (11.7)	3 (23.1)	0	0	0
下痢	6 (14.3)	9 (16.4)	13 (16.9)	4 (30.8)	3 (15.8)	3 (13.0)	0
嘔吐	13 (31.0)	12 (21.8)	20 (26.0)	2 (15.4)	2 (10.5)	4 (17.4)	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (40.5)	24 (43.6)	32 (41.6)	6 (46.2)	7 (36.8)	8 (34.8)	0
胸痛	4 (9.5)	3 (5.5)	12 (15.6)	3 (23.1)	1 (5.3)	1 (4.3)	0
発熱	7 (16.7)	14 (25.5)	15 (19.5)	0	2 (10.5)	2 (8.7)	0
感染症および寄生虫症	30 (71.4)	47 (85.5)	62 (80.5)	10 (76.9)	16 (84.2)	21 (91.3)	0
気管支炎	10 (23.8)	13 (23.6)	15 (19.5)	0	4 (21.1)	3 (13.0)	0
耳感染	2 (4.8)	4 (7.3)	3 (3.9)	1 (7.7)	4 (21.1)	1 (4.3)	0
インフルエンザ	5 (11.9)	6 (10.9)	8 (10.4)	5 (38.5)	0	4 (17.4)	0
鼻咽頭炎	10 (23.8)	6 (10.9)	10 (13.0)	5 (38.5)	4 (21.1)	6 (26.1)	0
咽頭炎	14 (33.3)	8 (14.5)	10 (13.0)	2 (15.4)	5 (26.3)	3 (13.0)	0
肺炎	4 (9.5)	11 (20.0)	10 (13.0)	0	3 (15.8)	3 (13.0)	0
鼻炎	4 (9.5)	7 (12.7)	7 (9.1)	2 (15.4)	4 (21.1)	0	0
上気道感染	7 (16.7)	17 (30.9)	31 (40.3)	2 (15.4)	7 (36.8)	9 (39.1)	0

[a] 被験者 10872 が勃起増強および自発陰茎勃起の両事象を報告した。

Table 14　いずれかの用量群で 20%以上に発現した因果関係を問わない有害事象（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/低用量群 N = 42	中用量/中用量群 N = 55	高用量/高用量群 N = 77	プラセボ/低用量群 N = 13	プラセボ/中用量群 N = 19	プラセボ/高用量群 N = 23	プラセボ/継続せず N = 5
神経系障害	19 (45.2)	20 (36.4)	29 (37.7)	8 (61.5)	6 (31.6)	11 (47.8)	1 (20.0)
頭痛	12 (28.6)	13 (23.6)	20 (26.0)	7 (53.8)	5 (26.3)	8 (34.8)	1 (20.0)
生殖系および乳房障害	4 (9.5)	6 (10.9)	13 (16.9)	1 (7.7)	2 (10.5)	1 (4.3)	0
勃起時疼痛 [a]	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	24 (57.1)	34 (61.8)	46 (59.7)	9 (69.2)	7 (36.8)	10 (43.5)	1 (20.0)
咳嗽	7 (16.7)	12 (21.8)	13 (16.9)	4 (30.8)	2 (10.5)	4 (17.4)	0

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.3
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数
a. 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。

なお，A1481156 試験のみで発現した有害事象の要約を Table 15 に，いずれかの用量群で 20%以上に発現した因果関係を問わない有害事象を Table 16 に示した。A1461156 試験のみの有害事象の発現状況は，A1481131 試験および A1481156 試験を通した有害事象の発現状況と大きな違いはなかった。

Table 15　有害事象の要約（A1481156 試験）

	低用量/低用量群 N = 38	中用量/中用量群 N = 53	高用量/高用量群 N = 74	プラセボ/低用量群 N = 13	プラセボ/中用量群 N = 19	プラセボ/高用量群 N = 23
因果関係を問わない有害事象						
有害事象発現件数	294	371	546	82	117	144
有害事象発現例数（%）	37 (97.4)	52 (98.1)	68 (91.9)	13 (100.0)	17 (89.5)	21 (91.3)
重篤な有害事象発現例数（%）	13 (34.2)	31 (58.5)	32 (43.2)	1 (7.7)	4 (21.1)	10 (43.5)
重度の有害事象発現例数（%）	10 (26.3)	20 (37.7)	27 (36.5)	2 (15.4)	2 (10.5)	7 (30.4)
有害事象による投与中止例数（%）	2 (5.3)	5 (9.4)	6 (8.1)	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	6 (15.8)	10 (18.9)	16 (21.6)	2 (15.4)	4 (21.1)	2 (8.7)
因果関係を否定できない有害事象						
有害事象発現件数	32	30	73	14	11	20
有害事象発現例数（%）	15 (39.5)	17 (32.1)	29 (39.2)	8 (61.5)	7 (36.8)	10 (43.5)
重篤な有害事象発現例数（%）	1 (2.6)	1 (1.9)	2 (2.7)	0	0	0
重度の有害事象発現例数（%）	0	0	3 (4.1)	0	0	1 (4.3)
有害事象による投与中止例数（%）	0	1 (1.9)	2 (2.7)	1 (7.7)	0	0
有害事象による減量または一時中止例数（%）	2 (5.3)	1 (1.9)	7 (9.5)	1 (7.7)	0	1 (4.3)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 25.1.1, Table RIC 25.1.2
N = 評価対象例数

Table 16　いずれかの用量群で 20%以上に発現した因果関係を問わない有害事象（A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N = 38	中用量/ 中用量群 N = 53	高用量/ 高用量群 N = 74	プラセボ/ 低用量群 N = 13	プラセボ/ 中用量群 N = 19	プラセボ/ 高用量群 N = 23
胃腸障害	19 (50.0)	28 (52.8)	32 (43.2)	5 (38.5)	8 (42.1)	10 (43.5)
嘔吐	9 (23.7)	9 (17.0)	10 (13.5)	1 (7.7)	2 (10.5)	2 (8.7)
感染症および寄生虫症	27 (71.1)	41 (77.4)	57 (77.0)	10 (76.9)	11 (57.9)	20 (87.0)
気管支炎	9 (23.7)	11 (20.8)	13 (17.6)	0	4 (21.1)	3 (13.0)
インフルエンザ	5 (13.2)	5 (9.4)	8 (10.8)	5 (38.5)	0	4 (17.4)
鼻咽頭炎	8 (21.1)	4 (7.5)	9 (12.2)	4 (30.8)	4 (21.1)	4 (17.4)
咽頭炎	14 (36.8)	8 (15.1)	10 (13.5)	2 (15.4)	5 (26.3)	3 (13.0)
鼻炎	3 (7.9)	4 (7.5)	6 (8.1)	2 (15.4)	4 (21.1)	0
上気道感染	4 (10.5)	14 (26.4)	28 (37.8)	2 (15.4)	5 (26.3)	9 (39.1)
神経系障害	14 (36.8)	16 (30.2)	22 (29.7)	8 (61.5)	4 (21.1)	8 (34.8)
頭痛	9 (23.7)	9 (17.0)	14 (18.9)	7 (53.8)	3 (15.8)	5 (21.7)
生殖系および乳房障害	3 (7.9)	3 (5.7)	9 (12.2)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (4.3)
勃起時疼痛 [a]	0	0	0	1 (25.0)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	21 (55.3)	29 (54.7)	39 (52.7)	6 (46.2)	6 (31.6)	10 (43.5)
咳嗽	5 (13.2)	9 (17.0)	12 (16.2)	3 (23.1)	2 (10.5)	4 (17.4)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 25.1.3
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数
a. 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。

A1481131 試験開始から A1481156 試験を通して発現した有害事象を発現時期別に検討した（CTD 5.3.5.3.2 項 Additional Analysis-Safety Table 3.1，Table 3.3）。全体として，因果関係の有無を問わず，いずれの用量群でも治験薬投与開始時から 3 ヵ月までの期間で有害事象の発現が多く，その後は投与期間によって有害事象の発現に顕著な差は認められなかった。また，シルデナフィルの長期投与により発現する特定の有害事象も認められなかった。

2.1.1.3. A1481298 試験

2.1.1.3.1. 第 I 期

A1481298 試験の第 I 期で発現した有害事象の要約を Table 17 に示した。第 I 期では，6 例中 5 例（シルデナフィル 10 mg TID 群：2 例，シルデナフィル 20 mg TID 群：3 例）に 22 件の有害事象が認められ，このうち，シルデナフィル 20 mg TID 群の 3 例で認められた 4 件の有害事象が治験薬との因果関係を否定できなかった。第 I 期では重篤な有害事象は認められず，重度の有害事象がシルデナフィル 20 mg TID 群の 1 例に認められたのみで，その他の有害事象はいずれも軽度または中等度であった。第 I 期では有害事象による投与中止は認められず，治験薬との因果関係を否定できない有害事象による投与の一時中止がシルデナフィル 20 mg TID 群の 1 例で認められた。

Table 17. 有害事象の要約（A1481298 試験：第 I 期）

	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg）		シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg）		合計	
	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	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
評価対象例数	3	3	3	3	6	6
有害事象発現件数	8	0	14	4	22	4
有害事象発現例数（%）	2 (66.7)	0	3 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (50.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数（%）	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
有害事象による投与中止例数（%）	0	0	0	0	0	0
有害事象による減量または一時中止例数（%）	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.2.1, Table RIC 24.2.2
重篤性は治験責任医師の評価に基づき判断した。
TID = 1 日 3 回

第 I 期で発現した有害事象を Table 18 に示した。第 I 期において，有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。シルデナフィル 20 mg TID 群で発現した 4 件の有害事象（異常感，頭痛，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，シルデナフィル 10 mg TID 群では治験薬との因果関係を否定できない有害事象は発現しなかった。重度と判断された PAH（1 件）を除き，有害事象は軽度または中等度であった。

Table 18. 第 I 期で発現した有害事象（A1481298 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg）N = 3		シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg）N = 3		合計 N = 6	
	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	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
心臓障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
心不全	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
齲歯	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
下痢	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
嘔吐	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
胸痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
異常感	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
胃腸炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
上気道感染	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
臨床検査	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
アンモニア増加	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
体重増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
神経系障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
頭痛	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (100.0)	0	1 (33.3)	0
月経困難症	0	0	1 (100.0)	0	1 (33.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
鼻出血	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
おむつ皮膚炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
湿疹	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
血管障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
潮紅	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)

Table 18. 第 I 期で発現した有害事象（A1481298 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg）N = 3		シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg）N = 3		合計 N = 6	
	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	因果関係を問わない	因果関係を否定できない

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC24.2.3, Table RIC 24.2.4
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。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数，TID = 1 日 3 回

2.1.1.3.2. 全投与期間（第 I 期および第 II 期）

A1481298 試験の全投与期間（2 回目の中間報告のデータカットオフ日まで）に発現した有害事象の要約を Table 19 に示した。評価対象例 6 例全例に 44 件の有害事象が認められ, このうち, 3 例で認められた 11 件の有害事象が治験薬との因果関係を否定できなかった。第 II 期では 2 回目の中間報告のデータカットオフ日時点で重篤な有害事象は認められず，重度の有害事象がシルデナフィル 20 mg TID 群の 1 例に認められたのみで，その他の有害事象はいずれも軽度または中等度であった。有害事象による投与中止は認められず，治験薬との因果関係を否定できない有害事象による投与の一時中止が 1 例で認められた。

Table 19. 有害事象の要約［A1481298 試験全投与期間（第 I 期および第 II 期）］

	シルデナフィル	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
評価対象例数	6	6
有害事象発現件数	44	11
有害事象発現例数（%）	6 (100.0)	3 (50.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	0	0
重度の有害事象発現例数（%）	1 (16.7)	0
有害事象による投与中止例数（%）	0	0
有害事象による減量または一時中止例数（%）	1 (16.7)	1 (16.7)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC24.2.5, Table RIC 24.2.6
全投与期間は 2 回目の中間報告のデータカットオフ日（2016 年 12 月 26 日）まで。
重篤性は治験責任医師の評価に基づき判断した。
重症度は最大の重症度に基づき集計した。

全投与期間に発現した有害事象を Table 20 に示した。全投与期間における有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。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。重度と判断された PAH（1 件）を除き，有害事象は軽度または中等度であった。

Table 20. 全投与期間に発現した有害事象（A1481298 試験：第 I 期および第 II 期）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル N = 6	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
心臓障害	1 (16.7)	0
心不全	1 (16.7)	0
眼障害	1 (16.7)	1 (16.7)
アレルギー性結膜炎	1 (16.7)	0
霧視	1 (16.7)	1 (16.7)
一過性視力低下	1 (16.7)	1 (16.7)
胃腸障害	4 (66.7)	0
大腸炎	1 (16.7)	0
齲歯	1 (16.7)	0
下痢	2 (33.3)	0

Table 20. 全投与期間に発現した有害事象（A1481298 試験：第 I 期および第 II 期）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル N = 6 因果関係を問わない	 因果関係を否定できない
嘔吐	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	1 (16.7)
胸痛	1 (16.7)	0
異常感	1 (16.7)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	0
気管支炎	3 (50.0)	0
胃腸炎	2 (33.3)	0
インフルエンザ	1 (16.7)	0
鼻咽頭炎	3 (50.0)	0
レンサ球菌感染	1 (16.7)	0
上気道感染	3 (50.0)	0
臨床検査	3 (50.0)	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0
アンモニア増加	1 (16.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0
尿中血陽性	1 (16.7)	1 (16.7)
体重増加	1 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1 (16.7)
筋肉痛	1 (16.7)	1 (16.7)
神経系障害	2 (33.3)	2 (33.3)
頭痛	2 (33.3)	2 (33.3)
生殖系および乳房障害	2 (33.3)	1 (33.3)
月経困難症	1 (33.3)	0
勃起増強	1 (33.3)	1 (33.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	2 (33.3)
鼻出血	2 (33.3)	2 (33.3)
肺動脈性肺高血圧症	1 (16.7)	0
アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0)	0
ざ瘡	1 (16.7)	0
おむつ皮膚炎	1 (16.7)	0
皮膚乾燥	1 (16.7)	0
湿疹	1 (16.7)	0
発疹	1 (16.7)	0
血管障害	1 (16.7)	1 (16.7)
潮紅	1 (16.7)	1 (16.7)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC24.2.7, Table RIC 24.2.8
全投与期間は 2 回目の中間報告のデータカットオフ日（2016 年 12 月 26 日）まで。
性別に依存して発現する有害事象については，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。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

2.1.1.4. その他の臨床試験

その他の臨床試験として，心臓修復術後に肺高血圧症と診断された 0～17 歳の小児に対するシルデナフィル静脈内投与時の有効性および安全性を評価する二重盲検，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間比較，用量探索試験（A1481134 試験）および PPHN を有するか，または低酸素性呼吸不全を有し PPHN のリスクがある新生児を対象

にシルデナフィルを静脈内投与する 7 日間, 非盲検, 多施設共同, 薬物動態試験（A1481157 試験）における有害事象発現状況を以下に示す。

2.1.1.4.1. A1481134 試験

本試験では，0～17 歳の被験者を対象として，3 用量のうちのいずれか 1 用量（低用量：目標血漿中濃度 40 ng/mL，中用量：目標血漿中濃度 120 ng/mL または高用量：目標血漿中濃度 360 ng/mL）のシルデナフィルまたはプラセボを 24 時間以上点滴静注した。本試験の安全性評価対象例は，プラセボ群が 5 例，シルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群がそれぞれ 4 例であった。被験者の大部分が生後 1 ヵ月超～2 歳であった。

本試験で発現した有害事象の要約を Table 21 に示した。

Table 21. 有害事象の要約

有害事象発現頻度	プラセボ群 N = 5		シルデナフィル					
			低用量群 N = 4		中用量群 N = 4		高用量群 N = 4	
	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR
有害事象発現例数	4	0	3	0	4	0	4	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	1	0	0	0	1	0
重度の有害事象発現例数	3	0	2	0	0	0	1	0
有害事象による投与中止例数	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による減量または一時中止例数	0	0	0	0	0	0	1	0

引用：A1481134 試験総括報告書 Table 6.1.1，Table 6.2.1
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

17 例中 15 例（88.2%）に 45 件の有害事象が認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。最も多く認められた有害事象は治験対象疾患による肺高血圧症および発熱であった（CTD 2.7.6 項 Table 9-9）。また，重度の有害事象は 6 例に認められた。

無作為化されたが治験薬の投与前に中止した 1 例（被験者 10210004），治験対象疾患である肺高血圧症のため追跡期間中（20 日目）に死亡した 1 例（被験者 10070001：プラセボ群），効果不十分により中止した 1 例（被験者 10090018：シルデナフィル中用量群）の 3 例が本試験を中止したが，有害事象による投与中止はなかった。

重篤な有害事象は 2 例（被験者 10210001：高用量群および被験者 10090006：低用量群）に報告された。被験者 10210001 は, 治験対象疾患の悪化による重度の肺高血圧症のため, 治験薬の投与を一時的に中断した。被験者 10090006 は重度の無呼吸発作を発現したが, 本事象は治験薬との因果関係を否定された。

その他に治験薬投与前もしくは治験薬投与終了後 8 日目以降に重篤な有害事象が 10 例報告された。これら 10 例のうち上述の 1 例（被験者 10070001）に加え，3 例の死亡例（被験者 10210006，被験者 10330002，被験者 10090010：プラセボ群）が認められたが，そのうち 2 例の死亡は無作為化前であった。

2.1.1.4.2. A1481157 試験

本試験では PPHN を有するか，または低酸素性呼吸不全を有し PPHN のリスクがある正期産に近い新生児または正期産新生児に Table 22 に示す目標血漿中濃度に達するようにシルデナフィルを静脈内投与した。本試験の安全性評価対象例は，36 例であった。

Table 22. 血漿中濃度と負荷用量

投与群：目標血漿中濃度	負荷用量 (mg/mL/min)	維持用量 (mg/mL)
1：40 ng/mL	0.10/5 min	0.010
2：40 ng/mL	0.10/30 min	0.010
3：18.5 ng/mL	0.24/30 min	0.021
4：55 ng/mL	0.24/30 min	0.036
5：110 ng/mL	0.24/30 min	0.072
6：110-150 ng/mL	0.80/30 min	0.072
7：110-150 ng/mL	N/A	0.072
8：110-150 ng/mL	0.80/180 min	0.072

引用：A1481157 試験総括報告書 Table 2

本試験で発現した有害事象の要約を以下の Table 23 に示す。

Table 23. 有害事象の要約

因果関係	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
評価対象例数	36	36
有害事象発現例数	20	5
有害事象発現件数	41	5
重篤な有害事象発現例数	4	0
重度の有害事象発現例数	5	0
有害事象による投与中止例数	4	2
有害事象による減量または一時中止例数	0	0

引用：A1481157 試験総括報告書 Table 6.1.1, Table 6.2.1

36 例中 20 例に 41 件の有害事象が認められ，このうち 5 例で認められた 5 件の有害事象が治験薬との因果関係を否定できないと判断された。最も多く認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象は，6 例に認められた低血圧であった。因果関係を否定できない有害事象は，低血圧 3 例，不安定血圧 1 例および動脈管開存症 1 例であった（CTD 2.7.6 項 Table 10-7）。

有害事象の大部分は，軽度または中等度であった。5 例に重度の有害事象が報告され，その内訳は低血圧 2 例，肺静脈還流異常 1 例，気胸 1 例，薬剤離脱症候群 1 例であった。これらの事象のいずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象の大部分は，治験終了時までに回復していたが，4 例については有害事象が治験終了後も持続した（心雑音 1 例，先天性心室中隔欠損症 1 例，薬剤離脱症候群 1 例，薬剤離脱症候群および肺障害 1 例）。

4 例が治験中に発現した有害事象のため治験薬投与を中止した［低血圧 1 例，不安定血圧 2 例，肺静脈還流異常 1 例（重篤な有害事象）］。不安定血圧と低血圧の各 1 例は，治験薬との因果関係を否定できないと判断された。治験中に発現した有害事象による減量または一時中止はなかった。1 例が負荷投与の静注速度を下げたものの，治験薬の投与量は予定どおりであった。

1 例が治験中に死亡した。本被験者は，基礎疾患である胎便吸引，出生時仮死および肺高血圧症に加え，さらに緊張性気胸を合併したため死亡した。その他に重篤な有害事象が 4 例に報告された（低血圧 1 例，肺静脈還流異常 1 例，気胸 2 例）。これらの事象のいずれも治験薬との因果関係は否定された。また，治験薬投与期間外に他にも重篤な有害事象が 2 例に 2 件（肥大型心筋症，縦隔炎）報告されたが，これらの事象はその発現時期から，治験薬に関連した事象とはみなされなかった。

2.1.2. 死亡

2.1.2.1. A1481131 試験

A1481131 試験の試験期間中，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）（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Section 9.3.2，Section 15）。

2.1.2.2. A1481131 試験および A1481156 試験

A1481131 試験および A1481156 試験で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（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（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（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（Table 24）。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。

最終投与後 8 日以降に 42 例中 14 例の死亡が報告された（Table 25）。試験治療中止後に死亡した 14 例の死亡時期は，最終投与から 9，14，28，60，71，129，147，287，289，397，406，740，741，1202 日後であった。

死亡例の詳細は CTD 2.7.6.12 項に記載した。

Table 24　試験治療中の死亡一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	人種	性別／年齢（歳）[a]	体重（kg）[b]	A1481131 試験および A1481156 試験での投与量（mg TID）[c]	死因（基本語，MedDRA/J version 19.0）	重篤度	最終投与日	死亡日	最終投与から死亡までの日数	死因の因果関係
低用量/低用量群										
10849	アジア人	男/11	21-23	10-20-40	心不全	重篤	651	651	0	対象とする疾患
11611	白人	男/18	58-53	10-40	心不全	重篤	861	861	0	対象とする疾患
					呼吸不全	重篤	861	861	0	対象とする疾患
10814	白人	女/17	37-49	10-40	胸痛	重篤	2001	2002	1	対象とする疾患
中用量/中用量群										
10805	白人	男/13	43-50	10-20-10-40	肺出血	重篤	429	430	1	対象とする疾患
10829	アジア人	男/18	32-38	10-20	肺動脈性肺高血圧症	重篤	860	861	1	対象とする疾患
11612	その他	女/19	45-47	10-40-20-40	肺高血圧症	重篤	1407	1407	0	対象とする疾患
10828	アジア人	女/14	23-39	10-20-40	心原性ショック	重篤	1692	1693	1	対象とする疾患
10841	アジア人	女/18	42-31	10-20 -40	肺動脈性肺高血圧症	重篤	1308	1308	0	対象とする疾患
11243	その他	女/12	24-35	10-20-40-20	疾患進行	重篤	1521	1521	0	対象とする疾患
10833	白人	女/20	32-46	10-20-40-20	穿孔性十二指腸潰瘍	重篤	2488	2489	1	十二指腸潰瘍および腹膜炎は治験薬との因果関係なし
					腹膜炎	重篤	2488	2489	1	
高用量/高用量群										
10411	アジア人	女/7	16-17	10-20	肺動脈性肺高血圧症	重篤	324	324	0	対象とする疾患
10423	アジア人	女/7	16-20	10-20-40	胸痛	重篤	1100	1101	1	対象とする疾患
10437	その他	女/9	16-14	10-20	心原性ショック	重篤	1112	1112	0	対象とする疾患
					電解質失調	重篤	1112	1112	0	対象とする疾患
					尿路感染	重篤	1112	1112	0	対象とする疾患
10462	その他	女/3	9-11	10-20	肺高血圧症	重篤	369	370	1	対象とする疾患
10819	アジア人	女/12	27-31	10-40	心不全	重篤	470	471	1	対象とする疾患
10823	白人	女/14	27-34	10-40	心室細動	重篤	603	604	1	その他―胃腸炎による嘔吐が抗不整脈薬の作用を抑えた
10831	白人	男/16	36-54	10-40-80	肺高血圧症	重篤	1191	1191	0	対象とする疾患
11237	白人	男/14	29-35	10-40	心不全	重篤	467	469	2	別の疾患―気管支炎
11622	アジア人	女/19	50-48	10-80	心不全	重篤	1093	1093	0	対象とする疾患
11613	アジア人	女/20	49-58	10-80	肺動脈性肺高血圧症	重篤	1932	1933	1	対象とする疾患
10867	その他	女/16	28-37	10-40	急性心不全	重篤	994	995	1	対象とする疾患
11234	白人	女/16	44-57	10-40-80	肺塞栓症	重篤	1469	1470	1	対象とする疾患
10838	その他	女/15	26-43	10-40	心原性ショック	重篤	1602	1602	0	その他―肺動脈性肺高血圧症

Table 24　試験治療中の死亡一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	人種	性別／年齢（歳）[a]	体重（kg）[b]	A1481131 試験および A1481156 試験での投与量（mg TID）[c]	死因（基本語，MedDRA/J version 19.0）	重篤度	最終投与日	死亡日	最終投与から死亡までの日数	死因の因果関係
11212	白人	女/11	23-49	10-40-80	肺高血圧症	重篤	2351	2351	0	対象とする疾患
11217	白人	男/11	21-45	10-40-80	肺炎	重篤	2178	2178	0	対象とする疾患
プラセボ/中用量群										
10832	その他	女/13	22-26	0-10-20-40	右室不全	重篤	1921	1921	0	対象とする疾患
プラセボ/高用量群										
10856	その他	女/12	32-45	0-10-40	呼吸停止	重篤	815	815	0	その他―ペニシリンに対するアレルギー反応の疑い
11214	白人	男/14	25-46	0-10-40-80	心室細動	重篤	1874	1874	0	対象とする疾患

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.3.2.1，Section 14.3.3.1，Listing 16.2.7.1.1，Listing 16.2.7.2.1，A148 Additional Analysis-Safety Table 14.3.1.2.3.1
致命的転帰をたどった試験治療中（最終投与から 7 日以内）の有害事象のみを記載した。
TID = 1 日 3 回

a. 死亡時年齢
b. ベースライン時の体重 - 最後に記録した体重
c. 治療開始時に中用量群および高用量群の被験者に投与した 1 週間の漸増投与（10 mg）を含むシルデナフィルの投与量

Table 25　最終投与後 8 日以降に報告された死亡一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	人種	性別／年齢（歳）[a]	体重（kg）[b]	A1481131 試験および A1481156 試験での投与量（mg TID）[c]	死因（基本語，MedDRA/J version 19.0）	重篤度	最終投与日	死亡日	最終投与から死亡までの日数	死因の因果関係
低用量/低用量群										
11604	白人	女/17	62-52	10-40	肺出血	重篤	1976	2004	28	その他―不明
10836	アジア人	女/13	32-30	10	NA	NA	128	534	406	NA
中用量/中用量群										
11248	その他	男/15	39-40	10-20	右心不全	重篤	462	471	9	対象とする疾患
10432	アジア人	女/6	15-17	10	NA	NA	363	492	129	NA
11617	白人	男/20	106-87	10-40	腎不全	NA	1253	1540	287	NA
11605	白人	女/13	60-59	10-40	疾患進行	NA	531	820	289	NA
10852	その他	男/20	34-47	10-20-40-20	心原性ショック	重篤	1626	1697	71	その他―慢性心不全および対象とする疾患
高用量/高用量群										
10826	白人	女/16	41-46	10-40-80	疾患進行	NA	1254	1314	60	NA
11232	その他	女/9	26-22	10-40	疾患進行	NA	794	941	147	NA
10434	アジア人	女/8	14-13	10-20	疾患進行	NA	287	1027	740	対象とする疾患
10806	アジア人	男/19	35-37	10-40	疾患進行	NA	781	1983	1202	対象とする疾患
プラセボ/高用量群										
10402	白人	女/14	14-26	0-10-20-40	不明	NA	2167	2908	741	NA
10834	白人	女/15	35-36	0-10-40	疾患進行	NA	449	846	397	NA
11629	その他	男/19	58-68	0-10-0-10-80-40-20	呼吸不全	重篤	1669	1683	14	その他―不明

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.3.2.1，Section 14.3.3.1，Listing 16.2.7.1.1

NA = 該当データなし，TID = 1 日 3 回

a. 死亡時年齢

b. ベースライン時の体重 - 最後に記録した体重

c. 治療開始時に中用量群および高用量群の被験者に投与した 1 週間の漸増投与（10 mg）を含むシルデナフィルの投与量

2.1.2.3. A1481298 試験

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 5.3.5.2.2 項 A1481298 試験総括報告書 Section 12.3）。

2.1.2.4. 生存時間解析

2.1.2.2 項に示したとおり，A1481131 試験および A1481156 試験でシルデナフィルの投与を受けた 229 例のうち 42 例［低用量群：5/55 例（9.1%），中用量群：13/74 例（17.6%），高用量群：24/100 例（24%）］の死亡が報告され，このうち DMC が減量を勧告した 2011 年 8 月 4 日時点で認められた死亡の例数は 37 例［低用量群で 5/55 例（9.1%），中用量群で 10/74 例（13.5%），高用量群で 22/100 例（22.0%）］であった。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，死亡例における世界保健機関（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%），肺血管抵抗係数（PVRI）や平均肺動脈圧（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。

1.2.2 項に示したとおり，2011 年 8 月 4 日に DMC は，大部分の被験者に対して用量の減量を勧告した。2011 年 8 月 4 日より後は，大部分の被験者が無作為割り付けされた用量より低い用量を処方された。したがって，2011 年 8 月 4 日より後の生存データを用いた投与群間の比較は適切ではないため，生存時間の解析では，2011 年 8 月 4 日時点で試験継続中の被験者または 2011 年 8 月 4 日より後の生存データを有する被験者をこの時点で打ち切り，この日までの死亡を本項における生存時間解析のイベントの対象とした。

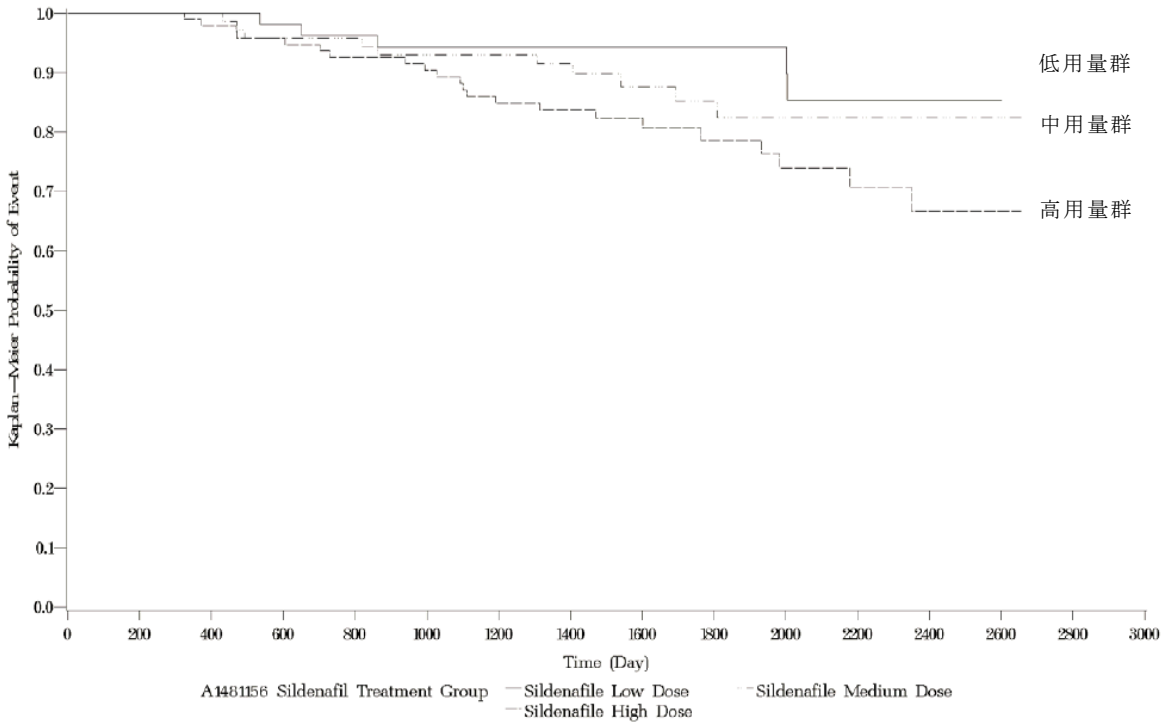
Kaplan-Meier 法により求めたシルデナフィル投与開始時からの推定生存率を Table 26 および Figure 1 に示した。シルデナフィル投与開始時から 3 年時点の推定生存率は，低用量群で 94%，中用量群で 93%，高用量群で 88%であった。なお，追跡不能となった被験者の生存予後は生存状況が判明している被験者と比べて不良であると考えられることから，Kaplan-Meier 法による推定値は過大評価されている可能性がある。

Table 26. 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：A1481156 試験総括報告書 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。

Figure 1. シルデナフィル投与開始時からの生存率の Kaplan-Meier プロット（A1481156 試験の用量群別，2011 年 8 月 4 日時点）



引用：A1481156 試験総括報告書 Figure 14.4.9

ベースライン時の体重 20 kg 以下の被験者の各用量群で認められた死亡例数は，死亡と投与量との関連性がないと想定した場合に予測される死亡例数と矛盾しなかった。ベースライン時の体重 20 kg 超の被験者では，死亡例数の用量群間差が大きく，高用量群では，実際の死亡例数が死亡と投与量との関連性がないと想定した場合に予測される死亡

例数より 7 例多かったが，中用量群および低用量群では，実際の死亡例数は予測される死亡例数と同程度または少なかった（Table 27）。

Table 27. シルデナフィル投与開始時からの実測および予測死亡例数（体重および A1481156 試験の用量群別，2011 年 8 月 4 日時点）

	例数（%）	低用量群	中用量群	高用量群
合計		55	74	100
	死亡：実測値	5 (9.1)	10 (13.5)	22 (22.0)
	死亡：予測値	9.4 (17.1)	12.1 (16.4)	15.5 (15.5)
≤20 kg			20	44
	死亡：実測値		1 (5.0)	5 (11.4)
	死亡：予測値		1.83 (9.2)	4.17 (9.5)
>20 kg		55	54	56
	死亡：実測値	5 (9.1)	9 (16.7)	17 (30.4)
	死亡：予測値	11.05 (20.1)	10.38 (19.2)	9.57 (17.1)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 27
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。

2.1.2.5. 生存率に関するまとめと考察

PAH 治療による 3 年生存率（推定値）は，US Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management（REVEAL）[2]ではおよそ 84%，ボセンタンによる治療[3]では 82%と報告されている。一方，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 26）。予定用法・用量における生存率は，PAH 無治療あるいは前出の PAH 治療薬による生存率と比較して高かった。

2.1.2.4 項に示したとおり，2011 年 7 月に開催された DMC において，シルデナフィルの小児 PAH 患者に対する長期継続試験である A1481156 試験で得られた安全性データがレビューされた。その結果，シルデナフィルの低用量群に比べ，高用量群において死亡リスクの増加が観察されたため，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 の投与の即時中止の勧告し，治験依頼者はその勧告に同意した。一方，高用量群において死亡率が高かったものの，全てのシルデナフィル群で，小児 PAH 患者の生存率は良好であった。

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（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，シルデナフィル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，高い頻度でシルデナフィル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，シルデナフィル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。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）。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.1.3.1. A1481131 試験

11 例が重篤な有害事象を発現した（Table 28）。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。

Table 28. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験）

被験者番号	性別	年齢（歳）	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	治験薬	一日投与量（mg）	発現日 [a]	処置	転帰	因果関係（治験依頼者／治験責任医師）
10420	男	1.67	その他／10	10	上気道性喘鳴	シルデナフィル	30	2	治験中止	回復	有／治験薬
				10	過敏症		30	2	治験中止	回復	有／治験薬
10417	男	1.75	白人／11	123	上気道感染	シルデナフィル	60	35	無	回復	無／その他
10445	女	2	白人／8.4	112	上気道感染	シルデナフィル	30	34	無	回復	無／他の疾患
				112	肺炎		30	35	無	回復	無／他の疾患
10415	男	6	アジア人／14.8	112	胃腸炎	シルデナフィル	60	47	一時中止	回復	無／他の疾患
				112	発熱		60	47	一時中止	回復	無／その他
11604	女	12	白人／62	113	呼吸困難	シルデナフィル	30	24	無	回復	無／対象とする疾患
				113	チアノーゼ		30	24	無	回復	無／対象とする疾患
				113	失神		30	31	無	回復	無／他の疾患
				113	血便排泄		30	31	無	回復	無／その他
10427	男	3	アジア人／13.5	126	気管支痙攣	シルデナフィル	60	115	無	回復	無／他の疾患
				126	徐脈		60	115	無	回復	無／その他
10446	男	5	白人／NA	116	肺炎	シルデナフィル	60	12	無	回復	無／他の疾患
10831	男	13	白人／42	113	肺炎	シルデナフィル	120	42	無	回復	無／他の疾患
				113	うっ血性心不全		120	40	無	回復	無／対象とする疾患
12001	男	14	白人／52.5	169	心室性不整脈	シルデナフィル	240	54	無	回復	無／治験薬
10426	女	2.58	白人／8.5	124	下痢	プラセボ	0	34	無	回復	無／他の疾患
11247	女	5	白人／25	144	肺炎	プラセボ	0	14	無	回復	無／その他
S8034	男	1.25	白人／10		肺高血圧症	無作為化前			無	死亡	無／対象とする疾患
S8072	女	4	白人／11		右室不全	無作為化前			無	回復	無／対象とする疾患
					浮腫				無	回復	無／対象とする疾患
S8191	女	4	白人／21		房室ブロック	無作為化前			無	回復	無／その他

Table 28. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験）

被験者番号	性別	年齢（歳）	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	治験薬	一日投与量（mg）	発現日 [a]	処置	転帰	因果関係（治験依頼者／治験責任医師）
S8174	女	5	アジア人／15		心室性頻脈	無作為化前			無	死亡	無／他の疾患
					心停止				無	回復	無／他の疾患
					肺水腫				無	回復	無／他の疾患
					頻脈				無	回復	無／他の疾患
					徐脈				無	回復	無／対象とする疾患
					低血圧				治験中止	回復	無／他の疾患
					鼻出血				無	回復	無／その他

引用：A1481131 試験総括報告書 Table 6.4, A148 Additional Analysis-Safety Table 6.1.3
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, NA = 該当データなし
a. 二重盲検の治験薬投与開始日を Day 1 とする。

2.1.3.2. A1481131 試験および A1481156 試験

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 39/77 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，肺炎（計 21 例），肺動脈性肺高血圧症／肺高血圧症（計 18 例），心不全（計 12 例）および上気道感染（計 7 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（痙攣発作），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（Table 29）。

重篤な有害事象の詳細は CTD 2.7.6.12 項に記載した。

Table 29. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別	年齢	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語，MedDRA/J version 19.0）	投与量	発現日	処置	転帰	因果関係（治験責任医師／治験依頼者）
低用量／低用量群										
10814	女	12 歳	白人／36.5 kg	2001	月経過多	10 mg	1190	処置なし	回復	なし／なし
					胸痛	40 mg	2001	処置なし	致死的	なし／なし
10830	女	7 歳	白人／21.4 kg	2365	腸炎	10 mg	1728	処置なし	回復	あり／あり
10842[a]	女	13 歳	その他／44 kg	2064	時期不明な母体の曝露	10 mg	2058	処置なし	不明	NA／NA
10849	男	9 歳	アジア人／21 kg	651	心不全	40 mg	651	処置なし	致死的	なし／なし
11207	女	12 歳	白人／31 kg	2802	上肢骨折	20 mg	1999	処置なし	回復	なし／なし
11211	男	10 歳	白人／34 kg	2690	気管支炎	10 mg	213	処置なし	回復	なし／なし
					気管支炎	10 mg	1224	処置なし	回復	なし／なし
					うっ血性心不全	10 mg	1451	増量	回復	なし／なし
					肺炎	40 mg	2481	処置なし	回復	なし／なし
11216	男	10 歳	黒人／37 kg	2452	歯膿瘍	10 mg	629	処置なし	回復	なし／なし
11227	男	13 歳	白人／35.8 kg	2377	サルモネラ菌性胃腸炎	10 mg	937	処置なし	回復	なし／なし
11245	女	5 歳	その他／20 kg	1639	痙攣発作	10 mg	1533	処置なし	回復	なし／なし
11604	女	12 歳	白人／62 kg	1976	チアノーゼ	10 mg	24	処置なし	回復	なし／なし
					呼吸困難	10 mg	24	処置なし	回復	なし／なし
					血便排泄	10 mg	31	処置なし	回復	なし／なし
					失神	10 mg	31	処置なし	回復	なし／なし
					チアノーゼ	10 mg	115	処置なし	回復	なし／なし
					浮動性めまい	10 mg	115	処置なし	回復	なし／なし
					呼吸困難	10 mg	115	処置なし	回復	なし／なし
					歩行障害	10 mg	115	処置なし	回復	なし／なし
					霧視	10 mg	115	処置なし	回復	なし／なし
					チアノーゼ	10 mg	275	処置なし	回復	なし／なし
					失神	10 mg	428	処置なし	回復	なし／なし
					神経性無食欲症	10 mg	231	処置なし	継続	なし／なし
					肺炎	10 mg	630	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	10 mg	881	処置なし	継続	なし／なし
					呼吸困難	10 mg	932	処置なし	回復	なし／なし
					咽頭炎	10 mg	1033	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	10 mg	981	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	10 mg	1078	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	10 mg	1095	処置なし	回復	なし／なし

Table 29. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別	年齢	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	投与量	発現日	処置	転帰	因果関係（治験責任医師／治験依頼者）
					心不全	10 mg	1290	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	10 mg	1334	処置なし	回復（後遺症）	なし／なし
					心不全	10 mg	1363	処置なし	回復	なし／なし
					右室不全	10 mg	1399	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	10 mg	1429	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	10 mg	1447	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	40 mg	1489	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	40 mg	1634	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	40 mg	1968	中止	回復	なし／なし
					歯肉炎	40 mg	1968	中止	回復	なし／なし
					肺出血	0 mg	2004	中止	致死的	なし／なし
11611	男	15 歳	白人／58 kg	861	右室不全	10 mg	301	処置なし	軽快	なし／なし
					右室不全	40 mg	780	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	40 mg	861	処置なし	致死的	なし／なし
					低血圧	40 mg	850	処置なし	回復	なし／なし
					意識消失	40 mg	850	処置なし	回復	なし／なし
					呼吸不全	40 mg	861	処置なし	致死的	なし／なし
11621	男	15 歳	その他／48.8 kg	2320	上室性頻脈	10 mg	448	処置なし	回復	なし／なし
					上室性頻脈	10 mg	564	処置なし	回復	なし／なし
					父親経由の曝露	40 mg	1264	処置なし	不明	なし／なし
					発育性股関節形成不全	40 mg	1264	処置なし	回復	なし／なし
11626	女	13 歳	白人／66.6 kg	1896	脱水	10 mg	347	一時中止	回復	なし／なし
					失神	10 mg	522	処置なし	回復	なし／なし
					胸痛	40 mg	1559	処置なし	回復	なし／なし
12005	女	16 歳	白人／48 kg	1960	疾患進行	10 mg	1037	増量	継続	なし／なし
中用量／中用量群										
10401	男	6 歳	アジア人／15.1 kg	2904	扁桃炎	20 mg	1146	処置なし	回復	なし／なし
					扁桃炎	20 mg	1654	一時中止	回復（後遺症）	なし／なし
10405	男	6 歳	白人／19 kg	2810	肺炎	20 mg	2388	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	20 mg	2437	処置なし	回復	なし／なし
					ウイルス性胃腸炎	20 mg	2763	処置なし	回復	なし／なし
10419	女	5 歳	白人／15.2 kg	2371	肺炎	10 mg	353	処置なし	回復	なし／なし
10421	男	4 歳	白人／16.5 kg	1799	肺炎	20 mg	770	処置なし	回復	なし／なし

Table 29. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別	年齢	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	投与量	発現日	処置	転帰	因果関係（治験責任医師／治験依頼者）
10428	女	3 歳	白人／13.5 kg	2154	股関節部骨折	10 mg	745	処置なし	回復	なし／なし
					発育性股関節形成不全	20 mg	1873	一時中止	軽快	なし／なし
10432	女	5 歳	アジア人／14.6 kg	363	痙攣発作	10 mg	358	中止	回復	あり／あり
10435	女	35 ヵ月	その他／18.3 kg	931	吐血	20 mg	676	処置なし	回復	なし／なし
10442	男	4 歳	白人／14 kg	476	心カテーテル	10 mg	331	処置なし	回復	なし／なし
					心臓手術	10 mg	476	中止	回復	なし／なし
10445	女	28 ヵ月	白人／8.6 kg	1939	肺炎	10 mg	35	処置なし	回復	なし／なし
					上気道感染	10 mg	34	処置なし	回復	なし／なし
					咽頭炎	10 mg	364	処置なし	回復	なし／なし
					肺動脈圧上昇	10 mg	535	処置なし	回復	なし／なし
					気管支炎	10 mg	475	処置なし	回復	なし／なし
					気管支炎	10 mg	670	処置なし	回復	なし／なし
					喉頭炎	10 mg	670	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	10 mg	1105	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	10 mg	1197	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	10 mg	1383	処置なし	回復	なし／なし
					肺高血圧症	10 mg	1399	増量	継続	なし／なし
					肺高血圧症	20 mg	1399	増量	継続	なし／なし
10452	女	3 歳	白人／11.6 kg	1744	肺炎	10 mg	615	処置なし	回復	なし／なし
10802	男	13 歳	アジア人／33 kg	3129	ウイルス感染	40 mg	2024	一時中止	回復	なし／なし
10805	男	12 歳	白人／43 kg	429	肺出血	40 mg	429	処置なし	致死的	なし／なし
10812	女	9 歳	白人／30 kg	1600	中心静脈カテーテル留置	40 mg	1533	処置なし	回復	なし／なし
10822	男	14 歳	白人／43 kg	2459	肺高血圧症	40 mg	2147	増量	回復	なし／なし
10828	女	9 歳	アジア人／23 kg	1692	心原性ショック	40 mg	1692	処置なし	致死的	なし／なし
10829	男	15 歳	アジア人／32 kg	860	肺動脈性肺高血圧症	20 mg	861	処置なし	致死的	なし／なし
10833	女	13 歳	白人／32 kg	2488	穿孔性十二指腸潰瘍	20 mg	2489	処置なし	致死的	なし／なし
					腹膜炎	20 mg	2489	処置なし	致死的	なし／なし
10839	女	12 歳	白人／37.5 kg	2239	脛骨骨折	40 mg	1029	処置なし	回復	なし／なし
10841	女	14 歳	アジア人／41.5 kg	1308	胃腸炎	40 mg	1137	処置なし	軽快	なし／なし
					肺動脈性肺高血圧症	40 mg	1298	処置なし	致死的	なし／なし

Table 29. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別	年齢	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	投与量	発現日	処置	転帰	因果関係（治験責任医師／治験依頼者）
10852	男	15 歳	その他／34 kg	1626	心不全	20 mg	1312	処置なし	回復	なし／なし
					嚢胞性線維症	20 mg	1316	処置なし	回復	なし／なし
					肺感染	20 mg	815	処置なし	回復	なし／なし
					蜂巣炎	20 mg	664	処置なし	回復	なし／なし
					心原性ショック	0 mg	1697	治験終了後	致死的	なし／なし
					心不全	0 mg	1650	治験終了後	回復（後遺症）	なし／なし
10860[a]	女	16 歳	その他／42.5 kg	786	妊娠時の胎児の曝露	20 mg	607	中止	回復	不明
11205	女	12 歳	アジア人／33 kg	2864	チアノーゼ	20 mg	515	処置なし	回復	なし／なし
					失神	20 mg	1596	処置なし	回復	なし／なし
11209	女	7 歳	白人／28 kg	1305	誤嚥性肺炎	20 mg	247	処置なし	回復	なし／なし
11213	女	5 歳	アジア人／22.3 kg	2681	右左心短絡	20 mg	1474	処置なし	回復	なし／なし
					低アルブミン血症	20 mg	1474	処置なし	回復	なし／なし
					心室中隔欠損症	20 mg	1474	処置なし	回復	なし／なし
					低アルブミン血症	40 mg	2206	処置なし	回復	なし／なし
					右室不全	40 mg	2206	処置なし	継続	なし／なし
					肺炎	40 mg	2213	処置なし	回復	なし／なし
					胃腸炎	40 mg	2213	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	0 mg	2213	処置なし	回復	なし／なし
11218	男	6 歳	白人／25 kg	2633	脳膿瘍	20 mg	355	処置なし	回復	なし／なし
					小腸炎	20 mg	344	処置なし	回復	なし／なし
					発作性頻脈	20 mg	406	処置なし	回復	なし／なし
11230	女	14 歳	白人／28.4 kg	1593	肺高血圧症	40 mg	1499	処置なし	回復（後遺症）	なし／なし
11233	女	12 歳	白人／34 kg	2103	遺尿	20 mg	538	処置なし	軽快	なし／なし
11243	女	7 歳	その他／25 kg	1521	疾患進行	20 mg	1521	処置なし	致死的	なし／なし
11248	男	13 歳	その他／39 kg	462	右室不全	20 mg	161	処置なし	回復	なし／なし
				462	右室不全	20 mg	451	中止	致死的	なし／なし
11605	女	10 歳	白人／60.3 kg	531	挫傷	40 mg	531	中止	回復	なし／なし
				531	頭蓋骨骨折	40 mg	531	中止	軽快	なし／なし
					硬膜下血腫	40 mg	531	中止	回復	なし／なし
					失神	40 mg	531	中止	回復	なし／なし

Table 29. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別	年齢	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	投与量	発現日	処置	転帰	因果関係（治験責任医師／治験依頼者）
11612	女	15 歳	その他／44.6 kg	1407	肺高血圧症	40 mg	1407	処置なし	致死的	なし／なし
11617	男	16 歳	白人／106 kg	1253	心不全	40 mg	225	処置なし	回復	なし／なし
					心嚢液貯留	40 mg	225	処置なし	回復	なし／なし
					腹水	40 mg	470	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	40 mg	971	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	40 mg	1162	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	40 mg	1248	処置なし	回復（後遺症）	なし／なし
11624	男	15 歳	白人／51 kg	2286	喀血	40 mg	138	処置なし	回復	なし／なし
					一過性脳虚血発作	40 mg	156	処置なし	回復	なし／なし
					菌血症	40 mg	227	処置なし	回復	なし／なし
					齲歯	40 mg	530	処置なし	回復	なし／なし
11630	女	14 歳	白人／66 kg	1918	喀血	20 mg	1452	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	20 mg	1456	処置なし	回復	なし／なし
高用量／高用量群										
10406	女	10 歳	白人／20 kg	2808	齲歯	40 mg	1286	処置なし	回復	なし／なし
10407	女	17 ヵ月	白人／8.3 kg	2454	肺炎	20 mg	855	処置なし	回復	なし／なし
10411	女	6 歳	アジア人／15.5 kg	324	肺動脈性肺高血圧症	20 mg	324	処置なし	致死的	なし／なし
10415	男	6 歳	アジア人／15.4 kg	2709	胃腸炎	20 mg	47	一時中止	回復	なし／なし
					発熱	20 mg	47	一時中止	回復	なし／なし
					気管支炎	20 mg	1012	処置なし	回復	なし／なし
					食中毒	40 mg	2316	処置なし	回復	なし／なし
10416	女	3 歳	白人／10.8 kg	2381	酸素飽和度低下	20 mg	882	処置なし	回復	なし／なし
					ウイルス性胃腸炎	20 mg	1435	一時中止	回復	なし／なし
					尿路感染	20 mg	1435	一時中止	回復	なし／なし
10417	男	20 ヵ月	白人／10.5 kg	202	上気道感染	20 mg	35	処置なし	回復	なし／なし
10420	男	20 ヵ月	その他／10 kg	10	過敏症	10 mg	2	中止	回復	あり／あり
					上気道性喘鳴	10 mg	2	中止	回復	なし／あり
10422	女	32 ヵ月	アジア人／8.2 kg	2525	肺炎	20 mg	646	処置なし	回復	なし／なし
					脱水	20 mg	874	処置なし	回復	なし／なし
10423	女	4 歳	アジア人／16 kg	1100	胸痛	40 mg	1101	処置なし	致死的	なし／なし
10427	男	3 歳	アジア人／13 kg	126	徐脈	20 mg	115	処置なし	回復	なし／なし
					気管支痙攣	20 mg	115	処置なし	回復	なし／なし
10430	男	22 ヵ月	白人／10.7 kg	2212	サルモネラ症	20 mg	233	処置なし	回復	なし／なし

Table 29. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別	年齢	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	投与量	発現日	処置	転帰	因果関係（治験責任医師／治験依頼者）
10434	女	5 歳	アジア人／14 kg	287	心不全	20 mg	282	中止	回復	なし／なし
					疾患進行	0 mg	—	処置なし	致死的	なし／なし
10437	女	6 歳	その他／15.8 kg	1112	右室不全	20 mg	510	増量	回復	なし／なし
				1112	心原性ショック	20 mg	1108	処置なし	致死的	なし／なし
					肺動脈性肺高血圧症	20 mg	781	処置なし	回復	なし／なし
					電解質失調	20 mg	1107	処置なし	致死的	なし／なし
					尿路感染	20 mg	1109	処置なし	致死的	なし／なし
10443	男	18 ヵ月	黒人／8.5 kg	1793	上気道感染	20 mg	347	処置なし	回復	なし／なし
					睡眠時無呼吸症候群	20 mg	401	処置なし	回復	なし／なし
					アデノイド肥大	20 mg	1018	処置なし	回復	なし／なし
					鼻甲介肥大	20 mg	1018	処置なし	回復	なし／なし
					扁桃肥大	20 mg	1018	処置なし	回復	なし／なし
					RS ウイルス肺炎	20 mg	1193	一時中止	回復（後遺症）	なし／なし
					気管障害	20 mg	1670	一時中止	回復	なし／なし
10446	男	5 歳	白人／20 kg	1862	肺炎	20 mg	12	処置なし	回復	なし／なし
					気管支炎	40 mg	412	処置なし	回復	なし／なし
10456	女	5 歳	その他／19 kg	1629	感音性難聴	40 mg	1496	中止	継続	あり／なし
10462	女	30 ヵ月	その他／8.5 kg	369	肺高血圧症	20 mg	354	処置なし	致死的	なし／なし
10806[b]	男	14 歳	アジア人／35 kg	781	疾患進行	0 mg	1983	NA	致死的	なし／なし
10819	女	10 歳	アジア人／27 kg	470	心不全	40 mg	469	処置なし	致死的	なし／なし
10823	女	13 歳	白人／27 kg	603	胃腸炎	40 mg	603	処置なし	継続	なし／なし
					心室細動	40 mg	604	処置なし	致死的	なし／なし
10826	女	13 歳	白人／40 kg	1254	心不全	80 mg	1001	増量	継続	なし／なし
					気管支炎	80 mg	1206	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	80 mg	1206	処置なし	回復	なし／なし
10831	男	13 歳	白人／35 kg	1191	肺炎	40 mg	42	処置なし	回復	なし／なし
					うっ血性心不全	40 mg	40	処置なし	回復	なし／なし
					腹痛	40 mg	442	処置なし	回復	なし／なし
					頭痛	40 mg	442	処置なし	回復	なし／なし
					上気道感染	80 mg	920	処置なし	回復	なし／なし
					肺高血圧症	80 mg	1158	処置なし	回復	なし／なし
					肺高血圧症	80 mg	1190	処置なし	致死的	なし／なし

Table 29. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別	年齢	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	投与量	発現日	処置	転帰	因果関係（治験責任医師／治験依頼者）
10835	男	9 歳	白人／21.4 kg	2277	肺炎	40 mg	171	処置なし	回復	なし／なし
					喉頭炎	40 mg	162	処置なし	回復	なし／なし
10838	女	11 歳	その他／26 kg	1602	肺炎	40 mg	1597	処置なし	継続	なし／なし
					心原性ショック	40 mg	1602	処置なし	致死的	なし／なし
					失神	40 mg	1589	処置なし	回復	なし／なし
10867	女	13 歳	その他／28 kg	994	急性心不全	40 mg	995	処置なし	致死的	なし／なし
11202	女	9 歳	白人／25 kg	508	ウイルス性胃腸炎	40 mg	367	処置なし	回復	なし／なし
					咳嗽	40 mg	383	中止	回復	なし／なし
					上気道感染	40 mg	274	中止	回復	なし／なし
					低酸素症	40 mg	379	中止	回復	あり／あり
11206	女	9 歳	白人／24.5 kg	2804	齲歯	40 mg	1446	処置なし	回復	なし／なし
11212	女	5 歳	白人／23 kg	2351	肺高血圧症	80 mg	2342	処置なし	致死的	なし／なし
11217	男	5 歳	白人／20.9 kg	2178	肺高血圧症	40 mg	2128	増量	継続	なし／なし
					肺炎	80 mg	2176	処置なし	致死的	なし／なし
11223	女	13 歳	白人／42.4 kg	2451	肺炎	20 mg	2389	処置なし	回復	なし／なし
11232	女	7 歳	その他／25.5 kg	794	右室不全	40 mg	327	処置なし	回復	なし／なし
					肺動脈性肺高血圧症	40 mg	661	処置なし	回復	なし／なし
					肺高血圧症	40 mg	728	処置なし	回復	なし／なし
11234	女	12 歳	白人／43.9 kg	1469	肺高血圧症	80 mg	465	処置なし	軽快	なし／なし
					赤血球増加症	80 mg	883	処置なし	継続	なし／なし
					肺塞栓症	80 mg	1470	処置なし	致死的	なし／なし
11237	男	12 歳	白人／29 kg	467	心不全	40 mg	467	中止	致死的	なし／なし
11246	女	13 歳	白人／29 kg	1902	細菌性肺炎	40 mg	215	処置なし	回復	なし／なし
					角膜浮腫	40 mg	686	処置なし	回復（後遺症）	なし／なし
					円錐角膜	40 mg	686	処置なし	継続	なし／なし
					下気道感染	40 mg	1069	処置なし	回復	なし／なし
					発熱	40 mg	1069	処置なし	回復	なし／なし
11608	女	14 歳	白人／61 kg	1819	上気道感染	80 mg	546	処置なし	回復	なし／なし
					尿路感染	80 mg	1685	処置なし	回復	なし／なし
11610	女	14 歳	その他／45.5 kg	2126	貧血	80 mg	1714	処置なし	回復	なし／なし
11613	女	14 歳	アジア人／49 kg	1932	肺動脈性肺高血圧症	80 mg	1933	処置なし	致死的	なし／なし
11622	女	16 歳	アジア人／50 kg	1093	心不全	80 mg	1084	処置なし	致死的	なし／なし

Table 29. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別	年齢	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	投与量	発現日	処置	転帰	因果関係（治験責任医師／治験依頼者）
12001	男	14 歳	白人／51 kg	2342	心室性不整脈	80 mg	54	処置なし	回復	あり／なし
					肺炎	80 mg	1370	処置なし	回復	なし／なし
プラセボ／低用量群										
10863	女	9 歳	その他／30 kg	742	胸痛	10 mg	291	処置なし	回復	なし／なし
					肺高血圧症	10 mg	291	処置なし	回復	なし／なし
プラセボ／中用量群										
10426	女	30 ヵ月	白人／10.6 kg	2413	下痢	0 mg	34	処置なし	回復	なし／なし
					胃腸炎	10 mg	159	処置なし	回復	なし／なし
					扁桃炎	10 mg	1069	処置なし	回復	なし／なし
10832	女	8 歳	その他／22.3 kg	1921	各種物質毒性	40 mg	1439	処置なし	回復	なし／なし
					下痢	40 mg	1913	一時中止	回復	なし／なし
					電解質失調	40 mg	1913	一時中止	継続	なし／なし
					右室不全	40 mg	1921	一時中止	致死的	なし／なし
					嘔吐	40 mg	1913	一時中止	回復	なし／なし
11247	女	5 歳	白人／25 kg	1757	肺炎	0 mg	14	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	20 mg	164	処置なし	回復	なし／なし
					デング熱	20 mg	602	処置なし	回復	なし／なし
					鼻出血	20 mg	1218	処置なし	回復	なし／なし
11607	女	15 歳	黒人／54 kg	2366	扁桃周囲膿瘍	40 mg	1463	処置なし	回復	なし／なし
プラセボ／高用量群										
10402	女	6 歳	白人／14.2 kg	2167	肺高血圧症	40 mg	2060	中止	軽快	なし／なし
10412	女	8 歳	白人／16.7 kg	2720	肺炎	40 mg	1313	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	40 mg	1622	処置なし	回復	なし／なし
10413	女	6 歳	アジア人／18 kg	2717	異常高熱	40 mg	621	処置なし	回復	なし／なし
					上気道感染	40 mg	621	処置なし	回復	なし／なし
10447	男	24 ヵ月	白人／10.2 kg	1793	齲歯	20 mg	295	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	20 mg	357	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	20 mg	508	処置なし	回復	なし／なし
					肺炎	20 mg	844	処置なし	回復	なし／なし
10827	男	10 歳	アジア人／23.5 kg	2710	気道感染	40 mg	703	処置なし	回復	なし／なし
					胃腸炎	80 mg	2088	処置なし	回復	なし／なし
10856	女	9 歳	その他／32 kg	815	呼吸停止	40 mg	815	処置なし	致死的	なし／なし

Table 29. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別	年齢	人種／体重（kg）	投与期間（日）	有害事象（基本語，MedDRA/J version 19.0）	投与量	発現日	処置	転帰	因果関係（治験責任医師／治験依頼者）
11203	女	9 歳	白人／26 kg	1595	胸痛	40 mg	914	処置なし	回復	なし／なし
					労作性呼吸困難	40 mg	1566	中止	回復	なし／なし
11214	男	9 歳	白人／25 kg	1874	心室細動	80 mg	1874	処置なし	致死的	なし／なし
11609	女	15 歳	白人／49.4 kg	2695	浮動性めまい	80 mg	1443	処置なし	回復	なし／なし
					肺動脈性肺高血圧症	80 mg	2275	処置なし	軽快	なし／なし
11629	男	15 歳	その他／58.5 kg	1669	低酸素症	40 mg	1523	処置なし	回復	なし／なし
					心不全	20 mg	1660	中止	回復（後遺症）	なし／なし
					呼吸不全	0 mg	1683	治験終了後	致死的	なし／なし

引用：A1481156 試験総括報告書 Listing 16.2.7.2.1, Section 14.3.3, A148 Additional Analysis-Safety Table 14.3.1.2.3.1
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，NA = 該当データなし

a. 妊娠例として安全性データベース（重篤な有害事象報告に基づく）に報告されたため，A1481156 試験総括報告書 Listing 16.2.7.2.1 に含まれるが，治験責任医師により重篤な有害事象と判断されなかった。

b. 治験終了から 3 年以上経過した 2011 年 10 月 18 日（1983 日目）に当該被験者が死亡し，安全性データベースに報告されたが，当該試験のデータベースには報告されなかった。

2.1.3.3. A1481298 試験

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重篤な有害事象は認められなかった。

2.1.4. その他の重要な有害事象

有害事象による治験または投与の中止をその他の重要な有害事象とした。

2.1.4.1. A1481131 試験

2.1.4.1.1. 有害事象による治験中止

中止に至った有害事象一覧を Table 30 に示した。シルデナフィル低用量群の 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。なお，上気道性喘鳴および過敏症は重篤な有害事象であった（Table 28）。

Table 30　中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験）

被験者番号	性別／年齢	投与量	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	重篤度	重症度	因果関係	転帰
シルデナフィル低用量群							
11201	女／7 歳	10 mg	体重減少（70 日間の投与により 26.5 kg から 25.0 kg に減少）	非重篤	軽度	有	不明
シルデナフィル高用量群							
10420[a]	男／20 ヵ月	10 mg	上気道性喘鳴	重篤	重度	有	消失
		10 mg	過敏症	重篤	重度	有	消失

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC23.5，A1481131 試験総括報告書 Table T27, A1481156 試験総括報告書 Section 14.3.3.2
年齢はスクリーニング時
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a.　漸増期間にシルデナフィル 10 mg を投与

2.1.4.1.2. 有害事象による治験薬の減量または一時中止

治験薬の減量または一時中止に至った有害事象一覧を Table 31 に示した。シルデナフィル低用量群 2 例，中用量群 3 例，高用量群 5 例およびプラセボ群 3 例の合計 13 例であった。プラセボ群の 1 例（易刺激性，体重減少および社会的行為障害）を除き，いずれの有害事象も消失した。高用量群の 1 例（発熱および胃腸炎）は重篤な有害事象により一時中止した。高用量群の 1 例（上気道性喘鳴）が投与再開後に治験を中止したことを除き，いずれも治験薬の投与を継続した。

Table 31　治験薬の減量または一時中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験）

被験者番号	性別／年齢	有害事象発生時の用量	有害事象（基本語，MedDRA/J version 19.0）	重症度	因果関係	転帰
シルデナフィル低用量群						
11211	男／10 歳	10 mg	嘔吐	軽度	無	消失
11631	女／10 歳	10 mg	上気道感染	軽度	無	消失
シルデナフィル中用量群						
11238	男／9 歳	20 mg	上気道感染	軽度	無	消失
11603	女／12 歳	10 mg	浮動性めまい [a]	軽度	有	消失
		40 mg	頭痛 [a]	重度	有	消失
		40 mg	呼吸困難 [a]	中等度	有	消失
11605	女／10 歳	10 mg	ウイルス性胃腸炎	中等度	無	消失
シルデナフィル高用量群						
10415	男／6 歳	20 mg	悪心	軽度	無	消失
		20 mg	発熱 [b]	中等度	無	消失
		20 mg	胃腸炎 [b]	中等度	無	消失
10420	男／20 ヵ月	10 mg	上気道性喘鳴 [c]	中等度	有	消失
10443	男／18 ヵ月	20 mg	嗜眠	軽度	有	消失
		20 mg	嗜眠	軽度	無	消失
10448	女／30 ヵ月	20 mg	右室不全	中等度	無	消失
		20 mg	斑状出血	軽度	無	消失
10451	女／32 ヵ月	20 mg	下痢	軽度	有	消失
		20 mg	嘔吐	中等度	有	消失
		20 mg	嘔吐	軽度	無	消失
プラセボ群						
10418	女／3 歳	NA	易刺激性 [a]	中等度	有	継続
		NA	体重減少 [a]	中等度	有	継続
		NA	食欲減退 [a]	中等度	有	消失
		NA	社会的行為障害 [a]	中等度	有	継続
		NA	不眠症 [a]	中等度	有	消失
10815	男／13 歳	NA	チアノーゼ	軽度	無	消失
		NA	浮動性めまい	軽度	無	消失
		NA	頭痛	軽度	無	消失
		NA	低血圧	軽度	無	消失
11240	女／7 歳	NA	頭痛 [a, d]	重度	有	消失

引用 : Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 23.6，A1481131 試験総括報告書 Section 13, Table 3，Section 13, Table 15.1，A13 Errata
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，NA = データなし
年齢はスクリーニング時
a. 減量
b. 重篤な有害事象
c. 一時中止して投与再開したがその後，投与中止となった（Table 30）。
d. この有害事象はデータベースに記録されているが，データベースでは投与に関する処置はなかった。

2.1.4.2. A1481131 試験および A1481156 試験

2.1.4.2.1. 有害事象による治験中止

A1481131 試験および A1481156 試験で，中止に至った有害事象一覧を Table 32 に示した。合計 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。

Table 32　中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別／年齢	体重 (kg)	有害事象発現時の用量 (mg)	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	発現日／中止日 [a]	重篤度	重症度	転帰	因果関係
低用量／低用量群									
10842	女／13 歳	44	10	妊娠	2058／[>2064]	非重篤	中等度	継続	その他
11201[b]	女／7 歳	26.5	10	体重減少	37／[>127]	非重篤	軽度	不明	治験薬
			0	体重減少	37／[>127]	非重篤	軽度	不明	治験薬
11604	女／12 歳	62	40	心不全	1968／1976	重篤	中等度	消失	対象とする疾患
中用量／中用量群									
10432	女／5 歳	14.6	10	痙攣発作	358／426	重篤	中等度	消失	治験薬
			0	痙攣発作	358／426	重篤	中等度	消失	治験薬
10442	男／4 歳	14	10	心臓手術	476／500	重篤	中等度	消失	対象とする疾患
			0	心臓手術	476／500	重篤	中等度	消失	対象とする疾患
10860	女／16 歳	42.5	20	妊娠時の胎児の曝露	607／905	非重篤	軽度	消失	その他
			0	妊娠時の胎児の曝露	607／905	非重篤	軽度	消失	その他
11248	男／13 歳	39	20	右室不全	451／[>462]	重篤	重度	継続	対象とする疾患
11605	女／10 歳	60.3	40	失神	531／531	重篤	中等度	消失	その他 [c]
高用量／高用量群									
10417	男／20 ヵ月	10.5	20	うっ血性心不全	201／[>202]	非重篤	重度	継続	対象とする疾患
10420[b]	男／20 ヵ月	10	10	上気道性喘鳴	10／10	重篤	重度	消失	治験薬
			10	過敏症	10／10	重篤	重度	消失	治験薬
10434	女／5 歳	14	20	心不全	282／293	重篤	重度	消失	対象とする疾患
			0	心不全	282／293	重篤	重度	消失	対象とする疾患
10456	女／5 歳	19	40	感音性難聴	1496／[>1500]	重篤	中等度	継続	治験薬
10823	女／13 歳	27	40	胃腸炎	603／[>603]	非重篤	中等度	継続	その他
11202	女／9 歳	25	40	呼吸困難	495／517	非重篤	中等度	消失	治験薬
			0	呼吸困難	495／517	非重篤	中等度	消失	治験薬
			40	低酸素症	379／554	重篤	重度	消失	治験薬
			0	低酸素症	379／554	重篤	重度	消失	治験薬
11237	男／12 歳	29	40	心不全	467／[>467]	重篤	重度	継続	その他
プラセボ／低用量群									
10807	男／12 歳	42.9	10／0	斑状皮疹	113／114	非重篤	軽度	消失	治験薬
プラセボ／中用量群									
10857	女／13 歳	32	20	僧帽弁狭窄症	1114／[>1120]	非重篤	中等度	継続	対象とする疾患
プラセボ／高用量群									
10402	女／6 歳	14.2	40	肺高血圧症	2060／[>2127]	重篤	重度	継続	対象とする疾患

Table 32　中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別／年齢	体重 (kg)	有害事象発現時の用量 (mg)	有害事象（基本語，MedDRA/J version 19.0）	発現日／中止日 [a]	重篤度	重症度	転帰	因果関係
11203	女／9 歳	26	40	労作性呼吸困難	1566／1595	重篤	中等度	消失	対象とする疾患

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.5，A1481156 試験総括報告書 Section 14.3.3.2
年齢および体重はスクリーニング時
［ ］：消失日不明のため，補完した日付を用いた。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a. A1481131 試験の治験薬投与開始日を 1 日目とする。
b. 被験者 11201 および 10420 は，A1481131 試験期間中に中止した（Table 30）。
c. 肺高血圧症の悪化

なお，A1481156 試験のみで発現した中止に至った有害事象を Table 33 に示した。

Table 33　中止に至った有害事象一覧（A1481156 試験）

被験者番号	性別／年齢	体重 (kg)	有害事象発現時の用量 (mg)	有害事象（基本語，MedDRA/J version 19.0）	発現日／中止日 [a]	重篤度	重症度	転帰	因果関係
低用量／低用量群									
10842	女／13 歳	44	10	妊娠	1941／[>1947]	非重篤	中等度	継続	その他
11604	女／12 歳	62	40	心不全	1855／1863	重篤	中等度	消失	対象とする疾患
中用量／中用量群									
10432	女／5 歳	14.6	10	痙攣発作	243／311	重篤	中等度	消失	治験薬
			0	痙攣発作	243／311	重篤	中等度	消失	治験薬
10442	男／4 歳	14	10	心臓手術	326／350	重篤	中等度	消失	対象とする疾患
			0	心臓手術	326／350	重篤	中等度	消失	対象とする疾患
10860	女／16 歳	42.5	20	妊娠時の胎児の曝露	492／790	非重篤	軽度	消失	その他
			0	妊娠時の胎児の曝露	492／790	非重篤	軽度	消失	その他
11248	男／13 歳	39	20	右室不全	312／[>323]	重篤	重度	継続	対象とする疾患
11605	女／10 歳	60.3	40	失神	419／419	重篤	中等度	消失	その他 [b]
高用量／高用量群									
10417	男／20 ヵ月	10.5	20	うっ血性心不全	79／[>80]	非重篤	重度	継続	対象とする疾患
10434	女／5 歳	14	20	心不全	166／177	重篤	重度	消失	対象とする疾患
			0	心不全	166／177	重篤	重度	消失	対象とする疾患

Table 33　中止に至った有害事象一覧（A1481156 試験）

被験者番号	性別／年齢	体重（kg）	有害事象発現時の用量（mg）	有害事象（基本語，MedDRA/J version 19.0）	発現日／中止日 [a]	重篤度	重症度	転帰	因果関係
10456	女／5 歳	19	40	感音性難聴	1383／[>1387]	重篤	中等度	継続	治験薬
10823	女／13 歳	27	40	胃腸炎	494／[>494]	非重篤	中等度	継続	その他
11202	女／9 歳	25	40	呼吸困難	376／398	非重篤	中等度	消失	治験薬
			0	呼吸困難	376／398	非重篤	中等度	消失	治験薬
			40	低酸素症	260／435	重篤	重度	消失	治験薬
			0	低酸素症	260／435	重篤	重度	消失	治験薬
11237	男／12 歳	29	40	心不全	357／[>357]	重篤	重度	継続	その他
プラセボ／低用量群									
10807	男／12 歳	42.9	10／0	斑状皮疹	1／2	非重篤	軽度	消失	治験薬
プラセボ／中用量群									
10857	女／13 歳	32	20	僧帽弁狭窄症	1002／[>1008]	非重篤	中等度	継続	対象とする疾患
プラセボ／高用量群									
10402	女／6 歳	14.2	40	肺高血圧症	1950／[>2017]	重篤	重度	継続	対象とする疾患
11203	女／9 歳	26	40	労作性呼吸困難	1455／1484	重篤	中等度	消失	対象とする疾患

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 25.1.5
年齢および体重はスクリーニング時
［ ］：消失日不明のため，補完した日付を用いた。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a. A1481156 試験の治験薬投与開始日を 1 日目とする。
b. 肺高血圧症の悪化

2.1.4.2.2. 有害事象による治験薬の減量または一時中止

A1481131 試験および A1481156 試験で，234 例中 48 例（20.5%）が有害事象により治験薬を少なくとも 1 回減量または一時中止した（Table 13）。高用量／高用量群の 1 例は，上気道性喘鳴の発現で一時中止し，その後治験を中止した（2.1.3 項）。治験薬の減量または一時中止に至った有害事象のうち，因果関係を否定できない有害事象により治験薬の減量または一時中止に至った 15 例を Table 34 に示した。

Table 34　治験薬の減量または一時中止に至った，治験薬との因果関係を否定できない有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別／年齢	有害事象発現時の用量（mg）	有害事象（基本語，MedDRA/J version 19.0）	発現日／消失日 [a]	重症度	転帰	投与に関する処置
低用量／低用量群							
11207	女／12 歳	10	悪心	120／122	中等度	消失	一時中止
		10	嘔吐	120／122	中等度	消失	一時中止
		10	嘔吐	466／466	軽度	消失	一時中止
		10	嘔吐	508／508	軽度	消失	一時中止
		10	浮動性めまい	119／122	中等度	消失	一時中止
11604	女／12 歳	10	頭痛	183／183	軽度	消失	一時中止
		10	嘔吐	183／183	軽度	消失	一時中止
		10	嘔吐	801／801	中等度	消失	一時中止
		10	嘔吐	862／862	中等度	消失	一時中止
		40	複視	1801／1807	軽度	消失	一時中止
中用量／中用量群							
10401	男／6 歳	10	悪心	117／117	軽度	消失	一時中止
11603	女／12 歳	10	浮動性めまい	4／33	軽度	消失	減量
		40	頭痛	32／32	重度	消失	減量
		40	呼吸困難	29／35	中等度	消失	減量
高用量／高用量群							
10416	女／3 歳	20	悪心	512／1221	軽度	消失	一時中止
10420[b]	男／20 ヵ月	10	上気道性喘鳴	2／5	中等度	消失	一時中止
		10	上気道性喘鳴	5／8	重度	消失	一時中止
10434	女／5 歳	20	胃炎	127／133	中等度	消失	一時中止
		20	胃炎	134／139	中等度	消失	減量
		20	胃炎	155／162	中等度	消失	減量
10446	男／5 歳	40	蕁麻疹	207／210	軽度	消失	一時中止
10451	女／32 ヵ月	20	下痢	23／25	軽度	消失	一時中止
		20	嘔吐	22／23	中等度	消失	一時中止
		20	下痢	345／352	軽度	消失	一時中止
		20	腹痛	1649／1650	軽度	消失	一時中止
		20	下痢	1626／1626	軽度	消失	一時中止
		20	悪心	1626／1626	軽度	消失	一時中止
10806	男／14 歳	40	関節痛	175／210	軽度	消失	一時中止
10844	男／9 歳	40	頭痛	696／697	中等度	消失	減量
11632	女／17 歳	80	両耳難聴	[>1372]／[>1442]	軽度	継続	減量

Table 34　治験薬の減量または一時中止に至った，治験薬との因果関係を否定できない有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別／年齢	有害事象発現時の用量(mg)	有害事象（基本語，MedDRA/J version 19.0）	発現日／消失日 [a]	重症度	転帰	投与に関する処置
プラセボ／低用量群							
10870	女／10 歳	40	上腹部痛	935／1039	軽度	消失	一時中止
プラセボ／高用量群							
11629	男／15 歳	40	頭痛	[>1268]／[>1396]	中等度	継続	減量
プラセボ／継続せず							
10418	女／3 歳	0	易刺激性	7／[>159]	中等度	継続	減量
		0	体重減少	33／[>159]	中等度	継続	減量
		0	食欲減退	7／159	中等度	消失	減量
		0	社会的行為障害	33／[>159]	中等度	継続	減量
		0	不眠症	33／159	中等度	消失	減量

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.6
年齢はスクリーニング時
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a.　A1481131 試験の治験薬投与開始日を 1 日目とする。
b.　この有害事象によって，治験中止となった（Table 30）。

なお，A1481156 試験のみで発現した治験薬の減量または一時中止に至った治験薬との因果関係を否定できない有害事象を Table 35 に示した。

Table 35　治験薬の減量または一時中止に至った，治験薬との因果関係を否定できない有害事象一覧（A1481156 試験）

被験者番号	性別／年齢	有害事象発現時の用量(mg)	有害事象（基本語，MedDRA/J version 19.0）	発現日／消失日 [a]	重症度	転帰	投与に関する処置
低用量／低用量群							
11207	女／12 歳	10	悪心	9／11	中等度	消失	一時中止
		10	嘔吐	9／11	中等度	消失	一時中止
		10	嘔吐	355／355	軽度	消失	一時中止
		10	嘔吐	397／397	軽度	消失	一時中止
		10	浮動性めまい	8／11	中等度	消失	一時中止
11604	女／12 歳	10	頭痛	70／70	軽度	消失	一時中止
		10	嘔吐	70／70	軽度	消失	一時中止
		10	嘔吐	688／688	中等度	消失	一時中止
		10	嘔吐	749／749	中等度	消失	一時中止
		40	複視	1688／1694	軽度	消失	一時中止
中用量／中用量群							
10401	男／6 歳	10	悪心	6／6	軽度	消失	一時中止
高用量／高用量群							
10416	女／3 歳	20	悪心	400／1109	軽度	消失	一時中止
10434	女／5 歳	20	胃炎	11／17	中等度	消失	一時中止
		20	胃炎	18／23	中等度	消失	減量
		20	胃炎	39／46	中等度	消失	減量
10446	男／5 歳	40	蕁麻疹	91／94	軽度	消失	一時中止

Table 35　治験薬の減量または一時中止に至った，治験薬との因果関係を否定できない有害事象一覧（A1481156 試験）

被験者番号	性別／年齢	有害事象発現時の用量(mg)	有害事象（基本語，MedDRA/J version 19.0）	発現日／消失日 [a]	重症度	転帰	投与に関する処置
10451	女／32 ヵ月	20	下痢	233／240	軽度	消失	一時中止
		20	腹痛	1537／1538	軽度	消失	一時中止
		20	下痢	1514／1514	軽度	消失	一時中止
		20	悪心	1514／1514	軽度	消失	一時中止
10806	男／14 歳	40	関節痛	61／96	軽度	消失	一時中止
10844	男／9 歳	40	頭痛	585／586	中等度	消失	減量
11632	女／17 歳	80	両耳難聴	[>1260]／[>1330]	軽度	継続	減量
プラセボ／低用量群							
10870	女／10 歳	40	上腹部痛	787／891	軽度	消失	一時中止
プラセボ／高用量群							
11629	男／15 歳	40	頭痛	[>1155]／[>1283]	中等度	継続	減量

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 25.1.6
年齢はスクリーニング時
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a.　A1481156 試験の治験薬投与開始日を 1 日目とする。

2.1.4.3. A1481298 試験

2.1.4.3.1. 有害事象による中止

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。

2.1.4.3.2. 有害事象による治験薬の減量または一時中止

第 I 期では 1 例が有害事象（頭痛および嘔吐）により治験薬を一時中止した。治験薬の一時中止の原因となった頭痛は，治験薬と因果関係を否定できないと判断されたが，嘔吐は治験薬との因果関係なしと判断された。また第 I 期では，有害事象による治験薬の減量はなかった。

第 II 期では中間報告の 2 回目のデータカットオフ日時点で，有害事象による治験薬の一時中止または減量は認められていない。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

シルデナフィル投与により発現が懸念されている出血事象，眼に関する事象，難聴および低血圧について，A1481131 試験および A1481156 試験での発現状況を検討した。併せて，小児の発達状況（認知発達，運動能力，身長・体重・頭囲）についても評価した。なお，国内第 3 相試験である A1481298 試験において，出血事象として鼻出血が 2 例，眼に関する事象としてアレルギー性結膜炎，霧視，一過性視力低下がそれぞれ 1 例に発現したが，難聴および低血圧に該当する有害事象は認められなかった（Table 18 および Table 20）。

2.1.5.1. 出血事象

本項では医薬品リスク管理計画書（RMP）の中で「重要な特定されたリスク」の 1 つとされている出血事象（epistaxis/bleeding events）の発現状況を検討した。出血事象は RMP の定義に従い，MedDRA SMQ の haemorrhages（広域および狭域）または貧血（MedDRA 基本語）に該当する事象とした。

A1481131 試験で報告された出血事象を Table 36 に示した。出血事象はシルデナフィル併合群で 19 件，プラセボ群で 5 件報告された。出血事象の発現率にシルデナフィルの明確な用量反応性はみられなかった。重度の出血事象は認められず，中等度の有害事象がシルデナフィル高用量群 2 件，プラセボ群 2 件に認められたが，その他は軽度であった（Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 26.3.3）。

なお，成人 PAH 患者を対象とした A1481140 試験で報告された出血事象と比較すると，A1481131 試験で認められた出血事象は A1481140 試験で認められた出血事象の種類と大きな違いはなかった（Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 26.3.1）。

Table 36　因果関係を問わない出血事象の発現状況（A1481131 試験）

基本語	シルデナフィル				
MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量群 N = 42	中用量群 N = 55	高用量群 N = 77	併合群 N = 174	プラセボ群 N = 60
貧血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
血症板減少性紫斑病	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
血便排泄	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
穿刺部位出血	0	0	0	0	1 (1.7)
挫傷	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
国際標準比増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
鼻出血	1 (2.4)	2 (3.6)	3 (3.9)	6 (3.4)	2 (3.3)
喀血	1 (2.4)	2 (3.6)	0	3 (1.7)	1 (1.7)
斑状出血	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
点状出血	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
血腫	0	1 (1.8)	2 (2.6)	3 (1.7)	0

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 26.3.3
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

A1481156 試験において，出血事象は低用量／低用量群で 16 件，中用量／中用量群で 26 件，高用量／高用量群で 25 件，プラセボ／低用量群で 3 件，プラセボ／中用量群で 3 件，プラセボ／高用量群で 4 件報告された。A1481131 試験と同様に出血事象の発現率にシルデナフィルの明確な用量反応性はみられなかった。A1481156 試験で認められた主な出血事象は鼻出血（低用量／低用量群 5 例，中用量／中用量群 10 例，高用量／高用量群 9 例，プラセボ／低用量群 1 例，プラセボ／中用量群 3 例）であった。その他，各群で複数例に報告された事象は，低用量／低用量群で月経過多 2 例および喀血 3 例，中用量／中用量群で貧血 3 例，喀血 5 例および血腫 2 例，高用量／高用量群で貧血 3 例，月経過多 2 例および血腫 2 例であった（Analysis for 1st Query Clinical Table RIC24.1.7）。

2.1.5.2. 眼に関する事象

A1481131 試験および A1481156 試験では，眼底検査，視力および色覚の検査を実施した。適宜，眼鏡を着用するなど矯正した状態で検査を実施した。検査項目は，外眼部検査をはじめとする眼の臨床的評価，視力（スネレン視力表），Farnsworth-Munsell D15 hue test による色覚の検査，眼底検査，必要に応じて細隙灯検査（例として，有害事象の可能性の評価）を眼科医が実施した。全検査は，左右別々に実施した。隻眼の場合を除き，Farnsworth-Munsell D15 hue test は両眼（左右）同時に実施した。いずれの検査も各被験者の各来院時に同側の眼を検査した。

視力検査および色覚検査の結果は CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Table 10.1～10.3，CTD 5.3.5.2.1 項 A1481156 試験総括報告書 Listing 16.2.6.9.1～16.2.6.9.5 に記載した。ほとんどの被験者の眼の所見にベースラインからの変化は認められなかった。

A1481131 試験および A1481156 試験を通して発現した眼に関する有害事象を Table 37 に，A1481156 試験のみで発現した眼に関する有害事象を Table 38 に示した。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眼に関する有害事象は，シルデナフィルの既知の安全性プロファイルと一致し，その大半は軽度であった。被験者の 5%超に報告された眼に関する有害事象は，結膜充血（14/234 例）のみで，そのうち，治験薬との因果関係を否定できないと判断されたのは 10 例であった（Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.3，Table RIC24.1.4）。

重篤な眼に関する有害事象は，低用量／低用量群の 1 例（霧視）および高用量／高用量群の 1 例（角膜浮腫および円錐角膜）に報告された（Table 29）。いずれも，有害事象発現による用量変更は行われず，治験薬との因果関係はないと判断された。

A1481131 試験および A1481156 試験を通した色覚モニタリングの結果，5 例がベースラインから悪化していた。これらのうち，高用量／高用量群 1 例に色視症が，中用量／中用量群の 1 例に色覚検査異常が，プラセボ／高用量群の 1 例に色視症が有害事象として報告された。さらに，色覚モニタリングにベースラインからの悪化は認められなかったものの，中用量／中用量群の 1 例に緑視症が有害事象として報告された。これらの事象は色覚検査異常（中用量／中用量群）の 1 例を除き，治験薬との因果関係を否定できないと判断されたが，いずれも重症度は軽度または中等度であり，処置なく消失した。このような所見は，眼の検査結果が安全性に関する懸念を引き起こさなかった成人での臨床試験の所見とほぼ同じであった（CTD 1.13.1.6 項レバチオ錠 CTD 2.7.4.2.1.5.1 項，Table 47）。

以上のように，報告された眼に関する有害事象および眼科検査の評価結果から，小児においても眼に関する安全性上の問題は認められなかった。

Table 37　因果関係を問わない眼に関する有害事象発現状況（A1481131 試験および A1481156 試験）

基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/低用量群 N = 42	中用量/中用量群 N = 55	高用量/高用量群 N = 77	プラセボ/低用量群 N = 13	プラセボ/中用量群 N = 19	プラセボ/高用量群 N = 23	プラセボ/継続せず N = 5
深径覚の変化	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
一過性黒内障	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
乱視	2 (4.8)	0	1 (1.3)	0	0	2 (8.7)	0
白内障	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)	0
皮質白内障	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
緑視症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
色視症	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
結膜障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
結膜濾胞	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
結膜充血	2 (4.8)	3 (5.5)	2 (2.6)	1 (7.7)	2 (10.5)	4 (17.4)	0
結膜浮腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (1.3)	0	4 (21.1)	2 (8.7)	0
角膜白斑	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
角膜浮腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
後天性涙道狭窄	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)	0
複視	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
上強膜充血	2 (4.8)	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
眼変性障害	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
眼脂	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
眼痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
眼瞼下垂	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
遠視	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
虹彩血管新生	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
円錐角膜	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
涙腺肥大	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
近視	0	2 (3.6)	2 (2.6)	0	1 (5.3)	0	0
眼充血	2 (4.8)	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (20.0)
眼血管障害	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
視神経乳頭障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
視神経乳頭充血	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
羞明	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (7.7)	0	0	0
光視症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
網膜動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
網膜変性	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0

Table 37　因果関係を問わない眼に関する有害事象発現状況（A1481131 試験および A1481156 試験）

基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/低用量群 N = 42	中用量/中用量群 N = 55	高用量/高用量群 N = 77	プラセボ/低用量群 N = 13	プラセボ/中用量群 N = 19	プラセボ/高用量群 N = 23	プラセボ/継続せず N = 5
網膜血管障害	1 (2.4)	2 (3.6)	4 (5.2)	0	2 (10.5)	2 (8.7)	0
高血圧性網膜症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
斜視	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
霧視	2 (4.8)	2 (3.6)	0	0	1 (5.3)	0	0
視力低下	2 (4.8)	2 (3.6)	3 (3.9)	0	2 (10.5)	2 (8.7)	0
視力障害	3 (7.1)	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0	0
色覚検査異常	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.3
器官別大分類が眼障害の基本語および器官別大分類が臨床検査の色覚検査異常の発現状況を提示した。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

Table 38.　因果関係を問わない眼に関する有害事象発現状況（A1481156 試験）

基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/低用量群 N = 38	中用量/中用量群 N = 53	高用量/高用量群 N = 74	プラセボ/低用量群 N = 13	プラセボ/中用量群 N = 19	プラセボ/高用量群 N = 23
深径覚の変化	0	0	1 (1.4)	0	0	0
一過性黒内障	1 (2.6)	0	0	0	0	0
乱視	2 (5.3)	0	1 (1.4)	0	0	2 (8.7)
白内障	0	0	0	0	0	1 (4.3)
皮質白内障	0	1 (1.9)	0	0	0	0
色視症	0	0	1 (1.4)	0	0	0
結膜障害	0	0	1 (1.4)	0	0	0
結膜充血	2 (5.3)	2 (3.8)	2 (2.7)	1 (7.7)	1 (5.3)	4 (17.4)
結膜浮腫	0	1 (1.9)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (1.4)	0	3 (15.8)	2 (8.7)
角膜白斑	0	0	1 (1.4)	0	0	0
角膜浮腫	0	0	1 (1.4)	0	0	0
後天性涙道狭窄	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (4.3)
複視	1 (2.6)	0	0	0	0	0
上強膜充血	2 (5.3)	0	1 (1.4)	0	0	1 (4.3)
眼変性障害	1 (2.6)	1 (1.9)	0	0	0	0
眼の障害	0	0	1 (1.4)	0	1 (5.3)	0
眼そう痒症	0	0	1 (1.4)	0	1 (5.3)	0
遠視	0	0	1 (1.4)	0	0	0
虹彩血管新生	1 (2.6)	0	0	0	0	0
円錐角膜	0	0	1 (1.4)	0	0	0

Table 38. 因果関係を問わない眼に関する有害事象発現状況（A1481156 試験）

基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/低用量群 N = 38	中用量/中用量群 N = 53	高用量/高用量群 N = 74	プラセボ/低用量群 N = 13	プラセボ/中用量群 N = 19	プラセボ/高用量群 N = 23
涙腺肥大	0	0	1 (1.4)	0	0	0
近視	0	1 (1.9)	1 (1.4)	0	1 (5.3)	0
眼充血	2 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0
眼血管障害	1 (2.6)	0	0	0	0	0
視神経乳頭充血	0	0	0	0	0	1 (4.3)
羞明	0	0	1 (1.4)	0	0	0
光視症	0	0	1 (1.4)	0	0	0
網膜動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (4.3)
網膜変性	1 (2.6)	0	0	0	0	0
網膜剥離	1 (2.6)	0	0	0	0	0
網膜血管障害	1 (2.6)	2 (3.8)	4 (5.4)	0	1 (5.3)	2 (8.7)
高血圧性網膜症	0	1 (1.9)	0	0	0	0
斜視	1 (2.6)	1 (1.9)	1 (1.4)	0	0	0
霧視	2 (5.3)	1 (1.9)	0	0	0	0
視力低下	2 (5.3)	1 (1.9)	3 (4.1)	0	1 (5.3)	2 (8.7)
視力障害	3 (7.9)	1 (1.9)	2 (2.7)	0	0	0

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 25.1.3
器官別大分類が眼障害の基本語の発現状況を提示した。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

2.1.5.3. 難聴

本項ではシルデナフィルの RMP の中で「重要な潜在的リスク」の 1 つとされている難聴（hearing loss）に関する事象の発現状況を検討した。難聴に関する事象は RMP の定義に従い，MedDRA 基本語の伝音難聴，難聴，両耳難聴，感音性難聴，永久難聴，一過性難聴，片耳難聴，聴力低下，突発性難聴，および聴力障害［下層語（LLT）］に該当する事象とした。

A1481131 試験では難聴に関する事象の発現は認められなかった（CTD 5.3.5.3.2 項 A148 Additional Analysis-Safety Table 6.3）。A1481131 試験および A1481156 試験を通じた難聴に関する事象の発現状況を Table 39 に，A1481156 試験のみで発現した難聴に関する事象の発現状況を Table 40 に示した。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難聴に関する事象は，伝音難聴が 1 例［プラセボ／高用量群 1 例（4.3%）］，難聴が 1 例［高用量／高用量群 1 例（1.3%）］，両耳難聴が 2 例［中用量／中用量群 1 例（1.8%）および高用量／高用量群 1 例（1.3%）］，感音性難聴が 1 例［高用量／高用量群 1 例（1.3%）］，聴力低下が 4 例［中用量／中用量群 1 例（1.8%），高用量／高用量群 1 例（1.3%）およびプラセボ／中用量群 2 例（10.5%）］であり，その発現は少なく，いずれも重症度は軽度または中等度であった（Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.3）。これらのうち，両耳難聴および感音性難聴を発現した全例と聴力低下を発現した 4 例中 1 例（プラセボ／中用量群）が治験薬との因果関係を否定できないと判断された（Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.4）。

以上のように，難聴に関する有害事象の発現状況を検討した結果，小児において難聴の発現に関する安全性上の問題は認められなかった。

Table 39. 因果関係を問わない難聴に関する有害事象発現状況（A1481131 試験および A1481156 試験）

基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/ 低用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
伝音難聴	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
難聴	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
両耳難聴	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
聴力低下	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	2 (10.5)	0	0

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.3
MedDRA 基本語の伝音難聴，難聴，両耳難聴，感音性難聴，永久難聴，一過性難聴，片耳難聴，聴力低下，突発性難聴，および聴力障害（LLT）に該当する事象の発現状況を提示した。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

Table 40. 因果関係を問わない難聴に関する有害事象発現状況（A1481156 試験）

基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=38	中用量/ 中用量群 N=53	高用量/ 高用量群 N=74	プラセボ/ 低用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23
伝音難聴	0	0	0	0	0	1 (4.3)
難聴	0	0	1 (1.4)	0	0	0
両耳難聴	0	1 (1.9)	1 (1.4)	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (1.4)	0	0	0
聴力低下	0	1 (1.9)	1 (1.4)	0	2 (10.5)	0

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 25.1.3
MedDRA 基本語の伝音難聴，難聴，両耳難聴，感音性難聴，永久難聴，一過性難聴，片耳難聴，聴力低下，突発性難聴，および聴力障害（LLT）に該当する事象の発現状況を提示した。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

2.1.5.4. 低血圧

A1481131 試験と A1481156 試験を通して報告された低血圧および低血圧に関連する有害事象（MedDRA 基本語の低血圧，血圧低下，拡張期血圧低下および収縮期血圧低下）は，低血圧が 4 例（低用量／低用量群 1 例，高用量／高用量群 1 例，プラセボ／中用量群 1 例，プラセボ／高用量群 1 例），血圧低下が 2 例（低用量／低用量群 1 例，プラセボ／低用量群 1 例），拡張期血圧低下が 10 例（低用量／低用量群 2 例，中用量／中用量群 2 例，高用量／高用量群 2 例，プラセボ／低用量群 1 例，プラセボ／中用量群 1 例，プラセボ／高用量群 2 例）および収縮期血圧低下が 2 例（中用量／中用量群 1 例，プラセボ／高用量群 1 例）であった。有害事象として報告された低血圧および血圧低下のうち，低用量／低用量群の低血圧の 1 例は重篤な有害事象（被験者 ID

11611，体重 58 kg，低血圧の発現時の投与量：40 mg TID）として報告されたが，治験責任医師により対象疾患によるものと判断された。

低血圧として報告された有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は，プラセボ／高用量群の 1 例（医師報告用語：全身性低血圧，被験者 10877，体重 37 kg，低血圧の発現時の投与量：20 mg TID）であった。また，上述の血圧低下，拡張期血圧低下および収縮期血圧低下と報告された有害事象は，いずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断されたが，いずれも軽度で，特に処置を必要としなかった。

また，シルデナフィルの RMP の中で「重要な潜在的リスク」の 1 つとされている低血圧に関する事象の発現状況を検討した。低血圧に関する事象は RMP の定義に従い，MedDRA 基本語の循環虚脱，拡張期低血圧，浮動性めまい，低血圧，失神寸前の状態，処置による低血圧，ショック，失神に該当する事象とした。

A1481131 試験および A1481131 試験および A1481156 試験を通した低血圧に関する有害事象の発現状況を Table 41 および Table 42 に示した。

A1481131 試験では浮動性めまいが 8 例［低用量群 2 例（4.8%），中用量群 2 例（3.6%），高用量群 2 例（2.6%），プラセボ群 2 例（3.3%）］，失神寸前の状態が 1 例［プラセボ群 1 例（1.7%），失神が 2 例［低用量群 1 例（2.4%），プラセボ群 1 例（1.7%）］，低血圧が 2 例［高用量群 1 例（1.3%），プラセボ群 1 例（1.7%）］に認められた。低用量群に認められた失神は重度であったが，その他の事象はいずれも軽度であった。また，認められた低血圧に関する有害事象のうち，治験薬との因果関係を否定できないと判断されたものは，浮動性めまいが 4 例［中用量群 2 例（3.6%），高用量群 1 例（1.3%），プラセボ群 1 例（1.7%）］であった（Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 23.4）。

Table 41.　因果関係を問わない低血圧に関する有害事象発現状況（A1481131 試験）

基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	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	 併合群 N=174	プラセボ群 N=60
浮動性めまい	2 (4.8)	2 (3.6)	2 (2.6)	6 (3.4)	2 (3.3)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (1.7)
失神	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	1 (1.7)
低血圧	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.7)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 26.3.3
MedDRA 基本語の循環虚脱，拡張期低血圧，浮動性めまい，低血圧，失神寸前の状態，処置による低血圧，ショック，失神に該当する事象を提示した。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

A1481131 試験および A1481156 試験を通じて，浮動性めまいが 23 例［低用量／低用量群 6 例（14.3%），中用量／中用量群 3 例（5.5%），高用量／高用量群 8 例（10.4%），プラセボ／低用量群 2 例（15.4%），プラセボ／中用量群 1 例（5.3%），プラセボ／高用量群 3 例（13.0%）］，失神寸前の状態が 2 例［中用量／中用量群 1 例（1.8%），プラセボ／中用量群 1 例（5.3%）］，失神が 19 例［低用量／低用量群 4 例（9.5%），中用量／中用量群 7 例（12.7%），高用量／高用量群 5 例（6.5%），プラセボ群／低用量群 1 例（7.7%），プラセボ／中用量群 1 例（5.3%），プ

ラセボ／高用量群 1 例（4.3%）］，循環虚脱が 2 例［低用量／低用量群 1 例（2.4%），高用量／高用量群 1 例（1.3%）］，低血圧が 4 例［低用量／低用量群 1 例（2.4%），高用量／高用量群 1 例（1.3%），プラセボ／中用量群 1 例（5.3%），プラセボ／高用量群 1 例（4.3%）］に認められた。これらのうち，浮動性めまい 1 例（高用量／高用量群 1 例），失神 3 例（低用量／低用量群，中用量／中用量群，高用量／高用量群各 1 例），循環虚脱 1 例（低用量／低用量群）および低血圧 1 例（低用量／低用量群）は重度であったが，その他の事象はいずれも軽度または中等度であった（Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.3）。また，認められた低血圧に関する有害事象のうち，浮動性めまい 6 例（低用量／低用量群 1 例，中用量／中用量群 2 例，高用量／高用量群 2 例，プラセボ／高用量群 1 例）および低血圧 1 例（プラセボ／高用量群）を除き，治験薬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（Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.4）。

Table 42. 因果関係を問わない低血圧に関する有害事象発現状況（A1481131 試験および A1481156 試験）

基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/ 低用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
浮動性めまい	6 (14.3)	3 (5.5)	8 (10.4)	2 (15.4)	1 (5.3)	3 (13.0)	0
失神寸前の状態	0	1 (1.8)	0	0	1 (5.3)	0	0
失神	4 (9.5)	7 (12.7)	5 (6.5)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (4.3)	0
循環虚脱	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
低血圧	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.3
MedDRA 基本語の循環虚脱，拡張期低血圧，浮動性めまい，低血圧，失神寸前の状態，処置による低血圧，ショック，失神に該当する事象を提示した。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

Table 43. 因果関係を問わない低血圧に関する有害事象発現状況（A1481156 試験）

基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=38	中用量/ 中用量群 N=53	高用量/ 高用量群 N=74	プラセボ/ 低用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23
浮動性めまい	4 (10.5)	2 (3.8)	6 (8.1)	2 (15.4)	0	2 (8.7)
失神寸前の状態	0	1 (1.9)	0	0	1 (5.3)	0
失神	4 (10.5)	7 (13.2)	5 (6.8)	0	1 (5.3)	1 (4.3)
循環虚脱	1 (2.6)	0	1 (1.4)	0	0	0
低血圧	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (4.3)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 25.1.3
MedDRA 基本語の循環虚脱，拡張期低血圧，浮動性めまい，低血圧，失神寸前の状態，処置による低血圧，ショック，失神に該当する事象を提示した。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

A1481131 試験および A1481156 試験を通して認められた低血圧および血圧低下に関する有害事象の発現状況を発現時期別に検討した結果，これらの事象が治験薬の投与初期に多く発現する傾向はなかった（CTD 5.3.5.3.2 項 A148 Additional Analysis-Safety Table 3.1）。

以上のように，低血圧に関する有害事象の発現状況を検討した結果，小児において低血圧に関する有害事象の報告が少数あるもの，ほとんどが軽度であり，シルデナフィルの投与開始時や増量直後に多く発現する傾向はなかった。

血圧の変化については，4 項で考察する。

2.1.5.5. 小児の発達評価

A1481131 試験および A1481156 試験では，認知発達および運動能力について評価した。評価方法は，治験責任医師が発達評価票を用いて認知発達および運動能力の遅滞の程度を重度，中等度，軽度，遅滞なしの 4 段階で評価した。ほとんどの被験者では，ベースライン時の認知発達および運動能力に遅滞はみられなかった。

ベースラインから 16 週時（A1481131 試験の終了）または 52 週時に，認知発達または運動能力に変化を来していることはほとんどなかった。悪化および改善の報告数に用量群間で差は認められなかった（CTD 5.3.5.2.1 項 A1481156 試験総括報告書 Table 14.3.5.1）。

2.1.5.5.1. 認知発達評価

ベースラインおよび 52 週時の認知発達について，用量群別に Table 44 に示した。全用量群の被験者の大半で，ベースラインおよび 52 週時での認知発達に遅滞はみられなかった。ベースラインから 52 週までに認知発達に変化を認めた被験者はほとんどいなかった。

Table 44　52 週時の小児の認知発達評価（A1481131 試験および A1481156 試験）

		ベースラインの認知発達遅滞の評価			
	52 週時の認知発達遅滞の評価	重度 n (%)	中等度 n (%)	軽度 n (%)	遅滞なし n (%)
低用量/低用量群	重度	1 (2.4)	0	0	0
	中等度	0	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (2.4)	2 (4.8)	0
	遅滞なし	0	1 (2.4)	2 (4.8)	24 (57.1)
中用量/中用量群	重度	0	1 (1.8)	0	0
	中等度	2 (3.6)	4 (7.3)	3 (5.5)	1 (1.8)
	軽度	0	1 (1.8)	3 (5.5)	1 (1.8)
	遅滞なし	0	1 (1.8)	1 (1.8)	34 (61.8)
高用量/高用量群	重度	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
	中等度	0	4 (5.2)	2 (2.6)	0
	軽度	1 (1.3)	5 (6.5)	2 (2.6)	0
	遅滞なし	0	0	5 (6.5)	45 (58.4)
プラセボ/低用量群	重度	0	0	0	0
	中等度	0	1 (7.7)	0	0
	軽度	0	0	0	0
	遅滞なし	0	0	0	11 (84.6)
プラセボ/中用量群	重度	0	0	0	0
	中等度	1 (5.3)	3 (15.8)	1 (5.3)	0
	軽度	0	2 (10.5)	0	1 (5.3)
	遅滞なし	0	0	0	10 (52.6)
プラセボ/高用量群	重度	0	0	0	0
	中等度	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0
	軽度	1 (4.3)	0	2 (8.7)	0
	遅滞なし	0	0	1 (4.3)	14 (60.9)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.3.5.1
該当する症例の割合は，各用量群の安全性評価対象例（低用量／低用量群：42 例，中用量／中用量群：55 例，高用量／高用量群：77 例，プラセボ／低用量群：13 例，プラセボ／中用量群：19 例，プラセボ／高用量群：23 例）を分母とした（1.2.2 項 Table 4）。
n = 例数

ベースラインから2段階以上の改善または悪化がみられた被験者数をTable 45に示した。ベースラインから52週時に2段階以上の改善または悪化がみられた被験者は，ベースラインの発達遅滞の評価が重度の8例中，高用量／高用量群1例（1.3%）およびプラセボ／高用量群1例（4.3%）が軽度に改善した。ベースラインの発達遅滞の評価が中等度の27例中，低用量／低用量群1例（2.4%）および中用量／中用量群1例（1.8%）が遅滞なしに改善した。ベースラインの発達遅滞の評価が軽度の26例に改善がみられた被験者はなかった。ベースラインで遅滞なしであった113例中，低用量／低用量群1例（2.4%）および中用量／中用量群1例（1.8%）が中等度に悪化した（CTD 5.3.5.2.1項A1481156試験総括報告書12.5.5.1項）。

Table 45. 小児の認知発達評価でベースラインから 52 週時に 2 段階以上の改善または悪化がみられた被験者数（A1481131 試験および A1481156 試験）

ベースラインの認知発達遅滞の評価	重度 N = 8	中等度 N = 27	軽度 N = 26	遅滞なし N = 113
	軽度に改善	遅滞なしに改善	重度に悪化	中等度に悪化
低用量/低用量群	0	1 (2.4%)	0	1 (2.4%)
中用量/中用量群	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
高用量/高用量群	1 (1.3%)	0	0	0
プラセボ/低用量群	0	0	0	0
プラセボ/中用量群	0	0	0	0
プラセボ/高用量群	1 (4.3%)	0	0	0

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.3.5.1
該当する症例の割合は，各用量群の安全性評価対象例（低用量／低用量群：42 例，中用量／中用量群：55 例，高用量／高用量群：77 例，プラセボ／低用量群：13 例，プラセボ／中用量群：19 例，プラセボ／高用量群：23 例）を分母とした（1.2.2 項 Table 4）。
N = 被験者数

2.1.5.5.2. 運動能力評価

ベースラインおよび 52 週時の運動能力について，運動能力別に Table 46 に示した。被験者の大半で，ベースラインおよび 52 週時での運動能力に遅滞はみられなかった。ベースラインから 52 週までに運動能力に変化を認めた被験者はほとんどなかった。

Table 46 52 週時の運動能力評価（A1481131 試験および A1481156 試験）

	52 週時の運動能力遅滞の評価	ベースラインの運動能力遅滞の評価			
		重度 n (%)	中等度 n (%)	軽度 n (%)	遅滞なし n (%)
低用量/低用量群	重度	0	0	0	0
	中等度	1 (2.4)	2 (4.8)	1 (2.4)	0
	軽度	0	2 (4.8)	5 (11.9)	1 (2.4)
	遅滞なし	0	0	3 (7.1)	21 (50.0)
中用量/中用量群	重度	0	0	0	0
	中等度	1 (1.8)	3 (5.5)	4 (7.3)	1 (1.8)
	軽度	0	1 (1.8)	4 (7.3)	3 (5.5)
	遅滞なし	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	31 (56.4)
高用量/高用量群	重度	0	0	0	0
	中等度	0	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)
	軽度	0	3 (3.9)	7 (9.1)	5 (6.5)
	遅滞なし	0	2 (2.6)	3 (3.9)	41 (53.2)
プラセボ/低用量群	重度	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (7.7)	2 (15.4)
	遅滞なし	0	0	0	9 (69.2)
プラセボ/中用量群	重度	0	0	0	0
	中等度	0	2 (10.5)	0	0
	軽度	0	0	5 (26.3)	1 (5.3)

Table 46　52 週時の運動能力評価（A1481131 試験および A1481156 試験）

		ベースラインの運動能力遅滞の評価			
	52 週時の運動能力遅滞の評価	**重度 n (%)**	**中等度 n (%)**	**軽度 n (%)**	**遅滞なし n (%)**
	遅滞なし	0	0	3 (15.8)	7 (36.8)
プラセボ/高用量群	重度	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0
	軽度	0	0	3 (13.0)	0
	遅滞なし	0	1 (4.3)	3 (13.0)	13 (56.5)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.3.5.2
該当する症例の割合は，各用量群の安全性評価対象例（低用量／低用量群：42 例，中用量／中用量群：55 例，高用量／高用量群：77 例，プラセボ／低用量群：13 例，プラセボ／中用量群：19 例，プラセボ／高用量群：23 例）を分母とした（1.2.2 項 Table 4）。
n = 例数

2.1.5.5.3. 身長，体重および頭囲

A1481131 試験および A1481156 試験を通じて，平均体重および平均身長は，小児被験者の加齢とともに経時的に増加した（CTD 5.3.5.2.1 項 A1481156 試験総括報告書 Table14.1.2.1.8.1，Table 14.1.2.1.8.2）。

有害事象として体重減少が 8 例［低用量／低用量群 3 例（7.1%），中用量／中用量群 2 例（3.6%），高用量／高用量群 3 例（3.9%）］報告された（CTD 5.3.5.3.2 項 A148 Additional Analysis-Safety Table 14.3.1.2.3.1）。これら有害事象の重症度は軽度または中等度であった。低用量／低用量群の 1 例および高用量／高用量群の 1 例は治験薬との因果関係を否定できないと判断され，低用量／低用量群の 1 例については中止に至った有害事象（被験者 11201，Table 32）であった。

A1481131 試験のベースラインから 52 週に頭囲測定を少なくとも 1 回実施した被験者は 23 例であった（5.3.5.2 項 A1481156 試験総括報告書 Listing 16.2.4.1.3）。試験を実施した地域で，小児 PAH 患者に関する発育データがないため，収集したデータを詳細に評価することはできなかった。

2.1.5.6. 小児 PAH と成人 PAH で発現した有害事象の比較

シルデナフィルは成人 PAH の治療薬として既に承認されており，成人 PAH 患者を対象とした臨床試験では，シルデナフィルは全般的に安全かつ忍容性が良好であった。有害事象のほとんどは，重症度が軽度から中等度であり，主に，ホスホジエステラーゼタイプ 5（PDE5）の阻害に由来すると考えられる事象，あるいは基礎疾患に直接起因する事象のいずれかであった。多く報告された有害事象は，頭痛，消化不良および潮紅であり，勃起不全の成人男性患者に既存のシルデナフィル（バイアグラ）を投与したときの有害事象プロファイルとほぼ同じであった（CTD 1.13.1.6 項 レバチオ錠 CTD 2.7.4.5.9.4 項）。

A1481131 試験の安全性の結果を，成人 PAH 患者を対象とした A1481140 試験と比較した。なお，A1481140 試験では，20 mg TID（69 例），40 mg TID（67 例）および 80 mg TID（71 例）の 3 用量とプラセボ（70 例）を 12 週間投与した（A1481131 試験は 16 週間）。

A1481131試験の小児PAH患者集団とA1481140試験の成人PAH患者集団は,年齢だけではなく,病因および重症度も異なっていた。A1481131 試験では，約 60%が女児であり，被験者の 1/3（28.6%～35.0%）が原発性 PAH であった（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Table 2.2.1）が，A1481140 試験では，277 例中女性 209 例（75%），平均年齢 49 歳で，被験者の約 2/3（175 例）が原発性 PAH で，他の大半（84 例）が結合組織疾患を伴う PAH，18 例（6%）は外科的修復術後の PAH であった。また，A1481131 試験の小児被験者のほとんどがベースラインに WHO 機能分類クラス I（75 例，32%）またはクラス II（119 例，51%）であったのに対し，A1481140 試験の成人被験者のほとんどがベースラインに WHO 機能分類クラス II（107 例，39%）またはクラス III（160 例，58%）であった（CTD 1.13.1.6 項レバチオ錠 CTD 2.7.4 項表 8）。

小児集団および成人集団とも，シルデナフィルの忍容性は良好であった。シルデナフィル群では有害事象による投与中止例は少数であり，A1481131 試験では 2 例（1.1%），A1481140 試験では 5 例（2.4%）であり，発現率は小児および成人で同様であった。そのうち，シルデナフィル投与との因果関係が否定できなかった有害事象による中止は，A1481131 試験で 2 例（1.1%）および A1481140 試験で 1 例（0.5%）であった（Table 30，CTD 1.13.1.6 項レバチオ錠 CTD 2.7.4.2.1.4.1 項）。

重篤な有害事象は，A1481131 試験ではシルデナフィル併合群で 9 例（5.2%）およびプラセボ群で 2 例（3.3%）に報告された（Table 11）が，A1481140 試験ではシルデナフィル群で 29 例（14.0%）およびプラセボ群で 11 例（15.7%）に報告され，A1481131 試験よりも発現率が高かった（CTD 1.13.1.6 項レバチオ錠 CTD 2.7.4.2.1.3.1 項）。しかし，両試験とも，治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象はごく少数であり，A1481131 試験のシルデナフィル併合群の 2 例（1.1%）および A1481140 試験のシルデナフィル群の 2 例（1.0%）であった。

A1481131 試験では，試験期間中の死亡例はなかった（2.1.2.1 項）。A1481140 試験では，シルデナフィル群で 3 例（1.4%）およびプラセボ群で 1 例（1.4%）が試験期間中に死亡した。治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡例はなかった（CTD 1.13.1.6 項レバチオ錠 CTD 2.7.4.2.1.2.1 項）。

シルデナフィル併合群の因果関係を問わない有害事象の発現率は，A1481131 試験で 71.3%（Table 11），A1481140 試験で 89.9%（CTD 1.13.1.6 項レバチオ錠 CTD 2.7.4.2.1.1.1.1 項）であり，両試験とも，シルデナフィルの用量が増加するにしたがって有害事象の発現率の上昇は認められなかった。両試験で発現した有害事象のほとんどは，対象とする疾患または PDE5 阻害薬の薬理作用によると考えられた（Table 47）。両試験とも最も発現率が高かった治験薬との因果関係を否定できない有害事象は頭痛であった（CTD 5.3.5.3.2 項 A148 Additional Analysis-Safety Table 1.2）。

成人 PAH 患者を対象とした A1481140 試験の結果と比較したとき，小児に特有の安全性に関する懸念は示唆されなかった。シルデナフィルは両患者集団で忍容性が良好であった。治験薬との因果関係を否定できない事象による投与の中止はほとんどなかった。シルデナフィルに関連する死亡例はなく，重篤な有害事象で数例であった。また，治験薬との因果関係を否定できない事象は，シルデナフィルの既知の副作用プロファイルと一致していた。

Table 47. 小児 PAH 患者（A1481131 試験）と成人 PAH 患者（A1481140 試験）の有害事象発現状況の比較

基本語	A1481131 試験				A1481140 試験			
MedDRA/J version 19.0	低用量群	中用量群	高用量群	プラセボ群	20 mg	40 mg	80 mg	プラセボ群
例数（%）	N=42	N=55	N=77	N=60	N=69	N=138	N=70	N=70
有害事象発現件数	77	129	136	117	349	471	309	362
有害事象発現例数	28 (66.7)	44 (80.0)	52 (67.5)	40 (66.7)	63 (91.3)	108 (78.3)	60 (85.7)	64 (91.4)
貧血	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	4 (5.8)	1 (0.7)	0	1 (1.4)
動悸	1 (2.4)	0	0	0	4 (5.8)	5 (3.6)	2 (2.9)	3 (4.3)
右心不全	0	0	1 (1.3)	0	0	2 (1.4)	1 (1.4)	4 (5.7)
色視症	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.4)	1 (0.7)	3 (4.3)	1 (1.4)
眼痛	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.4)	2 (1.4)	3 (4.3)	1 (1.4)
羞明	1 (2.4)	1 (1.8)	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)	5 (7.1)	0
霧視	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	3 (4.3)	2 (1.4)	4 (5.7)	4 (5.7)
視力障害	0	0	0	0	0	3 (2.2)	5 (7.1)	0
腹痛	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (5.0)	5 (7.2)	5 (3.6)	3 (4.3)	5 (7.1)
下腹部痛	0	0	3 (3.9)	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	3 (5.5)	3 (3.9)	1 (1.7)	3 (4.3)	9 (6.5)	5 (7.1)	6 (8.6)
下痢	2 (4.8)	3 (5.5)	7 (9.1)	5 (8.3)	6 (8.7)	11 (8.0)	9 (12.9)	5 (7.1)
消化不良	0	2 (3.6)	0	1 (1.7)	9 (13.0)	12 (8.7)	8 (11.4)	5 (7.1)
胃炎	0	0	0	0	2 (2.9)	3 (2.2)	3 (4.3)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.7)	3 (4.3)	1 (1.4)
悪心	0	4 (7.3)	3 (3.9)	0	6 (8.7)	9 (6.5)	7 (10.0)	12 (17.1)
歯痛	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.4)	4 (5.7)
嘔吐	4 (9.5)	5 (9.1)	11 (14.3)	4 (6.7)	5 (7.2)	6 (4.3)	4 (5.7)	5 (7.1)
無力症	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (2.9)	2 (1.4)	0	3 (4.3)
胸部不快感	1 (2.4)	0	0	0	3 (4.3)	3 (2.2)	0	2 (2.9)
胸痛	2 (4.8)	1 (1.8)	2 (2.6)	2 (3.3)	6 (8.7)	7 (5.1)	6 (8.6)	8 (11.4)
疲労	2 (4.8)	0	2 (2.6)	1 (1.7)	2 (2.9)	3 (2.2)	3 (4.3)	7 (10.0)
末梢性浮腫	0	0	0	0	10 (14.5)	14 (10.1)	13 (18.6)	16 (22.9)
発熱	3 (7.1)	8 (14.5)	8 (10.4)	1 (1.7)	6 (8.7)	5 (3.6)	4 (5.7)	2 (2.9)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3)
気管支炎	2 (4.8)	5 (9.1)	2 (2.6)	1 (1.7)	3 (4.3)	1 (0.7)	2 (2.9)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (2.9)	0
結膜炎	0	0	2 (2.6)	2 (3.3)	0	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
胃腸炎	0	0	1 (1.3)	0	3 (4.3)	2 (1.4)	0	0
インフルエンザ	0	2 (3.6)	0	0	4 (5.8)	5 (3.6)	2 (2.9)	2 (2.9)
喉頭炎	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (3.3)	0	0	0	0

Table 47. 小児 PAH 患者（A1481131 試験）と成人 PAH 患者（A1481140 試験）の有害事象発現状況の比較

基本語	A1481131 試験				A1481140 試験			
MedDRA/J version 19.0	低用量群	中用量群	高用量群	プラセボ群	20 mg	40 mg	80 mg	プラセボ群
例数（%）	N=42	N=55	N=77	N=60	N=69	N=138	N=70	N=70
鼻咽頭炎	3 (7.1)	3 (5.5)	2 (2.6)	4 (6.7)	4 (5.8)	9 (6.5)	3 (4.3)	7 (10.0)
咽頭炎	3 (7.1)	3 (5.5)	1 (1.3)	0	0	1 (0.7)	1 (1.4)	0
肺炎	0	3 (5.5)	2 (2.6)	0	0	2 (1.4)	0	2 (2.9)
細菌性肺炎	0	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0
鼻炎	1 (2.4)	3 (5.5)	1 (1.3)	1 (1.7)	3 (4.3)	2 (1.4)	2 (2.9)	0
上気道感染	5 (11.9)	9 (16.4)	7 (9.1)	4 (6.7)	2 (2.9)	5 (3.6)	5 (7.1)	9 (12.9)
食欲減退	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (3.3)	0	0	2 (2.9)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.3)
関節痛	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	5 (7.2)	6 (4.3)	3 (4.3)	5 (7.1)
背部痛	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	9 (13.0)	13 (9.4)	3 (4.3)	8 (11.4)
筋痙縮	0	0	0	0	2 (2.9)	4 (2.9)	3 (4.3)	3 (4.3)
筋肉痛	0	0	0	0	5 (7.2)	12 (8.7)	8 (11.4)	3 (4.3)
頚部痛	0	0	0	1 (1.7)	3 (4.3)	2 (1.4)	0	3 (4.3)
四肢痛	2 (4.8)	0	0	2 (3.3)	6 (8.7)	15 (10.9)	6 (8.6)	4 (5.7)
浮動性めまい	2 (4.8)	2 (3.6)	2 (2.6)	2 (3.3)	13 (18.8)	4 (2.9)	7 (10.0)	13 (18.6)
頭痛	5 (11.9)	6 (10.9)	12 (15.6)	9 (15.0)	32 (46.4)	51 (37.0)	27 (38.6)	27 (38.6)
失神	1 (2.4)	0	0	1 (1.7)	2 (2.9)	1 (0.7)	2 (2.9)	3 (4.3)
不安	0	0	1 (1.3)	1 (1.7)	5 (7.2)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
遺尿	0	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0
不眠症	1 (2.4)	0	0	1 (1.7)	5 (7.2)	5 (3.6)	4 (5.7)	2 (2.9)
月経困難症	1 (4.0)	1 (3.2)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	2 (3.6)	3 (5.3)
勃起増強	0	1 (4.2)	2 (7.7)	0	0	0	0	0
女性化乳房	0	0	0	0	2 (10.0)	0	1 (6.7)	0
持続勃起症	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0
自発陰茎勃起	0	2 (8.3)	1 (3.8)	0	0	0	0	0
咳嗽	2 (4.8)	4 (7.3)	2 (2.6)	3 (5.0)	5 (7.2)	3 (2.2)	6 (8.6)	4 (5.7)
呼吸困難	2 (4.8)	1 (1.8)	0	1 (1.7)	11 (15.9)	3 (2.2)	1 (1.4)	7 (10.0)
鼻出血	1 (2.4)	2 (3.6)	3 (3.9)	2 (3.3)	6 (8.7)	6 (4.3)	3 (4.3)	1 (1.4)
喀血	1 (2.4)	2 (3.6)	0	1 (1.7)	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	2 (3.3)	0	3 (2.2)	1 (1.4)	2 (2.9)
口腔咽頭痛	1 (2.4)	1 (1.8)	2 (2.6)	0	1 (1.4)	0	3 (4.3)	5 (7.1)
肺高血圧症	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)	2 (2.9)	2 (2.9)
鼻漏	0	4 (7.3)	2 (2.6)	0	0	0	0	0

Table 47. 小児 PAH 患者（A1481131 試験）と成人 PAH 患者（A1481140 試験）の有害事象発現状況の比較

基本語	A1481131 試験				A1481140 試験			
MedDRA/J version 19.0	低用量群	中用量群	高用量群	プラセボ群	20 mg	40 mg	80 mg	プラセボ群
例数（%）	N=42	N=55	N=77	N=60	N=69	N=138	N=70	N=70
紅斑	0	0	2 (2.6)	0	4 (5.8)	1 (0.7)	1 (1.4)	0
そう痒症	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (2.9)	6 (4.3)	1 (1.4)	3 (4.3)
発疹	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	4 (5.8)	3 (2.2)	0	4 (5.7)
斑状皮疹	0	2 (3.6)	1 (1.3)	1 (1.7)	0	0	0	0
潮紅	1 (2.4)	1 (1.8)	0	3 (5.0)	7 (10.1)	13 (9.4)	7 (10.0)	3 (4.3)
血腫	0	1 (1.8)	2 (2.6)	0	1 (1.4)	0	0	3 (4.3)
ほてり	0	0	0	0	0	3 (2.2)	1 (1.4)	3 (4.3)
低血圧	0	0	1 (1.3)	1 (1.7)	3 (4.3)	3 (2.2)	2 (2.9)	5 (7.1)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.3.2
いずれかの用量群で被験者の 3%以上に発現した有害事象を提示した。
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数に基づき発現率を算出した。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数，PAH = 肺動脈性肺高血圧症

A1481131 試験の長期継続試験である A1481156 試験と，A1481140 試験の長期継続試験である A1481142 試験（CTD 1.13.1.6 項レバチオ錠 CTD 2.7.4.2.1.1.1.2 項）は，試験デザインが異なるため比較しなかったが，A1481156 試験および A1481142 試験では新たな安全性シグナルは検出されておらず，両試験の安全性プロファイルは，シルデナフィルの既知の副作用と一致していた。

2.2. 個別有害事象の記述

A1481131 試験および A1481156 試験で報告された死亡例ならびに重篤な有害事象の叙述は CTD 2.7.6.12 項に記載した。

3. 臨床検査値の評価

3.1. A1481131 試験

臨床検査データについて，いずれの用量群においてもベースラインから最終観察までの中央値の変化に臨床的に意味のある変動は認められなかった（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Table 7.4）。また，臨床検査値異常を呈した各群の被験者の割合に差は認められなかった（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Table T30，T31）。

臨床的に重要な異常が 2 例（シルデナフィル中用量群の 1 例に血中ビリルビン増加，シルデナフィル高用量群の 1 例に血小板数減少）認められ，いずれも有害事象として報告された。治験責任医師はいずれも治験薬と因果関係ありと判断したが，減量や一時中止は行わなかった（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Section 9.4.3）。

3.2. A1481131 試験および A1481156 試験

臨床検査値の評価が可能であった 228 例中 184 例（80.7%）に，ベースライン時には基準範囲内であった検査項目の異常が認められた。臨床検査値異常が認められた被験者の用量群別の内訳は，シルデナフィル低用量群 43/55 例（78.2%），中用量群 61/74 例（82.4%），高用量群 80/99（80.8%）であった（CTD 5.3.5.2.1 項 A1481156 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.2）。

器官別大分類で臨床検査に分類される有害事象のうち，27 件が臨床検査値異常に関連する有害事象として報告された。27 件の内訳は低用量／低用量群が 5 件，中用量／中用量群が 6 件，高用量／高用量群が 10 件，プラセボ／中用量群が 4 件，プラセボ/高用量群が 2 件であった。認められた有害事象はいずれも軽度または中等度であった（CTD 5.3.5.3.2 項 A148 Additional Analysis-Safety Table 14.3.1.2.3.1）。

3.3. A1481298 試験

第 I 期および全投与期間での臨床検査値異常の発現率を Table 48 および Table 49 にそれぞれ示した。全体として，いずれの臨床検査項目についても，臨床的に意味のある変動は認められなかった。

Table 48. 臨床検査値異常の発現率（A1481298 試験：第 I 期，ベースラインの基準範囲内外を問わない）

検査項目（単位）	基準	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg）		シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg）		合計	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
血液学的検査							
血小板数（$10^3/mm^3$）	<0.5 × LLN	3	0	3	1 (33.3)	6	1 (16.7)
肝機能							
アラニンアミノトランスフェラーゼ（IU/L）	>3.0 × ULN	3	0	3	1 (33.3)	6	1 (16.7)
尿検査（定性)							
尿蛋白（定性)	≥1	3	0	3	1 (33.3)	6	1 (16.7)
尿潜血（定性)	≥1	3	0	3	1 (33.3)	6	1 (16.7)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 25
基準に合致した被験者が 1 例以上の項目について発現率を算出した。
LLN =正常基準値下限，N = 治験薬投与中もしくはラグタイム期間中に検査値を 1 つ以上有する被験者数，n =治験薬投与中もしくはラグタイム期間中に基準に合致する臨床検査値異常を有する被験者数，TID = 1 日 3 回，
ULN = 正常基準値上限

Table 49. 臨床検査値異常の発現率（A1481298 試験：全投与期間，ベースラインの基準範囲内外を問わない）

検査項目（単位）	基準	シルデナフィル	
		N	n (%)
血液学的検査			
血小板数（$10^3/mm^3$）	<0.5 × LLN	6	1 (16.7)
肝機能			
アラニンアミノトランスフェラーゼ（IU/L）	>3.0 × ULN	6	1 (16.7)
生化学検査（その他）			
血糖	>1.5 × ULN	6	1 (16.7)
尿検査（定性)			
尿蛋白（定性)	≥1	6	1 (16.7)
尿潜血（定性)	≥1	6	2 (33.3)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 26
基準に合致した被験者が 1 例以上の項目について発現率を算出した。
LLN =正常基準値下限，N = 治験薬投与中もしくはラグタイム期間中に検査値を 1 つ以上有する被験者数，n =治験薬投与中もしくはラグタイム期間中に基準に合致する臨床検査値異常を有する被験者数，ULN = 正常基準値上限

4. 身体所見，バイタルサインおよび安全性に関連する他の観察項目

4.1. A1481131 試験

4.1.1. 身体所見

ベースラインの身体所見を CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Table 2.6 に示した。スクリーニング時から最終来院時の身体所見の変化のうち臨床的に重要な変化は，シルデナフィルの低用量群，中用量群，高用量群およびプラセボ群で，それぞれ 2 例（4.8%），6 例（10.9%），1

例（14.3%）および 4 例（6.7%）に認められた（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Table 2.8）。

4.1.2. バイタルサイン

16 週時点のバイタルサイン（心拍数および血圧）のベースラインからの変化を Table 50 に示した。ベースラインから最終観察までのバイタルサインの変化の中央値は，用量群間でほぼ同じであった（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Table 8.1）。各来院時に測定したバイタルサインのベースラインからの平均変化は，全用量群で小さかった（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Table 8.2）。

Table 50　16 週時点のバイタルサインのベースラインからの変化（A1481131 試験）

	シルデナフィル								プラセボ群	
	低用量群		中用量群		高用量群		併合群			
	N		N		N		N		N	
坐位心拍数（bpm）										
ベースライン平均値（SD）	41	86.2 (12.3)	55	86.5 (17.2)	76	91.7 (14.7)	172	88.7 (15.2)	60	87.1 (16.9)
平均変化量（SD）	40	-2.9 (14.2)	54	-0.8 (15.9)	75	-2.4 (14.4)	169	-2.0 (14.8)	58	-3.5 (14.8)
坐位拡張期血圧（mmHg）										
ベースライン平均値（SD）	41	60.8 (8.6)	55	63.7 (10.8)	76	62.6 (12.0)	172	62.5 (10.9)	60	59.7 (10.0)
平均変化量（SD）	40	-0.8 (11.2)	54	-1.6 (12.5)	75	-1.3 (13.0)	169	-1.3 (12.4)	58	3.7 (13.6)
坐位収縮期血圧（mmHg）										
ベースライン平均値（SD）	41	98.9 (11.2)	55	103.0 (14.6)	76	99.6 (12.5)	172	100.5 (13.0)	60	98.9 (12.7)
平均変化量（SD）	40	3.6 (10.9)	54	0.9 (12.1)	75	0.6 (14.6)	169	1.4 (13.0)	58	3.7 (13.0)

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T32，Erratum 3
bpm = beats per minute，N = 被験者数，SD = 標準偏差

4.1.3. 心電図

ベースラインから 16 週時点に臨床的に重要な異常変化（より悪化）が 10 例に認められ，そのうち 2 例（シルデナフィル中用量群 1 例および高用量群 1 例）は心電図異常の有害事象として報告された。また，4 例は 16 週時点で異常値の回復がみられた（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Section 9.5.6）。

経時的な心電図所見には，シルデナフィル群とプラセボ群との差は認められず，心電図所見は基礎疾患に由来するものであった（CTD 5.3.5.1.1 項 A1481131 試験総括報告書 Section 13 Table 19.1）。

4.2. A1481131 試験および A1481156 試験

4.2.1. 身体所見

A1481131 試験および A1481156 試験を通して，ほとんどの被験者に身体所見の変化は報告されていない。体重および頭囲について経時的に検討した結果は 2.1.5.5.3 項に示した。

4.2.2. バイタルサイン

A1481131 試験および A1481156 試験の各用量群の坐位血圧および心拍数の平均値または中央値に特筆すべき変化はみられなかった（CTD 5.3.5.2.1 項 A1481156 試験総括報告書 Table 14.3.4.2.1, Table 14.3.4.2.2）。重篤な有害事象として低血圧（被験者 11611，低用量／低用量群）および徐脈（被験者 10427，高用量／高用量群）が報告された（Table 29）。

被験者 11611 は，第 850～853 日に重篤な有害事象である重度の低血圧を発現したが，輸液によって消失した。また，第 860～861 日に有害事象である中等度の低血圧を発現した。いずれの事象も，対象とする疾患による事象であると判断された。被験者 10427 は，第 115 日に重篤な有害事象である中等度の徐脈を発現した。これは治療によって消失し，飽和度低下によるものであると判断された。

4.2.3. 心電図

A1481156 試験では，治験実施計画書に心電図測定を規定していなかったが，試験期間中に 6 例が心電図異常に関連する重篤な有害事象を発現した。認められた重篤な有害事象の内訳は，上室性頻脈（被験者 11621，低用量／低用量群），発作性頻脈（被験者 11218，中用量／中用量群），徐脈（被験者 10427，高用量／高用量群），心室細動（被験者 10823，高用量／高用量群），心室性不整脈（被験者 12001，高用量／高用量群），心室細動（被験者 11214，プラセボ／高用量群）であった（Table 29）。詳細は CTD 2.7.6.12 項に記載した。

4.3. A1481298 試験

4.3.1. 身体所見

本試験において，眼および眼底に関する所見は認められなかった（CTD 5.3.5.2.2 項 A1481298 試験総括報告書 Table 14.3.4.4.2.1 および Table 14.3.4.4.2.2）。

4.3.2. バイタルサイン

第 I 期および全投与期間のいずれにおいても，バイタルサイン（血圧，心拍数）に臨床的に意味のある変動を示す傾向はなかった（CTD 5.3.5.2.2 項 A1481298 試験総括報告書 Table 14.3.4.2.2.1, Table 14.3.4.2.2.2）。

4.3.3. 心電図

第 I 期および全投与期間の心電図所見（カテゴリー別）をそれぞれ Table 51 および Table 52 に示した。第 I 期の 16 週では，2 例で臨床的に意味のある異常が認められたが，いずれも有害事象として報告されなかった。第 II 期の 52 週に，1 例で臨床的に意味のある異常（右軸偏位および右室肥大）が認められたが，スクリーニングと比較して有意な変化ではなかった。また，第 II 期終了時に臨床的に意味のある異常を示した被験者はなかった。

Table 51. 心電図所見（A1481298 試験：第 I 期）

来院 心電図所見	シルデナフィル 10 mg TID（体重 ≤20 kg） n (%)	シルデナフィル 20 mg TID（体重 >20 kg） n (%)	合計 N = 6
スクリーニング			
正常	1 (16.7)	0	1 (16.7)
異常（臨床的に意味なし）	1 (16.7)	0	1 (16.7)
異常（臨床的に意味あり）	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)
評価不能	0	0	0
合計	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)
16 週／中止時			
正常	0	0	0
異常（臨床的に意味なし）	1 (16.7)	0	1 (16.7)
異常（臨床的に意味あり）	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)
評価不能	0	0	0
合計	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)
スクリーニングとの比較			
スクリーニングなし	0	0	0
有意な変化なし	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)
悪化	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)
改善	0	0	0
合計	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 27
N = 治験薬投与中もしくはラグタイム期間中に検査値を 1 つ以上有する被験者数，n = 治験薬投与中もしくはラグタイム期間中に基準に合致する検査値異常を有する被験者数，TID = 1 日 3 回

Table 52. 心電図所見（A1481298 試験：全投与期間）

来院 心電図所見	シルデナフィル n (%)
スクリーニング	
正常	1 (16.7)
異常（臨床的に意味なし）	1 (16.7)
異常（臨床的に意味あり）	4 (66.7)
評価不能	0
合計	6 (100.0)
16 週／中止時	
正常	0
異常（臨床的に意味なし）	1 (16.7)
異常（臨床的に意味あり）	5 (83.3)
評価不能	0
合計	6 (100.0)
16 週／中止時とスクリーニングとの比較	
スクリーニングなし	0
有意な変化なし	4 (66.7)
悪化	2 (33.3)
改善	0
合計	6 (100.0)
52 週	
正常	1 (50.0)
異常（臨床的に意味なし）	0
異常（臨床的に意味あり）	1 (50.0)

Table 52. 心電図所見（A1481298 試験：全投与期間）

来院 心電図所見	シルデナフィル n (%)
評価不能	0
合計	2 (100.0)
52 週とスクリーニングとの比較	
スクリーニングなし	0
有意な変化なし	2 (100.0)
悪化	0
改善	0
合計	2 (100.0)
第 II 期終了時	
正常	0
異常（臨床的に意味なし）	1 (100.0)
異常（臨床的に意味あり）	0
評価不能	0
合計	1 (100.0)
第 II 期終了時とスクリーニングとの比較	
スクリーニングなし	0
有意な変化なし	1 (100.0)
悪化	0
改善	0
合計	1 (100.0)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 28
n = 治験薬投与中もしくはラグタイム期間中に基準に合致する検査値異常を有する被験者数

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. 体重

A1481131 試験では低用量群に体重 8～20 kg の被験者が割り付けられず，体重の違いが投与群間の比較の解釈に影響を及ぼした可能性があるため，A1481156 試験で体重 20 kg 以下と 20 kg 超の部分集団で発現した有害事象を比較した。体重別の因果関係を問わない有害事象の器官別大分類を Table 53 に示した。体重 20 kg 以下の部分集団では 20 kg 超の部分集団より高頻度で「感染症および寄生虫症」の有害事象が報告された。また，20 kg 以下の部分集団［64 例中 28 例（43.8%）］では 20 kg 超の部分集団［165 例中 45 例（27.3%）］より有害事象である上気道感染の発現率が高かった（CTD 5.3.5.3.2 項 A148 Additional Analysis-Safety Table 14.3.1.2.3.4）。また，体重 20 kg 超の部分集団では 20 kg 以下の部分集団より高頻度で「神経系障害」の有害事象が報告された。これは，20 kg 超の部分集団［165 例中 60 例（36.4%）］では 20 kg 以下の部分集団［64 例中 5 例（7.8%）］より多く頭痛が報告されていることが理由であると考えられる（CTD 5.3.5.3.2 項 A148 Additional Analysis-Safety Table 14.3.1.2.3.4）。

そのほかに，体重別の有害事象の発現率に差は認められなかった。

体重別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象を CTD 5.3.5.3.2 項 A148 Additional Analysis-Safety Table 14.3.1.2.6.3 に示した。発現した有害事象はそれぞれ少数例であったため，体重別の因果関係を否定できない有害事象発現率に関して意味のある評価はできなかった。

Table 53　因果関係を問わない有害事象の器官別大分類，体重別（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類	体重 20 kg 以下			体重 20 kg 超		
MedDRA/J version 19.0	低用量群	中用量群	高用量群	低用量群	中用量群	高用量群
例数（%）	N=0	N=20	N=44	N=55	N=54	N=56
血液およびリンパ系障害	-	2 (10.0)	3 (6.8)	5 (9.1)	6 (11.1)	4 (7.1)
心臓障害	-	2 (10.0)	9 (20.5)	12 (21.8)	20 (37.0)	18 (32.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	-	1 (5.0)	2 (4.5)	2 (3.6)	2 (3.7)	0
耳および迷路障害	-	3 (15.0)	4 (9.1)	1 (1.8)	3 (5.6)	4 (7.1)
内分泌障害	-	2 (10.0)	0	0	2 (3.7)	0
眼障害	-	8 (40.0)	15 (34.1)	17 (30.9)	22 (40.7)	13 (23.2)
胃腸障害	-	15 (75.0)	23 (52.3)	29 (52.7)	32 (59.3)	30 (53.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	7 (35.0)	17 (38.6)	23 (41.8)	24 (44.4)	24 (42.9)
肝胆道系障害	-	1 (5.0)	0	1 (1.8)	2 (3.7)	2 (3.6)
免疫系障害	-	2 (10.0)	3 (6.8)	0	2 (3.7)	0
感染症および寄生虫症	-	19 (95.0)	37 (84.1)	40 (72.7)	44 (81.5)	46 (82.1)
傷害，中毒および処置合併症	-	3 (15.0)	6 (13.6)	11 (20.0)	9 (16.7)	6 (10.7)
臨床検査	-	6 (30.0)	5 (11.4)	14 (25.5)	13 (24.1)	9 (16.1)
代謝および栄養障害	-	2 (10.0)	5 (11.4)	6 (10.9)	3 (5.6)	4 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	-	2 (10.0)	3 (6.8)	11 (20.0)	3 (5.6)	10 (17.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)	0
神経系障害	-	3 (15.0)	11 (25.0)	27 (49.1)	23 (42.6)	29 (51.8)
妊娠，産褥および周産期の状態	-	0	0	1 (1.8)	0	0
製品の問題	-	0	1 (2.3)	0	0	0
精神障害	-	6 (30.0)	2 (4.5)	6 (10.9)	3 (5.6)	4 (7.1)
腎および尿路障害	-	0	1 (2.3)	1 (1.8)	2 (3.7)	4 (7.1)
生殖系および乳房障害	-	3 (15.0)	5 (11.4)	5 (9.1)	5 (9.3)	9 (16.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	-	11 (55.0)	27 (61.4)	33 (60.0)	30 (55.6)	29 (51.8)
皮膚および皮下組織障害	-	3 (15.0)	8 (18.2)	14 (25.5)	11 (20.4)	10 (17.9)
社会環境	-	0	0	0	1 (1.9)	0
外科および内科処置	-	1 (5.0)	2 (4.5)	1 (1.8)	3 (5.6)	1 (1.8)
血管障害	-	2 (10.0)	3 (6.8)	6 (10.9)	8 (14.8)	6 (10.7)

引用：A148 Additional Analysis-Safety Table 14.3.1.2.3.4
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

5.1.2. 年齢および CPET 実施能

有効性評価項目のうち，CPET の実施が発達的に不可能な被験者がいたため，年齢（7 歳未満，7 歳以上）および CPET 実施能に基づき有効性を評価した（2.7.3 臨床的有効性 3.3 項）。そこで A1481131 試験および A1481156 試験を通して発現した有害事象についても同様に，年齢および CPET 実施能に基づき解析した。この解析では, 7 歳未満, 7 歳以上で発達的に CPET 実施不可能, 7 歳以上で発達的に CPET 実施可能の 3 つの部分集団に分けた。その結果，シルデナフィルの投与を受けた被験者では，これらの部分集団の因果関係を問わない有害事象発現率は，いずれも 90.0%～100.0%であり，年齢および発達状態による差は認められなかった。（CTD 5.3.5.2.1 項 A1481156 試験 Supplemental Safety Report Table 4.7）。

5.2. 外因性要因

初回申請時 CTD［2008 年 1 月に承認された成人の PAH の CTD（CTD1.13.1.6 項）］に記載した以外に，外因性要因に関する新たな情報はない。

5.3. 薬物相互作用

小児を対象とした相互作用試験は実施していない。成人を対象とした相互作用試験は，初回申請時 CTD（CTD1.13.1.6 項）に記載した。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

A1481131 試験および A1481156 試験を通して，被験者自身の妊娠が 2 例，父性曝露が 1 例報告された。被験者 10860（18 歳，女性，シルデナフィル 20 mg TID）は，A1481156 試験の第 96 週に妊娠検査陽性となり，試験を中止した。その後，男児を出産した。出産は正常で合併症はなく，男児も健康であった。被験者 10842（18 歳，女性，シルデナフィル 10 mg TID）は，A1481156 試験の来院日であるシルデナフィル投与 2064 日目に妊娠検査陽性となり，試験を中止した。被験者 11621（18 歳，男性，シルデナフィル 40 mg TID）は，パートナーが妊娠検査陽性になったとの報告があった。その後，パートナーが男児を出産した。男児は先天性股関節形成不全と診断されたが，出産の約半年後に消失したと判断された。

ファイザー社では，妊娠および授乳期間中のシルデナフィルの使用に関して，定期的に審査している。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。

5.5. 過量投与

A1481131 試験および A1481156 試験では，過量投与の報告はなかった。

5.6. 薬物乱用

A1481131 試験および A1481156 試験では，薬物乱用の報告はなかった。

5.7. 離脱症状および反跳現象

A1481131 試験および A1481156 試験では，投与中止と症状の悪化に関する評価は行わなかった。また，離脱症状および反跳現象の報告はなかった。

5.8. 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

A1481131 試験および A1481156 試験では，自動車運転や機械操作を行う能力の低下を引き起こすまたは精神機能を障害する，五感や協調運動の障害またはその他の因子は報告されなかった。

6. 市販後データ

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 : 2015 年 6 月 1 日～2016 年 5 月 31 日）の要約を示し，日本の市販後データについては本剤の特定使用成績調査最終報告書（データ固定日 : 2015 年 6 月 1 日）の要約を示した。また，第 5 部（5.3.6 項）に定期的安全性最新報告および最終報告書を添付した。

6.1. 全世界の市販後データ

シルデナフィルはサイクリックグアノシン 1 リン酸（c-GMP）特異的 PDE5 阻害薬である。シルデナフィルは PAH を適応症としてシルデナフィル 20 mg フィルムコート錠および 10 mg/mL 経口懸濁剤（本邦未承認），0.8 mg/mL 注射用剤（本邦未承認）が承認されている。現在，シルデナフィルは 60 ヵ国で承認され，49 ヵ国で販売されている。

2016 年 6 月 1 日～2017 年 5 月 31 日までにシルデナフィルの臨床試験 4 試験が実施中である（A1481298，A1481307，A1481316，A1481324 試験）。全世界で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[a]。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剤を安全に使用するための関連情報の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，本剤のベネフィット・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ものと考えられる。なお，5.4 項に記載したように症例報告の情報に基づき，シルデナフィル（PAH）のコアデー

[a] 複数の臨床試験に参加した被験者は 1 回のみ集計した。

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，乳汁移行に関する注意が追加された。

6.2. 日本の市販後データ

6.2.1. 特定使用成績調査の概略

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（以下，本調査）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。性別の割合は，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。

疾患分類の割合は，全体では先天性短絡性疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 30.7%，特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）が 21.9%，膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 20.5%，肺動脈性肺高血圧症以外が 20.9%であった。成人・小児別では，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%，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。また, 本剤の開始時 1 日投与量および平均 1 日投与量は, 全体では, 開始時 1 日投与量は 50 mg 以下が 60%以上を占めていたが，平均 1 日投与量では，50 mg 以下と 50 mg 超 60 mg 以下の割合が同程度であった。

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。主な副作用は，頭痛（109 例，3.30%），下痢（27 例，0.82%），低血圧（26 例，0.79%），動悸（24 例，0.73%），血圧低下および浮動性めまい（各 22 例，0.67%），潮紅（21 例，0.64%），肝機能異常（19 例，0.58%），悪心および貧血（各 14 例，0.42%），死亡（12 例, 0.36%）, 倦怠感（11 例, 0.33%）であった。器官別大分類別では, 神経系障害（4.18%）, 血管障害（1.88%）および胃腸障害（1.85%）の発現率が高かった。

成人・小児別の副作用発現率は，成人が 17.35%（391/2254 例），小児が 5.43%（57/1050 例）であった。主な副作用は，成人では，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%），小児では，肝機能異常（7 例，0.67%），頭痛および低血圧（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。主な重篤な副作用は，死亡（12 例，0.36%），低血圧（8 例，0.24%），心不全（6 例，0.18%），貧血，肝機能異常および血圧低下（各 5 例，0.15%）であった。成人・小児別の重篤な副作用発現率は，成人では 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（各 5 例，0.22%）であった。小児の重篤な副作用発現率は 2.19%（23/1050 例）で，主な重篤な副作用は，低血圧（5 例，0.48%），肝機能異常（3 例，0.29%）であった。重篤な副作用 133 件中，転帰が未回復であったのは 50 件（死亡 12 件，突然死 1 件を含む）であった。主なものは，心不全および肺高血圧症が各 3 件，血小板減少症，喀血および呼吸不全が各 2 件であった。回復したが後遺症ありは 5 件で，その内訳は脳出血が 2 件，心不全，気胸および肺胞出血が各 1 件であった。

本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。本剤と死亡との因果関係が否定できない 30 例のうち，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。

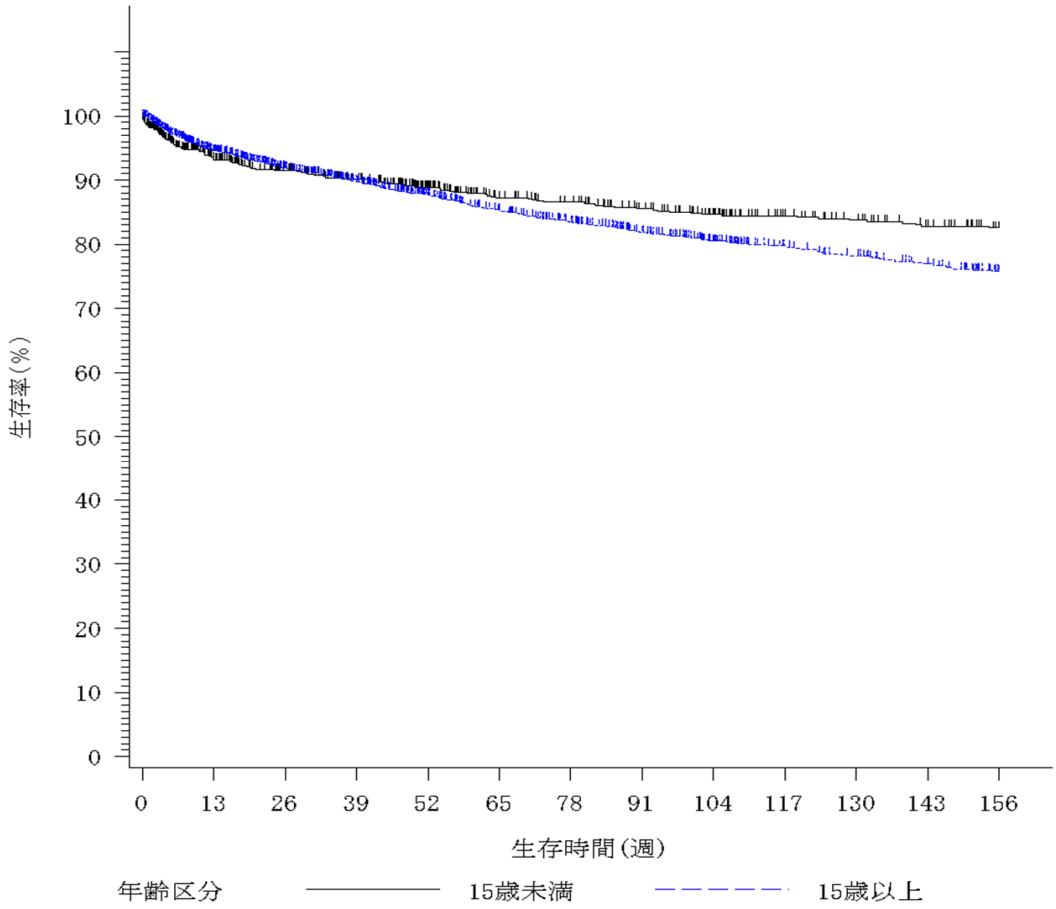
本調査において本剤の投与開始日を基点とした症例の予後を検討するために，本剤の投与開始日を基点とした生存率を Kaplan-Meier 法により推定した。推定生存率を成人・小児別で検討した結果，成人の推定生存率は，1 年後 87.6%，2 年後 80.4%および 3 年後 75.7%，小児の推定生存率は，1 年後 88.8%，2 年後 84.6%および 3 年後 82.6%であった（Table 54，Figure 2）。

Table 54.　成人・小児別の推定生存率（特定使用成績調査）

区分	評価時期	対象例数	Kaplan-Meier 推定	
			生存率	
			推定値	95%信頼区間
小児	52 週	1050	88.8	86.6 ～ 90.7
	104 週	1050	84.6	81.9 ～ 87.0
	156 週	1050	82.6	79.5 ～ 85.2
成人	52 週	2254	87.6	86.0 ～ 89.0
	104 週	2254	80.4	78.4 ～ 82.3
	156 週	2254	75.7	73.4 ～ 77.8

引用：特定使用成績調査最終報告書 Table 69

Figure 2.　成人・小児別の生存曲線（特定使用成績調査）



引用：特定使用成績調査最終報告書 Figure 6

6.2.2. 特定使用成績調査における小児の部分集団解析

本調査で収集された患者のデータのうち，年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上の部分集団を小児患者と定義し，本剤の 1 日投与量について 6.2.2.1 項に要約した。また，1 回でも本申請における予定用法・用量（体重 20 kg 超：20 mg TID，体重 20 kg 以下：10 mg TID）を服用した小児患者の部分集団の患者背景と安全性を 6.2.2.2 項に要約した。さらに，年齢 0 歳または体重 8 kg 未満の患者の部分集団における安全性および有効性について 6.2.2.3 項に要約した。

6.2.2.1. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上の小児患者での 1 日投与量

年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上の小児患者集団での本剤の 1 日投与量を全体および体重区分別（20 kg 以下，20 kg 超）に Table 55 に示した。調査開始時の 1 日投与量に比べ，調査期間を通じた平均 1 日投与量や期間中の最大投与量は増加していることから，低用量から開始して漸増する本邦の実臨床を反映していると考えられた。

Table 55. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上の小児患者集団での本剤の 1 日投与量（特定使用成績調査，全体および体重区分別）

1 日投与量（mg）	全体 N = 405	20 kg 以下 N = 294	20 kg 超 N = 111
開始時 1 日投与量			
平均値（SD）	16.0 (13.7)	11.7 (9.0)	27.5 (17.1)
中央値（最小，最大）	10 (1, 80)	10 (1, 64)	24 (2, 80)
平均 1 日投与量			
平均値（SD）	25.3 (18.2)	18.4 (11.9)	43.5 (19.5)
中央値（最小，最大）	19.7 (1.6, 119.4)	15.0 (1.6, 86.1)	40.0 (10.0, 119.4)
期間中最大投与量			
平均値（SD）	29.2 (20.4)	22.0 (15.1)	48.2 (20.5)
中央値（最小，最大）	24.0 (1.6, 120.0)	20.0 (1.6, 100.0)	50.0 (10.0, 120.0)

引用：特定使用成績調査追加解析 Table 1.1
N = 評価対象例数，SD = 標準偏差

6.2.2.2. 1 回でも予定用法・用量を服用した小児患者での安全性

年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上の小児患者集団を 1 回でも予定用法･用量を服用したか否かで層別し，その患者特性を Table 56 に示した。1 回でも予定用法・用量を服用した患者集団は，服用しなかった患者集団に比べ，IPAH の割合が高く，開始時の mPAP が高い傾向であった。また，1 回でも予定用法・用量を服用した患者集団では，開始時 1 日投与量は調査期間を通じた平均 1 日投与量よりも低かったが, 平均 1 日投与量の平均値は予定用法･用量とほぼ同じであった。

Table 56. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上で 1 回でも予定用法・用量を服用したか否かで層別した小児患者集団の患者特性（特定使用成績調査）

1 回でも予定用法・用量を服用		服用した			服用していない		
背景因子 例数（%）		全体 N = 128	20 kg 以下 N = 77	20 kg 超 N = 51	全体 N = 277	20 kg 以下 N = 217	20 kg 超 N = 60
性別	男	61 (47.7)	37 (48.1)	24 (47.1)	138 (49.8)	110 (50.7)	28 (46.7)
	女	67 (52.3)	40 (51.9)	27 (52.9)	139 (50.2)	107 (49.3)	32 (53.3)
体重（kg）	例数	128	77	51	277	217	60
	平均値（SD）	22.5 (12.6)	14.0 (3.3)	35.4 (10.2)	15.0 (7.7)	11.6 (2.8)	27.3 (7.4)
	中央値（最小，最大）	17.8 (8.2, 60.0)	13.7 (8.2, 20.0)	34.6 (20.5, 60.0)	12.1 (8.0, 48.2)	10.8 (8.0, 19.1)	24.1 (20.1, 48.2)
調査対象の疾患(内訳･重複)	特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）	42 (32.8)	15 (19.5)	27 (52.9)	33 (11.9)	11 (5.1)	22 (36.7)
	家族性肺動脈性肺高血圧症（FPAH）	2 (1.6)	0	2 (3.9)	3 (1.1)	0	3 (5.0)
	膠原病性血管疾患	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0	0	0
	先天性短絡性疾患	70 (54.7)	57 (74.0)	13 (25.5)	204 (73.6)	173 (79.7)	31 (51.7)
	門脈高血圧	5 (3.9)	2 (2.6)	3 (5.9)	0	0	0

Table 56. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上で 1 回でも予定用法・用量を服用したか否かで層別した小児患者集団の患者特性（特定使用成績調査）

1 回でも予定用法・用量を服用		服用した			服用していない		
背景因子 例数（%）		全体 N = 128	20 kg 以下 N = 77	20 kg 超 N = 60	全体 N = 277	20 kg 以下 N = 217	20 kg 超 N = 60
	エイズウイルス感染症	0	0	0	0	0	0
	薬剤/毒物	0	0	0	0	0	0
	その他（APAH）	2 (1.6)	0	2 (3.9)	5 (1.8)	5 (2.3)	0
	肺静脈閉塞性疾患（PVOD）	3 (2.3)	3 (3.9)	0	3 (1.1)	3 (1.4)	0
	肺毛細血管腫症（PCH）	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (1.7)
	新生児持続性肺高血圧症	2 (1.6)	2(2.6)	0	3 (1.1)	3 (1.4)	0
	その他（肺動脈性肺高血圧症以外）	3 (2.3)	1 (1.3)	2 (3.9)	26 (9.4)	22 (10.1)	4 (6.7)
	不明・未記載	0	0	0	0	0	0
重症度（機能分類）	I	19 (14.8)	16 (20.8)	3 (5.9)	63 (22.7)	52 (24.0)	11 (18.3)
	II	62 (48.4)	31 (40.3)	31 (60.8)	116 (41.9)	90 (41.5)	26 (43.3)
	III	40 (31.3)	24 (31.2)	16 (31.4)	67 (24.2)	50 (23.0)	17 (28.3)
	IV	2 (1.6)	1 (1.3)	1 (2.0)	18 (6.5)	15 (6.9)	3 (5.0)
	分類できず	5 (3.9)	5 (6.5)	0	13 (4.7)	10 (4.6)	3 (5.0)
開始時 1 日投与量（mg）	例数	128	77	51	277	217	60
	平均値（SD）	24.8 (18.2)	17.5 (13.5)	35.7 (19.1)	12.0 (8.4)	9.6 (5.3)	20.6 (11.4)
	中央値	18	13	30	10	9	20
	（最小，最大）	(3, 80)	(3, 64)	(5, 80)	(1, 44)	(1, 28)	(2, 44)
平均 1 日投与量（mg）	例数	128	77	51	277	217	60
	平均値（SD）	43.5 (19.3)	33.4 (12.8)	58.7 (17.4)	16.9 (9.5)	13.1 (5.1)	30.6 (9.2)
	中央値	40.2	30.0	57.1	14.9	13.1	30.0
	（最小，最大）	(12.8, 119.4)	(12.8, 86.1)	(34.0, 119.4)	(1.6, 49.2)	(1.6, 28.0)	(10.0, 49.2)
実投与日数（日）	例数	128	77	51	277	217	60
	平均値（SD）	802.8 (381.9)	747.5 (424.5)	886.3 (291.1)	632.0 (432.3)	590.2 (432.8)	783.4 (398.6)
	中央値	1010	901	1065	728	516	1033
	（最小，最大）	(21, 1903)	(25, 1903)	(21, 1242)	(1, 1857)	(1, 1857)	(1, 1156)
開始時の mPAP（mmHg）	例数	60	32	28	102	73	29
	平均値（SD）	64.6 (28.2)	53.1 (27.4)	77.8 (23.2)	49.7 (29.0)	43.6 (25.8)	64.8 (31.3)
	中央値	63.0	51.5	79.5	51.5	42.0	66.0
	（最小，最大）	(10.0, 120.0)	(10.0, 104.0)	(41.0, 120.0)	(9.0, 111.0)	(9.0, 94.0)	(9.0, 111.0)

引用：特定使用成績調査追加解析 Table 1.2.1.1, Table 1.2.1.2, Table 1.2.1.3, Table 1.2.2.1, Table 1.2.2.2, Table 1.2.2.3, Table 1.5
N = 評価対象例数，SD = 標準偏差，mPAP = 平均肺動脈圧，WHO = 世界保健機関

年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上で 1 回でも予定用法・用量（体重 20 kg 以下の小児患者では 1 日投与量が 30 mg，体重 20 kg 超の小児患者では 1 日投与量が 60 mg）を服用した小児患者集団で報告された副作用を Table 57 に示した。また，重篤性分類で死亡となった有害事象・副作用を Table 58 に示した。本調査の全体の結果（副作用発現率：13.56%，死亡となった有害事象の発現率：16.28%，死亡となった副作用の発現率：0.91%）と比較して，体重 20 kg 以下の小児患者で

の副作用発現率および死亡となった有害事象・副作用の発現率は低かった。体重 20 kg 超の小児患者では副作用の発現率は成人（15 歳以上）とほぼ同様であり，死亡となった有害事象・副作用の発現率は低かった。本患者集団に特異的な副作用や有害事象はなかった。

Table 57. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上で 1 回でも予定用法・用量を服用した小児患者における重篤度別の器官別大分類および事象別副作用（特定使用成績調査）

基本語，MedDRA/J version 18.0	全体（N = 128）				20 kg 以下（N = 77）				20 kg 超（N = 51）			
例数（%）	重篤	非重篤	不明	計	重篤	非重篤	不明	計	重篤	非重篤	不明	計
調査症例数	**128**	**128**	**128**	**128**	**77**	**77**	**77**	**77**	**51**	**51**	**51**	**51**
発現症例数（%）	**3 (2.34)**	**8 (6.25)**	**0**	**11 (8.59)**	**0**	**2 (2.60)**	**0**	**2 (2.60)**	**3 (5.88)**	**6 (11.76)**	**0**	**9 (17.65)**
血液およびリンパ系障害	1 (0.78)	1 (0.78)	0	2 (1.56)	0	0	0	0	1 (1.96)	1 (1.96)	0	2 (3.92)
貧血	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	0	0	0	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
血小板減少症	1 (0.78)	0	0	1 (0.78)	0	0	0	0	1 (1.96)	0	0	1 (1.96)
神経系障害	0	3 (2.34)	0	3 (2.34)	0	0	0	0	0	3 (5.88)	0	3 (5.88)
頭痛	0	3 (2.34)	0	3 (2.34)	0	0	0	0	0	3 (5.88)	0	3 (5.88)
眼障害	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	0	0	0	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
羞明	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	0	0	0	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
心臓障害	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	0	0	0	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
動悸	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	0	0	0	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	1 (1.30)	0	1 (1.30)	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	1 (1.30)	0	1 (1.30)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.78)	2 (1.56)	0	3 (2.34)	0	0	0	0	1 (1.96)	2 (3.92)	0	3 (5.88)
肝機能異常	1 (0.78)	2 (1.56)	0	3 (2.34)	0	0	0	0	1 (1.96)	2 (3.92)	0	3 (5.88)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	0	0	0	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
そう痒症	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	0	0	0	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
発疹	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	0	0	0	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
生殖系および乳房障害	0	2 (1.56)	0	2 (1.56)	0	1 (1.30)	0	1 (1.30)	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
陰茎痛	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	0	0	0	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
自発陰茎勃起	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	1 (1.30)	0	1 (1.30)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.78)	1 (0.78)	0	2 (1.56)	0	0	0	0	1 (1.96)	1 (1.96)	0	2 (3.92)
熱感	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	0	0	0	0	1 (1.96)	0	1 (1.96)
倦怠感	1 (0.78)	0	0	1 (0.78)	0	0	0	0	1 (1.96)	0	0	1 (1.96)
臨床検査	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	1 (1.30)	0	1 (1.30)	0	0	0	0
頸動脈脈拍増加	0	1 (0.78)	0	1 (0.78)	0	1 (1.30)	0	1 (1.30)	0	0	0	0

引用：特定使用成績調査追加解析 Table 1.3.1, Table 1.3.2, Table 1.3.3
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities， N = 評価対象例数

Table 58. 年齢 1～15 歳未満かつ体重 8 kg 以上で 1 回でも予定用法・用量を服用した小児患者における重篤性分類で死亡となった有害事象・副作用（特定使用成績調査）

基本語，MedDRA/J version 18.0	全体（N = 128）		20 kg 以下（N = 77）		20 kg 超（N = 51）	
例数（%）	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
調査症例数	**128**	**128**	**77**	**77**	**51**	**51**
発現症例数（%）	**0**	**8 (6.25)**	**0**	**5 (6.49)**	**0**	**3 (5.88)**
感染症および寄生虫症	0	2 (1.56)	0	1 (1.30)	0	1 (1.96)
肺炎	0	2 (1.56)	0	1 (1.30)	0	1 (1.96)
神経系障害	0	2 (1.56)	0	2 (2.60)	0	0
脳出血	0	2 (1.56)	0	2 (2.60)	0	0
心臓障害	0	4 (3.13)	0	2 (2.60)	0	2 (3.92)
心停止	0	1 (0.78)	0	0	0	1 (1.96)
心不全	0	3 (2.34)	0	2 (2.60)	0	1 (1.96)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	3 (2.34)	0	2 (2.60)	0	1 (1.96)
間質性肺疾患	0	1 (0.78)	0	0	0	1 (1.96)
肺高血圧症	0	2 (1.56)	0	2 (2.60)	0	0
呼吸不全	0	1 (0.78)	0	1 (1.30)	0	0
腎および尿路障害	0	2 (1.56)	0	0	0	2 (3.92)
腎不全	0	1 (0.78)	0	0	0	1 (1.96)
急性腎不全	0	1 (0.78)	0	0	0	1 (1.96)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.78)	0	1 (1.30)	0	0
疾患進行	0	1 (0.78)	0	1 (1.30)	0	0

引用：特定使用成績調査追加解析 Table 1.4.1, Table 1.4.2, Table 1.4.3
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

6.2.2.3. 年齢 0 歳または体重 8 kg 未満の患者での安全性および有効性

本調査で収集された年齢 0 歳または体重 8 kg 未満の小児患者の患者特性を Table 59 に示した。本調査の全体に比較して，先天性短絡性疾患，新生児持続性肺高血圧の割合が高かった。対象患者が低体重であることから，本剤の 1 日投与量（開始時および平均）は本調査の全体（開始時：34.3 mg，平均：40.72 mg）に比べると低かった。

Table 59. 年齢 0 歳または体重 8 kg 未満の小児患者の患者特性（特定使用成績調査）

背景因子		例数（%） N = 628
性別	男	330 (52.5)
	女	298 (47.5)
体重（kg）	例数	614
	平均値（SD）	4.8 (1.7)
	中央値（最小，最大）	4.6 (0.6, 9.0)
調査対象の疾患（内訳・重複）	特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）	31 (4.9)
	家族性肺動脈性肺高血圧症（FPAH）	0
	膠原病性血管疾患	1 (0.2)
	先天性短絡性疾患	478 (76.1)
	門脈高血圧	0
	エイズウイルス感染症	0
	薬剤/毒物	0
	その他（APAH）	10 (1.6)
	肺静脈閉塞性疾患（PVOD）	14 (2.2)
	肺毛細血管腫症（PCH）	0
	新生児持続性肺高血圧症	60 (9.6)
	その他（肺動脈性肺高血圧症以外）	55 (8.6)
	不明・未記載	0
重症度（WHO 肺高血圧症機能分類）	I	134 (21.3)
	II	144 (22.9)
	III	147 (23.4)
	IV	156 (24.8)
	分類できず	47 (7.5)
開始時 1 日投与量（mg）	例数	628
	平均値（SD）	4.8 (4.5)
	中央値（最小，最大）	4 (0, 48)
平均 1 日投与量（mg）	例数	628
	平均値（SD）	8.6 (7.1)
	中央値（最小，最大）	6.9 (0.1, 78.0)

引用：特定使用成績調査追加解析 Table 2.1
N = 評価対象例数，SD = 標準偏差，WHO = 世界保健機関

上述の患者集団で報告された副作用を Table 60 に示した。また，重篤性分類で死亡となった有害事象・副作用を Table 61 に示した。本調査の全体の結果（副作用発現率：13.56%，死亡となった有害事象の発現率：16.28%，死亡となった副作用の発現率：0.91%）と比較して，副作用の発現率および死亡となった副作用の発現率は低く，死亡となった有害事象の発現率はほぼ同様であった。本患者集団に特異的な副作用や有害事象はなかった。

Table 60. 年齢0歳または体重8 kg未満の小児患者における重篤度別の器官別大分類および事象別副作用（特定使用成績調査）

基本語，MedDRA/J version 18.0 例数（%）	重篤	非重篤	不明	計
調査症例数	**628**	**628**	**628**	**628**
発現症例数（%）	**14 (2.23)**	**14 (2.23)**	**0**	**28 (4.46)**
感染症および寄生虫症	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
RS ウイルス細気管支炎	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
精神障害	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
落ち着きのなさ	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
神経系障害	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
脳出血	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
心臓障害	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
心不全	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
血管障害	5 (0.80)	3 (0.48)	0	8 (1.27)
潮紅	0	2 (0.32)	0	2 (0.32)
低血圧	5 (0.80)	1 (0.16)	0	6 (0.96)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (0.64)	1 (0.16)	0	5 (0.80)
鼻出血	0	1 (0.16)	0	1 (0.16)
低酸素症	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
間質性肺疾患	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
肺出血	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
肺水腫	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
胃腸障害	0	3 (0.48)	0	3 (0.48)
下痢	0	1 (0.16)	0	1 (0.16)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.32)	0	2 (0.32)
肝胆道系障害	0	1 (0.16)	0	1 (0.16)
肝機能異常	0	1 (0.16)	0	1 (0.16)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.16)	0	1 (0.16)
湿疹	0	1 (0.16)	0	1 (0.16)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.32)	0	0	2 (0.32)
死亡	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
食物との相互作用	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
臨床検査	1 (0.16)	5 (0.80)	0	6 (0.96)
血中クレアチニン増加	1 (0.16)	0	0	1 (0.16)
血圧低下	0	3 (0.48)	0	3 (0.48)
血小板数減少	0	1 (0.16)	0	1 (0.16)
PO2 異常	0	1 (0.16)	0	1 (0.16)
外科および内科処置	0	1 (0.16)	0	1 (0.16)
体循環肺動脈シャント	0	1 (0.16)	0	1 (0.16)

引用：特定使用成績調査追加解析 Table 2.2
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

Table 61. 年齢0歳または体重8 kg未満の小児患者における重篤性分類で死亡となった有害事象・副作用（特定使用成績調査）

基本語，MedDRA/J version 18.0 例数（%）	副作用	有害事象
調査症例数	**628**	**628**
発現症例数（%）	**2 (0.32)**	**113 (17.99)**
感染症および寄生虫症	0	22 (3.50)
気管支炎	0	1 (0.16)
気管支肺炎	0	1 (0.16)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.16)
感染	0	1 (0.16)
髄膜炎	0	1 (0.16)
腹膜炎	0	1 (0.16)

Table 61. 年齢0歳または体重8 kg未満の小児患者における重篤性分類で死亡となった有害事象・副作用（特定使用成績調査）

基本語，MedDRA/J version 18.0 例数（%）	副作用	有害事象
調査症例数	**628**	**628**
肺炎	0	6 (0.96)
インフルエンザ性肺炎	0	1 (0.16)
敗血症	0	4 (0.64)
敗血症性ショック	0	3 (0.48)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.16)
細菌性肺炎	0	1 (0.16)
気道感染	0	1 (0.16)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.16)
播種性血管内凝固	0	1 (0.16)
神経系障害	0	2 (0.32)
無酸素性発作	0	1 (0.16)
てんかん重積状態	0	1 (0.16)
心臓障害	0	34 (5.41)
不整脈	0	1 (0.16)
心停止	0	6 (0.96)
心不全	0	17 (2.71)
慢性心不全	0	1 (0.16)
心肺停止	0	2 (0.32)
肺性心	0	1 (0.16)
低心拍出量症候群	0	2 (0.32)
右室不全	0	2 (0.32)
心室性頻脈	0	1 (0.16)
心臓弁膜疾患	0	1 (0.16)
心血管不全	0	1 (0.16)
血管障害	0	5 (0.80)
循環虚脱	0	2 (0.32)
ショック	0	3 (0.48)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.16)	48 (7.64)
気管支肺異形成症	0	2 (0.32)
肺気腫	0	1 (0.16)
低酸素症	1 (0.16)	2 (0.32)
肺障害	0	3 (0.48)
気胸	0	2 (0.32)
肺うっ血	0	1 (0.16)
肺出血	0	3 (0.48)
肺血鉄症	0	1 (0.16)
肺高血圧症	0	17 (2.71)
肺静脈閉塞性疾患	0	1 (0.16)
呼吸不全	0	10 (1.59)
肺静脈狭窄	0	3 (0.48)
肺動脈性肺高血圧症	0	3 (0.48)
肺静脈閉塞	0	1 (0.16)
肺高血圧クリーゼ	0	2 (0.32)
胃腸障害	0	1 (0.16)
消化管運動低下	0	1 (0.16)
肝胆道系障害	0	3 (0.48)
肝不全	0	1 (0.16)
肝炎	0	1 (0.16)
門脈圧亢進症	0	1 (0.16)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	10 (1.59)
先天性横隔膜ヘルニア	0	1 (0.16)
先天性僧帽弁狭窄	0	1 (0.16)
ミトコンドリアミオパチー	0	1 (0.16)
胎児循環遺残	0	4 (0.64)
肺低形成	0	1 (0.16)
肺静脈還流異常	0	2 (0.32)

Table 61. 年齢0歳または体重8 kg未満の小児患者における重篤性分類で死亡となった有害事象・副作用（特定使用成績調査）

基本語，MedDRA/J version 18.0 例数（%）	副作用	有害事象
調査症例数	**628**	**628**
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.16)	11 (1.75)
死亡	1 (0.16)	1 (0.16)
多臓器不全	0	6 (0.96)
突然死	0	1 (0.16)
乳児突然死症候群	0	1 (0.16)
疾患進行	0	2 (0.32)
臨床検査	0	1 (0.16)
心拍出量低下	0	1 (0.16)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.16)
シャント機能不全	0	1 (0.16)

引用：特定使用成績調査追加解析 Table 2.3
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

さらに，上述の患者集団における臨床効果（調査担当医師による総合的な評価）の有効率をTable 62 に示した。本調査の全体（最終観察時，12 週，52 週，104 週および 156 週時点で，それぞれ，65.2%，73.4%，77.7%，79.8%および 83.7%）と比較して，有効率は同程度あるいは高い傾向にあった。

Table 62. 年齢 0 歳または体重 8 kg 未満の小児患者における臨床効果の有効率（特定使用成績調査）

評価時期	対象例数	臨床効果			有効率（%）	有効率の95%信頼区間
		有効	無効	判定不能		
最終観察時	628	466	50	112	74.2	70.6 ~ 77.6
12 週	513	386	30	97	75.2	71.3 ~ 78.9
52 週	331	269	14	48	81.3	76.6 ~ 85.3
104 週	191	157	6	28	82.2	76.0 ~ 87.3
156 週	104	92	2	10	88.5	80.7 ~ 93.9

引用：特定使用成績調査追加解析 Table 2.4

7. 参考文献

1 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-54.

2 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.

3 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.

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

なし

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-54.

2. Kieser M, Friede T. Simple procedures for blinded sample size adjustment that do not affect the type I error rate. Stat Med 2003;22:3571-81.

3. LaFarge CG, Miettinen OS. The estimation of oxygen consumption. Cardiovasc Res 1970; 4:23-30.

4. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:809-18.

5. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015;373:2522-33.

6. 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）.

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

8. 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.

9. Bernstein D. 433.1 Primary Pulmonary Hypertension. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, et al. editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:2239-41.

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-54.

2. 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.

3. 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.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 5
1. A1481313 試験（5.3.1.1.1，評価資料） 6
2. A1481293 試験（5.3.1.2.1，評価資料） 13
3. A1481275 試験（5.3.1.2.2，評価資料） 22
4. KYE-1501-P1 試験（5.3.1.2.3，評価資料） 31
5. KYE-1501-P2 試験（5.3.1.2.4，評価資料） 39
6. A1481131 試験（5.3.5.1.1，評価資料） 50
7. A1481156 試験（5.3.5.2.1，評価資料） 67
8. A1481298 試験（5.3.5.2.2，評価資料） 94
9. A1481134 試験（5.3.5.4.1，参考資料） 121
10. A1481157 試験（5.3.5.4.2，参考資料） 134
11. 有害事象発現率（評価資料） 145
12. 死亡および重篤な有害事象発現症例の叙述 171

LIST OF TABLES

Table 1-1. 投与順序 6
Table 1-2. ロット番号および処方番号（A1481313 試験） 7
Table 1-3. 被験者の内訳 9
Table 1-4. シルデナフィルの PK パラメータの要約 10
Table 1-5. 投与間の比較の統計解析の要約 10
Table 1-6. UK-103,320 の PK パラメータ値の要約 10
Table 1-7. 発現した有害事象の要約（A1481313 試験） 11
Table 2-1. ロット番号，剤形および処方番号（A1481293 試験） 14
Table 2-2. PK パラメータの定義 15
Table 2-3. 被験者の内訳（A1481293 試験） 17
Table 2-4. 人口統計学的特性（A1481293 試験） 18
Table 2-5. 各投与製剤の統計的比較の要約 19
Table 2-6. 発現した有害事象の要約（A1481293 試験） 20
Table 3-1. 被験者背景：A1481275 試験 25
Table 3-2. シルデナフィルの薬物動態パラメータ：A1481275 試験 26

Table 3-3. シルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約：A1481275 試験 26
Table 3-4. 治験薬との因果関係を問わない（因果関係を否定できない）有害事象の要約：A1481275 試験 28
Table 3-5. 治験薬との因果関係を問わない（因果関係を否定できない）有害事象の発現状況：A1481275 試験 29
Table 4-1. 投与順序（KYE-1501-P1 試験） 31
Table 4-2. 治験薬（KYE-1501-P1 試験） 33
Table 4-3. レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=40） 36
Table 4-4. レバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果 37
Table 5-1. 投与順序（KYE-1501-P2 試験） 39
Table 5-2. 治験薬（KYE-1501-P2 試験） 41
Table 5-3. レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=41）（本試験） 45
Table 5-4. レバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果（本試験） 46
Table 5-5. レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=93）（本試験・例数追加試験併合） 48
Table 5-6. レバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果（本試験・例数追加試験併合） 49
Table 6-1. 各用量群のシルデナフィル投与量（A1481131 試験） 51
Table 6-2. 治験薬のロット番号および処方番号（A1481131 試験） 52
Table 6-3. 解析対象集団（A1481131 試験） 56
Table 6-4. 被験者の内訳（A1481131 試験） 58
Table 6-5. 人口統計学的特性（A1481131 試験） 59
Table 6-6. 最大酸素摂取量（peak VO_2）のベースラインから 16 週時までの変化率（LOCF）－ITT 集団（A1481131 試験） 60
Table 6-7. 平均肺動脈圧（mPAP）のベースラインから 16 週時までの変化量（LOCF）－ITT 集団（A1481131 試験） 61
Table 6-8. 肺血管抵抗係数（PVRI）のベースラインから 16 週時までの変化量（LOCF）－ITT 集団（A1481131 試験） 61

Table 6-9. 有害事象の要約（A1481131 試験）..... 63
Table 6-10. いずれかの用量群で 3%以上に発現した有害事象（A1481131 試験）..... 64
Table 6-11. 中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験）..... 65
Table 6-12. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験）..... 65
Table 7-1. 治験薬のロット番号および処方番号（A1481156 試験）..... 69
Table 7-2. 投与期間の要約（A1481156 試験）..... 70
Table 7-3. 評価項目ごとの解析対象の被験者..... 72
Table 7-4. 被験者の内訳（A1481131 試験および A1481156 試験）..... 74
Table 7-5. 被験者の治験参加状況（A1481131 試験および A1481156 試験）..... 75
Table 7-6. 人口統計学的特性（A1481131 試験および A1481156 試験）..... 77
Table 7-7. 1 年目における peak VO_2 のベースラインからの変化率，ITT 集団（A1481156 試験）..... 78
Table 7-8. A1481131 試験のベースラインから 1 年時点の peak VO_2 の変化率，ITT 集団（A1481131 試験および A1481156 試験の用量群別）..... 79
Table 7-9. WHO 機能分類のシルデナフィル投与開始からの変化の要約，ITT 集団（A1481156 試験）..... 80
Table 7-10. 1 年目における被験者（または親）による疾患重症度の全般評価の要約，ITT 集団（A1481156 試験）..... 82
Table 7-11. 1 年目における医師による疾患重症度の全般評価の要約，ITT 集団（A1481156 試験）..... 83
Table 7-12. シルデナフィル投与開始からの体重群*ごとおよび全体における生存率..... 83
Table 7-13. 有害事象の要約（A1481131 試験および A1481156 試験）..... 85
Table 7-14. 重篤な有害事象発現率（A1481131 試験および A1481156 試験）..... 87
Table 7-15. 中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）..... 90
Table 7-16. 国際共同第 3 相試験に組み入れられた日本人小児 PAH 患者の有効性評価（A1481131 試験および A1481156 試験，ITT 集団，LOCF）..... 93
Table 8-1. 治験薬のロット番号（A1481298 試験）..... 99
Table 8-2. 被験者の内訳（A1481298 試験）..... 103
Table 8-3. 試験中止例（A1481298 試験）..... 104
Table 8-4. 人口統計学的特性：第 I 期（A1481298 試験）..... 104
Table 8-5. 人口統計学的特性：第 II 期（A1481298 試験）..... 105
Table 8-6. シルデナフィルの 16 週経口投与後の体重別の定常状態時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの要約（A1481298 試験）..... 106
Table 8-7. 有効性評価項目の要約：第 I 期（A1481298 試験）..... 107

Table 8-8. 有効性評価項目の要約：第 II 期（A1481298 試験）..... 108
Table 8-9. その他の有効性評価項目の要約統計量（A1481298 試験）..... 110
Table 8-10. 探索的評価項目の要約統計量（A1481298 試験）..... 112
Table 8-11. 各評価来院時と比較したベースラインの心膜液貯留の評価：第 I 期（A1481298 試験）..... 114
Table 8-12. 有害事象の要約（A1481298 試験：第 I 期）..... 115
Table 8-13. 第 I 期で発現した有害事象（A1481298 試験）..... 116
Table 8-14. 有害事象の要約［A1481298 試験全投与期間（第 I 期および第 II 期）］..... 118
Table 8-15. 全投与期間に発現した有害事象（A1481298 試験：第 I 期および第 II 期）..... 118
Table 9-1. 治験薬（A1481134 試験）..... 123
Table 9-2. 被験者の内訳..... 124
Table 9-3. 被験者背景..... 125
Table 9-4. 治験薬静注開始後 24 時間以内に追加の治療を受けた被験者..... 126
Table 9-5. 初回抜管までの期間..... 126
Table 9-6. 追跡調査の 28 日目までの追加治療期間..... 126
Table 9-7. 集中治療室からの初回退室までの期間..... 127
Table 9-8. 安全性の結果の要約..... 127
Table 9-9. 有害事象発現状況..... 129
Table 9-10. 重篤な有害事象の詳細..... 131
Table 10-1. ロット番号および処方番号..... 137
Table 10-2. 血漿中濃度と負荷用量..... 137
Table 10-3. 被験者の内訳..... 139
Table 10-4. 被験者背景..... 139
Table 10-5. 新生児におけるシルデナフィルおよび UK-103,320 の血漿中濃度から構築したベールモデル，フルモデルおよび最終モデルからの PK パラメータ推定値の要約..... 140
Table 10-6. 安全性の結果の要約..... 142
Table 10-7. 有害事象の発現状況..... 143
Table 10-8. 重篤な有害事象の詳細..... 143
Table 11-1. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験）..... 145
Table 11-2. 因果関係を否定できない有害事象発現率（%）（A1481131 試験）..... 149
Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）..... 151

Table 11-4. 因果関係を否定できない有害事象発現率 (%)（A1481131 試験および A1481156 試験） 166

LIST OF FIGURES

Figure 4-1. レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移 (算術平均値±標準偏差, n = 40） 35

Figure 5-1. レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移 (算術平均値±標準偏差, n=41）（本試験） 44

Figure 5-2. レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移 (算術平均値±標準偏差, n=93）（本試験・例数追加試験併合） 47

Figure 8-1. 試験デザイン – 第 I 期 95

Figure 8-2. 試験デザイン – 第 II 期 96

1. A1481313 試験（5.3.1.1.1，評価資料）

治験の標題：健康被験者を対象としたシルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤を絶食下投与および食後投与したときの薬物動態（PK）および安全性を評価する非盲検，無作為化，単回投与，2 元配置クロスオーバー試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（シンガポール）

公表文献：なし

治験期間：2012 年 8 月 6 日～2012 年 8 月 21 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的：シルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤を 10 mg/mL に調整した懸濁液 2 mL（20 mg の用量に相当）を投与したときのシルデナフィルの PK に対する食事の影響を評価する。

副次目的：シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤を 10 mg/mL に調整した懸濁液 2 mL（20 mg の用量に相当）を投与したときの安全性および忍容性を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

本試験は健康成人男性または女性を対象とした非盲検, 無作為化, 2 投与, 2 期, クロスオーバー, 単回投与試験であった。本試験に被験者 12 例を組み入れた。脱落例が出た場合は，治験依頼者または治験責任医師の判断により新たな被験者を補充するものとした。

ラテン方格法を用いて投与順序を無作為化した。Table 1-1 に示す 2 つの投与順序のいずれかに適格例を割り付けた。

Table 1-1.　投与順序

投与順序	被験者数	第 1 期	第 2 期
1	6	投与 A	投与 B
2	6	投与 B	投与 A

投与 A：シルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤を 10 mg/mL に調整した懸濁液 2 mL（20 mg の用量に相当）を絶食下投与（対照）
投与 B：シルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤を 10 mg/mL に調整した懸濁液 2 mL（20 mg の用量に相当）を食後投与（試験）

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

21～55 歳の健康な男性および（または）女性で，体格指数（BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重が 45 kg（99 lbs）を上回る者を試験に組み入れた。ベースライン時に起立性低血圧を呈する者または硝酸薬もしくは一酸化窒素供与薬による治療歴がある者については，試験から除外するものとした。

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号および処方番号を Table 1-2 に示した。

Table 1-2. ロット番号および処方番号（A1481313 試験）

治験薬	含量	剤形	ロット番号	処方番号
シルデナフィルクエン酸塩	1.12 g（シルデナフィルとして）	ドライシロップ剤	12-002404	D0904920

1.1.4.2. 用法および用量

シルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤を 10 mg/mL に調整した懸濁液 2 mL（20 mg の用量に相当）として投与した。

投与 A では前日より 10 時間以上の絶食をした状態で治験薬を投与（絶食下投与）し，投与 B では高脂肪食の朝食を開始してから 30 分後に治験薬を投与（食後投与）とした。正確には，投与 B では 25 分間食事をとり，食事を終えてから 5 分以内に治験薬を投与した。投与後 4 時間まで飲食を禁止し絶食とした。

1.1.4.3. 投与期間

単回投与

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

両試験期の各時点で PK 解析用の血漿試料を 1.5 mL 以上採取できるように，リチウムまたはヘパリンナトリウムを含む採血管に 4 mL を採血し，適切なラベルを貼付した。各試験期の 0 時間（投与前）ならびに投与後 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12 および 14 時間に採血した。標準業務手順書に準拠し，バリデートされた分析法によって試料中のシルデナフィル濃度を分析した。

1.1.5.2. 有効性の評価項目

本試験では，有効性の評価は実施しなかった。

1.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性評価には臨床モニタリング，身体学的検査，バイタルサイン（血圧および心拍数），心電図，有害事象および安全性に関する臨床検査を行った。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定根拠

AUC_{inf}および C_{max} の投与間の差の 90%信頼区間（CI）が，自然対数尺度で±0.1330 および±0.2248 の範囲に 80%の確率で含まれるようにするために，12 例（各投与順序でそれぞれ 6 例）の症例数

が設定された。これらの計算は，過去の 13 試験（JP-96-501, JP-97-503, 148-220, 148-226, A1481194, A1481213, A1481265, A1481266, A1481273, A1481275, A1481289, A1481290 および A1481293）の被験者内標準偏差の平均に基づき，自然対数変換した AUC_{inf} および C_{max} に対する被験者内標準偏差をそれぞれ 0.155 および 0.262 と仮定して算出した。脱落症例については，治験依頼者および治験担当医師の判断により被験者を補完した。

1.1.6.2. 解析対象集団

薬物濃度解析対象集団：無作為化され治験薬投与を受けた被験者のうち，いずれかの投与期で少なくとも 1 つの血中濃度の測定値を有する被験者

PK パラメータ解析対象集団：無作為化され治験薬投与を受けた被験者のうち，いずれかの投与期で少なくとも 1 つの主要な PK パラメータを有する被験者

安全性解析対象集団：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者

1.1.6.3. 統計解析

1.1.6.3.1. 薬物動態

投与順序，投与期および投与を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，自然対数変換したシルデナフィルの C_{max}，AUC_{inf} および AUC_{last} の解析を行った。このモデルを用いて，調整済み平均値の差（試験－対照）の推定値およびその 90%CI を算出した。算出した調整済み平均値の差およびその 90%CI を逆対数変換し，調整済み幾何平均比（試験／対照）の推定値およびその 90%CI を算出した。投与 A（絶食下投与）を対照とし，投与 B（食後投与）を試験とした。

シルデナフィルおよびその主要代謝物である UK-103,320 について，PK パラメータの C_{max}, AUC_{inf}, AUC_{last}，T_{max} および $t_{½}$ を分析物および投与別に記述的に要約した。

1.1.6.3.2. 安全性

少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた全被験者を安全性解析対象集団とした。食後および絶食下によるシルデナフィルの投与について，安全性および忍容性に関連する潜在的リスクを評価するため，投与ごとに要約表を作成した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 1-3 に要約した。12 例が無作為化され治験薬投与を受け，試験を完了した。12 例全例について PK および安全性を評価した。第 2 期で食後投与および絶食下投与を受けた各 6 例について，臨床検査値を評価した。

Table 1-3. 被験者の内訳

被験者数		シルデナフィルクエン酸塩 20 mg 絶食下投与	シルデナフィルクエン酸塩 20 mg 食後投与
割り付け例数	12		
治験薬の投与		12	12
試験完了		12	12
試験中止		0	0
PK の評価			
パラメータ		12	12
濃度		12	12
安全性の評価			
有害事象		12	12
臨床検査値		6	6

PK = 薬物動態

組み入れ基準では男女両方の組み入れが許可されていたが，12 例はいずれも男性であった。被験者はいずれもアジア人，年齢は 23～54 歳であり，平均年齢［標準偏差（SD）］は 34.3（9.2）歳であった。体重，BMI および身長の平均値（SD）は，それぞれ 72.2（8.4）kg，24.6（2.3）kg/m^2 および 171.4（5.8）cm であった。

1.2.2. 薬物動態の結果

シルデナフィルの PK パラメータを Table 1-4 に要約し，統計解析結果の比較を Table 1-5 に要約した。

食後投与のシルデナフィルの吸収速度は，絶食下投与よりも遅く，絶食下投与および食後投与の T_{max}（中央値）は，それぞれ投与後 0.500 時間および 3.00 時間であった。C_{max} 到達後に血漿中シルデナフィル濃度 - 時間推移（中央値）は同様な推移を示し，$t_{½}$は同様な値（約 3 時間）であった。

食後投与と絶食下投与で比較した結果，シルデナフィルの AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比は 111.28%（90% CI：105.59%, 117.28%）であった（Table 1-5）。また，C_{max} の調整済み幾何平均値の比は 46.67%（90% CI：41.08%, 53.03%）であった（Table 1-5）。

シルデナフィルの代謝物である UK-103,320 の T_{max}（中央値）は，絶食下投与よりも食後投与の方が遅く，それぞれ投与後 0.750 時間および 3.00 時間であった。UK-103,320 が C_{max} に到達した後，食後投与および絶食下投与の血漿中 UK-130,320 濃度 - 時間推移は減少し，$t_{½}$は同様な値であった。絶食下投与における UK-103,320 の C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値はそれぞれ 45.69 ng/mL および 149.3 ng·h/mL であり，食後投与の C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値はそれぞれ 17.71 ng/mL および 117.0 ng·h/mL であった。食後投与の UK-103,320 の曝露量は，絶食下投与よりも低値を示した（Table 1-6）。

Table 1-4. シルデナフィルの PK パラメータの要約

PK パラメータ（単位）	投与別のパラメータの要約統計量 [a]	
	シルデナフィルクエン酸塩 20 mg 絶食下投与	シルデナフィルクエン酸塩 20 mg 食後投与
N	12	12
AUC_{inf} (ng·h/mL)	250.4 (19)	278.7 (16)
AUC_{last} (ng·h/mL)	244.1 (19)	267.4 (18)
C_{max} (ng/mL)	99.38 (32)	46.38 (29)
T_{max} (h)	0.500 (0.500 – 1.00)	3.00 (0.500 – 4.00)
$t_{½}$ (h)	2.842 (0.513)	2.674 (0.527)

N = 被験者数，PK = 薬物動態，SD = 標準偏差

a. T_{max} については中央値（範囲），$t_{½}$については算術平均値（SD）を示し，他のパラメータについてはすべて幾何平均値［変動係数（%CV）］を示す。

Table 1-5. 投与間の比較の統計解析の要約

PK パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験／対照，%）	比の 90%信頼区間（%）
	試験	対照		
AUC_{inf} (ng·h/mL)	278.7	250.4	111.28	(105.59, 117.28)
AUC_{last} (ng·h/mL)	267.4	244.1	109.52	(103.64, 115.73)
C_{max} (ng/mL)	46.38	99.38	46.67	(41.08, 53.03)

試験投与 = シルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤を 10 mg/mL に調整した懸濁液 2 mL（20 mg の用量に相当）を食後投与
対照投与 = シルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤を 10 mg/mL に調整した懸濁液 2 mL（20 mg の用量に相当）を絶食下投与
PK = 薬物動態

Table 1-6. UK-103,320 の PK パラメータ値の要約

PK パラメータ（単位）	投与別のパラメータの要約統計量 [a]	
	シルデナフィルクエン酸塩 20 mg 絶食下投与	シルデナフィルクエン酸塩 20 mg 食後投与
N, n	12, 12	12, 11
AUC_{inf} (ng·h/mL)	149.3 (26)	117.0 (31)
AUC_{last} (ng·h/mL)	140.2 (28)	111.3 (30)
C_{max} (ng/mL)	45.69 (27)	17.71 (39)
T_{max} (h)	0.750 (0.50 - 1.00)	3.00 (1.00 - 6.00)
$t_{½}$ (h)	3.183 (1.025)	2.892 (0.382)

N = 被験者数，PK = 薬物動態
n = $t_{½}$および AUC_{inf}が算出可能であった被験者数
a. T_{max} については中央値（範囲），$t_{½}$については算術平均値（SD）を示し，他のパラメータについてはすべて幾何平均値（%CV）を示す。

1.2.3. 有効性の結果

本試験では，有効性の評価は実施しなかった。

1.2.4. 安全性の結果

1.2.4.1. 有害事象

Table 1-7 に有害事象を要約した。治験薬の投与を受けた 12 例中 1 例に絶食下投与で 2 件の有害事象が認められ，4 例に食後投与で 6 件の有害事象が認められた。食後投与と絶食下投与の間では，有害事象の発現頻度に顕著な差は認められなかった。絶食下投与または食後投与で複数例に発現した有害事象はなかった。挫傷以外の有害事象は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。いずれの有害事象も軽度であり，後に回復した。試験中に死亡例，重篤な有害事象，有害事象による恒久的もしくは一時的な投与中止または用量減量は報告されなかった。

Table 1-7.　発現した有害事象の要約（A1481313 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 15.0	シルデナフィルクエン酸塩 20 mg			
	因果関係を問わない（N = 12）		治験薬との因果関係を否定できない（N = 12）	
	絶食下投与	食後投与	絶食下投与	食後投与
有害事象の件数	2	6	2	5
有害事象を発現した被験者数	1	4	1	3
胃腸障害				
悪心	0	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態				
早期満腹	0	1	0	1
傷害，中毒および処置合併症				
挫傷	0	1	0	0
神経系障害				
浮動性めまい	1	1	1	1
頭痛	1	1	1	1
血管障害				
ほてり	0	1	0	1

同一被験者に同一の基本語カテゴリーの事象が複数回発現した場合，最も重度の事象のみ計上した。したがって被験者は各行の投与当たり 1 回しか計上されなかった。
治験薬の初回投与以降に収集した全データを含めた。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

試験中の臨床検査値またはバイタルサイン測定値に，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

1.2.4.2. 死亡

本試験では，死亡例は認められなかった。

1.2.4.3. 重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.4.4. 有害事象による投与中止

本試験では，有害事象による治験中止または有害事象による治験薬の一時中止例は認められなかった。

1.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値，バイタルサインおよび心電図に，臨床的に意味のある変動は認められなかった。

1.3. 結論

シルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤を 10 mg/mL に調整した懸濁液 2 mL（20 mg の用量に相当）を単回食後投与と単回絶食下投与で比較した結果，シルデナフィルの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（食後投与/絶食下投与）はそれぞれ 111.28%（90% CI : 105.59%, 117.28%）および 46.67%（90% CI : 41.08%, 53.03%）であった。食後投与のシルデナフィルの C_{max} は絶食下投与よりも低かったものの，シルデナフィルの総曝露量（AUC_{inf}）は食事による顕著な影響を受けなかった。したがって，ドライシロップ剤投与時の食事の摂取に関して，用法・用量の変更は推奨されないと考えられる。

健康被験者にシルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤を 10 mg/mL に調整した懸濁液 2 mL（20 mg の用量に相当）を食後投与および絶食下投与したときの安全性および忍容性はおおむね良好であった。

2. A1481293 試験（5.3.1.2.1，評価資料）

治験の標題：健康被験者に絶食下でレバチオ錠 20 mg を投与したときに対する，シルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液）または開発用錠剤 10 mg 錠を単回経口投与したときの生物学的同等性を検証する無作為化, 非盲検, 3 期クロスオーバー試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

治験期間：2011 年 1 月 17 日～2011 年 2 月 7 日

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

主要目的：

- 小児用製剤であるシルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL）とレバチオ錠 20 mg 1 錠の生物学的同等性を検証する。
- シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg×2 錠とレバチオ錠 20 mg 1 錠の生物学的同等性を検証する。
- 小児用製剤であるシルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL）のシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg×2 錠に対する相対的バイオアベイラビリティを推定する。

副次目的：

- 健康被験者を対象として，小児用製剤であるシルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL），シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg 2 錠およびレバチオ錠 20 mg 1 錠を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。

2.1.2. 治験デザイン

本試験は，健康被験者を対象とした無作為化，非盲検，単回経口投与，3 剤 3 期クロスオーバー試験として実施した。42 例を本試験に組み入れることとした。安全性以外の理由による脱落例については，治験依頼者の判断により被験者を補充できることとした。

被験者は各投与期の 0 日目に治験実施施設に入院し，1 日目の薬物動態解析用の最終採血後に退院した。次回の投与までの間に 24 時間以上の休薬期間を設定した。本試験では，追跡調査のための来院を実施しなかった。第 1 期の初回投与前 28 日以内にスクリーニング評価を実施した。本試験への参加期間は，スクリーニングを含めて，全体で約 5 週間であった。コンピュータで作

成した割り付け表に従い，適格被験者を 6 投与順序のいずれかに割り付け，3 製剤の投与をそれぞれ 8 時間以上の夜間絶食後に行った。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～55 歳で BMI 17.5～30.5 kg/m^2，体重 50 kg（110 lb）超の健康な男女を組み入れ基準とした。ベースライン時に起立性低血圧が認められる被験者および治験薬初回投与前 4 日以内のホスホジエステラーゼ 5（PDE 5）阻害薬の投与歴，遺伝性変性網膜障害または非動脈炎性前部虚血性視神経症の既往歴を有する被験者は除外した。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号，剤形および処方番号を Table 2-1 に示す。

Table 2-1. ロット番号，剤形および処方番号（A1481293 試験）

治験薬	剤形	ロット番号	ロットサイズ	処方番号
シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg	フィルムコート錠	07-061004	674,998 錠	D0703399
シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤 10 mg/mL	ドライシロップ剤	10-082576	200 kg	D0904920

引用：A1481293 試験総括報告書 Table 3

2.1.4.2. 用法および用量

- 投与製剤 A：レバチオ錠 20 mg 1 錠
- 投与製剤 B：シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg 2 錠
- 投与製剤 C：シルデナフィルクエン酸塩のドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL）（水を加えて懸濁液を調製するドライシロップ剤をボトルに入れ提供）

被験者は 8 時間絶食後，午前 8 時頃（±2 時間）に治験薬投与を受けた。各投与期に治験実施施設スタッフが常温水（総量 240 mL）で治験薬を投与した。投与期 A および B では，治験薬をかまずにそのまま服用させた。投与期 C では，経口シリンジを用いてドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液）2 mL を経口投与した。薬物動態解析用の血液採取については，採血日の条件を標準化するため，全例が投与後 4 時間までは仰臥位（血圧，脈拍数および心電図測定時は除く），摂食および水以外の飲料の摂取を控えることとした。

2.1.4.3. 投与期間

単回投与

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

全投与期で，採取した血液（5 mL）から薬物動態解析に必要な 2 mL 以上の血漿を得た。ファイザー社の標準業務手順書（SOP）に従って，バリデートされた高感度で特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC/MS/MS）を用いて，血漿中シルデナフィル濃度を測定した。

血漿中濃度－時間データをノンコンパートメント解析することにより，各被験者のシルデナフィル単回投与後の薬物動態パラメータを投与期ごとに算出した。定量下限（LLOQ）を下回る血漿中濃度は，解析上 0 ng/mL とした。薬物動態パラメータの算出時には薬物動態用採血時間の実測値を使用した。本試験で設定した薬物動態パラメータの定義を Table 2-2 に示す。

Table 2-2. PK パラメータの定義

パラメータ	定義	算出方法
AUC_{inf}[a]	投与後 0 時間から無限時間まで外挿して算出した AUC	AUC_{last}＋（C_{last}*/k_{el}） ここで C_{last}*は，対数線形回帰分析により推定した最終濃度定量可能時点における血漿中濃度の予測値
$AUC_{\%extrapolated}$	前進外挿により算出した AUC_{inf} に対する割合	(C_{last}*/k_{el})/ AUC_{inf}*100%
AUC_{last}	投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点（C_{last}）まで外挿して算出した AUC	対数－線形台形法
C_{max}	最高血漿中濃度	実測値
T_{max}	C_{max} 到達時間	最初に観察された C_{max} 到達時間の実測値
$t_{½}$[a]	消失半減期	$\log_e(2)/k_{el}$ ここで k_{el} は，対数線形濃度－時間曲線の線形回帰により算出した消失相速度定数

薬物動態パラメータ値の算出には内部バリデートされたソフトウエアシステム eNCA（2.2.2 版）を使用した。
AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積
a. $t_{½}$を算出可能なデータ数が得られた場合に算出

2.1.5.2. 有効性の評価項目

本試験では，有効性の評価は実施しなかった。

2.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象と重篤な有害事象，身体的検査，心電図，バイタルサインおよび安全性に関する臨床検査値に基づき，シルデナフィルの安全性と忍容性を評価した。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定根拠

42 例の症例数では，AUC_{last} における試験製剤と対照製剤の比の 90%信頼区間（CI）が許容範囲（80%～125%）内に含まれることを検証するために 99%の検出力を有し，C_{max} における試験製剤

と対照製剤の比の 90%CI が許容範囲（80%～125%）内に含まれることを検証するために 93%の検出力を有した。したがって，本試験は，2 つの試験製剤の対照製剤に対する生物学的同等性（AUC_{last} および C_{max} 両方の同等性）を示すのに，全体として約 85%の検出力を有した。この試験全体の検出力は，評価対象の各パラメータの個々の検出力の積として算出した。AUC_{last} および C_{max} における試験製剤と対照製剤の真の比が 0.95 であると仮定し，また，過去の 8 試験（148-220，148-226，A1481194，A1481213，A1481265，A1481266，A1481273 および A1481275 試験）の平均値に基づき $\log_e AUC_{last}$ および $\log_e C_{max}$ の被験者内標準偏差をそれぞれ 0.135 および 0.250 であると仮定して，症例数を算出した。

2.1.6.2. 解析対象集団

薬物濃度解析対象集団：無作為化され治験薬投与を受けた被験者のうち，いずれかの投与期で少なくとも 1 つ血中濃度の測定値を有する被験者

PK パラメータ解析対象集団：無作為化され治験薬投与を受けた被験者のうち，いずれかの投与期で少なくとも 1 つの主要な PK パラメータを有する被験者

安全性解析対象集団：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者

2.1.6.3. 統計解析

2.1.6.3.1. 薬物動態

自然対数変換したデータに基づく混合効果モデルを用いて，試験製剤と対照製剤の差の推定値とその 90% CI を算出することにより，薬物動態パラメータの生物学的同等性を検証した。

投与順序，投与期および投与製剤を固定効果とし，投与順序内被験者をランダム効果とする混合効果モデルにより，自然対数変換した AUC_{last}，AUC_{inf} および C_{max} を解析した。このモデルを用いて，調整済み平均値の差（試験－対照）とその 90% CI の推定値を求めた。算出した調整済み平均値の差とその 90% CI を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験/対照）の推定値とその 90% CI を算出した。最初の 2 つの比較では，投与製剤 A を対照製剤とし，投与製剤 B および投与製剤 C を試験製剤とした。最後の比較では，投与製剤 B を対照製剤とし，投与製剤 C を試験製剤とした。

AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲に含まれる場合，試験製剤（投与製剤 B もしくは投与製剤 C）と対照製剤（投与製剤 A）は生物学的に同等であると判定した。相対バイオアベイラビリティは，AUC_{last} および C_{max} の試験製剤（投与製剤 C）と対照製剤（投与製剤 B）の調整済み幾何平均値の比として推定した。

2.1.6.3.2. 安全性

少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた全被験者を安全性解析対象集団とした。投与量 20 mg のシルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL），シルデナフィルクエン酸塩錠 10 mg を 2 錠およびレバチオ錠 20 mg を 1 錠投与したときの安全性および忍容性に関連する潜在的リスクを評価するため，投与ごとに要約表を作成した。安全性データを一覧表に示し，治験依頼者が定めた報告標準に従って要約した。安全性解析対象集団の被験者より得られたデータを提示した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

42 例が割り付けられ，各治験薬［レバチオ錠 20 mg 1 錠，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg を 2 錠およびシルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL）］の投与を受け，治験を完了した。被験者の内訳を Table 2-3 に示す。

Table 2-3. 被験者の内訳（A1481293 試験）

	レバチオ錠 20 mg を 1 錠	シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg を 2 錠	シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL）
割り付け例数 42			
投与例数	42	42	42
完了例数	42	42	42
中止例数	0	0	0

各治験薬［レバチオ錠 20 mg 1 錠，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg 2 錠およびシルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL）］の投与を受けた全 42 例を対象として，血漿中シルデナフィル濃度および各治験薬投与時の薬物動態パラメータを解析した。全 42 例を対象として，各投与期の有害事象および投与終了時の臨床検査値を評価した。

全例，健康な白人男性および白人女性被験者であった。被験者の年齢範囲は 20～54 歳，平均 BMI は 24.6 kg/m^2 であった。女性被験者の大多数が閉経前であった（28 例中 26 例）。

Table 2-4.　人口統計学的特性（A1481293 試験）

	男性 N=14	女性 N=28	合計 N=42
ホルモン状況，n			
閉経前	NA	26	26
閉経後	NA	2	2
年齢［歳］			
平均値（標準偏差）	35.1 (10.3)	37.9 (10.3)	37.0 (10.3)
範囲	20 - 54	21 - 54	20 - 54
人種，n			
白人	14	28	42
体重［kg］			
平均値（標準偏差）	84.7 (8.1)	64.1 (8.6)	71.0 (12.9)
範囲	71.0 - 95.5	50.4 - 84.9	50.4 - 95.5
BMI [kg/m^2]			
平均値（標準偏差）	26.8 (2.9)	23.4 (2.6)	24.6 (3.1)
範囲	23.2 - 30.3	18.6 - 30.1	18.6 - 30.3
身長［cm］			
平均値（標準偏差）	178.1 (8.8)	165.3 (5.7)	169.6 (9.1)
範囲	160 - 197	154 - 180	154 - 197

引用：A1481293 試験総括報告書 Table 13
BMI は体重/(身長 $\times 0.01)^2$ で算出
BMI = body mass index，N = 評価対象例数，n = 該当被験者数，NA = 該当しない

2.2.2. 薬物動態の結果

血漿中シルデナフィル濃度（中央値）－時間プロファイルは，3 製剤間で非常に類似しており，いずれもほぼ重なっていた。統計的比較の結果を Table 2-5 に要約する。シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL）をレバチオ錠 20 mg（1 錠）と比較したときのシルデナフィルの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（%）（試験製剤/対照製剤）は，それぞれ約 91%，90%および 95%であった。シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg（2 錠）をレバチオ錠 20 mg（1 錠）と比較したときのシルデナフィルの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（%）（試験製剤/対照製剤）は，それぞれ約 101%，100%および 101%であった。シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL）とシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg（2 錠）は，レバチオ錠 20 mg（1 錠）との比較において，AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（%）（試験/対照）の 90% CI がすべて生物学的同等性の範囲内（80%～125%）であったことから，いずれも生物学的同等性の基準を満たした。

同様に，シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL）をシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg（2 錠）と比較したときの投与後のシルデナフィルの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（%）（試験/対照）は，それぞれ約 90%，91%および 94%であった。AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI もすべて生物学的同等性の範囲内（80%～125%）であった。

T_{max} の中央値の範囲は 0.5～0.75 時間であり，全製剤で同様な値を示した。見かけの $t_{½}$は全製剤で同程度であり，平均値は約 2.5 時間であった。

Table 2-5. 各投与製剤の統計的比較の要約

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）[a]	比の 90%信頼区間
	試験製剤	対照製剤		
シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL)（試験）対レバチオ錠 20 mg 1 錠（対照）				
AUC_{inf}(ng•h/mL)	166.6	184.0	90.57	(85.54, 95.90)
AUC_{last} (ng•h/mL)	161.3	178.6	90.35	(85.17, 95.84)
C_{max} (ng/mL)	71.91	75.74	94.95	(85.48, 105.46)
シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL)（試験）対シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg 2 錠（対照）				
AUC_{inf}(ng•h/mL)	166.6	184.9	90.10	(85.00, 95.50)
AUC_{last} (ng•h/mL)	161.3	178.3	90.51	(85.32, 96.01)
C_{max} (ng/mL)	71.91	76.12	94.47	(85.05, 104.93)
シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg 2 錠（試験） 対 レバチオ錠 20 mg 1 錠（対照）				
AUC_{inf}(ng•h/mL)	184.9	184.0	100.52	(94.83, 106.55)
AUC_{last} (ng•h/mL)	178.3	178.6	99.82	(94.10, 105.89)
C_{max} (ng/mL)	76.12	75.74	100.50	(90.48, 111.63)

パラメータの定義は Table 2-2 に示す。
a. 比（および 90% CI）は%で表した。

2.2.3. 有効性の結果

本試験では，有効性の評価は実施しなかった。

2.2.4. 安全性の結果

2.2.4.1. 有害事象

レバチオ錠 20 mg（1 錠）投与時，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg（2 錠）およびシルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液 2 mL）の投与時に有害事象がそれぞれ，21 例，19 例および 23 例に認められた。これらの有害事象のほぼすべてが治験薬との因果関係を否定できない有害事象であった。主な有害事象は，頭痛，筋痙縮，背部痛および悪心であった。有害事象のほとんどが軽度であり，中等度の有害事象はレバチオ錠 20 mg（1 錠）投与時，シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg（2 錠）投与時およびシルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液 2 mL）投与時で，それぞれ 5 件，6 件および 6 件に認められた。重度の有害事象は認められなかった。発現した有害事象の要約を Table 2-6 に示す。

Table 2-6. 発現した有害事象の要約（A1481293 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 13.1 例数	レバチオ錠 20 mg×1 錠 N=42	シルデナフィルクエン酸塩 開発用錠剤 10 mg×2 錠 N=42	シルデナフィルクエン酸塩 ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液を 2 mL） N=42
	因果関係を問わない（因果関係を否定できない）		
眼障害	0	1 (1)	0
霧視	0	1 (1)	0
胃腸障害	5 (5)	3 (3)	1 (1)
心窩部不快感	0	1 (1)	0
悪心	5 (5)	2 (2)	1 (1)
嘔吐	1 (1)	1 (1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1)
疲労	0	0	1 (1)
感染症および寄生虫症	2 (0)	4 (0)	2 (0)
胃腸炎	1 (0)	1 (0)	1 (0)
鼻咽頭炎	1 (0)	1 (0)	1 (0)
尿路感染	0	2 (0)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (10)	9 (9)	11 (11)
背部痛	3 (3)	3 (3)	4 (4)
筋痙縮	5 (5)	4 (4)	6 (6)
筋骨格硬直	1 (1)	2 (2)	1 (1)
四肢痛	1 (1)	0	1 (1)
重感	0	0	1 (1)
神経系障害	7 (7)	7 (7)	8 (8)
頭痛	7 (7)	7 (7)	8 (8)
腎および尿路障害	1 (1)	0	0
頻尿	1 (1)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1)	0
自発陰茎勃起	0	1 (1)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (0)	1 (0)
口腔咽頭痛	0	1 (0)	1 (0)
血管障害	2 (2)	1 (1)	2 (2)
潮紅	1 (1)	0	1 (1)
ほてり	2 (2)	1 (1)	1 (1)

最初の治験薬投与から収集したすべてのデータを含む。
各投与期で被験者は各事象につき 1 回だけカウントした。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

2.2.4.2. 死亡

本試験では，死亡例は認められなかった。

2.2.4.3. 重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.4.4. 有害事象による投与中止

本試験では，有害事象による治験中止または有害事象による治験薬の一時中止例は認められなかった。

2.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値，バイタルサインおよび心電図に，臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.3. 結論

- シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液 2 mL）およびシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg（2 錠）を，それぞれレバチオ錠 20 mg（1 錠）と比較した結果，いずれも生物学的同等性の基準を満たした。

- シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液 2 mL）をシルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg（2 錠）と比較したときの投与後のシルデナフィルの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）は，それぞれ約 90%，91%および 94%であった。AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI はすべて生物学的同等性の範囲内（80%～125%）であった。

- 健康被験者において，シルデナフィルクエン酸塩ドライシロップ剤（シルデナフィルとして 10 mg/mL の懸濁液 2 mL），シルデナフィルクエン酸塩開発用錠剤 10 mg（2 錠）およびレバチオ錠 20 mg（1 錠）を単回経口投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。本試験では，死亡例は認められなかった。重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による投与中止または有害事象による治験薬の一時中止も認められなかった。主な有害事象は，頭痛，筋痙縮，背部痛および悪心であった。有害事象のほとんどは軽度で，治験薬との因果関係を否定できない有害事象であり，シルデナフィルの安全性プロファイルと一致していた。

3. A1481275 試験（5.3.1.2.2，評価資料）

治験の標題:健康被験者を対象に,空腹時にレバチオ錠 20 mg の粉砕品(アップルソースに混合),粉砕したレバチオ錠 20 mg を海外で市販の服薬補助液を用いて調製した懸濁液（以下 EP 処方）およびレバチオ錠 20 mg を投与し，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無作為化，非盲検，3 剤 3 期クロスオーバー試験

3.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

治験期間：2009 年 9 月 16 日～2009 年 9 月 28 日

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的

主要目的：

- レバチオ錠 20 mg に対するレバチオ錠 20 mg EP 処方の相対的バイオアベイラビリティを検討する。
- レバチオ錠 20 mg に対するレバチオ錠 20 mg の粉砕品（アップルソースに混合）の相対的バイオアベイラビリティを検討する。
- レバチオ錠 20 mg の粉砕品（アップルソースに混合）に対するレバチオ錠 20 mg EP 処方の相対的バイオアベイラビリティを検討する。

副次目的：

健康被験者にレバチオ錠 20 mg の粉砕品（アップルソースに混合），レバチオ錠 20 mg EP 処方およびレバチオ錠 20 mg を経口投与したときの安全性および忍容性を検討する。

3.1.2. 治験デザイン

本試験は健康被験者 18 例を対象に，無作為化，非盲検，3 剤 3 期クロスオーバー単回投与試験として実施した。投与 1 期の初回投与前 28 日以内にスクリーニングの評価を実施した。コンピュータによる無作為割り付けに従って，適格例を 3 種類の製剤（錠剤，錠剤を粉砕しアップルソースと混ぜたもの，EP 処方）を 3 投与期（1 期につき 1 投与）にわたって投与する 6 種類の投与順序のいずれかに割り付けた。連続する投与期間に 1 日以上の休薬期間を設けた。

被験者は各投与期の 0 日目に治験実施施設に入院し，1 日目の薬物動態（PK）用最終検体の採取まで治験実施施設に滞在することとした。各投与の投与間隔が 2 日以内の場合は,両投与期間中,被験者が治験実施施設に滞在することを認めた。

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢 18～55 歳，肥満度指数（BMI）17.5～30.5 kg/m^2，体重 50 kg 超の健康な男女を，本試験に組み入れた。

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

各投与期の 1 日目の朝に 10 時間の夜間絶食後，空腹状態で投与を行った。各被験者は割り付けられた投与順序に従って，3 期にわたり以下の治験薬の投与を受けた（1 投与期につき 1 回）。

- 投与 A：レバチオ錠 20 mg
- 投与 B：レバチオ錠 20 mg を粉砕し，アップルソースと混ぜたもの
- 投与 C：レバチオ錠 20 mg EP 処方

3.1.4.2. 用法および用量

連続する投与期の間に 1 日以上の休薬期間を設けた。治験実施施設の職員が各投与期の治験薬を 240 mL の常温水とともに投与した。投与 A については，錠剤を噛まずに飲み込むこととした。

3.1.4.3. 投与期間

無作為割付け日と同日に，治験薬の単回投与が行われた。3 群間で治験薬（投与 A，投与 B，投与 C）が経口投与され，連続する投与期の間に 1 日以上の休薬期間を設けた。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態解析用として少なくとも 2 mL の血漿を得るために，全投与期とも，投与前および投与後 0.25，0.50，0.75，1.0，1.5，2，3，4，6，8，10，12，14 時間に，適切なラベルを貼付したリチウムヘパリン含有チューブに血液検体（5 mL）を採取した。

シルデナフィル濃度は，バリデートされた，高感度かつ特異性の高い高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法で測定した。濃度－時間データからノンコンパートメント解析により，各投与の各被験者において各期の最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}），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}），最終定量可能時間（T_{last}）および終末相の消失半減期（$t_{½}$）の PK パラメータを求めた。

3.1.5.2. 有効性の評価項目

本試験では，有効性の評価は実施しなかった。

3.1.5.3. 安全性の評価項目

治験期間全体を通して有害事象を観察した。臨床検査はスクリーニング時，治験実施施設入院時（治験薬投与前）および第 3 期の治験実施施設退院時に実施した。仰臥位および立位血圧ならびに脈拍数は，スクリーニング時，各期の治験薬投与前および投与 14 時間後に測定した。血圧と

脈拍数の測定時点の追加または変更については，適切な安全性データの収集を保証するために必要に応じて実施することとした。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 症例数の設定根拠

18 例の症例数は，AUC_{last} と C_{max} の自然対数変換値における投与間差の 90%信頼区間（CI）がそれぞれ±0.097 と±0.166 の範囲に含まれる確率を 90%とするために設定された。これらの算出には，過去 6 試験の AUC_{last} と C_{max} の対数変換値の被験者内標準偏差値の平均値に基づき，それぞれ 0.149 と 0.255 を用いた。

3.1.6.2. 解析対象集団

以下を解析対象集団と定義した。

- 血中濃度解析対象集団：無作為割付けおよび治験薬の投与が行われ，1 つ以上の投与期で 1 回以上血中濃度を測定されたすべての被験者
- PK パラメータ解析対象集団：無作為割付けおよび治験薬の投与が行われ，1 つ以上の投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての被験者
- 安全性解析対象集団：1 回以上治験薬が投与されたすべての被験者

3.1.6.3. 統計解析

投与順序，投与期および投与を固定効果とし，投与順序内の被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用いて，自然対数変換した AUC_{last}，AUC_{inf} および C_{max} を解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験製剤-対照製剤）とその 90%CI を求めた。この調整済み平均値の差とその 90%CI を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）とその 90%CI を求めた。投与 A を対照製剤とし，投与 B および C を 2 つの試験製剤とした。投与 C と B を比較する場合は，投与 B を対照製剤とした。相対的バイオアベイラビリティは，投与間（投与 B と A，投与 C と A，投与 C と B）の AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比を推定した。安全性データは記述統計により評価した。

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者計 18 例を各投与に割り付けた。全被験者が 3 種類の投与を受け，本試験を完了した。本試験に組み入れた全被験者は，年齢 25～51 歳（平均 37.4 歳）で，BMI が 21.2～28.2 kg/m^2（平均 24.4 kg/m^2）の健康な成人であった。被験者 18 例のうち 9 例が男性で，9 例が女性であった（Table 3-1）。被験者の過半数（16/18 例，88.9%）が白人であり，2 例が黒人であった。

Table 3-1. 被験者背景：A1481275 試験

	男性	女性	計（すべての被験者）
被験者数	9	9 [a]	18
年齢（歳）			
平均（SD）	35.6 (7.8)	39.2 (10.4)	37.4 (9.1)
範囲	25, 49	25, 51	25, 51
体重（kg）			
平均（SD）	76.8 (10.0)	65.6 (4.7)	71.2 (9.5)
範囲	61.0, 89.0	58.0, 73.0	58.0, 89.0
BMI（kg/m^2）			
平均（SD）	24.7 (2.2)	24.1 (1.8)	24.4 (2.0)
範囲	21.2, 28.2	22.3, 27.5	21.2, 28.2

引用：A1481275 試験総括報告書 Table 6
BMI = Body Mass Index，SD = 標準偏差
a. 9 例の被験者はすべて閉経前の女性であった。

3.2.2. 薬物動態の結果

シルデナフィルの薬物動態パラメータを Table 3-2 に要約した。レバチオ錠 20 mg，レバチオ錠 20 mg を粉砕しアップルソースと混ぜたものおよびレバチオ錠 20 mg EP 処方投与後の T_{max}（中央値）は，それぞれ，約 0.750，0.575 および 0.742 時間であった。この 3 種類の製剤のシルデナフィルの血漿中濃度－時間推移（中央値）は，C_{max} に到達した後並行して低下した。ばらつきの推定値［変動係数（CV）］は，AUC_{inf}（CV=43%～49%），AUC_{last}（CV=42%～50%）および C_{max}（CV=41%～43%）とも全投与間で同様な値であった。

3 種類の製剤のシルデナフィルの PK パラメータを統計的に比較した結果を Table 3-3 に要約した。レバチオ錠 20 mg EP 処方（試験製剤）とレバチオ錠 20 mg（対照製剤）を比較したとき，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）はそれぞれ 103.42%と 85.22%であった。AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比は 104.17%であった。AUC の 90%CI はすべて 80%～125%の範囲内であったが，C_{max} の 90%CI の下限は 80%未満（C_{max} の 90%CI，76.13%～95.40%）であった。

レバチオ錠 20 mg 粉砕品（試験製剤）とレバチオ錠 20 mg（対照製剤）を比較したとき，主要評価項目である AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）はそれぞれ 100.69%と 91.01%であった。AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比は 101.24%であった。対応する 90%CI はすべて 80%～125%の範囲内であった。

レバチオ錠 20 mg EP 処方（試験製剤）とレバチオ錠 20 mg 粉砕品（対照製剤）を比較したとき，主要評価項目である AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）はそれぞれ 102.70%と 93.64%であった。AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比は 102.90%であった。対応する 90%CI はすべて 80%～125%の範囲内であった。

Table 3-2. シルデナフィルの薬物動態パラメータ：A1481275 試験

薬物動態パラメータ（単位）	レバチオ錠 20 mg（対照）	レバチオ錠 20 mg 粉砕品（試験）	レバチオ錠 20 mg EP 処方（試験）
N, n	18, 17	18, 16	18, 18
AUC_{inf} [a] (ng*hr/mL)	193.9 (49)	205.7 (43)	207.9 (49)
AUC_{last} [a] (ng*hr/mL)	193.9 (48)	195.3 (42)	200.6 (50)
C_{max} (ng/mL)	93.42 (41)	85.02 (43)	79.61 (41)
T_{max} [b] (hr)	0.750 (0.50, 1.50)	0.575 (0.25, 3.00)	0.742 (0.25, 3.00)
T_{last} [a] (hr)	13.05 (10.0, 14.0)	14.00 (10.0, 14.0)	12.04 (10.0, 14.0)
$t_{½}$ [c] (hr)	2.931 (25)	3.062 (30)	3.025 (25)

AUC_{inf} = 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} = 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，CV = 変動係数，EP 処方 = 粉砕したレバチオ錠 20 mg を市販の服薬補助液を用いて調製した懸濁液，N = 各処置群の被験者数，n= $t_{½}$ と AUC_{inf} が算出された被験者数，T_{last} =最終定量可能時間，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期

a. 幾何平均値（CV%）
b. 中央値（範囲）
c. 算術平均（CV%）

Table 3-3. シルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約：A1481275 試験

パラメータ（単位）	試験製剤 [a]	対照製剤 [a]	比（%）[b]	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
レバチオ錠 20 mg EP 処方（試験）vs.レバチオ錠 20 mg（対照）					
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	207.86	199.53	104.17	97.25	111.58
AUC_{last} (ng•hr/mL)	200.56	193.93	103.42	96.77	110.52
C_{max} (ng/mL)	79.61	93.42	85.22	76.13	95.40
レバチオ錠 20 mg 粉砕品（試験）vs.レバチオ錠 20 mg（対照）					
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	202.01	199.53	101.24	94.22	108.79
AUC_{last} (ng•hr/mL)	195.28	193.93	100.69	94.23	107.61
C_{max} (ng/mL)	85.02	93.42	91.01	81.30	101.88
レバチオ錠 20 mg EP 処方（試験）vs.レバチオ錠 20 mg 粉砕品（対照）					
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	207.86	202.01	102.90	95.91	110.39
AUC_{last} (ng•hr/mL)	200.56	195.28	102.70	96.11	109.75
C_{max} (ng/mL)	79.61	85.02	93.64	83.64	104.82

AUC_{inf} = 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} = 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，EP 処方 = 粉砕したレバチオ錠 20 mg を市販の服薬補助液を用いて調製した懸濁液

a. 調整済み幾何平均値
b. 調整済み幾何平均値の比

レバチオ錠 20 mg，レバチオ錠 20 mg 粉砕品およびレバチオ錠 20 mg EP 処方の T_{last}（最終定量可能時間）の中央値は，それぞれ 13.05 時間，14.00 時間および 12.04 時間で，その範囲は 3 剤とも同じ 10～14 時間であり，処方による T_{last} への影響がないことから AUC_{last} で評価した場合にも結果の解釈に影響がないことが示唆された（Table 3-2）。

3.2.3. 有効性の結果

本試験では，有効性の評価は実施しなかった。

3.2.4. 安全性の結果

本試験では，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による投与中止は認められなかった。投与を受けた計 18 例中，レバチオ錠 20 mg EP 処方投与後に 13 例，18 件の因果関係を問わない有害事象（すべて因果関係を否定できないもの）が認められ，レバチオ錠 20 mg 粉砕品投与後には 9 例，20 件の因果関係を問わない有害事象（すべて因果関係を否定できないもの）が認められた。レバチオ錠 20 mg 投与後には，18 例中 10 例に 14 件の因果関係を問わない有害事象（うち 9 例，12 件は因果関係を否定できないもの）が認められた。これら 3 製剤のレバチオ 20 mg の主な有害事象はいずれも頭痛およびほてりであり，発現率は 3 製剤とも同様であった。いずれの製剤の投与後も，各 3 例に頭痛およびほてりが発現した。1 例では，1 日目（第 1 期の 1 日目）のレバチオ錠 20 mg 粉砕品投与後に中等度の頭痛が発現し，他の 2 製剤の投与時まで継続し，4 日目（第 3 期の 2 日目）に消失した。悪心が粉砕品（3 例）および EP 処方（2 例）投与時に認められた。レバチオ錠 20 mg 投与時に報告された疲労と起立性低血圧を除き，すべての有害事象が治験薬との因果関係を否定できないと判定された。本試験で報告された計 52 件の有害事象の重症度は, 47 件が軽度, 5 件が中等度であり, すべての有害事象が本試験の終了時までに消失した。

バイタルサインまたは臨床検査値にベースラインから臨床的に意味のある変化は報告されなかった。第 2 期にレバチオ錠 20 mg 投与後約 24 時間に起立性低血圧が 1 例に認められたが，これは治験薬との因果関係が認められない有害事象（疲労に関連するもの）として報告された。

3.2.4.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 3-4 に示す。レバチオ錠 20 mg EP 処方投与時の有害事象の発現例数（13 例）は，レバチオ錠 20 mg 投与（10 例）およびレバチオ錠 20 mg 粉砕品投与（9 例）と比較し，僅かに多く認められた。有害事象の報告件数は，レバチオ錠 20 mg 投与（14 件）およびレバチオ錠 20 mg EP 処方投与（18 件）よりもレバチオ錠 20 mg 粉砕品投与（20 件）で僅かに多かった。

Table 3-4. 治験薬との因果関係を問わない（因果関係を否定できない）有害事象の要約：A1481275 試験

	レバチオ錠 20 mg（対照製剤）N = 18	レバチオ錠 20 mg 粉砕品（試験製剤）N = 18	レバチオ錠 20 mg EP 処方（試験製剤）N = 18
有害事象発現件数	14 (12)	20 (20)	18 (18)
有害事象発現例数	10 (9)	9 (9)	13 (13)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0
有害事象による投与中止例数	0	0	0
有害事象による減量または一時中止例数	0	0	0

引用：A1481275 試験総括報告書 Table 9
EP 処方 ＝ 粉砕したレバチオ錠 20 mg を市販の服薬補助液を用いて調製した懸濁液，N＝ 評価対象例数

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況を Table 3-5 に示した。頭痛およびほてりは，すべての投与で共通して，最も多くみられた。いずれの製剤の投与後も，各 3 例に頭痛およびほてりが発現した。1 例では，1 日目（第 1 期の 1 日目）レバチオ錠 20 mg 粉砕品投与後に中等度の頭痛を発現し，その後の他の 2 つの製剤の投与まで発現が持続していた。頭痛は 4 日目（第 3 期の 2 日目）に消失した（A1481275 試験総括報告書 Appendix B6）。悪心は，レバチオ錠 20 mg 粉砕品投与（3 例）およびレバチオ錠 20 mg EP 処方投与（2 例）で報告された。

レバチオ錠 20 mg 投与時に報告された疲労および起立性低血圧を除き，すべての有害事象は，治験薬との因果関係を否定できないと判断された。治験期間中に報告された 52 件の因果関係を問わない有害事象のうち，47 件は軽度，5 件は中等度であり，有害事象は治験終了までにすべて消失した（A1481275 試験総括報告書 Table 13.6.2.2，Appendix B6）。

Table 3-5. 治験薬との因果関係を問わない（因果関係を否定できない）有害事象の発現状況：A1481275 試験

基本語 MedDRA/J version 12.0	レバチオ錠 20 mg （対照製剤） N = 18	レバチオ錠 20 mg 粉砕品 （試験製剤） N = 18	レバチオ錠 20 mg EP 処方 （試験製剤） N = 18
頭痛	5 (5)	7 (7)	7 (7)
ほてり	4 (4)	5 (5)	6 (6)
悪心	0	3 (3)	2 (2)
鼻乾燥	1 (1)	1 (1)	1 (1)
浮動性めまい	1 (1)	1 (1)	1 (1)
頚部痛	0	1 (1)	1 (1)
傾眠	1 (1)	1 (1)	0
腹部不快感	0	1 (1)	0
疲労	1 (0)	0	0
起立性低血圧	1 (0)	0	0

引用：A1481275 試験総括報告書 Table 10
被験者を投与ごとに 1 回のみ集計した。ある投与から別の投与へ移行して有害事象が継続した被験者は，有害事象を発現していた各投与ごとに集計した。
EP 処方 = 粉砕したレバチオ錠 20 mg を市販の服薬補助液を用いて調製した懸濁液, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

3.2.4.2. 死亡

本試験において，被験者の死亡は認められなかった。

3.2.4.3. 重篤な有害事象

本試験において，重篤な有害事象の発現は認められなかった。

3.2.4.4. 有害事象による投与中止

本試験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

3.3. 結論

- レバチオ錠 20 mg に対するレバチオ錠 20 mg EP 処方の相対的バイオアベイラビリティ［単回投与後の AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%CI）として評価］は，それぞれ，AUC_{last} で 103.42%（96.77%～110.52%）および C_{max} で 85.22%（76.13%～95.40%）であった。レバチオ錠 20 mg に対するレバチオ錠 20 mg EP 処方の AUC については標準的な生物学的同等性の判断基準（調整済み幾何平均値の比の 90%CI：80%～125%）を満たしたが，C_{max} は 90%CI の下限が 76%であり，生物学的同等性の判断基準の下限をわずかに下回った。本試験は生物学的同等性を調べるのに十分な検出力を備えていなかったが，C_{max} における若干の低下は臨床上重要ではなく，EP 処方は小児用として容認しうるものであると考えられる。

- レバチオ錠 20 mg に対するレバチオ錠 20 mg 粉砕品の相対的バイオアベイラビリティは，それぞれ，AUC_{last} で 100.69%（94.23%～107.61%）および C_{max} で 91.01%（81.30%～101.88%）であった。レバチオ錠 20 mg に対するレバチオ錠 20 mg 粉砕品の AUC および C_{max} とも，標準的な生物学的同等性の判断基準を満たした。

- レバチオ錠 20 mg 粉砕品に対するレバチオ錠 20 mg EP 処方の相対的バイオアベイラビリティ［単回投与後の AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%CI）として評価］は，それぞれ，AUC_{last} で 102.70%（96.11%～109.75%）および C_{max} で 93.64%（83.64%～104.82%）であった。レバチオ錠 20 mg 粉砕品に対するレバチオ錠 20 mg EP 処方の AUC および C_{max} とも，生物学的同等性の判断基準を満たした。

- 健康成人を対象に実施した本 3 剤クロスオーバー試験において，レバチオ 20 mg の 3 製剤（錠剤，粉砕した錠剤をアップルソースと混ぜたもの，EP 処方）を単回経口投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

4. KYE-1501-P1 試験（5.3.1.2.3，評価資料）

治験の標題：KYE-1501 の生物学的同等性試験（水なしで服用）

4.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（日本）

公表文献：なし

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

4.1.1. 目的

レバチオ錠 20 mg に対する，シルデナフィル 20 mg 含有フィルム状口腔内崩壊製剤である「KYE-1501」（以下，レバチオ OD フィルム）の水なし投与時の生物学的同等性を検討する。

4.1.2. 治験デザイン

KYE-1501-P1 試験は，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を用いて絶食下単回経口投与試験として実施した。被験者はスクリーニング検査後，各期の投与前日に入院し，2 泊 3 日で施設に滞在した。各群ともに第 I 期から開始し，第 I 期と第 II 期の投与の間には第 I 期投与日より 7 日間以上の休薬期間（投与日を含む）を設けた。

各期の 1 日目に，絶食下で，レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）またはレバチオ錠 20 mg（水あり）のいずれかをそれぞれ単回経口投与した。

KYE-1501-P1 試験の被験者は Table 4-1 の投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。

Table 4-1. 投与順序（KYE-1501-P1 試験）

投与群	被験者数	第 I 期（治験薬）	投与量	休薬期間	第 II 期（治験薬）	投与量
A	21 例	レバチオ錠 20 mg（標準製剤）	1 錠	7 日間以上	レバチオ OD フィルム 20 mg（試験製剤）	1 枚
B	21 例	レバチオ OD フィルム 20 mg（試験製剤）	1 枚		レバチオ錠 20 mg（標準製剤）	1 錠

引用：KYE-1501-P1 試験総括報告書 表 9.4.2

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

4.1.3.1. 選択基準

1. スクリーニング検査時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性

2. スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者（小数第 2 位を切り捨て）［BMI = 体重（kg）/｛身長（m）｝^{2}］

3. スクリーニング検査の結果，治験責任医師または治験分担医師（以下，「治験責任医師等」という）が本治験の被験者として適格と判断した者

4. 治験薬並びに本治験の目的および内容（被験者の制限事項等を含む）について十分な説明を受け，被験者本人の自由意思による治験参加の同意を文書により得た者

4.1.3.2. 除外基準

1. 現在，治療中の疾患を有する者

2. 本治験に不適当と考えられる既往歴（シルデナフィル製剤に対する過敏症，脳血管障害，心臓，肝臓，腎臓，肺，血液等の疾患）を有する者

3. 薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃切除，胃腸縫合術，腸管切除等の消化器系の手術歴のある者

4. 薬物に対する過敏症・アレルギー・特異体質がある者

5. アルコールまたは薬物の依存者

6. 1 日あたりの喫煙本数がタバコ 5 本を超える者，若しくはニコチン含有製品（ガムやパッチ等の禁煙補助薬）を使用している者

7. HBs 抗原，HCV 抗体，梅毒血清反応（TPHA，RPR），HIV 抗原・抗体のいずれかが陽性または治験実施医療機関の基準値からの逸脱が認められる者

8. スクリーニング検査時および各期投与前において低血圧（血圧＜90/50 mmHg）の者

9. 第 I 期の入院前 16 週間以内に第 I 相臨床試験または 12 週間以内に臨床試験に参加し，薬物の投与を受けた者

10. 第 I 期の入院前 1 週間以内に他の薬物を使用した者および治験終了までに他の薬物を使用する必要のある者（外用剤等を含む）

11. 第 I 期の入院前 12 週間以内に 400 mL 全血採血あるいは 4 週間以内に 200 mL 全血採血または 2 週間以内に成分採血（血漿成分採血および血小板成分採血）を行った者

12. その他，治験責任医師等が不適当と判断した者

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびロット番号を Table 4-2 に示した。

Table 4-2.　治験薬（KYE-1501-P1 試験）

治験薬	試験製剤	標準製剤
名　称	レバチオ OD フィルム	レバチオ錠 20 mg
ロット番号	5F01SC-20	A482407
製造（販売）元	[redacted]	ファイザー株式会社
成分・組成	1 枚中シルデナフィルとして 20 mg を含有する	1 錠中シルデナフィルとして 20 mg を含有する
製剤の性状	うすい赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	白色のフィルムコート錠
包　装	アルミ包装	PTP 包装
保存条件	室温，遮光保存	室温
使用期限	2016 年 05 月	2019 年 08 月

4.1.4.2. 用法および用量

第 I 期および第 II 期において絶食下単回経口投与とし，投与前 10 時間以上絶食後の朝の空腹時に，製剤を投与直前にシートから取り出し，試験製剤においては 1 枚を口腔内（舌上）で崩壊させた後，水なしで唾液とともに服用した。なお，唾液の飲み込みは薬剤を口に入れてから 1 分以内に 3 回以上行った。標準製剤においては 1 錠を水 150 mL とともに噛まないように注意し服用した。投与後 4 時間は絶食とした。

4.1.4.3. 投与期間

第 I 期，第 II 期とも単回投与（休薬期間は第 I 期投与日より 7 日間以上（投与日を含む）とした。）

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

各投与期の投与前，投与後 0.25（15 分），0.5（30 分），0.75（45 分），1，1.5，2，3，4，6，8，10，12 および 14 時間に 7 mL 採血し，薬物濃度測定に必要な血漿約 2 mL を採取した。

薬物動態の主要評価項目は，絶食下におけるレバチオ錠 20 mg（水あり）投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）投与時のシルデナフィルの 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_t）および最高血漿中濃度（C_{max}）とした。

副次評価項目は，絶食下におけるレバチオ錠 20 mg（水あり）投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）投与時のシルデナフィルの 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}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），平均滞留時間（MRT），終末相の消失速度定数（k_{el}）および終末相の消失半減期（$t_{½}$）とした。

4.1.5.2. 有効性の評価項目

本試験では，有効性の評価は実施しなかった。

4.1.5.3. 安全性の評価項目

自覚症状，他覚所見，心電図，生理学的検査，臨床検査および安全性の総合判定における評価について症例報告書に記載した。なお，安全性の総合判定において「問題あり」と判定された場合は，コメントを付すこととした。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 症例数の設定根拠

過去に行われたシルデナフィルの臨床試験データにおける平均二乗誤差の平方根に基づいて，AUC_t および C_{max} の幾何平均値の比を 0.95，両パラメータの対数変換値の被験者内標準偏差をそれぞれ 0.142 および 0.258 として，AUC_t および C_{max} における標準製剤（レバチオ錠 20 mg）に対する試験製剤（レバチオ OD フィルム）の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の許容域（80%～125%）の範囲に含まれる際の 90%以上の検出力を有する必要例数として，本試験を 42 例と設定した（42 例の被験者数での AUC_t および C_{max} における検出力は，それぞれ 99%と 91%と算出された）。

4.1.6.2. 解析対象集団

薬物濃度の解析については原則として治験実施計画書からの逸脱がなかった症例を解析対象とした。問題症例，治験実施計画書からの逸脱症例等が発生した場合は治験責任医師と協議し，解析に際しての取扱いを決定することとした。

安全性の解析については治験薬が投与された全ての症例を解析対象とした。

4.1.6.3. 統計解析

4.1.6.3.1. 薬物動態

主要評価項目として AUC_t および C_{max} を設定し，副次的評価項目として AUC_{inf}，T_{max}，MRT，k_{el} および $t_{½}$を設定した。原則として，T_{max} を除く評価項目は対数変換をして解析した。主解析として，対数変換した AUC_t および C_{max} に対し投与順序群，投与時期，製剤，投与順序群別被験者を要因とした分散分析モデルを用いて解析し，製剤間の対数変換値の平均値の差とその 90%信頼区間を算出した。レバチオ OD フィルム 20 mg（試験製剤）とレバチオ錠 20 mg（標準製剤）投与時の血漿中シルデナフィルの AUC_t および C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log（0.80）～log（1.25）の範囲にあるとき，レバチオ OD フィルム 20 mg（試験製剤）とレバチオ錠 20 mg（標準製剤）は生物学的に同等と判定した。また，副次的評価項目については参考データとして解析した。

4.1.6.3.2. 安全性

有害事象について被験者ごとの一覧表を作成した。生理学的検査および臨床検査値は，各期の治験薬投与後に逸脱値の発現した項目について被験者ごとの一覧表を作成した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

スクリーニング検査を受けた 89 例の志願者より 64 例の適格者が選定された。そのうち 2 例の予備被験者を含む 44 例が入院し，計画例数の 42 例の被験者に治験薬が投与された。なお，休薬期間中に 1 例，第 II 期投薬日に 1 例から同意撤回の申し入れがあり脱落となったため，完了例数は 40 例であった。

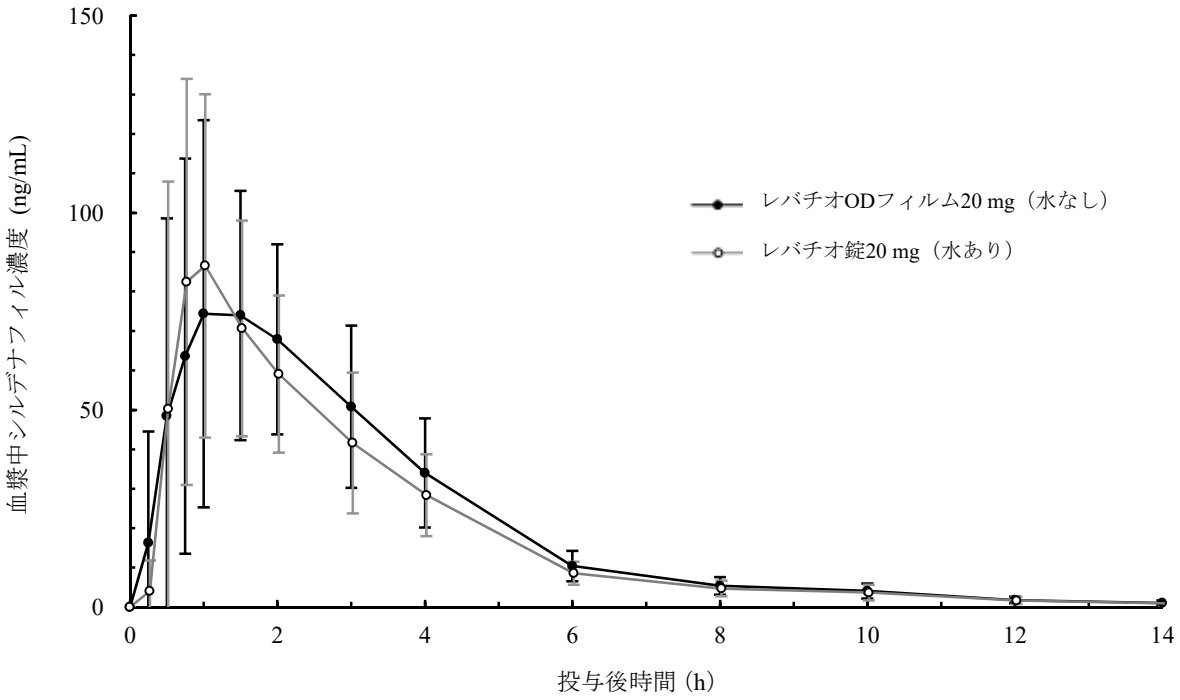
被験者はすべて男性であった。背景因子の平均値（範囲）は年齢が 25 歳（20～33 歳），身長が 171.8 cm（161.0～185.2 cm），体重が 63.3 kg（49.1～84.0 kg），体格指数（BMI）が 21.4 kg/m^2（18.6～24.9 kg/m^2）であった。

4.2.2. 薬物動態の結果

4.2.2.1. 血漿中シルデナフィル濃度推移

レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移を Figure 4-1 に示した。

Figure 4-1. レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差，n = 40）



引用：KYE-1501-P1 試験総括報告書 図 14.2.1

4.2.2.2. シルデナフィルの薬物動態パラメータ

レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータを Table 4-3 に示した。

レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）単回経口投与時の AUC_t，C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 294.1 ng•h/mL，103.1 ng/mL および 1.53 時間であり，またレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの AUC_t および C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 268.7 ng•h/mL，105.7 ng/mL および 1.31 時間であった。これらのパラメータは両投与間で同様の値であり，また AUC_{inf}，k_{el}，$t_{½}$および MRT の算術平均値も両投与間で同様であった（Table 4-3）。

Table 4-3. レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=40）

パラメータ（単位）	レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）	レバチオ錠 20 mg（水あり）
主要評価項目		
AUC_t (ng•h/mL)	294.064 ± 91.468	268.685 ± 82.512
C_{max} (ng/mL)	103.078 ± 39.684	105.744 ± 46.691
副次評価項目		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	297.752 ± 92.600	272.499 ± 83.540
k_{el} (h^{-1})	0.3202 ± 0.0582	0.3178 ± 0.0845
MRT (h)	3.11 ± 0.55	2.98 ± 0.54
$t_{½}$ (h)	2.24 ± 0.43	2.33 ± 0.59
T_{max} (h)	1.53 ± 0.87	1.31 ± 0.79

引用：KYE-1501-P1 試験総括報告書 表 14.2.3，表 14.2.4
算術平均値±標準偏差
AUC_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，C_{max} = 最高血漿中濃度，AUC_{inf} = 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，k_{el} = 終末相の消失速度定数，MRT = 平均滞留時間，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

4.2.2.3. 生物学的同等性の評価

レバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの対数変換値（T_{max} は未変換）における平均値の差およびその 90%信頼区間を Table 4-4 に示した。

主要評価項目である AUC_t および C_{max} の対数変換値における平均値の差はそれぞれ log（1.099）および log（1.005）であり，平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ log（1.034）～log（1.169）および log（0.885）～log（1.142）であった。いずれも生物学的同等性の判定基準を満たし，レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）とレバチオ錠 20 mg（水あり）は生物学的に同等であると判定された。

また，副次評価項目のうち，AUC_{inf}，k_{el} および MRT の対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ log（1.034）～log（1.165），log（0.969）～log（1.083）および log（0.985）～

log（1.113）であった。未変換で解析した T_{max} の平均値の差のレバチオ錠 20 mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）の 90%信頼区間は 93.4%～140.1%であった。

なお，レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）単回経口投与とレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与は生物学的に同等であることが示されたことから，レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）単回投与時の口腔粘膜からの吸収はないと判断した。

Table 4-4. レバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果

パラメータ（単位）	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間 下限	上限
主要評価項目			
AUC_t (ng•h/mL)	log (1.099)	log (1.034)	log (1.169)
C_{max} (ng/mL)	log (1.005)	log (0.885)	log (1.142)
副次評価項目			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	log (1.098)	log (1.034)	log (1.165)
k_{el} (h^{-1})	log (1.025)	log (0.969)	log (1.083)
MRT (h)	log (1.047)	log (0.985)	log (1.113)
	未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20 mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）	**未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20 mg（水あり）の平均値に対する比の 90%信頼区間（100%換算）**	
T_{max} (h)	116.7	93.4	140.1

引用：KYE-1501-P1 試験総括報告書 表 14.2.6，表 14.2.7
AUC_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，C_{max} = 最高血漿中濃度，AUC_{inf} = 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，k_{el} = 終末相の消失速度定数，MRT = 平均滞留時間，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

4.2.3. 有効性の結果

本試験では，有効性の評価は実施しなかった。

4.2.4. 安全性の結果

本治験において，レバチオ錠 20 mg（水あり）投与の観察期間に有害事象として総ビリルビン上昇（いずれも軽度，非重篤，因果関係あり）が 41 例中 2 例に 2 件認められた。一方，レバチオ OD フィルム 20 mg（水なし）投与の観察期間に有害事象は認められなかった。

また，両投与ともに死亡，その他の重篤な有害事象は認められなかった。

その他，治験薬に起因すると考えられる自覚症状，他覚所見，生理学的検査および臨床検査に問題とすべき所見は認められなかった。また，治験責任医師による安全性についての総合判定は全例「問題なし」であった。以上より，本治験薬の安全性に問題はないと判断した。

4.3. 結論

「KYE-1501 の生物学的同等性試験（水なしで服用）」について，同等性試験ガイドラインに準拠して本試験において生物学的同等性を評価した結果，試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が同等性試験ガイドラインの判定基準に適合したこ

と，並びに安全性においても試験製剤と標準製剤に差はないことから，試験製剤と標準製剤との生物学的同等性が検証された。

5. KYE-1501-P2 試験（5.3.1.2.4，評価資料）

治験の標題：KYE-1501 の生物学的同等性試験（水ありで服用）

5.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（日本）

公表文献：なし

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

5.1.1. 目的

レバチオ錠 20 mg に対する，シルデナフィル 20 mg 含有フィルム状口腔内崩壊製剤である「KYE-1501」（以下，レバチオ OD フィルム）の水あり投与時の生物学的同等性を検討する。

5.1.2. 治験デザイン

KYE-1501-P2 試験は，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を用いて絶食下単回経口投与試験として実施した。被験者はスクリーニング検査後，各期の投与前日に入院し，2 泊 3 日で施設に滞在した。各群ともに第 I 期から開始し，第 I 期と第 II 期の投与の間には第 I 期投与日より 7 日間以上の休薬期間（投与日を含む）を設けた。

各期の 1 日目に，絶食下で，レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）またはレバチオ錠 20 mg（水あり）のいずれかをそれぞれ単回経口投与した。

KYE-1501-P2 試験の被験者は Table 5-1 の投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。

Table 5-1. 投与順序（KYE-1501-P2 試験）

試験	投与群	被験者数	第 I 期（治験薬）	投与量	休薬期間	第 II 期（治験薬）	投与量
本試験	E	21 例	レバチオ錠 20 mg（標準製剤）	1 錠	7 日間以上	レバチオ OD フィルム 20 mg（試験製剤）	1 枚
	F	21 例	レバチオ OD フィルム 20 mg（試験製剤）	1 枚		レバチオ錠 20 mg（標準製剤）	1 錠
例数追加試験	G	26 例	レバチオ錠 20 mg（標準製剤）	1 錠	7 日間以上	レバチオ OD フィルム 20 mg（試験製剤）	1 枚
	H	26 例	レバチオ OD フィルム 20 mg（試験製剤）	1 枚		レバチオ錠 20 mg（標準製剤）	1 錠

引用：KYE-1501-P2 試験総括報告書 表 9.4.2，表 9.4.3

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

5.1.3.1. 選択基準

1. スクリーニング検査時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性

2. スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者（小数第 2 位を切り捨て）[BMI = 体重（kg）/｛身長（m）｝^{2}]

3. スクリーニング検査の結果，治験責任医師または治験分担医師（以下，「治験責任医師等」という）が本治験の被験者として適格と判断した者

4. 治験薬並びに本治験の目的および内容（被験者の制限事項等を含む）について十分な説明を受け，被験者本人の自由意思による治験参加の同意を文書により得た者

5.1.3.2. 除外基準

1. 現在，治療中の疾患を有する者

2. 本治験に不適当と考えられる既往歴（シルデナフィル製剤に対する過敏症，脳血管障害，心臓，肝臓，腎臓，肺，血液等の疾患）を有する者

3. 薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃切除，胃腸縫合術，腸管切除等の消化器系の手術歴のある者

4. 薬物に対する過敏症・アレルギー・特異体質がある者

5. アルコールまたは薬物の依存者

6. 1 日あたりの喫煙本数がタバコ 5 本を超える者，若しくはニコチン含有製品（ガムやパッチ等の禁煙補助薬）を使用している者

7. HBs 抗原，HCV 抗体，梅毒血清反応（TPHA，RPR），HIV 抗原・抗体のいずれかが陽性または治験実施医療機関の基準値からの逸脱が認められる者

8. スクリーニング検査時および各期投与前において低血圧（血圧＜90/50 mmHg）の者

9. 第 I 期の入院前 16 週間以内に第 I 相臨床試験または 12 週間以内に臨床試験に参加し，薬物の投与を受けた者

10. 第 I 期の入院前 1 週間以内に他の薬物を使用した者および治験終了までに他の薬物を使用する必要のある者（外用剤等を含む）

11. 第 I 期の入院前 12 週間以内に 400 mL 全血採血あるいは 4 週間以内に 200 mL 全血採血または 2 週間以内に成分採血（血漿成分採血および血小板成分採血）を行った者

12. その他，治験責任医師等が不適当と判断した者

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびロット番号を Table 5-2 に示した。

Table 5-2. 治験薬（KYE-1501-P2 試験）

治験薬	試験製剤	標準製剤
名　称	レバチオ OD フィルム	レバチオ錠 20 mg
ロット番号	5F01SC-20	A482407
製造（販売）元	[redacted]	ファイザー株式会社
成分・組成	1 枚中シルデナフィルとして 20 mg を含有する	1 錠中シルデナフィルとして 20 mg を含有する
製剤の性状	うすい赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	白色のフィルムコート錠
包　装	アルミ包装	PTP 包装
保存条件	室温，遮光保存	室温
使用期限	2016 年 05 月	2019 年 08 月

5.1.4.2. 用法および用量

第 I 期および第 II 期において絶食下単回経口投与とし，投与前 10 時間以上絶食後の朝の空腹時に，試験製剤または標準製剤それぞれ 1 枚または 1 錠を投与直前にシートから取り出し，水 150 mL とともに噛まないように注意し服用した。投与後 4 時間は絶食とした。

5.1.4.3. 投与期間

第 I 期，第 II 期とも単回投与（休薬期間は第 I 期投与日より 7 日間以上（投与日を含む）とした。）

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

各投与期の投与前，投与後 0.25（15 分），0.5（30 分），0.75（45 分），1，1.5，2，3，4，6，8，10，12 および 14 時間に 7 mL 採血し，薬物濃度測定に必要な血漿約 2 mL を採取した。

薬物動態の主要評価項目は，絶食下におけるレバチオ錠 20 mg（水あり）投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）投与時のシルデナフィルの 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_t）および最高血漿中濃度（C_{max}）とした。

副次評価項目は，絶食下におけるレバチオ錠 20 mg（水あり）投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）投与時のシルデナフィルの 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}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），平均滞留時間（MRT），終末相の消失速度定数（k_{el}）および終末相の消失半減期（$t_{½}$）とした。

5.1.5.2. 有効性の評価項目

本試験では，有効性の評価は実施しなかった。

5.1.5.3. 安全性の評価項目

自覚症状，他覚所見，心電図，生理学的検査，臨床検査および安全性の総合判定における評価について症例報告書に記載した。なお，安全性の総合判定において「問題あり」と判定された場合は，コメントを付すこととした。

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 症例数の設定根拠

過去に行われたシルデナフィルの臨床試験データにおける平均二乗誤差の平方根に基づいて，AUC_t および C_{max} の幾何平均値の比を 0.95，両パラメータの対数変換値の被験者内標準偏差をそれぞれ 0.142 および 0.258 として，AUCt および C_{max} における標準製剤（レバチオ錠 20 mg）に対する試験製剤（レバチオ OD フィルム）の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の許容域（80%～125%）の範囲に含まれる際の 90%以上の検出力を有する必要例数として，本試験を 42 例と設定した（42 例の被験者数での AUC_t および C_{max} における検出力は，それぞれ 99%と 91%と算出された）。

例数追加試験の被験者数は，本試験および例数追加試験の併合データにおいて，AUC_t および C_{max} における標準製剤（レバチオ錠 20 mg）に対する試験製剤（レバチオ OD フィルム）の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の許容域（80%～125%）の範囲に含まれることを示すのに，それぞれ 100.00%と 80.47%の検出力を有する（10000 回のシミュレーションに基づく）例数として設定した。したがって，例数追加試験は本試験データと併合し，主要目的である標準製剤と試験製剤の生物学的同等性（すなわち，AUC_t と C_{max} の両パラメータでの同等性）を示すのに 80.47%の検出力を有していた。なお，全体の検出力は，AUC_t と C_{max} での各々の検出力の積に基づいた。シミュレーションでは，本試験における幾何平均値の比および平均二乗誤差の平方根に基づき，AUC_t および C_{max} の幾何平均値の比をそれぞれ 1.06308 および 1.12730，両パラメータの対数変換値の被験者内標準偏差をそれぞれ 0.188499 および 0.310796 と仮定して例数追加試験データを生成し，本試験の実データと併合した解析結果に基づいた。

5.1.6.2. 解析対象集団

薬物濃度の解析については原則として治験実施計画書からの逸脱がなかった症例を解析対象とした。問題症例，治験実施計画書からの逸脱症例等が発生した場合は治験責任医師と協議し，解析に際しての取扱いを決定することとした。

安全性の解析については治験薬が投与された全ての症例を解析対象とした。

5.1.6.3. 統計解析

5.1.6.3.1. 薬物動態

主要評価項目として AUC_t および C_{max} を設定し，副次的評価項目として AUC_{inf}，T_{max}，MRT，k_{el} および $t_{½}$ を設定した。原則として，T_{max} を除く評価項目は対数変換をして解析した。主解析として，対数変換した AUC_t および C_{max} に対し投与順序群，投与時期，製剤，投与順序群別被験者を

要因とした分散分析モデルを用いて解析し，製剤間の対数変換値の平均値の差とその 90%信頼区間を算出した。レバチオ OD フィルム 20 mg（試験製剤）とレバチオ錠 20 mg（標準製剤）投与時の血漿中シルデナフィルの AUC_t および C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log（0.80）～log（1.25）の範囲にあるとき，レバチオ OD フィルム 20 mg（試験製剤）とレバチオ錠 20 mg（標準製剤）は生物学的に同等と判定した。また，副次的評価項目については参考データとして解析した。

5.1.6.3.2. 安全性

有害事象について被験者ごとの一覧表を作成した。生理学的検査および臨床検査値は，各期の治験薬投与後に逸脱値の発現した項目について被験者ごとの一覧表を作成した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 被験者の内訳および特性

本試験では，スクリーニング検査を受けた 88 例の志願者より 66 例の適格者が選定された。そのうち 4 例の予備被験者を含む 46 例が入院し，計画例数の 42 例の被験者に治験薬が投与された。なお，休薬期間中に 1 例から同意撤回の申し入れがあり脱落となったため，完了例数は 41 名であった。

例数追加試験では, スクリーニング検査を受けた 99 例の志願者より 78 例の適格者が選定された。そのうち 5 例の予備被験者を含む 57 例が入院し，計画例数の 52 例の被験者に治験薬が投与された。第 I 期，第 II 期ともに中止・脱落例はなく，完了例数は 52 例であった。

被験者はすべて男性であった。背景因子の平均値（範囲）は年齢が 24 歳（20～35 歳），身長が 170.9 cm（154.2～182.2 cm），体重が 63.0 kg（47.4～79.0 kg），体格指数（BMI）が 21.5 kg/m^2（18.5～24.7 kg/m^2）であった。

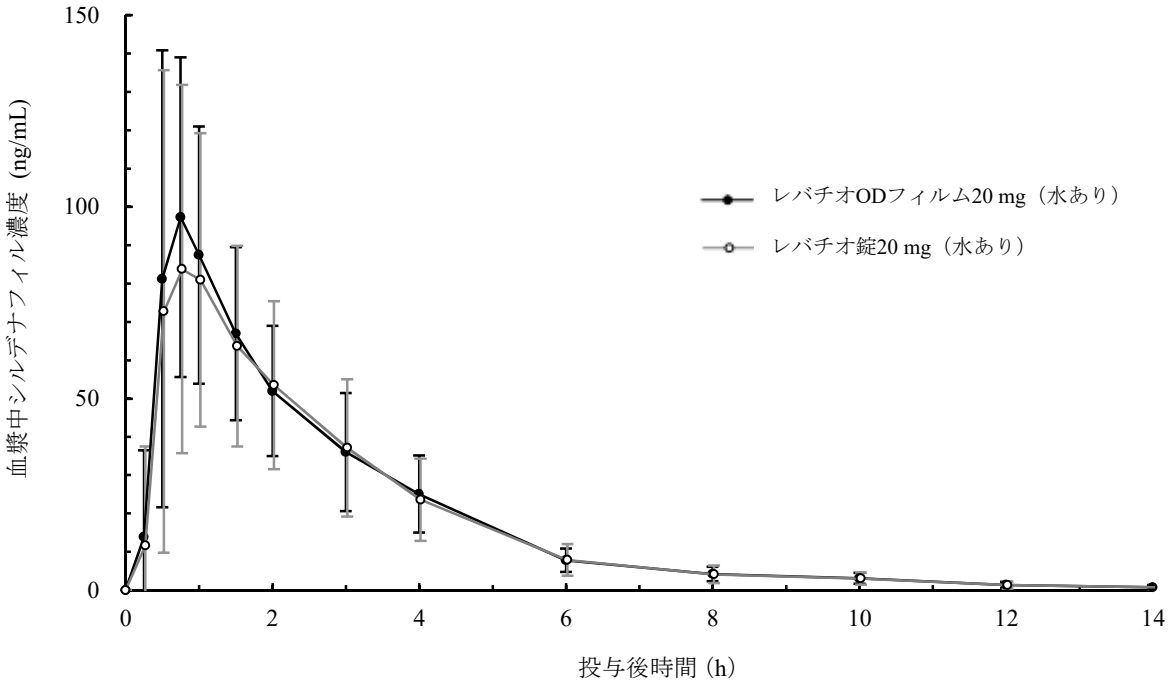
5.2.2. 薬物動態の結果

5.2.2.1. 本試験

5.2.2.1.1. 血漿中シルデナフィル濃度推移

本試験における，レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移を Figure 5-1 に示した。

Figure 5-1. レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差，n=41）（本試験）



引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 図 14.2.1

5.2.2.1.2. シルデナフィルの薬物動態パラメータ

本試験における，レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータを Table 5-3 に示した。

レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）単回経口投与時の AUC_t，C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 260.8 ng•h/mL，112.8 ng/mL および 0.82 時間であり，またレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの AUC_t および C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 250.4 ng•h/mL，102.7 ng/mL および 0.96 時間であった（Table 5-3）。

Table 5-3. レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=41）（本試験）

パラメータ（単位）	レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）	レバチオ錠 20 mg（水あり）
主要評価項目		
AUC_t (ng•h/mL)	260.762 ± 83.401	250.444 ± 96.626
C_{max} (ng/mL)	112.826 ± 48.232	102.721 ± 50.170
副次評価項目		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	263.766 ± 84.928	253.585 ± 97.884
k_{el} (h^{-1})	0.3313 ± 0.0693	0.3298 ± 0.0672
MRT (h)	2.74 ± 0.38	2.80 ± 0.48
$t_{½}$ (h)	2.19 ± 0.51	2.20 ± 0.51
T_{max} (h)	0.82 ± 0.35	0.96 ± 0.56

引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 表 14.2.5c，表 14.2.6c
算術平均値±標準偏差
AUC_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，C_{max} = 最高血漿中濃度，AUC_{inf} = 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，k_{el} = 終末相の消失速度定数，MRT = 平均滞留時間，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

5.2.2.1.3. 生物学的同等性の評価

本試験における，レバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの対数変換値（T_{max} は未変換）における平均値の差およびその 90%信頼区間を Table 5-4 に示した。

主要評価項目の結果は，AUC_t の対数変換値の平均値の差は log（1.063）であり，その 90%信頼区間は log（0.991）～log（1.140）であった。C_{max} の対数変換値の平均値の差は log（1.127）であり，その 90%信頼区間は log（1.004）～log（1.266）であった。AUC_t は対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準 log（0.80）～log（1.25）を満たしたが，C_{max} は判定基準を満たさず，生物学的に同等と判断できる結果は得られなかった。

また，副次評価項目のうち，AUC_{inf}，k_{el} および MRT の対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ log（0.990）～log（1.138），log（0.942）～log（1.069）および log（0.936）～log（1.025）であった。未変換で解析した T_{max} の平均値の差のレバチオ錠 20 mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）の 90%信頼区間は 69.5%～101.1%であった。

治験実施計画書では，例数が不足したために生物学的に同等であるとの結論に至らず，例数を追加することが妥当と判断した場合には，必要な例数を再度算出し，本試験と同一方法かつ本試験の例数の半分以上の例数により例数追加試験を 1 回行うことができると規定していた。52 例（1 群 26 例）による例数追加試験を実施し，レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）とレバチオ錠 20 mg（水あり）の生物学的同等性を評価した。

Table 5-4. レバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果（本試験）

パラメータ（単位）	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間 下限	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間 上限
主要評価項目			
AUC_t (ng•h/mL)	log (1.063)	log (0.991)	log (1.140)
C_{max} (ng/mL)	log (1.127)	log (1.004)	log (1.266)
副次評価項目			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	log (1.061)	log (0.990)	log (1.138)
k_{el} (h^{-1})	log (1.004)	log (0.942)	log (1.069)
MRT (h)	log (0.980)	log (0.936)	log (1.025)
	未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20 mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）	**未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20 mg（水あり）の平均値に対する比の 90%信頼区間（100%換算）**	
T_{max} (h)	85.3	69.5	101.1

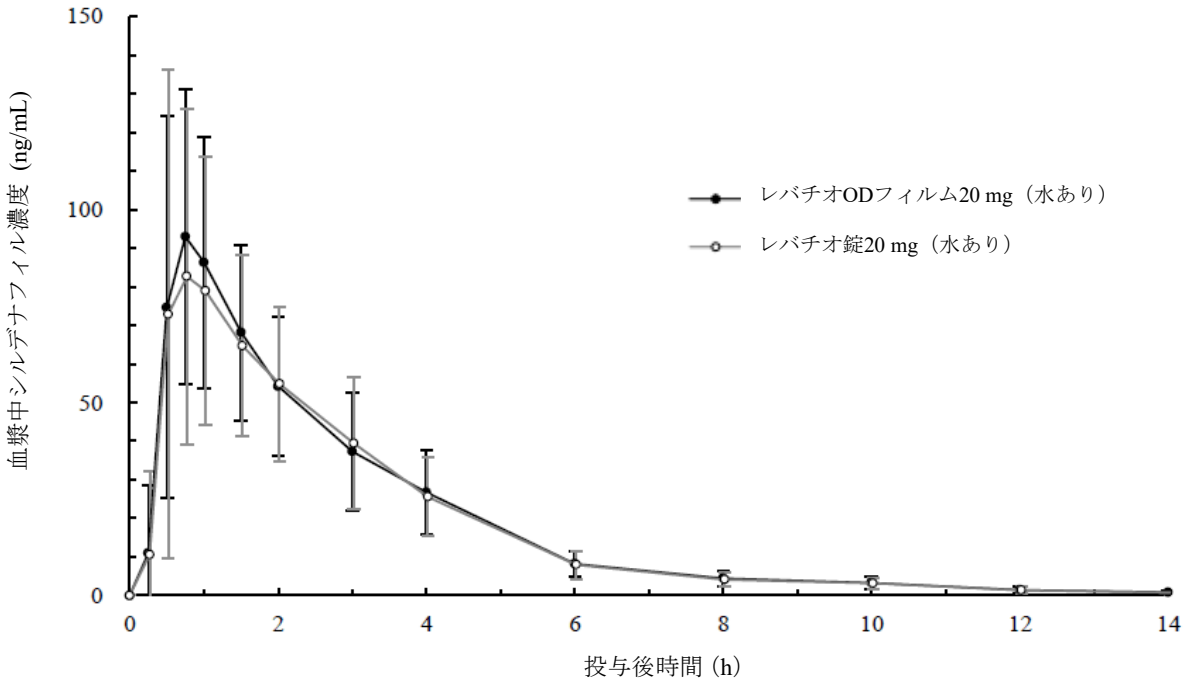
引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 表 14.2.11，表 14.2.12
AUC_t = 0 時間から最終サンプリング時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，k_{el} = 終末相の消失速度定数，MRT = 平均滞留時間，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

5.2.2.2. 本試験・例数追加試験併合

5.2.2.2.1. 血漿中シルデナフィル濃度推移

本試験･例数追加試験併合におけるレバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移を Figure 5-2 に示した。

Figure 5-2. レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差，n=93）（本試験・例数追加試験併合）



引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 図 14.2.2

5.2.2.2.2. シルデナフィルの薬物動態パラメータ

本試験および例数追加試験の併合データにおいて，レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータを Table 5-5 に示した。

レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）単回経口投与時の AUC_t，C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 264.8 ng•h/mL，105.8 ng/mL および 0.88 時間であり，またレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの AUC_t および C_{max} および T_{max} の算術平均値はそれぞれ 256.4 ng•h/mL，103.8 ng/mL および 1.04 時間であった。これらのパラメータは両投与間で同様の値であった。また AUC_{inf}, k_{el}, $t_{½}$および MRT の算術平均値も両投与間で同様であった（Table 5-5）。

Table 5-5. レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）およびレバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ（n=93）（本試験・例数追加試験併合）

パラメータ（単位）	レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）	レバチオ錠 20 mg（水あり）
主要評価項目		
AUC_t (ng•h/mL)	264.803 ± 83.169	256.396 ± 83.137
C_{max} (ng/mL)	105.786 ± 41.488	103.844 ± 48.883
副次評価項目		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	267.958 ± 84.286	259.369 ± 84.053
k_{el} (h^{-1})	0.3278 ± 0.0669	0.3369 ± 0.0661
MRT (h)	2.81 ± 0.37	2.83 ± 0.47
$t_{½}$ (h)	2.22 ± 0.57	2.14 ± 0.47
T_{max} (h)	0.88 ± 0.46	1.04 ± 0.67

引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 表 14.2.7d，表 14.2.8d
算術平均値±標準偏差
AUC_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, C_{max} = 最高血漿中濃度, AUC_{inf} = 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，k_{el} = 終末相の消失速度定数，MRT = 平均滞留時間，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

5.2.2.2.3. 生物学的同等性の評価

本試験および例数追加試験の併合データにおいて，レバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの対数変換値（T_{max} は未変換）における平均値の差およびその 90%信頼区間を Table 5-6 に示した。

AUC_t の対数変換値，C_{max} の対数変換値に対して実施した分散分析の結果，試験の要因の p 値はそれぞれ 0.4227 と 0.7866 であった。そのため，試験間で著しい違いはなく，本試験と例数追加試験の併合は可能であると判断した。

主要評価項目の結果は，AUC_t の対数変換値の平均値の差は log（1.035）であり，その 90%信頼区間は log（0.991）～log（1.080）であった。C_{max} の対数変換値の平均値の差は log（1.046）であり，その 90%信頼区間は log（0.974）～log（1.123）であった。いずれも生物学的同等性の判定基準を満たしており，レバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）とレバチオ錠 20 mg（水あり）は生物学的に同等であると判定された。

また，副次評価項目のうち，AUC_{inf}，k_{el} および MRT の対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ log（0.992）～log（1.080），log（0.930）～log（1.013）および log（0.969）～log（1.019）であった。未変換で解析した T_{max} の平均値の差のレバチオ錠 20 mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）の 90%信頼区間は 73.9%～95.4%であった。

Table 5-6. レバチオ錠 20 mg（水あり）単回経口投与時に対するレバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果（本試験・例数追加試験併合）

パラメータ（単位）	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間 下限	上限
主要評価項目			
AUC_t (ng•h/mL)	log (1.035)	log (0.991)	log (1.080)
C_{max} (ng/mL)	log (1.046)	log (0.974)	log (1.123)
副次評価項目			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	log (1.035)	log (0.992)	log (1.080)
k_{el} (h^{-1})	log (0.971)	log (0.930)	log (1.013)
MRT (h)	log (0.994)	log (0.969)	log (1.019)
	未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20 mg（水あり）の平均値に対する比（100%換算）	**未変換値の平均値の差のレバチオ錠 20 mg（水あり）の平均値に対する比の 90%信頼区間（100%換算）**	
T_{max} (h)	84.7	73.9	95.4

引用：KYE-1501-P2 治験総括報告書 表 14.2.15，表 14.2.16
AUC_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，C_{max} = 最高血漿中濃度，AUC_{inf} = 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，k_{el} = 終末相の消失速度定数，MRT = 平均滞留時間，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

5.2.3. 有効性の結果

本試験では，有効性の評価は実施しなかった。

5.2.4. 安全性の結果

本試験および例数追加試験において，94 例中 5 例（6 件）においてレバチオ OD フィルム 20 mg（水あり）投与の観察期間に有害事象として好酸球増加，好中球減少（2 例），総ビリルビン上昇，直接ビリルビン上昇（すべて軽度，非重篤，因果関係あり）および血管迷走神経反射（中等度，非重篤，因果関係なし）が認められた。また，93 例中 3 例（3 件）においてレバチオ錠 20 mg（水あり）投与の観察期間に有害事象として好酸球増加，好中球減少および総ビリルビン上昇（すべて軽度，非重篤，因果関係あり）が認められた。

また，両投与ともに死亡，その他の重篤な有害事象は認められなかった。

その他，治験薬に起因すると考えられる自覚症状，他覚所見，生理学的検査および臨床検査において問題とすべき所見は認められなかった。また，治験責任医師による安全性についての総合判定は全例「問題なし」であった。以上より，本治験薬の安全性に問題はないと判断した。

5.3. 結論

「KYE-1501 の生物学的同等性試験（水ありで服用）」について，同等性試験ガイドラインに準拠して本試験および例数追加試験において生物学的同等性を評価した結果，試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は同等性試験ガイドラインの判定基準に適合したこと，並びに安全性においても試験製剤と標準製剤に差はないことから，試験製剤と標準製剤との生物学的同等性が検証された。

6. A1481131 試験（5.3.5.1.1，評価資料）

治験の標題：小児肺動脈性肺高血圧症患者（年齢 1～17 歳）を対象に，シルデナフィルを経口投与する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定，並行群間比較試験

6.1. 試験概要

治験実施施設：ブラジル（1 施設），カナダ（1 施設），チリ（1 施設），コロンビア（3 施設），グアテマラ（1 施設），ハンガリー（2 施設），インド（2 施設），イタリア（1 施設），日本（1 施設），マレーシア（1 施設），メキシコ（1 施設），ポーランド（3 施設），ロシア（1 施設），スウェーデン（1 施設），台湾（3 施設），米国（9 施設）の計 32 施設。

公表文献：Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Oral Sildenafil Citrate in Treatment-Naive Children With Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation 2012; 125: 324-334.

治験期間：2003 年 8 月 28 日～2008 年 6 月 5 日

開発段階：第 3 相

6.1.1. 目的

主要目的：

小児（1～17 歳）の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者にシルデナフィルを 16 週間経口投与したときの有効性を評価する。

副次目的：

小児（1～17 歳）の PAH 患者にシルデナフィルを 16 週間経口投与したときの安全性，忍容性および薬物動態を評価する。また，A1481156 試験に参加しなかった被験者の生存状態も評価する。

6.1.2. 治験デザイン

本試験は無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照，並行群間，用量設定試験として実施した。本試験には，原発性肺高血圧症または先天性心疾患もしくは膠原病性脈管疾患に伴う PAH とされた，体重 8 kg 以上の 1～17 歳の被験者を組み入れた。

本試験は，各被験者について，二重盲検期前 3 週間以内の最初のスクリーニング来院（-21～-1 日，来院 S_1），ベースライン来院［ベースラインの心肺運動負荷試験（CPET）は，スクリーニングでの CPET と同日の 4 時間以上間隔を空けることにより実施可能とした：-2～1 日，来院 T_1］，無作為割り付けの 1 週間後の増量時における被験者またはその保護者への電話連絡（来院 P_1），16 週間の二重盲検期（この間，28±3，56±4，112±4 日に来院 T_2，T_3，T_4 を実施），延長試験である A1481156 試験に参加しない被験者に対して T_4 の 30～40 日後に実施される追跡調査時の来院から構成された。被験者が治験完了前に中止し，安全性に問題がない場合，16 週／投与終了時の評価を実施した。

被験者は 3 用量（低用量，中用量，高用量）のうちの 1 用量のシルデナフィルまたはプラセボの投与を受けた。投与量は体重により決定された（Table 6-1）。

被験者を体重と CPET 実施能力の有無により層別した。体重が 20 kg 以下の場合を除き，被験者をシルデナフィル低用量，中用量，高用量，プラセボに 1：1：1：1 で無作為に割り付けた。体重が 8 kg から 20 kg 以下の被験者については，シルデナフィル中用量，高用量，プラセボに 1 : 2 : 1 で無作為に割り付けた。

低用量，中用量，高用量のシルデナフィル，プラセボは 6 時間以上の間隔を空けて 1 日 3 回，16 週間投与された。シルデナフィルに割り付けられた被験者は，中用量および高用量のシルデナフィルに割り付けられた被験者を含めて全員が，最初の 1 週間はシルデナフィル 10 mg 1 日 3 回の投与を受けた。1 週間後（P_1 来院），シルデナフィルの用量は割り付けられた用量に増量された。プラセボ群，低用量群，中用量群（体重 20 kg 以下の被験者）の被験者に対しては，ダミーの増量を行った。

被験者に治験薬と関連する不耐容が生じた場合は，1 週間以上投与した後に，当該被験者の用量の 50%の減量が認められた。この減量は 1 回のみとした。

有効性評価として CPET（発達上 CPET が実施可能であった被験者），血行動態モニタリング，症状の評価，World Health Organization（世界保健機関，WHO）機能分類，基礎治療の変更，Quality of life（QOL）の測定（5 歳以上の被験者で，すべての来院において各被験者の母国語による質問票に回答できた被験者）を行った。発達上 CPET を実施できなかった被験者は，安全性，血行動態モニタリング，WHO 機能分類，QOL の測定，成長および発達の評価を行った。

A1481131 試験を完了した被験者は，延長試験である A1481156 試験へ組み入れ可能とした。本試験でシルデナフィルの投与を受けた被験者（およびその家族）が延長試験への参加に同意した場合，当該被験者は A1481131 試験でのシルデナフィルの用量が維持された。ただし，A1481131 試験でプラセボの投与を受けた被験者は，同様に体重で層別され，A1481131 試験の実薬群のいずれかの用量群に無作為に割り付けられた。

Table 6-1. 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	NA[a]	10[a]	20
>20～45	10	20	40
>45	10	40	80

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T2
TID = 1 日 3 回，NA = 該当せず

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。

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

6.1.3.1. 選択基準

1～17 歳（各国の治験実施計画書に準じる），体重 8 kg 以上の症候性 PAH 患者で，以下の基準のいずれかに合致する被験者を本試験に組み入れた。

- 原発性 PAH 患者
- 以下のいずれかを伴う PAH 患者
  - ベースライン時の室内気下での安静時酸素飽和度（SaO_2）が 88%以上の先天性体肺短絡
  - 生後 30 日以内に修復された完全大血管転位症
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前に他の先天性心病変の外科的修復術を受けており，除外基準に該当する臨床的に意味のある左心系の残存病変のない患者

6.1.3.2. 除外基準

以下の基準に該当する被験者は本試験から除外した。

- 他の疾患に続発する肺高血圧症
- 左心系心疾患およびその他の類似の心臓関連疾患を有する患者
- 無作為割り付け前 30 日以内に適応外のシルデナフィル，エンドセリン A 受容体拮抗薬，プロスタサイクリン，プロスタサイクリンアナログのいずれかの投与を受けたことがある患者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に注射剤の強心薬や注射剤の血管拡張薬などの薬剤を使用していた患者
- α遮断薬またはシトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬を使用していた患者

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号および処方番号を Table 6-2 に示した。

Table 6-2. 治験薬のロット番号および処方番号（A1481131 試験）

薬剤名	剤形	ロット番号	処方番号
シルデナフィル	10 mg フィルムコート錠	CF0250402	F00018AA
		CF0050303	F00018AB
		05-021177	F00018AC
シルデナフィル	20 mg フィルムコート錠	CF0200402	F00012AE
		CF0440902	F00012AF
		05-020981	F00012AF
シルデナフィル	40 mg フィルムコート錠	CF0300602	F00014AD
		05-020980	F00014AE
シルデナフィル	80 mg フィルムコート錠	05-020983	F00016AE
		CF0230402	F00016AC
		CF0080303	F00016AE
プラセボ	10 mg フィルムコート錠	05-020973	F00007AB
		CF0190302	F00007AA
		CF0180302	F00007AA
プラセボ	20 mg フィルムコート錠	05-021172	F00008AD
		CF0320602	F00008AC

Table 6-2. 治験薬のロット番号および処方番号（A1481131 試験）

薬剤名	剤形	ロット番号	処方番号
プラセボ	40 mg フィルムコート錠	05-020975	F00009AD
		CF0090302	F00009AC
		CF0430902	F00009AD
プラセボ	80 mg フィルムコート錠	05-020978	F00010AD
		05-020977	F00010AD
		CF0280502	F00010AC
		CF0270502	F00010AC
		CF0410802	F00010AD

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T3，Appendix A6

6.1.4.2. 用法および用量

シルデナフィルに割り付けられた全被験者は，最初の 1 週間はシルデナフィル 10 mg 1 日 3 回の投与を受けた。1 週間後，シルデナフィルの用量は割り付けられた用量に増量された。

錠剤を嚥下可能な被験者は 16 週間にわたり，シルデナフィル 1 錠（10，20，40，80 mg のいずれか）またはプラセボを 6 時間以上の間隔を空けて 1 日 3 回，食事の 2 時間以上後で次の食事の 2 時間以上前に水とともに服用した。錠剤を嚥下困難な被験者には，錠剤を砕いて少量（5 mL）の柔らかい食物と混ぜ，その全量を速やかに摂取させた。

6.1.4.3. 投与期間

16 週間

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

血液検体の採取は，ベースライン来院時，4，8 および 16 週の来院時の治験薬投与前に実施した。さらに，16 週の来院時には最初の治験薬投与後 15 分～3 時間，3 時間～6 時間，および 6 時間超～8 時間の 3 つの時間範囲内でそれぞれ 1 回採血を実施した。薬物動態の結果は別途，報告する。

6.1.5.2. 有効性の評価項目

血行動態を除くすべての評価項目はスクリーニング，ベースライン，8 週（peak plasma level）および 16 週（または終了時）に評価した。さらに WHO 機能分類を 4 週ごとに評価した。血行動態はベースラインおよび 16 週（または終了時）に評価した。

主要評価項目： CPET（自転車エルゴメータ）により評価する，体重で標準化した最大酸素摂取量（peak VO_2）

副次評価項目：

- 血行動態評価による平均肺動脈圧（mPAP），肺血管抵抗係数（PVRI），肺血管抵抗（PVR），心係数，右心房圧（RAP）
- CPET による呼吸交換比（RER）および peak VO_2 到達時間

- 「小児の健康に関する質問票 : 保護者用 28 項目質問票（Child Health Questionnaire-Parent Form 28：CHQ-PF28）」による身体的および心理社会的スケール
- WHO 機能分類

3 次評価項目：

- 血行動態評価による肺動脈楔入圧（PCWP），収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP），平均全身動脈圧（MAP）および全身血管抵抗係数（SVRI）
- CPET による総換気量（VE）および混合静脈血酸素飽和度（SVO_2），呼気終末 O_2 および CO_2，無酸素性作業閾値（AT），percent predicted peak VO_2
- 被験者の親／医師による全般評価
- 無作為化時点から，いずれかの臨床症状の悪化（死亡，心臓／肺移植の実施，肺高血圧症による入院，プロスタサイクリンまたはボセンタン療法の開始が必要と定義した）までの期間
- 基礎治療
- CHQ-PF28 スコア
- 生存確認［A1481156 試験総括報告書に記載した。］

6.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象は治験期間を通して観察した。臨床検査（血液学的，生化学的および尿検査）はスクリーニング，ベースラインおよび 4，8，16 週（または最終投与時）に実施した。バイタルサイン（血圧および脈拍数）はスクリーニング，ベースライン，4，8，16 週（または最終投与時），終了時および追跡調査時（延長試験に参加しなかった場合）に実施した。心電図および眼科検査はベースラインおよび 16 週（または最終投与時）に実施した。身体所見はスクリーニングおよび 16 週（または最終投与時）に実施した。

6.1.6. 統計解析方法

6.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験のような小児 PAH 患者を対象とした臨床試験は前例がなく，文献でも被験者数の算出根拠となる指針は非常に限られていた。そのため，被験者数設計のための仮定は，利用可能な文献と小児 PAH 専門家の意見に基づき行った。

成人のうっ血性心不全患者を対象として実施した臨床試験のデータから，投与 12 週後の peak VO_2 のベースラインからの変化率のばらつきは約 19%であることが示唆された。本試験では，小児 PAH 患者は成人のうっ血性心不全患者よりもばらつきが大きい可能性があるという専門家の予測を反映して，保守的に標準偏差を大きく仮定した。

利用可能な限られた情報に基づいて，本試験では以下の仮定を行った。

- プラセボ群の被験者は，運動耐容能（peak VO_2 のベースラインからの変化率で評価する）が 5%悪化する。

- シルデナフィル最高用量群の被験者は，運動耐容能（peak VO_2 のベースラインからの変化率で評価する）が 15%改善する。

- 共通の標準偏差を 27%と仮定する。

上記の仮定の下，20%の群間差を 90%の検出力で検出するために必要な被験者数は各群 51 例と推定された。なお，本計算では第一種の過誤確率を 0.025（片側）とし，Hochberg の方法により多重性を調整した。

主要評価項目のばらつきに関するデータが限られていたことから，中間解析で被験者数の再計算を行うことを治験実施計画書に明記した。

さらに，治験実施計画書第 4 回改訂版で，以下の変更に基づいて被験者数を再計算した。

- 主要解析では，シルデナフィルの全用量群を併せた群（シルデナフィル併合群）とプラセボ群を比較する（ただし，シルデナフィル投与例とプラセボ投与例の比は 3：1 を維持する）。

- シルデナフィル併合群の被験者は，運動耐容能（peak VO_2 のベースラインからの変化率で評価する）が 10%改善する。

上記の仮定の下，15%の群間差を 90%の検出力で検出するために必要な被験者数は各群 46 例（合計 184 例）と推定された［第一種の過誤確率：0.025（片側）］。

その後，発達上 CPET が実施可能で，ベースラインとベースライン後の両方の有効な peak VO_2 値を有する被験者 54 例のデータを対象として，盲検下で症例数の再計算を行った。その結果，観測した標準偏差は当初の想定（27.0%）よりも大幅に小さかった（17.4%）。想定したばらつきと観測したばらつきがこのように大きく食い違ったことは，偶然によるものである可能性は低いと考えられ，治験依頼者は，外部の統計専門家と相談し，被験者数を，発達上 CPET が実施可能で，評価可能な被験者 184 例から 80 例に減少させることとした。この被験者数の変更は，変更した被験者数の 90%を対象として，被験者数を再計算することを条件として，2007 年 3 月に米国食品医薬品局（FDA）と合意した。また，無作為化後の脱落率を約 10%と仮定し，発達上 CPET が実施可能な被験者 90 例を無作為に割り付けることとした。本試験では，発達上 CPET が実施可能か否かを問わず，計 200 例以上の被験者を無作為に割り付け，安全性，成長および発達を評価することとした。

変更後の被験者数の 90%（72 例）を対象として，被験者数を再計算した結果，「新規の」治験実施施設（主として南米）が参加したこともあり，主要評価項目の標準偏差は 20.2%に増大した。そのため，被験者の組み入れを継続し，この時点で再計算された被験者数（104 例）の 90%に到達後，3 回目の盲検下での被験者数の再計算を行い，ばらつきを評価した。3 回目の被験者数の再計算（95 例）の結果，標準偏差は増大しておらず（18.8%），評価可能な被験者 104 例という被験者数は本治験実施計画書に規定された検出力（90%）を得るのに十分であると考えられた。

6.1.6.2. 解析対象集団

有効性評価の主要解析対象集団は，intent-to-treat（ITT）集団とした。

ITT 集団：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者。ただし，本試験のすべての評価項目をすべての被験者で一律に評価することができないため，Table 6-3 に示すとおり，評価項目ごとに解析対象となる被験者集団が異なる。

Table 6-3. 解析対象集団（A1481131 試験）

パラメータ	解析対象集団
主要評価項目（peak VO_2）とすべての CPET パラメータ	発達上 CPET が実施可能な全被験者。なお，A1481131 試験期間中に CPET を実施した被験者を発達上 CPET が実施可能な被験者とした。
すべての血行動態パラメータ，WHO 機能分類，被験者（親）/医師による全般評価，基礎治療の変更，臨床的悪化	A1481131 試験で治験薬の投与を受けた全被験者
CHQ-PF28	5 歳以上で, すべての来院時に母国語で CHQ-PF28 の評価を受けた全被験者

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T5
CHQ-PF28 = Child Health Questionnaire-Parent Form 28，CPET = 心肺運動負荷試験，VO_2 = 酸素摂取量，
WHO = 世界保健機関

安全性解析対象集団：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

臨床検査の解析対象集団：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン後の臨床検査の結果を有する被験者

6.1.6.3. 統計解析

以下に記載する解析には，特記しない限り ITT 集団を用いた。欠測値を取り扱う際には last observation carried forward（LOCF）法を用いた。欠測値の影響を評価するために，データの欠測が生じる様々な原因を仮定し，多重代入法および最悪値を代入する方法を用いた。

6.1.6.3.1. 有効性

6.1.6.3.1.1. 有効性の主要評価項目に対する解析

有効性の主要評価項目は，CPET で評価する，体重で標準化した 16 週時の血漿中トラフ濃度時 peak VO_2 のベースラインからの変化率とした。ベースライン値は，ITT 集団についてはスクリーニングとベースラインの測定値の平均とし，per protocol（PP）集団についてはベースライン期間中（-4～1 日）に記録された測定値の平均を用いた。主要評価項目である peak VO_2 の 16 週時のベースラインからの平均変化率は，共分散分析モデルを用いて，シルデナフィル併合群（低用量群，中用量群および高用量群）とプラセボ群を比較した（対比係数をそれぞれ，1/3，1/3，1/3，-1 とした）。また，シルデナフィルの各用量群とプラセボ群をそれぞれ比較した。共分散分析モデルには，因子として用量群，共変量として peak VO_2 のベースライン値，臨床分類，体重層（8～45 kg および>45 kg）を含めた。統計的仮説検定は有意水準 5%（両側）で実施した。PP 集団についても同様の解析を実施した。また, ITT 集団に対して欠測値の補完方法を変えた解析を実施し，欠測値の影響を評価した。

6.1.6.3.1.2. 副次評価項目に対する解析

有効性の副次評価項目である mPAP の 16 週時のベースラインからの変化量および PVRI の 16 週時のベースラインからの変化量に対して，有意水準 5%の両側検定を行った。

共分散分析モデルを用いて各シルデナフィル用量群およびシルデナフィル併合群とプラセボ群を比較した。このモデルには因子として用量群，共変量として臨床分類，体重層（8～20 kg，>20～45 kg，>45 kg），CPET の実施能力を含めた。

16 週時の WHO 機能分類の解析には，比例オッズロジスティック回帰モデルを用いた。このモデルには因子として用量群，WHO 機能分類のベースライン値，臨床分類，体重層（8～20 kg，>20～45 kg，>45 kg），CPET の実施能力を共変量として含めた。モデルの各要因の有意性および信頼区間は，Type III 平方和（Wald 検定）に基づいた。16 週時のオッズ比と対応する 95%信頼区間（CI）は，プラセボ群に対する各シルデナフィル用量群およびシルデナフィル併合群について示した。比例オッズの仮定を評価するためにスコア検定を用いた。スコア検定の結果が 5%水準で有意であれば，代わりに 2 値の応答に対してロジスティック回帰モデルを用いて解析することとした。2 値応答は，応答カテゴリ 1 と 2 を併合し，応答カテゴリ 3 と 4 を併合することとした。

5 歳以上で評価可能な質問票が得られた被験者に対して，16 週時の CHQ-PF28 の QOL のベースラインからの変化量を，共分散分析モデルを用いて解析した。このモデルには因子として用量群，ベースライン値，臨床分類，体重層（8～20 kg，>20～45 kg，>45 kg），CPET の実施能力を共変量として含めた。

他の副次評価項目は共分散分析モデルを用いて解析した。これらの評価項目は，16 週時の PVR のベースラインからの変化量，16 週時の RER のベースラインからの変化率，16 週時の peak VO_2 到達時間のベースラインからの変化率，16 週時の心係数のベースラインからの変化量，16 週時の RAP のベースラインからの変化量を評価した。

これらの副次評価項目の解析において，検定の多重性は考慮しなかった。

6.1.6.3.2. 安全性

安全性の要約はすべて，安全性の要約表およびデータ一覧表に関する治験依頼者の「Worldwide Safety Standards for Clinical Trials」第 3.0 版（WSS v3）に従って作成した。各シルデナフィル群，プラセボ群，シルデナフィル併合群について提示した。最終の治験薬投与後 7 日以内に発現した事象は，試験治療下での発現とみなした。安全性評価については，検定は行わなかった。

6.2. 試験結果

6.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 6-4 に示す。合計 324 例がスクリーニングを受け，235 例が 4 つの用量群のいずれかに無作為に割り付けられた。1 例（シルデナフィル中用量群）が血行動態に関する組み入れ基準を満たしていなかった（mPAP が 20 mmHg であった）ため，無作為化後治験薬投与を受ける前に中止した。治験薬投与を受けた 234 例のうち 6 例（シルデナフィル低用量群，高用量群，プラセボ群各 2 例）が中止した。合計 228 例が治験を完了し，そのうち 220 例が継続試験である A1481156 試験に参加した。

体重が 20 kg 以下の被験者はシルデナフィル低用量群に割り付けられず，シルデナフィル中用量群，高用量群，プラセボ群に 1：2：1 で割り付けたため，各用量群の被験者数は均等ではなかった。

シルデナフィル低用量群の 2 例，シルデナフィル中用量群，高用量群，プラセボ群各 3 例は，当初スクリーニングで脱落し，後に再スクリーニングを受けて無作為割り付けされた。

Table 6-4. 被験者の内訳（A1481131 試験）

	シルデナフィル				
	低用量群	中用量群	高用量群	併合	プラセボ群
被験者数（%）					
無作為化例	42	56	77	175	60
投与例	42	55[a]	77	174[a]	60
完了例	40 (95.2)	55 (98.2)	75 (98.7)	170 (97.1)	58 (96.7)
A1481156 試験参加例	38 (90.5)	53 (94.6)	74 (96.1)	165 (94.3)	55 (91.7)
A1481156 試験不参加例					
追跡調査実施例	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	3 (1.7)	3 (5.0)
追跡調査未実施例	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (1.1)	0
治験薬投与前中止例	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
中止例[b]	2 (4.8)	0	2 (2.6)	4 (2.3)	2 (3.3)
追跡調査実施例	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	0
追跡調査未実施例	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.3)
中止理由					
有害事象	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	0
追跡不能	0	0	0	0	1 (1.7)
その他	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	0
同意撤回	0	0	0	0	1 (1.7)
有効性解析対象集団					
ITT 集団[c]	42 (100)	55 (98.2)	77 (100)	174 (99.4)	60 (100)
Per Protocol 集団	23 (54.8)	23 (41.1)	27 (35.1)	73 (41.7)	24 (40.0)
5 歳以上	42 (100)	46 (82.1)	58 (75.3)	146 (83.4)	53 (88.3)
CHQ-PF28[d]	37 (88.1)	34 (60.7)	48 (62.3)	119 (68.0)	46 (76.7)
発達上 CPET が実施可能な被験者	28 (66.7)	28 (50.0)	29 (37.7)	85 (48.6)	30 (50.0)
安全性解析対象集団					
有害事象	42 (100)	55 (98.2)	77 (100)	174 (99.4)	60 (100)
臨床検査	42 (100)	55 (98.2)	76 (98.7)	173 (98.9)	60 (100)
眼科検査	42 (100)	55 (98.2)	75 (97.4)	172 (98.3)	60 (100)

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T7
CHQ-PF28 = Child Health Questionnaire-Parent Form 28，CPET = 心肺運動負荷試験，ITT = intent-to-treat
a. 無作為化され，治験薬の投与を受けなかった被験者を除く
b. 最終の治験薬投与後 7 日以内に試験を中止した被験者を含む
c. 無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者
d. ITT 集団に含まれる被験者のうち 5 歳以上で，母国語で CHQ-PF28 の評価を受けた被験者

人口統計学的特性を Table 6-5 に示す。全被験者の約 60%が女児であった。年齢および体重に用量群間で差が認められたが，これは，体重が 20 kg 以下の被験者はシルデナフィル低用量群に割り付けられず，他の用量群と比較して 2 倍多くシルデナフィル高用量群に割り付けられたためである。

Table 6-5. 人口統計学的特性（A1481131 試験）

	シルデナフィル				
	低用量群	中用量群	高用量群	併合	プラセボ群
被験者数	42	55	77	174	60
男（%）	17 (40.5)	24 (43.6)	26 (33.8)	67 (38.5)	22 (36.7)
女（%）	25 (59.5)	31 (56.4)	51 (66.2)	107 (61.5)	38 (63.3)
年齢（%）					
1～4 歳	0	9 (16.4)	19 (24.7)	28 (16.1)	7 (11.7)
5～12 歳	25 (59.5)	28 (50.9)	36 (46.8)	89 (51.1)	37 (61.7)
13～17 歳	17 (40.5)	18 (32.7)	22 (28.6)	57 (32.8)	16 (26.7)
≥18 歳	0	0	0	0	0
人種（%）					
白人	19 (45.2)	26 (47.3)	28 (36.4)	73 (42.0)	24 (40.0)
黒人	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	3 (1.7)	2 (3.3)
アジア人	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)	34 (19.5)	7 (11.7)
その他	18 (38.1)	15 (27.3)	33 (42.9)	64 (36.8)	27 (45.0)
地域（%）					
北米 [a]	10 (23.8)	11 (20.0)	16 (20.8)	37 (21.3)	17 (28.3)
アジア	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)	34 (19.5)	7 (11.7)
欧州	16 (38.1)	18 (32.7)	22 (28.6)	56 (32.2)	16 (26.7)
南米	10 (23.8)	13 (23.6)	24 (31.2)	47 (27.0)	20 (33.3)
体重平均値（範囲）kg	38.2 (20.0-105.0)	32.1 (8.6-106.0)	25.8 (8.2-61.0)	30.8 (8.2-106.0)	29.3 (9.1-60.0)
身長平均値（範囲）cm	141.6 (111.0-172.0)	130.5 (77.0-192.5)	120.8 (72.0-180.0)	128.9 (72.0-192.5)	128.4 (78.0-173.0)
BMI 平均値（SD）kg/m^2	18.2 (4.8)	17.6 (3.9)	16.3 (3.4)	17.2 (4.0)	16.9 (3.6)

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T10
BMI = body mass index，SD = 標準偏差
a. 北米：米国，カナダ，メキシコ

全被験者の約 3 分の 1 が原発性 PAH（28.6%～35.0%），残りの被験者は続発性 PAH（主に先天性体肺短絡および外科的修復術）であった（A1481131 試験総括報告書 Table 2.2.1）。

発達上 CPET が実施可能な被験者の割合はプラセボ群，低用量群，中用量群，高用量群でそれぞれ 50%，67%，50%，38%であった（Table 6-4）。この差は，体重 20 kg 以下の被験者がシルデナフィル低用量群に割り付けられず，これらの被験者を他の用量群と比較して 2 倍多くシルデナフィル高用量群に割り付けたことが原因と考えられる。

6.2.2. 薬物動態および薬力学の結果

本試験から得られた血漿中濃度データ，peak VO_2 または PVR を用いて，ポピュレーション Pharmacokinetics（PK）および PK/PD（Pharmacodynamics）解析を実施した。それらの結果は，A1481131 試験の PMAR（PMAR-00205）として報告した。

6.2.3. 有効性の結果

A1481131 試験では，ほとんどの有効性評価項目で用量反応関係がみられた。シルデナフィル低用量群ではプラセボ群を大きく上回る改善はほとんど認められなかったが，中用量群と高用量群では，すべての評価項目（平均値）がプラセボ群を上回る改善を示した。

主要評価項目の peak VO_2 は，主解析において，シルデナフィル併合群はプラセボ群と比較してベースラインからの変化率で 7.71%（95% CI：-0.19，15.60）の改善を示したが，p 値は 0.056 と有意水準を若干上回り，統計的な有意差は示されなかった（Table 6-6）。低用量群のベースラインからの平均変化率はプラセボ群と類似していたが（差は 3.81%），中用量群と高用量群はともにプラセボ群と比較して大きな上昇を示した（それぞれ 11.33%および 7.98%）。

Table 6-6. 最大酸素摂取量（peak VO_2）のベースラインから 16 週時までの変化率（LOCF）－ITT 集団（A1481131 試験）

	シルデナフィル				
	低用量群 N=24[a]	中用量群 N=26[a]	高用量群 N=27[a]	合計 N=77[a]	プラセボ群 N=29[a]
Peak VO_2 の平均値［mL/kg/分］（SD）					
ベースライン[b]	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）[c]	3.81 (5.00)	11.33 (4.84)	7.98 (4.85)	7.71 (3.98)	NA
95%信頼区間[c]	-6.11, 13.73	1.72, 20.94	-1.64, 17.60	-0.19, 15.60	NA
p 値[c]	NA	NA	NA	0.056	NA

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T14
CPET = 心肺運動負荷試験，ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward 法，NA = 該当せず，peak VO_2 = 最大酸素摂取量，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差
a. ITT 集団のうち発達上 CPET が実施可能な被験者
b. 投与 1 日目またはそれ以前に得られたデータの平均値をベースライン値とした。
c. 臨床分類，体重，ベースライン peak VO_2 値を共変量とした共分散分析モデルにより解析した。

血行動態の副次評価項目（mPAP および PVRI）は主要評価項目を支持する評価項目であり，用量に依存した減少（改善）を示した（Table 6-7 および Table 6-8）。低用量群はプラセボ群と類似した結果であった（プラセボ群と比較した平均変化量は mPAP が 1.6 mmHg，PVRI が-0.6 Wood unit•m^2）が，シルデナフィル中用量群と高用量群はいずれも，プラセボ群を上回る改善が認められた（プラセボ群と比較した平均低下量は mPAP がそれぞれ-3.5 mmHg および-7.3 mmHg，PVRI はそれぞれ-4.5 Wood unit•m^2 および-7.2 Wood unit•m^2）。

Table 6-7. 平均肺動脈圧（mPAP）のベースラインから 16 週時までの変化量（LOCF）－ITT 集団（A1481131 試験）

	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	合計 N=165	プラセボ群 N=56
mPAP の平均値[mmHg]（SD）					
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)
プラセボ群との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%信頼区間 [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：A1481131 試験総括報告書 Table T16
ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward 法，mPAP = 平均肺動脈圧，NA = 該当せず，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差
a. 初回投与前 21 日以内に得られた最新の mPAP データをベースライン値とした。
b. 臨床分類，体重，CPET 実施能力を共変量とした共分散分析モデルにより解析した。

Table 6-8. 肺血管抵抗係数（PVRI）のベースラインから 16 週時までの変化量（LOCF）－ITT 集団（A1481131 試験）

	シルデナフィル				
	低用量群 N=36	中用量群 N=49	高用量群 N=67	合計 N=152	プラセボ群 N=50
PVRI 平均値[Wood unit•m^2]（SD）					
ベースライン [a]	23.5 (15.2)	19.0 (13.8)	20.9 (19.0)	20.9 (16.6)	16.1 (12.0)
16 週時	23.6 (16.0)	16.0 (11.0)	15.8 (13.5)	17.7 (13.7)	17.7 (13.8)
ベースラインからの変化量	0.1 (10.9)	-2.9 (11.5)	-5.1 (14.7)	-3.2 (13.0)	1.6 (9.2)
プラセボ群との最小二乗平均値の差 [b]（SE）	-0.6 (2.7)	-4.5 (2.4)	-7.2 (2.3)	-4.1 (2.0)	NA
95%信頼区間 [b]	-5.9, 4.7	-9.3, 0.3	-11.7, -2.7	-8.0, -0.2	NA
p 値 [b]	NA	NA	NA	0.041	NA

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T17
ITT = intent-to-treat，LOCF = last observation carried forward 法，NA = 該当せず，PVRI = 肺血管抵抗係数，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差
a. 初回投与前 21 日以内に得られた最新の PVRI データをベースライン値とした。
b. 臨床分類，体重および CPET 実施能力を共変量とした共分散分析モデルにより解析した。

被験者の WHO 機能分類は，大部分がベースライン時にクラス I または II であったが，シルデナフィル低用量群，中用量群，高用量群のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ 0.6，2.25，4.52 であり，WHO 機能分類の変化において用量反応関係が示唆された（A1481131 試験総括報告書 Section 7.3.3）。

被験者（または親）および医師による全般評価では，プラセボ群を含む全用量群でベースラインからの改善が認められた。しかし，いずれの評価でも，顕著な改善または中等度の改善が報告された被験者の割合は，シルデナフィル投与群の方がプラセボ群よりも高かった（A1481131 試験総括報告書 Section 7.4.1）。

CHQ-PF28 質問票では，シルデナフィル群とプラセボ群との間で QOL のベースラインからの変化に明白な差は認められなかった（A1481131 試験総括報告書 Section 7.3.9）。

6.2.4. 安全性の結果

有害事象（「死亡」および「その他の重篤な有害事象」を除く）については，治験薬投与終了日までのデータを集計して提示した。死亡および重篤な有害事象については，その報告期間を同意取得から治験薬投与終了後 28 日目までとしたが，治験薬との関連性が疑われるものについては，発現時期にかかわらず報告することとし，報告された情報を提示した。

有害事象の発現率は各用量群で類似しており（因果関係を問わない有害事象：66.7%～80.0%，因果関係を否定できない有害事象：23.6%～28.6%）（Table 6-9），シルデナフィルの用量との直接的な関連性は認められなかった。シルデナフィル併合群の主な因果関係を問わない有害事象は，頭痛，上気道感染，発熱，嘔吐，下痢であった。上気道感染，発熱，嘔吐が発現した被験者は，プラセボ群（それぞれ 6.7%，1.7%，6.7%）よりもシルデナフィル併合群（それぞれ 12.1%，10.9%，11.5%）で多かった。嘔吐および悪心は，全体として発現率は低かったものの，シルデナフィル中用量群および高用量群で発現率が高かった（Table 6-10）。

認められた頭痛の大部分が治験薬との因果関係を否定できないと判定され，発熱および下痢の大部分が治験薬との因果関係はないと判定された。治験薬との因果関係を否定できない嘔吐の割合は，用量群間でばらつきが認められた（プラセボ群の 25.0%に対し，シルデナフィル低用量群，中用量群，高用量群でそれぞれ 50.0%，60.0%，36.4%）。上気道感染はいずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

6 例が試験を中止した。そのうち 2 例（シルデナフィル低用量群および高用量群の各 1 例）の中止理由は有害事象であった。いずれも漸増期間中にシルデナフィル 10 mg の投与下での中止であった（Table 6-11）。

重篤な有害事象は 11 例に発現した。内訳はシルデナフィル低用量群および中用量群で各 1 例（それぞれ 2.4%および 1.8%），シルデナフィル高用量群で 7 例（9.1%），プラセボ群で 2 例（3.3%）であった（Table 6-9）。2 例は治験薬との因果関係を否定できないと判定され，いずれもシルデナフィル高用量群であったが，1 例は漸増期間中にシルデナフィル 10 mg 投与下で発現した（Table 6-12）。

試験治療中の死亡例は認められなかった。2 例が無作為割り付け前に死亡した（1 例はカテーテル挿入の準備中，1 例はカテーテル挿入中であり，いずれも全身麻酔と関連するものと判定された）。死亡例の詳細を 12.1 項に示した。

治験期間中，シルデナフィルの投与により，臨床検査値，バイタルサインの平均変化量，小児の発達，眼科検査，心電図結果のいずれにも，シルデナフィルの用量に伴う経時的な明らかな影響は認められなかった（A1481131 試験総括報告書 Section 9.4 および 9.5）。

Table 6-9. 有害事象の要約（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		併合群 N=174		プラセボ群 N=60	
	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR
有害事象発現件数	77	23	129	31	136	48	342	102	117	41
有害事象発現例数（%）	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（%）	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 (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（%）	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（%）	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：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 23.1, Table RIC 23.2
AC = 因果関係を問わない，N = 評価対象例数，TR = 因果関係を否定できない

Table 6-10. いずれかの用量群で 3%以上に発現した有害事象（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル								プラセボ群	
	低用量群		中用量群		高用量群		併合群			
	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR
評価対象例数	42		55		77		174		60	
有害事象発現件数	77	23	129	31	136	48	342	102	117	41
有害事象発現例数（%）	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)
胃腸障害	7 (16.7)	2 (4.8)	16 (29.1)	4 (7.3)	23 (29.9)	10 (13.0)	46 (26.4)	16 (9.2)	12 (20.0)	5 (8.3)
下腹部痛	0	0	0	0	3 (3.9)	2 (2.6)	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0
上腹部痛	0	0	3 (5.5)	0	3 (3.9)	2 (2.6)	6 (3.4)	2 (1.1)	1 (1.7)	0
下痢	2 (4.8)	0	3 (5.5)	0	7 (9.1)	2 (2.6)	12 (6.9)	2 (1.1)	5 (8.3)	1 (1.7)
消化不良	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.7)	0
悪心	0	0	4 (7.3)	1 (1.8)	3 (3.9)	1 (1.3)	7 (4.0)	2 (1.1)	0	0
嘔吐	4 (9.5)	2 (4.8)	5 (9.1)	3 (5.5)	11 (14.3)	4 (5.2)	20 (11.5)	9 (5.2)	4 (6.7)	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (14.3)	3 (7.1)	11 (20.0)	0	12 (15.6)	2 (2.6)	29 (16.7)	5 (2.9)	6 (10.0)	3 (5.0)
胸痛	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (2.6)	0	5 (2.9)	1 (0.6)	2 (3.3)	1 (1.7)
疲労	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	2 (2.6)	0	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (1.7)	1 (1.7)
発熱	3 (7.1)	1 (2.4)	8 (14.5)	0	8 (10.4)	2 (2.6)	19 (10.9)	3 (1.7)	1 (1.7)	0
感染症および寄生虫症	15 (35.7)	0	25 (45.5)	0	21 (27.3)	0	61 (35.1)	0	22 (36.7)	0
気管支炎	2 (4.8)	0	5 (9.1)	0	2 (2.6)	0	9 (5.2)	0	1 (1.7)	0
インフルエンザ	0	0	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (7.1)	0	3 (5.5)	0	2 (2.6)	0	8 (4.6)	0	4 (6.7)	0
咽頭炎	3 (7.1)	0	3 (5.5)	0	1 (1.3)	0	7 (4.0)	0	0	0
肺炎	0	0	3 (5.5)	0	2 (2.6)	0	5 (2.9)	0	0	0
鼻炎	1 (2.4)	0	3 (5.5)	0	1 (1.3)	0	5 (2.9)	0	1 (1.7)	0
上気道感染	5 (11.9)	0	9 (16.4)	0	7 (9.1)	0	21 (12.1)	0	4 (6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (9.5)	4 (9.5)	0	0	2 (2.6)	0	6 (3.4)	4 (2.3)	3 (5.0)	1 (1.7)
四肢痛	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (3.3)	1 (1.7)
神経系障害	8 (19.0)	4 (9.5)	8 (14.5)	6 (10.9)	15 (19.5)	10 (13.0)	31 (17.8)	20 (11.5)	11 (18.3)	8 (13.3)
浮動性めまい	2 (4.8)	0	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	6 (3.4)	3 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)
頭痛	5 (11.9)	4 (9.5)	6 (10.9)	5 (9.1)	12 (15.6)	8 (10.4)	23 (13.2)	17 (9.8)	9 (15.0)	8 (13.3)
精神障害	1 (2.4)	1 (2.4)	3 (5.5)	2 (3.6)	2 (2.6)	0	6 (3.4)	3 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)
遺尿	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	0	4 (7.3)	3 (5.5)	5 (6.5)	4 (5.2)	10 (5.7)	7 (4.0)	1 (1.7)	0
月経困難症 [a, b]	1 (4.0)	0	1 (3.2)	0	1 (2.0)	0	3 (2.8)	0	0	0
勃起増強 [a, b]	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (7.7)	2 (7.7)	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0
持続勃起症 [a, b]	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
自発陰茎勃起 [a, b]	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	8 (19.0)	2 (4.8)	11 (20.0)	2 (3.6)	10 (13.0)	6 (7.8)	29 (16.7)	10 (5.7)	9 (15.0)	5 (8.3)
咳嗽	2 (4.8)	1 (2.4)	4 (7.3)	0	2 (2.6)	2 (2.6)	8 (4.6)	3 (1.7)	3 (5.0)	0
呼吸困難	2 (4.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (1.7)	1 (1.7)
鼻出血	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (3.6)	0	3 (3.9)	3 (3.9)	6 (3.4)	4 (2.3)	2 (3.3)	1 (1.7)
喀血	1 (2.4)	0	2 (3.6)	0	0	0	3 (1.7)	0	1 (1.7)	0
鼻漏	0	0	4 (7.3)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	6 (3.4)	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (7.1)	0	6 (10.9)	2 (3.6)	5 (6.5)	1 (1.3)	14 (8.0)	3 (1.7)	4 (6.7)	2 (3.3)
斑状皮疹	0	0	2 (3.6)	0	1 (1.3)	0	3 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.7)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 23.1, Table RIC 23.2, Table RIC 23.3, Table RIC 23.4

AC = 因果関係を問わない，MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，TR = 因果関係を否定できない

a. 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。

b. いずれかの用量群で男児または女児被験者の 3%以上に発現した。

Table 6-11. 中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験）

被験者番号	性別／年齢	投与量	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	重篤度	重症度	因果関係	転帰
シルデナフィル低用量群							
11201	女／7 歳	10 mg	体重減少 [a]	非重篤	軽度	有	不明
シルデナフィル高用量群							
10420[b]	男／20 ヵ月	10 mg	上気道性喘鳴	重篤	重度	有	消失
		10 mg	過敏症 [c]	重篤	重度	有	消失

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC23.5, A1481131 試験総括報告書 Table T27, A1481131 Safety Narrative
年齢はスクリーニング時
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a 70 日間の投与により 26.5 kg から 25.0 kg に減少
b 漸増期間にシルデナフィル 10 mg を投与
c A1481131 試験のデータベースに上気道性喘鳴と別の事象として記録されなかった。

Table 6-12. 重篤な有害事象一覧（A1481131 試験）

被験者番号	性別／年齢	投与量	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	重症度	因果関係	転帰
シルデナフィル低用量群						
11604	女／12 歳	10 mg	呼吸困難	重度	なし	回復
		10 mg	チアノーゼ	重度	なし	回復
		10 mg	失神	重度	なし	回復
		10 mg	血便排泄	軽度	なし	回復
シルデナフィル中用量群						
10445	女／2 歳	10 mg	肺炎	重度	なし	回復
		10 mg	上気道感染	重度	なし	回復
シルデナフィル高用量群						
10415	男／6 歳	20 mg	胃腸炎	軽度	なし	回復
		20 mg	発熱	軽度	なし	回復
10417	男／22 ヵ月	20 mg	上気道感染	中等度	なし	回復
10420	男／20 ヵ月	10 mg	上気道性喘鳴 [a]	重度	あり	回復
		10 mg	過敏症 [c]	重度	あり	回復
10427	男／3 歳	20 mg	気管支痙攣	中等度	なし	回復
		20 mg	徐脈	中等度	なし	回復
10446	男／5 歳	20 mg	肺炎	中等度	なし	回復
10831	男／13 歳	40 mg	肺炎	重度	なし	回復
		40 mg	うっ血性心不全	重度	なし	回復
12001[b]	男／14 歳	80 mg	心室性不整脈	軽度	あり	回復
プラセボ群						
10426	女／31 ヵ月	0 mg	下痢	中等度	なし	回復
11247	女／5 歳	0 mg	肺炎	中等度	なし	回復

引用：A1481131 試験総括報告書 Table T29, Table 6.4, A148 Additional Analysis-Safety Table 6.1.3, A1481131 Safety Narrative
a. 有害事象による中止のため，投与コードの盲検性が解除された。
b. 治験依頼者の Safety Surveillance and Reporting Group は盲検性の解除を 2004 年 8 月 25 日に要請した。治験責任医師および治験実施施設には盲検性解除後のデータは提供されなかった。
c A1481131 試験のデータベースに上気道性喘鳴と別の事象として記録されなかった。

6.3. 結論

主要評価項目である peak VO_2 では，16 週間投与後にシルデナフィル併合群で運動耐容能（有酸素能力）の改善が示唆された（プラセボ群と比較して peak VO_2 の平均変化率は 7.71%，95%CI：-0.19，15.60，p=0.056）。また，低用量群のベースラインからの平均変化率はプラセボ群と類似していたが（差は 3.81%），中用量群および高用量群のいずれも，プラセボ群と比較して大きな上昇を示し（それぞれ，11.33%および 7.98%），用量反応関係が認められた。

血行動態の評価項目（mPAP および PVRI）および疾患重症度の評価項目（PAH の WHO 機能分類，被験者／親および医師による全般評価）では，シルデナフィル群はプラセボ群と比較して改善効果が認められた。また，低用量群はプラセボ群と類似していたものの，peak VO_2 と同様に用量反応関係が認められた。

シルデナフィルの忍容性は全体として良好であり，大部分の有害事象は軽度または中等度であった。試験治療中の死亡は認められず，治験を中止した例はごくわずかであった。11 例に 18 件の重篤な有害事象が認められ，そのうちシルデナフィルの投与を受けていたのは 9 例（16 件）であった。

7. A1481156 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：A1481131 試験を完了した小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたシルデナフィル経口投与の安全性を検討する多施設共同，長期投与試験

7.1. 試験概要

治験実施施設：ブラジル（1 施設），チリ（1 施設），コロンビア（3 施設），グアテマラ（1 施設），ハンガリー（2 施設），インド（2 施設），イタリア（1 施設），日本（1 施設），マレーシア（1 施設），メキシコ（1 施設），ポーランド（3 施設），ロシア（1 施設），スウェーデン（1 施設），台湾（3 施設），米国（9 施設）

公表文献：Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Oral Sildenafil Citrate in Treatment-Naïve Children with Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. Published online 29 November 2011.

治験期間：2004 年 1 月 13 日～2012 年 12 月 24 日

開発段階：第 3 相

7.1.1. 目的

主要目的：

小児の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者にシルデナフィルを長期経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。

副次目的：

小児の PAH 患者にシルデナフィルを長期（1 年以上）経口投与したときの有効性を評価する。

7.1.2. 治験デザイン

本試験は，先に実施したプラセボ対照，16 週間投与試験（A1481131 試験）を完了した小児 PAH 患者を対象とした多施設共同，長期継続投与試験として実施し，A1481131 試験で CPET が実施可能な発達段階に達していなかった被験者も参加可能（本試験でも CPET を実施しなくてもよいものとした）とした。

被験者には，シルデナフィルの 3 用量（低用量，中用量または高用量）のいずれかを投与することとし，実際の投与量は体重に応じて決定した（Table 6-1）。A1481131 試験でシルデナフィル群であった被験者には，引き続き同じ用量を投与し，プラセボ群であった被験者には，本試験のベースライン来院時（A1481131 試験の 16 週）に，低用量，中用量または高用量のいずれかに無作為に割り付けた（体重が 20 kg 超では割り付け比=1:1:1，20 kg 以下では割り付け比=0:1:2）。また，A1481131 試験でプラセボ群であった被験者は A1481131 試験のシルデナフィル群と同様に，本試験の第 1 週はシルデナフィル 10 mg 1 日 3 回投与から開始し，1 週間後に最終用量に強制漸増した。本試験では A1481131 試験の盲検性を保持するため，最後の被験者が A1481131 試験を完了し，A1481131 試験のデータベースが固定されるまで本試験も盲検下で実施し，データベース固

定後は非盲検試験として継続した。なお，本試験では被験者の体重の変化に伴い，体重群（Table 6-1）を変更することで，当初の投与量の増減を可能とした。

治験実施計画書第 8 版（2011 年 8 月 19 日発行）での記述：

A1481131 試験および A1481156 試験における各被験者の生存データおよび安全性データを確認するために，データモニタリング委員会（DMC）が開かれた。DMC は本試験の最新の生存データのレビュー結果に基づいて評価し，本臨床試験では高用量のシルデナフィルは低用量と比べて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づけた。また，DMC は中用量と低用量を比較した場合を含め，用量の増加と死亡率の間に明らかな用量反応関係が認められ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。

DMC の勧告を受け，DMC の議長と検討した結果，2011 年 8 月 4 日に A1481156 試験の実施施設に DMC の勧告を通知し，次に予定されている被験者の来院までに速やかに下記の用量変更を実施するよう求めた。また，治験実施計画書に低体重群は 20 kg 以下，中体重群は 20 kg 超～45 kg であることを明記した。

- 体重群に関わらず「高用量」を投与されている被験者については，死亡率と「高用量」に関連があるため，速やかに減量すること。
- 医師は，体重 45 kg 未満の被験者にシルデナフィル「中用量」を処方する場合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。
- 体重群にもとづく用量を以下に要約した。
    - 体重 20 kg 以下の被験者：（1）可能であれば代替療法を検討するか，（2）10 mg TID 以下の用量でシルデナフィルを投与する。
    - 体重 20 kg 超～45 kg の被験者：シルデナフィルの用量を「低用量」（10 mg TID）とし，20 mg TID を超えてはならない。
    - 体重 45 kg を超える被験者：シルデナフィルの最高用量を 20 mg TID とする。

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

原発性 PAH または先天性心疾患もしくは膠原病性血管疾患に伴う PAH を有し，A1481131 試験を完了した被験者を本試験に組み入れた。

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

7.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬としてシルデナフィル錠（10，20，40 および 80 mg）または外観が同一のプラセボを二重盲検下で治験実施施設に供給した。A1481131 試験のデータベース固定（2008 年 8 月 2 日）後，被験者は非盲検の治験薬を処方された。治験薬のロット番号および処方番号を Table 7-1 に示した。

Table 7-1. 治験薬のロット番号および処方番号（A1481156 試験）

フィルムコート錠	シルデナフィル		プラセボ	
	ロット番号	処方番号	ロット番号	処方番号
10 mg	07-061004	D0703399	05-020973	F00007AB
	CF0250402	F00018AA	CF0190302	F00007AA
	CF0050303	F00018AB	CF0180302	F00007AA
	05-021177	F00018AC		
20 mg	07-059574	D0703400	05-021172	F00008AD
	CF0200402	F00012AE	CF0320602	F00008AC
	CF0440902	F00012AF		
	05-020981	F00012AF		
40 mg	07-059853	D0703401	05-020975	F00009AD
	CF0300602	F00014AD	CF0090302	F00009AC
	05-020980	F00014AE	CF0430902	F00009AD
			CF0390702	F00009AC
80 mg	07-060226	D0703402	05-020978	F00010AD
	05-020983	F00016AE	05-020977	F00010AD
	CF0230402	F00016AC	CF0280502	F00010AC
	CF0080303	F00016AE	CF0270502	F00010AC
	CF0460902	F00016AE	CF0410802	F00010AD
			CF0100403	F00007AB

7.1.4.2. 用法および用量

治験薬は 1 日 3 回，6 時間以上の間隔を空けて投与した。

7.1.4.3. 投与期間

A1481131 試験および A1481156 試験を通して，個々の被験者における投与期間の範囲は 3～3129 日間であった。A1481156 試験の各群において，シルデナフィルの投与期間の中央値は 1689～1744 日間であった（Table 7-2）。

Table 7-2. 投与期間の要約（A1481156 試験）

被験者数（%）	シルデナフィル低用量 N=55			シルデナフィル中用量 N=74			シルデナフィル高用量 N=100		
投与期間（ヵ月）	中止 例数	死亡 例数[a]	合計	中止 例数	死亡 例数[a]	合計	中止 例数	死亡 例数[a]	合計
≤ 3	2 (3.6)	0	2 (3.6)	0	0	0	4 (4.0)	0	4 (4.0)
>3, ≤ 6	3 (5.5)	0	3 (5.5)	3 (4.1)	0	3 (4.1)	2 (2.0)	0	2 (2.0)
>6, ≤9	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	3 (3.0)	0	3 (3.0)
>9, ≤12	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (4.0)
>12, ≤15	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.0)
>15, ≤18	1 (1.8)	0	1 (1.8)	3 (4.1)	0	3 (4.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (3.0)
>18, ≤21	2 (3.6)	0	2 (3.6)	2 (2.7)	0	2 (2.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
>21, ≤24	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.0)
>24, ≤27	2 (3.6)	0	2 (3.6)	2 (2.7)	0	2 (2.7)	2 (2.0)	0	2 (2.0)
>27, ≤30	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
>30, ≤33	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
>33, ≤36	0	0	0	3 (4.1)	0	3 (4.1)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
>36, ≤39	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)
>39, ≤42	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
>42, ≤45	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0	0
>45, ≤48	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (3.0)	0	3 (3.0)
>48, ≤51	4 (7.3)	0	4 (7.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
>51, ≤54	3 (5.5)	0	3 (5.5)	8 (10.8)	0	8 (10.8)	7 (7.0)	1 (1.0)	8 (8.0)
>54, ≤57	2 (3.6)	0	2 (3.6)	5 (6.8)	1 (1.4)	6 (8.1)	10 (10.0)	0	10 (10.0)
>57, ≤60	4 (7.3)	0	4 (7.3)	6 (8.1)	1 (1.4)	7 (9.5)	6 (6.0)	1 (1.0)	7 (7.0)
>60, ≤63	2 (3.6)	0	2 (3.6)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	3 (3.0)	0	3 (3.0)
>63, ≤66	3 (5.5)	1 (1.8)	4 (7.3)	5 (6.8)	0	5 (6.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
>66, ≤69	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0	3 (3.0)	0	3 (3.0)
>69, ≤72	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (2.7)	0	2 (2.7)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.0)
>72, ≤75	2 (3.6)	0	2 (3.6)	2 (2.7)	0	2 (2.7)	4 (4.0)	0	4 (4.0)
>75, ≤78	3 (5.5)	0	3 (5.5)	4 (5.4)	0	4 (5.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.0)
>78, ≤81	2 (3.6)	0	2 (3.6)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	4 (4.0)	0	4 (4.0)
>81, ≤84	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	4 (4.0)	0	4 (4.0)
>84, ≤87	2 (3.6)	0	2 (3.6)	2 (2.7)	0	2 (2.7)	5 (5.0)	0	5 (5.0)
>87, ≤90	2 (3.6)	0	2 (3.6)	2 (2.7)	0	2 (2.7)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
>90, ≤93	3 (5.5)	0	3 (5.5)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.0)	0	2 (2.0)
>93, ≤96	1 (1.8)	0	1 (1.8)	3 (4.1)	0	3 (4.1)	0	0	0
>96, ≤99	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
>99, ≤102	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
>102, ≤105	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.0)	0	2 (2.0)
中央値（日）	1764.5	861.0	1744.0	1707.0	1464.0	1689.5	1709.0	1100.0	1689.0
範囲（日）	2~2854	651~2001	2~2854	113~3129	429~2488	113~3129	7~3124	324~2351	7~3124

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.4.1.2
投与期間は A1481131 試験あるいは A1481156 試験でのシルデナフィル投与開始からの期間とした。
a. 最終の治験薬投与後 7 日以内の死亡

7.1.5. 評価項目

7.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価

薬物動態，薬力学およびその他の評価は実施しなかった。

7.1.5.2. 有効性の評価項目

7.1.5.2.1. CPET

CPET が実施可能な発達段階に達している被験者を対象とした。A1481131 試験のベースライン，16 週（A1481156 試験のベースラインに相当），52 週［1 年（A1481156 試験の 36 週に相当）］に CPET を実施した。CPET は，シルデナフィルの血漿中トラフ濃度に可能な限り近い状態，すなわち投与前かつ前回投与から 4 時間以上経過後に実施した。最大酸素摂取量（peak VO_2），peak VO_2 までの運動時間，全換気量（VE），呼吸交換比（RER）［酸素摂取量に対する二酸化炭素排出量の比（VCO_2/VO_2）］，呼気終末 O_2 および CO_2 濃度，percent predicted peak VO_2（%）ならびに無酸素性作業閾値（AT）を測定した。

7.1.5.2.2. WHO 機能分類

A1481131 試験のベースライン，4 週，8 週，16 週（A1481156 試験のベースラインに相当），28 週，40 週，52 週，64 週（A1481156 試験の 48 週に相当），以降は 12 週ごとの来院時に，WHO 機能分類を評価した。評価は CPET の前に行い，可能な限り全評価時点を通して同一の評価者が実施した。

7.1.5.2.3. 基礎治療の変更

基礎治療で用いられる薬剤（抗凝固薬，酸素，利尿薬，カルシウム拮抗薬，ジゴキシンなど）について，A1481131 試験のベースラインからの追加または中止を評価した。

7.1.5.2.4. 生活の質（QOL）および全般評価

小児 PAH 患者の QOL に対するシルデナフィル経口投与の影響を Child Health Questionnaire (CHQ) ©を用いて評価した。5 歳以上の被験者については，Child Health Questionnaire Parent Form（CHQ-PF28）を用いて，A1481131 試験のベースライン，8 週，16 週（A1481156 試験のベースラインに相当），28 週，52 週（A1481156 試験の 36 週に相当）に評価した。すべての来院において，被験者の母国語による質問票の利用が可能であった被験者を評価対象例とした。

被験者（親）／医師による疾患重症度の全般評価は，A1481131 試験のベースライン，4 週，8 週，16 週（A1481156 試験のベースラインに相当），28 週，40 週，52 週（A1481156 試験の 36 週に相当）に実施した。

7.1.5.3. 安全性の評価項目

以下の安全性評価を実施した。

- 有害事象は治験期間を通して記録した。
- 臨床検査は A1481131 試験のベースライン，4 週，8 週，16 週（A1481156 試験のベースラインに相当），28 週，52 週時（A1481156 試験の 36 週に相当），以降は 24 週ごとに実施した。
- 治験期間中に投与を中止した場合，3 ヵ月ごとに被験者の生存状態を追跡調査した。
- 身体的検査は，A1481131 試験のベースライン，16 週（A1481156 試験のベースラインに相当），52 週時（A1481156 試験の 36 週に相当）に実施した。

- 血圧および心拍数（坐位／安静時）は，すべての来院時（投与中止例については追跡調査時）に測定した。

- 眼の全般状態を評価するため，A1481131 試験のベースライン，16 週（A1481156 試験のベースラインに相当）および 1 年（A1481156 試験の 36 週に相当）時，または，眼に関する有害事象発現時に眼科検査を実施した。A1481131 試験の 52 週（A1481156 試験の 36 週に相当）の来院日以前に治験を中止した被験者は，同週に予定していた眼科検査の実施日以降，1 年ごとに追跡調査を受けることとした。また，被験者の発達に対する治療の影響を評価する一環として，投与 1 年時以降，治験完了まで 1 年ごとに眼科検査を実施した。

- 全被験者の発達状態について，A1481131 試験のベースライン，16 週（A1481156 試験のベースラインに相当）および 52 週（A1481156 試験の 36 週に相当）時に医師の問診により評価した。

7.1.6. 統計解析方法

7.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験は A1481131 試験を完了し，本試験への参加の同意が得られた被験者を対象とした。

7.1.6.2. 解析対象集団

本試験ではすべての評価項目がすべての被験者で評価されるわけではないため，評価項目により解析対象となる被験者集団が異なる（Table 7-3）。

Table 7-3. 評価項目ごとの解析対象の被験者

評価項目	解析対象の被験者
主要有効性評価項目（peak VO_2）とすべての CPET による評価項目	発達上 CPET が実施可能な全被験者。なお，A1481131 試験中に CPET を実施した被験者を発達上 CPET が実施可能な被験者とした。
WHO 機能分類，被験者（親）／医師による疾患重症度の全般評価，基礎治療の変更	A1481131 試験で治験薬の投与を受けた全被験者
CHQ‑PF28	A1481131 試験のベースライン時に 5 歳以上であり，すべての来院時に母国語で CHQ-PF28 の評価を受けた被験者

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 4
VO_2 = 酸素摂取量，CHQ-PF28 = Child Health Questionnaire Parent Form 28，CPET = 心肺運動負荷試験，WHO = 世界保健機関

有効性および安全性解析対象集団を以下に示した。

- Intent-to-Treat (ITT) 集団：A1481131 試験で無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

- 安全性解析対象集団：A1481131 試験で無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

- 臨床検査解析対象集団：A1481131 試験で無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン後の臨床検査の結果を有する被験者

7.1.6.3. 統計解析

主要有効性評価項目は peak VO_2 とした。共分散分析を用いてベースラインから 1 年後の変化率を解析し，A1481131 試験のシルデナフィル群とプラセボ群を比較した。また，A1481156 試験の用量群間も比較した。これらの解析は，ITT 集団（A1481131 試験で，無作為化された全症例のうち，治験薬投与を少なくとも 1 回受けた被験者）のうち，CPET が実施可能な発達段階に達している被験者を対象とした。

A1481131 試験では，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）および pro-BNP の解析用検体を採取したが，解析はしなかった。A1481131 試験のベースラインから A1481131 試験の 16 週時までの変化量および変化率を無作為化した用量群別に要約した。共分散分析を用いて，対数変換した 16 週時の測定値を解析し，各シルデナフィル用量群とプラセボ群を比較した。

A1481131 試験および A1481156 試験の用量群または A1481156 試験の投与群別に，Kaplan-Meier 推定値を用いて 1 年目，2 年目および 3 年目以降の生存率を計算した。投与群間の生存期間の違いを解析するために層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。生存期間の追加解析は，DMC から減量勧告を受ける前の 2011 年 8 月 4 日時点のデータを用いて実施した。

その他の有効性評価項目は記述統計を用いて要約した。

安全性評価では，統計的有意差検定は行わなかった。A1481131 試験および A1481156 試験の用量群または A1481156 試験の投与群別に安全性データをまとめた。

7.2. 試験結果

A1481156 試験は A1481131 試験からの長期継続試験であり，特に記載がない限り，治験期間の起算およびベースラインは A1481131 試験の開始時とした。また，本項には A1481131 試験および A1481156 試験を通して得られた結果を示した。

7.2.1. 被験者の内訳および特性

A1481131 試験および A1481156 試験を通しての被験者の内訳および治験参加状況を Table 7-4 および Table 7-5 に示した。A1481131 試験で合計 324 例がスクリーニングを受け，そのうち 235 例が各用量群に割り付けられ，234 例が治験薬を投与された。1 例は A1481131 試験で無作為化（シルデナフィル中用量群）されたが，治験薬は投与されなかった。A1481131 試験で治験薬を投与された 234 例のうち，220 例が A1481156 試験に参加した。6 例は A1481131 試験中に治験薬の投与を中止し，8 例は A1481156 試験への参加に同意しなかった。また，A1481131 試験のプラセボ群 5 例は，A1481131 試験期間中の中止（2 例），または A1481156 試験への参加に同意しなかった（3 例）ため，一度もシルデナフィルが投与されなかった。A1481131 試験および A1481156 試験を通して合計 124 例が治験を中止した。主な中止理由は死亡（29 例）および同意撤回（26 例）であった。

Table 7-4. 被験者の内訳（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者数（%）	合計	シルデナフィル			プラセボ/低用量 [d]	プラセボ/中用量 [d]	プラセボ/高用量 [d]	プラセボ/割り付けされず [d]
		低用量/低用量 [d]	中用量/中用量 [d]	高用量/高用量 [d]				
スクリーニング例	324							
無作為化例	235	42	55	77	13	19	23	5
投与例	234[a]	42	55[a]	77	13	19	23	5
完了例	110 (46.8)	22 (52.4)	25 (45.5)	34 (44.2)	7 (53.8)	11 (57.9)	11 (47.8)	0
有効性解析対象集団								
ITT 集団 [b]	234 (99.6)	42 (100)	55 (100)	77 (100)	13 (100)	19 (100)	23 (100)	5 (100)
5 歳以上	199 (84.7)	42 (100)	46 (83.6)	58 (75.3)	12 (92.3)	16 (84.2)	21 (91.3)	4 (80.0)
CPET が実施可能な発達段階に達している被験者	115 (48.9)	28 (66.7)	28 (50.9)	29 (37.7)	10 (76.9)	8 (42.1)	11 (47.8)	1 (20.0)
CHQ-PF28 [c]	165 (70.2)	37 (88.1)	34 (61.8)	48 (62.3)	12 (92.3)	14 (73.7)	17 (73.9)	3 (60.0)
1 年	234 (99.6)	42 (100)	55 (100)	77 (100)	13 (100)	19 (100)	23 (100)	5 (100)
2 年	234 (99.6)	42 (100)	55 (100)	77 (100)	13 (100)	19 (100)	23 (100)	5 (100)
3 年	234 (99.6)	42 (100)	55 (100)	77 (100)	13 (100)	19 (100)	23 (100)	5 (100)
4 年	234 (99.6)	42 (100)	55 (100)	77 (100)	13 (100)	19 (100)	23 (100)	5 (100)
5 年	234 (99.6)	42 (100)	55 (100)	77 (100)	13 (100)	19 (100)	23 (100)	5 (100)
安全性解析対象集団								
安全性	234 (99.6)	42 (100)	55 (100)	77 (100)	13 (100)	19 (100)	23 (100)	5 (100)
有害事象	226 (96.2)	41 (97.6)	55 (100)	73 (94.8)	13 (100)	19 (100)	22 (95.7)	3 (60.0)
臨床検査	233 (99.1)	42 (100)	55 (100)	76 (98.7)	13 (100)	19 (100)	23 (100)	5 (100)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 5，Table 14.1.1.1.2

CPET = 心肺運動負荷試験，CHQ-PF28 = Child Health Questionnaire Parent Form，ITT = intent-to-treat

a. 1 例は割り付けられたが，治験薬の投与は受けなかった。

b. 無作為化後，治験薬投与例

c. ITT 集団に含まれる被験者のうち 5 歳以上で，母国語で CHQ-PF28 の評価を受けた被験者

d. A1481131 試験時の投与群/A1481156 試験時の投与群

Table 7-5. 被験者の治験参加状況（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者数（%）	シルデナフィル			プラセボ/	プラセボ/	プラセボ/	プラセボ/
	低用量/ 低用量 [b]	中用量/ 中用量 [b]	高用量/ 高用量 [b]	低用量 [b]	中用量 [b]	高用量 [b]	割り付けされず [b]
投与例	42	55	77	13	19	23	5
完了例 [a]	22 (52.4)	25 (45.5)	34 (44.2)	7 (53.8)	11 (57.9)	11 (47.8)	0
中止例	20 (47.6)	30 (54.5)	43 (55.8)	6 (46.2)	8 (42.1)	12 (52.2)	5 (100)
有害事象	2 (4.8)	2 (3.6)	5 (6.5)	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)	0
選択基準違反	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
効果不十分	2 (4.8)	0	1 (1.3)	1 (7.7)	0	3 (13.0)	0
追跡不能	1 (2.4)	0	3 (3.9)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	1 (20.0)
その他	8 (19.0)	8 (14.5)	8 (10.4)	0	2 (10.5)	1 (4.3)	3 (60.0)
治験実施手順書違反	0	5 (9.1)	2 (2.6)	0	0	0	0
死亡	3 (7.1)	8 (14.5)	15 (19.5)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	0
同意撤回	2 (4.8)	6 (10.9)	8 (10.4)	4 (30.8)	3 (15.8)	2 (8.7)	1 (20.0)
妊娠	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
A1481156 試験に参加せず	2 (4.8)	2 (3.6)	1 (1.3)	0	0	0	3 (60.0)
A1481131 試験/A1481156 試験を中止または A1481156 試験に参加しなかった被験者の生存確認							
治験中の死亡 [c]	3 (7.1)	7 (12.7)	15 (19.5)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	0
治験終了後の死亡	2 (4.8)	5 (9.1)	4 (5.2)	0	0	3 (13.0)	0
データカットから 3 ヵ月以内のフォローアップ	25 (59.5)	28 (50.9)	37 (48.1)	9 (69.2)	13 (68.4)	13 (56.5)	0
データカットから 3 ヵ月を超えるフォローアップ	9 (21.4)	13 (23.6)	11 (14.3)	2 (15.4)	3 (15.8)	4 (17.4)	1 (20.0)
追跡不能	3 (7.1)	2 (3.6)	10 (13.0)	2 (15.4)	2 (10.5)	1 (4.3)	4 (80.0)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.1.1.3.1

a. 完了例は A1481131 試験を完了し，A1481156 試験には参加しなかった被験者を含む。

b. A1481131 試験時の用量群/A1481156 試験時の用量群

c. 最終の治験薬投与後 7 日以内のすべての死亡

被験者背景を用量群別に Table 7-6 に要約した。いずれの用量群でも女児が男児より多かった。体重 20 kg 以下の被験者はシルデナフィル低用量群に無作為化されなかったため，平均年齢はシルデナフィル低用量/低用量群で最も高かった。同様の理由で，平均体重は低用量/低用量群で 38.2 kg であったのに対して，その他の用量群では 25.3～32.8 kg であった。体重範囲は 8.2～106.0 kg であった。

発達的に CPET が実施可能な被験者（CPET 実施可能集団）は 115 例であった。全体として，CPET 実施可能集団 115 例中 43 例（37.4%）が男児，72 例（62.6%）が女児であり，試験対象集団全体と同様であった。CPET 実施可能集団の年齢は 7～17 歳であり，平均年齢および平均体重は全用量群間で同様であった。

Table 7-6. 人口統計学的特性（A1481131 試験および A1481156 試験）

	シルデナフィル						
	低用量/低用量 [b] N=42	中用量/中用量 [b] N=55	高用量/高用量 [b] N=77	プラセボ/低用量 [b] N=13	プラセボ/中用量 [b] N=19	プラセボ/高用量 [b] N=23	プラセボ/割り付けされず [b] N=5
性別，被験者数							
男	17	24	26	4	8	8	2
女	25	31	51	9	11	15	3
年齢，歳							
平均（標準偏差）	11.6 (3.1)	9.9 (4.6)	8.5 (4.7)	9.7 (2.9)	9.3 (4.5)	9.3 (3.9)	10.0 (5.2)
範囲	5～17	2～17	1～17	4～16	2～16	2～15	3～16
人種，被験者数（%）							
白人	19 (45.2)	26 (47.3)	28 (36.4)	4 (30.8)	7 (36.8)	12 (52.2)	1 (20.0)
黒人	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	2 (10.5)	0	0
アジア人	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)	0	1 (5.3)	5 (21.7)	1 (20.0)
その他	16 (38.1)	15 (27.3)	33 (42.9)	9 (69.2)	9 (47.4)	6 (26.1)	3 (60.0)
体重，kg							
平均（標準偏差）	38.2 (17.4)	32.1 (17.4)	25.8 (14.3)	32.8 (13.8)	29.7 (13.2)	27.9 (13.9)	25.3 (13.6)
範囲	20.0～105.0	8.6～106.0	8.2～61.0	19.5～60.0	10.6～54.0	9.1～58.5	12.0～42.0
身長，cm							
平均（標準偏差）	141.6 (15.6)	130.5 (24.7)	120.8 (26.1)	133.1 (15.3)	127.1 (22.4)	128.4 (26.6)	120.5 (29.1)
範囲	111.0～172.0	77.0～192.5	72.0～180.0	110.0～162.0	86.0～155.0	78.0～173.0	89.0～158.5
BMI，kg/m^2							
平均（標準偏差）	18.2 (4.8)	17.6 (3.9)	16.3 (3.4)	17.8 (4.1)	17.7 (4.4)	15.8 (2.5)	16.4 (3.3)
範囲	11.7～36.8	11.8～28.6	10.6～30.0	13.1～27.5	13.3～29.5	11.1～19.7	12.5～21.1
地域，被験者数（%）							
北米 [a]	10 (23.8)	11 (20.0)	16 (20.8)	6 (46.2)	5 (26.3)	4 (17.4)	2 (40.0)
アジア	6 (14.3)	13 (23.6)	15 (19.5)	0	1 (5.3)	5 (21.7)	1 (20.0)
欧州	16 (38.1)	18 (32.7)	22 (28.6)	4 (30.8)	5 (26.3)	7 (30.4)	0
南米	10 (23.8)	13 (23.6)	24 (31.2)	3 (23.1)	8 (42.1)	7 (30.4)	2 (40.0)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.1.2.1.2

BMI = body mass index，N = 被験者数

データは A1481131 試験のベースライン時のもの。

a. 北米：米国，カナダ，メキシコ

b. A1481131 試験時の用量群/A1481156 試験時の用量群

7.2.2. 有効性の結果

1 年目における peak VO_2 のベースラインからの変化率を Table 7-7 に示した。A1481156 試験では，シルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群において，A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）の peak VO_2 の平均増加率は，それぞれ 9.92%，5.96%および 2.46%であり，10%以上の改善が認められた被験者の割合はそれぞれ 39.5%（15/38 例），33.3%（12/36 例）および 32.5%（13/40 例）であった（A1481156 試験総括報告書 Table 17）。共分散分析モデルを用いて解析した結果，peak VO_2 の平均変化率について各用量群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

Table 7-7. 1 年目における peak VO_2 のベースラインからの変化率，ITT 集団（A1481156 試験）

	シルデナフィル 低用量 N=38	シルデナフィル 中用量 N=36	シルデナフィル 高用量 N=40
ベースラインの平均値（SD）（mL/kg/min）	18.49 (5.06)	18.21 (4.43)	18.01 (3.65)
	n=33	n=32	n=35
ベースラインの平均値（SD）（mL/kg/min）[a]	18.57 (4.97)	17.94 (4.24)	17.80 (3.61)
1 年目			
平均値（SD）	19.97 (5.17)	18.69 (5.92)	17.93 (4.02)
ベースラインからの変化量の平均値（SD）（mL/kg/min）	1.40 (3.35)	0.75 (5.09)	0.13 (3.52)
95%信頼区間	0.21, 2.59	-1.09, 2.58	-1.08, 1.34
ベースラインからの変化率の平均値（SD）（%）	9.92 (22.21)	5.96 (31.37)	2.46 (21.72)
95%信頼区間	2.05, 17.79	-5.35, 17.27	-5.00, 9.92
1 年目の低用量との比較			
用量群間の差		中用量–低用量	高用量–低用量
変化率の最小二乗平均の差（SE）		-7.02 (6.10)	-9.84 (5.92)
95%信頼区間		-19.13, 5.09	-21.60, 1.93
p 値		0.253	0.100
1 年目の中用量との比較			
用量群間の差			高用量–中用量
変化率の最小二乗平均の差（SE）			-2.82 (6.01)
95%信頼区間			-14.75, 9.11
p 値			0.640

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 16
ITT 集団のうち CPET が実施可能な発達段階に達している被験者を対象とし，A1481156 試験で投与された用量別に示した。
A1481131 試験の投与 1 日目またはそれ以前に得られたデータの平均をベースライン値とした。
解析は臨床分類，体重，評価日およびベースラインの peak VO_2 を共変量とした共分散分析を用いて実施した。
ITT = intent-to-treat，N = 被験者数，n = 解析対象例数，peak VO_2 = 最大酸素摂取量，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差
a. 1 年目のデータを有する被験者

また，A1481131 試験開始から 1 年時点の A1481131 試験および A1481156 試験の用量群別の peak VO_2 のベースラインからの平均変化を Table 7-8 に示した。

Table 7-8. A1481131 試験のベースラインから 1 年時点の peak VO_2 の変化率, ITT 集団（A1481131 試験および A1481156 試験の用量群別）

	シルデナフィル 低用量/低用量群 N=25	シルデナフィル 中用量/中用量群 N=25	シルデナフィル 高用量/高用量群 N=27	プラセボ/ 低用量群 N=8	プラセボ/ 中用量群 N=7	プラセボ/ 高用量群 N=8
peak VO_2（mL/kg/分）						
ベースライン [a]						
平均値（SD）	17.32 (4.27)	17.45 (4.61)	17.39 (3.69)	21.36 (4.19)	20.45 (2.97)	19.08 (3.40)
1 年時点						
平均値（SD）	19.05 (4.45)	18.36 (6.36)	18.02 (4.44)	22.83 (6.48)	19.86 (4.17)	17.63 (2.29)
ベースラインからの変化量の平均値（SD）	1.73 (3.01)	0.91 (5.41)	0.62 (3.70)	1.46 (5.41)	-0.59 (4.66)	-1.45 (1.70)
ベースラインからの変化率の平均値（SD）	12.37 (22.78)	7.33 (33.84)	5.32 (23.45)	7.49 (24.81)	-1.62 (22.64)	-6.76 (8.12)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.2.2.1.3
ITT 集団は発達的に CPET 実施可能な被験者集団
ITT = intent-to-treat，N = 被験者数，SD = 標準偏差，peak VO_2 = 最大酸素摂取量
a. シルデナフィル投与開始から 1 年時点データを有する被験者のベースライン平均値。投与初日またはそれ以前に得られたデータの平均をベースライン値とした。

A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）の peak VO_2 到達時間の平均増加率は，シルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ 22.79%，14.80%および 3.00%であり，シルデナフィル低用量群および中用量群の増加率は，統計的に有意であった。A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）の全換気量（L/分）の平均値は，シルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群で同程度であり，平均増加率（それぞれ 14.29%，12.38%および 11.80%）はいずれも統計的に有意であった。

A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）の呼吸交換比の平均増加率は，シルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群のすべての用量群で 5%未満であり（それぞれ 2.65%, 4.87%および 3.55%）, シルデナフィル中用量群の平均増加率が統計的に有意であった。

呼気終末 O_2 および無酸素性作業閾値は，A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）において各用量群で平均的に若干の変化が認められた。

A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）の呼気終末 CO_2 におけるシルデナフィル低用量群（20 例），中用量群（13 例）および高用量群（10 例）の平均増加率は，それぞれ 7.83%，7.68%および 13.16%であった。シルデナフィル低用量群の平均増加率は統計的に有意であった。シルデナフィル高用量群の平均増加率が最大（13.16%）であったが，これは 1 年目の被験者数が 10 例と少数であったことが原因と考えられ, 統計的な有意差も認められなかった。

A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）の percent predicted peak VO_2 において，シルデナフィル低用量群で最大の平均増加率（10.35%）が認められ，統計的に有意であった。シルデナフィル中用量群および高用量群の平均増加率は，それぞれ 6.40%および 2.95%で統計的な有意差は認められなかった。

WHO 機能分類に関しては，シルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群において，機能分類が維持（不変または改善）された被験者の割合は，A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）でそれぞれ 80%，85%および 84%であり，3 年目で 60%，70%および 62%であった。3 年目に中止，死亡または欠測が報告された被験者の割合は，それぞれ 32.7%，25.7%および 32.0%であった（Table 7-9）。

Table 7-9. WHO 機能分類のシルデナフィル投与開始からの変化の要約，ITT 集団（A1481156 試験）

	シルデナフィル低用量 N=55	シルデナフィル中用量 N=74	シルデナフィル高用量 N=100
1 年目			
被験者数（%）	49	69	87
3 度改善	0	0	0
2 度改善	1 (1.8)	0	1 (1.0)
1 度改善	13 (23.6)	15 (20.3)	19 (19.0)
不変	30 (54.5)	48 (64.9)	64 (64.0)
1 度悪化	4 (7.3)	6 (8.1)	3 (3.0)
2 度悪化	1 (1.8)	0	0
3 度悪化	0	0	0

Table 7-9. WHO 機能分類のシルデナフィル投与開始からの変化の要約，ITT 集団（A1481156 試験）

	シルデナフィル低用量 N=55	シルデナフィル中用量 N=74	シルデナフィル高用量 N=100
中止	5	4	10
死亡	0	0	1
欠測	1	1	2
2 年目			
被験者数（%）	42	61	77
3 度改善	0	0	0
2 度改善	0	1 (1.4)	1 (1.0)
1 度改善	11 (20.0)	11 (14.9)	16 (16.0)
不変	28 (50.9)	47 (63.5)	55 (55.0)
1 度悪化	3 (5.5)	2 (2.7)	5 (5.0)
2 度悪化	0	0	0
3 度悪化	0	0	0
中止	9	9	16
死亡	1	2	5
欠測	3	2	2
3 年目			
被験者数（%）	37	55	68
3 度改善	0	0	0
2 度改善	1 (1.8)	0	1 (1.0)
1 度改善	11 (20.0)	16 (21.6)	17 (17.0)
不変	21 (38.2)	36 (48.6)	44 (44.0)
1 度悪化	3 (5.5)	3 (4.1)	5 (5.0)
2 度悪化	1 (1.8)	0	1 (1.0)
3 度悪化	0	0	0
中止	14	13	19
死亡	2	3	9
欠測	2	3	4
4 年目			
被験者数（%）	35	49	65
3 度改善	0	0	0
2 度改善	0	0	2 (2.0)
1 度改善	13 (23.6)	14 (18.9)	16 (16.0)
不変	15 (27.3)	29 (39.2)	41 (41.0)
1 度悪化	6 (10.9)	4 (5.4)	5 (5.0)
2 度悪化	1 (1.8)	2 (2.7)	1 (1.0)
3 度悪化	0	0	0
中止	15	18	20
死亡	2	5	13
欠測	3	2	2

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 18
WHO = 世界保健機関，ITT = intent-to-treat

CHQ-PF28 身体的尺度スコアに関しては，A1481131 試験でシルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群に割り付けられた被験者では，A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）の平均増加量は，それぞれ 14.29，9.34 および 5.91 であり，各用量群ともに統計的に有意であった。A1481131 試験でプラセボ群，A1481156 試験でシルデナフィル群に割り付けら

れた被験者に関しては，A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）に，シルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群で平均値の増加が認められた。

CHQ-PF28 心理社会的尺度スコアに関しては，A1481131 試験でシルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群に割り付けられた被験者では，A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）の平均増加量は，それぞれ 5.63，3.92 および 3.48 であり，シルデナフィル低用量群のみ統計的に有意であった。A1481131 試験でプラセボ群，A1481156 試験でシルデナフィル群に割り付けられた被験者に関しては，A1481131 試験のベースラインから 1 年目（A1481156 試験の 36 週）に，シルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群で平均値の増加が認められた。

被験者（または親）による疾患重症度の全般評価に関しては，1 年目の評価スコアで，A1481156 試験の各用量群で 80%を超える被験者（または親）が悪化していないと報告し，60%を超える被験者（または親）が軽度以上の改善と報告した（Table 7-10）。同様の結果が医師による疾患重症度の全般評価からも認められた（Table 7-11）。

Table 7-10. 1 年目における被験者（または親）による疾患重症度の全般評価の要約，ITT 集団（A1481156 試験）

被験者数（%）	シルデナフィル低用量 N=55	シルデナフィル中用量 N=74	シルデナフィル高用量 N=100
1 年目			
著しい改善	9 (16.4)	14 (18.9)	21 (21.0)
中等度の改善	13 (23.6)	27 (36.5)	26 (26.0)
軽度の改善	12 (21.8)	15 (20.3)	15 (15.0)
維持	13 (23.6)	6 (8.1)	21 (21.0)
軽度の悪化	1 (1.8)	2 (2.7)	0
中等度の悪化	0	1 (1.4)	0
著しい悪化	0	0	0
中止	5 (9.1)	4 (5.4)	10 (10.0)
死亡	0	0	1 (1.0)
欠測	2 (3.6)	5 (6.8)	6 (6.0)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 19
ITT = intent-to-treat

Table 7-11. 1 年目における医師による疾患重症度の全般評価の要約，ITT 集団（A1481156 試験）

被験者数（%）	シルデナフィル低用量 N=55	シルデナフィル中用量 N=74	シルデナフィル高用量 N=100
1 年目			
著しい改善	6 (10.9)	6 (8.1)	6 (6.0)
中等度の改善	8 (14.5)	18 (24.3)	27 (27.0)
軽度の改善	19 (34.5)	26 (35.1)	37 (37.0)
維持	15 (27.3)	16 (21.6)	17 (17.0)
軽度の悪化	1 (1.8)	1 (1.4)	0
中等度の悪化	0	1 (1.4)	0
著しい悪化	0	0	0
中止	5 (9.1)	4 (5.4)	10 (10.0)
死亡	0	0	1 (1.0)
欠測	1 (1.8)	2 (2.7)	2 (2.0)

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 20
ITT = intent-to-treat

シルデナフィル投与開始から 1，2 および 3 年時点の生存率を Table 7-12 に示した。低用量群，中用量群，高用量群の 3 年時点の生存率は，それぞれ 94%，93%および 88%であった。

Table 7-12. シルデナフィル投与開始からの体重群*ごとおよび全体における生存率

体重	用量群（%）	1 年	2 年	3 年
≤20 kg	中用量	100	94	94
	高用量	98	95	93
>20 kg	低用量	100	96	94
	中用量	100	96	93
	高用量	100	90	85
合計	低用量	100	96	94
	中用量	100	96	93
	高用量	99	93	88

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 25
*A1481131 試験のプラセボ群の被験者についてはシルデナフィル投与開始時点（A1481131 試験の 16 週目）の体重を用いた。

A1481156 試験の全般的な生存状況の結果に関しては，シルデナフィル高用量群の死亡率は低用量群と比較して高く，その差は統計的に有意であった。2011 年 8 月 4 日時点（DMC が減量を勧告した時点）のデータを用いて解析した結果，シルデナフィル低用量群に対する高用量群のハザード比は 3.95（95%信頼区間：1.46，10.65）と推定された。治験実施計画書では，治験責任医師が効果不十分または疾患の悪化のため，シルデナフィルの増量が被験者に有益であると判断した場合は，A1481131 試験開始から 52 週目以降に投与量を調節できることとした。52 週目以降にシルデナフィルの投与量を増量した被験者は，シルデナフィル低用量群で 50.9%（28/55 例），中用量群で 16.2%（12/74 例）であった。本試験でシルデナフィルの投与量の増量が認められていなければ，シルデナフィル低用量群および中用量群の生存率は異なっていた可能性がある。

7.2.3. 安全性の結果

7.2.3.1. 有害事象

有害事象（「死亡」および「その他の重篤な有害事象」を除く）については，治験薬投与終了日までのデータを集計して提示した。死亡および重篤な有害事象については，その報告期間を同意取得から治験薬投与終了後 28 日目までとしたが，治験薬との関連性が疑われるものについては，発現時期にかかわらず報告することとし，報告された情報を提示した。

A1481131 試験および A1481156 試験を通して，各用量群の 94.8%～100%の被験者（シルデナフィルを投与されなかった被験者を除く）に有害事象が認められた（Table 7-13）。因果関係を否定できない有害事象は各用量群の 43.6%～69.2%の被験者に認められた。ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。

Table 7-13. 有害事象の要約（A1481131 試験および A1481156 試験）

	低用量/低用量群 N=42	中用量/中用量群 N=55	高用量/高用量群 N=77	プラセボ/低用量群 N=13	プラセボ/中用量群 N=19	プラセボ/高用量群 N=23	プラセボ/継続せず N=5
因果関係を問わない有害事象							
有害事象発現件数：	361	469	650	112	156	170	12
有害事象発現例数（%）	41 (97.6)	55 (100)	73 (94.8)	13 (100)	19 (100)	22 (95.7)	3 (60.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	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（%）	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（%）	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（%）	7 (16.7)	12 (21.8)	19 (24.7)	2 (15.4)	5 (26.3)	2 (8.7)	1 (20.0)
因果関係を否定できない有害事象							
有害事象発現件数：	53	61	119	23	19	28	11
有害事象発現例数（%）	20 (47.6)	24 (43.6)	41 (53.2)	9 (69.2)	9 (47.4)	11 (47.8)	3 (60.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	1 (2.4)	1 (1.8)	4 (5.2)	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数（%）	0	2 (3.6)	5 (6.5)	0	0	1 (4.3)	1 (20.0)
有害事象による投与中止例数（%）	1 (2.4)	1 (1.8)	3 (3.9)	1 (7.7)	0	0	0
有害事象による減量または一時中止例数（%）	2 (4.8)	2 (3.6)	8 (10.4)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	1 (20.0)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.1, Table RIC 24.1.2
N = 評価対象例数

主な因果関係を問わない有害事象は，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（Table 11-3）。因果関係を問わない有害事象に関しては，上気道感染，腹痛および悪心などの幾つかの有害事象に明らかな用量反応性が認められ，シルデナフィル中用量群および高用量群の有害事象発現率は低用量群と比べて高く，また，高用量群の有害事象発現率は中用量群および低用量群と比べて高かった。

全般的にシルデナフィルを投与された男性被験者 87 例中 9 例（10.3%）に勃起増強，勃起時疼痛および自発陰茎勃起が認められた。

シルデナフィルを投与された被験者に認められた主な因果関係を否定できない有害事象は頭痛（36/229 例，15.7%）および嘔吐（15/229 例，6.6%）であった（Table 11-4）。

大部分の有害事象の重症度は軽度または中等度であった。因果関係を否定できない有害事象の発現率および重症度とシルデナフィルの用量に関連はないと考えられた。

7.2.3.2. 死亡

治験期間中に 42 例の死亡が報告された。A1481156 試験におけるシルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群の死亡例は，それぞれ 55 例中 5 例（9.1%），74 例中 13 例（17.6%）および 100 例中 24 例（24.0%）であった。2011 年 8 月 4 日時点（DMC からの減量勧告を受けた時点）で 37 例の死亡が報告され，シルデナフィル低用量群，中用量群および高用量群の死亡例は，それぞれ 55 例中 5 例（9.1%），74 例中 10 例（13.5%）および 100 例中 22 例（22.0%）であった。

死亡例の一覧は 2.7.4 項 Table 24 に示した。また，死亡例の叙述は 12.2 項に記載した。

7.2.3.3. 重篤な有害事象

A1481131 試験および A1481156 試験を通して最も多く発現した重篤な有害事象は肺炎（21 例），心不全（12 例），肺高血圧症（12 例），肺動脈性肺高血圧症（7 例），上気道感染（7 例），胃腸炎（6 例），右室不全（6 例），胸痛（5 例），気管支炎（5 例），失神（5 例）であった（Table 7-14）。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象（腸炎，痙攣発作，過敏症，上気道性喘鳴，低酸素症，感音性難聴，心室性不整脈）が 6 例に報告された。

重篤な有害事象の一覧は 2.7.4 項 Table 29 に示した。また，重篤な有害事象の叙述は 12.2 項に記載した。

Table 7-14. 重篤な有害事象発現率（A1481131 試験および A1481156 試験）

	シルデナフィル						
	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/割り付けされず N=5
重篤な有害事象発現例数	13	33	38	1	4	10	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
貧血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
赤血球増加症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
心臓障害	5 (11.9)	7 (12.7)	13 (16.9)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	0
徐脈	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
心不全	3 (7.1)	2 (3.6)	6 (7.8)	0	0	1 (4.3)	0
急性心不全	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
心原性ショック	0	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0	0
チアノーゼ	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
右室不全	2 (4.8)	2 (3.6)	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
上室性頻脈	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
発作性頻脈	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
心室細動	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	0	3 (5.5)	0	0	0	0	0
嚢胞性線維症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
右左心短絡	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
発育性股関節形成不全	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
心室中隔欠損症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
眼障害	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
角膜浮腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
円錐角膜	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
霧視	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (4.8)	5 (9.1)	4 (5.2)	0	2 (10.5)	1 (4.3)	0
腹痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
腹水	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
齲歯	0	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	1 (4.3)	0
下痢	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0
穿孔性十二指腸潰瘍	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
小腸炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
腸炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
吐血	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.5)	1 (1.8)	3 (3.9)	1 (7.7)	0	2 (8.7)	0
胸痛	2 (4.8)	0	1 (1.3)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0
疾患進行	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
異常高熱	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
発熱	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0

Table 7-14. 重篤な有害事象発現率（A1481131 試験および A1481156 試験）

	シルデナフィル						プラセボ/割り付けされず
	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	N=5
過敏症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (9.5)	14 (25.5)	20 (26.0)	0	3 (15.8)	4 (17.4)	0
菌血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
脳膿瘍	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (2.4)	1 (1.8)	3 (3.9)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
デング熱	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
胃腸炎	0	2 (3.6)	2 (2.6)	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0	0
歯肉炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
下気道感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肺感染	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
腹膜炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
咽頭炎	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
肺炎	2 (4.8)	7 (12.7)	9 (11.7)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	0
細菌性肺炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
RS ウイルス肺炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
サルモネラ症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
扁桃炎	0	1 (1.8)	0	0	1 (5.3)	0	0
歯膿瘍	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (1.8)	5 (6.5)	0	0	1 (4.3)	0
尿路感染	0	0	3 (3.9)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.4)	3 (5.5)	0	0	1 (5.3)	0	0
挫傷	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
股関節部骨折	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
頭蓋骨骨折	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
各種物質毒性	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
上肢骨折	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	2 (3.6)	1 (1.3)	0	0	0	0
心カテーテル検査	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肺動脈圧上昇	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (2.4)	1 (1.8)	2 (2.6)	0	1 (5.3)	0	0
脱水	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
電解質失調	0	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
低アルブミン血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (9.5)	4 (7.3)	2 (2.6)	0	0	1 (4.3)	0
痙攣発作	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
頭痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
意識消失	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
失神	2 (4.8)	2 (3.6)	1 (1.3)	0	0	0	0

Table 7-14. 重篤な有害事象発現率（A1481131 試験および A1481156 試験）

	シルデナフィル						
	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/割り付けされず N=5
一過性脳虚血発作	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
神経性無食欲症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
遺尿	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
月経過多	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (4.8)	10 (18.2)	13 (16.9)	1 (7.7)	1 (5.3)	5 (21.7)	0
アデノイド肥大	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
喀血	0	2 (3.6)	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
鼻甲介肥大	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症	0	2 (3.6)	4 (5.2)	0	0	1 (4.3)	0
肺塞栓症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肺出血	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
肺高血圧症	0	4 (7.3)	6 (7.8)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0
呼吸停止	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
呼吸不全	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
上気道性喘鳴	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
扁桃肥大	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
気管障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
外科および内科処置	0	2 (3.6)	0	0	0	0	0
心臓手術	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
中心静脈カテーテル留置	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
血管障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0

引用：A1481156 試験総括報告書 Table 14.3.2.2.1
最終の治験薬投与後 7 日以内に発現した事象を含む。
MedDRA/15.1 で集計された事象を MedDRA/J 19.0 の基本語を用いて翻訳した。

7.2.3.4. 有害事象による投与中止

12 例が重篤な有害事象のため治験を中止した（Table 7-15）。これらの中止は，主に治験対象疾患に関連するものと判定された。治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は痙攣発作，上気道性喘鳴，過敏症，感音性難聴および低酸素症であった。

Table 7-15. 中止に至った有害事象一覧（A1481131 試験および A1481156 試験）

被験者番号	性別／年齢	体重 (kg)	有害事象発現時の用量 (mg)	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	発現日／中止日 a	重篤度	重症度	転帰	因果関係
低用量／低用量群									
10842	女／13 歳	44	10	妊娠	2058／[>2064]	非重篤	中等度	継続	その他
11201[b]	女／7 歳	26.5	10	体重減少	37／[>127]	非重篤	軽度	不明	治験薬
			0	体重減少	37／[>127]	非重篤	軽度	不明	治験薬
11604	女／12 歳	62	40	心不全	1968／1976	重篤	中等度	消失	対象とする疾患
中用量／中用量群									
10432	女／5 歳	14.6	10	痙攣発作	358／426	重篤	中等度	消失	治験薬
			0	痙攣発作	358／426	重篤	中等度	消失	治験薬
10442	男／4 歳	14	10	心臓手術	476／500	重篤	中等度	消失	対象とする疾患
			0	心臓手術	476／500	重篤	中等度	消失	対象とする疾患
10860	女／16 歳	42.5	20	妊娠時の胎児の曝露	607／905	非重篤	軽度	消失	その他
			0	妊娠時の胎児の曝露	607／905	非重篤	軽度	消失	その他
11248	男／13 歳	39	20	右室不全	451／[>462]	重篤	重度	継続	対象とする疾患
11605	女／10 歳	60.3	40	失神	531／531	重篤	中等度	消失	その他 [c]
高用量／高用量群									
10417	男／20 ヵ月	10.5	20	うっ血性心不全	201／[>202]	非重篤	重度	継続	対象とする疾患
10420[b]	男／20 ヵ月	10	10	上気道性喘鳴	10／10	重篤	重度	消失	治験薬
			10	過敏症	10／10	重篤	重度	消失	治験薬
10434	女／5 歳	14	20	心不全	282／293	重篤	重度	消失	対象とする疾患
			0	心不全	282／293	重篤	重度	消失	対象とする疾患
10456	女／5 歳	19	40	感音性難聴	1496／[>1500]	重篤	中等度	継続	治験薬
10823	女／13 歳	27	40	胃腸炎	603／[>603]	非重篤	中等度	継続	その他
11202	女／9 歳	25	40	呼吸困難	495／517	非重篤	中等度	消失	治験薬
			0	呼吸困難	495／517	非重篤	中等度	消失	治験薬
			40	低酸素症	379／554	重篤	重度	消失	治験薬
			0	低酸素症	379／554	重篤	重度	消失	治験薬
11237	男／12 歳	29	40	心不全	467／[>467]	重篤	重度	継続	その他
プラセボ／低用量群									
10807	男／12 歳	42.9	10／0	斑状皮疹	113／114	非重篤	軽度	消失	治験薬
プラセボ／中用量群									
10857	女／13 歳	32	20	僧帽弁狭窄症	1114／[>1120]	非重篤	中等度	継続	対象とする疾患
プラセボ／高用量群									
10402	女／6 歳	14.2	40	肺高血圧症	2060／[>2127]	重篤	重度	継続	対象とする疾患

被験者番号	性別／年齢	体重 (kg)	有害事象発現時の用量 (mg)	有害事象（基本語, MedDRA/J version 19.0）	発現日／中止日 a	重篤度	重症度	転帰	因果関係
11203	女／9 歳	26	40	労作性呼吸困難	1566／1595	重篤	中等度	消失	対象とする疾患

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.5，A1481156 試験総括報告書 Section 14.3.3.2
年齢および体重はスクリーニング時
［ ］：消失日不明のため，補完した日付を用いた。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a. A1481131 試験の治験薬投与開始日を 1 日目とする。
b. 被験者 11201 および 10420 は，A1481131 試験期間中に中止した。
c. 肺高血圧症の悪化

7.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

主な臨床検査値異常は，基準範囲上限の 1.2 倍を超える好塩基球（絶対数）増加であり，評価可能例 187 例中 90 例（48.1%）で報告された。いずれの用量群でも，坐位血圧および心拍数の平均または中央値に顕著な変化は認められなかった。体重および身長の平均値は，小児被験者の成長に伴う増加がみられた。A1481131 試験でのみ収集した心電図データにおいて，ほとんどの被験者に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。大部分の被験者では，A1481131 試験のベースライン時および 1 年後に認知または運動の発達遅滞は認められなかった。

7.3. 結論

- シルデナフィルの長期投与により治療効果が認められ，1 年目（A1481156 試験の 36 週時）に被験者の大部分で peak VO_2，WHO 機能分類および全般評価のスコアがベースラインと比較して維持または改善された。

- 1 年目のほとんどの有効性評価項目の結果および 1 年ごとの WHO 機能分類の評価からは，この長期投与データからシルデナフィル低用量群と比較して高用量群で有効性が高まることを示す結果は得られなかった。

- 3 年目のシルデナフィル低用量群，中用量群，高用量群の生存率は，それぞれ 94%，93%および 88%であった。低用量群に割り付け，その後増量した被験者（50.9%）および高用量群に割り付けられた被験者の死亡率は，低用量群の被験者と比較して統計的に有意に増加した。42 例の死亡例に治験薬との因果関係を否定できないと判定されたものはなかった。死因および関連症状は小児肺動脈性肺高血圧の悪化であった。

- シルデナフィルの忍容性は概ね良好であり，ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象による中止はほとんど認められなかった。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は 6 例に認められた。多く認められた有害事象について，経時的な増加は認められず，有害事象プロファイルは，成人の PAH 患者を対象とした臨床試験および成人の PAH 患者に対するレバチオの使用実績から得られた有害事象プロファイルと一致した。

7.4. A1481131 試験および A1481156 試験に組み入れられた日本人症例

7.4.1. 被験者背景

国際共同第 3 相試験に組み入れられた日本人患者は 1 名であり，1[redacted]歳の原発性肺高血圧症（現在の分類では，特発性 PAH/遺伝性 PAH）の男児であった。A1481131 試験のベースライン時の体重は 45 kg 超（[redacted]kg）であり，低用量群に割り付けられ，試験期間を通して，10 mg TID の投与を受けた。投与期間は約 3 年 5 ヵ月で，他の PDE5 阻害薬への切り替えのために治験薬投与を終了した。

7.4.2. 有効性の結果

主要評価項目である 16 週時の peak VO_2 のベースラインからの変化率は 22.3%であり，副次評価項目である PVRI は 5.5 Wood units·m^2 の減少，mPAP は 2.0 mmHg の減少と改善が認められた（Table 7-16）。

Table 7-16. 国際共同第 3 相試験に組み入れられた日本人小児 PAH 患者の有効性評価（A1481131 試験および A1481156 試験，ITT 集団，LOCF）

有効性評価項目	peak VO_2 (mL/kg/分)	PVRI (Wood units•m^2)	mPAP (mmHg)	WHO 機能分類
ベースライン	19.7	28	56	II 度
16 週時	24.1	22.5	54	II 度
ベースラインからの変化	4.4 (22.3%)	-5.5	-2	0
52 週時	22.4	-	-	II 度
ベースラインからの変化	2.7 (13.7%)	-	-	0
治験終了時（172 週）	-	-	-	II 度
ベースラインからの変化	-	-	-	0

引用：A1481131 試験総括報告書 Section 11 Item 11.3 Table 3.2.1, Section 11 Item 11.3 Table 3.3, Section 13 Table 2.3，A1481156 試験総括報告書 Listing 16.2.6.1.3，Liting 16.2.6.3
LOCF = last observation carried forward，peak VO_2 = 最大酸素摂取量，PVRI = 肺血管抵抗係数，mPAP = 平均肺動脈圧

7.4.3. 安全性の結果

治験薬との因果関係を否定できない潮紅と因果関係が否定された視力低下（被験者の成長に伴う近視によるものと判断された）の 2 件が A1481131 試験で認められたが，いずれも軽度であった。また，長期継続試験である A1481156 試験に移行後に認められた有害事象は乱視，発熱，胃腸炎，インフルエンザ，鼻咽頭炎，咽頭炎，創傷，高尿酸血症，頭痛および鼻出血で，いずれも軽度であり，治験薬との因果関係は否定された。

7.4.4. まとめ

当該日本人症例と A1481131 試験の全体集団を比較したところ，患者背景および疾患特性（Table 6-5，2.7.3 項 Table 14）は，全体集団の平均から大きく外れていなかった。有効性については，16 週時の peak VO_2，PVRI および mPAP に改善が認められており，低用量群の平均値よりも改善の程度が大きい結果であった（Table 6-6，Table 6-7，2.7.3 項 Table 16）。安全性については，因果関係を否定できない潮紅が認められたが，軽度かつ既に報告されている有害事象であった。

以上のとおり，A1481131 試験および A1481156 試験に組み入れられた日本人症例 1 例の患者背景，有効性および安全性の成績は，全体集団と大きな違いはなかった。

8. A1481298 試験（5.3.5.2.2，評価資料）

治験の標題：肺動脈性肺高血圧症（PAH）の小児患者にシルデナフィルクエン酸塩を投与したときの安全性，有効性および忍容性を検討するための第 3 相多施設共同，非盲検試験

8.1. 試験概要

治験実施施設：日本の 3 施設で被験者を組み入れた。

公表文献：なし

治験期間：2012 年 8 月 24 日～2016 年 12 月 26 日（2 回目の中間報告のデータカットオフ日）

開発段階：第 3 相

8.1.1. 目的

主要目的：

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［体重 20 kg を超える小児は 1 回 20 mg を 1 日 3 回（1 日用量 60 mg），体重 20 kg 以下の小児は 1 回 10 mg を 1 日 3 回（1 日用量 30 mg）］した際の患者の状態を，右心カテーテル検査（RHC）による血行動態パラメータ，WHO 機能分類，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）および脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT pro-BNP）に基づき，症例ごとに評価する。

副次目的：

- 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安全性を評価する。
- 日本人小児 PAH 患者における定常状態時のシルデナフィルおよび代謝物（UK-103,320）の薬物動態を評価する。
- 第 I 期の投与を終了し，薬剤の長期投与をした日本人小児 PAH 患者における，シルデナフィルを長期経口投与した際の安全性および有効性を評価する（第 II 期）。

8.1.2. 治験デザイン

本治験は，多施設共同，非盲検試験であり，年齢が 1～17 歳の小児 PAH 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および安全性を評価した。また，承認取得までの期間に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。

本治験はスクリーニング期間および治療期間から構成された。適格性基準を満たした被験者は治療期間に組み入れられ，ベースライン時の体重に基づいて 1 回 20 mg を 1 日 3 回（1 日用量 60 mg）または 1 回 10 mg を 1 日 3 回（1 日用量 30 mg）のいずれかの用量が選択された。16 週間の治療期間（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。治験期間中，薬物動態測定のため採血を行った。第 I 期を完了し，承認取得までの期間に継続投与を希望した被験者は，治験責任（分担）医師の判断の後，第

16 週以降の治療期間（第 II 期）に移行した。第 II 期の治験薬の投与量は，各来院時の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何らかの問題があると治験責任医師が判断した場合, 1 回 20 mg 1 日 3 回投与から 1 回 10 mg 1 日 3 回投与に投与量を減量することができた。被験者は減量した投与量で残りの試験期間を継続した。この期間中の来院は，12 週間毎とし，安全性および有効性のデータを収集した。

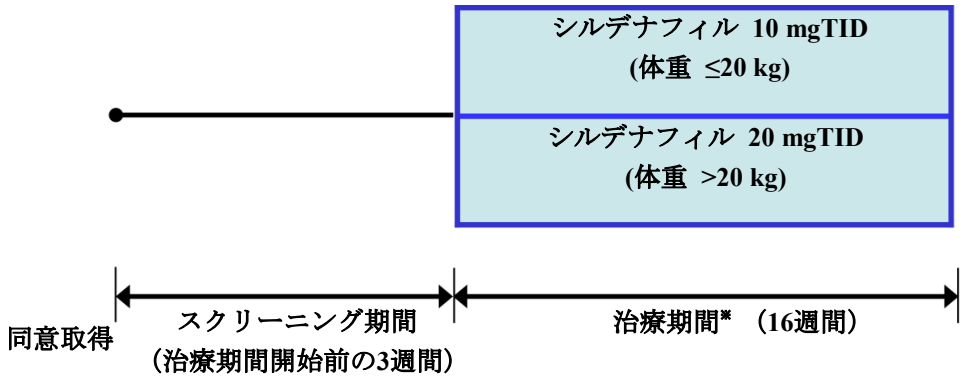
予定被験者数：

- 第 I 期組み入れ時に体重 20 kg 超の小児 PAH 患者：2 例以上
- 第 I 期組み入れ時に体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者：3 例以上

上記の目標症例数は，少なくとも 1 回治験薬の投与を受け，有効性の評価項目の測定がベースライン時およびベースライン時以降に少なくとも 1 回行われている被験者の症例数とした。

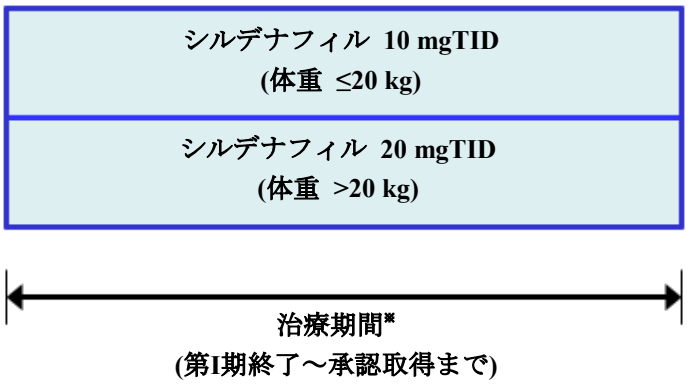
第 I 期の試験デザインを Figure 8-1 に，第 II 期の試験デザインを Figure 8-2 に示す。

Figure 8-1. 試験デザイン - 第 I 期



*併用制限薬であるベラプロストの用量は第 I 期開始前および第 I 期中変更しないこととした。

Figure 8-2. 試験デザイン - 第 II 期



*第 I 期よりベラプロストを併用している場合は，第 II 期では必要に応じて増量・減量も可能とした。
TID = 1 日 3 回

8.1.3. 診断および主な組み入れ基準

8.1.3.1. 選択基準

- 年齢が 1～17 歳の男性および女性被験者。妊娠の可能性がある女性被験者は治験組み入れ時の尿の妊娠検査が陰性であること。
- 体重が 8 kg 以上の被験者
- 以下の疾患のいずれかに起因する症候性の PAH を有する被験者
  - 特発性 PAH
  - 遺伝性 PAH
  - 先天性シャント性心疾患を伴う PAH。ただし，欠損部修復術が行われている場合は，血行動態が安定していること（目安として，修復術施行後からスクリーニングまでに 6 ヵ月以上経過していること）。なお，修復術は，外科的なものでも心臓カテーテル治療［心房中隔欠損症（ASD）に対する閉塞装置または動脈管開存症（PDA）に対するコイルなど］のどちらでもかまわない。
  - 生後 30 日以内に修復された完全大血管転位症を伴う PAH
  - その他の先天性心疾患に対して外科的修復術を受けた PAH の患者で血行動態が安定しており（目安として，修復術施行後からスクリーニングまでに 6 ヵ月以上経過していること），臨床的に問題となる左心系心疾患のない被験者
- 安静時平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上，肺動脈楔入圧（PCWP）が 15 mmHg 以下および肺血管抵抗係数（PVRI）が 3 wood unit × m^2 以上である被験者。PCWP が不明な場合は，左心房閉

塞がなく, 平均左心房（LA）圧が 15 mmHg 以下または左室拡張期終末圧（LVEDP）が 15 mmHg 以下の被験者

8.1.3.2. 除外基準

- 以下のいずれかを含む左心系心疾患を有する被験者
  - 中等度以上の大動脈弁または僧帽弁疾患
  - 拘束性またはうっ血性心筋症
  - PCWP，平均 LA 圧または LVEDP が 15 mmHg を超える。
  - マルチゲートスキャン（MUGA）, 血管造影検査または心エコー検査で左室駆出率（LVEF）が 40%未満
  - 心エコー検査で左室内径短縮率（LV shortening fraction）が 22%未満
  - 症候性の冠動脈疾患（明らかな虚血を認めるもの）
- ダウン症候群を有する被験者
- 治療の有無を問わず，閉塞性睡眠時無呼吸を有する被験者
- 収縮性心膜炎を有する被験者
- 三尖弁または肺動脈弁逆流（症）以外の有意な弁膜症（逆流は 2+）を有する被験者
- スクリーニング前 30 日以内に急性非代償性心不全を発症した被験者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に心房中隔裂開術を受けた被験者
- スクリーニング時に血行動態が不安定な被験者，あるいは低血圧症または高血圧症を有する被験者。収縮期血圧（SBP）が 70～140 mmHg の範囲を逸脱している場合
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に脳卒中，心筋梗塞または生命を脅かす不整脈の既往歴を有する被験者
- 中等度～重度の拘束性肺疾患（全肺気量または努力肺活量が正常値の 60%以下）を有する，または重度の肺疾患の既往歴を有する被験者
- 気管支肺異形成症（BPD）およびその他の慢性肺疾患を有する被験者
- 肺塞栓症の既往歴を有する被験者
- 先天性変性網膜障害（色素性網膜炎等）を有するまたは非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の既往歴を有する被験者
- HIV 陽性である被験者

- 腎機能障害（血清クレアチニンが基準値上限の 2.5 倍を超える）または肝機能障害（ALT および/または AST が基準値上限の 3 倍を超える，および/またはビリルビンが 2 mg/dL 以上）を有する被験者。また，臨床的に問題となる血液学的異常が認められる被験者

- 重度の肝障害を有する被験者（Child-Pugh Class C）

- 所定の右心カテーテル検査の前 10 日以内に，うっ血性心不全（CHF）または PAH の治療薬を変更した被験者。なお，ワルファリンの中止，ヘパリンの開始および心臓カテーテル検査のためのワルファリンの再開は，用量または薬剤群の変更とはみなさない

- 現在，剤型に関わらない［経口，舌下，バッカル（口腔），経皮，吸入またはエアロゾル］硝酸薬または NO 供与薬を処方されている，または使用している被験者。なお，血行動態評価時の急性肺血管拡張試験での NO の使用は認められる。

- 慢性的にアルギニンの補給を受けている被験者

- 治験薬投与開始前 30 日以内に，注射剤の強心薬（ドブタミンまたはミルリノン等）または注射剤の血管拡張薬（ニトロプルシッド等）を含む治療を受けた被験者

- α遮断薬，ニコランジル，アミオダロン塩酸塩または強力な CYP3A4 阻害薬［ケトコナゾール，イトラコナゾール，コビシスタット含有製剤，エルビテグラビル含有製剤およびプロテアーゼ阻害薬（リトナビル，ダルナビル，インジナビルおよびテラプレビル）等］を服用している被験者

- 治験薬投与開始前 30 日以内に，適応外のシルデナフィルによる長期治療を受けている被験者。また，治験薬投与開始前 30 日以内に，エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン，アンブリセンタンあるいはマシテンタン），PDE5 阻害薬（タダラフィルあるいはバルデナフィル），リオシグアトまたはプロスタサイクリン/プロスタサイクリン類似体の投与（右心カテーテル検査実施時の急性血管拡張試験のための使用は除く）を受けている被験者。なお，ベラプロストは，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されている場合のみ併用が認められる。

8.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

8.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の情報を Table 8-1 に示す。

Table 8-1. 治験薬のロット番号（A1481298 試験）

薬剤名	ベンダーロット番号	Pfizerロット番号	含量/力価	剤型
シルデナフィルクエン塩酸塩10 mg/mlドライシロップ剤	A446903	14-006140	10 mg/ml	市販製剤
シルデナフィルクエン塩酸塩20 mgフィルムコート錠	9104133000	11-009720	20 mg	錠剤
シルデナフィルクエン塩酸塩20 mgフィルムコート錠	910323-3002088	08-070106	20 mg	錠剤
シルデナフィル1.12 g粉末（125 mlボトル入り）	A200802	12-001855	1.12 g	ボトル入り粉末
シルデナフィルクエン塩酸塩10 mg/mlドライシロップ剤（ボトル入り）	A517207	15-002290	10 mg/ml	市販製剤

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 3

8.1.4.2. 用法および用量

第 I 期の投与量は第 0 週の体重に基づいて決定した（20 kg 以下か 20 kg 超）。体重が 20 kg 以下の被験者には，ドライシロップ剤を用いて 1 回 10 mg を 1 日 3 回（1 日用量 30 mg）投与した。体重が 20 kg を超える被験者には，フィルムコート錠もしくはドライシロップ剤を用いて 1 回 20 mg を 1 日 3 回（1 日用量 60 mg）投与した。

治験薬は 1 日 3 回（TID）服用し，投与の間隔は少なくとも 6 時間は空けることとした。なお，薬物動態評価用採血が予定されている第 4，8 および 16 週では，治験薬投与前 2 時間は食事の摂取を避け，さらに第 16 週では投与後 2 時間の食事の摂取も避けることとした。

8.1.4.3. 投与期間

第 I 期：16 週間

第 II 期：第 I 期の終了から承認取得まで

8.1.5. 評価項目

8.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

- 定常状態におけるシルデナフィルおよび UK-103,320 の血漿中濃度：4 週時と 8 週時の治験薬投与直前，第 16 週時/中止時の治験薬投与直前と投与後 1，2，4，8 時間
- 定常状態における（第 16 週時/中止時）の薬物動態パラメータ：シルデナフィル：最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}），

終末相における消失半減期（$t_{½}$），定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$），血漿中トラフ濃度（C_{trough}），見かけの経口クリアランス（CL/F），および終末相における見かけの分布容積（V_z/F），UK-103,320：C_{max}，T_{max}，AUC_{tau} および $t_{½}$

8.1.5.2. 有効性の評価項目

第 I 期

各項目の第 16 週時のベースラインからの変化

- 肺血管抵抗係数（PVRI）
- 平均肺動脈圧（mPAP）
- WHO 機能分類（4 週時，8 週時も含む）
- BNP および NT pro-BNP

第 II 期

各項目のベースラインからの変化

- WHO 機能分類
- BNP および NT pro-BNP

その他の有効性評価項目

各項目の第 16 週時のベースラインからの変化

- 肺動脈圧（PAP）（収縮期および拡張期）
- 全身血圧（平均，収縮期および拡張期）
- 心拍数
- 肺血管抵抗（PVR）
- 右心房圧（RAP）
- 肺動脈楔入圧（PCWP）
- 心拍出量（CO）
- 心係数（Ci）
- 全身血管抵抗（SVR）
- 全身血管抵抗係数（SVRI）

- 混合静脈血酸素飽和度（SVO_2）
- 動脈血酸素飽和度（SaO_2）

探索的評価項目（心エコー検査）

各項目の第 16 週時のベースラインからの変化

- 肺動脈収縮期流速加速時間／右心室駆出時間（AcT／ET）
- Right ventricular myocardial performance index (RV TEI index)
- 右室サイズ
- 三尖弁弁輪径
- 三尖弁圧較差（TR-PG，ピーク）
- 肺動脈弁拡張末期圧較差（PR-PG，拡張末期）
- 心膜液貯留の有無
- Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

8.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価には有害事象（重篤な有害事象を含む），12 誘導心電図，バイタルサイン，臨床検査値，身体所見，眼科的検査および妊娠検査が含まれた。

8.1.6. 統計解析方法

8.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験では以下の症例数を設定した。

- 第 I 期で体重が 20 kg を超える小児 PAH 患者：2 例以上
- 第 I 期で体重が 20 kg 以下の小児 PAH 患者：3 例以上

個々の症例に対し慎重に有効性および安全性を調査する目的として，統計的検定および推定を考慮せず，治験の実施可能性の観点に基づき，症例数が決定された。

8.1.6.2. 解析対象集団

すべての選択基準に合致し，除外基準に抵触しなかったすべての被験者

8.1.6.3. 統計解析

8.1.6.3.1. 有効性評価項目の解析

第 I 期：

WHO機能分類を除いた有効性の評価項目におけるベースライン値，16週時および16週時/中止時の実測値およびベースラインからの変化量を要約統計量（症例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値）を用いて要約し，各被験者の一覧表を作成した。一覧表には体重と投与量の情報を含めた。さらに，評価項目ごとにベースライン値と16週時およびベースライン値と16週時/中止時の実測値に対して各被験者のラダープロットを作成した。ラダープロットには平均値のプロットも加えた。

PVRIのベースライン値と16週時および16週時/中止時の実測値に対しては，幾何平均値と幾何標準偏差も算出した。さらに，対数変換したPVRIに対して，16週時および16週時/中止時の実測値とベースライン値の差の平均値とその95%信頼区間を算出し，その平均値を逆対数変換し，幾何平均値の比とその95%信頼区間を算出した。

WHO機能分類に対しては，ベースライン時と4，8，16週時および16週時/中止時の実測値およびベースラインからの変化量を，要約統計量を用いて要約した。

第 II 期：

第 I 期のベースライン値を第 II 期の解析で用いた。

BNP，NT pro-BNP および WHO 機能分類に対して，52 週/中止時を含む各評価来院時の実測値およびベースラインからの変化量を，要約統計量を用いて要約した。

その他の有効性評価項目：

その他の有効性の評価項目におけるベースライン値, 16 週時および 16 週時/中止時の実測値およびベースラインからの変化量を，要約統計量を用いて要約した。

8.1.6.3.2. 探索的評価項目の解析

探索的評価項目（心膜液貯留の有無を除く）におけるベースライン値，16 週時および 16 週時/中止時の実測値およびベースラインからの変化量を，要約統計量を用いて要約した。

8.1.6.3.3. 薬物動態評価項目の解析

薬物濃度解析対象集団は, 少なくとも 1 つの薬物濃度測定値を有するすべての被験者と定義した。薬物動態パラメータ解析対象集団は，少なくとも 1 つの評価予定の薬物動態パラメータ値を有するすべての被験者と定義した。

8.1.6.3.4. 安全性評価項目の解析

安全性解析対象集団は，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義された。すべての安全性解析は安全性の解析対象集団に対して実施した。安全性の評価項目は，治験依頼者のデータ基準に準拠して要約した。安全性の集計表は第 I 期のデータおよび第 I 期と第 II 期のす

べての期間のデータに対して作成した。なお，第 I 期の安全性データに対して，体重区分別（20 kg 以下もしくは 20 kg 超）の層別解析を実施した。

臨床検査値，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図，および眼科的検査は，治験依頼者のデータ基準に準拠して投与群別に要約した。

8.2. 試験結果

8.2.1. 被験者の内訳および特性

本試験では，中間報告（有効性の主要評価）のためのデータカットオフ日を 2016 年 5 月 20 日とし，すべての検査および評価結果を収集した。2016 年 5 月 20 日まで評価したすべての被験者データをデータベースに入力し，データマネジメントプロセスの終了後，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。本試験は継続中であり，データベースは固定されていないことから，データカットオフ日以降も 2016 年 7 月 14 日までにデータベースに入力されたデータも本試験の解析に含めた。また，本試験を継続している被験者の長期（52 週間）投与時のデータを報告するために，2016 年 12 月 26 日に 2 回目の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。

Table 8-2 に本試験の被験者の内訳を示した。6 例の被験者がスクリーニングを受けて第 I 期の治験薬に割り付けられ，6 例中 3 例が第 II 期に移行した。6 例すべての被験者が安全性解析対象とされた。

Table 8-2. 被験者の内訳（A1481298 試験）

		シルデナフィル	
		第 I 期	**第 II 期**
被験者数（%）			
スクリーニングを実施	6		
治験薬投与に割り付け		6	3
投与		6	3
第 I 期中に脱落		2 (33.3)	-
第 I 期完了時に脱落		1 (16.7)	-
第 II 期に移行		3 (50.0)	-
完了		-	0
中止		-	1 (33.3)
中間データ公開時に継続中		-	2 (66.7)
有効性解析対象：			
有効性解析対象集団		6 (100.0)	3 (100.0)
薬物動態解析対象：			
薬物濃度解析対象集団		6 (100.0)	-
薬物動態パラメータ解析対象集団		6 (100.0)	-
安全性解析対象：			
有害事象		6 (100.0)	3 (100.0)
臨床検査値		6 (100.0)	3 (100.0)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 7
中止は治験薬の最終投与に起因するものとした。

試験を中止した被験者については Table 8-3 に示す。第 I 期では 3 例，第 II 期では 1 例の被験者が中止した。

Table 8-3. 試験中止例（A1481298 試験）

第 I 期			
	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下）	**シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超）**	**合計**
被験者数（%）	**N = 3**	**N = 3**	**N = 6**
中止例			
治験薬（詳細不明）に関連	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
臨床効果不十分	1 (33.3)	2 (66.7)[a]	3 (50.0)
合計	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
第 II 期			
被験者数（%）	**N = 2**	**N = 1**	**N = 3**
中止例			
治験薬（詳細不明）に関連	1 (50.0)	0	1 (33.3)
その他	1 (50.0)	0	1 (33.3)
合計	1 (50.0)	0	1 (33.3)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 8
N = 評価対象例数，TID = 1 日 3 回
a. 1 例は第 I 期完了時に脱落した。

人口統計学的特性を Table 8-4 および Table 8-5 に示した。組み入れたすべての被験者の人種はアジア人であった。第 I 期の被験者の平均年齢は 6.7 歳（範囲 1-14 歳）であった。被験者の平均体重は 28.9 kg（範囲 9-56 kg）であった。平均体格指数（BMI）は 18.6 kg/m^2（範囲 14.2-26.1 kg/m^2）であった。平均身長は 115.1 cm（範囲 78-150 cm）であった。第 II 期の被験者の平均年齢は 5.0 歳（範囲 1-10 歳）であった。被験者の平均体重は 27.1 kg（範囲 9-56 kg）であった。平均 BMI は 18.8 kg/m^2（範囲 14.2-26.1 kg/m^2）であった。平均身長は 108.9 cm（範囲 78-146 cm）であった。

Table 8-4. 人口統計学的特性：第 I 期（A1481298 試験）

	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下）	**シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超）**	**合計**
性別			
男	1	2	3
女	2	1	3
年齢（歳），n（%）			
<7	3 (100.0)	0	3 (50.0)
7-17	0	3 (100.0)	3 (50.0)
≥18	0	0	0
平均	2.0	11.3	6.7
SD	1.7	2.3	5.4
範囲	1-4	10-14	1-14
人種，n（%）			
アジア人	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
体重，kg			
平均	11.9	45.9	28.9
SD	4.3	16.6	21.5
範囲	9-17	27-56	9-56

Table 8-4. 人口統計学的特性：第 I 期（A1481298 試験）

	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下）	シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超）	合計
BMI，kg/m^2			
平均	15.3	21.9	18.6
SD	1.0	6.1	5.3
範囲	14.2-16.0	14.9-26.1	14.2-26.1
身長，cm			
平均	86.9	143.3	115.1
SD	13.3	8.2	32.4
範囲	78-102	134-150	78-150

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 10
BMI は体重/（身長×0.01）^{2} と定義された。
BMI = body mass index，n = 被験者数，SD = 標準偏差，TID = 1 日 3 回

Table 8-5. 人口統計学的特性：第 II 期（A1481298 試験）

	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下）	シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超）	合計
性別			
男	0	1	1
女	2	0	2
年齢（歳），n（%）			
<7	2 (100.0)	0	2 (66.7)
7-17	0	1 (100.0)	1 (33.3)
≥18	0	0	0
平均	2.5	10.0	5.0
SD	2.1	0.0	4.6
範囲	1-4	10-10	1-10
人種，n（%）			
アジア人	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
体重，kg			
平均	12.7	55.9	27.1
SD	5.7	0.0	25.3
範囲	9-17	56-56	9-56
BMI，kg/m^2			
平均	15.1	26.1	18.8
SD	1.2	0.0	6.4
範囲	14.2-16.0	26.1-26.1	14.2-26.1
身長，cm			
平均	90.3	146.3	108.9
SD	17.0	0.0	34.5
範囲	78-102	146-146	78-146

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 11
BMI は体重/（身長×0.01）^{2} と定義された。
BMI = body mass index，n = 被験者数，SD = 標準偏差，TID = 1 日 3 回

8.2.2. 薬物動態の結果

シルデナフィルを 1 日 3 回 16 週間投与したところ, 投与後 1 時間で C_{max} に達した。シルデナフィルを体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者には 10 mg を，体重 20 kg 超の小児 PAH 患者には 20 mg を 16 週間 1 日 3 回投与したときの日本人小児 PAH 患者における定常状態時の AUC_{tau} および C_{max} を算出した。AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 338.9 ng•h/mL および 138.1 ng/mL であった。シルデナフィル 10 mg（体重 20 kg 以下の小児）および 20 mg（体重 20 kg 超の小児）を 1 日 3 回投与したときの定常状態時の全身曝露量（AUC_{tau}）は同程度であったが, C_{max} は 20 mg TID 群よりも 10 mg TID 群で高かった（Table 8-6）。

Table 8-6. シルデナフィルの 16 週経口投与後の体重別の定常状態時のシルデナフィルの薬物動態パラメータの要約（A1481298 試験）

パラメータ（単位）	投与群別のパラメータの要約統計量 [a]		
	10 mg TID（体重 20 kg 以下）	20 mg TID（体重 20 kg 超）	全被験者
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)
V_z/F (L)[b]	62.4	93.4	62.4, 93.4
$t_{½}$ (h)[b]	1.63	1.94	1.63, 1.94

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 17
略語：%CV = 変動係数の割合，AUC_{tau} =投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積，CL/F = 見かけの経口クリアランス，C_{max} =最高血漿中濃度，$C_{ss,av}$ =定常状態における平均血漿中濃度，C_{trough} =血漿中トラフ濃度，N = 評価対象例数, n = $t_{½}$および V_z/F が報告された被験者数, $t_{½}$ = 終末相における消失半減期, TID =1 日 3 回, T_{max} = C_{max} 到達時間，V_z/F = 終末相における見かけの分布容積
a. T_{max} は中央値（範囲）を示し，T_{max} 以外のパラメータは幾何平均値（幾何%CV）を示した。
b. 値が報告された被験者数が 3 例に満たない場合，表中には個々の値を記載した。

シルデナフィル 10 mg（体重 20 kg 以下）および 20 mg（体重 20 kg 超）を 16 週間 1 日 3 回投与したときの日本人小児 PAH 患者における定常状態時の UK-103,320 の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 210.2 ng•h/mL および 73.66 ng/mL であった。

8.2.3. 有効性の結果

<u>第 I 期：</u>

Table 8-7 に第 I 期の有効性評価項目を示した。有効性評価項目は 16 週／中止時の PVRI, mPAP, WHO 機能分類，BNP および NT pro-BNP のベースラインからの変化量であった。

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［標準偏差（SD）］は，PVRI が-1.822 (7.5320) Wood units•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 については 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 8-7. 有効性評価項目の要約：第 I 期（A1481298 試験）

パラメータ（単位）	PVRI (Wood Units•m^2)	mPAP (mmHg)	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 以下）					
被験者 1					
ベースライン	4.21	26	クラス I	17.3	84
16 週／中止時	7.32	33	クラス I	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 2					
ベースライン	10.89	45	クラス II	275	2370
16 週／中止時	2.56	28	クラス I	17	164
ベースラインからの変化量	-8.33	-17	-1	-258	-2206
被験者 3					
ベースライン	18.21	62	クラス I	211	2200
16 週／中止時	未評価	未評価	クラス I	213	1770
ベースラインからの変化量	-	-	0	2	-430
合計（N = 3）	3	3	3	3	3
ベースライン：平均値	11.103	44.3	1.3	167.77	1551.33
16 週／中止時(N = 2) : 平均値	4.940	30.5	1.0	79.23	659.17
ベースラインからの変化量：平均値(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[a]	-5.0[a]	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 超）					
被験者 4					
ベースライン	33.52	82	クラス III	276	271
16 週／中止時	40.86	105	クラス III	776	2450
ベースラインからの変化量	7.34	23	0	500	2179
被験者 5					
ベースライン	12.92	50	クラス II	8.2	62
16 週／中止時	12.18	56	クラス II	22	150
ベースラインからの変化量	-0.74	6	0	13.8	88
被験者 6					
ベースライン	31.65	86	クラス II	8.2	71.2
16 週／中止時	21.16	64	クラス II	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（N = 3）	3	3	3	3	3
ベースライン：平均値	26.030	72.7	2.3	97.47	134.73
16 週／中止時：平均値	24.733	75.0	2.3	267.87	880.77
ベースラインからの変化量：平均値(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

Table 8-7. 有効性評価項目の要約：第 I 期（A1481298 試験）

パラメータ（単位）	PVRI (Wood Units•m^2)	mPAP (mmHg)	WHO 機能分類	BNP (pg/mL)	NT pro-BNP (pg/mL)
合計（N = 6）					
ベースライン：平均値	18.567	58.5	1.8	132.62	843.03
16 週／中止時：平均値	16.816[b]	57.2[b]	1.7	173.55	769.97
ベースラインからの変化量：平均値(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[b]	6.0[b]	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 試験総括報告書 Table 12
BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド，mPAP = 平均肺動脈圧，N = 評価対象例数，NT pro-BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，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. 評価は 2 例に対して実施した。
b. 16 週時/中止時に評価したシルデナフィル 10 mg TID 群の被験者は 2 例のみであったため, ここでの被験者数は合計で 5 例であった。

第 II 期：

Table 8-8 に第 II 期の有効性評価項目を示した。第 II 期では，3 例の被験者が第 II 期に移行しなかったため，有効性評価から除外された。有効性評価項目は 52 週／中止時の WHO 機能分類，BNP および NT pro-BNP のベースラインからの変化量であった。

第 II 期で治験薬の投与を継続した 3 例について, 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。

Table 8-8. 有効性評価項目の要約：第 II 期（A1481298 試験）

パラメータ（単位）	WHO 機能分類	BNP (pg/mL)	NT pro-BNP (pg/mL)
被験者 1			
ベースライン	クラス I	17.3	84
52 週／中止時	クラス I	18.1	81.2
ベースラインからの変化量	0	0.8	-2.8
被験者 2			
ベースライン	クラス II	275	2370
52 週／中止時	クラス I	10.8	73.3
ベースラインからの変化量	-1	-264.2	-2296.7
被験者 3			
ベースライン	クラス II	8.2	71.2
52 週／中止時	クラス II	16.1	106
ベースラインからの変化量	0	7.9	34.8
合計（N = 3）	3	3	3
ベースライン：平均値	1.7	100.17	841.73
52 週／中止時：平均値	1.3	15.00	86.83
ベースラインからの変化量：平均値(SD)	-0.3 (0.58)	-85.17 (155.088)	-754.90 (1335.370)

Table 8-8. 有効性評価項目の要約：第 II 期（A1481298 試験）

パラメータ（単位）	WHO 機能分類	BNP (pg/mL)	NT pro-BNP (pg/mL)
中央値	0.0	0.80	-2.80
最小値，最大値	-1, 0	-264.2, 7.9	-2296.7, 34.8

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 13
BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド，N = 評価対象例数，NT pro-BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，SD = 標準偏差，WHO = 世界保健機関

その他の有効性の結果

第 I 期の 16 週／中止時にその他の有効性評価項目のベースラインからの平均変化量（SD）を評価した。ベースラインから 16 週／中止時までの平均変化量（SD）は，PAP（収縮期）が-5.4 (18.38) mmHg，PAP（拡張期）が 1.4 (16.33) mmHg，平均全身血圧が-2.6 (15.69) mmHg，収縮期全身血圧が-2.4 (10.64) mmHg，拡張期全身血圧が-3.2 (12.91) mmHg，心拍数が 8.0 (16.17) bpm，PVR が-3.948 (10.2213) Wood units，RAP が 1.0 (2.12) mmHg，PCWP が 3.2 (1.79) mmHg，CO が 0.348 (0.8023) L/分，Ci が 0.532 (1.6617) L/分/m^2，SVR が-3.814 (3.9545) Wood units，SVRI が -3.484(4.1935) Wood units•m^2, SVO_2 が 2.30 (12.771)%, SaO_2 が-1.76 (2.599)%であった（Table 8-9）。

Table 8-9. その他の有効性評価項目の要約統計量（A1481298 試験）

パラメータ（単位）	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下） (N = 3)	シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超） (N = 3)	合計 (N = 6)
PAP（収縮期）（mmHg）			
ベースライン：平均値	62.0	103.0	82.5
16 週／中止時：平均値	40.0[a]	98.7	75.2[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	-7.0 (24.04)[a]	-4.3 (19.55)	-5.4 (18.38)[b]
中央値	-7.0[a]	1.0	1.0[b]
最小値，最大値	-24, 10	-26, 12	-26, 12
PAP（拡張期）（mmHg）			
ベースライン：平均値	29.3	54.7	42.0
16 週／中止時：平均値	24.0[a]	58.3	44.6[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	-2.0 (11.31)[a]	3.7 (21.22)	1.4 (16.33)[b]
中央値	-2.0[a]	10.0	6.0[b]
最小値，最大値	-10, 6	-20, 21	-20, 21
全身動脈圧（平均）（mmHg）			
ベースライン：平均値	59.0	89.3	74.2
16 週／中止時：平均値	72.0[a]	80.0	76.8[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	7.5 (21.92)[a]	-9.3 (9.07)	-2.6 (15.69)[b]
中央値	7.5[a]	-13.0	-8.0[b]
最小値，最大値	-8, 23	-16, 1	-16, 23
全身動脈圧（収縮期）（mmHg）			
ベースライン：平均値	83.7	107.0	95.3
16 週／中止時：平均値	86.5[a]	101.0	95.2[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	3.0 (15.56)[a]	-6.0 (7.55)	-2.4 (10.64)[b]
中央値	3.0[a]	-7.0	-7.0[b]
最小値，最大値	-8, 14	-13, 2	-13, 14
全身動脈圧（拡張期）（mmHg）			
ベースライン：平均値	47.3	73.0	60.2
16 週／中止時：平均値	55.5[a]	65.0	61.2[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	4.0 (16.97)[a]	-8.0 (10.15)	-3.2 (12.91)[b]
中央値	4.0[a]	-10.0	-8.0[b]
最小値，最大値	-8, 16	-17, 3	-17, 16
心拍数（bpm）			
ベースライン：平均値	114.0	91.3	102.7
16 週／中止時：平均値	127.0[a]	97.3	109.2[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	11.0 (26.87)[a]	6.0 (12.12)	8.0 (16.17)[b]
中央値	11.0[a]	4.0	4.0[b]
最小値，最大値	-8, 30	-5, 19	-8, 30
PVR（Wood units）			
ベースライン：平均値	23.740	19.003	21.372
16 週／中止時：平均値	8.110[a]	17.657	13.838[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	-7.850 (16.9847)[a]	-1.347 (6.2717)	-3.948 (10.2213)[b]
中央値	-7.850[a]	-1.180	-1.180[b]
最小値，最大値	-19.86, 4.16	-7.70, 4.84	-19.86, 4.84

Table 8-9. その他の有効性評価項目の要約統計量（A1481298 試験）

パラメータ（単位）	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下） (N = 3)	シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超） (N = 3)	合計 (N = 6)
RAP（mm Hg）			
ベースライン：平均値	7.0	6.0	6.5
16 週／中止時：平均値	6.5[a]	7.3	7.0[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	0.5 (3.54)[a]	1.3 (1.53)	1.0 (2.12)[b]
中央値	0.5[a]	1.0	1.0[b]
最小値，最大値	-2, 3	0, 3	-2, 3
PCWP（mmHg）			
ベースライン：平均値	8.3	8.7	8.5
16 週／中止時：平均値	10.5[a]	12.7	11.8[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	2.0 (0.00)[a]	4.0 (2.00)	3.2 (1.79)[b]
中央値	2.0[a]	4.0	2.0[b]
最小値，最大値	2, 2	2, 6	2, 6
CO（L/min）			
ベースライン：平均値	1.877	3.363	2.620
16 週／中止時：平均値	2.575[a]	3.647	3.218[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	0.445 (1.5627)[a]	0.283 (0.2250)	0.348 (0.8023)[b]
中央値	0.445[a]	0.280	0.280[b]
最小値，最大値	-0.66, 1.55	0.06, 0.51	-0.66, 1.55
Ci（L/min/m^2）			
ベースライン：平均値	3.520	2.620	3.070
16 週／中止時：平均値	4.885[a]	2.780	3.622[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	1.090 (3.1537)[a]	0.160 (0.1758)	0.532 (1.6617)[b]
中央値	1.090[a]	0.090	0.090[b]
最小値，最大値	-1.14, 3.32	0.03, 0.36	-1.14, 3.32
SVR（Wood units）			
ベースライン：平均値	28.287	24.803	26.545
16 週／中止時：平均値	25.850[a]	20.040	22.364[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	-2.390 (7.2832)[a]	-4.763 (1.1722)	-3.814 (3.9545)[b]
中央値	-2.390[a]	-5.420	-5.420[b]
最小値，最大値	-7.54, 2.76	-5.46, -3.41	-7.54, 2.76
SVRI（Wood units × m^2）			
ベースライン：平均値	14.487	33.223	23.855
16 週／中止時：平均値	15.150[a]	27.420	22.512[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	-0.005 (3.8962)[a]	-5.803 (2.7219)	-3.484 (4.1935)[b]
中央値	-0.005[a]	-6.770	-2.760[b]
最小値，最大値	-2.76, 2.75	-7.91, -2.73	-7.91, 2.75
SVO_2（%）			
ベースライン：平均値	63.67	66.93	65.30
16 週／中止時：平均値	72.85[a]	64.87	68.06[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	8.85 (20.153)[a]	-2.07 (7.184)	2.30 (12.771)[b]
中央値	8.85[a]	-0.20	-0.20[b]
最小値，最大値	-5.4, 23.1	-10.0, 4.0	-10.0, 23.1

Table 8-9. その他の有効性評価項目の要約統計量（A1481298 試験）

パラメータ（単位）	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下） (N = 3)	シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超） (N = 3)	合計 (N = 6)
SaO_2（%）			
ベースライン：平均値	95.50	94.67	95.08
16 週／中止時：平均値	95.30[a]	91.70	93.14[b]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	0.05 (0.495)[a]	-2.97 (2.815)	-1.76 (2.599)[b]
中央値	0.05[a]	-3.30	-0.30[b]
最小値，最大値	-0.3, 0.4	-5.6, 0.0	-5.6, 0.4

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 14
bpm = 拍／分，N = 評価対象例数，PVR = 肺血管抵抗，SD = 標準偏差，TID = 1 日 3 回
a. 評価は 2 例に対して実施した。
b 16 週時/中止時に評価したシルデナフィル 10 mg TID 群の被験者は 2 例のみであったため, ここでの被験者数は合計で 5 例であった。

探索的評価項目の結果

Table 8-10 に探索的評価項目の評価を示す。第 I 期の 16 週時/中止時の探索的評価項目のベースラインからの平均変化量（SD）を評価した。平均変化量（SD）は AcT/ET で-0.0073（0.09045），TEI index で-0.2810（0.48915），右室サイズで-0.23（0.408），三尖弁弁輪径で -0.028（0.3576），TR-PG（ピーク）で 0.3（26.39），PR-PG（拡張末期）で- 0.3（11.59），TAPSE で 0.18（0.256）であった。

Table 8-10. 探索的評価項目の要約統計量（A1481298 試験）

パラメータ（単位）	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下） (N = 3)	シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超） (N = 3)	合計 (N = 6)
AcT/ET			
ベースライン：平均値	0.2627	0.3450	0.3038
16 週／中止時：平均値	0.3097	0.2833	0.2965
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	0.0470 (0.06780)	-0.0617 (0.08367)	-0.0073 (0.09045)
中央値	0.0590	-0.0880	0.0030
最小値，最大値	-0.026, 0.108	-0.129, 0.032	-0.129, 0.108
RV TEI index（TEI index）			
ベースライン：平均値	0.2360	1.0130[a]	0.7540
16 週／中止時：平均値	0.4580[b]	0.4540	0.4550[c]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	0.2220[b]	-0.5325 (0.31466)[a]	-0.2810 (0.48915)[d]
中央値	-	-0.5325	-0.3100
最小値，最大値	-	-0.755, -0.310	-0.755, 0.222

Table 8-10. 探索的評価項目の要約統計量（A1481298 試験）

パラメータ（単位）	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下）(N = 3)	シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超）(N = 3)	合計 (N = 6)
右室サイズ（cm）			
ベースライン：平均値	2.40	4.33	3.37
16 週／中止時：平均値	2.03	4.23	3.13
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	-0.37 (0.569)	-0.10 (0.200)	-0.23 (0.408)
中央値	-0.20	-0.10	-0.15
最小値，最大値	-1.0, 0.1	-0.3, 0.1	-1.0, 0.1
三尖弁弁輪径（cm）			
ベースライン：平均値	1.723	2.657	2.190
16 週／中止時：平均値	1.690	2.633	2.162
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	-0.033 (0.2281)	-0.023 (0.5173)	-0.028 (0.3576)
中央値	-0.160	0.130	-0.015
最小値，最大値	-0.17, 0.23	-0.60, 0.40	-0.60, 0.40
TR-PG（ピーク）（mm Hg）			
ベースライン：平均値	51.0[a]	87.7[d]	73.0[e]
16 週／中止時：平均値	0	88.0[d]	88.0[d]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	-	0.3 (26.39)[d]	0.3 (26.39)[d]
中央値	-	13.0	13.0
最小値，最大値	-	-30, 18	-30, 18
PR-PG（拡張末期）（mm Hg）			
ベースライン：平均値	0	29.0	29.0[d]
16 週／中止時：平均値	6.0[b]	28.7[d]	23.0[c]
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	-	-0.3 (11.59)[d]	-0.3 (11.59)[d]
中央値	-	-6.0	-6.0
最小値，最大値	-	-8, 13	-8, 13
TAPSE（cm）			
ベースライン：平均値	1.37	1.57	1.47
16 週／中止時：平均値	1.60	1.70	1.65
ベースラインからの変化量			
平均値(SD)	0.23 (0.306)	0.13 (0.252)	0.18 (0.256)
中央値	0.30	0.10	0.20
最小値，最大値	-0.1, 0.5	-0.1, 0.4	-0.1, 0.5

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 15
N = 評価対象例数，SD = 標準偏差，TID = 1 日 3 回
a. 評価は 2 例に対して実施した。
b. 評価は 1 例に対して実施した。
c. 評価は 4 例に対して実施した。
d. 評価は 3 例に対して実施した。
e. 評価は 5 例に対して実施した。

Table 8-11 に第 I 期の各評価来院時点と比較したベースラインの心膜液貯留の評価を示した。

Table 8-11. 各評価来院時と比較したベースラインの心膜液貯留の評価：第 I 期（A1481298 試験）

		シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下） (N = 3)				シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超） (N = 3)				合計 (N = 6)			
		ベースラインの心膜液貯留				ベースラインの心膜液貯留				ベースラインの心膜液貯留			
来院	心膜液貯留	なし	あり	N/E	合計	なし	あり	N/E	合計	なし	あり	N/E	合計
16 週	なし	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)	4 (66.7)	0	0	4 (66.7)
	あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	N/E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)	4 (66.7)	0	0	4 (66.7)
16 週／中止時	なし	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)	5 (83.3)	0	0	5 (83.3)
	あり	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
	N/E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (100.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	0	6 (100.0)

引用：A1481298 試験総括報告書 Table 16
N = 評価対象例数，N/E = 評価不能，TID = 1 日 3 回

8.2.4. 安全性の結果

有害事象（「死亡」および「その他の重篤な有害事象」を除く）については，データカットオフ日までのデータを集計して提示した。死亡および重篤な有害事象については，その報告期間を同意取得から治験薬投与終了後 28 日目までとしたが，治験薬との関連性が疑われるものについては，発現時期にかかわらず報告することとし，報告された情報を提示した。

第 I 期の投与中に発現した有害事象（治験薬との因果関係を問わないものおよび因果関係を否定できないもの）の要約を Table 8-12 に示した。評価対象例 6 例中 5 例（シルデナフィル 10 mg TID 群：2 例，シルデナフィル 20 mg TID 群：3 例）に 22 件の有害事象が認められ，このうち，シルデナフィル 20 mg TID 群の 3 例で認められた 4 件の有害事象が治験薬との因果関係を否定できなかった。第 I 期では重篤な有害事象は認められず，重度の有害事象がシルデナフィル 20 mg TID 群の 1 例に認められたのみで，その他の有害事象はいずれも軽度または中等度であった。第 I 期では有害事象による投与中止は認められず，有害事象［頭痛（治験薬との因果関係を否定できない）および嘔吐］による投与の一時中止がシルデナフィル 20 mg TID 群の 1 例で認められた。

Table 8-12. 有害事象の要約（A1481298 試験：第 I 期）

	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下）		シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超）		合計	
	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	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
評価対象例数	3	3	3	3	6	6
有害事象発現件数	8	0	14	4	22	4
有害事象発現例数（%）	2 (66.7)	0	3 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (50.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数（%）	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
有害事象による投与中止例数（%）	0	0	0	0	0	0
有害事象による減量または一時中止例数（%）	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.2.1, Table RIC 24.2.2
重篤性は治験責任医師の評価に基づき判断した。
TID = 1 日 3 回

第 I 期で発現した有害事象を Table 8-13 に示した。

Table 8-13. 第 I 期で発現した有害事象（A1481298 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下） N = 3		シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超） N = 3		合計 N = 6	
	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	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
心臓障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
心不全	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
齲歯	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
下痢	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
嘔吐	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
胸痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
異常感	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
胃腸炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
上気道感染	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
臨床検査	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
アンモニア増加	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
体重増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
神経系障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
頭痛	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (100.0)	0	1 (33.3)	0
月経困難症	0	0	1 (100.0)	0	1 (33.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
鼻出血	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
おむつ皮膚炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
湿疹	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
血管障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
潮紅	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)

Table 8-13. 第 I 期で発現した有害事象（A1481298 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル 10 mg TID（体重 20 kg 以下） N = 3		シルデナフィル 20 mg TID（体重 20 kg 超） N = 3		合計 N = 6	
	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	因果関係を問わない	因果関係を否定できない

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC24.2.3, Table RIC 24.2.4
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。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数，TID = 1 日 3 回

第 I 期および第 II 期の全投与期間中に発現した有害事象の要約を Table 8-14 に示した。評価対象例 6 例全例に 44 件の有害事象が認められ，このうち，3 例で認められた 11 件の有害事象が治験薬との因果関係を否定できなかった。2 回目の中間報告のデータカットオフ日時点で重篤な有害事象は認められず，重度の有害事象がシルデナフィル 20 mg TID 群の 1 例に認められたのみで，その他の有害事象はいずれも軽度または中等度であった。有害事象による投与中止は認められず，有害事象［頭痛（治験薬との因果関係を否定できない）および嘔吐］による投与の一時中止が 1 例で認められた。

Table 8-14. 有害事象の要約［A1481298 試験全投与期間（第 I 期および第 II 期）］

	シルデナフィル	
	因果関係を問わない	**因果関係を否定できない**
評価対象例数	6	6
有害事象発現件数	44	11
有害事象発現例数（%）	6 (100.0)	3 (50.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	0	0
重度の有害事象発現例数（%）	1 (16.7)	0
有害事象による投与中止例数（%）	0	0
有害事象による減量または一時中止例数（%）	1 (16.7)	1 (16.7)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC24.2.5, Table RIC 24.2.6
全投与期間は 2 回目の中間報告のデータカットオフ日（2016 年 12 月 26 日）まで。
重篤性は治験責任医師の評価に基づき判断した。
重症度は最大の重症度に基づき集計した。

本試験では全体で 44 件の有害事象が報告された。有害事象の発現傾向に注目すべき点は認められなかった。全体として，有害事象の発現が多かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症，胃腸障害，呼吸器，胸郭および縦隔障害，皮膚および皮下組織障害および臨床検査であった。44 件の有害事象のうち，11 件（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，鼻出血および潮紅）は治験薬との因果関係を否定できないと判定された（Table 8-15）。重度と報告された 1 件の PAH を除き，有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

Table 8-15. 全投与期間に発現した有害事象（A1481298 試験：第 I 期および第 II 期）

器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J version 19.0** **例数（%）**	**シルデナフィル** **N = 6**	
	因果関係を問わない	**因果関係を否定できない**
心臓障害	1 (16.7)	0
心不全	1 (16.7)	0
眼障害	1 (16.7)	1 (16.7)
アレルギー性結膜炎	1 (16.7)	0
霧視	1 (16.7)	1 (16.7)
一過性視力低下	1 (16.7)	1 (16.7)
胃腸障害	4 (66.7)	0
大腸炎	1 (16.7)	0
齲歯	1 (16.7)	0
下痢	2 (33.3)	0
嘔吐	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	1 (16.7)

Table 8-15. 全投与期間に発現した有害事象（A1481298 試験：第 I 期および第 II 期）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル N = 6	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
胸痛	1 (16.7)	0
異常感	1 (16.7)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	0
気管支炎	3 (50.0)	0
胃腸炎	2 (33.3)	0
インフルエンザ	1 (16.7)	0
鼻咽頭炎	3 (50.0)	0
レンサ球菌感染	1 (16.7)	0
上気道感染	3 (50.0)	0
臨床検査	3 (50.0)	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0
アンモニア増加	1 (16.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0
尿中血陽性	1 (16.7)	1 (16.7)
体重増加	1 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1 (16.7)
筋肉痛	1 (16.7)	1 (16.7)
神経系障害	2 (33.3)	2 (33.3)
頭痛	2 (33.3)	2 (33.3)
生殖系および乳房障害	2 (33.3)	1 (33.3)
月経困難症	1 (33.3)	0
勃起増強	1 (33.3)	1 (33.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	2 (33.3)
鼻出血	2 (33.3)	2 (33.3)
肺動脈性肺高血圧症	1 (16.7)	0
アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0)	0
ざ瘡	1 (16.7)	0
おむつ皮膚炎	1 (16.7)	0
皮膚乾燥	1 (16.7)	0
湿疹	1 (16.7)	0
発疹	1 (16.7)	0
血管障害	1 (16.7)	1 (16.7)
潮紅	1 (16.7)	1 (16.7)

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC24.2.7, Table RIC 24.2.8
全投与期間は 2 回目の中間報告のデータカットオフ日（2016 年 12 月 26 日）まで。
性別に依存して発現する有害事象については，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。
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数

有害事象による中止例はなかった。第 I 期では，1 例が有害事象（頭痛および嘔吐）により治験薬の投与を一時中止した。治験薬投与の一時中止に至った頭痛は治験薬との関連ありと判定されたが，嘔吐は治験薬との関連はなしと判定された。第 I 期では，治験薬の減量に至った被験者はいなかった。

第 II 期では，投与の一時中止または減量は報告されなかった。

心突然死により 1 例が無作為割付け前に死亡した。当該被験者の既往歴には，持続中のマイコプラズマ性肺炎および肺高血圧症があった。治験責任医師は，肺高血圧症，ショック，心突然死および疾患進行を死因として報告した。治験責任医師は当該事象を重篤に分類した。当該事象の因果関係は不明であった。本試験中にその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

全体として，いずれの臨床検査項目についても，臨床的に意味のある変動は認められなかった。また，バイタルサイン（血圧，心拍数）に臨床的に意味のある変動を示す傾向はなかった。第 I 期の 16 週／中止時に 5 例で臨床的に意味のある心電図異常が認められたが，いずれの被験者においても有害事象は報告されなかった。第 II 期の 52 週に 1 例で臨床的に意味のある心電図異常（右軸偏位および右室肥大）が認められたが，いずれの被験者においてもスクリーニングと比較して有意な心電図の変化は報告されなかった。

本試験に組み入れた被験者では，眼球および眼底に関連する異常所見は認められなかった。

8.3. 結論

- 有効性評価項目である 16 週時の PVRI，mPAP，WHO 機能分類，および NT pro-BNP のベースラインからの変化量に関して，シルデナフィル群［体重 20 kg 超：20 mg TID（1 日用量 60 mg），体重 20 kg 以下：10 mg TID（1 日用量 30 mg）］での結果から，日本人小児 PAH 患者において有効性が改善されることが示唆された。本試験の被験者 6 例では，16 週／中止時の BNP のベースラインからの平均変化量に改善は認められなかった。

- 日本人小児 PAH 患者を対象としたシルデナフィルの長期投与時の有効性の解析では，シルデナフィルを 52 週間投与後，第 II 期の有効性の評価項目である WHO 機能分類，BNP および NT pro-BNP が改善を示した。

- シルデナフィルの忍容性は概して良好であり，ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。2 回目の中間報告書のデータカットオフ時点で，死亡または重篤な有害事象は認められなかった。

- シルデナフィル 10 mg（体重 20 kg 以下）および 20 mg（体重 20 kg 超）を 16 週間 1 日 3 回投与したときの日本人小児 PAH 患者における定常状態時の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 338.9 ng•h/mL および 138.1 ng/mL であった。

- シルデナフィル 10 mg（体重 20 kg 以下）および 20 mg（体重 20 kg 超）を 1 日 3 回投与したときの日本人小児 PAH 患者における総曝露量（AUC_{tau}）は同程度であった

- シルデナフィル 10 mg（体重 20 kg 以下）および 20 mg（体重 20 kg 超）を 16 週間 1 日 3 回投与したときの日本人小児 PAH 患者における定常状態時の UK-103,320 の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 210.2 ng•h/mL および 73.66 ng/mL であった。

9. A1481134 試験（5.3.5.4.1，参考資料）

治験の標題：心臓修復術後に肺高血圧症と診断された 0～17 歳の小児に対するシルデナフィル点滴静注による治療を目的とした二重盲検，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間比較，用量探索試験

9.1. 試験概要

治験実施施設：フランス（2 施設），米国（4 施設）の計 6 施設

公表文献：なし

治験期間：2003 年 9 月 14 日～2005 年 3 月 4 日　本治験は早期に中止した。

開発段階：第 2/3 相

9.1.1. 目的

主要目的：

心臓修復術を受けた 0 歳（在胎期間 34 週以上）から 17 歳の先天性心病変を有する小児を対象として 24 時間以上のシルデナフィル点滴静注による術後肺高血圧症に対する有効性を評価する。

副次目的：

- 先天性心病変の修復術後の小児肺高血圧症を対象として，臨床検査，身体的検査，バイタルサインおよび有害事象によってシルデナフィル点滴静注の安全性と忍容性を評価する。
- 心臓修復術後の小児肺高血圧症に有効なシルデナフィル点滴静注の用量範囲を明らかにする。
- 薬物動態（PK）と有効性の関係（PK-PD）について検討する。
- ポピュレーション PK パラメータを求める。
- シルデナフィル投与の医療資源の利用率について代替治療法と比較し評価する。

9.1.2. 治験デザイン

本治験は，0～17 歳の被験者約 252 例を対象として，3 用量のうちのいずれか 1 種類（低用量，中用量または高用量）のシルデナフィルまたはプラセボを 24 時間以上点滴静注する二重盲検，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間比較，用量探索試験として実施した。被験者は，年齢（新生児または新生児以外）および治験実施施設で層別して無作為化することとした。1 歳を超える被験者は 25%を超えないものとした。ベースライン時に心エコー検査を実施し，肺高血圧症であることを確認した。肺動脈カテーテル，左房カテーテルおよび（または）右房カテーテル/中心静脈カテーテルを挿入してベースラインの血行動態パラメータ，陽性変力スコアおよびバイタルサインを測定し，血液試料を採取して血清中乳酸値を測定した。治験薬を 30 分間点滴静注後，治験実施計画書の規定に従い臨床的に必要と判断された場合に，肺高血圧症に対する追加治療を開始できるものとした。無作為化後 24 時間以上経った時点で臨床的に安定していると判断された被験者については，点滴静注を中止した。

9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

9.1.3.1. 選択基準

1. 年齢 0 歳（在胎期間 34 週以上）～17 歳（18 歳の誕生日前日まで）の男児または女児。治験実施計画書に規定されている病変の少なくとも 1 つに対する心臓修復術（2 心室修復術）または手技を受けている者

2. 術後に肺高血圧症の臨床診断を受けており，ベースラインでドップラー心エコーまたは肺動脈（PA）カテーテル検査により収縮期動脈圧の 50%を超える（生後 28 日以下の新生児では 75%を超える）収縮期肺動脈圧が確認された者

3. 被験者の代諾者から署名を付した同意書が得られており，かつ可能な場合は本人の同意が得られている者

9.1.3.2. 除外基準

1. 治験実施計画書に規定された肺高血圧症の予防または治療のために術後処置を現在施行している者

2. 治験実施計画書に規定された硝酸塩または一酸化窒素供与薬, 手術前 48 時間以内または術後に非盲検下で投与したシルデナフィル，サプリメントとしてのアルギニン，長時間作用型α遮断薬，エンドセリン拮抗薬（ボセンタンなど），強力な CYP3A4 阻害薬，リトナビルまたはニコランジルなどの投与を受けた者

3. 肺疾患（肺高血圧症以外）による低酸素血症を引き起こす術後合併症が発現した者，低血圧に至る重篤な術後出血がみられた者

4. 腎機能障害［血清クレアチニンが基準範囲上限値（ULN）の 2.5 倍超］，肝機能障害［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 3 倍超］，直接ビリルビンが ULN の 2 倍超，総ビリルビンが ULN の 2 倍超，白血球減少症（白血球数が 2500/μL 未満）を認める者

9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

シルデナフィルはシルデナフィル 1.0 mg/mL 含有の 50 mL バイアル, プラセボは 5%デキストロース水溶液の注入バッグとして供給された。

Table 9-1. 治験薬（A1481134 試験）

薬剤名	ロット番号	処方番号
シルデナフィル 50 mL バイアル（含量 50 mg）	ED-G-376-Z02	G02746AA
	ED-G-004-103	G02746AA
5%デキストロース水溶液	04I02BN	市販品
	03618BM	市販品
	C580720	市販品
	C561977	市販品

9.1.4.2. 用法および用量

シルデナフィル 3 用量群の用法･用量については, シルデナフィルの目標血漿中濃度がそれぞれ，約 40，120 および 360 ng/mL に達するように，体重を考慮して用量を決定した。各用法・用量とも，負荷用量を 5 分かけてボーラス静注し，その後維持用量を静注し，最短で 24 時間，最長で 72 時間継続した。

9.1.5. 評価項目

9.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

本治験に参加したすべての被験者におけるシルデナフィルおよびその代謝物（UK-103,320）の血漿中濃度データを測定した。

9.1.5.2. 有効性の評価項目

術後合併症である肺高血圧症に対する治験薬静注開始後 24 時間以内の追加治療の有無，28 日間の追跡調査時までを評価対象とした初回抜管までの期間，在院期間，集中治療室在室期間，肺高血圧症に対する追加治療の総投与期間および死亡，術後の陽性変力スコアのベースラインからの変化，血清中乳酸値（心拍出量評価の代用マーカー）のベースラインからの変化，血行動態パラメータのベースラインから各評価時点までの変化を有効性の評価項目とした。

9.1.5.3. 安全性の評価項目

臨床モニタリング，バイタルサイン（心拍数，血圧），有害事象，臨床検査を安全性の評価項目とした。

9.1.6. 統計解析方法

治験を早期に中止したため，統計解析計画書を治験の開鍵前に改訂し，統計解析は実施せず，有効性データを一覧表に示した。

9.1.6.1. 症例数の設定根拠

プラセボ群の 75%および高用量のシルデナフィル群の 40%の被験者が点滴開始 24 時間以内に追加治療を必要とすると仮定した。このプラセボ群とシルデナフィル群の差を検出するために，検出力 90%，第 1 種の過誤率を片側 0.025（両側 0.05 に相当）と仮定し，比較ごとの過誤率が最低片側 0.0085 となる多重比較を行う Hochberg の調整法を適用した場合，必要な症例数は 228 例（1

群 57 例）であった。さらに無作為化後の脱落を 10%として，無作為割り付けに必要な目標症例数は 252 例（1 群約 63 例）とした。

9.2. 試験結果

9.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者 10210004 は，無作為化したものの，治験薬の投与開始前に他の肺高血圧症治療を受けたため，治験薬を投与しなかった。被験者 10070001（プラセボ群）は治験対象疾患である肺高血圧症のため追跡調査期間中に死亡し，被験者 10090018（シルデナフィル中用量群）は効果不十分のため実薬投与中に中止した（Table 9-2）。

Table 9-2. 被験者の内訳

被験者の内訳	プラセボ群	シルデナフィル群		
		低用量群	中用量群	高用量群
無作為化例	5	4	5[a]	4
治験薬投与例	5	4	4	4
治験完了例	4	4	3	4
中止例	0	0	2	0
死亡例	1[b]	0	0	0
安全性評価例				
有害事象	5	4	4	4
臨床検査	5	4	4	4

18 例を無作為化し，17 例に投与した。
a 被験者 10210004 は無作為化したが，治験薬の投与開始前に他の肺高血圧症治療を受けたため，治験薬の投与は行わなかった。
b 被験者 10070001 は追跡調査期間中に死亡した。

被験者の大部分は白人で，生後 1 ヵ月超～2 歳であった。男児は 9 例，女児は 8 例であった。16 例は合併症を有していたが，いずれも臨床的に問題となるものではなかった（Table 9-3）。

Table 9-3. 被験者背景

背景因子	プラセボ群			シルデナフィル低用量群			シルデナフィル中用量群			シルデナフィル高用量群		
	男	女	計	男	女	計	男	女	計	男	女	計
被験者数	4	1	5	2	2	4	2	2	4	1	3	4
年齢（月）												
平均（SD）	47.3 (87.2)	5.0	38.8 (77.8)	3.5 (0.7)	40.0 (52.3)	21.8 (36.8)	7.0 (5.7)	15.5 (13.4)	11.3 (9.7)	5.0	9.0 (7.2)	8.0 (6.2)
範囲	3, 178	—	3, 178	3, 4	3, 77	3, 77	3, 11	6, 25	3, 25	-	3, 17	3, 17
人種												
白人	2	1	3	1	1	2	1	1	2	1	2	3
黒人	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
アジア人	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
その他	2	0	2	1	1	2	1	0	1	0	0	0
体重（kg）												
平均（SD）	18.4 (27.7)	3.9	15.5 (24.9)	6.3 (0.4)	9.7 (7.9)	8.0 (5.0)	5.7 (2.4)	8.2 (3.3)	7.0 (2.7)	5.2	5.2 (1.5)	5.2 (1.2)
範囲	4.4, 60.0	—	3.9, 60.0	6.0, 6.6	4.1, 15.3	4.1, 15.3	4.0, 7.4	5.9, 10.5	4.0, 10.5	—	4.1, 6.9	4.1, 6.9
身長（cm）												
平均（SD）	78.1 (48.8)	49.0	72.3 (44.2)	62.0 (1.5)	111.8 [a]	78.6 (28.8) [b]	56.0 [a]	70.8 (13.8)	65.8 (12.9) [b]	59.5	65.3 (9.5) [c]	63.3 (7.5) [b]
範囲	42.0, 150.0	—	42.0, 150.0	60.9, 63.0	—	60.9, 111.8	—	61.0, 80.5	56.0, 80.5	—	58.5, 72.0	58.5, 72.0

引用：A1481134 試験総括報告書 Table 2.1
SD = 標準偏差
a. N=1
b. N=3
c. N=2

9.2.2. 薬物動態の結果

シルデナフィルおよびUK-103,320の血漿中濃度は一覧表に示した。治験を早期に中止したため，得られたPKデータ数が限られていたことから，ポピュレーションPK解析は実施しなかった。また．薬物動態および有効性データについても限られたデータ数だったため，PK-PD解析は実施しなかった。本報告書では報告しなかった。解析結果については別途PK/PD報告書で提示する予定である。

9.2.3. 有効性の結果

治験薬の投与を受けた17例中4例（シルデナフィル群2例17%，プラセボ群2例40%）は，術後肺高血圧症に対して追加治療を治験薬静注開始後24時間以内に受けた。シルデナフィル高用量群で追加治療を受けた被験者はおらず，最も多かった追加治療は一酸化窒素であった（Table 9-4）。また，初回抜管までの期間は，プラセボ群が4〜11日，シルデナフィル群が-1〜11日であった（Table 9-5）。

Table 9-4. 治験薬静注開始後24時間以内に追加の治療を受けた被験者

投与群	被験者番号	追加治療
プラセボ群	10210021	Cisatracurium
	10070001	一酸化窒素
シルデナフィル低用量群	10210005	一酸化窒素
シルデナフィル中用量群	10090018	一酸化窒素

Table 9-5. 初回抜管までの期間

投与群	初回抜管までの期間（日）
プラセボ群	4〜11
シルデナフィル低用量群	-1〜5
シルデナフィル中用量群	1〜3
シルデナフィル高用量群	1〜11

引用：A1481134 試験総括報告書 Section 11 Item 11 Table 2.1

治験薬の投与を受けた17例中8例（シルデナフィル群5例42%，プラセボ群3例60%）は，追跡調査の28日目までに追加治療を受けた。治療期間は6〜601時間であった（Table 9-6）。また，集中治療室からの初回退室までの期間は，プラセボ群が5〜15日，シルデナフィル群が1〜12日であった（Table 9-7）。ベースライン後の血清中乳酸値は0.5〜3.13 mmol/Lであった。

Table 9-6. 追跡調査の28日目までの追加治療期間

被験者番号	投与群	追加治療	期間 (h)
10060001	プラセボ群	シルデナフィル	601
		一酸化窒素	62
10070001	プラセボ群	一酸化窒素	237
10210021	プラセボ群	ドパミン	16
		エポプロステノール	60
		シルデナフィル	542

Table 9-6. 追跡調査の 28 日目までの追加治療期間

被験者番号	投与群	追加治療	期間 (h)
		一酸化窒素	154
		Cisatracurium	176
10220001	シルデナフィル高用量群	一酸化窒素	82
10210001	シルデナフィル高用量群	Cisatracurium	63
10070002	シルデナフィル中用量群	シルデナフィル	576
		一酸化窒素	82
10090018	シルデナフィル中用量群	ミダゾラム	13
		エポプロステノール	52
		シルデナフィル	109
		一酸化窒素	6
10210005	シルデナフィル低用量群	一酸化窒素	62
		Cisatracurium	17

引用：A1481134 試験総括報告書 Section 11 Item 11 Table 3.1

Table 9-7. 集中治療室からの初回退室までの期間

試験群	集中治療室からの初回退室までの期間（日）
プラセボ群	5～15
シルデナフィル低用量群	1～8
シルデナフィル中用量群	2～7
シルデナフィル高用量群	2～12

引用：A1481134 試験総括報告書 Section 11 Item 11 Table 3.3

9.2.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を以下の Table 9-8 に示す。

Table 9-8. 安全性の結果の要約

有害事象発現頻度	プラセボ群 N = 5		シルデナフィル 低用量群 N = 4		シルデナフィル 中用量群 N = 4		シルデナフィル 高用量群 N = 4	
	AC	TR	AC	TR	AC	TR	AC	TR
有害事象発現例数	4	0	3	0	4	0	4	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	1	0	0	0	1	0
重度の有害事象発現例数	3	0	2	0	0	0	1	0
有害事象による投与中止例数	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による減量または一時中止例数	0	0	0	0	0	0	1	0

引用：A1481134 試験総括報告書 Table 6.1.1，Table 6.2.1
AC = 因果関係を問わない，N = 被験者数，TR = 因果関係を否定できない

15 例（88.2%）に 45 件の有害事象が認められたものの，いずれも治験薬との因果関係は否定された。発現率が最も高かった有害事象は治験対象疾患による肺高血圧症であった。中止例は，無作為化されたが治験薬の投与前に中止した 1 例（被験者 10210004），治験対象疾患である肺高血圧症のため追跡期間中（19 日目）に死亡した 1 例（プラセボ群：被験者 10070001），効果不十分により実薬投与中（シルデナフィル中用量群）に中止した 1 例（被験者 10090018）の計 3 例であった。重度の有害事象は 6 例，重篤な有害事象は 2 例（被験者 10210001 および被験者 10090006）報告された。被験者 10210001 は，治験対象疾患の悪化による重度の肺高血圧症のため，治験薬の投与を一時的に中断した。被験者 10090006 では，治験薬と関連のない重度の無呼吸発作が報告された。その他に試験治療下外ではあるが重篤な有害事象が 10 例報告された。この中には上述の 1 例（被験者 10070001）に加え，3 例の死亡例（被験者 10210006，被験者 10330002，被験者 10090010）が認められたが，うち 2 例の死亡は無作為化前であった。

因果関係を問わない有害事象および治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現状況を Table 9-9 に，また，重篤な有害事象の詳細を Table 9-10 に示す。

Table 9-9. 有害事象発現状況

器官別大分類 基本語	プラセボ群		シルデナフィル					
			低用量群		中用量群		高用量群	
	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	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
評価対象例数	5		4		4		4	
発現例数（%）	4 (80.0)	0	3 (75.0)	0	4 (100)	0	4 (100)	0
発現件数	17	0	7	0	12	0	9	0
血液およびリンパ系障害	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0
貧血	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
結節性不整脈	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
便秘	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0)	0	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	0	0
薬剤離脱症候群	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
発熱	0	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (60.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
エンテロバクター性敗血症	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (20.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	3 (75.0)	0
ALT 増加	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0
AST 増加	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
血中細菌検出 [a]	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
細菌培養陽性 [a]	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
血中重炭酸塩増加	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
血中クロール減少	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
代謝および栄養障害	3 (60.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0
アシドーシス	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0

Table 9-9. 有害事象発現状況

器官別大分類 基本語	プラセボ群		シルデナフィル					
			低用量群		中用量群		高用量群	
	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	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
高血糖	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0
低血糖	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
無尿	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	0
無呼吸発作	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
胸水	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (20.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0
上気道性喘鳴	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
血管障害	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0
末梢動脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
出血	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
低血圧	1 (20.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
上大静脈閉塞	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0

引用：A1481134 試験総括報告書 Table 6.1.1，Table 6.1.3，Table 6.2.1
MedDRA version 7.1 で集計された有害事象を MedDRA/J version 19.0 の基本語を用いて翻訳した。
ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST= アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
a LLT（下層語）であり，基本語（MedDRA/J version 19.0）は細菌検査陽性となる。

Table 9-10. 重篤な有害事象の詳細

投与群	被験者番号	性別／年齢	投与量	重篤な有害事象 [a]	投与期間 [b]	発現日 [b]	転帰	重篤度	因果関係 [c]
低用量群	10090006	男／4 ヵ月	2.10 mL	無呼吸	3	9	回復	生命を脅かす	その他の疾患（胃食道逆流）
高用量群	10210001	女／4 ヵ月	1.60 mL	肺動脈高血圧症増悪	N/A	4	回復	生命を脅かす	治験対象疾患
試験治療下外の重篤な有害事象									
無作為化前	10210006*	女／11 ヵ月	N/A	治療抵抗性肺高血圧症	N/A	N/A	死亡	死亡	治験対象疾患
	10210014	女／2 ヵ月	N/A	胸腔内びまん性出血	N/A	N/A	回復	生命を脅かす	その他（外科手術に関連）
	10210019	男／6 ヵ月	N/A	上室性頻脈	N/A	N/A	回復	生命を脅かす	その他（外科手術）
	10210022	女／3 ヵ月	N/A	胸骨分離	N/A	N/A	回復	入院，外科手術	その他（胸骨骨折縫合）
	10210023	男／4 ヵ月	N/A	胸腔内びまん性出血	N/A	N/A	軽快	生命を脅かす	併用治療/併用薬
	10330002*	女／1 歳	N/A	原因不明の死亡	N/A	N/A	死亡	死亡	その他（不明）
プラセボ群	10070001*	女／6 ヵ月	0 mg	遷延性肺高血圧症	4	N/A	死亡	死亡	治験対象疾患
			0 mg	心停止	4	19	死亡	入院	治験対象疾患
			0 mg	肺高血圧症クリーゼ	4	N/A	死亡	入院	治験対象疾患
	10090010*	男／14 歳	0 mg	左室不全	2	12	不明	入院	その他（左室不全，治験薬との関連なし）
			0 mg	急性腎不全	2	16	不明	入院，医学的に重要な事象，生命を脅かす	その他の疾患（左心室機能の悪化）
			0 mg	呼吸停止	N/A	12	回復（後遺症あり）	生命を脅かす	その他の疾患（先天性心臓疾患）
			0 mg	発作障害	N/A	12	継続	医学的に重要な事象	その他の疾患（呼吸停止，先天性心臓疾患）
			0 mg	真菌性敗血症	2	N/A	死亡	医学的に重要な事象	その他の疾患（不明，治験薬との関連なし）
			0 mg	呼吸不全	2	50	死亡	入院	その他の疾患（左室不全）
			0 mg	腹膜透析カテーテル置換	2	54	死亡	入院	その他の疾患（左室不全）

Table 9-10. 重篤な有害事象の詳細

投与群	被験者番号	性別／年齢	投与量	重篤な有害事象 [a]	投与期間 [b]	発現日 [b]	転帰	重篤度	因果関係 [c]
			0 mg	心停止	2	64	死亡	入院	その他の疾患（左室不全）
			0 mg	菌血症	N/A	N/A	不明	入院	不明
			0 mg	MRSA 気管炎	N/A	N/A	不明	入院	不明
			0 mg	水痘帯状疱疹	N/A	N/A	不明	入院	不明
中用量群	10070002	男／4 ヵ月	5.30 mL	呼吸仕事量増加	4	13	回復	入院, 医学的に重要な事象	併用薬/治療（利尿薬への反応不十分／体液貯留）
	10210017	男／11 ヵ月	5.20 mL	細気管支炎	N/A	14	回復	入院	その他の疾患（感染）

引用：A1481134 試験総括報告書 Table 6.4, Section 11 Item 7 Table 7.2
＊死亡例
N/A = 該当なし
a 医師報告用語
b 投与開始日を 1 日目として算出した。
c 医師判定

9.3. 結論

治験薬の投与を受けた 17 例中 4 例（シルデナフィル群 2 例 17%，プラセボ群 2 例 40%）は，術後肺高血圧症に対して追加治療を治験薬静注開始後 24 時間以内に受けた。また，17 例中 8 例（シルデナフィル群 5 例 42%，プラセボ群 3 例 60%）は，追跡調査の 28 日目までに追加治療を受けた。治療期間は 6～601 時間であった。ベースライン後の血清中乳酸値は 0.5～3.13 mmol/L であった。15 例（88.2%）に有害事象が認められたものの，いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止例は 3 例であった。被験者 10070001（プラセボ群）は治験対象疾患である肺高血圧症のため死亡，被験者 10090018（シルデナフィル中用量群）は効果不十分により実薬投与中に中止，被験者 10210004 は無作為化されたが治験薬の投与前に中止した。6 例に重度の有害事象，2 例に重篤な有害事象が認められ，その他 10 例に試験治療下外の重篤な有害事象が認められた。被験者 10210001 は，治験対象疾患の悪化による重度の肺高血圧症のため，治験薬の投与を一時的に中断した。死亡例は 4 例（被験者 10070001 を含む）であり，2 例が無作為化前，1 例が 28 日間の追跡調査期間中の死亡であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

10. A1481157 試験（5.3.5.4.2，参考資料）

治験の標題：新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）を有するか，または低酸素性呼吸不全を有し PPHN のリスクがある新生児の治療を目的としたシルデナフィル静脈内投与の 7 日間，非盲検，多施設共同，薬物動態試験（第 1 部）とその後の 7 日間，二重盲検，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間比較，用量探索試験（第 2 部）

10.1. 試験概要

治験実施施設：フランス（2 施設），英国（1 施設），米国（3 施設）の計 6 施設

公表文献：なし

治験期間：2003 年 11 月 2 日～2005 年 5 月 16 日（第 1 部のみ；早期の治験中止）

開発段階：第 2 相

10.1.1. 目的

主要目的（第 1 部）：

PPHN を有するか，または低酸素性呼吸不全を有し PPHN のリスクがある正期産に近い新生児または正期産新生児にシルデナフィルを静脈内投与したときの薬物動態（PK）を評価する。

副次目的（第 1 部）：

PPHN を有するか，または低酸素性呼吸不全を有し PPHN 発症リスクがある新生児における臨床検査項目，身体的検査，バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数および酸素飽和度），酸素飽和指数および有害事象によりシルデナフィル静脈内投与時の安全性および忍容性を評価するとともに，シルデナフィルの PK の特性を明らかにする。

10.1.2. 治験デザイン

本試験は 2 部構成で計画し，第 1 部はごく少数の施設で実施する小規模 PK 試験とした。第 1 部における PK 結果を基に，第 2 部の用量および静脈内投与（静注）時の投与速度を決定することとした。しかし，本試験第 2 部は実施されなかったため，本報告書では報告しなかった。

本試験第 1 部は，PPHN を有するか，または低酸素性呼吸不全を有し PPHN 発症リスクがある新生児 36 例を対象とした 7 日間，非盲検，多施設共同試験として実施した。

本試験は生後 72 時間までのスクリーニング期，標準治療の追加の有無を問わず治験薬を 48 時間以上～最長 7 日間［168 時間（治験薬の静注を中止した時間を含む）］投与する投与期，そして 2 回の来院（治験薬の投与終了後 7 日±3 日または退院時のうちいずれか早い方の時点と 28 日目±3 日の時点）を実施する追跡調査期の 3 期から構成された。本試験の目的上，標準治療は一酸化窒素（NO）吸入治療および（または）体外式膜型人工肺（ECMO）とした。

スクリーニング直後，適格例に非盲検で治験薬の投与を開始した（1 日目）。血漿中シルデナフィル濃度を目標値に到達するように治験薬の負荷投与（静注）し，その後の治験期間は維持用量を静注により投与した。

投与群 1 および 2 における用量は，シルデナフィルを静脈内投与したときの成人の PK パラメータを基に，各新生児の体重に合わせてアロメトリック法を用いて設定した用量の一部を投与し，目標血漿中濃度を 40 ng/mL となるように慎重に投与した。したがって，血漿中シルデナフィル濃度は，新生児におけるシルデナフィルのクリアランスが成人と比較して数倍低いとしても 40 ng/mL 未満になると考えた。その後の投与群での増量については，先行する投与群における PK データおよび直前の投与群における忍容性に基づき決定した。定常状態時の平均血漿中シルデナフィル濃度が最高目標血漿中濃度である約 360 ng/mL と同程度になった場合，その投与群以降用量は増量しないこととした。

10.1.3. 診断および主な組み入れ基準

10.1.3.1. 選択基準

1. 被験者の代諾者から署名された同意書が得られている者
2. PPHN または以下の症状により低酸素症による呼吸不全を認める者
    - 特発性 PPHN
    - 胎便吸引症候群
    - 呼吸窮迫症候群
    - 敗血症
    - 肺炎
3. 生後 72 時間以内の者（2003 年 12 月 16 日治験実施計画書改訂）
4. 在胎期間が 34 週以上の者
5. 治験薬の点滴開始前に 30 分以上間隔をあけて測定した動脈血液ガス分析に基づいて算出した酸素飽和指数が 2 回の測定において 15 以上である者

10.1.3.2. 除外基準

1. 心肺蘇生法または ECMO の施行前の者または直ちに施行する必要のある者
2. 重度の低酸素血症 : 治験薬の点滴開始 30 分以内に測定した動脈血液ガス分析についても動脈血酸素分圧（PaO_2）が 30 mmHg 未満である者
3. スクリーニング時の心エコーにおいて, 心臓内または動脈管への大きな左･右シャントによって裏付けられる肺血管抵抗が低い者
4. スクリーニング時に低血圧（平均動脈圧 35 mmHg 未満）またはショック状態を呈する者
5. 生命を脅かすまたは致死性の先天異常を認める者
6. 心房中隔欠損症または動脈管開存症を除く先天性心疾患を認める者

7. 長期羊水過少または胎児水腫に基づいて診断された肺低形成症候群を認める者

8. 先天性横隔膜ヘルニアを認める者

9. 痙攣発作が発現した者（治験薬の点滴投与 12 時間以内）

10. 生後 5 分時点のアプガースコアが 3 未満の者

11. 出血性素因がある者

12. 他の治験薬または治験医療機器を使用した者

13. 無作為化前のいかなる時点であっても，以下の併用禁止薬の投与または併用禁止療法を施行された者

    - 強力な CYP3A4 阻害薬（エリスロマイシン，ケトコナゾール，イトラコナゾール，プロテアーゼ阻害薬など）
    - リトナビルまたはニコランジル
    - エンドセリン拮抗薬（ボセンタンなど）
    - 硝酸塩または NO 供与薬（剤型を問わず），ただし前治療または併用投与の NO 吸入治療を除く。ニトロプルシドを使用した場合，治験薬の点滴開始 2 時間以上前に中止した場合に限り，本試験に適格とした
    - 血管拡張薬［（α遮断薬，硫酸マグネシウム，カルシウム拮抗薬，他のホスホジエステラーゼ阻害薬，プロスタサイクリンなど）。ただし，ミルリノンは併用薬として治験期間中使用することが許可された］
    - NO 依存性血管拡張作用を改善するためにサプリメントとしてアルギニンを投与した者（ただし，完全静脈栄養法における維持量での投与は許容された）
    - 治験薬以外に非盲検下でシルデナフィルを投与した者

14. スクリーニング検査において腎機能障害［血清クレアチニンが基準値上限（ULN）の 2.5 倍を超える］，肝機能障害［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 3 倍を超えるかまたは直接ビリルビンが ULN の 2 倍を超える］または血液学的異常：重度の貧血（ヘモグロビン 9 g/dL 未満），血小板減少症（血小板数 50,000/μL 未満）または白血球減少症（白血球数 2,500 /μL 未満）を認める者

15. 色素性網膜炎等の遺伝性網膜変性障害が確認されている者

16. 薬物またはアルコールに関連した離脱症状のある者

17. 治験責任医師により理由の如何にかかわらず本試験に適切でないと判断された者

10.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

10.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号および処方番号を Table 10-1 に示す。シルデナフィルは治験依頼者が提供するシルデナフィル 1 mg/mL 含有の静脈内投与用 50 mL バイアルとした。治験薬は，5%デキストロース溶液で静注用に希釈した。

Table 10-1. ロット番号および処方番号

薬剤名	ロット番号	処方番号
シルデナフィル 50 mL バイアル（含量 1 mg/mL）	ED-G-376-Z02	G02746AA
	ED-G-004-103	G02746AA
	8716-110B	SO1187EA

10.1.4.2. 用法および用量

治験薬の投与は，負荷投与として 5 分間の静脈内投与（静注）から開始した。最初の 2 例の後は，負荷静注時間を 30 分に延長した。また，投与群 7 の被験者には負荷投与を実施せず，投与群 8 の被験者では負荷静注時間を 3 時間（180 分）に延長した。負荷静注後，維持用量を一定の投与速度で静注した。これを 48 時間以上～最長 7 日間［168 時間（治験薬の静注を中止した時間を含む）］継続した。治験薬の静注速度は体重に基づき決定した（Table 10-2）。

投与群 1 は，目標血漿中濃度が約 40 ng/mL となるように設定した。その後の投与群では用量を増量した。

Table 10-2. 血漿中濃度と負荷用量

投与群：目標血漿中濃度	負荷用量 (mg/mL/min)	維持用量 (mg/mL)
1：40 ng/mL	0.10/5 min	0.010
2：40 ng/mL	0.10/30 min	0.010
3：18.5 ng/mL	0.24/30 min	0.021
4：55 ng/mL	0.24/30 min	0.036
5：110 ng/mL	0.24/30 min	0.072
6：110-150 ng/mL	0.80/30 min	0.072
7：110-150 ng/mL	N/A	0.072
8：110-150 ng/mL	0.80/180 min	0.072

引用：A1481157 試験総括報告書 Table 2
N/A = 該当なし

10.1.4.3. 投与期間

10.1.5. 評価項目

10.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK 測定用の血液試料を負荷静注終了後 5 分および 30 分，治験薬の静注開始後 24 時間ごと，静注終了直前，静注終了後 1，4，8，12，24，48 および 72 時間に採取した。治験薬投与（静注）を一度中止した後に再度開始した被験者では，再開後には PK 測定用の試料を採取しなかった。投与群 7 では負荷投与を実施しなかったため，PK 測定用の血液試料は，負荷静注終了後 5 分および 30 分の代わりに静注開始後 6 時間および 12 時間に採取した。投与群 8 では負荷静注時間を 3 時間としたため，PK 測定用の血液試料は，静注開始後 30 分と負荷静注完了直前に採取した。

10.1.5.2. 有効性の評価項目

治験薬投与に関する評価項目は，1）被験者に対する支持療法（NO 吸入，ECMO，人工呼吸療法および酸素補給の施行および期間），2）入院期間，3）治験中の死亡とした。

10.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象，身体的検査，臨床検査，酸素飽和指数（動脈血酸素分圧，呼気酸素濃度，平均気道圧および酸素飽和指数）およびバイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数および酸素飽和度）の評価を治験期間中に継続的に実施した。

10.1.6. 統計解析方法

10.1.6.1. 症例数の設定根拠

第 1 部では, 曝露量を最小限に抑えつつ, 本試験の第 2 部における用量を選択するのに十分な PK データを得るために, 被験者数を 20～25 例と設定した（2003 年 12 月 16 日治験実施計画書改訂）。

本試験における予定症例数を当初 20～25 例と設定したが，最初の 3 投与群のデータから予定の目標血漿中濃度（40 ng/mL, 120 ng/mL および 360 ng/mL）が達成されておらず，これらの投与群のデータを見直した結果，必要な症例数を過小に見積もっていたことがわかった。このため，負荷用量を慎重に増量し，目標血漿中濃度を達成するために被験者がさらに必要となり，結果的に症例数が増加した。

10.1.6.2. 解析対象集団

安全性解析対象集団は，治験薬（静注量を問わず）の投与を受けたすべての被験者とした。安全性解析対象集団を安全性データの解析および治験薬投与に関する評価項目の要約に用いた。

臨床検査解析対象集団は，治験薬（静注量を問わず）の投与を受け，スクリーニング後，治験薬投与期間中の臨床検査データを有するすべての被験者とした。

10.1.6.3. 統計解析

治験薬投与に関する評価項目を一覧で示し，要約した。仮説検定は実施しなかった。

先行する投与群における血漿中シルデナフィル濃度と時間のデータから，次の投与群の増量を判断した。本報告書中の PK 解析は，治験終了時に，シルデナフィルおよび主要代謝物である UK-103,320 の血漿中濃度と時間のデータを組み入れた 36 例のうちの 35 例で実施した。

ポピュレーション PK 解析は非線形混合効果モデルのソフトウェア（NONMEM）を用いて実施した。非線形混合効果モデルを用い，シルデナフィルおよび UK-103,320 の血漿中濃度の自然対数変換値と時間のデータを同時に求めた。UK-103,320 への代謝は成人におけるシルデナフィルの主な排泄経路であるため，モデルでは，シルデナフィルは新生児において UK-103,320 へ完全に代謝されると想定した。シルデナフィルのクリアランス（CLpar），シルデナフィルのセントラルコンパートメントの分布容積（V1par），シルデナフィルのコンパートメント間のクリアランス（Qpar），シルデナフィルの末梢コンパートメントの分布容積（V2par），UK-103,320 のクリアランス（CLmet），UK-103,320 のセントラルコンパートメントの分布容積（V1met），UK-103,320 のコンパートメント間のクリアランス（Qmet）および UK-103,320 の末梢コンパートメントの分布容積（V2met）を 1-および 2-コンパートメントモデルを用いて評価し，ベースモデルを選択した。体重，年齢，性別および CYP3A4 の基質薬剤の併用等の共変量をベースモデルに組み込むことによりフルモデルを構築した。Wald の近似手法をフルモデルに適用し，最終的な共変量モデルとした。モデルの選択および共変量の組み込みは，目的関数の最小値の変化，モデルの回帰診断プロットの評価および共変量の影響の臨床的な重要性に基づき決定した。

10.2. 試験結果

10.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および被験者背景を以下の Table 10-3 および Table 10-4 に示す。

Table 10-3. 被験者の内訳

被験者の内訳	シルデナフィル
スクリーニング例	36
治験薬投与評価例	
治験薬投与例	36
治験完了例	31
中止例	5
安全性評価例	
有害事象	36
臨床検査 [a]	33
安全性解析対象例	36

引用：A1481157 試験総括報告書 Table 5

a. 被験者 3 例（被験者 10030002，被験者 10110017，被験者 10110031）はスクリーニング後，治験薬投与中の臨床検査が実施されなかった。

Table 10-4. 被験者背景

背景因子	シルデナフィル		
	男性	女性	計
被験者数	17	19	36
年齢（時間）[a]			
平均値（SD）	35.5 (17.0)	33.2 (16.8)	34.3 (16.7)
範囲	12, 71	11, 70	11, 71

Table 10-4. 被験者背景

背景因子	シルデナフィル		
	男性	女性	計
在胎期間（週）			
平均値（SD）	39.0 (1.6)	39.5 (1.6)	39.3 (1.6)
範囲	36.0, 41.0	37.0, 42.0	36.0, 42.0
人種			
白人	5	5	10
黒人	4	7	11
アジア人	2	1	3
ヒスパニック	4	4	8
その他	2	2	4
体重（kg）			
平均値（SD）	3.6 (0.5)	3.3 (0.5)	3.4 (0.5)
範囲	2.9, 4.4	2.5, 4.2	2.5, 4.4
身長（cm）			
平均値（SD）	49.6 (4.9)	50.2 (2.4)	49.9 (3.9)
範囲	34.5, 54.5 [b]	46.5, 53.5 [c]	34.5, 54.5 [d]

引用：A1481157 試験総括報告書 Table 6, Section 13. Table 6
SD = 標準偏差
a. 年齢は生後，治験薬投与開始までの時間とした。
b. N=14
c. N=12
d. N=26

10.2.2. 薬物動態の結果

構築したベースモデル, フルモデルおよび最終モデルの PK パラメータ推定値の要約を Table 10-5 に示す。シルデナフィルおよび代謝物の消失を 2-コンパートメントモデルであてはめた PK モデルをベースモデルとして選択した。最終モデルには，シルデナフィルのクリアランスに対して出生後日数（年齢）を共変量として組み込んだ。最終モデルから推定された PK パラメータの平均値（標準誤差）は，CLpar（生後 3.5 日の場合）＝1.720（0.192）L/hr，V1par＝10.40（0.964）L，Qpar＝0.188（0.053）L/hr，V2par＝12.00（5.190）L，CLmet＝3.800（0.466）L/hr，V1met＝7.560（3.360）L，Qmet＝3.260（0.888）L/hr および V2met＝25.90（6.950）L であった。推定された CLpar に対する年齢の影響に基づき，シルデナフィルのクリアランスの母集団平均値は，生後 1 日目の 0.83 L/hr から生後 10 日目には 3.17 L/hr に増加すると推定された。CLpar，V1par，CLmet および V1met の個体間変動はそれぞれ 54.7%，41.1%，66.1%および 150%であった。血漿中濃度の残差変動（変動係数）は，シルデナフィルで 39.8%，UK-103,320 で 29.3%であった。

Table 10-5. 新生児におけるシルデナフィルおよび UK-103,320 の血漿中濃度から構築したベールモデル，フルモデルおよび最終モデルからの PK パラメータ推定値の要約

パラメータ（単位）	各モデルのパラメータ推定値			最終モデルより得られたブートストラップ 90%信頼区間 [a]	
	ベースモデル	フルモデル	最終モデル	下限	上限
CLpar (L/hr)	1.830 (0.195)	0.887 (0.133)	1.720 (0.192)	1.449	2.051
CLmet (L/hr)	3.970 (0.482)	1.540 (0.231)	3.800 (0.466)	3.159	4.634
V1par (L)	8.920 (0.892)	9.910 (1.320)	10.40 (0.964)	8.890	12.00

Table 10-5. 新生児におけるシルデナフィルおよび UK-103,320 の血漿中濃度から構築したベールモデル，フルモデルおよび最終モデルからの PK パラメータ推定値の要約

パラメータ（単位）	各モデルのパラメータ推定値			最終モデルより得られたブートストラップ 90%信頼区間 [a]	
	ベースモデル	フルモデル	最終モデル	下限	上限
V1met (L)	16.50 (5.040)	5.690 (4.080)	7.560 (3.360)	2.338	14.75
Qpar (L/hr)	0.144 (0.0419)	0.196 (0.059)	0.188 (0.053)	0.120	0.288
V2par (L)	8.640 (4.250)	12.80 (6.060)	12.00 (5.190)	5.873	27.30
Qmet (L/hr)	4.070 (1.410)	3.540 (0.957)	3.260 (0.888)	1.920	4.881
V2met (L)	27.20 (7.540)	29.90 (8.200)	25.90 (6.950)	16.59	37.10
残差変動（%CV）					
シルデナフィル	43.4	39.7	39.8	0.346	0.431
UK-103,320	29.4	29.2	29.3	0.246	0.332
個体間変動（%CV）					
CLpar (L/hr)	54.6	43.2	54.7	41.80	65.80
CLmet (L/hr)	67.6	48.3	66.1	47.00	83.60
V1par (L)	43.7	38.1	41.1	26.90	54.00
V1met (L)	110	149	150	118	204

引用：A1481157 試験総括報告書 Section 11 Item 9 PK Report Table 8
（ ）：標準誤差
CLmet = UK-103,320 のクリアランス，CLpar = シルデナフィルのクリアランス，Qmet = UK-103,320 のコンパートメント間のクリアランス, Qpar = シルデナフィルのコンパートメント間のクリアランス, V1met = UK-103,320 のセントラルコンパートメントの分布容積，V1par = シルデナフィルのセントラルコンパートメントの分布容積，V2met = UK-103,320 の末梢コンパートメントの分布容積，V2par = シルデナフィルの末梢コンパートメントの分布容積
a. ブートストラップ 90%信頼区間は, 479 のブートストラップデータベースを用いて NONMEM で解析することにより求めた。

36 例中 1 例の血漿試料については，当該被験者が治験薬静注開始後 2 時間で死亡したため，分析しなかった。残り 35 例の血漿中濃度データ数は，シルデナフィルおよび UK-103,320 ともに 406 データであった。血漿中シルデナフィル濃度測定値 93 データ（23%）および UK-103,320 の血漿中濃度測定値 90 データ（22%）が定量下限値（BLQ）を下回った。これは，これらの半減期が長いと予測して静注終了後 120 時間まで血液試料を採取したためであり，BLQ の約 90%は，終末相のものであった。BLQ のデータは最終解析から除外した。

10.2.3. 有効性の結果

6 例（17%）が標準治療（NO 吸入または ECMO）の必要なく投与期間を完了した。さらに，これら 6 例は，標準治療の必要なく 28 日目まで治験を継続した。残りの被験者［30 例（83%）］は全例とも，投与期間中に NO 吸入を受けた。

1 例は 28 日間の投与期間中に ECMO も受けた。ECMO の開始が治験薬の投与開始日（1 日目）と同日であったが，治験薬の静注は ECMO 開始の約 4 時間前に中止していた。

10.2.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を以下の Table 10-6 に，治験薬との因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の発現状況を Table 10-7 に，重篤な有害事象の詳細を Table 10-8 にそれぞれ示した。

1 例が治験期間中に死亡した。本被験者は，基礎疾患である胎便吸引，出生時仮死および肺高血圧症に加え，さらに緊張性気胸を合併したため死亡した。

その他に重篤な有害事象が 4 例報告され, 1 例は低血圧, 1 例は肺静脈還流異常, 2 例が気胸であった。これらの事象のいずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬投与期間外に他にも重篤な有害事象が 2 例に 2 件（肥大型心筋症，縦隔炎）報告されたが，これらの事象はその発現時期から，治験薬に関連した事象とはみなされなかった。

4 例が治験中に発現した有害事象のため治験薬投与を中止し，1 例は低血圧，2 例は不安定血圧，1 例は重篤な有害事象としても報告された肺静脈還流異常によるためであった。不安定血圧と低血圧の各 1 例は，治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

治験中に発現した有害事象による減量または一時中止はなかった。1 例が負荷投与の静注速度を下げたものの，治験薬の投与量は予定どおりであった。

有害事象の大部分は，軽度または中等度であった。5 例に重度の有害事象が報告され，その内訳は低血圧 2 例，肺静脈還流異常 1 例，気胸 1 例，薬剤離脱症候群 1 例であった。これらの事象のいずれも治験薬との因果関係は否定された。他の 1 例では, 治験期間外に重度の気胸が発現した。

最も多く認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象は，6 例に認められた低血圧であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，低血圧 3 例，不安定血圧 1 例および動脈管開存症 1 例であった。

有害事象の大部分は，治験終了時までに回復していたが，4 例については有害事象が治験終了後も持続した（心雑音 1 例，先天性心室中隔欠損症 1 例，薬剤離脱症候群 1 例，薬剤離脱症候群および肺障害 1 例）。

Table 10-6. 安全性の結果の要約

因果関係	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
評価対象例数	36	36
有害事象発現例数	20	5
有害事象発現件数	41	5
重篤な有害事象発現例数	4	0
重度の有害事象発現例数	5	0
有害事象による投与中止例数	4	2
有害事象による減量または一時中止例数	0	0

引用：A1481157 試験総括報告書 Table 6.1.1, Table 6.2.1

Table 10-7. 有害事象の発現状況

基本語	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
評価対象例数	36	
発現例数（%）	20 (55.6)	5 (13.9)
発現件数	41	5
低血圧	6 (16.7)	3 (8.3)
高ビリルビン血症	3 (8.3)	0
不安定血圧	2 (5.6)	1 (2.8)
薬剤離脱症候群	2 (5.6)	0
浮腫	2 (5.6)	0
気胸	2 (5.6)	0
動脈管開存症	1 (2.8)	1 (2.8)
血小板減少症	1 (2.8)	0
徐脈	1 (2.8)	0
肺静脈還流異常	1 (2.8)	0
心室中隔欠損症	1 (2.8)	0
麻痺性イレウス	1 (2.8)	0
びくびく感	1 (2.8)	0
肺虚脱 [a]	1 (2.8)	0
体温上昇	1 (2.8)	0
心雑音	1 (2.8)	0
酸素飽和度低下	1 (2.8)	0
白血球数増加	1 (2.8)	0
高血糖	1 (2.8)	0
低カリウム血症	1 (2.8)	0
末梢腫脹	1 (2.8)	0
痙攣発作	1 (2.8)	0
無気肺	1 (2.8)	0
喉頭浮腫	1 (2.8)	0
肺障害	1 (2.8)	0
肺浸潤	1 (2.8)	0
褥瘡性潰瘍	1 (2.8)	0
高血圧	1 (2.8)	0
低血圧増悪 [a]	1 (2.8)	0
血栓性静脈炎	1 (2.8)	0

引用：A1481157 試験総括報告書 Table 6.1.1，Table 6.1.3，Table 6.2.1，Table 6.2.3
MedDRA/J version 19.0 の基本語を用いて翻訳した。
a　LLT（下層語）

Table 10-8. 重篤な有害事象の詳細

被験者番号	性別／年齢	重篤な有害事象 [a]	発現日 [b]	転帰	重篤度	因果関係 [c]
10110031*	女／1 日	右緊張性気胸	1	死亡	死亡	治験対象疾患
		気管内チューブの閉塞	1	回復	生命を脅かす	その他の疾患（肺分泌物）
		左気胸疑い	1	死亡	生命を脅かす	治験対象疾患
		胎便吸引	N/A	死亡	死亡	不明
		肺高血圧症	N/A	死亡	死亡	不明
10020014	男／1 日	急性重症低血圧	1	回復	生命を脅かす	その他
10050020	女／4 日	肺静脈還流異常	3	回復	入院	その他の疾患
10110010	女／3 日	緊張性気胸	3	回復	生命を脅かす	その他の疾患

Table 10-8. 重篤な有害事象の詳細

被験者番号	性別／年齢	重篤な有害事象 [a]	発現日 [b]	転帰	重篤度	因果関係 [c]
10110021	女／1 日	右肺緊張性気胸	1	回復	生命を脅かす	治験対象疾患
試験治療下外の重篤な有害事象						
10050020	女/1 ヵ月	縦隔炎	29	回復	入院	その他の疾患
10110017	女/18 日	肥大型心筋症	18	軽快	先天異常	その他の疾患（先天異常）

引用：A1481157 試験総括報告書 Table 6.4
*死亡例
a. 医師報告用語
b. 投与開始日を 1 日目として算出した。
c. 医師判定

ベースラインから最終観察時点までで，臨床的に問題となるバイタルサインの変化は認められなかった。

10.3. 結論

各投与群での忍容性に応じ 36 例の被験者を 8 つの投与群へ割り付けた。当初の目標血漿中濃度は, 40～360 ng/mL であったが, 治験実施中に変更が必要となり, 実際の目標血漿中濃度は, 18.5～150 ng/mL とした。

出生後早期の新生児を対象とし，比較的長時間のシルデナフィル静注投与を開始したときの出生後早期の新生児におけるシルデナフィルのクリアランスを検討した。本試験から得られた新生児におけるシルデナフィルのクリアランスは生後 1 日目から生後 10 日目で急激に増加すると推定され，この結果は出生後 1 週間で CYP3A4 の発現が急速に成熟するという報告からも説明し得る結果であった。

PPHN新生児におけるシルデナフィルのPKは, 個体間変動が大きく, 残差変動がやや大きかった。年齢以外に有意な共変量を検出できなかったのは，本試験の症例数が少なかったことおよび変動が大きかったことによるものと考えられる。したがって，本来はシルデナフィルおよびUK-103,320のPKに対する他の共変量の影響も除外できないと考えられる。
6 例（17%）は標準治療（NO 吸入または ECMO）の必要なく 7 日間の投与期間を完了した。さらに，これら 6 例は標準治療をすることなく 28 日目まで治験を継続した。残りの被験者［30 例（83%）］は全例とも，投与期間中に NO 吸入を受けた。治験薬投与期間中，NO 吸入の併用の有無にかかわらず，すべての被験者において酸素飽和指数の改善が認められた。1 例のみで追加治療として ECMO が必要となり，治験薬投与の中止後に開始した。

有害事象は合計 41 件報告されたが，これらのうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 5 件であった。死亡例は 1 例，その他の重篤な有害事象は 4 例に認められたが，いずれも治験薬との因果関係が否定された。合計 4 例が有害事象のため治験を中止し，そのうち 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。有害事象の大部分は軽度または中等度であり，重度の有害事象は 5 例に 5 件報告された（3 件は重篤な有害事象であった）。これらの有害事象のいずれも治験薬との因果関係は否定された。

11. 有害事象発現率（評価資料）

11.1. A1481131 試験

Table 11-1. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル				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	併合群 N=174	
全有害事象発現件数	77	129	136	342	117
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)	2 (3.6)	0	3 (1.7)	1 (1.7)
貧血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
血小板減少症	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
血小板減少性紫斑病	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
心臓障害	2 (4.8)	2 (3.6)	6 (7.8)	10 (5.7)	2 (3.3)
徐脈	0	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (1.1)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (1.7)
うっ血性心不全	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
チアノーゼ	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	1 (1.7)
動悸	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
右室不全	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
上室性頻脈	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
頻脈	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
心室性不整脈	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (1.7)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (1.7)
眼障害	4 (9.5)	9 (16.4)	2 (2.6)	15 (8.6)	8 (13.3)
白内障	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (1.1)	0
緑視症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
色視症	0	0	0	0	1 (1.7)
結膜濾胞	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
結膜充血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
結膜浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (1.7)
眼脂	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
眼痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
眼そう痒症	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
眼瞼下垂	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
近視	0	1 (1.8)	2 (2.6)	3 (1.7)	0
眼充血	0	0	0	0	1 (1.7)
眼血管障害	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
視神経乳頭障害	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
羞明	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (1.1)	1 (1.7)
網膜血管障害	0	0	0	0	1 (1.7)
斜視	0	0	0	0	1 (1.7)
霧視	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
視力低下	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (1.1)	1 (1.7)
胃腸障害	7 (16.7)	16 (29.1)	23 (29.9)	46 (26.4)	12 (20.0)
腹痛	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (1.7)	3 (5.0)
下腹部痛	0	0	3 (3.9)	3 (1.7)	0
上腹部痛	0	3 (5.5)	3 (3.9)	6 (3.4)	1 (1.7)
呼気臭	0	0	0	0	1 (1.7)
下痢	2 (4.8)	3 (5.5)	7 (9.1)	12 (6.9)	5 (8.3)

Table 11-1. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル 低用量群 N=42	シルデナフィル 中用量群 N=55	シルデナフィル 高用量群 N=77	シルデナフィル 併合群 N=174	プラセボ群 N=60
消化不良	0	2 (3.6)	0	2 (1.1)	1 (1.7)
腸炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
心窩部不快感	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (1.7)
血便排泄	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
悪心	0	4 (7.3)	3 (3.9)	7 (4.0)	0
嘔吐	4 (9.5)	5 (9.1)	11 (14.3)	20 (11.5)	4 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (14.3)	11 (20.0)	12 (15.6)	29 (16.7)	6 (10.0)
無力症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
胸部不快感	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
胸痛	2 (4.8)	1 (1.8)	2 (2.6)	5 (2.9)	2 (3.3)
悪寒	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
疲労	2 (4.8)	0	2 (2.6)	4 (2.3)	1 (1.7)
倦怠感	0	0	0	0	1 (1.7)
穿刺部位出血	0	0	0	0	1 (1.7)
発熱	3 (7.1)	8 (14.5)	8 (10.4)	19 (10.9)	1 (1.7)
口渇	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	15 (35.7)	25 (45.5)	21 (27.3)	61 (35.1)	22 (36.7)
ダニ皮膚炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
気管支炎	1 (2.4)	5 (9.1)	2 (2.6)	9 (5.2)	1 (1.7)
結膜炎	0	0	2 (2.6)	2 (1.1)	2 (3.3)
感染性クループ	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
耳感染	0	0	0	0	1 (1.7)
種痘性湿疹	0	0	0	0	1 (1.7)
胃腸炎	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (1.1)	1 (1.7)
ジアルジア症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
ウイルス性肝炎	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (1.7)
寄生	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
インフルエンザ	0	2 (3.6)	0	2 (1.1)	0
喉頭炎	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.3)
下気道感染	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
麻疹	0	0	0	0	1 (1.7)
鼻咽頭炎	3 (7.1)	3 (5.5)	2 (2.6)	8 (4.6)	4 (6.7)
口腔ヘルペス	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
中耳炎	0	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.7)
耳下腺膿瘍	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
咽頭炎	3 (7.1)	3 (5.5)	1 (1.3)	7 (4.0)	0
細菌性咽頭炎	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.7)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
肺炎	0	3 (5.5)	2 (2.6)	5 (2.9)	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	2 (3.3)
膿疱性皮疹	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
気道感染	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
鼻炎	1 (2.4)	3 (5.5)	1 (1.3)	5 (2.9)	1 (1.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
扁桃炎	0	0	2 (2.6)	2 (1.1)	1 (1.7)

Table 11-1. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル				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	併合群 N=174	
上気道感染	5 (11.9)	9 (16.4)	7 (9.1)	21 (12.1)	4 (6.7)
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.7)
ウイルス性副鼻腔炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.7)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	2 (2.6)	2 (1.1)	2 (3.3)
節足動物刺傷	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
挫傷	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
口唇損傷	0	0	0	0	1 (1.7)
皮膚損傷	0	0	0	0	1 (1.7)
臨床検査	3 (7.1)	4 (7.3)	3 (3.9)	10 (5.7)	3 (5.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
体温上昇	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.7)
心雑音	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
心カテーテル検査	0	0	0	0	1 (1.7)
色覚検査異常	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
心電図異常	0	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (1.1)	0
国際標準比増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
酸素飽和度低下	0	0	0	0	1 (1.7)
血小板数減少	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
血小板機能検査異常	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
頚静脈圧上昇	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
体重減少	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	3 (5.0)
食欲減退	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.3)
食欲亢進	0	0	0	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (9.5)	0	2 (2.6)	6 (3.4)	3 (5.0)
関節痛	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	0
背部痛	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (1.7)
四肢痛	2 (4.8)	0	0	2 (1.1)	2 (3.3)
神経系障害	8 (19.0)	8 (14.5)	15 (19.5)	31 (17.8)	11 (18.3)
浮動性めまい	2 (4.8)	2 (3.6)	2 (2.6)	6 (3.4)	2 (3.3)
頭痛	5 (11.9)	6 (10.9)	12 (15.6)	23 (13.2)	9 (15.0)
嗜眠	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
単麻痺	0	0	0	0	1 (1.7)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (1.7)
精神運動亢進	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
痙攣発作	0	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (1.1)	0
傾眠	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.7)
失神	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	1 (1.7)
精神障害	1 (2.4)	3 (5.5)	2 (2.6)	6 (3.4)	2 (3.3)
不安	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.7)
息こらえ	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
社会的行為障害	0	0	0	0	1 (1.7)
遺尿	0	2 (3.6)	0	2 (1.1)	0
不眠症	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	1 (1.7)
易刺激性	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)

Table 11-1. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル				プラセボ群
	低用量群 N=42	中用量群 N=55	高用量群 N=77	併合群 N=174	N=60
中期不眠症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
腎および尿路障害	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
尿失禁	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	4 (7.3)	5 (6.5)	10 (5.7)	1 (1.7)
月経困難症	1 (4.0)	1 (3.2)	1 (2.0)	3 (2.8)	0
勃起増強	0	1 (4.2)	2 (7.7)	3 (4.5)	0
性器紅斑	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
持続勃起症	0	0	1 (3.8)	1 (1.5)	0
自発陰茎勃起	0	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (4.5)	0
腟分泌物	0	0	0	0	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (19.0)	11 (20.0)	10 (13.0)	29 (16.7)	9 (15.0)
喘息	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
気管支反応性亢進	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
気管支痙攣	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
咳嗽	2 (4.8)	4 (7.3)	2 (2.6)	8 (4.6)	3 (5.0)
呼吸困難	2 (4.8)	1 (1.8)	0	3 (1.7)	1 (1.7)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (1.7)
鼻出血	1 (2.4)	2 (3.6)	3 (3.9)	6 (3.4)	2 (3.3)
喀血	1 (2.4)	2 (3.6)	0	3 (1.7)	1 (1.7)
鼻閉	0	0	0	0	2 (3.3)
口腔咽頭痛	1 (2.4)	1 (1.8)	2 (2.6)	4 (2.3)	0
肺高血圧症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
呼吸性アシドーシス	0	0	0	0	1 (1.7)
呼吸障害	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
鼻漏	0	4 (7.3)	2 (2.6)	6 (3.4)	0
くしゃみ	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
上気道性喘鳴	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (7.1)	6 (10.9)	5 (6.5)	14 (8.0)	4 (6.7)
斑状出血	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
紅斑	0	0	2 (2.6)	2 (1.1)	0
毛孔性角化症	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
汗疹	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
点状出血	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
光線過敏性反応	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
そう痒症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
斑状皮疹	0	2 (3.6)	1 (1.3)	3 (1.7)	1 (1.7)
皮膚変色	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
皮膚反応	0	0	0	0	1 (1.7)
顔面腫脹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
蕁麻疹	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
血管障害	1 (2.4)	3 (5.5)	4 (5.2)	8 (4.6)	5 (8.3)
血管障害	0	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (1.1)	0
潮紅	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (1.1)	3 (5.0)
血腫	0	1 (1.8)	2 (2.6)	3 (1.7)	0
低血圧	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.7)
血管拡張	0	0	0	0	1 (1.7)

Table 11-1. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル 低用量群 N=42	シルデナフィル 中用量群 N=55	シルデナフィル 高用量群 N=77	シルデナフィル 併合群 N=174	プラセボ群 N=60
引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 23.3					
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。					
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数					

Table 11-2. 因果関係を否定できない有害事象発現率（%）（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル 低用量群 N=42	シルデナフィル 中用量群 N=55	シルデナフィル 高用量群 N=77	シルデナフィル 併合群 N=174	プラセボ群 N=60
全有害事象発現件数	23	31	48	102	41
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
血小板減少症	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
心臓障害	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
心室性不整脈	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
眼障害	2 (4.8)	3 (5.5)	0	5 (2.9)	4 (6.7)
白内障	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
緑視症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
色視症	0	0	0	0	1 (1.7)
結膜充血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
眼痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
眼充血	0	0	0	0	1 (1.7)
羞明	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (1.1)	0
網膜血管障害	0	0	0	0	1 (1.7)
霧視	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
胃腸障害	2 (4.8)	4 (7.3)	10 (13.0)	16 (9.2)	5 (8.3)
腹痛	0	0	2 (2.6)	2 (1.1)	3 (5.0)
下腹部痛	0	0	2 (2.6)	2 (1.1)	0
上腹部痛	0	0	2 (2.6)	2 (1.1)	0
下痢	0	0	2 (2.6)	2 (1.1)	1 (1.7)
消化不良	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
心窩部不快感	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
悪心	0	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (1.1)	0
嘔吐	2 (4.8)	3 (5.5)	4 (5.2)	9 (5.2)	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.1)	0	2 (2.6)	5 (2.9)	3 (5.0)
無力症	0	0	0	0	1 (1.7)
胸痛	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	1 (1.7)
悪寒	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
疲労	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	1 (1.7)
発熱	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (1.7)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
挫傷	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
臨床検査	1 (2.4)	2 (3.6)	2 (2.6)	5 (2.9)	1 (1.7)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
心雑音	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0

Table 11-2. 因果関係を否定できない有害事象発現率（%）（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル 低用量群 N=42	シルデナフィル 中用量群 N=55	シルデナフィル 高用量群 N=77	シルデナフィル 併合群 N=174	プラセボ群 N=60
血小板数減少	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
血小板機能検査異常	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
体重減少	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.3)
食欲減退	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.7)
食欲亢進	0	0	0	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (9.5)	0	0	4 (2.3)	1 (1.7)
関節痛	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
背部痛	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	0
四肢痛	2 (4.8)	0	0	2 (1.1)	1 (1.7)
神経系障害	4 (9.5)	6 (10.9)	10 (13.0)	20 (11.5)	8 (13.3)
浮動性めまい	0	2 (3.6)	1 (1.3)	3 (1.7)	1 (1.7)
頭痛	4 (9.5)	5 (9.1)	8 (10.4)	17 (9.8)	8 (13.3)
嗜眠	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
精神運動亢進	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
痙攣発作	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
傾眠	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.7)
精神障害	1 (2.4)	2 (3.6)	0	3 (1.7)	1 (1.7)
社会的行為障害	0	0	0	0	1 (1.7)
遺尿	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
不眠症	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)	1 (1.7)
易刺激性	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
中期不眠症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
生殖系および乳房障害	0	3 (5.5)	4 (5.2)	7 (4.0)	0
勃起増強	0	1 (4.2)	2 (7.7)	3 (4.5)	0
性器紅斑	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
持続勃起症	0	0	1 (3.8)	1 (1.5)	0
自発陰茎勃起	0	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (4.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (4.8)	2 (3.6)	6 (7.8)	10 (5.7)	5 (8.3)
咳嗽	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (1.7)	0
呼吸困難	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
鼻出血	1 (2.4)	0	3 (3.9)	4 (2.3)	1 (1.7)
鼻閉	0	0	0	0	2 (3.3)
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
肺高血圧症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
鼻漏	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
上気道性喘鳴	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (3.6)	1 (1.3)	3 (1.7)	2 (3.3)
紅斑	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
そう痒症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	1 (1.7)
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (1.7)
皮膚変色	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	0
血管障害	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (1.1)	4 (6.7)
潮紅	1 (2.4)	1 (1.8)	0	2 (1.1)	3 (5.0)
血管拡張	0	0	0	0	1 (1.7)

Table 11-2. 因果関係を否定できない有害事象発現率（%）（A1481131 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	シルデナフィル 低用量群 N=42	シルデナフィル 中用量群 N=55	シルデナフィル 高用量群 N=77	シルデナフィル 併合群 N=174	プラセボ群 N=60
引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 23.4					
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。					
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数					

11.2. A1481156 試験

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/低用量群 N=42	中用量/中用量群 N=55	高用量/高用量群 N=77	プラセボ/低用量群 N=13	プラセボ/中用量群 N=19	プラセボ/高用量群 N=23	プラセボ/継続せず N=5
全有害事象発現件数	361	469	650	112	156	170	12
血液およびリンパ系障害	4 (9.5)	6 (10.9)	6 (7.8)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (4.3)	0
貧血	1 (2.4)	3 (5.5)	3 (3.9)	1 (7.7)	0	0	0
凝固亢進	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
リンパ節炎	1 (2.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0
リンパ節症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
小球性貧血	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
赤血球増加症	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
血小板減少症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
血小板減少性紫斑病	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
心臓障害	11 (26.2)	17 (30.9)	22 (28.6)	1 (7.7)	5 (26.3)	3 (13.0)	0
狭心症	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
徐脈	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
心停止	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
心不全	2 (4.8)	5 (9.1)	5 (6.5)	0	0	1 (4.3)	0
急性心不全	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (2.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	0
心原性ショック	0	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0	0
チアノーゼ	2 (4.8)	1 (1.8)	4 (5.2)	0	2 (10.5)	0	0
期外収縮	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
僧帽弁狭窄症	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
動悸	2 (4.8)	2 (3.6)	2 (2.6)	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	2 (3.6)	0	0	0	0	0
肺動脈弁閉鎖不全症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
右室機能不全	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
右室不全	2 (4.8)	4 (7.3)	3 (3.9)	0	1 (5.3)	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
上室性期外収縮	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
頻脈	0	1 (1.8)	0	1 (7.7)	1 (5.3)	0	0
発作性頻脈	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
心室細動	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
先天性, 家族性および遺伝性障害	1 (2.4)	3 (5.5)	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
先天性足奇形	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
嚢胞性線維症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
発育性股関節形成不全	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
ジルベール症候群	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
視神経低形成	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
右左心短絡	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
心室中隔欠損症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (2.4)	4 (7.3)	7 (9.1)	0	2 (10.5)	1 (4.3)	0
伝音難聴	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
難聴	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
両耳難聴	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
耳の障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
耳痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
耳管機能障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
聴力低下	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	2 (10.5)	0	0
中耳滲出液	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
耳鳴	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
内分泌障害	0	3 (5.5)	0	0	1 (5.3)	0	0
甲状腺機能低下症	0	3 (5.5)	0	0	1 (5.3)	0	0
眼障害	15 (35.7)	19 (34.5)	18 (23.4)	2 (15.4)	11 (57.9)	10 (43.5)	1 (20.0)
深径覚の変化	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
一過性黒内障	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
乱視	2 (4.8)	0	1 (1.3)	0	0	2 (8.7)	0
白内障	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
皮質白内障	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
緑視症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
色視症	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
結膜障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
結膜濾胞	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
結膜充血	2 (4.8)	3 (5.5)	2 (2.6)	1 (7.7)	2 (10.5)	4 (17.4)	0
結膜浮腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (1.3)	0	4 (21.1)	2 (8.7)	0
角膜白斑	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
角膜浮腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
後天性涙道狭窄	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)	0
複視	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
上強膜充血	2 (4.8)	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
眼変性障害	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
眼脂	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
眼痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
眼瞼下垂	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
遠視	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
虹彩血管新生	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
円錐角膜	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
涙腺肥大	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
近視	0	2 (3.6)	2 (2.6)	0	1 (5.3)	0	0
眼充血	2 (4.8)	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (20.0)
眼血管障害	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
視神経乳頭障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
視神経乳頭充血	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
羞明	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (7.7)	0	0	0
光視症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
網膜動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
網膜変性	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
網膜血管障害	1 (2.4)	2 (3.6)	4 (5.2)	0	2 (10.5)	2 (8.7)	0
高血圧性網膜症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
斜視	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
霧視	2 (4.8)	2 (3.6)	0	0	1 (5.3)	0	0
視力低下	2 (4.8)	2 (3.6)	3 (3.9)	0	2 (10.5)	2 (8.7)	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
視力障害	3 (7.1)	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0	0
胃腸障害	22 (52.4)	35 (63.6)	41 (53.2)	7 (53.8)	10 (52.6)	12 (52.2)	1 (20.0)
腹部不快感	0	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0	0
腹部膨満	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
腹痛	2 (4.8)	3 (5.5)	12 (15.6)	2 (15.4)	1 (5.3)	1 (4.3)	0
下腹部痛	0	0	4 (5.2)	0	0	0	0
上腹部痛	0	5 (9.1)	9 (11.7)	3 (23.1)	0	0	0
腹水	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
呼気臭	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
セリアック病	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
便秘	0	2 (3.6)	1 (1.3)	0	0	0	0
齲歯	6 (14.3)	3 (5.5)	3 (3.9)	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
下痢	6 (14.3)	9 (16.4)	13 (16.9)	4 (30.8)	3 (15.8)	3 (13.0)	0
口内乾燥	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
十二指腸胃逆流	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
消化不良	4 (9.5)	4 (7.3)	5 (6.5)	0	2 (10.5)	0	0
小腸炎	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
腸炎	2 (4.8)	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (4.3)	0
心窩部不快感	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	2 (2.6)	0	1 (5.3)	0	0
食中毒	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
胃瘻	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
胃炎	1 (2.4)	4 (7.3)	5 (6.5)	1 (7.7)	0	0	0
胃腸障害	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)	0
歯肉増殖	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
吐血	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (2.4)	5 (9.1)	11 (14.3)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0
食道運動低下	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
口内炎	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
舌水疱形成	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
歯痛	1 (2.4)	3 (5.5)	1 (1.3)	0	0	0	0
嘔吐	13 (31.0)	12 (21.8)	20 (26.0)	2 (15.4)	2 (10.5)	4 (17.4)	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (40.5)	24 (43.6)	32 (41.6)	6 (46.2)	7 (36.8)	8 (34.8)	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
医薬品副作用	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
無力症	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
カテーテル留置部位発疹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
胸部不快感	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
胸痛	4 (9.5)	3 (5.5)	12 (15.6)	3 (23.1)	1 (5.3)	1 (4.3)	0
悪寒	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
疾患進行	0	1 (1.8)	0	0	1 (5.3)	0	0
感電死	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
運動耐性低下	2 (4.8)	0	2 (2.6)	0	0	0	0
疲労	4 (9.5)	6 (10.9)	6 (7.8)	0	2 (10.5)	1 (4.3)	0
冷感	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
歩行障害	1 (2.4)	1 (1.8)	0	1 (7.7)	0	0	0
全身健康状態低下	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (2.4)	0	0	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
小結節	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
末梢性浮腫	1 (2.4)	1 (1.8)	3 (3.9)	0	1 (5.3)	0	0
疼痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
穿刺部位出血	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
発熱	7 (16.7)	14 (25.5)	15 (19.5)	0	2 (10.5)	2 (8.7)	0
口渇	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	3 (5.5)	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
胆石症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肝臓うっ血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肝炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
肝腫大	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	4 (7.3)	1 (1.3)	0	0	2 (8.7)	0
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
過敏症	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)	0
季節性アレルギー	0	2 (3.6)	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
感染症および寄生虫症	30 (71.4)	47 (85.5)	62 (80.5)	10 (76.9)	16 (84.2)	21 (91.3)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
急性副鼻腔炎	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
アデノイド咽頭炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
菌血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
ボレリア感染	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
脳膿瘍	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
気管支炎	10 (23.8)	13 (23.6)	15 (19.5)	0	4 (21.1)	3 (13.0)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
蜂巣炎	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
脈絡網膜炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (4.8)	2 (3.6)	8 (10.4)	1 (7.7)	3 (15.8)	2 (8.7)	0
細菌性結膜炎	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
感染性クループ	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)	0
膀胱炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
デング熱	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
耳感染	2 (4.8)	4 (7.3)	3 (3.9)	1 (7.7)	4 (21.1)	1 (4.3)	0
種痘性湿疹	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
糸状虫症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
せつ	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
胃腸炎	3 (7.1)	3 (5.5)	6 (7.8)	1 (7.7)	3 (15.8)	3 (13.0)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.4)	2 (3.6)	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
消化器カンジダ症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
ジアルジア症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (2.4)	0	0	0	0	2 (8.7)	0
H1N1インフルエンザ	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
手足口病	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
ウイルス性肝炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (2.4)	0	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
膿痂疹	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0
寄生虫感染	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
寄生	1 (2.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	0
インフルエンザ	5 (11.9)	6 (10.9)	8 (10.4)	5 (38.5)	0	4 (17.4)	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
迷路炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	4 (9.5)	1 (1.8)	4 (5.2)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (4.3)	0
シラミ寄生	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
口唇感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
下気道感染	1 (2.4)	0	4 (5.2)	0	0	1 (4.3)	0
肺感染	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
マラリア	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
麻疹	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
ムンプス	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	10 (23.8)	6 (10.9)	10 (13.0)	5 (38.5)	4 (21.1)	6 (26.1)	0
爪真菌症	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
口腔ヘルペス	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
中耳炎	1 (2.4)	3 (5.5)	3 (3.9)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (4.3)	0
急性中耳炎	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
慢性中耳炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
耳下腺膿瘍	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (2.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0
咽頭炎	14 (33.3)	8 (14.5)	10 (13.0)	2 (15.4)	5 (26.3)	3 (13.0)	0
細菌性咽頭炎	1 (2.4)	1 (1.8)	2 (2.6)	1 (7.7)	1 (5.3)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	3 (7.1)	3 (5.5)	2 (2.6)	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	2 (3.6)	4 (5.2)	0	0	0	0
肺炎	4 (9.5)	11 (20.0)	10 (13.0)	0	3 (15.8)	3 (13.0)	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
RSウイルス肺炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肺結核	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
気道感染	2 (4.8)	3 (5.5)	4 (5.2)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
鼻炎	4 (9.5)	7 (12.7)	7 (9.1)	2 (15.4)	4 (21.1)	0	0
風疹	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
猩紅熱	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.4)	3 (5.5)	6 (7.8)	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
頭部白癬	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
扁桃炎	7 (16.7)	4 (7.3)	10 (13.0)	2 (15.4)	3 (15.8)	2 (8.7)	0
細菌性扁桃炎	2 (4.8)	0	3 (3.9)	1 (7.7)	2 (10.5)	0	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
歯膿瘍	1 (2.4)	0	0	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)	0
歯感染	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
気管炎	2 (4.8)	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
気管切開部位感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
上気道感染	7 (16.7)	17 (30.9)	31 (40.3)	2 (15.4)	7 (36.8)	9 (39.1)	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
尿道炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (2.4)	1 (1.8)	6 (7.8)	2 (15.4)	1 (5.3)	3 (13.0)	0
腟感染	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0
水痘	2 (4.8)	2 (3.6)	3 (3.9)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (4.3)	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (2.4)	5 (9.1)	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (1.8)	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
ウイルス性扁桃炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	2 (3.6)	2 (2.6)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
創傷感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	9 (21.4)	9 (16.4)	9 (11.7)	2 (15.4)	3 (15.8)	2 (8.7)	0
動物咬傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
鎖骨骨折	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
脳振盪	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
挫傷	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
父親経由の曝露	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
眼外傷	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
転倒	2 (4.8)	1 (1.8)	0	0	1 (5.3)	0	0
妊娠時の胎児の曝露	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
股関節部骨折	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
関節脱臼	1 (2.4)	0	0	1 (7.7)	0	0	0
関節損傷	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
裂傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
四肢損傷	0	1 (1.8)	2 (2.6)	1 (7.7)	1 (5.3)	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
処置による疼痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
処置による嘔吐	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
橈骨骨折	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
交通事故	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
皮膚損傷	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
頭蓋骨骨折	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
脛骨骨折	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
各種物質毒性	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
上肢骨折	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
創傷	2 (4.8)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	11 (26.2)	14 (25.5)	11 (14.3)	3 (23.1)	5 (26.3)	3 (13.0)	1 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.8)	0	0	1 (5.3)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (4.8)	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
血圧低下	1 (2.4)	0	0	1 (7.7)	0	0	0
拡張期血圧低下	2 (4.8)	2 (3.6)	2 (2.6)	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)	0
収縮期血圧低下	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)	0
血中ナトリウム異常	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
血中尿素異常	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
体温上昇	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	1 (20.0)
心雑音	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
心カテーテル検査	0	1 (1.8)	0	1 (7.7)	0	0	0
色覚検査異常	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
心電図異常	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
ヘマトクリット増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
血行力学検査異常	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
ヘモグロビン増加	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
心拍数減少	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (7.7)	1 (5.3)	0	0
血小板数減少	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
血小板機能検査異常	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肺動脈圧上昇	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
甲状腺機能検査異常	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
ツベルクリン反応陽性	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
鼓膜聴力検査異常	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
頚静脈圧上昇	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
体重減少	3 (7.1)	2 (3.6)	3 (3.9)	0	0	0	1 (20.0)
白血球数増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (11.9)	3 (5.5)	8 (10.4)	1 (7.7)	2 (10.5)	1 (4.3)	1 (20.0)
食欲減退	2 (4.8)	1 (1.8)	5 (6.5)	0	1 (5.3)	0	1 (20.0)
脱水	2 (4.8)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
電解質失調	0	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
体液貯留	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
体重増加不良	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (21.4)	4 (7.3)	9 (11.7)	2 (15.4)	1 (5.3)	4 (17.4)	1 (20.0)
関節痛	2 (4.8)	0	3 (3.9)	0	0	0	0
反応性関節炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
背部痛	3 (7.1)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
側腹部痛	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
後側弯症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
筋痙縮	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (7.7)	0	2 (8.7)	0
筋力低下	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
骨軟骨炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
四肢痛	4 (9.5)	2 (3.6)	2 (2.6)	1 (7.7)	1 (5.3)	0	1 (20.0)
側弯症	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
眼の母斑	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
眼瞼血管腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
血管腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
神経系障害	19 (45.2)	20 (36.4)	29 (37.7)	8 (61.5)	6 (31.6)	11 (47.8)	1 (20.0)
自律神経失調	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
浮動性めまい	6 (14.3)	3 (5.5)	8 (10.4)	2 (15.4)	1 (5.3)	3 (13.0)	0
頭痛	12 (28.6)	13 (23.6)	20 (26.0)	7 (53.8)	5 (26.3)	8 (34.8)	1 (20.0)
筋緊張亢進	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
嗜眠	0	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
意識消失	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0
単麻痺	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
失神寸前の状態	0	1 (1.8)	0	0	1 (5.3)	0	0
精神運動亢進	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
痙攣発作	1 (2.4)	2 (3.6)	3 (3.9)	0	1 (5.3)	1 (4.3)	
傾眠	0	0	2 (2.6)	0	0	1 (4.3)	0
失神	4 (9.5)	7 (12.7)	5 (6.5)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (4.3)	0
緊張性頭痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
振戦	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
妊娠, 産褥および周産期の状態	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
妊娠	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
製品の問題	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
医療機器位置異常	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
精神障害	3 (7.1)	7 (12.7)	6 (7.8)	3 (23.1)	2 (10.5)	0	1 (20.0)
感情障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
攻撃性	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
神経性無食欲症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	1 (1.3)	1 (7.7)	0	0	0
注意欠陥多動性障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
息こらえ	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
うつ病	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
社会的行為障害	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
遺尿	0	4 (7.3)	0	0	0	0	0
恐怖	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
不眠症	2 (4.8)	0	1 (1.3)	1 (7.7)	0	0	1 (20.0)
易刺激性	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (20.0)
精神障害	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
中期不眠症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
爪咬癖	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
パーソナリティ障害	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
異食症	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
睡眠障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.4)	2 (3.6)	5 (6.5)	0	0	0	0
排尿困難	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
糖尿	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
腎結石症	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
蛋白尿	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
尿失禁	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (9.5)	6 (10.9)	13 (16.9)	1 (7.7)	2 (10.5)	1 (4.3)	0
無月経	0	0	2 (3.9)	0	0	0	0
亀頭包皮炎	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0
月経困難症	1 (4.0)	2 (6.5)	2 (3.9)	0	1 (9.1)	0	0
子宮内膜症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0
勃起増強	0	2 (8.3)	2 (7.7)	0	0	0	0
性器紅斑	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
月経過多	2 (8.0)	0	2 (3.9)	0	0	0	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
不規則月経	0	1 (3.2)	1 (2.0)	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
勃起時疼痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
持続勃起症	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0
自発陰茎勃起	0	3 (12.5)	1 (3.8)	0	0	1 (12.5)	0
腟分泌物	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
腟出血	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	24 (57.1)	34 (61.8)	46 (59.7)	9 (69.2)	7 (36.8)	10 (43.5)	1 (20.0)
アデノイド肥大	0	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (7.7)	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
無呼吸	1 (2.4)	0	0	1 (7.7)	0	0	0
喘息	0	0	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
気管支反応性亢進	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
カタル	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
咳嗽	7 (16.7)	12 (21.8)	13 (16.9)	4 (30.8)	2 (10.5)	4 (17.4)	0
発声障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
呼吸困難	4 (9.5)	6 (10.9)	5 (6.5)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0
労作性呼吸困難	1 (2.4)	1 (1.8)	2 (2.6)	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
鼻出血	5 (11.9)	10 (18.2)	9 (11.7)	1 (7.7)	3 (15.8)	0	0
喀血	3 (7.1)	5 (9.1)	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
低酸素症	0	0	2 (2.6)	0	0	1 (4.3)	0
肺障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
鼻閉	0	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (15.4)	0	0	0
鼻甲介肥大	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (4.8)	6 (10.9)	4 (5.2)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症	3 (7.1)	5 (9.1)	12 (15.6)	1 (7.7)	0	0	0
肺出血	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
肺高血圧症	3 (7.1)	5 (9.1)	6 (7.8)	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)	1 (20.0)
肺水腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
呼吸性アシドーシス	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
呼吸停止	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
呼吸障害	2 (4.8)	0	0	0	0	0	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
呼吸窮迫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
呼吸不全	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	4 (9.5)	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
鼻漏	0	4 (7.3)	2 (2.6)	0	1 (5.3)	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	2 (3.6)	2 (2.6)	0	0	0	0
くしゃみ	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
上気道性喘鳴	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
頻呼吸	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
扁桃肥大	0	1 (1.8)	2 (2.6)	1 (7.7)	1 (5.3)	0	0
気管狭窄	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
喘鳴	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (28.6)	13 (23.6)	15 (19.5)	2 (15.4)	1 (5.3)	3 (13.0)	1 (20.0)
ざ瘡	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
脱毛症	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	2 (3.6)	3 (3.9)	0	0	0	0
斑状出血	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
湿疹	1 (2.4)	2 (3.6)	1 (1.3)	0	0	0	0
紅斑	0	0	3 (3.9)	0	0	0	0
過剰肉芽組織	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
多汗症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
嵌入爪	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
毛孔性角化症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
汗疹	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
点状出血	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (20.0)
発疹	2 (4.8)	1 (1.8)	3 (3.9)	1 (7.7)	1 (5.3)	0	0
斑状皮疹	0	2 (3.6)	1 (1.3)	1 (7.7)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	2 (4.8)	0	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0

Table 11-3. 因果関係を問わない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/低 用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
皮膚反応	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
皮膚線条	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
顔面腫脹	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
尋常性白斑	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
初経	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
外科および内科処置	0	3 (5.5)	3 (3.9)	1 (7.7)	1 (5.3)	0	0
心臓手術	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
中心静脈カテーテル留置	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
リハビリテーション療法	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
腱手術	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
抜歯	0	0	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
気管切開チューブ除去	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
鼓室形成	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
血管障害	4 (9.5)	7 (12.7)	6 (7.8)	2 (15.4)	3 (15.8)	3 (13.0)	0
血管障害	1 (2.4)	3 (5.5)	1 (1.3)	0	0	0	0
循環虚脱	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
潮紅	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	2 (10.5)	1 (4.3)	0
血腫	1 (2.4)	2 (3.6)	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
ほてり	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
低血圧	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
頚静脈拡張	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
血管拡張	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.3
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N = 評価対象例数
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。

Table 11-4. 因果関係を否定できない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/ 低用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
全有害事象発現件数	53	61	119	23	19	28	11
血液およびリンパ系障害	2 (4.8)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
貧血	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (1.8)	3 (3.9)	0	1 (5.3)	0	0
心不全	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
チアノーゼ	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
心室性不整脈	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (2.4)	1 (1.8)	4 (5.2)	0	1 (5.3)	0	0
両耳難聴	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
耳鳴	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
眼障害	8 (19.0)	6 (10.9)	10 (13.0)	1 (7.7)	4 (21.1)	5 (21.7)	1 (20.0)
白内障	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
緑視症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
色視症	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
結膜充血	1 (2.4)	2 (3.6)	2 (2.6)	1 (7.7)	1 (5.3)	3 (13.0)	0
複視	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
上強膜充血	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (4.3)	0
眼変性障害	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
眼痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
涙腺肥大	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
眼充血	2 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (20.0)
眼血管障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
視神経乳頭充血	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
羞明	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
光視症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
網膜動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
網膜血管障害	0	2 (3.6)	4 (5.2)	0	2 (10.5)	1 (4.3)	0
霧視	0	1 (1.8)	0	0	1 (5.3)	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
視力障害	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
胃腸障害	6 (14.3)	7 (12.7)	19 (24.7)	4 (30.8)	2 (10.5)	3 (13.0)	1 (20.0)

Table 11-4. 因果関係を否定できない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/ 低用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
腹痛	0	1 (1.8)	6 (7.8)	2 (15.4)	0	1 (4.3)	0
下腹部痛	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	4 (5.2)	1 (7.7)	0	0	0
下痢	0	0	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
口内乾燥	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
消化不良	1 (2.4)	3 (5.5)	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0
腸炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)	0
舌痛	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
悪心	1 (2.4)	2 (3.6)	6 (7.8)	0	0	1 (4.3)	0
嘔吐	4 (9.5)	3 (5.5)	8 (10.4)	0	0	0	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.5)	3 (5.5)	5 (6.5)	2 (15.4)	1 (5.3)	2 (8.7)	0
無力症	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
胸痛	1 (2.4)	1 (1.8)	3 (3.9)	1 (7.7)	0	0	0
悪寒	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
疲労	1 (2.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0
冷感	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
発熱	1 (2.4)	2 (3.6)	2 (2.6)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (4.3)	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
臨床検査	5 (11.9)	4 (7.3)	6 (7.8)	1 (7.7)	2 (10.5)	2 (8.7)	1 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
血圧低下	1 (2.4)	0	0	1 (7.7)	0	0	0
拡張期血圧低下	2 (4.8)	2 (3.6)	2 (2.6)	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (8.7)	0
収縮期血圧低下	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (4.3)	0
心雑音	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0

Table 11-4. 因果関係を否定できない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/ 低用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
心拍数減少	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
血小板機能検査異常	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
体重減少	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (20.0)
代謝および栄養障害	1 (2.4)	0	2 (2.6)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	1 (20.0)
食欲減退	1 (2.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (20.0)
食欲亢進	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
体重増加不良	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (9.5)	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0	1 (20.0)
関節痛	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
背部痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
四肢痛	2 (4.8)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	1 (20.0)
神経系障害	8 (19.0)	10 (18.2)	14 (18.2)	5 (38.5)	2 (10.5)	3 (13.0)	1 (20.0)
浮動性めまい	1 (2.4)	2 (3.6)	2 (2.6)	0	0	1 (4.3)	0
頭痛	7 (16.7)	8 (14.5)	11 (14.3)	5 (38.5)	2 (10.5)	3 (13.0)	1 (20.0)
嗜眠	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
精神運動亢進	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	1 (1.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
傾眠	0	0	2 (2.6)	0	0	1 (4.3)	0
精神障害	1 (2.4)	3 (5.5)	0	2 (15.4)	1 (5.3)	0	1 (20.0)
攻撃性	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
社会的行為障害	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
遺尿	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
不眠症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (20.0)
易刺激性	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (20.0)
精神障害	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
中期不眠症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
パーソナリティ障害	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
排尿困難	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	4 (7.3)	5 (6.5)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0
無月経	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0

Table 11-4. 因果関係を否定できない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/ 低用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5
子宮内膜症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0
勃起増強	0	2 (8.3)	2 (7.7)	0	0	0	0
性器紅斑	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
月経過多	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
勃起時疼痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
持続勃起症	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0
自発陰茎勃起	0	3 (12.5)	1 (3.8)	0	0	1 (12.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (9.5)	3 (5.5)	10 (13.0)	3 (23.1)	1 (5.3)	0	1 (20.0)
咳嗽	1 (2.4)	1 (1.8)	4 (5.2)	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (1.8)	2 (2.6)	1 (7.7)	0	0	0
鼻出血	3 (7.1)	0	5 (6.5)	0	1 (5.3)	0	0
低酸素症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	2 (15.4)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肺高血圧症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (20.0)
鼻漏	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
上気道性喘鳴	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
上気道咳症候群	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4)	4 (7.3)	6 (7.8)	1 (7.7)	0	0	1 (20.0)
ざ瘡	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
脱毛症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.8)	2 (2.6)	0	0	0	0
湿疹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
紅斑	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (20.0)
斑状皮疹	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
皮膚変色	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
血管障害	2 (4.8)	2 (3.6)	1 (1.3)	0	2 (10.5)	3 (13.0)	0
血管障害	1 (2.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
潮紅	1 (2.4)	1 (1.8)	1 (1.3)	0	2 (10.5)	1 (4.3)	0
低血圧	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
血管拡張	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0

引用：Analysis for 1st Query Clinical Table RIC 24.1.4

Table 11-4. 因果関係を否定できない有害事象発現率（%）（A1481131 試験および A1481156 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.0 例数（%）	低用量/ 低用量群 N=42	中用量/ 中用量群 N=55	高用量/ 高用量群 N=77	プラセボ/ 低用量群 N=13	プラセボ/ 中用量群 N=19	プラセボ/ 高用量群 N=23	プラセボ/ 継続せず N=5

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，N=評価対象例数
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。

12. 死亡および重篤な有害事象発現症例の叙述

12.1. A1481131 試験

被験者番号：1026S8034

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	肺高血圧症
	投与群	無作為割り付け前
男・14 ヵ月 白人	経過・処置	ポーランドの 14 ヵ月の白人男児被験者は，肺高血圧症治療を対象とした A1481131 試験に組み入れられたが，治験薬は投与されていなかった。 被験者には，生後先天性心臓欠陥が認められた。生後 8 日目に大血管転換術を実施し，大血管転位を治療した。生後 3 ヵ月で肺動脈性肺高血圧症が認められた。2004 年 6 月 3 日にスクリーニングを実施し，2004 年 6 月 10 日，心臓カテーテル検査前の定期検査のため入院した。2004 年 6 月 15 日，心臓カテーテル検査を実施し，常用薬としてアンピシリンを投与した。全身麻酔中，被験者は悪化した。血圧が低下し，飽和度が低下し，心ブロックが認められた。通常の処置を実施し，心内膜ペースメーカーの挿入を試みたが無効であった。体外心マッサージで被験者を蘇生させた。心エコー検査で右心室の拡張と収縮性不良が認められ，左心室は「圧迫されていた」。ドップラー心エコー検査で右心室圧が認められた。被験者は肺高血圧クリーゼと診断され，一酸化窒素とエポプロステノールナトリウム（Flolan®）を開始した。最初の段階で大腿アクセスによる心肺バイパス術を実施し，その後心房中隔開口術を実施した。8 時間後，2004 年 6 月 15 日に被験者は死亡した。心臓カテーテル検査を実施しなかったため，直接測定結果は入手できなかった。治験薬の投与をまだ開始していなかったため，肺高血圧クリーゼに対する治験薬の処置はなかった。 2004 年 6 月 17 日に実施した肉眼および顕微鏡検査による最終剖検結果を以下に報告する。 死後 38 時間目の検査：臨床診断：大血管転位の解剖学的矯正後の状態。肺高血圧クリーゼ。CA（心停止）後の状態。心肺バイパスにおける心房中隔の外科的切除後の状態。病理解剖学的診断：心筋肥大，右心室拡張，右心房拡張，細隙状の内腔を伴う左心室の縮小。大血管転位の解剖学的矯正後の状態。心肺バイパスにおける心房中隔の外科的切除後の状態。肉眼的所見：体重：年齢相応。毛髪：年齢相応。皮膚：正常。頭蓋：左右対称，明確。髄膜：滑らか，光沢あり。下垂体：トルコ鞍内。脳底：左右対称，ヘルニアの徴候なし。脳回：正常に発達。脳室：脳室系は左右対称で，拡張しておらず，脳室上衣は滑らか。脳室下中心：左右対称，限局性病変なし。脳回皮質：正常。白質：正常。大脳，小脳および延髄：正常構造，断面に限局性病変なし。筋肉：正常に発達。腹腔：臓器の位置は正常。横隔膜：正常。胸部：胸骨切開術後の状態，術創あり。縦隔：心臓手術後の状態，心臓の輪郭拡大。胸膜：胸腔内に赤色の液体貯留（合計で約 200 mL），血液溢出あり。甲状腺：左右対称，断面に限局性病変なし。舌：正常。食道：正常。喉頭：標準的な構造，開存。気管：標準的な構造，開存。両肺：肺葉区分は正常，胸膜は滑らか，色はむらがあり，ほとんど赤黒い。両肺の断面は通気不十分であり，肉眼で限局性病変は認められず，血管と気道の断面は正常。気管支：正常構造，開存。縦隔リンパ節：腫脹なし。心臓：大血管転位の解剖学的矯正後の状態（2003 年）。心肺バイパスにおける心房中隔の外科的切除後の状態：右心室には肥大の徴候（心筋厚 1.5～1.8 cm）が認められ，右心室の内腔は著明に拡張。左心室は小さい。左心室の心筋厚は最大で 1.0 cm。LV/RV の体積比は約 10/1。房室弁と動脈弁に明らかな形態学的変化なし。外科的吻合は適切であり，血栓症や出血の徴候は認められない。心膜：平面の癒着と血液溢出あり（処置）。脾臓：標準的な構造，断面に限局性病変なし，長さ 6 cm。腹部大動脈：正常。下大静脈：正常。両副腎：標準的な構造，断面に限局性病変なし。両腎：標準的な構造，構造は断面中で維持されていた。膀胱：正常。十二指腸：正常，胆嚢および胆管：標準的な構造，開存。膵臓：正常。肝臓：圧縮性が高く，小葉の模様が顕著，限局性病

		変なし。サイズは 15×7.5×5 cm。腸：標準的な構造，半液体状の内容物で満たされている，大腸に赤色の液体。生殖器：筋肉質，精巣が陰嚢内にある。 病理解剖で得た切片の顕微鏡検査結果：大脳：浮腫の徴候。両肺： 様々な段階の高血圧病変が多くの動脈に認められた。内皮過形成，筋層肥大，拡張病変および叢状病変が明らかに認められる。これらの病変は，進行性肺動脈性肺高血圧症の形態学的徴候と一致している。さらに，肺胞および遠位気道への広範な血液溢出が認められる。心臓：右心室の心内膜肥厚，右心室筋の軽微な帯状線維化。肝臓：限局性うっ血。炎症，脂肪変性，線維症または胆汁鬱滞の徴候なし。両腎：標準的な構造。両副腎：標準的な構造。膵臓：標準的な構造。腸：標準的な構造，自己分解の徴候あり。その他：甲状腺の構造は正常。最終的な要約：乳児期の大血管転位に対する解剖学的矯正後の 1 歳 3 ヵ月の小児。病理解剖により，細動脈の医学的過形成から内膜過形成および線維症，叢状病変のような像に至るまで，進行性肺動脈性肺高血圧症の形態学的徴候が認められた。このような徴候により，肺血管床からの血流量増加によって生じた原発性高血圧と鑑別することはできない。認められた病変は不可逆性のものもある。これらの病変により，右心室の代償不全と障害が生じた。 肺高血圧クリーゼ発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，先天性心臓欠陥（大血管転位）（2003 年）および肺動脈性肺高血圧症であった。 肺高血圧クリーゼの発現前 2 週間以内に投与された併用薬は確認されなかった。 治験責任医師は，肺高血圧クリーゼおよびその後の死亡は治験対象疾患に起因するものであり，治験薬とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，肺高血圧クリーゼは治験対象疾患の悪化であり，治験薬および治験手順とは関連しないと結論付けられた。
	死因	肺高血圧クリーゼ
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	先天性心臓欠陥，肺動脈性肺高血圧症
	併用薬	ampicillin, nitric oxide, epoprostenol sodium

被験者番号：1029S8174

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	徐脈，低血圧，鼻出血，肺水腫，心停止，頻脈，心室性頻脈
	投与群	無作為割り付け前
女・5 歳 アジア人	経過・処置	インドの 5 歳のアジア系女児被験者は，A1481131 試験に組み入れるためのスクリーニングを受けたが，治験薬は投与されていなかった。 2006 年 3 月 27 日（無作為割り付け前），被験者は心臓カテーテル検査およびその他の試験関連の投与前検査を受けるため入院した。心臓カテーテル検査前の投薬として，静脈内輸液（isolyte-P），ケタミン注射およびミダゾラムを投与し，11：00 に心臓カテーテル検査を実施した。基本処置の終了時，徐脈と低血圧が発現したため，バッグによる酸素補給とマスク換気を行った。被験者の状態に改善がみられなかったため，心臓マッサージ，アトロピンおよびアドレナリン注射に治療を変更した。その後，大量の鼻出血の後に泡状の血液が吸引されたため，肺水腫が示唆された。胸部 X 線検査で重度の肺水腫が認められた。 10 分後，重度の徐脈と低血圧が複数回発現したため，心臓マッサージ，換気，アトロピン，アドレナリンボーラス投与，重炭酸ナトリウム注射，プロタミン，Lasix®（フロセミド），グルコン酸カルシウム，ドーパミン点滴（20 µg/kg/分）およびアドレナリン点滴（0.05 µg/kg/分から 0.1 µg/kg/分に増量）を実施した。心エコー検査では，心室機能は良好であり，心膜液は認められず，被験者はカテ室

		から ICU に移された。ICU に移る前，被験者は挿管され，換気され，Foley カテーテルを挿入され，150 mL 導尿された。ICU に移った後，被験者は心停止をきたし，蘇生に 30 分を要した。この間，神経保護剤を投与し，頭部周囲にアイスパックをあて，輸血を開始した。その他に，浮腫に対してモルヒネとフロセミドを注射し，アドレナリン（0.2 µg/kg/分）および重炭酸ナトリウムを投与した。14：45，心拍数は 147 拍／分，末梢脈拍は触知可能，動脈圧（BP）は 102/56 mmHg（74-平均動脈圧），91%一酸化窒素（NO）を 28 ppm で開始した。17：35，心拍数は 170 拍／分，動脈圧は 79/54 mmHg であった。飽和度低下のため NO を増量し，ドーパミン，アドレナリン，一酸化窒素および isolyte-P（静脈内輸液）を投与した。この時点で，被験者は高度の換気補助を受けていた。 18：00，BP は 66/41 mmHg，SPO_2 90%で 21：00 まで安定しており，一酸化窒素 40 ppm，生理食塩水 150 mL および neocron 注射を実施した。高熱（102 F）と頻脈が発現したため，パラセタモール坐薬を投与した。22 : 00，熱が上昇したため，再度パラセタモール坐薬を投与した。気管内吸引中に，心室性頻脈が発現。50 J で 3 回，同期型 DC ショックを実施した。自己調律や機械的活動は認められず，心臓マッサージ，過換気およびアドレナリンボーラス投与を 3 回実施した。この時点で，BP は 50/20 mmHg であり，アドレナリン，カルシウム，重炭酸ナトリウムおよび心臓マッサージを継続したが，電気的および機械的活動は認められなかった。22：55 まで蘇生を継続したが，自発呼吸や心臓活動は認められず，脈拍は触知できず，BP は記録できず，瞳孔が拡張していた。2006 年 3 月 27 日，22：55 に死亡が宣告された。治験薬の投与はまだ開始していなかったため，当該事象を受けて，治験薬に対する処置を行うことはなかった。 剖検が実施されたかどうかは不明であった。 徐脈，低血圧，鼻出血，肺水腫，心停止，頻脈および心室性頻脈発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，失神（2005 年～）および労作性呼吸困難であった。 徐脈，低血圧，鼻出血，肺水腫，心停止，頻脈および心室性頻脈の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は確認されなかった。 治験責任医師は，徐脈は治験対象疾患に，心停止，鼻出血および低血圧は肺水腫に，肺水腫，頻脈および心室性頻脈は代謝性アシドーシスに起因するものであり，いずれの事象も治験薬投与（開始していなかった）および治験手順とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，これらの事象は治験対象疾患の進行であると結論付けられた。
	死因	心室性頻脈
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	失神，労作性呼吸困難
	併用薬	ketamine, midazolam, atropine, adrenaline, sodium bicarbonate, protamine, furosemide, calcium gluconate, dopamine, neuro-protection, nitric oxide, morphine, neocron, paracetamol, calcium, isolyte-P

被験者番号：100110420

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	上気道性喘鳴，過敏症
	投与群	シルデナフィル高用量（10 mg TID）
男・20 ヵ月ヒスパニック	経過・処置	米国の 20 ヵ月のヒスパニック系男児被験者は，肺動脈性肺高血圧症の治療のためシルデナフィルが投与された。 被験者は試験に組み入れられ，2005 年 1 月 31 日に盲検下で治験薬（シルデナフィ

		ル 10 mg を 1 日 3 回）の投与を開始した。2005 年 2 月 1 日（2 日目），上気道性喘鳴が発現し，2～3 時間持続した。2005 年 2 月 4 日（5 日目）から 2005 年 2 月 8 日（9 日目）まで治験薬を中断した。2005 年 2 月 8 日（9 日目），被験者は入院した。胸部 X 線検査を実施したが，結果は前回と変化がなかった。2005 年 2 月 9 日（10 日目），シルデナフィル投与を再開し，所定の用量の 1/100 を投与したが，事象は発現しなかった。8 時間後，用量の 1/10 を投与した。15 分以内に上気道性喘鳴が発現し，3～4 時間持続したため，prednisone（10 mg），エピネフリン（0.09 mg），ジフェンヒドラミン（Benadryl®） 9.5 mg 6 時間毎静注，および経鼻カニューラによる酸素投与を実施した。上気道性喘鳴およびアレルギー反応を受けて，2005 年 2 月 9 日，シルデナフィル投与を完全に中止した。最終診断は，シルデナフィルに対するアレルギー反応であった。2005 年 2 月 9 日，上気道性喘鳴およびアレルギー反応は消失したと判断され，2005 年 2 月 10 日（11 日目），被験者は退院した。 2005 年 2 月 9 日，盲検が解除され，被験者はシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与されていたことが判明した。 上気道性喘鳴およびアレルギー反応発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，心房中隔欠損症，動脈管開存症，ダウン症候群（2004 年），頻呼吸（2004 年）およびチアノーゼ（2004 年）であった。アレルギー，喘息，上気道性喘鳴，喘鳴の病歴または最近の食事の変更歴はなかった。 上気道性喘鳴およびアレルギー反応の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，ジゴキシン（Lanoxin®）および酸素であった。 治験責任医師は，上気道性喘鳴はアレルギー反応に起因するものであり，アレルギー反応はシルデナフィル投与に起因するものであると判断した。治験依頼者の評価により，上気道性喘鳴およびアレルギー反応はシルデナフィル投与と関連すると結論付けられた。 アレルギー反応は別個の事象として試験データベースに報告されなかった。上気道性喘鳴は治験薬に関連する有害事象として，2～8 日目は非重篤，10 日目は重篤で，10 日目に消失したと報告された。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心房中隔欠損症，動脈管開存症，ダウン症候群，頻呼吸，チアノーゼ
	併用薬	prednisone, epinephrine, diphenhydramine, oxygen, digoxin

被験者番号：103012001

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	心室性不整脈
	投与群	シルデナフィル高用量（80 mg TID）
男・14 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 14 歳の白人男児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。2004 年 6 月 25 日（1 日目）から 2004 年 12 月 10 日まで計 169 日間，シルデナフィル 1 日総投与量 240 mg を 1 日 3 回経口投与された。病歴はダウン症候群，甲状腺機能低下症（2004 年 3 月から同年 6 月までレボチロキシンで治療）および心室性不整脈（2004 年 6 月）であった。2004 年 8 月 17 日（54 日目），心室性不整脈の悪化のため被験者は入院した。以前診断された不整脈の経過観察中に心室性不整脈の悪化が判明し，2004 年 8 月 16 日（53 日目），心電図を実施した。心室性不整脈の悪化は，3 回以上連続した心室拍動の多連発として報告された。診断はホルターモニタリングによって裏付けられ，心室性不整脈は「規則的な QRS 幅の狭い頻脈」ではなく，QT 延長は認められなかった。

		治験責任医師は，心室性不整脈の悪化を心室収縮の多連発を伴う Lown 分類 4 から 4B への変化と評価した。被験者は無症状のままであった。被験者は入院し，メキシレチンが投与された。メキシレチン投与開始から数日後，フォローアップのホルターモニタリングを実施した（日付不明）ところ，不整脈の改善が認められ，Lown 分類 4 に戻った。心室性不整脈の悪化を受けて，治験薬投与に対する処置を行うことはなかった。2004 年 8 月 23 日に被験者は退院し，2004 年 9 月 14 日に事象は消失したと判断された。メキシレチンの投与を継続し（10 mg/kg/日），2004 年 9 月 14 日から 15 日時点で，24 時間心電図記録で著明な改善が認められた（121 PVB/日，2 連発 1 回）。2004 年 10 月 14 日から 15 日に再度記録した 24 時間心電図記録では，同様の不整脈が認められた（50 PVB/日，2 連発 2 回）。メキシレチン投与は継続していた。 2004 年 8 月 25 日，盲検が解除され，被験者はシルデナフィル 80 mg を 1 日 3 回投与されていたことが判明した。 心室性不整脈の悪化発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，甲状腺機能低下症（2004 年），ダウン症候群，過体重（1999 年）および不整脈（2004 年）であった。 心室性不整脈の悪化の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸であった。 治験責任医師は，心室性不整脈の悪化は治験薬と関連すると判断した。治験責任医師は，治験薬との関連性は強固ではないが，治験薬が一因となった可能性は除外できないと判断した。治験依頼者の評価により，心室性不整脈の悪化は治験薬投与とは関連せず，治験対象疾患（肺高血圧症）の進行に起因する可能性が最も高いと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	甲状腺機能低下症，ダウン症候群，過体重，不整脈
	併用薬	levothyroxine, mexiletine, acetylsalicylic acid

被験者番号：1027S8191

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	房室ブロック
	投与群	無作為割り付け前
女・4 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 4 歳の白人女児被験者は，A1481131 試験に組み入れるためのスクリーニングを受けたが，治験薬は投与されていなかった。 2006 年 7 月 14 日，無作為割り付け前，カテーテル検査中に完全房室ブロックが発現した。心電図で房室ブロックが確認された。心拍数は最も遅い時点で 50 拍／分であり，血圧は正常範囲内であった。被験者の状態は良好であり，その時点で心不全の徴候は認められなかった。2006 年 7 月 18 日から isuprel 持続注入を実施した。2006 年 7 月 20 日，正常洞調律に回復し，事象は消失したと判断された。治験薬の投与はまだ開始していなかったため，房室ブロックを受けて，治験薬に対する処置を行うことはなかった。 房室ブロック発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，先天性心疾患および 2003 年 6 月 26 日に実施した Blalock Taussig 手術後の肺動脈狭窄であった。 房室ブロックの発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，カプトプリル（2006 年 1 月 31 日～）であった。 治験責任医師は，房室ブロックは治験手順（心臓カテーテル検査）に関連し，（治

		験薬の投与は開始していなかったため）治験薬とは関連しないと判断した。治験依頼者はこの評価に同意した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	先天性心疾患，肺動脈狭窄
	併用薬	isuprel, captopril

被験者番号：102410415

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	胃腸炎，発熱
	投与群	シルデナフィル高用量（20 mg TID）
男・6 歳 アジア人	経過・処置	マレーシアの 6 歳のアジア系男児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。2004 年 12 月 17 日（1 日目）から 2005 年 4 月 7 日まで計 112 日間，シルデナフィル 1 日総投与量 60 mg を 1 日 3 回経口投与された。病歴は，心室中隔欠損症に起因する続発性肺動脈性肺高血圧症（1999 年～），およびその後の心室中隔欠損症の閉鎖（2001 年 7 月 18 日）であった。2005 年 1 月 31 日（46 日目），被験者は発熱と嘔吐をきたし，2005 年 2 月 1 日（47 日目）に入院した。入院中，急性胃腸炎と診断された。2005 年 2 月 4 日（50 日目），発熱は消失したと判断された。2005 年 2 月 5 日（51 日目），急性胃腸炎は消失したと判断され，被験者は退院した。2005 年 2 月 7 日（53 日目），悪心が発現したが，2005 年 2 月 13 日（59 日目）に消失した。悪心は当初重篤な有害事象として報告されたが，後日胃腸炎の症状であると判断されたため，重篤な有害事象とはみなされなくなった。急性胃腸炎，発熱および悪心を受けて，2005 年 2 月 1 日から 2005 年 2 月 13 日までシルデナフィル投与を中断した。 肺動脈性肺高血圧症および心室中隔欠損症の閉鎖以外に，急性胃腸炎の発現時に他の関連する病歴は報告されなかった。 急性胃腸炎の発現後に投与された併用薬は，セフトリアキソン（2005 年 2 月 1 日から 4 日），ラニチジン（2005 年 2 月 1 日から 4 日），セチリジン（2005 年 2 月 1 日から 4 日），パラセタモール（2005 年 2 月 1 日から 3 日），dioctahedral smectite（2005 年 2 月 1 日から 2 日），ラクツロース（2005 年 2 月 4 日），および重リン酸ナトリウム（2005 年 2 月 4 日）であった。 治験責任医師は，急性胃腸炎および発熱はウイルス感染によるものであり，治験薬には関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，急性胃腸炎および発熱は併発疾患である可能性が最も高く，治験薬および治験手順とは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	続発性肺動脈性肺高血圧症，心室中隔欠損症の閉鎖
	併用薬	ceftriaxone, ranitidine, cetirizine, paracetamol, dioctahedral smectite, lactulose, sodium biphosphate

被験者番号：103010831

<table>
<tr><td rowspan="8">性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>うっ血性心不全，肺炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>シルデナフィル高用量（40 mg TID）</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>ポーランドの 13 歳の白人男児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。2005 年 9 月 20 日（1 日目）から 2006 年 1 月 10 日まで計 113 日間，シルデナフィル 1 日総投与量 120 mg を 1 日 3 回経口投与された。2005 年 10 月 29 日（40 日目），全身状態の悪化がみられた。2005 年 10 月 31 日（42 日目），呼吸困難，両足の浮腫および肝腫大の症状により入院した。X 線検査で肺炎と両肺のうっ血が認められた。うっ血性心不全の発現日は 2005 年 10 月 29 日，肺炎の発現日は 2005 年 10 月 31 日とみなされた。2005 年 10 月 31 日にアミカシンとジゴキシンの投与を開始し，奏効した。被験者の全身状態と臨床症状は著明に改善した。うっ血性心不全および肺炎の発現を受けて，治験薬は変更なく継続した。2005 年 11 月 8 日（50 日目），再度胸部 X 線検査を実施したところ，炎症性変化が消失し，事象は消失したと判断され，被験者は退院した。事象発現中，被験者は以下の臨床検査を受けた。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査名</th><th>検査結果</th><th>正常範囲</th></tr>
<tr><td>2005 年 10 月 31 日</td><td>グルコース</td><td>5.5 mmol/L</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2005 年 10 月 31 日</td><td>尿素</td><td>6.6 mmol/L</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2005 年 10 月 31 日</td><td>クレアチニン</td><td>65 mmol/L</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2005 年 10 月 31 日</td><td>血小板</td><td>161000</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2005 年 10 月 31 日</td><td>ビリルビン</td><td>12 µmol/L</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2005 年 10 月 31 日</td><td>AST</td><td>48 U/L</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2005 年 10 月 31 日</td><td>ALT</td><td>32 U/L</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2005 年 11 月 8 日</td><td>血液ガス</td><td>PH : 7.411, PCO_2 34.6, PO_2 45.5, HCO_3 21.5, BE -2.4, Sat O_2 82.4%（末梢血）</td><td>-</td></tr>
</table>
AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

うっ血性心不全発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，複雑なチアノーゼ性心臓欠陥（大血管の転位，1992 年に診断，心房中隔裂開術，心房内血流転換術），洞房節機能不全（1999 年～），肺高血圧症（2005 年に診断），不安（2005 年），頭痛（2005 年）および腹痛（2005 年）であった。
うっ血性心不全の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，ヒドロキシジン，アセチルサリチル酸，酸素，ジアゼパムおよびナプロキセンであった。
治験責任医師は，肺炎は細菌／ウイルス感染に起因するものであり，うっ血性心不全は治験対象疾患に起因するものであり，いずれの事象も治験薬とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，うっ血性心不全は原疾患の心臓障害と一致しており，肺炎は併発疾患であり，いずれの事象も治験薬とは関連しないと結論付けられた。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>治験薬と関連なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>治験薬と関連なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>チアノーゼ性心臓欠陥，洞房節機能不全，肺高血圧症，不安，頭痛，腹痛</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>amikacin, digoxin, hydroxyzine, acetylsalicylic acid, oxygen, diazepam, naproxen</td></tr>
</table>

被験者番号：102711604

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	呼吸困難，チアノーゼ，失神，血便排泄
	投与群	シルデナフィル低用量（10 mg TID）
女・12 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 12 歳の白人女児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。2004 年 4 月 15 日（1 日目）から 2004 年 8 月 5 日まで計 113 日間，シルデナフィル 1 日総投与量 30 mg を 1 日 3 回経口投与された。 2004 年 5 月 8 日（24 日目），被験者は呼吸困難の悪化およびチアノーゼのため入院した。入院中，脳波検査では異常が認められ，被験者が抗てんかん薬を服用しなかったことが疑われた。2004 年 5 月 13 日（29 日目），被験者は退院した。2004 年 5 月 13 日，呼吸困難の悪化およびチアノーゼは消失したと判断された。 2004 年 5 月 15 日（31 日目），午後 4 : 00，被験者は血便を認めた。同日の午後 5 : 00，失神発作が 1 回発現し，5 分間意識不明であった。INR は 3.3 と報告された。2004 年 5 月 16 日（32 日目），失神症状の精査のため入院した。入院中の INR は 1.7（正常）と報告された。2004 年 5 月 18 日，被験者は退院した。2004 年 5 月 15 日，失神は消失したと判断された。 2004 年 5 月 19 日（35 日目），血便が再発したため，入院した。2004 年 5 月 19 日の血小板数は 74×10^3 /μL（基準範囲 150～400×10^3 /μL）であり，血小板減少症と診断された。出血部位は特定されなかった。2004 年 5 月 21 日，被験者は退院した。2004 年 5 月 25 日，血小板数は基準範囲に戻り，175×10^3 /μL であった（基準範囲 150～400×10^3 /μL）。2004 年 5 月 19 日，血便は消失したと判断された。 呼吸困難の悪化，チアノーゼ，失神および血便を受けて，治験薬に対する処置を行うことはなかった。治験薬投与は変更なく継続した。 事象発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，てんかん（2002 年），喀血（2004 年），胸痛，貧血（2004 年 3 月）および思春期の急激な成長（2004 年）であった。 事象の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，酸素，バルプロ酸ナトリウム，カルバマゼピン，ビタミン類，鉄，アセノクマロール，コレカルシフェロール，硫酸第一鉄，アスコルビン酸，ピリドキシンおよび葉酸であった。 治験責任医師は，呼吸困難の悪化，チアノーゼの悪化，失神および血便は治験薬とは関連しないと判断した。呼吸困難の悪化およびチアノーゼの悪化は治験対象疾患に関連すると判断された。失神はその他の疾患（てんかんまたは肺高血圧症）に関連すると判断された。治験依頼者の評価により，呼吸困難の悪化，チアノーゼ，失神および血便は治験薬とは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	てんかん，喀血，胸痛，貧血，思春期の急激な成長
	併用薬	oxygen, valproate sodium, carbamazepine, vitamins, iron, acenocoumarol, colecalciferol, ferrous sulfate, ascorbic acid, pyridoxine, folic acid

被験者番号：102910427

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	気管支痙攣，徐脈
	投与群	シルデナフィル高用量（20 mg TID）
男・3 歳 アジア人	経過・処置	インドの 3 歳のアジア系男児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。2005 年 8 月 1 日（1 日目）から 2005 年 12 月 4 日まで計 126 日間，シルデナフィル 1 日総投与量 60 mg を 1 日 3 回経口投与された。 関連する病歴は，心室中隔欠損症（2002 年～），運動耐用能の低下（2004 年～），および肺動脈性肺高血圧症（2005 年に診断）であった。2005 年 11 月 21 日（113 日目），軽度の発熱と上気道感染が発現した。2005 年 11 月 23 日（115 日目），治験実施計画書に従った第 16 週の評価の一環として，右心臓カテーテル検査のため，入院した。右心臓カテーテル検査のため，ケタミンとミダゾラムで鎮静し，その後，酸素飽和度が 60%に低下した。気管支痙攣，呼吸窮迫および徐脈が発現したため，酸素，ヒドロコルチゾン注射，Asthalin®（サルブタモール）噴霧，バッグおよびマスク換気で治療した。被験者は 20 分以内に回復し，酸素飽和度は 100%に達した。右心臓カテーテル検査は延期された。気管支痙攣，徐脈および呼吸窮迫を受けて，治験薬投与は変更なく継続した。2005 年 11 月 23 日（115 日目），気管支痙攣は消失した。2005 年 11 月 24 日（116 日目），徐脈は消失した。2005 年 11 月 23 日（115 日目），呼吸窮迫は消失し，治験責任医師は別個の有害事象として報告しなかった。 当該事象の発現時，その他の関連する病歴は報告されなかった。 気管支痙攣，徐脈および呼吸窮迫の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，パラセタモール，アモキシシリン，サルブタモール，ケタミン，ミダゾラム，glycopyrrolate（臭化グリコピロニウム），酸素およびヒドロコルチゾンであった。治験責任医師は，気管支痙攣および徐脈はそれぞれ上気道感染および酸素飽和度低下に起因するものであり，いずれの事象も治験薬とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，いずれの事象も治験薬とは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心室中隔欠損症，運動耐用能の低下，肺動脈性肺高血圧症
	併用薬	ketamine, midazolam, oxygen, hydrocortisone, salbutamol paracetamol, amoxycillin, glycopyrrolate (glycopyrronium bromide)

被験者番号：1027S8072

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	右室不全，浮腫
	投与群	無作為割り付け前
女・4 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 4 歳の白人女児被験者は，A1481131 試験に組み入れるためのスクリーニングを受けたが，治験薬は投与されていなかった。 2004 年 10 月 21 日，カテーテル検査を実施したところ，右心室不全および浮腫が発現したため，酸素療法，ドーパミン，ヘパリンおよび利尿剤を投与した。同日実施した胸部 X 線検査で心拡大および血管紋理減少が認められた。治験薬の投与はまだ開始していなかったため，右心室不全および浮腫の発現を受けて，治験薬に対する処置を行うことはなかった。浮腫および右心室不全はそれぞれ 2004 年 10 月 26 日と 2004 年 10 月 27 日に消失したと判断され，右心室不全の徴

		候はなく，カテーテル検査前と同じ血中酸素飽和度で，2004 年 10 月 29 日に被験者は良好な状態で退院した。 被験者には重大な病歴はなかった。 右心室不全および浮腫の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，メチルジゴキシン，カプトプリル，ヘパリンナトリウム，ミダゾラム，グルコース，アトロピン，電解質溶液およびセファゾリンナトリウムであった。 治験責任医師は，浮腫は治験対象疾患の症状に関連する可能性が最も高く，右心室不全および浮腫は治験薬と関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，当該事象は治験薬に関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	特になし
	併用薬	oxygen, dopamine, heparin, metildigoxin, captopril, heparin sodium, midazolam, glucose, atropine, electrolyte solutions, cefazolin sodium

12.2. A1481156 試験

被験者番号：10402

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル高用量
女・12 歳 白人	経過・処置	ハンガリーの 12 歳の白人女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 6 月 5 日（1 日目）から 2004 年 9 月 22 日まで計 110 日間，プラセボを盲検下で経口投与された。被験者は継続試験である A1481156 試験に組み入れられ，2004 年 9 月 23 日から 2010 年 5 月 11 日まで（2167 日間）継続した。 2010 年 1 月 24 日（2060 日目）に被験者の親が治験責任医師に連絡し，被験者に頭痛と血圧上昇が認められたことを報告した。その後，入院した。心電図および心エコー検査を実施し，重篤かつ重症度の高い肺高血圧症と診断された。事象発現時は，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与されていた。2010 年 1 月 28 日（2064 日目），ボセンタン投与を開始した。症状が改善したため，2010 年 2 月 4 日に退院。頭痛および血圧上昇の症状は回復し，肺高血圧症の事象は軽快した。2010 年 3 月 10 日に提出された追加報告により，状態が安定していることが確認された。2010 年 6 月 25 日に 2 回目の追加報告が提出され，レバチオの適応外使用が承認され，2010 年 6 月 23 日に試験を中止したことが報告された。 その他の関連する病歴は報告されなかった。肺高血圧症の悪化発現時に投与された併用薬は，ニフェジピンであった。 治験責任医師は，事象はシルデナフィル投与とは関連しないが，治験対象疾患に起因するものであったと判断した。治験依頼者は，事象はシルデナフィル投与とは関連しないと判断した。 2012 年 5 月 21 日（2908 日目）に被験者は死亡し，死因は報告されなかった。
	死因	不明
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	特になし
	併用薬	bosentan, nifedipine

被験者番号：10411

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	肺動脈性肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル高用量
女・7 歳 アジア人	経過・処置	マレーシアの 7 歳のアジア系女児被験者は, 続発性肺動脈性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ, 2004 年 9 月 2 日（1 日目）から 2004 年 12 月 23 日まで計 113 日間, シルデナフィル 20 mg を盲検下で経口投与された。被験者は継続試験である A1481156 試験に組み入れられ，2004 年 9 月 24 日から 2005 年 7 月 22 日（324 日目）まで継続した。 2005 年 7 月 22 日（324 日目），午後 4 時に眠りについたが，午後 5 時 50 分に母親が被験者の呼吸が停止していることに気が付いた。死因は重度の肺動脈性肺高血圧症と報告された。事象発現時は，シルデナフィル 20 mg を毎日投与されていた。 被験者の病歴は，右室肥大，大動脈肺動脈中隔欠損および心房中隔欠損症であった。事象発現時に投与された併用薬はサルブタモール，ブデソニド，葉酸およびマルチビタミンであった。 治験責任医師は，死亡は肺動脈性肺高血圧症の悪化に起因するものであり，シルデナフィル投与とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，死亡はシルデナフィル投与とは関連しないと結論付けられた。
	死因	肺動脈性肺高血圧症の悪化
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	右室肥大，大動脈肺動脈中隔欠損，心房中隔欠損症
	併用薬	budesonide, folic acid, multivitamins, salbutamol

被験者番号：10423

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	胸痛
	投与群	シルデナフィル高用量
女・7 歳 アジア人	経過・処置	インドの 7 歳のアジア系女児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 5 月 14 日（1 日目）から 2005 年 9 月 7 日まで計 117 日間，盲検下でシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回経口投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2005 年 9 月 8 日（118 日目）から 2008 年 5 月 17 日（1100 日目）までシルデナフィルを経口投与された。 2008 年 5 月 18 日（1101 日目）の午前 7:00，被験者の親類が治験責任医師に，午前 6:30 頃，被験者が胸痛を訴え，数回激しい動作をみせた後突然死亡したと報告した。突然死の事象は, 死亡に至った重度の重篤な有害事象として報告された。その時まで被験者は一見したところ健康であった。死因は心突然死と記録された。被験者の死亡による剖検は行われなかった。シルデナフィル投与は被験者の死亡時まで変更なく継続しており，最終投与日は 2008 年 5 月 17 日であった。 被験者の病歴は，黄疸（2005 年 4 月），継続中の上気道感染（2005 年 5 月 8 日～）痙攣発作，側頭葉てんかん（2005 年 7 月 11 日診断）および発熱（2005 年 8 月 23 日～30 日）であった。突然死の事象発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，ジゴキシン，becosym forte，nuriban A，カルバマゼピンおよびアセノクマロールであった。

		治験責任医師は, 心突然死が治験手順やシルデナフィルと関連しているとする合理的な可能性はないと判断した。当該事象の原因として最も可能性が高いのは, 治験対象疾患であった。治験依頼者の評価により, 心突然死は治験対象疾患と関連している可能性が最も高く, シルデナフィルや治験手順とは関連しないと結論付けられた。
	死因	心突然死
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	黄疸，上気道感染，痙攣発作，側頭葉てんかん，発熱
	併用薬	digoxin, becosym forte, nuriban A, carbamazepine, acenocoumarol

被験者番号：10432

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	痙攣発作
	投与群	シルデナフィル中用量
女・6 歳 アジア人	経過・処置	インドの 6 歳のアジア系女児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 1 月 9 日（1 日目）から 2006 年 5 月 3 日まで計 115 日間，盲検下でシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回経口投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2006 年 5 月 4 日（116 日目）から 2007 年 1 月 6 日（363 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。 てんかんの家族歴はなかった。被験者には 4 年前に 1 回生じた痙攣発作の病歴があった。外傷の病歴は報告されていない。当該事象に対する投薬は行われず，地元医師は投薬の必要はないと被験者の母親に話した。 2007 年 1 月 1 日（243 日目）の夜，被験者の母親は，被験者が目を上向きにして四肢を強直させていることに気付いた。母親は被験者を目覚めさせようと試みた。1～2 分後，被験者は排尿し，その後正常に戻った。30 分後，同じエピソードが再発した。2007 年 1 月 4 日，発作エピソードが 1 回再発し，午後 9 時過ぎにさらに 3 回発現した。その後，病院に入院した。神経科医の診察を受け，最初の脳波（EEG）は正常であった。もう一度エピソードが発現し，フェニトイン（Eptoin®）の経口投与およびその後に静脈内投与が開始された。EEG および磁気共鳴画像法（MRI）は正常であった。神経科医の勧告により，2007 年 1 月 6 日（363 日目）に治験薬投与は中止された。2007 年 1 月 8 日，痙攣発作が再発。同日に実施されたスクリーニング心エコー検査で肺動脈性肺高血圧症（PAH）の悪化が認められ，また PAH に対して利用できる他の薬剤はなかったため，神経科医は，本当に必要であればシルデナフィル（適応外）を再開できると話した。2007 年 1 月 12 日, 軽度の発熱が認められ, パラセタモールによって解熱された。ビデオ EEG は正常であった。2007 年 1 月 16 日，被験者は市販のシルデナフィル 6.25 mg を 1 日 3 回投与された。2007 年 1 月 17 日，朝の病棟回診中に同様な発作エピソードが 1 回発現し, これを受けて市販のシルデナフィルの投与は中止された。治験責任医師は神経科医と話し合い，24 時間 ECG モニタリング（ホルター心電図）および EEG を同時に実施することを決定した。2007 年 1 月 25 日，被験者は個人的理由により退院した。 退院後，2007 年 1 月 27 日および 2007 年 1 月 31 日に発作エピソードが 2 回発現し，その後エピソードは報告されていない。最後の報告時点で，被験者はフェニトイン（Eptoin®），ドンペリドン（Domstal®），カルシウム（Shelcal®）およびロラゼパムの投与を受けていた。2007 年 3 月 5 日，下気道感染のため地元病院に入院した。2007 年 3 月 10 日，下気道感染及び発作は消失したと判断され，退院

した。治験薬は 2007 年 1 月 6 日（363 日目）に中止され，市販のシルデナフィルは 2007 年 1 月 17 日に中止されたため，下気道感染を受けたシルデナフィルへの措置は取られなかった。
被験者は，2007 年 5 月 15 日（492 日目）に死亡したと報告され，死因は未報告であった。
事象発現中，被験者は以下の臨床検査を受けた。

検査日	検査名	検査結果	正常範囲
2007 年 1 月 4 日	グルコース	143 mg/dL	80-120
2007 年 1 月 4 日	リン	7.5 mg/dL	2.7-4.5
2007 年 1 月 4 日	アルカリフォスファターゼ	174 IU/L	39-117
2007 年 1 月 4 日	血中尿素	39 mg/dL	10-50
2007 年 1 月 4 日	クレアチニン	0.8 mg/dL	0.5-1.1
2007 年 1 月 4 日	カルシウム	86 mg/dL	8.6-10.2
2007 年 1 月 4 日	血清ナトリウム	136 µmol/L	136-145
2007 年 1 月 4 日	血清カリウム	4.4 µmol/L	3.5-5.1
2007 年 1 月 4 日	ビリルビン	0.6 mg/dL	0.2-1.0
2007 年 1 月 4 日	ビリルビン	0.1 mg/dL	0.0-0.3
2007 年 1 月 4 日	総蛋白	6.9 g/dL	6.6-8.7
2007 年 1 月 4 日	血清アルブミン	4.2 g/dL	3.5-5.0
2007 年 1 月 4 日	グロブリン	2.7 g/dL	2.5-4.0
2007 年 1 月 4 日	GOT	50 IU/L	5.0-32.0
2007 年 1 月 4 日	GPT	40 IU/L	5-31.0
2007 年 1 月 5 日	アンモニア	90 µmol/L	30-65
2007 年 1 月 5 日	リン	4.2 mg/dL	2.7-4.5
2007 年 1 月 5 日	ヘモグロビン	14.0 mg/dL	12.3-15.3
2007 年 1 月 5 日	赤血球数	$5.43\times10^{6}/mm^{3}$	4.5-5.1
2007 年 1 月 5 日	血小板数	$284\times10^{3}/mm^{3}$	-
2007 年 1 月 5 日	白血球数	$13.2\times10^{3}/mm^{3}$	4.4-11.3
2007 年 1 月 5 日	好中球数	54.1%	37.0-80.0
2007 年 1 月 5 日	リンパ球数	41.9%	10-50
2007 年 1 月 5 日	単球数	3.53%	0-12.0
2007 年 1 月 5 日	好酸球数	0.121%	0-7.0
2007 年 1 月 5 日	好塩基球数	0.377%	0-2.5

被験者の病歴は，痙攣発作（2003 年），下気道感染（2002 年）および嘔吐（2006 年）であった。痙攣発作の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，2002 年 12 月 24 日から投与されたアムロジピンであった。
治験責任医師は，シルデナフィル投与と痙攣発作の間に明らかな関連が考えられるため，発作はシルデナフィルと関連するが，治験手順とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，入手した情報および治験薬の投与中止後に事象が消失し，再投与後に事象発現が認められたことに基づき，報告された痙攣発作は治験薬のシルデナフィルと関連するかもしれないが，被験者に痙攣発作の病歴がある点に留意する必要があると結論付けられた。また，当該事象は治験手順とは関連しないと判断された。

死因	不明
因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない

	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	痙攣発作，下気道感染，嘔吐
	併用薬	phenytoin, paracetamol, domperidon, calcium, lorazepam, amlodipine

被験者番号：10434

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	心不全，疾患進行
	投与群	シルデナフィル高用量
女・8 歳 アジア人	経過・処置	インドの 8 歳のアジア系女児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 1 月 28 日（1 日目）から，シルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与され，2006 年 1 月 29 日（2 日目）から 2006 年 2 月 3 日まで 1 日 3 回投与された。2006 年 2 月 4 日に，20 mg を 1 日 3 回へと増量した。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，治験薬を投与しなかった 2006 年 6 月 5 日から 9 日までの期間を除き，2006 年 5 月 24 日（117 日目）から 2006 年 11 月 10 日（287 日目）まで，シルデナフィル 20 mg を 1 日 2～3 回投与された。被験者は 287 日間シルデナフィルを投与された。 2006 年 11 月 5 日（282 日目），心不全を発現し，治験担当医師により重度と判定された。2006 年 11 月 9 日（286 日目），二日間続く息切れの増加，上腹部不快感，疲労および落ち着きのなさが認められた。うっ血性心不全および肺動脈性肺高血圧症のため入院した。同日，下気道感染が疑われる発熱がみられ，セフトリアキソン，静注フロセミドおよび静脈内輸液（被験者の経口摂取が少ないため）が開始された。2006 年 11 月 10 日，膿疱が認められ，水痘感染症と診断された。同日（287 日目）に治験薬の投与を中止した。 2006 年 11 月 10 日からアシクロビルおよびパントプラゾールによる治療が開始された。2006 年 11 月 11 日，セチリジン，アンブロキソール塩酸塩，パラセタモールおよびシルデナフィルが開始された。被験者は別の病院に移され，小児科医の担当下に置かれた。心カテーテル法実施後の 2006 年 11 月 15 日，嘔吐がみられた。2006 年 11 月 16 日（293 日目），腹痛，息切れおよび心不全は消失し，被験者は同日に退院した。 治験依頼者の要請により，2011 年 10 月 31 日に，被験者の家族へ連絡を取った。家族は，被験者は 2008 年 11 月 19 日に疾患進行のため死亡した，と報告した。追加情報は入手していない。 関連する被験者の病歴は，肺動脈弁閉鎖不全症，右室機能不全，右室不全，三尖弁閉鎖不全症，血管拡張術（下大静脈）であった。 治験責任医師および治験依頼者は，治験薬と関連しない重篤な有害事象および死亡と判断した。
	死因	疾患進行
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	肺動脈弁閉鎖不全症，右室機能不全，右室不全，三尖弁閉鎖不全症，血管拡張術（下大静脈）
	併用薬	ceftriaxone, furosemide, acyclovir, pantoprazole, cetirizine, ambroxol hydrochloride, paracetamol

被験者番号：10437

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	・右心不全 ・心原性ショック，肺動脈性肺高血圧症，電解質失調，尿路感染
	投与群	シルデナフィル高用量
女・9 歳 ヒスパニック	経過・処置	メキシコの 9 歳のヒスパニック系女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 4 月 19 日（1 日目）から 2006 年 8 月 9 日まで計 113 日間，盲検下でシルデナフィル 20 mg を 1 日 2 回投与された。被験者は継続試験である A1481156 試験に組み入れられ，2006 年 8 月 10 日（114 日目）から 2009 年 5 月 4 日（1112 日目）まで継続した。 2007 年 9 月 10 日（514 日目），呼吸困難および緊張性腹水を発現し，右室不全と診断されたため入院し，重篤な有害事象として報告された。右室不全を受けて，盲検下でシルデナフィルの用量を増量したが，被験者は高用量群に無作為割り付けされていたため，シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回の投与で継続した。2007 年 9 月 11 日，穿刺を実施したところ，1150 mL の腹水が排液された。血液検査の結果はヘモグロビン 16.9（正常範囲は不明），アルカリホスファターゼ 183 IU/L（正常範囲：＜120）および WBC 4700/mm^3（正常範囲：4500～13,500）であった。2007 年 9 月 14 日，右室不全は回復したと判断され，被験者は退院した。 2008 年 6 月 7 日（781 日目），呼吸困難，腹水，および両下肢の浮腫が認められたため，小児心臓病科に入院した。肺動脈性肺高血圧症（PAH）と診断され，重度の重篤な有害事象として報告された。PAH の悪化を受けて，シルデナフィルの用量は変更されなかった。入院中にフロセミドとスピロノラクトンを静脈内投与し，輸液量制限（3541 mL）を実施したところ，浮腫は減少し，呼吸困難は改善した。2008 年 6 月 16 日（790 日目），PAH の重篤な有害事象は消失したと判断され，被験者は退院した。 2009 年 4 月 29 日（1107 日目），電解質失調（低カリウム血症，低ナトリウム血症および低カルシウム血症）の臨床的徴候が認められたため，救急科に搬送され，治療のため入院した。同日の血中電解質の結果は，カリウム 1.9 mmol/L（正常範囲：3.5～5.6），ナトリウム 118 mmol/L（正常範囲：135～145），カルシウム 7 mmol/L（正常範囲：8.4～10.2）であった。治験担当医師により，重度の電解質失調と診断された。2009 年 4 月 30 日（1108 日目），蘇生措置を要する無呼吸および徐脈を伴う心原性ショックの重篤な有害事象が発現した。当該事象は重度と判定された。血管作動性アミンが投与され，挿管された。同日の血中電解質の結果は，カリウム 3.5 mmol/L（正常範囲：3.5～5.6），ナトリウム 120 mmol/L（正常範囲：135～145），カルシウム 8.2 mmol/L（正常範囲：8.4～10.2），クロール 73 mmol/L（正常範囲：101～111），クレアチニン 1.7 mg/dL（正常範囲：0.4～1.0）および尿素窒素 24 mg/dL（正常範囲：6～20）であった。2009 年 5 月 1 日（1109 日目），尿路感染の重篤な有害事象が発現した。同日の血中電解質の結果は，カリウム 1.9 mmol/L（正常範囲：3.5～5.6），ナトリウム 124 mmol/L（正常範囲：135～145），カルシウム 9.3 mmol/L（正常範囲：8.4～10.2），クロール 100 mmol/L（正常範囲：101～111），クレアチニン 1.2 mg/dL（正常範囲：0.4～1.0）および尿素窒素 25 mg/dL（正常範囲：6～20）であった。蘇生措置は奏効せず，ショックが持続した。胸部 X 線検査で広範囲の心肥大が認められたが，肺硬変の浸潤や発作の徴候は認められなかった。上室性頻脈（SVT）が発現したため，アデノシンとアミオダロンを静脈内投与したが，十分な効果は得られなかった。 2009 年 5 月 4 日（1112 日目），重度の徐脈による心停止が認められたが，高度な心肺機能蘇生（CPR）が奏効した。 蘇生措置実施中の治療内容は，ミダゾラム 10 mg，フェンタニル 360 mg，5%DW 中のパンクロニウム 6.5 mg，DW5%NaCl および KCl，カリウム，カルシウム，ミルリノン 10 mg，ノルエピネフリン 16 mg，オメプラゾール 20 mg（12 時間毎），アドレナリン 2 mg，アセトアミノフェン 100 mg，イブプロフェン 180 mg，フロセミド 10 mg，セフトリアキソン 900 mg であった。しかし，臨床的悪化は避け

		られず，2 回目の心停止が発生し，CPR は奏効しなかった。同日 16 時 10 分，被験者は死亡し，死因は心不全の悪化であると報告された。剖検が実施されたかどうかは不明。報告された事象を受けて，シルデナフィル投与は死亡時まで変更なく継続された。 2003 年に水痘を発現したが，関連する病歴は報告されなかった。 当該重篤な有害事象発現時に投与された併用薬は，スピロノラクトン，ジゴキシンおよびフロセミド（10 mg 静注）であった。 治験責任医師は，右室不全が治験手順やシルデナフィルに関連している合理的な可能性はなく，最も可能性の高い原因は治験対象疾患であると判断した。治験依頼者の評価により，右室不全は治験対象疾患と関連しており，シルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと結論付けられた。 治験責任医師は，肺動脈性肺高血圧症の悪化は治験対象疾患と関連しており，治験手順やシルデナフィルに関連していないと判断した。治験依頼者の評価により，報告された肺動脈性肺高血圧症の悪化は治験対象疾患の進行であり，シルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと結論付けられた。 治験責任医師は，電解質失調，尿路感染，心原性ショックおよび心停止は治験手順やシルデナフィルに関連している合理的な可能性はないと判断した。治験依頼者の評価により，報告された事象は治験対象疾患の進行であり，シルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと結論付けられた。
	死因	心不全の悪化
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	水痘
	併用薬	furosemide, spironolactone, vasoactive amines, adenosine, amiodarone, midazolam, fentanyl, pancuronium, sodium chloride, potassium chloride, potassium, calcium, milrinone, norepinephrine, omeprazole, adrenaline, acetaminophen, ibuprofen, ceftriaxone, digoxin

被験者番号：10462

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル高用量
女・3 歳 混血	経過・処置	コロンビアの 3 歳の混血女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 2 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 8 月 30 日（1 日目）から 2007 年 9 月 5 日（7 日目）までシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回盲検下で経口投与され，2007 年 9 月 6 日（8 日目）から 2007 年 12 月 18 日まで計 111 日間シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与された。被験者は継続試験である A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 12 月 19 日（112 日目）から 2008 年 9 月 1 日（369 日目）まで継続した。 2008 年 8 月 17 日（354 日目），肺高血圧症の悪化がみられたが，他院で評価された。当該事象発現時は，シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与されていた。被験者は同日入院した。シルデナフィル投与はそのまま継続し，最終投与日は 2008 年 9 月 1 日（369 日目）であった。2008 年 9 月 2 日（370 日目），被験者は死亡し，死因は肺高血圧症の悪化と報告された。詳細な情報（症状，バイタルサイン，臨床検査値，血行動態の評価，治療）は報告されなかった。 被験者の病歴は灰白髄炎（先天性）および耳下腺膿瘍（2007 年 9 月 16 日）であった。死亡時まで継続使用していた併用薬は，カプトプリル，フロセミド，ニフェジピンおよびスピロノラクトンであった。

		治験責任医師および治験依頼者は当該事象について，治験対象疾患によるものであり，治験薬とは関連しないと判断した。
	死因	肺高血圧症の悪化
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	灰白髄炎（先天性），耳下腺腫瘍
	併用薬	captopril, furosemide, nifedipine, spironolactone

被験者番号：10805

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺出血
	投与群	シルデナフィル中用量
男・13 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 13 歳の白人男児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 5 月 14 日（1 日目）から 2004 年 5 月 20 日（7 日目）までシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回経口投与され，2004 年 5 月 21 日（8 日目）から 2004 年 9 月 1 日（111 日目）まで 20 mg を 1 日 3 回投与された。2004 年 9 月 2 日（112 日目）には 10 mg が投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2004 年 9 月 3 日（113 日目）から 2004 年 9 月 8 日（118 日目）までシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回経口投与され，2004 年 9 月 9 日（119 日目）から 2005 年 7 月 16 日（429 日目）までシルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。 2005 年 7 月 16 日（429 日目）の午後 9 時，被験者は重度のチアノーゼと呼吸困難を発現し，肺出血により入院した。入院時の酸素飽和度は 70%であった。入院中，被験者は挿管され，筋弛緩が実施された。機械的換気が行われたが，低酸素血症は持続し，酸素飽和度は 85%であった。その他にアモキシ - クラブラン酸（アモキシシリン／クラブラン酸），アトロピン硫酸塩，シサトラクリウムベシル酸塩，ドブタミン，エピネフリンおよびスキサメトニウム塩化物が投与された。2005 年 7 月 17 日（430 日目）の午前 4 時，低血圧が発現し，収縮期血圧は 70 mmHg であった。午前 5 時 45 分，心停止が発現し，蘇生を試みたが奏効せず，午前 6 時 15 分に死亡が宣告された。剖検が実施されたかどうかは不明。肺出血を受けて，シルデナフィル投与は変更なく継続され，最終投与は 2005 年 7 月 16 日(429 日目)であった。 被験者の病歴は，眼痛，羞明，鼻炎および霧視であり，発現していた疾患は網膜血管障害および側弯症であった。 肺出血発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，アセノクマロール，酸素およびアスパラギン酸マグネシウム塩であった。 治験責任医師は，肺出血は治験対象疾患に起因するものであり，盲検下での投与とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，肺出血は盲検下での投与とは関連しないと結論付けられた。
	死因	肺出血
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	眼痛，羞明，鼻炎，霧視

	併用薬	amoxicillin/clavulanic acid, atropine sulfate, cisatracurium besilate, dobutamine, epinephrine, suxamethonium chloride, acenocoumarol, oxygen, magnesium hydrogen aspartate

被験者番号：10806

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	疾患進行
	投与群	シルデナフィル高用量
男・19 歳 アジア人	経過・処置	インドの 19 歳のアジア人男性被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は 14 歳で当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 5 月 15 日（1 日目）から 2004 年 5 月 21 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与され，2004 年 5 月 22 日（8 日目）に 40 mg に増量し，2004 年 9 月 5 日まで 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与をほぼ交互に行った（2004 年 6 月 22 日および 2004 年 9 月 3 日は投与されなかった）。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2004 年 9 月 6 日（115 日目）から 2006 年 7 月 4 日まで計 781 日間シルデナフィル 40 mg の 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与をほぼ交互に行った（2004 年 11 月 6 日，2004 年 11 月 7 日，2005 年 6 月 6 日および 2005 年 11 月 16 日から 2005 年 11 月 19 日までは投与されなかった）。 最終来院日は 2006 年 4 月 26 日であった。2006 年 10 月 18 日，被験者は追跡調査のために来院せず，電話で本治験を継続しない旨を確認した。2011 年 11 月 1 日，治験実施施設から被験者の家族に連絡し，2009 年 10 月 18 日（1983 日目）に被験者はおそらく基礎疾患の疾患進行により死亡したことを確認した。より詳細な情報は得られていない。 関連する病歴は，下腹部痛，浮動性めまい，喀血，悪心，発熱および嘔吐であった。スクリーニング時に認められた疾患は心房中隔欠損症であった。死亡時に継続していた併用薬は，acenocoumarol, perihemin およびクエン酸ナトリウムであった。 治験責任医師は，死亡は治験薬とは関連しないと判断した。
	死因	疾患進行
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	下腹部痛，浮動性めまい，喀血，悪心，発熱，嘔吐，心房中隔欠損症
	併用薬	acenocoumarol, perihemin, sodium acid citrate

被験者番号：10814

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	胸痛
	投与群	シルデナフィル低用量
女・17 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 17 歳の白人女性被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 12 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 10 月 29 日（1 日目）から 2005 年 3 月 3 日（126 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2005 年 3 月 4 日から 2009 年 4 月 9 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回，その後 2010 年 4 月 9 日に増量して 2010 年 4 月 21 日（2001 日目）まで 1 日 3 回投与された。 2010 年 4 月 21 日（2001 日目），同日の朝に発現した胸痛により入院した。治験責任医師は，発現した胸痛を重度と判定した。中心性チアノーゼ，酸素飽和度低下（$SatO_2$：72～86%）が認められたが，胸部感染の徴候は認められなかった。

		CK-MB，トロポニン値および全身動脈血圧は正常範囲内であった。胸部 X 線検査では，重度肺高血圧症に特有の像が示された。事象を受けて，フロセミド，モルヒネおよびヘパリン投与を開始した。ヘパリン処置前後の APTT は正常範囲内であった。2010 年 4 月 22 日（2002 日目）の午前 8:00 頃，突然の心停止をきたした。40 分間蘇生処置を試みたが，午前 8:40 に死亡が宣告された。事象を受けて，シルデナフィル投与に関する変更等は行わなれかった。剖検は実施されなかった。 関連する病歴は，心房中隔欠損症，気管支炎，肺炎，複数のアレルギーであった。胸痛発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸であった。治験責任医師は，最も可能性の高い死因は肺動脈の血栓であり，治験薬とは関連せず，治験対象疾患に関連すると判断した。
	死因	肺高血圧症
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	心房中隔欠損症，気管支炎，肺炎，複数のアレルギー
	併用薬	furosemide, morphine, heparin, acetylsalicyclic acid

被験者番号：10819

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	心不全
	投与群	シルデナフィル高用量
女・12 歳 アジア人	経過・処置	インドの 12 歳のアジア系女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 10 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 12 月 15 日（1 日目）から 2004 年 12 月 21 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回を交互に投与され，2004 年 12 月 22 日（8 日目）から 2005 年 4 月 5 日まで 40 mg へ増量し，1 日 2 回と 1 日 3 回を交互に投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2005 年 4 月 6 日（113 日目）から 2006 年 3 月 29 日（470 日目）まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回を交互に投与された。 2005 年 12 月 22 日（376 日目），呼吸困難の悪化が認められ，同日および 2006 年 3 月 17 日に再度盲検下でシルデナフィルを漸増した（既に高用量のシルデナフィルを投与されていたことから，40 mg の 1 日 3 回投与を継続した）。2006 年 3 月 21 日（461 日目），胃腸炎が発現したため，Norflox TZ®および Domstal（ドンペリドン）1 日 2 回投与を 3 日間実施した。2006 年 3 月 28 日（469 日目），呼吸困難の悪化と嘔吐が認められたが，これは心不全の悪化に続発したものであった。2006 年 3 月 30 日（471 日目），被験者は心不全の悪化により死亡し，死因は原発性肺高血圧症の自然進行と報告された。剖検は実施されなかった。心不全の悪化を受けて，シルデナフィル投与は死亡時まで変更なく継続し，最終投与日は 2006 年 3 月 29 日であった。 関連する病歴は，心拡大および右心不全であった。 心不全の悪化発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，アミロライド／フロセミド，ジゴキシン，アセチルサリチル酸であった。 治験責任医師は，心不全の悪化は原発性肺高血圧症の自然進行であり，シルデナフィル投与とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，心不全の悪化はシルデナフィル投与とは関連しないと結論付けられた。
	死因	心不全の悪化

	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	右心不全，心拡大
	併用薬	norfloxacin, domperidone, amiloride/furosemide, digoxin, acetylsalicylic acid

被験者番号：10823

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	心室細動
	投与群	シルデナフィル高用量
女・14 歳 白人	経過・処置	ロシアの 14 歳の白人女児被験者は, 原発性肺高血圧症治療のため, シルデナフィルが投与された。被験者（当時 13 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 2 月 25 日（1 日目）から 2005 年 3 月 2 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与され, 2005 年 3 月 3 日（7 日目）から 2005 年 6 月 10 日まで 40 mg へ増量し，1 日 3 回投与された。2005 年 6 月 10 日（106 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2006 年 10 月 20 日（603 日目）まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。 2006 年 10 月 20 日の夕方，胃腸炎が発現し，症状として嘔吐が 2～3 回，下痢が 1 回認められた。ケイ酸マグネシウム・アルミニウム（Diosmectite®）および枯草菌製剤（Bactisubtil®）を投与した。その後，症状は消失した。2006 年 10 月 21 日（604 日目）の朝，頻脈および心臓痛の後に失神が発現し，その 10～15 分後に被験者は死亡した。重度の心室細動を発現した。治験責任医師は，過去に頻脈性不整脈の発現事象は他になかったことを確認した。血液検査は実施しなかった。剖検も実施しなかった。シルデナフィル投与は死亡時まで変更なく継続した。治験責任医師は，死因は心室細動であり，結果として洞結節が停止したと報告した。 関連する病歴は，心雑音，房室管の根治術，心房中隔欠損修復，心室中隔欠損修復，心内膜床欠損修復，肺炎，心房細動，心室性頻脈および僧帽弁形成術であった。死亡時に使用していた併用薬は，アセチルサリチル酸，アミオダロン，アスパラギン酸カリウム／アスパラギン酸マグネシウム, ジゴキシン, エナラプリル，フロセミド，ペントキシフィリン，スピロノラクトンであった。 治験責任医師は，死亡は治験薬と関連しないと判断した。治験依頼者の評価により, 死因は胃腸炎による嘔吐のために抗不整脈薬の作用が失われたことによると結論付けられた。
	死因	心室細動
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心雑音，房室管の根治術，心房中隔欠損修復，心室中隔欠損修復，心内膜床欠損修復，肺炎，心房細動，心室性頻脈，僧帽弁形成術
	併用薬	aluminium magnesium silicate, *Bacillus subtilis,* acetylsalicylic acid, amiodarone, asparcam, digoxin, enalapril, furosemide, pentoxifylline, spironolactone

被験者番号：10826

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	・心不全（心不全および心不全の悪化）

	投与群	シルデナフィル高用量
女・16 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 16 歳の白人女性被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 5 月 20 日（1 日目）から 2005 年 9 月 9 日まで計 113 日間，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回経口投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2005 年 9 月 10 日（114 日目）から 2007 年 1 月 22 日まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。その後体重増加により用量を調節し，80 mg 1 日 3 回に増量して 2007 年 1 月 23 日（614 日目）から 2008 年 10 月 24 日（1254 日目）まで，被験者が高用量群にとどまっている間投与された。 2008 年 2 月 1 日，気管支炎が発現し，抗生物質による治療が行われた。気管支炎後に呼吸困難，頻脈およびチアノーゼの症状が発現した。気管支炎後に肺高血圧症の WHO 機能分類は II 度から IV 度に悪化した。 2008 年 2 月 14 日（1001 日目），重度である心不全の悪化が認められ，地域病院に入院した。心嚢液貯留は観察されなかった。2008 年 2 月 18 日，NT-proBNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント）は 7824 pg/mL（基準値上限 125）に増加していた。ジゴキシンによる治療が行われたが，改善されなかった。2008 年 2 月 27 日，入院した。エコー検査で重大な肺高血圧症，左室機能不全および右室肥大が明らかになった。利尿剤による治療が開始され，効果が得られた。2008 年 2 月 28 日，心不全を受けて，盲検下（その時点で治験薬投与は盲検化されていたため）でシルデナフィルの用量増量が試みられたが，この時点で被験者は高用量のシルデナフィルを投与されていたため，80 mg 1 日 3 回投与が継続された。肺高血圧症の WHO 機能分類は III 度に改善され，心拍数は減少し，チアノーゼは労作時にのみ観察され，また，酸素飽和度は約 90%であった。2008 年 3 月 5 日，NT-proBNP は 125.4 pg/mL（基準値上限 125）であった。2008 年 3 月 13 日（1035 日目），被験者は退院し，退院時点で未回復と判断された。 2008 年 9 月 6 日（1206 日目），中等度の気管支炎が発現。気管支炎後に肺高血圧症の WHO 機能分類は II 度から IV 度に悪化した。同日，重度の心不全も発現し，地域病院に入院した。気管支炎を受けて，治験薬のシルデナフィル投与は変更されることなく継続された。2008 年 9 月 23 日（1223 日目），気管支炎から回復。 2008 年 10 月 13 日，改善が認められなかったため，治験責任医師の病院に入院した。2008 年 10 月 22 日に実施された臨床検査では，NT-proBNP>3000 であった。 2008 年 10 月 24 日，全身状態が不良（肺高血圧症の WHO 機能分類は IV 度）であったため，ボセンタンによる治療が開始され，被験者は治験を中止した。2008 年 10 月 31 日（1261 日目），心不全の悪化から回復し，わずかに改善されて（肺高血圧症の WHO 機能分類は III 度）退院した。 2008 年 12 月 23 日（1314 日目），被験者は死亡した。死亡時にシルデナフィルの投与はされていなかった。 心不全の発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，失神（1995 年），聴力低下（2002 年）および気管支炎（2008 年）であった。 心不全の悪化の発現および死亡時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，失神（1995 年），聴力低下（2002 年）および側弯症（持続）であった。 心不全の発現前 2 週間以内に投与された併用薬はセフロキシムアキセチルであった。心不全の悪化の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，2003 年 11 月 25 日から 2008 年 10 月 23 日まで投与したジルチアゼム塩酸塩，アセノクマロールおよびスピロノラクトン（2008 年 3 月 6 日から）であった。死亡前 2 週間以内に投与された併用薬は，アセノクマロール，クロルヘキシジン，フルナリジン，塩酸メトクロプラミド，スピロノラクトンおよびベンゾカインであった。 治験責任医師は，心不全は治験対象疾患によるものであり，シルデナフィル投与および治験手順とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，心不全は治験対象疾患の進行である可能性が最も高く，シルデナフィル投与および治験手順とは関連しないと結論付けられた。 治験責任医師は，気管支炎および心不全の悪化がシルデナフィル投与や治験手順と関連しているとする合理的な可能性はないと判断した。治験依頼者の評価によ

		り，心不全および気管支炎は，それぞれ基礎疾患の進行および併発感染である可能性が最も高く，したがって，治験薬のシルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと結論付けられた。 治験責任医師は，死亡はシルデナフィル投与や治験手順と関連していないが，原発性肺高血圧症によるものであると判断した。治験依頼者の評価により，死亡はシルデナフィル投与および治験手順に関連しないと結論付けられた。
	死因	原発性肺高血圧症
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	失神，聴力低下，気管支炎，側弯症
	併用薬	digoxin, bosentan, cefuroxime axetil, diltiazem hydrochloride, acenocoumarol, spironolactone, chlorhexidine, flunarizine, metoclopramide hydrochloride, benzocaine

被験者番号：10828

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	心原性ショック
	投与群	シルデナフィル中用量
女・14 歳 アジア人	経過・処置	インドの 14 歳のアジア系女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 6 月 30 日（1 日目）から 2005 年 10 月 22 日まで計 115 日間，シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与された。被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2005 年 10 月 23 日（116 日）から 2009 年 12 月 17 日までシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与され，その後 2009 年 12 月 18 日（1633 日目）に 40 mg に増量し，2010 年 2 月 15 日（1692 日目）まで投与された。 2010 年 2 月 11 日（1688 日目），被験者は治験実施施設に連絡し，身体の痛みを訴え，トラマドール（Ultracet®）の服用を指示された。発熱や敗血症の病歴はなかった。2010 年 2 月 15 日（1692 日目），被験者は治験実施施設に再度連絡し，息切れと脱力を訴えた。被験者は入院し，血圧が測定不能で，心原性ショックと診断された。心原性ショックに対する治験薬の処置はなかった。2010 年 2 月 16 日（1693 日目），被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。死因は心原性ショックと記録された。 被験者の病歴は咳嗽（上気道感染により 2005 年 7 月 12 日～13 日），発熱（上気道感染により 2005 年 7 月 12 日～13 日）および鼻漏（上気道感染により 2005 年 7 月 12 日～13 日）であった。治験組み入れ時に発症していた疾患は，心肥大（胸部 X 線検査により 2005 年 6 月 20 日に診断），右室機能不全（心エコーにより 2005 年 6 月 20 日に診断），右室肥大（心電図により 2005 年 6 月 20 日に診断）および三尖弁閉鎖不全症（心エコーにより 2005 年 6 月 20 日に診断）であった。 心原性ショックの発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，ジゴキシン，ジルチアゼム，Nuriban A，アミロライドおよびフロセミドであった。 治験責任医師は，心原性ショックは治験薬，治験手順および併用薬とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，心原性ショックは合併症または被験者の基礎疾患の進行と関連しており，治験薬とは関連しないと結論付けられた。
	死因	心原性ショック
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし

	病歴	心肥大，右室機能不全，右室肥大，三尖弁閉鎖不全症
	併用薬	tramadol, digoxin, diltiazem, Nuriban A, amiloride, furosemide

被験者番号：10829

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	肺動脈性肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル中用量
男・18 歳 アジア人	経過・処置	インドの 18 歳のアジア系男性被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 15 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 7 月 14 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与され，2005 年 7 月 15 日（2 日目）から 2005 年 7 月 20 日までは，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2005 年 7 月 21 日（8 日目）に用量は 20 mg に増量され，2005 年 11 月 3 日まで 1 日 3 回と 1 日 2 回をほぼ交互に投与された。2005 年 11 月 3 日（113 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2005 年 11 月 4 日（114 日目）は，シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与された。その後 2007 年 11 月 20 日まで, 20 mg の 1 日 2 回と 1 日 3 回をほぼ交互に投与された（2006 年 8 月 9 日はシルデナフィルを投与されなかった）。2007 年 11 月 19 日および 2007 年 11 月 20 日（860 日目）は，シルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回投与された。 2007 年 11 月 20 日，発熱と軽度の咳嗽を発現し，パラセタモールの服用を指示された。2007 年 11 月 21 日（861 日目）の午前 2 時，被験者がトイレに行った際に突然倒れ，死亡した。現地の医師が，「被験者は到着時，既に死亡していた」と述べた。剖検は実施されなかった。 死亡した時点で，治験薬の投与は継続中であり，2007 年 11 月 20 日（860 日目）が最終投与日であった。 関連する病歴は，発熱，心肥大，右室機能不全，右室肥大および三尖弁閉鎖不全症であった。 死亡の時点で投与された併用薬は，アセノクマロール，ジゴキシン，フロセミド／アミロライド（“Nuriban” Amifru）およびパラセタモールであった。 治験責任医師は，突然死の原因は治験対象疾患の進行であり，シルデナフィルの投与と関連ないことを確認した。治験依頼者の評価により，肺動脈性肺高血圧症の進行はシルデナフィルおよび治験手順とは関連せず, 死因は疾患進行である可能性が最も高いと結論付けられた。
	死因	疾患進行
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	発熱，心肥大，右室機能不全，右室肥大，三尖弁閉鎖不全症
	併用薬	acenocoumarol, digoxin, furosemide/amiloride, paracetamol

被験者番号：10831

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	肺高血圧症（肺高血圧症および肺高血圧症の悪化）
	投与群	シルデナフィル高用量
男・16 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 16 歳の白人男性被験者は，肺高血圧症治療のため，2005 年 9 月 20 日からシルデナフィルが投与された。被験者（当時 13 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 9 月 20 日（1 日目）から 2006 年 9 月 26 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与され，2005 年 9 月 27 日

		（8 日目）から 2006 年 1 月 10 日まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与された（40 mg 1 日 1 回の用量で投与された 2005 年 10 月 31 日を除く）。2006 年 1 月 11 日（114 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2006 年 1 月 11 日（114 日目）から 2007 年 3 月 5 日（532 日目）までシルデナフィル 40 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与された。用量を 80 mg 1 日 2 回に調節し，2007 年 3 月 6 日にシルデナフィル 80 mg 1 日 3 回へ変更後，2008 年 12 月 23 日（1191 日目）まで投与された。 2008 年 11 月 20 日（1158 日目），酸素飽和度が 80%となり，呼吸困難および脱力を伴う肺高血圧症の重度症状が発現したため，入院した。2008 年 11 月 28 日（1166 日目），被験者は回復，退院し，肺高血圧症は重度と判定された。治験責任医師および治験依頼者は，この事象はシルデナフィルと関連しないと判断した。 2008 年 12 月 22 日（1190 日目），呼吸困難と頻呼吸が発現し，再入院した。身体検査後，同日退院した。2008 年 12 月 23 日，被験者は自宅で死亡し，死因は肺動脈性肺高血圧症（PAH）の悪化と報告された。PAH の悪化を受けて，臨床検査は行われなかった。被験者の死亡時点では，シルデナフィルの投与は継続中であり，最終投与は 2008 年 12 月 23 日であった。 関連する病歴は，先天性チアノーゼ性心疾患［右旋性（d 型）大血管転移，心房中隔欠損作成術（1992 年 7 月 17 日），マスタード・セニング手術（1993 年 1 月 21 日）］，鼠径ヘルニア［operation M. Koop（1999 年）］，うっ血性心不全の悪化，腹痛（腸仙痛の悪化），不安，下痢，頭痛および肺炎であった。 死亡した時点で投与されていた併用薬は，ヒドロキシジン，フロセミド，メチルジゴキシン，アセチルサリチル酸，スピロノラクトン，吸入酸素およびビタミン（マグネシウム＋ピリドキシン）であった。 治験責任医師は，突然死は治験対象疾患の進行に起因するものであり，シルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，シルデナフィルの投与とは関連しないと結論付けられた。
	死因	肺動脈性肺高血圧症の悪化
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	先天性チアノーゼ性心疾患，鼠径ヘルニア，うっ血性心不全の悪化，腹痛，不安，下痢，頭痛，肺炎
	併用薬	acetylsalicylic acid, hydroxyzine, furosemide, spironolactone, metildigoxin, oxygen magnesium, pyridoxine, vitamins

被験者番号：10832

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	・各種物質毒性 ・下痢，嘔吐，電解質失調，右室不全
	投与群	シルデナフィル中用量
女・13 歳 ヒスパニック	経過・処置	メキシコの 13 歳のヒスパニック系女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。被験者（当時 8 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 10 月 21 日（1 日目）から 2006 年 2 月 10 日（113 日目）まで，プラセボを投与された。2006 年 2 月 10 日（113 日目）に被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2006 年 2 月 10 日（113 日目）から 2006 年 2 月 17 日（120 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与された。20 mg へと増量し，2006 年 2 月 17 日（120 日目）から 2007 年 11 月 1 日（742 日目）まで，1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与された。その後 40 mg に増量して 2007 年 11 月 1 日から 2011 年 1 月 23 日（1921 日目）まで，1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与された。

		2009 年 9 月 28 日（1439 日目），呼吸困難，無力症および悪心を特徴とする倦怠感および胃の内容物の嘔吐を 5 回発現し，入院した。重度の各種物質毒性による事象と診断された。この事象を受けて，シルデナフィルクエン酸塩の投与量は変更されなかった。物質毒性による事象は，2009 年 10 月 2 日（1443 日目）に消失したと判断された。 2011 年 1 月 15 日（1913 日目），悪心，嘔吐，下痢が 2-3 日間発現し，低カルシウム血症，低ナトリウム血症，低カリウム血症，呼吸困難および機能分類の悪化を含む体液平衡失調および電解質失調により，緊急治療室を紹介された。静脈内輸液を開始したが，低カリウム血症および低カルシウム血症は持続した。電解質失調と重篤な脱水，および血行動態が不安定であったため入院した。医学的に確認されなかったが，数回発現した失神と痙攣が報告された。2011 年 1 月 18 日，治験薬投与を一時中断し，その後再開して 2011 年 1 月 23 日まで継続した。 臨床検査値は以下の通り：カルシウム 5.8 mg/dL，血中クロール 84 mmol/L，クレアチニン 1.4 mg/dL，グルコース 49 mg/dL，カリウム 3.5 mmol/L，ナトリウム 127 mmol/L およびヘモグロビン 16.3 g/dL。 2011 年 1 月 19 日（1917 日目）に下痢および嘔吐の消失が報告された。発現した事象の治療のために，カルシウム，グルコン酸カルシウム，ジクロキサシリン，エルゴカルシフェロール，5%ブドウ糖，イロプロスト，乳酸，硫酸マグネシウム，メトクロプラミド，ムピロシン，酸素，パラセタモール，塩化カリウムおよび塩化ナトリウムが投与された。 2011 年 1 月 23 日（1921 日目），酸素補給により安定（SaO_2 90%）したが，洞性徐脈および無脈性電気活動が発現し，右心不全として記録された。標準および高度 CPR を実施したが奏効しなかった。2011 年 1 月 23 日（1921 日目）に死亡が宣告された。死因は肺動脈性肺高血圧症および電解質失調と報告された。これらの事象，下痢，嘔吐および右心不全は，重度と判定された。 関連する病歴は痙攣（2004 年 10 月から），失神寸前の状態（2005 年 10 月 5 日），肺動脈性肺高血圧症（2005 年 10 月 9 日から），マラスムス（2005 年 10 月 18 日から）および細菌性咽頭炎（2005 年 11 月 25 日から 2005 年 11 月 30 日）であった。死亡した時点で投与された併用薬は，バルプロ酸，アセチルサリチル酸，ジゴキシン，オメプラゾールおよびスピロノラクトンであった。 治験責任医師は，死因となった事象はシルデナフィルの投与，併用薬および治験手順と関連している合理的可能性はないと判断した。
	死因	肺動脈性肺高血圧症，電解質失調
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	痙攣，失神寸前の状態，肺動脈性肺高血圧症，マラスムス，細菌性咽頭炎
	併用薬	calcium, calcium gluconate, dicloxacillin, ergocalciferol, dextrose, iloprost, lactic, magnesium sulphate, metoclopramide, mupirocin, oxygen, paracetamol, potassium chloride, sodium chloride valproic acid, acetylsalicylic acid, digoxin, omeprazole, spironolactone

被験者番号：10833

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	穿孔性十二指腸潰瘍，腹膜炎
	投与群	シルデナフィル中用量
女・20 歳	経過・処置	ロシアの 20 歳の白人女性被験者は，肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投

白人		与された。被験者は 13 歳で当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 12 月 8 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与され，2005 年 12 月 15 日に 20 mg に増量して 2006 年 3 月 30 日まで 1 日 3 回投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2006 年 3 月 31 日（114 日目）から 2009 年 6 月 16 日までシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与され，2009 年 6 月 17 日（1288 日目）に 40 mg に増量して 2011 年 8 月 16 日まで 1 日 3 回投与された。データモニタリング委員会（DMC）の勧告を受け，2011 年 8 月 17 日（2079 日目）に 20 mg に減量して 2012 年 7 月 3 日まで 1 日 3 回投与された。シルデナフィルは，2012 年 7 月 4 日（2401 日目）には投与されなかったが，2012 年 7 月 5 日（2402 日目）から 2012 年 9 月 29 日まで計 2488 日間，20 mg を 1 日 3 回投与された。 2012 年 9 月 30 日（2489 日目），突然腹痛が発現した。被験者に消化管の病歴はなく，胃炎，十二指腸炎または膵炎の治療歴もなかった。被験者は入院し，重篤な穿孔性十二指腸潰瘍および重篤な腹膜炎と診断され，これらの事象は重度と判断された。緊急手術および内視鏡検査が行われた。被験者は手術中に死亡した（内視鏡検査結果は入手できなかった）。剖検は実施されなかった。 関連する病歴は，心雑音（出生時から），チアノーゼ（1997 年から），胸郭変形（1998 年から）および呼吸困難（1995 年から）であった。死亡時に継続していた併用薬は，ニフェジピン，カプトプリル，ジゴキシン，スピロノラクトンおよびアセチルサリチル酸であった。 治験責任医師は，穿孔性十二指腸潰瘍および腹膜炎は治験薬とは関連しないと判断し，腹膜炎は穿孔性十二指腸潰瘍と関連すると判断した。
	死因	—
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との関連なし（穿孔性十二指腸潰瘍，腹膜炎）
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	心雑音，チアノーゼ，胸郭変形，呼吸困難
	併用薬	nifedipine, captopril, digoxin, spironolactone, acetylsalicylic acid

被験者番号：10834

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	該当なし
	投与群	シルデナフィル高用量
女・15 歳 白人	経過・処置	米国の 15 歳の白人女児被験者は，続発性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。被験者は 13 歳で当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 12 月 8 日（1 日目）から 2006 年 4 月 4 日までプラセボを 1 日 1 回，2 回または 3 回投与された。2006 年 4 月 4 日（118 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，シルデナフィル 10 mg の 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与を交互に行った。2006 年 4 月 11 日（125 日目）に 40 mg に増量し，2007 年 2 月 28 日（448 日目）まで 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与を交互に行った。2007 年 3 月 1 日（449 日目）は 40 mg を 1 回投与された。 449 日目に，被験者は臨床効果不十分のために治験への参加を中止した。 病歴は，心室中隔欠損症（1992 年から），心房中隔欠損症（1994 年に外科的修復），頻繁な上気道感染（幼年期から），喉頭炎（2006 年），喀血（2006 年），持続性咳嗽（2006 年）および側弯症（発症時期不明）であった。併用薬は，ジゴキシン，魚油，プロピオン酸フルチカゾン，フロセミド，鉄配合総合ビタミン剤，ニフェジピン，ワルファリンおよび warfarin sodium であった。 最終来院日は 2007 年 3 月 1 日であり，被験者は追跡調査のための来院を拒否した。2008 年 4 月，治験対象疾患により死亡した。より詳細な情報は得られていない。

	死因	肺高血圧症
	因果関係（治験担当医師の見解）	—
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	心室中隔欠損症，心房中隔欠損症，頻繁な上気道感染，喉頭炎，喀血，持続性咳嗽，側弯症
	併用薬	digoxin, fish oil, fluticasone propionate, furosemide, multivitamins with iron, nifedipine, warfarin, warfarin sodium

被験者番号：10836

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	該当なし
	投与群	シルデナフィル低用量
女・13 歳 アジア人	経過・処置	インドの 13 歳のアジア人女児被験者は，続発性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。被験者は 12 歳で当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 5 月 31 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回投与され，2006 年 6 月 1 日（2 日目）に 10 mg を 1 日 3 回に増量して 2006 年 6 月 26 日（27 日目）まで投与，2006 年 6 月 27 日（28 日目）に 10 mg を 1 日 2 回に減量して投与された。2006 年 6 月 28 日（29 日目）に 10 mg を 1 日 3 回に再度増量して 2006 年 10 月 3 日（126 日目）まで投与された。シルデナフィルは，2006 年 10 月 4 日（127 日目）には投与されなかったが，2006 年 10 月 5 日（128 日目）に 10 mg を 1 日 1 回投与された。被験者は A1481131 試験を完了したが，A1481156 試験に移行しなかった。 関連する病歴は，労作性呼吸困難（2000 年から）であった。死亡時に投与されていた併用薬は，ジゴキシンおよびアミロライド＋フロセミドであった。 最終来院日は 2006 年 10 月 3 日であった。2007 年 11 月 15 日（534 日目），被験者は死亡した。死因は不明。
	死因	不明
	因果関係（治験担当医師の見解）	—
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	労作性呼吸困難
	併用薬	digoxin, amiloride+furosemide

被験者番号：10838

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	失神，肺炎，心原性ショック
	投与群	シルデナフィル高用量
女・15 歳 ヒスパニック	経過・処置	メキシコの 15 歳のヒスパニック系女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 11 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 7 月 14 日（1 日目）から 2006 年 11 月 23 日まで計 133 日間，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2006 年 11 月 24 日（134 日目）から 2010 年 12 月 1 日に死亡するまでの計 1602 日間，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。 2010 年 11 月 18 日（1589 日目），被験者は安静時に失神をきたしたため，治験実

		施施設の緊急治療室を受診した。精査のため入院し，発熱（最高 38℃）と咳嗽がみられた。胸部 X 線検査を実施し，肺炎と一致する左下葉の濃い陰影を認めた。血中クレアチニン（0.7 mg/dL）および血液ガスを含めた臨床検査を実施した。血液ガス検査で，酸素飽和度は 78%であり，低酸素血症が認められた。 2010 年 11 月 26 日（1597 日目），肺炎と診断された。レボフロキサシンおよびクラリスロマイシンを投与した。2010 年 11 月 19 日，ボセンタンの投与を開始した。事象を受けて，シルデナフィル投与は変更なく継続された。 2010 年 12 月 1 日（1602 日目），気管内挿管中に心原性ショックが発現したため，蘇生処置を施したが奏効せず，同日に被験者は死亡し，死因は心原性ショックと報告された。剖検を実施した。2010 年 11 月 18 日，被験者は失神からは回復したが，肺炎は消失しなかった。これらの事象を受けて，シルデナフィルの用量変更は行われなかった。 被験者の病歴には斜視（1995 年）であった。失神発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，ジゴキシンおよび酸素であった。 治験責任医師は，全ての事象は治験対象疾患によるものであり，シルデナフィルの投与は関連しないと判断した。
	死因	心原性ショック
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	斜視
	併用薬	digoxin, oxygen, levofloxacin, clarithromycin, bosentan,

被験者番号：10841

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	・胃腸炎 ・肺動脈性肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル中用量
女・18 歳 アジア人	経過・処置	インドの 18 歳のアジア系女性被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 14 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 2 月 5 日（1 日目）から 2007 年 2 月 11 日まで計 7 日間，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2007 年 2 月 12 日から 2007 年 6 月 6 日まで計 122 日間，シルデナフィル 20 mg を投与された。被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2007 年 6 月 7 日から 2009 年 11 月 22 日までシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与され，その後 2009 年 11 月 23 日に 40 mg に増量し，2010 年 9 月 4 日まで計 1308 日間 1 日 3 回投与を受けた。 規定来院時，被験者は過去 2 ヵ月にわたる嘔吐，軟便，発熱，体重減少，腹痛，身体の痛みおよび食欲不振を訴えた。重度の脱力も認められ，2010 年 5 月 18 日，症状の検査のため入院した。血中尿素とクレアチニンの上昇および低カリウム血症が判明。肝機能検査，甲状腺機能検査および血清コルチゾル検査結果は正常であった。HIV 血清検査結果は陰性。腹部超音波検査および X 線検査も正常であった。検便でジアルジア症と判明。 血清カリウム値補正のためエプレレノンと硫酸マグネシウム（$MgSO_4$）を静脈内投与した。オルニダゾール，セフトリアキソン，ノルフロキサシンおよびチニダゾールを投与した。腹痛と軟便は持続していた。診断は依然として不明であった。 2010 年 5 月 25 日，退院した。熱帯性スプルーに対し，ドキシサイクリン，オフロキサシンおよび葉酸による経験的治療が行われていた。小腸または結腸生検を実施するには，被験者の病状は重すぎると判断された。入院中治験薬を継続した。報告時点では，被験者は事象から回復していると判断された。 2010 年 8 月 25 日（1298 日目），失神症状を含めた肺動脈性肺高血圧症の悪化症

		状が発現したと報告された。2010 年 9 月 2 日（1306 日目），肺動脈性肺高血圧症の悪化に対する治療選択肢として，エンドセリン受容体拮抗薬の開始が検討されたが，被験者は追加治療を開始する準備ができていなかった。2010 年 9 月 4 日（1308 日目），被験者は死亡した。当該事象を受けて，治験薬の変更等は行わなかった。剖検は実施しなかった。 病歴は，2009 年 8 月 22 日から継続している肺動脈性肺高血圧症の悪化および右室不全の悪化であった。 肺動脈性肺高血圧症の悪化発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，ジゴキシン，アセノクマロール，スピロノラクトンおよびトラセミドであった。 治験責任医師は，発現した 3 つすべての事象はシルデナフィルの投与に関連はなく，治験対象疾患によるものと判断した。治験依頼者は治験責任医師の評価に合意した。
	死因	肺動脈性肺高血圧症の悪化
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	ジアルジア症，右室不全の悪化
	併用薬	eplerenone, magnesium sulphate, ornidazole, ceftriaxone, norfloxacin, tinidazole, doxycycline, ofloxacin, folic acid, digoxin, acenocoumarol, spironolactone, torasemide

被験者番号：10849

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	心不全
	投与群	シルデナフィル低用量
男・11 歳 アジア人	経過・処置	インドの 11 歳のアジア系男児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 9 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 3 月 15 日（1 日目）から 2007 年 7 月 9 日まで計 117 日間，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 7 月 9 日（117 日目）から 2008 年 11 月 10 日（607 日目）までシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回，2008 年 11 月 11 日から 2008 年 11 月 24 日（621 日目）までシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回，2008 年 11 月 25 日から 2008 年 12 月 24 日（651 日目）までシルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。 2008 年 12 月 21 日，進行性呼吸困難と失神が発現し，被験者は主治医を受診したが，その時の診療記録は提供されなかった。2008 年 12 月 24 日（651 日目）の夕方，被験者は死亡し，死因は心不全の悪化と報告された。剖検が実施されたかどうかは不明。心不全の悪化を受けて，シルデナフィル投与は死亡時まで変更なく継続した。 関連する病歴は報告されなかった。心不全の悪化発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，ジゴキシン（2006 年 8 月 25 日から），フロセミド（2007 年 3 月 5 日から），アセノクマロール（2008 年 8 月 21 日から）およびスピロノラクトン（2008 年 8 月 21 日から）であった。 治験責任医師および治験依頼者は，発現した事象はシルデナフィルの投与に関連はなく，治験対象疾患によるものと判断した。
	死因	心不全の悪化
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし

	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	特になし
	併用薬	digoxin, furosemide, acenocoumarol, spironolactone

被験者番号：10852

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	・心不全 ・肺感染 ・心原性ショック
	投与群	シルデナフィル中用量
男・18 歳 ヒスパニック	経過・処置	コロンビアの 18 歳のヒスパニック系男性被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 15 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 3 月 27 日（1 日目）から 2007 年 7 月 17 日まで計 113 日間，シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 7 月 18 日（114 日目）から 2010 年 12 月 27 日（1372 日目）までシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与され，その後体重増加のため用量を調節し，2010 年 12 月 28 日（1373 日目）から 2011 年 8 月 10 日（1598 日目）までシルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。その後，投与量を減量し，2011 年 8 月 11 日（1599 日目）から 2011 年 9 月 7 日（1626 日目）までシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与された。 2009 年 6 月 18 日，入院期間の延長を要する，発熱および倦怠感を伴う肺感染が発現した。セフェピムとアミカシンを投与した。盲検下の投与に関して変更等は行わなかった。2009 年 6 月 25 日，被験者は回復した。 2010 年 10 月 28 日（1312 日目），心不全が発現したため入院し，治験責任医師により当該事象は軽度から中等度と判定された。身体検査で心拍数の増加と肝肥大が認められた。胸部 X 線検査で心臓サイズの増大が認められた。2010 年 11 月 2 日の心エコー検査で，右胸腔と大静脈の重度拡張を伴う右室機能の著明な変化が認められた。カプトプリル 25 mg 1 日 2 回経口（1346 から 1376 日目），フロセミド 20 mg 1 日 3 回経口，スピロノラクトン 50 mg 1 日 1 回経口，およびジゴキシン 50 mcg/kg/日経口が投与された。シルデナフィルの変更等は行わなかった。2010 年 11 月 16 日（1331 日目），被験者は事象から回復した。 シルデナフィルの最終投与日は，2011 年 9 月 7 日（1626 日目）であった。2011 年 11 月 17 日（1697 日目），呼吸困難，重度の胸痛およびチアノーゼにより緊急治療室に入院し，重度の心原性ショックと診断された。経口気管内挿管，心肺蘇生が必要な状態であった。回復せず，同日に死亡した。死因は疾患進行として報告された。 関連する病歴は，肺高血圧症（2005 年），栄養障害（2009 年），うつ病（2009 年），呼吸障害（2009 年），再発性の気管支閉塞症候群（2006 年 3 月 7 日），嚢胞性線維症，および手の蜂巣炎であった。 肺感染発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，ジゴキシン，カプトプリル，フロセミド，スピロノラクトン，酸素およびアセチルサリチル酸であった。心不全発現前の 2 週間以内に投与された併用薬はなかった。 治験責任医師は，肺感染は治験対象疾患に起因し，治験薬，併用薬および治験手順とは関連しないと判断した。
	死因	疾患進行
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	肺高血圧症，栄養障害，うつ病，呼吸障害，再発性気管支閉塞症候群，嚢胞性線維症，手の蜂巣炎

	併用薬	cefepime, amikacin, captopril, furosemide, spironolactone, digoxin, oxygen, acetylsalicylic acid

被験者番号：10856

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	呼吸停止
	投与群	シルデナフィル高用量
女・12 歳 混血	経過・処置	コロンビアの 12 歳の混血女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 9 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 5 月 23 日（1 日目）にプラセボを 1 日 1 回投与され，その後 1 日 3 回に増量し，2007 年 5 月 24 日（2 日目）から 2007 年 9 月 11 日（112 日目）までプラセボを投与された。2007 年 9 月 12 日（113 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，シルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回投与された。投与量を増量し，2007 年 9 月 13 日（114 日目）から 2007 年 9 月 18 日（119 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2007 年 9 月 19 日（120 日目）に 40 mg へ増量後，2009 年 8 月 14 日（815 日目）まで，1 日 1 回，1 日 2 回および 1 日 3 回をほぼ交互に投与された。 2009 年 8 月 14 日（815 日目），ベンジルペニシリンベンザチン注射後に重度の呼吸停止を発現した。当該事象は，重篤な有害事象（死亡に至るもの）として判定された。被験者の両親は，死因を解明するための剖検の実施を認めなかった。死亡診断書は提供されなかった。 関連する病歴は，リウマチ熱（2006 年 6 月 20 日～）であった。 呼吸停止時に使用していた併用薬は，リウマチ熱に対するベンジルペニシリンベンザチンであった。 治験責任医師は，呼吸停止はベンジルペニシリンベンザチンに対するアレルギー反応の疑いであり，シルデナフィル投与とは関連しないと判断した。治験依頼者は，死亡の事象は治験薬と関連しないと結論付けた。
	死因	呼吸停止
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	リウマチ熱
	併用薬	benzathine benzylpenicillin

被験者番号：10867

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	右室不全
	投与群	シルデナフィル高用量
女・16 歳 混血	経過・処置	コロンビアの 16 歳の混血女性被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 9 月 12 日（1 日目）から 2007 年 9 月 18 日（7 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与され，2007 年 9 月 19 日（8 日目）から 2007 年 12 月 28 日（108 日目）まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。被験者は継続して A1481156 に組み入れられ，盲検期においては 2007 年 12 月 29 日（109 日目）から 2008 年 9 月 9 日（364 日目）まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与され，非盲検期においては 2010 年 2 月 2 日（875 日目）から 2010 年 6 月 1 日（994 日目）まで投与された。

		被験者は 2010 年 6 月 2 日（995 日目）に右室不全により死亡した。本事象を受けて治験薬の変更等は行わなかった。これ以上の情報は報告されなかった。 関連する病歴は，動脈管開存症（時期不明）であった。 死亡した時点および急性心不全発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，スピロノラクトンであった。 治験責任医師は，右室不全は治験薬とは関連しないと判断した。治験依頼者は治験責任医師の判断に合意し，右室不全は被験者の基礎疾患の進行および動脈管開存症に関連すると結論付けられた。
	死因	右室不全
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	動脈管開存症
	併用薬	spironolactone

被験者番号：11212

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル高用量
女・11 歳 白人	経過・処置	ロシアの 11 歳の白人女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 5 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 11 月 26 日（1 日目）から 2004 年 12 月 2 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2004 年 12 月 3 日（8 日目），投与量を増量し，2005 年 3 月 21 日までシルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。この時点で被験者は継続試験である A1481156 試験に組み入れられ，2005 年 3 月 22 日（117 日目）から 2010 年 3 月 30 日まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。2008 年 11 月 1 日（1437 日目）から 2008 年 11 月 5 日および 2009 年 8 月 2 日（1711 日目）から 2009 年 8 月 6 日までは，シルデナフィルを投与されなかった。用量を増量し， 2010 年 3 月 31 日（1952 日目）から 2011 年 5 月 4 日まで，シルデナフィル 80 mg を 1 日 3 回投与された，計 2351 日間投与された。 2205 日目，重篤な有害事象である肺動脈性肺高血圧症を発現し，他の対象疾患治療製品（hypoxen），フロセミドおよびスピロノラクトンを投与した。2011 年 3 月 3 日（2289 日目）の規定来院時，被験者は脱力と息切れを訴えた。肺動脈性肺高血圧症の悪化（WHO 機能分類 III 度）と判定された。 2011 年 4 月 25 日（2342 日目），脱力の悪化，息切れ，および末梢性浮腫により入院した。肺高血圧症の悪化（WHO 機能分類 IV 度）である重篤な有害事象と判定された。入院中の治療は，ボセンタンおよび dyazide を投与した。重篤な有害事象発現時におけるシルデナフィルの投与量は，80 mg が 1 日 3 回投与されていた。事象を受けて，シルデナフィルの用量変更は行わなかった。2011 年 5 月 4 日 18:00 に，心電図（ECG）上で心静止が確認された。蘇生処置を実施したが被験者は同日死亡した。治験責任医師は，病原性的に関連があり，肺高血圧症の悪化に帰結することから，心静止を別個の有害事象として判定しなかった。治験責任医師は，死亡の時点で肺高血圧症の悪化から回復していなかったと報告した。剖検は実施されなかった。 被験者に発現した他の関連する有害事象は，中等度の気管支炎（2106～2113 日目），軽度の失神（2031 日目）であった。失神の治療は必要なかったが，気管支炎に対し，アセチルシステイン，clavulin およびパラセタモールが投与された。 病歴は，失神（2003 年 5 月，6 月および 8 月，2004 年 5 月および 6 月）および薬物相互作用（2003 年 10 月から）であった。重篤な有害事象である肺高血圧症

		の悪化発現時に使用していた併用薬は，アムロジピン，ペリンドプリルおよびヨウ化カリウムであった。 治験責任医師および治験依頼者は，重篤な有害事象である肺高血圧症の悪化はシルデナフィルの投与に関連しない，と判定した。治験責任医師は，当該事象は治験対象疾患に起因するものであり，心静止が直接の死因であると評価した。
	死因	心静止
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	失神，薬物相互作用
	併用薬	furosemide, spironolactone, bosentan, dyazide, acetylcysteine, clavulin, paracetamol, amlodipine, perindopril, potassium iodide

被験者番号：11214

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	心室細動
	投与群	シルデナフィル高用量
男・14 歳 白人	経過・処置	ロシアの 14 歳の白人男児被験者は，原発性肺高血圧症治療のためプラセボが投与され，その後シルデナフィルが投与された。被験者（当時 9 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 12 月 23 日（1 日目）から 2005 年 4 月 11 日まで，プラセボを 1 日 3 回投与された（2004 年 12 月 31 日から 2005 年 1 月 3 日までは，治験薬は投与されなかった）。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2005 年 4 月 12 日（111 日目）から 2005 年 4 月 18 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。投与量を増量し，2005 年 4 月 19 日（118 日目）から 2009 年 6 月 3 日まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された（2008 年 6 月 27 日から 7 月 3 日までは，治験薬は投与されなかった）。その後 2009 年 6 月 4 日（1625 日目）に体重増加のため 80 mg へ増量して，最終投与日の 2010 年 2 月 8 日（1874 日目）まで 1 日 3 回投与された。 2010 年 2 月 8 日（1874 日目），学校で授業中に息切れと意識消失をきたし，重度で死亡に至る重篤な有害事象である，心室細動が発現した。治験責任医師は以下のように説明した：学校看護師によると，意識の消失，120 拍／分の頻脈，チアノーゼが認められ，脈拍が弱くなった。痙攣は認められなかった。学校看護師は蘇生を試みたが奏効せず，医師が呼ばれる前に被験者は死亡した。被験者の母親は，2010 年 2 月 8 日の被験者の死亡を治験責任医師に連絡した。被験者は WHO 機能分類 II 度の肺動脈性肺高血圧症であり，死亡前の数日間で状態の悪化は認められなかった。死亡した時点では，シルデナフィル 80 mg を 1 日 3 回投与されており，当該事象を受けて，治験薬の変更等は行わなかった。治験責任医師は，死因は（ECG で確認していないが）心室細動と判断した。剖検は実施しなかった。 病歴は，労作性呼吸困難，運動耐性低下（2002 年から発現），および生後からの尿道下裂であった。 心室細動の発現時使用されていた併用薬は，アセチルサリチル酸およびニセルゴリンであった。 治験責任医師および治験依頼者は，心室細動は治験薬および治験手順とは関連しないと判断した。治験責任医師は，致命的事象は治験対象疾患に起因すると評価した。
	死因	心室細動

	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	労作性呼吸困難，運動耐性低下，尿道下裂
	併用薬	acetylsalicylic acid, nicergoline.

被験者番号：11217

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	・肺高血圧症 ・肺炎
	投与群	シルデナフィル高用量
男・11 歳 白人	経過・処置	ハンガリーの 11 歳の白人男児被験者は，原発性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。被験者（当時 5 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 1 月 11 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg の単回投与が行われ，2005 年 1 月 12 日（2 日目）から 2005 年 1 月 17 日まで，1 日 3 回投与された。シルデナフィル 40 mg へ増量し，2005 年 1 月 18 日（8 日目）から 2005 年 5 月 4 日まで 1 日 2 回または 1 日 3 回投与され，2005 年 5 月 4 日の時点で被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられた。2005 年 5 月 5 日（115 日目）から 2008 年 10 月 14 日まで, シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与され, 2008 年 10 月 15 日（1374 日目）から 2010 年 11 月 10 日まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 1～3 回投与された。その後シルデナフィル 80 mg に増量し（23.5 から 45.1 kg へ体重が増加したため），2010 年 11 月 11 日（2131 日目）から 2010 年 12 月 27 日まで，1 日 3 回投与された。最終投与日は 2010 年 12 月 28 日（2178 日目）であり，その時点でシルデナフィル 80 mg は 1 回投与された。 2010 年 11 月 8 日（2128 日目），重篤な有害事象であり，重度の肺高血圧症を発現した。同日，疲労と肺動脈性肺高血圧症の悪化のため入院した。2010 年 11 月 23 日（2143 日目），ボセンタン投与を開始した。重篤な有害事象である肺高血圧症発現時のシルデナフィルの投与量は，40 mg 1 日 3 回であり，事象を受けて，80 mg 1 日 3 回へ増量した。2010 年 11 月 29 日，退院した。 2010 年 12 月 26 日（2176 日目），重度の重篤な有害事象である肺炎が発現したため入院した。臨床検査と胸部 X 線を含めた検査を実施し，肺炎と診断された。重篤な有害事象である肺炎発現時のシルデナフィルの投与量は，80 mg 1 日 3 回であり，事象を受けて，シルデナフィルの投与量の変更はされなかった。被験者は治験を中止する予定であったが, 中止後にシルデナフィルの投与継続の許可が下りた。ボセンタンの投与を継続していたが，被験者は回復せず（肺高血圧症と肺炎の発現は継続），2010 年 12 月 28 日（2178 日目），肺炎のため被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。 病歴は，包茎（2005 年 2 月 3 日時点）および網膜血管障害であった。肺高血圧症および肺炎の発現時に使用されていた併用薬は，カプトプリルのみであった。治験責任医師および治験依頼者は, 重篤な有害事象である肺高血圧症および肺炎は，治験薬とは関連しないと判断した。治験責任医師は，2 つの重篤な有害事象は治験対象疾患に起因し，死因は肺炎であると判断した。
	死因	肺炎
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	包茎，網膜血管障害
	併用薬	bosentan, captopril

被験者番号：11232

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	・右室不全 ・肺動脈性肺高血圧症 ・肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル高用量
女・9 歳	経過・処置	メキシコの 9 歳のヒスパニック系女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，

ヒスパニック		シルデナフィルが投与された。被験者（当時 7 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 4 月 24 日（1 日目）から 2006 年 4 月 30 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与された。シルデナフィル 40 mg へ増量し，2006 年 5 月 1 日（8 日目）から 2006 年 8 月 15 日まで，1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与された。2006 年 8 月 15 日（114 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2006 年 8 月 16 日（115 日目）にシルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回投与された。2006 年 8 月 17 日（116 日目）から 2008 年 6 月 24 日までシルデナフィル 40 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与（2006 年 10 月 30 日および 2006 年 11 月 16 日は 40 mg を 1 日 1 回投与，2006 年 11 月 9 日は投与されなかった），2008 年 6 月 25 日に 40 mg を 1 日 1 回投与され，計 794 日間投与が行われた。 2007 年 3 月 9 日，呼吸困難および末梢部位のチアノーゼが発現し，酸素吸入により改善した。2007 年 3 月 15 日，突然の胸痛，頻呼吸および発汗が発現した。バイタルサインは，血圧は 104/78 mmHg，心拍数は 123 拍／分，呼吸数は 44 回／分，および酸素補充療法なしの酸素飽和度は 82%であった。心エコー検査から，心房間の肺動脈塞栓が確認された。心電図に異常はなかった。被験者は入院し，皮下注射によるヘパリン 5000 単位および酸素吸入による治療を受け，2007 年 3 月 16 日（327 日目）に，重度の重症右室不全と診断された。シルデナフィルの投与は変更せずに継続した。2007 年 3 月 26 日，再度心エコー検査およびコンピュータ断層撮影では，肺動脈の塞栓の兆候はなく，事象は消失したと判断された。被験者は 2007 年 3 月 27 日に抗凝固剤による治療を受け，退院した。 2008 年 2 月 13 日（661 日目），重度であり，重篤な肺動脈性肺高血圧症，WHO 機能分類 III 度，安静時呼吸困難，および入院前 1 週間の酸素補充で改善が得られなかったため入院した。カリウムが投与され，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。2008 年 2 月 26 日（674 日目），被験者は回復したと判断され，退院した。 2008 年 4 月 20 日（728 日目）の午後，呼吸困難，胸郭痛，発汗，頻呼吸，浮動性めまいおよび頬周囲部と下肢のチアノーゼのため入院した。検査の結果，頚静脈怒張 II～III/IV，三尖弁／僧帽弁不全の雑音 II/IV，および肺動脈弁の構成要素の強調が指摘された。重度であり，重篤な肺動脈性肺高血圧症として報告された。血圧は 89/56 mmHg，呼吸数は 34 回／分，心拍数は 109 拍／分，および酸素飽和度は 76%であった。アセノクマロール，グルコン酸カルシウム，フロセミド（静注），ハロペリドール，硫酸マグネシウム，メトクロプラミド，塩化カリウム，ラニチジンおよび重炭酸ナトリウムが投与された。シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。2008 年 4 月 27 日（735 日目），事象は消失したと判断された。 肺動脈性肺高血圧症の疾患進行により治験薬の投与を中止し，最終投与日は 2008 年 6 月 25 日（794 日目）であった。2008 年 11 月 19 日，肺動脈性肺高血圧の疾患進行により死亡した。 関連する病歴は，ポーランド症候群であった。死亡の時点で使用されていた併用薬は，ボセンタン，鉄／葉酸，ラニチジンおよびムピロシンであった。 治験責任医師は，3 つすべての事象は治験対象疾患によるものであり，治験薬投与と関連していないと判断した。
	死因	疾患進行
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	ポーランド症候群
	併用薬	oxygen, heparin, furosemide, potassium, acenocoumarol, calcium gluconate, haloperidol, magnesium sulphate, metoclopramide, potassium chloride, ranitidine, sodium bicarbonate, bosentan, ferrum fol, mupirocin

被験者番号：11234

<table>
<tr><td rowspan="2">性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象
基本語：</td><td>・肺高血圧症
・肺塞栓症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>シルデナフィル高用量</td></tr>
<tr><td>女・13 歳
白人</td><td>経過・処置</td><td>ハンガリーの 13 歳の白人女児被験者は，肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。被験者（当時 12 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 7 月 5 日（1 日目）から 2006 年 10 月 25 日まで計 113 日間，盲検下でシルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2006 年 10 月 26 日，被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2010 年 7 月 12 日（1469 日目）まで，シルデナフィル 80 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。
2007 年 10 月 12 日（465 日目）の規定外来院時に，疲労感および呼吸困難を訴えた。安静時にチアノーゼが認められ，運動時に増加した。肺高血圧症の悪化と診断され，重度の事象と判定された。2007 年 11 月 28 日（512 日目），疲労感および呼吸困難により入院した。検査により，続発性赤血球増加症が認められた。これにより，潜在的な血栓イベントの危険性があるため，部分的な瀉血療法が行われた。
コロイド輸液（Voluven®）での置換後，血液希釈のために非経口輸液が行われた。2007 年 11 月 30 日（514 日目），状態が改善しているとされたため退院した。肺高血圧症の悪化を受けて，シルデナフィルの投与は変更されることなく継続された。事象の発現期間に以下の臨床検査が行われた。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査名</th><th>検査結果</th><th>正常範囲</th></tr>
<tr><td>2007 年 10 月 12 日</td><td>酸素飽和度</td><td>78%</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2007 年 10 月 12 日</td><td>心エコー検査</td><td>右－左短絡，僧帽弁と三尖弁の逆流の悪化</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2007 年 11 月 28 日</td><td>赤血球数</td><td>6.4</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2007 年 11 月 28 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>209 g/L</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2007 年 11 月 28 日</td><td>ヘマトクリット</td><td>0.6</td><td>-</td></tr>
</table>
被験者の両親は，2010 年 7 月 13 日（1470 日目）に被験者が自宅で死亡したことを，治験責任医師に電話で連絡した。病理科からの事前報告（電話）により，死因は肺塞栓症であった。最終剖検報告書は入手できなかった。
肺高血圧症発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，21 トリソミー（ダウン症候群），房室不全，房室中隔欠損であった（すべて出生時から）。肺高血圧症の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸，アスパラギン酸カリウム，カプトプリルおよびセフプロジルであった。
治験責任医師は，肺高血圧症の悪化は治験対象疾患に起因し，治験薬とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，肺高血圧症の悪化は治験対象疾患である肺高血圧症の疾患進行である可能性が最も高く，シルデナフィルの投与とは関連しないと結論付けられた。
治験責任医師および治験依頼者は，肺塞栓症および死亡の事象は治験対象疾患に起因し，治験薬および治験手順に関連しないと評価した。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>肺塞栓症</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>治験薬と関連なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>治験薬と関連なし</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>房室中隔欠損，21 トリソミー</td></tr>
<tr><td></td><td>併用薬</td><td>acetylsalicylic acid, aspartate potassium, captopril, cefprozil</td></tr>
</table>

被験者番号：11237

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	心不全
	投与群	シルデナフィル高用量
男・14 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 14 歳の白人男児被験者は，肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 12 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 3 月 15 日（1 日目）から 2007 年 7 月 2 日まで計 110 日間，盲検下でシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与された。2007 年 7 月 3 日（111 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2008 年 6 月 23 日（467 日目）まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。 2008 年 6 月 23 日（467 日目），気管支炎の発現後，呼吸困難と明らかな衰弱のため入院した。入院時の被験者の全身状態は，重大な呼吸困難とチアノーゼを伴い，不良であった。酸素飽和度は 72%，心拍数は 120 拍／分，奔馬調律，血圧は 80/60 mmHg であった。胸部 X 線検査では心臓の輪郭が肥大しており，心エコー検査では心膜嚢に大量の液体貯留が認められた。被験者を心臓外科病棟に移し，心膜嚢から 250 mL の漿液血液状の内容物を排液した。この処置は全身麻酔下で実施した。抜管の 1 時間後，心停止が発現した。蘇生後，心機能が回復した。再度挿管したところ，痙攣が数回発現した。アモキシシリン／クラブラン酸，アトロピン，リン酸デキサメタゾン，エピネフリン，フェンタニル，イソプレナリン，ケタミン，ミダゾラム，ミルニノン，硫酸ネチルマイシンおよび臭化ロクロニウムを投与した。2 日後に抜管したところ，呼吸は正常となったが，意識不明であった。治験薬の投与は一時中止した。酸素療法は奏効せず，酸素飽和度は 60%であった。被験者を心臓科病棟に移した。心拍数は 120 拍／分，血圧は 80/60 mmHg。神経科と眼科を受診。2008 年 6 月 25 日（469 日目），心拍数は 70～60 拍／分に低下し，酸素飽和度は 50%に低下した。同日，被験者は死亡し，死因は心不全と報告された。両親の要望により，剖検は実施しなかった。 心不全の発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，21 トリソミー（出生時から），白内障，難聴，齲歯および房室中隔欠損（出生時から）であった。 心不全発現前 2 週間以内に投与された併用薬はアセチルサリチル酸およびセフロキシム・アキセチルであった。 治験責任医師は，心不全は気管支炎に起因するものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，心不全はシルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	心不全
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	21 トリソミー，白内障，難聴，齲歯，房室中隔欠損
	併用薬	amoxicillin/clavulanic acid, atropine, dexamethasone phosphate, epinephrine, fentanyl, isoprenaline, ketamine, midazolam, milrinone, netilmicin sulfate, rocuronium bromide acetylsalicylic acid, cefuroxime axetil

被験者番号：11243

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	疾患進行
	投与群	シルデナフィル中用量

女・12 歳 ヒスパニック	経過・処置	グアテマラの 12 歳のヒスパニック系女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のためシルデナフィルが投与された。被験者は 7 歳で当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 8 月 16 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回投与され，2007 年 8 月 17 日から 2007 年 8 月 22 日（7 日目）まで 10 mg を 1 日 3 回投与され，2007 年 8 月 23 日から 2007 年 12 月 10 日（117 日目）まで 20 mg の 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与を交互に行った。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 12 月 11 日（118 日目）から 2010 年 9 月 16 日（1128 日目）までシルデナフィル 20 mg の 1 日 1 回, 2 回または 3 回投与を交互に行った。2009 年 12 月 25 日，2010 年 4 月 18 日および 2010 年 4 月 19 日は投与されなかった。2010 年 9 月 17 日（1129 日目）に 40 mg に増量して 2011 年 8 月 16 日（1462 日目）まで 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与を交互に行った。2011 年 3 月 22 日から 2011 年 3 月 24 日まで，および 2011 年 5 月 1 日から 2011 年 5 月 2 日までは投与されなかった。2011 年 5 月 3 日に 40 mg を 1 日 1 回投与された。2011 年 8 月 17 日（1463 日目）に 20 mg の 1 日 3 回投与に減量して 2011 年 10 月 13 日まで投与された。シルデナフィルの最終投与は，2011 年 10 月 14 日（1521 日目）の 20 mg を 1 日 1 回投与であった。 2011 年 10 月 14 日，被験者は突然死亡し，死因は治験対象疾患であると報告された。シルデナフィルへの措置は取られなかった。剖検は実施されなかった。 病歴は，上腹部痛（2007 年 8 月 16 日から 2007 年 8 月 20 日まで），頭痛，斑状皮疹（2007 年 9 月 8 日から 2007 年 9 月 10 日まで），尿失禁（2007 年 8 月 18 日から 2007 年 9 月 4 日まで），拡張期血圧低下および疲労による痙攣（進行中）であった。死亡時に投与されていた併用薬は，oxcarbazepine，スピロノラクトン，ジゴキシンおよびフロセミドであった。 治験責任医師は，本事象は治験薬，併用薬または治験手順とは関連しないと判断した。
	死因	肺高血圧症
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	上腹部痛，頭痛，斑状皮疹，尿失禁，拡張期血圧低下，疲労による痙攣
	併用薬	oxcarbazepine, spironolactone, digoxin, furosemide

被験者番号：11248

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	・右室不全 ・右室不全
	投与群	シルデナフィル中用量
男・15 歳 混血	経過・処置	ブラジルの 15 歳の混血男児被験者は，肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療のためシルデナフィルが投与された。被験者（当時 13 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 9 月 26 日（1 日目）から 2008 年 2 月 11 日まで計 139 日間，盲検下でシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回経口投与された。2008 年 2 月 12 日（140 日目），被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2008 年 12 月 30 日（462 日目）まで，シルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。 2008 年 3 月 4 日（161 日目），呼吸困難の悪化と両下肢および腹部の浮腫が発現した。2008 年 3 月 6 日，身体検査で浮腫と息切れが判明，身体活動が認められず，中等度の右室不全のため同日入院した。入院中，心電図で PAH と一致する異常所見が認められた。フロセミド 60 mg/日，ヒドロクロロチアジドおよびメタミゾールナトリウムの静脈内投与を行い，ワルファリンやジゴキシンなどの併用薬の投与も継続した。右室不全を受けて，シルデナフィル投与は変更なく継続し

<table>
<tr><td></td><td></td><td>た。2008 年 3 月 10 日（28 日目），右室不全は回復したと判断され，被験者は退院した。2008 年 3 月 6 日（167 日目），被験者は以下の臨床検査を受けた。
<table>
<tr><th>検査名</th><th>検査結果</th><th>正常範囲</th></tr>
<tr><td>グルコース</td><td>81 mg/dL</td><td>70-110</td></tr>
<tr><td>血中尿素</td><td>24 mg/dL</td><td>15-38</td></tr>
<tr><td>クレアチニン</td><td>0.7 mg/dL</td><td>0.6-1.3</td></tr>
<tr><td>ナトリウム</td><td>135 mEq/L</td><td>136-145</td></tr>
<tr><td>カリウム</td><td>3.4 mEq/L</td><td>3.5-5.1</td></tr>
<tr><td>アルブミン</td><td>3.8 g/dL</td><td>3.4-5.0</td></tr>
<tr><td>総蛋白</td><td>6.4 g/dL</td><td>6.4-8.2</td></tr>
<tr><td>APTT</td><td>52.5</td><td><1.20</td></tr>
<tr><td>INR</td><td>3.99</td><td>1-1.2</td></tr>
<tr><td>フィブリノゲン</td><td>185 mg/dL</td><td>150-400</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン</td><td>13.3 g/dL</td><td>14-18</td></tr>
<tr><td>白血球数</td><td>7100 /mm^3</td><td>4000-10000</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>175000 /mm^3</td><td>150000-400000</td></tr>
</table>
2008 年 12 月 19 日（451 日目），身体活動を伴わない呼吸困難，両下肢，足および腹部の浮腫が発現した。2008 年 12 月 21 日，被験者は外来施設を受診し，翌日重度の右室不全のため入院した。ジゴキシン，ワルファリンおよびヒドロクロロチアジドの投与を中止した。入院中，フロセミド，ヒドロクロロチアジド，ドブタミンおよびラニチジンを投与した。
2008 年 12 月 29 日，心エコー検査で右室圧 95 mmHg，右室収縮力の低下が認められた。同日から 2009 年 1 月 6 日までスピロノラクトンを投与した。2008 年 12 月 30 日（462 日目），被験者の状態が悪化したため，集中治療室（ICU）に収容された。同日，治験責任医師は被験者への治験薬投与を完全に中止することを決定し，2008 年 12 月 30 日の朝にシルデナフィルを最終投与した。一方で，投与中止後，シルデナフィルを 80 mg に増量して 1 日 3 回投与し，2008 年 12 月 30 日の午後にボセンタンを投与した。2008 年 12 月 30 日から 2009 年 1 月 3 日までドーパミンを投与した。2009 年 1 月 4 日，動脈圧が低下したため，2009 年 1 月 6 日までノルエピネフリンを投与した。2009 年 1 月 6 日，ドブタミンを中止してドーパミンを再開。2009 年 1 月 8 日（471 日目），機械的換気を実施したが，被験者は死亡し，死因は右室不全と報告された。剖検が実施されたかどうかは不明。右室不全発現時に認められた疾患は，呼吸器感染（2007 年）であった。
1 回目の右室不全発現前 2 週間以内に投与された併用薬はクマリン，ジゴキシン，フロセミド，スピロノラクトンおよびワルファリンであった。
2 回目の右室不全発現前 2 週間以内に投与された併用薬はクマリン，ジゴキシン，フロセミド，ヒドロクロロチアジドおよびワルファリンであった。
治験責任医師は，右室不全はいずれも治験対象疾患に起因するものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，右室不全はいずれも治験対象疾患に起因するものであり，シルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>右室不全</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>治験薬と関連なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>治験薬と関連なし</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>呼吸器感染</td></tr>
</table>

	併用薬	furosemide, hydrochlorothiazide, metamizole sodium, warfarin, digoxin, dobutamine, ranitidine, spironolactone, bosentan, dopamine, norepinephrine, coumarin

被験者番号：11604

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	・チアノーゼ，呼吸困難，血便排泄，失神 ・チアノーゼ，浮動性めまい，呼吸困難，歩行障害，霧視 ・チアノーゼ ・失神 ・神経性無食欲症 ・肺炎 ・呼吸困難 ・咽頭炎 ・心不全 ・右室不全 ・心不全，歯肉炎，肺出血
	投与群	シルデナフィル低用量
女・12 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 12 歳の白人女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 4 月 15 日（1 日目）から 2004 年 8 月 6 日（114 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与された。2004 年 8 月 6 日，被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2008 年 4 月 4 日（1451 日目）までシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与された。2008 年 4 月 4 日，シルデナフィル 40 mg を 1 日 2 回と 1 日 3 回で交互に投与に増量した。嘔吐，頭痛および失神の有害事象（非重篤）により，シルデナフィルの投与は一時的に 12 日間（連続しない）中止した。2009 年 9 月 11 日（1976 日目）までシルデナフィルを投与された。 2004 年 5 月 8 日（24 日目）および 2004 年 5 月 15 日（31 日目），重篤な有害事象であるチアノーゼ，呼吸困難，血便排泄および失神を発現した。治験薬の投与に変更はなかった。重篤な有害事象から回復し，治験責任医師によりそれらの事象は治験薬に関連していないと判断された。 2004 年 8 月 7 日（115 日目）の心臓カテーテル検査を受けて退院後，重篤な有害事象であるチアノーゼ，浮動性めまい，呼吸困難，歩行障害および霧視を発現した。これらの症状は 30 分後に消失し，受診のため病院へ再入院した。これらの重篤な有害事象は回復し，2004 年 8 月 11 日に被験者は退院した。シルデナフィル投与は変更なく継続された。治験責任医師によりそれらの重篤な有害事象は，直近で被験者に投与された抗てんかん薬に関連していると判断された。 2005 年 1 月 14 日（275 日目），被験者は継続的な酸素療法を要する重度のチアノーゼが発現したため入院した。2005 年 1 月 15 日，被験者は回復し，2015 年 1 月 10 日に診断された咽頭炎の治療としてセフロキシム，アンブロキソール，cerutin を投与され，退院した。 2005 年 6 月 16 日（428 日目），失神が発現したため入院し，酸素療法により回復した。治験薬投与に対する処置はなく，重篤な油外事象は治験対象疾患によると考えられた。 2005 年 10 月 3 日，原因不明の体重減少により入院し，2005 年 10 月 25 日に神経性無食欲症と診断され，退院した。神経性無食欲症の発現は 2005 年 10 月 25 日とされ，二回目の神経性無食欲症により，2006 年 4 月 6 日から 2006 年 4 月 8 日まで入院した。治験責任医師により，骨粗鬆症，心不全の悪化および下肢の末梢性チアノーゼが確認された。重篤な有害事象は 2006 年 4 月 6 日に報告され，回復しなかった。治験責任医師は，それらの事象をシルデナフィルに関連しない重篤な有害事象と判断し，シルデナフィルの投与の変更は行われなかった。 2006 年 1 月 4 日（630 日目），肺炎が発現したため入院した。この事象はシルデナフィルと関連せず，回復したとして 2006 年 1 月 20 日に退院した。治験薬投与量は変更されなかった。

		2006 年 9 月 12 日（881 日目），心不全が発現したため入院した。詳細な情報は報告されなかった。2006 年 9 月 18 日に退院し，治験薬投与は変更されなかった。 2006 年 11 月 2 日（932 日目），細菌感染による可能性がある息切れが発現したため入院した。2006 年 11 月 10 日に退院し，重篤な有害事象は消失し，シルデナフィルと関連しないと判断された。シルデナフィル投与は変更されなかった。 2006 年 12 月 21 日（981 日目），心不全の重篤な有害事象により入院した。2007 年 1 月 3 日に退院。治験責任医師はこの事象は治験対象疾患によるものと判断した。詳細な情報は報告されなかった。 2007 年 2 月 11 日（1033 日目），高熱により入院していた被験者は回復し，咽頭炎の診断後に退院した。重篤な有害事象は消失し，シルデナフィルと関連しないと判断された。シルデナフィル投与は変更されなかった。 2007 年 3 月 28 日（1078 日目），心不全により入院し，2007 年 4 月 5 日に退院した。詳細な情報は報告されなかった。 2007 年 4 月 14 日（1095 日目），心不全により入院し，2007 年 4 月 17 日に退院した。シルデナフィル投与は変更されなかった。治験責任医師は，この事象は治験対象疾患によるものと判断した。 2007 年 10 月 26 日（1290 日目），上気道感染と併発した心不全の悪化により入院した。入院時に，乾性咳嗽，全身性浮腫，体腔の滲出液，チアノーゼおよび雑音を伴う呼吸困難が認められた。利尿治療後，全身状態は改善した。被験者は安定した容態で退院し，外来治療施設で治療を継続した。シルデナフィルの投与に変更はなく，治験責任医師は，心不全の悪化は治験対象疾患によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。 2007 年 12 月 9 日（1334 日目），両下肢の浮腫を伴う心不全の悪化により入院した。抗生物質セフロキシムを静脈内投与した。2007 年 12 月 16 日，被験者の全身状態は改善し，退院した。追加情報は入手できなかった。 2008 年 1 月 7 日（1363 日目），心不全の悪化により入院した。シルデナフィル投与は変更されなかった。治験責任医師は，この事象は治験対象疾患の進行によるものと判断した。2008 年 1 月 13 日，被験者の臨床症状は改善し，退院した。 2008 年 2 月 12 日（1399 日目），右室不全により被験者は総合病院に入院した。利尿剤投与後，浮腫は改善し，被験者の体重は 55 kg から 49 kg に減少した。右室不全を受けて，シルデナフィル投与は変更なく継続された。2008 年 2 月 21 日（1408 日目），右室不全は回復したと判断され，被験者の全身状態は改善し，退院した。 2008 年 3 月 13 日（1429 日目），呼吸困難および両下肢の浮腫を伴う心不全により入院した。腹部超音波検査で，腹水と肝静脈拡張が認められた。入院中，利尿剤の用量を変更し，酸素療法を行った。2008 年 3 月 20 日，被験者の全身状態は改善し，退院した。心不全の悪化を受けて，シルデナフィル投与は変更なく継続された。2008 年 3 月 20 日にこの事象から回復し，治験責任医師は，治験対象疾患に関連する重篤な有害事象と判断した。 2008 年 3 月 31 日（1447 日目），心不全の悪化により入院し，追加の臨床検査を実施した。入院中，プロスタサイクリン誘導体である，トレプロスチニル投与を検討した。治験実施計画書でプロスタサイクリンの投与が禁止されていることから，トレプロスチニルを投与せずにシルデナフィルの用量を漸増した。2008 年 4 月 5 日，被験者は心臓科病棟から退院した。 2008 年 5 月 12 日（1489 日目），呼吸困難，中心性チアノーゼ，両下肢の浮腫，および腹腔内液体貯留を伴う 9 回目の心不全の悪化により，心臓科病棟に入院した。被験者の酸素飽和度は 87%，血圧は 75/50 mmHg であった。2008 年 5 月 15 日，持続皮下投与時の血漿中濃度 1.25 ng/mL でトレプロスチニル（Remodulin®）の皮下投与を開始した。入院中，酸素飽和度は 96%に上昇し，心拍数は 115-97 拍／分に減少し，浮腫は軽減し，体重は 48.8 kg に減少した。2008 年 5 月 22 日（1499 日目），心不全の悪化は回復したと判断され，被験者の全身状態は改善し，退院した。2008 年 7 月 12 日，忍容性が不良であったため，トレプロスチニル投与を中止し，被験者の試験継続が認められた。心不全の悪化を受けて，シルデナ

		フィル投与は変更なく継続された。 2008 年 10 月 4 日（1934 日目），発作性頻脈を伴う心不全の悪化により入院した。2008 年 10 月 9 日，症状は改善し，被験者は退院した。自宅にて，症状が悪化し，同一の有害事象のため 2008 年 11 月 13 日から 2008 年 11 月 29 日まで入院した。治験責任医師は，心不全悪化の事象はシルデナフィルとの関連はなく，治験対象疾患に起因するものと判断した。 2009 年 9 月 3 日，息切れ，チアノーゼおよび両下肢の浮腫を伴う心不全の悪化により救急科に入院した。入院後，齲歯のため歯科治療が必要となり，翌日他院に転院した。歯科治療を実施した後，被験者は治験責任医師の施設に再入院した。被験者の状態が重篤であったため，2009 年 9 月 5 日，イロプロストの投与を開始した。2009 年 9 月 6 日，歯肉炎に起因する出血過多のため，イロプロストの投与を中止した。歯肉炎が軽減した 2009 年 9 月 9 日，イロプロストの投与を再開した。入院中，被験者は 2009 年 9 月 4 日から 2009 年 9 月 11 日まで歯肉炎に対してアモキシシリン／クラブラン酸，2009 年 9 月 7 日にケトプロフェン，2009 年 9 月 3 日からエタンシラートを投与され，エタンシラートは投与中であった。2009 年 9 月 11 日（1968 日目），シルデナフィルの最終投与後，シルデナフィルの投与を完全に中止し，同日に退院した。肺移植は検討中であった。治験責任医師は，これらの事象はシルデナフィルの投与に関連しないと判断した。治験対象疾患が心不全悪化の最も可能性が高い原因であり，齲歯が歯肉炎の最も可能性が高い原因であった。 2009 年 10 月 9 日，被験者は肺出血のため死亡した。詳細な情報はこの時点で入手できなかった。肺移植は実施されず，フランスのパリにある医療機関で死亡した。治験責任医師は，肺出血はシルデナフィルとの関連はなく，事象の原因は不明と判断した。 関連する病歴は，てんかん，両下肢の末梢性チアノーゼ，心不全，全身健康状態低下の悪化および左眼の先天性白内障であった。 死亡時に使用されていた併用薬は，アセノクマロール，バルプロ酸ナトリウム，カルバマゼピン，フロセミド，スピロノラクトン，ヒドロクロロチアジド，塩化カリウム，アスパラギン酸マグネシウム塩およびカプトプリルであった。 治験責任医師および治験依頼者は，すべての重篤な有害事象および死亡の事象はシルデナフィルと関連しないと判断した。
	死因	肺出血
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	てんかん，両下肢の末梢性チアノーゼ，心不全，全身健康状態低下の悪化，左眼の先天性白内障
	併用薬	oxygen, cefuroxime, ambroxol, cerutin, treprostinil, amoxicillin/clavulanic acid, ketoprofen, etamsilate, acenocoumarol, valproate sodium, carbamazepine, furosemide, spironolactone, hydrochlorothiazide, potassium chloride, magnesium hydrogen aspartate, captopril

被験者番号：11605

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	失神，硬膜下血腫，頭蓋骨骨折，挫傷
	投与群	シルデナフィル中用量
女・13 歳 白人	経過・処置	米国の 13 歳の白人女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 10 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 6 月 17 日にシルデナフィル 10 mg を投与され，2004 年 6 月 18 日から 2004

		年 6 月 23 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2004 年 6 月 24 日（8 日目），ウイルス性胃腸炎のため，シルデナフィルの投与が一時的に中止された。2004 年 6 月 25 日，40 mg を 1 日 3 回に増量した。2004 年 10 月 7 日（A1481156 試験のベースライン来院日と同日），被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，入院した。2004 年 6 月 25 日から 2005 年 11 月 29 日まで（9 日目～531 日目），シルデナフィル 40 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回投与された。計 531 日間シルデナフィルが投与された。 2005 年 11 月 29 日（531 日目），被験者（当時 12 歳）は重篤な有害事象である失神を発現し，治験責任医師により中等度の事象と判定された。2005 年 11 月 29 日に起きた学校の体育授業での事象に続き，ロッカーで気絶した。転倒時に頭部を地面にぶつけた。失神の事象により入院した。頭部のコンピュータ断層撮影（CT）が行われ，硬膜下血腫，後頭部頭蓋骨骨折（転位なし）および側頭部の挫傷は重篤な有害事象と診断された。これらの事象は中等度および失神の事象に起因するものと判断された。ワルファリンの投与は 2005 年 11 月 29 日に中止された（治験に参加する前に投与を開始）。ガレニーク／グルコース／塩化ナトリウム／塩化カリウム，ホスフェニトイン，パラセタモール，フェニトインおよびフィトメナジオンが投与された。追跡調査期間の 2005 年 12 月 15 日，神経外科医による診察が行われたが，保守的治療が行われた。重篤な有害事象である失神は 2005 年 11 月 29 日（531 日目）に回復したと判断され，同日に治験薬投与を永続的に中止した。2006 年 1 月 5 日に重篤な有害事象である硬膜下血腫，頭蓋骨骨折（転位なし）および側頭部の挫傷は回復したと判断された。 2006 年 9 月 14 日，被験者（当時 13 歳）は疾患進行により死亡した。詳細な情報は入手できなかった。 関連する病歴は，大動脈縮窄（1993 年に手術），心拡大，高血圧，心室中隔欠損症の手術および橈骨動脈脈拍減少であった。併用薬はアムロジピン，イブプロフェンおよびワルファリンであった。 治験責任医師および治験依頼者は，重篤な有害事象である失神は，coumadin の投与が関連している可能性があり，治験薬とは関連していないと判断した。
	死因	疾患進行
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心室中隔欠損症，高血圧，大動脈縮窄，橈骨動脈脈拍減少，心拡大
	併用薬	warfarin, galenic/glucose/sodium chloride/potassium chloride, fosphenytoin, paracetamol, phenytoin, phytomenadione, amlodipine, ibuprofen, coumadin

被験者番号：11611

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	・右室不全 ・右室不全 ・意識消失，低血圧，心不全，呼吸不全
	投与群	シルデナフィル低用量
男・15 歳白人	経過・処置	ハンガリーの 15 歳の白人男児被験者は，外科手術に伴う続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 11 月 17 日（1 日目）から 2005 年 3 月 8 日（112 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を投与された。2005 年 3 月 9 日（113 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2006 年 2 月 7 日（448 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を投与された。2006 年 2 月 7 日（448 日目）にシルデナフィル 40 mg に増量し，2007 年 3 月 27 日（861 日目）まで投与された。

		2005 年 9 月 13 日（301 日目），被験者は重篤な有害事象である右室不全を発現し，治験責任医師により重度の事象と判定された。2005 年 9 月 13 日，受診した総合診療医に浮腫と診断され，右室不全のため入院した。超音波検査と X 線検査で右心室肥大が認められたため，フロセミドが投与された。シルデナフィル投与は変更なく継続した。その後，ジゴキシン，塩化カリウムの投与が開始された。2007 年 1 月 5 日（780 日目），二つ目の重篤な有害事象である，右室不全を発現した。下肢の浮腫により入院し，この事象は右心室肥大に関連していると判断された。治験薬の投与に変更はなく，治験責任医師により治験対象疾患に起因する重篤な有害事象と判断された。 2007 年 3 月 16 日（853 日目），有害事象である低血圧による数分間の意識消失が発現したため入院した。治験薬の投与に変更はなく，非経口的水分補給後に血圧は正常になった。治療のため，2007 年 3 月 20 日に心臓科病棟へ転院。その時点で，体液貯留を伴わない軽度の心不全の症状が発現した。2007 年 3 月 26 日（860 日目），意識消失，低血圧および急性心不全のため集中治療室に入室した。被験者の状態は悪化し，2007 年 3 月 27 日に急性心不全および呼吸不全により死亡した。剖検により死因は肺高血圧症であることが確認された。意識消失，低血圧，心不全および呼吸不全を受けて，シルデナフィル投与は死亡時まで変更なく継続した。最終投与は 2007 年 3 月 27 日であった。 その他の関連する病歴はなかった。死亡した時点で使用されていた併用薬は，エナラプリル，アセノクマロール，モルヒネ，スピロノラクトン，ミルリノン，ドブタミン塩酸塩，ドーパミン，ヘパリン，アミオダロンであった。 治験責任医師および治験依頼者は，二つの重篤な有害事象および死亡はシルデナフィルの投与に関連しないと判断した。
	死因	急性心不全，呼吸不全
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	なし
	併用薬	furosemide, digoxin, potassium chloride, enalapril, acenocoumarol, morphine, spironolactone, milrinone, dobutamine hydrochloride, dopamine, heparin, amiodarone

被験者番号：11612

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル中用量
女・19 歳 ヒスパニック	経過・処置	メキシコの 19 歳のヒスパニック系女性被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 15 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 12 月 2 日から 2005 年 4 月 4 日まで計 124 日間，盲検下でシルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2005 年 4 月 5 日（125 日目），被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2005 年 6 月 14 日（195 日目）からシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回経口投与された。2005 年 6 月 15 日から 2008 年 10 月 8 日（1407 日目）まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2008 年 10 月 3 日（1402 日目），中程度の労作時に呼吸困難，動悸および発汗が発現した。2008 年 10 月 6 日，一般医を受診したところ，臨床検査が要請された。被験者は治験実施医療機関へ連絡し，症状について治験責任医師に報告した。治験責任医師は，被験者に必ず病院に行くよう指示したが，被験者は行かなかった。1 週間後，治験責任医師が被験者の自宅に電話したところ，被験者の母親が 2008 年 10 月 8 日に被験者が突然死したことを告げた。シルデナフィル投与は死亡時

		まで変更なく継続した。剖検が実施されたかどうかは不明。死因は肺動脈性肺高血圧症と報告された。 肺高血圧症悪化の時点で発現していた疾患は，心雑音，網膜血管障害，肝肥大，胃炎，咽頭炎，頭痛，失神および鼻出血であった。 肺高血圧症悪化の発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は, オメプラゾールであった。 治験責任医師は，肺高血圧症の悪化は治験対象疾患の進行に起因するものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，肺高血圧症の悪化は，治験対象疾患の進行に起因するものであり，シルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	肺高血圧症の悪化
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心雑音，網膜血管障害，肝肥大，胃炎，咽頭炎，頭痛，失神，鼻出血
	併用薬	omeprazole

被験者番号：11613

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	肺動脈性肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル高用量
女・19 歳 アジア人	経過・処置	インドの 19 歳のアジア系女性被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 14 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 12 月 24 日（1 日目）から 2005 年 4 月 23 日まで計 121 日間，シルデナフィル 80 mg を 1 日 3 回投与された。被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，シルデナフィル 80 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に 2005 年 4 月 24 日から 2010 年 4 月 8 日（1932 日目）まで投与された。2009 年 11 月，被験者は肺動脈性肺高血圧症の悪化症状を報告し，その事象は重度と判定された。2009 年 12 月，フロセミド，スピロノラクトン，パントプラゾールおよびドンペリドンの投与を開始した。2010 年 3 月 29 日（1922 日目）の最終診察時，被験者は以前に 2 回失神症状があったと報告した。被験者は 2010 年 4 月 9 日（1933 日目）に安静時にめまい感が生じ，その直後に死亡したと 2010 年 4 月 13 日に家族が病院に報告した。剖検は実施しなかった。死亡した時点で，シルデナフィル 80 mg を 1 日 3 回投与されていた。 肺高血圧症の悪化時に発現していた疾患は，心電図 ST 部分下降，ECG 異常，肺動脈弁閉鎖不全症，右心房拡張，右室機能不全，右室不全，右室肥大および三尖弁閉鎖不全症であった。 肺動脈性肺高血圧症の悪化発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は, アセノクマロール，ジエチルカルバマジンクエン酸塩，ジゴキシン（Lanoxin®），ドンペリドン／パントプラゾール，フェキソフェナジン，フロセミド，メドロキシプロゲステロン，スピロノラクトンおよびマルチビタミン（Supradyn）であった。 治験責任医師は，肺動脈性肺高血圧症の悪化は治験薬とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，肺動脈性肺高血圧症の悪化は併発疾患であり，基礎疾患と最も関連しており, シルデナフィル投与とは関連しないと結論付けられた。
	死因	肺動脈性肺高血圧症
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし

	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心電図 ST 部分下降，ECG 異常，肺動脈弁閉鎖不全症，右心房拡張，右室機能不全，右室不全，右室肥大，三尖弁閉鎖不全症
	併用薬	pantoprazole, domperidone, acenocoumarol, diethylcarbamazine citrate, digoxin, domperidone/pantoprazole, fexofenadine, furosemide, medroxyprogesterone, spironolactone, Supradyn multivitamins

被験者番号：11617

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	・心不全，心嚢液貯留 ・心不全 ・心不全 ・心不全
	投与群	シルデナフィル中用量
男・17 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 17 歳の白人男性被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 16 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 5 月 25 日（1 日目）から 2005 年 9 月 27 日まで計 126 日間，盲検下でシルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。2005 年 9 月 28 日（127 日目）被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2008 年 10 月 28 日（1253 日目）までシルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。 2006 年 1 月 4 日（225 日目），心不全（重度），胸痛（重症度の記録なし）および心嚢液貯留（重度）が発現した。胸部 X 線検査は，肥大した心臓のシルエットを示した。2006 年 1 月 6 日（227 日目），頻脈，頻呼吸および呼吸困難，ならびに肺高血圧症の WHO 機能分類が III 度（2005 年 12 月）から IV に悪化したため入院した。心エコー検査で心嚢液貯留が確認された。心不全および心嚢液貯留を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。入院中，フロセミド，スピロノラクトン，アセノクマロール，酸素，ヒドロクロロチアジドおよびドーパミンによる治療が行われた。2006 年 1 月 31 日（252 日目），心嚢液貯留は消失し，心不全の症状は改善され，ドーパミンによる治療は中止された。2006 年 2 月 22 日（274 日目），心不全は回復し，良好な全身状態で退院した。 2008 年 1 月 20 日（971 日目），2 回目の心不全が発現したため入院し，事象は重度と判定された。2008 年 1 月 21 日および 2008 年 1 月 30 日の NT-proBNP は，それぞれ 5849 pg/mL および 3598 pg/mL であった。経口薬の用量調節後，2008 年 2 月 4 日（986 日目）に事象は消失したと判断された。心不全の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。 2008 年 7 月 29 日（1162 日目），3 回目の心不全が発現したため入院した。2008 年 7 月 30 日および 2008 年 8 月 11 日の NT-proBNP は，それぞれ 7702 pg/mL および 5950 pg/mL であった。経口薬の用量調節後，2008 年 8 月 13 日（1177 日目）に事象は消失したと判断された。心不全の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。 2008 年 10 月 23 日（1248 日目），4 回目の心不全が発現したため入院した。2008 年 10 月 27 日に実施された心エコー検査で，肺高血圧症，三尖弁逆流，運動低下を伴う右室肥大，左室の異常弛緩，右房拡大および上大静脈拡張が確認された。経口薬の用量を調節し，イロプロストによる治療を開始した。2008 年 10 月 28 日（1253 日目），プロトコル違反となるイロプロストによる治療のため，被験者は治験を中止した。2008 年 10 月 29 日の 6 分歩行検査（6 MWT）は 2687 m であった。2008 年 11 月 3 日の NT-proBNP は 10108 pg/mL であった。2008 年 11 月 7 日（1263 日目），心不全は後遺症を残して消失したと判断された。 重篤な有害事象である腹水を発現し（470 日目），この事象はシルデナフィルに関連しないと判断された。

		被験者は 2009 年 8 月 11 日（1540 日目）の心臓移植後の腎不全により死亡したと報告された。この情報は，本治験の生存期間の追跡データとして収集され，被験者が入院した病院から提供された。その他の情報は提供されなかった。 心不全および心嚢液貯留の発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，不定期の労作時の胸痛，胸やけ（2005 年），高ビリルビン血症（2005 年）および腹水（2006 年）であった。 初回の心不全および心嚢液貯留の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，レニー（rennie），オルニチンアスパラギン酸塩であった。 2～4 回目の心不全の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，アセノクマロール，アロプリノール，ジルチアゼム塩酸塩，フロセミド，ヒドロクロロチアジド，レニー（rennie），オルニチンアスパラギン酸塩，塩化カリウムおよびスピロノラクトンであった。 治験責任医師は，最初の心不全および心嚢液貯留は治験対象疾患によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，これらの事象はシルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。 治験責任医師は，2～4 回目の心不全は治験対象疾患によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，2～4 回目の心不全は治験対象疾患の進行を示すものであり，シルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	腎不全
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	不定期の労作時の胸痛，胸やけ，高ビリルビン血症，腹水
	併用薬	furosemide, spironolactone, acenocoumarol, oxygen, hydrochlorothiazide, dopamine, iloprost, rennie, ornithine aspartate, diltiazem hydrochloride, allopurinol, potassium chloride

被験者番号：11622

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	心不全
	投与群	シルデナフィル高用量
女・19 歳 アジア人	経過・処置	インドの 19 歳のアジア系女性被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 16 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 11 月 13 日（1 日目）から 2006 年 3 月 8 日まで計 116 日間，シルデナフィル 80 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で投与された。2006 年 3 月 9 日（117 日目）被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，シルデナフィル 80 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に 2008 年 11 月 9 日（1093 日目）まで投与された。 2008 年 10 月 14 日（1067 日目）が最終規定来院日であった。2008 年 11 月 9 日（1093 日目），息切れと悪心の症状が発現し，近隣の病院に搬送された。症状は 10 日前から発現しており，2008 年 11 月 9 日に悪化した。被験者は低血圧であると判明し，すぐに病院に搬送された。病院に到着すると，死亡が宣告され，死因は心不全であると報告された。剖検は実施されなかった。死亡時までシルデナフィル投与は変更されなかった。 被験者の病歴および心不全発現時に認められた症状は心拡大（2005 年），肺動脈弁逆流および三尖弁逆流（2005 年），右房拡張（2005 年），右室不全（2005 年）および痙攣であった。 心不全の発現前およびその後の死亡前の 2 週間以内に投与された併用薬は，ジゴ

		キシン，アセノクマロール，塩化アンモニウム／クロルフェニラミンマレイン酸塩，ジルチアゼム，メドロキシプロゲステロン酢酸エステル，アミロライドおよびバルプロ酸ナトリウムであった。 治験責任医師は，心不全およびその後の死亡がシルデナフィルと関連したとする合理的な可能性はなく，最も可能性の高い原因は治験対象疾患であると判断した。治験依頼者の評価により，心不全とその後の死亡は，シルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	心不全
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心拡大，肺動脈弁逆流，三尖弁逆流，右房拡張，右室不全，痙攣
	併用薬	digoxin, acenocoumarol, ammonium chloride/chlorphenamine maleate, diltiazem, medroxyprogesterone acetate, amiloride, valproate sodium

被験者番号：11629

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	・低酸素症 ・心不全 ・呼吸不全
	投与群	シルデナフィル高用量
男・19 歳 混合人種	経過・処置	コロンビアの 19 歳の男性被験者（混合人種）は，続発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は 15 歳で当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 6 月 13 日（1 日目）から 2007 年 10 月 3 日までプラセボを投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 10 月 4 日（114 日目）から 2007 年 10 月 17 日（127 日目）までシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2007 年 10 月 8 日は投与されなかった。2007 年 10 月 18 日（128 日目）に 80 mg に増量して 2008 年 12 月 18 日（555 日目）まで 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与を交互に行った。2008 年 9 月 9 日は 80 mg を 1 日 1 回投与された。2008 年 12 月 19 日（556 日目）から 2009 年 2 月 18 日（617 日目）までは投与されなかった。2009 年 2 月 19 日に 40 mg に減量して 2009 年 2 月 25 日まで 1 日 3 回投与され，その後 2009 年 2 月 26 日（625 日目）から 2009 年 5 月 13 日まで，および 2010 年 12 月 21 日（1288 日目）から 2011 年 3 月 31 日までは 40 mg を 1 日 2 回投与された。2009 年 5 月 14 日（702 日目）から 2010 年 12 月 20 日まで，および 2011 年 4 月 1 日（1389 日目）から 2011 年 8 月 15 日（1525 日目）までは 40 mg の 1 日 1 回，2 回または 3 回投与を交互に行った。2011 年 8 月 16 日に 20 mg に減量して 2012 年 1 月 6 日（1669 日目）まで 1 日 2 回投与された。 本事象（低酸素症）発現の 1 週間前に，咳嗽，浮動性めまい，頭痛，起坐呼吸ならびに手および顔面の錯感覚を発現した。2011 年 8 月 13 日（1523 日目），0.21 の吸入酸素濃度（FIO_2）でパルスオキシメトリ検査を実施したところ軽度の低酸素症（86%）が認められた。被験者は酸素補給治療のために入院した。また，咳嗽の治療薬としてジヒドロコデインを 3 日間投与された。シルデナフィルへの措置は取られなかった。2011 年 8 月 16 日（1526 日目），被験者は本事象から回復した。 治験責任医師および治験依頼者は本事象は治験薬とは関連しないと判断した。 2011 年 12 月 28 日（1660 日目），呼吸困難，酸素補給により改善しないわずかな労作による呼吸困難の WHO 機能分類の悪化および左半胸郭の胸痛が発現し，2012 年 1 月 11 日に入院した。評価により，被験者に非代償性心不全が認められると判断された。肺塞栓症（PE）は認められなかった。症状は酸素補給により改善した。2012 年 1 月 11 日の臨床検査値は以下の通り：クレアチニン 1.4 mg/dL

		（正常範囲：0.7～1.3 mg/dL），乳酸 2.24 mmol/L（正常範囲：0.4～2.2 mmol/L），カリウム 3.77 mmol/L（正常範囲：3.5-4.5 mmol/L），ナトリウム 137.2 mmol/L（正常範囲：135～148 mmol/L），好酸球 0.20 %（正常範囲：1～3 %），ヘマトクリット 60.0 %（正常範囲：46～50 %），ヘモグロビン 18.7 g/dL（正常範囲：14～18 g/dL），リンパ球 26.5 %（正常範囲：30～40 %），好中球 66.5 %（正常範囲：54～62%），PCO_2 19.50 mmHg，pH 7.5，PO_2 44.40 mmHg，D ダイマー（フィブリン分解産物）1.96 mg/L（正常範囲：0.00～0.49 mg/L）および脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）1479.34 pg/mL（正常範囲：0.0～pg/mL）。同日実施された胸部 X 線検査では，右胸腔にわたり拡大した心影像が認められた。心電図では，洞調律，心室肥大および心拡大が示された。肺 CT 血管造影では，「PE 陰性」および「右室自由壁の肥大を伴う右心腔の著しい拡張」が示された。症状は酸素補給により改善した。2012 年 1 月 12 日，被験者は回復したが後遺症ありと判断され，同日退院した。本事象によりシルデナフィルの投与を中止し，最終投与日は 2012 年 1 月 6 日（1669 日目）であった。 治験責任医師および治験依頼者は，本事象は治験薬とは関連しないと判断した。 2012 年 1 月 20 日（1683 日目），呼吸困難，不調，15 日間にわたる全身倦怠により緊急治療室を受診した。入院中に，チアノーゼおよび呼吸困難を来し緊急治療室に入室し，呼吸不全と診断された。同日実施された心電図検査では「頻脈および完全 AV ブロック」，胸部 X 線検査では「心肥大」が示された。血液ガス検査の結果は，PH：7.16，HCO_3：9.4，PaO_2：43，$PaCO_2$：26，Be：－17 および乳酸：15 であった。被験者は，重度の肺機能不全による代償性代謝性アシドーシスと診断された。被験者は挿管から 15 分後に心停止となり，アミオダロン 300 mg，アトロピン 1 mg，エピネフリン 1 mg，フェンタニル 100 µg，リドカイン INH，ミダゾラム 2.5 mg，重炭酸ナトリウム 160 mEq およびバソプレッシン 40 IU により心肺機能蘇生が開始された。蘇生開始から 72 分後に，心静止となり呼吸不全により死亡した。剖検は実施されなかった。 治験責任医師および治験依頼者は，本事象は治験薬とは関連しないと判断した。 病歴は，心室中隔欠損症（1998 年 5 月に外科的修復術により治療）および結膜充血であった。 死亡時に投与されていた併用薬は，アセチルサリチル酸，フロセミドおよび paracetamol であった。
	死因	呼吸不全
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし（低酸素症，心不全，呼吸不全）
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし（低酸素症，心不全，呼吸不全）
	病歴	心室中隔欠損症，結膜充血
	併用薬	acetylsalicylic acid, furosemide, paracetamol

被験者番号：10405

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	・肺炎 ・肺炎
	投与群	シルデナフィル中用量
男・12 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 12 歳の白人男児被験者は，続発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 6 月 18 日（1 日目）から 2004 年 10 月 20 日まで計 125 日間，シルデナフィル 10 mg を盲検下で投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2004 年 10 月 21 日から 2012 年 2 月 26 日（2810 日目）まで投与された。 2010 年 12 月 31 日（2388 日目），重篤な肺炎が発現し，重度の事象と判定された。肺炎の発現時に，シルデナフィルの投与はされていなかった（直近の投与日であ

		る 2010 年 12 月 26 日のシルデナフィルの用量は 20 mg 1 日 3 回)。入院し，2010 年 12 月 31 日に実施した検査結果は，C 反応性蛋白 16.5 mg/dL（正常範囲 : 0～1 mg/dL)，胸部 X 線検査で肺炎と胸水症が認められた。2011 年 1 月 11 日，心エコー検査を実施し，肺高血圧症が確認された。被験者はアンブロキソール，*Lactobacillus plantarum*，ブデソニド，セフトリアキソン，クレマスチン，フルチカゾン，臭化イプラトロピウムおよび塩酸オキシメタゾリンの投与を受けた。 2011 年 1 月 11 日（2399 日目），肺炎は消失し，良好な全身状態で退院した。 2011 年 2 月 18 日（2437 日目），2 回目の重篤な有害事象である肺炎が発現し，重度の事象と判定された。肺炎の発現時に，シルデナフィルは 20 mg を 1 日 3 回投与されていた。入院し，2011 年 2 月 18 日に実施した胸部 X 線検査で肺炎が認められ，同日の C 反応性蛋白は 6.7 mg/dL であった。アンブロキソール，ブデソニド，セフロキシムアキセチル，Berodual®（フェノテロール臭化水素酸塩および臭化イプラトロピウムの混合薬），ロラタジンおよびニスタチンが投与された。シルデナフィルの変更等は行わなかった。2011 年 2 月 23 日，良好な全身状態で退院した。2011 年 2 月 28 日（2447 日目），肺炎は消失した。 関連する病歴は，心房中隔欠損症，動脈管開存症（手術による矯正なし），21 トリソミー（1998 年），および甲状腺機能低下（2009 年）であった。 肺炎発現時に投与された併用薬は，アセノクマロール，カプトプリル，レボチロキシンナトリウム，メチルジゴキシン，およびスピロノラクトンであった。 治験責任医師および治験依頼者は，肺炎は治験薬とは関連しないと判断し，併発疾患である可能性が最も高いと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心房中隔欠損症，動脈管開存症，21 トリソミー，甲状腺機能低下
	併用薬	ceftriaxone, *Lactobacillus plantarum*, oxymetazoline hydrochloride, budesonide, ambroxol, fluticasone, clemastine, ipratropium bromide, cefuroxime axetil, Berodual®, loratadine, nystatin, levothyroxine sodium, captopril, methyldigoxin, spironolactone, acenocoumarol,

被験者番号：10407

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺炎
	投与群	シルデナフィル高用量
女・3 歳 白人	経過・処置	イタリアの 3 歳の白人女児被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 7 月 1 日（1 日目）から 2004 年 10 月 20 日まで，計 112 日間シルデナフィル 10 mg を盲検下で投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2004 年 10 月 21 日から 2011 年 3 月 30 日（2454 日目）まで，シルデナフィルを投与された。 2006 年 11 月 2 日（855 日目），重篤な有害事象である肺炎が発現し，重度の事象と判定された。肺炎発現時はシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与されていた。入院し，アモキシシリンおよびチロトリシンが投与された。シルデナフィル投与は変更なく継続された。2006 年 11 月 7 日（860 日目），肺炎から回復し，退院した。 関連する病歴は，体循環肺動脈短絡であった。 肺炎の発現時点で投与された併用薬は，ジゴキシンであった。 治験責任医師と治験依頼者は，肺炎は細菌感染によるものであり，シルデナフィ

		ルとは関連しないと評価した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	体循環肺動脈シャント
	併用薬	amoxicillin, tyrothricin, digoxin

被験者番号：10412

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	・肺炎 ・肺炎
	投与群	シルデナフィル高用量
女・12 歳 白人	経過・処置	ハンガリーの 12 歳の白人女児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 8 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 10 月 15 日から 2005 年 2 月 3 日まで計 112 日間，プラセボを盲検下で 1 日 1 回，1 日 2 回，1 日 3 回投与または未投与を交互に繰り返した。2005 年 2 月 4 日（113 日目），被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2005 年 2 月 9 日までシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2005 年 2 月 10 日から 2006 年 3 月 29 日（531 日目）まで，20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与され，2006 年 3 月 30 日から 2011 年 10 月 5 日（2547 日目）まで，40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2011 年 10 月 6 日から 2012 年 3 月 26 日（2720 日目）まで，20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2008 年 5 月 19 日（1313 日目），肺炎のため入院し，重度の事象と判定された。肺炎の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。オーグメンチン（Augmentin®）およびブロムヘキシンが投与され，2008 年 5 月 23 日（1317 日目），症状は改善され，良好な状態で退院した。2008 年 6 月 4 日（1329 日目），肺炎は消失したと判断された。 肺炎の事象発現中，被験者は以下の臨床検査を受けた。 **検査日** / **検査名** / **検査結果** / **正常範囲** 2008年5月19日 / 血沈検査 / 16 / - 2008年5月19日 / 白血球数 / $11.69\times10^3/\mu L$ / - 2009 年 3 月 24 日（1622 日目），肺炎（胸部 X 線検査で確認）のため入院し，重度の事象と判定された。サルブタモール吸入剤，経口セフォタキシム，ブデソニド吸入剤，グルコン酸カルシウム，経口臭化イプラトロピウムおよび経口ピリドキシンによる治療が行われた。肺炎の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。2009 年 3 月 29 日（1627 日目），肺炎の事象は消失したと判断され，被験者は退院した。 肺炎の発現時に認められた疾患は，心房中隔欠損症，房室中隔欠損，三尖弁閉鎖不全症，心室中隔欠損症および 21 トリソミー（ダウン症候群）であった。 肺炎の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，カプトプリル，フロセミド，塩化カリウムであった。 治験責任医師は，肺炎は感染によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，肺炎は併発疾患に関連するものであり，シルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし

	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心房中隔欠損症，房室中隔欠損，三尖弁閉鎖不全症，心室中隔欠損症，21 トリソミー
	併用薬	Augmentin®, bromhexine, salbutamol, cefotaxime, budesonide, calcium gluconate, ipratropium bromide, pyridoxine, captopril, furosemide, potassium chloride

被験者番号：10415

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	気管支炎
	投与群	シルデナフィル高用量
男・8 歳 アジア人	経過・処置	マレーシアの 8 歳のアジア系男児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 6 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 12 月 17 日から 2005 年 4 月 7 日まで計 112 日間，シルデナフィル 20 mg を 1 日 2 回，1 日 3 回投与または未投与を盲検下で交互に繰り返した。2005 年 4 月 8 日（113 日目），被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，から 2008 年 6 月 22 日（1284 日目）までシルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回，1 日 3 回投与または未投与を交互に繰り返した。2008 年 6 月 23 日から 2011 年 9 月 14 日（2463 日目）まで 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与され，その後，2012 年 5 月 17 日（2709 日目）まで 20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回，1 日 3 回投与または未投与を交互に繰り返した。 2007 年 9 月 24 日（1012 日目），発熱，咳嗽および粘液分泌過多がみられ入院した。急性気管支炎と診断され，中等度の事象と判定された。急性気管支炎の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。急性気管支炎を受けて実施された治療は，経口のアセトアミノフェン（シロップ），硫酸サルブタモール，塩酸セチリジンおよび静注セフトリアキソンであった。2007 年 9 月 30 日（1018 日目），被験者は回復し，セフチブテン二水和物の処方を受けて退院した。 気管支炎発現時にみられた疾患は，肺血管障害および心室中隔欠損症であった。気管支炎の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は報告されていない。 治験責任医師は，気管支炎はその他の疾患によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価でも，急性気管支炎は併発疾患であり，シルデナフィルとは関連しないと結論付けた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	肺血管障害，心室中隔欠損症
	併用薬	acetaminophen, salbutamol sulfate, cetirizine hydrochloride, ceftriaxone, ceftibuten dihydrate

被験者番号：10416

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	酸素飽和度低下
	投与群	シルデナフィル高用量

女・6 歳 白人	経過・処置	米国の 6 歳の白人女児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 3 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 12 月 22 日から 2005 年 4 月 13 日まで計 113 日間，シルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で経口投与された。2005 年 4 月 14 日（114 日目），被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2010 年 4 月 26 日（1952 日目）までシルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回，1 日 3 回投与または未投与を交互に繰り返した。2010 年 4 月 27 日から 2011 年 6 月 29 日（2381 日目）まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。 2007 年 5 月 22 日（883 日目），外来で行う処置として，アデノイド切除および両側鼓膜切開・チューブ留置術を受けることが予定されていた。処置前，被験者の室内空気呼吸時の酸素飽和度は 99%であった。被験者は，処置への忍容性は良好であり，麻酔後，回復室へ移された。手術後，酸素飽和度は 90%未満に低下し，睡眠時は 80%代中頃にまで低下した。被験者は，ブローバイ経由での 50%酸素中に置かれ，酸素飽和度 93%となった。被験者は観察のため入院し，酸素療法を一晩中受けた。酸素飽和度低下の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。2007 年 5 月 23 日（884 日目）の朝，被験者の室内空気呼吸時の酸素飽和度は 99%であった。同日，酸素飽和度低下は消失したと判断され，被験者は安定した状態で退院した。被験者は夜間睡眠中に在宅酸素療法を受けた。 酸素飽和度低下の発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，呼吸関連睡眠障害，早産児（2001 年），静脈修復（2001 年），心房中隔欠損修復（2001 年），成長障害（2001 年），栄養障害（2001 年），発育遅延（2001 年），嘔吐（2001 年），下痢（2001 年），季節性アレルギー（2001 年）および気管支反応性亢進，であった。 酸素飽和度低下の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，アモキシシリン，塩酸アゼラスチン，ブデソニド，プロピオン酸フルチカゾン，マルチビタミン，レボサルブタモールおよび夜間の酸素療法であった。 治験責任医師は，酸素飽和度低下は手術用麻酔によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，酸素飽和度低下は併発疾患であり，シルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	呼吸関連睡眠障害，早産児，静脈修復，心房中隔欠損修復，成長障害，栄養障害，発育遅延，嘔吐，下痢，季節性アレルギー，気管支反応性亢進
	併用薬	oxygen, amoxicillin, azelastine hydrochloride, multivitamins, levosalbutamol, budesonide, fluticasone propionate

被験者番号：10419

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺炎
	投与群	シルデナフィル中用量
女・6 歳 白人	経過・処置	米国の 6 歳の白人女児被験者は，肺動脈性高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 5 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 1 月 21 日から 2005 年 5 月 13 日まで計 113 日間，シルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で経口投与された。2005 年 5 月 14 日（114 日目），被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，

		2006 年 4 月 12 日（447 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2006 年 4 月 13 日から 2008 年 5 月 6 日（1202 日目）まで，シルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与され，2008 年 5 月 7 日から 2011 年 7 月 19 日（2371 日目）まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された 2006 年 1 月 8 日（353 日目），高熱が発現して検査入院した。被験者は肺炎と診断され，中等度の事象と判定された。アジスロマイシンによる治療を受け，2 日後に退院した。肺炎の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。2006 年 1 月 16 日（361 日目），肺炎は回復したと判断された。 肺炎の発現時に認められた疾患はなかった。 肺炎の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，ニフェジピンおよびパラセタモールであった。 治験責任医師は，肺炎はウイルス感染によるものであり，シルデナフィル投与とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，肺炎は併発疾患であり，シルデナフィル投与とは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	該当なし
	併用薬	azithromycin, nifedipine, paracetamol

被験者番号：10420

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	過敏症，上気道性喘鳴
	投与群	シルデナフィル高用量
男・20 ヵ月ヒスパニック	経過・処置	米国の 20 ヵ月のヒスパニック系男児被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症のためシルデナフィルが投与された。被験者は A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 1 月 31 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与された。有害事象（上気道性喘鳴）により，2005 年 2 月 1 日（2 日目）に 10 mg を 1 日 1 回に減量して 2005 年 2 月 3 日まで投与された。2005 年 2 月 4 日（5 日目）から 2005 年 2 月 6 日までは 10 mg を 1 日 2 回投与された。2 度目の有害事象（上気道性喘鳴）により，2005 年 2 月 7 日および 2005 年 2 月 8 日は投与されず，2005 年 2 月 9 日（10 日目）に 10 mg を最終投与された。被験者は本治験への参加を中止し，A1481156 継続試験に移行しなかった。被験者はシルデナフィルを 10 日間投与された。 2005 年 2 月 1 日（2 日目），有害事象の上気道性喘鳴を発現し，治験責任医師は本事象を中等度と判断した。2005 年 2 月 1 日に 10 mg を 1 日 1 回に減量して 2005 年 2 月 3 日まで投与された。2005 年 2 月 4 日（5 日目），被験者は回復し総投与量（20 mg）を投与された。2005 年 2 月 5 日（6 日目），2 度目の非重篤な有害事象の上気道性喘鳴を発現し，治験責任医師は本事象を重度と判断した。2005 年 2 月 5 日および 2005 年 2 月 6 日は総投与量を投与され，2005 年 2 月 7 日および 2005 年 2 月 8 日は投与されなかった。2005 年 2 月 7 日（8 日目），本事象は回復したと判断された。 2005 年 2 月 9 日（10 日目），重篤な有害事象の上気道性喘鳴および過敏症を発現し，治験責任医師はこれらの事象を重度と判断した。被験者は入院し，エピネフリンおよびプレドニゾンによる治療を受けた。同日，本事象は消失し，被験者は本治験への参加を中止した。 関連する病歴は，心房中隔欠損症（未治療），チアノーゼおよび頻呼吸（出生時

		から）ならびに 21 トリソミーであった。重篤な有害事象発現時に投与されていた併用薬は，ジゴキシンおよび酸素であった。 治験責任医師および治験依頼者は，重篤な有害事象の過敏症は治験薬と関連すると判断した。上気道性喘鳴については，治験責任医師は治験薬とは関連しないと判断し，治験依頼者は治験薬と関連すると判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連あり（過敏症） 治験薬と関連なし（上気道性喘鳴）
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連あり（過敏症） 治験薬と関連あり（上気道性喘鳴）
	病歴	心房中隔欠損症，チアノーゼ，頻呼吸，21 トリソミー
	併用薬	digoxin, oxygen

被験者番号：10421

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺炎
	投与群	シルデナフィル中用量
男・6 歳 白人	経過・処置	スイスの 6 歳の白人男児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 4 歳）は当初ポーランドで A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 2 月 11 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与され，2005 年 2 月 12 日（2 日目）から 2005 年 6 月 3 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された（2005 年 6 月 1 日のみ 1 日 2 回）。2005 年 6 月 4 日（114 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ， 2006 年 10 月 22 日までシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2006 年 10 月 23 日（620 日目），体重増加により用量を調節し，20 mg 1 日 3 回に増量して 2010 年 1 月 14 日まで投与された。 シルデナフィルは計 1799 日間投与された。 2007 年 3 月 22 日（770 日目），肺炎の疑いによるチアノーゼおよび発熱のために入院した。マイコプラズマ性肺炎および百日咳菌は除外され，おそらくはウイルス性の肺炎であると診断された。肺炎は重篤な有害事象であり，中等度の事象と判定された。酸素療法，アモキシシリン／クラブラン酸（amoxi-clavulanico）およびアセチルシステインによる治療が行われ，2007 年 3 月 28 日に良好な全身状態で退院した。2007 年 3 月 31 日（779 日目），肺炎は消失した。シルデナフィルに対する処置はなかった。被験者はスイスのジュネーブにある医療施設へ移された際，2010 年 6 月 14 日（1799 日目）にシルデナフィルの投与を中止した。 病歴は，アデノイド肥大（2004 年 12 月 28 日にアデノイド切除）および鳩胸（2004 年 6 月 2 日に外科的矯正），反復性喘鳴を伴う年に 3～4 回の気管支炎であった。438 日目から 1569 日目の間に，有害事象である軽度の上気道感染が 11 回あった。肺炎の発現期間に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸およびブデソニドであった。 治験責任医師および治験依頼者は，重篤な有害事象である肺炎は，シルデナフィルとは関連しないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	アデノイド肥大，鳩胸， 気管支炎
	併用薬	oxygen, amoxicillin/clavulanic acid, acetylcysteine , budesonide, acetylsalicylic acid

被験者番号：10422

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺炎
	投与群	シルデナフィル高用量
女・4 歳 アジア人	経過・処置	マレーシアの 4 歳のアジア系女児被験者は，肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 5 月 6 日（1 日目）から 2005 年 8 月 25 日まで計 112 日間，シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回盲検下で経口投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2005 年 8 月 26 日（113 日目）から 2012 年 4 月 3 日（2525 日目）まで，シルデナフィルを経口投与された。 2007 年 2 月 10 日（646 日目），高熱が発現したため入院した。肺炎と診断され，重度の事象と判定された。2007 年 2 月 13 日（649 日目），肺炎は消失したと判断され，退院した。被験者は 2007 年 2 月 10 日から 2007 年 2 月 17 日まで，アンピシリン，パラセタモール，サルブタモールおよびブロムヘキシン塩酸塩による治療を受けた。肺炎の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。 肺炎の発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，脱水（2007 年，安全性参照番号 2007080502）であった。肺炎の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は報告されなかった。 治験責任医師は，肺炎はウイルス感染によるものであり，シルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価でも，肺炎はシルデナフィルおよび治験手順とは関連しないことに同意した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	脱水
	併用薬	ampicillin, paracetamol, salbutamol, bromhexine hydrochloride

被験者番号：10435

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	吐血
	投与群	シルデナフィル中用量
女・4 歳 フィリピン人	経過・処置	米国の 4 歳のフィリピン人女児被験者，続発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 3 月 22 日（1 日目）から 2006 年 7 月 19 日まで計 120 日間，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回盲検下で投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2006 年 7 月 20 日から 2006 年 10 月 9 日までシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回，2006 年 10 月 10 日（203 日目）から 2008 年 10 月 7 日（931 日目）まで 20 mg を 1 日 3 回投与された。 2008 年 1 月 18 日，扁桃腺およびアデノイドを切除した。約 1 週間後の 2008 年 1 月 26 日（676 日目），出血を発現した。2008 年 1 月 27 日（677 日目），被験者は吐血と診断され，入院した。治験責任医師は本事象を中等度と判断し，重篤な有害事象として記録した。血液検査の結果は，国際標準比（INR）1.1（正常範囲：0.9～1.1），プロトロンビン時間（PT）14.3 秒（正常範囲：11.6～14.2 秒），部分トロンボプラスチン時間（PTT）28.4 秒（正常範囲：24.4～35.5 秒），赤血球数

		6.21 x 10^9/mL （正常範囲：3.90～5.30），血小板数 396 x 10^6/mL およびヘマトクリット 37.4 %（正常範囲：34.0～40.0%）であった。同日，被験者は静脈内輸液による治療を受け退院し，本事象は消失した。吐血の発現を受けて，シルデナフィル投与は変更なく継続した。 吐血の発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，貧血（2006 年），頻繁な気道感染，閉塞性睡眠時無呼吸症候群（2006 年），扁桃肥大（2006 年）および先天性心臓疾患（2003 年）であった。吐血発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，サルブタモール（Albuterol），ブデソニド（パルミコート®），モメタゾンフランカルボン酸エステルおよびパラセタモール（タイレノール®）（すべて継続中）であった。 治験責任医師は，重篤な有害事象の吐血は，2008 年 1 月 18 日に実施した扁桃腺およびアデノイド切除に起因するものであり，治験手順および治験薬と関連しているとする合理的な可能性はないと判断した。治験依頼者の評価でも，治験手順および治験薬とは関連しないことに同意した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	貧血，頻繁な気道感染，閉塞性睡眠時無呼吸症候群，扁桃肥大，先天性心臓疾患
	併用薬	salbutamol, budesonide, mometasone furoate, paracetamol

被験者番号：10442

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	心臓手術
	投与群	シルデナフィル中用量
男・5 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 5 歳の白人男児被験者は，続発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 4 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 8 月 8 日（1 日目）から 2007 年 1 月 4 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2007 年 1 月 5 日（151 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，同日にシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与された。シルデナフィルの用量を 10 mg 1 日 3 回に変更し，2007 年 1 月 6 日（152 日目）から 2007 年 7 月 8 日まで投与された。2007 年 7 月 9 日（336 日目）は用量を 10 mg 1 日 1 回に変更し，2007 年 7 月 10 日（337 日目）から 2007 年 11 月 26 日まで，用量を 10 mg 1 日 3 回に変更して，投与された。シルデナフィルは計 476 日間投与された。 2007 年 7 月 4 日（331 日目），心カテーテル検査のため，心臓病棟に入棟した。2007 年 7 月 9 日に心カテーテル検査が行われ，2007 年 7 月 14 日に退院した。治験責任医師により当該事象は中等度の事象と判定された。事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。当該事象は 2007 年 7 月 14 日に消失したと判断された。 2007 年 11 月 26 日（476 日目），被験者の両親が同意を撤回したため被験者は治験を中止し，治験薬（シルデナフィル）の投与は中止された。同日，被験者は予定されていた手術のために入院した。2007 年 11 月 29 日，共通房室弁口の全体的な補正手術が実施された。2007 年 12 月 20 日（500 日目），良好な状態で退院した。同日，当該事象は消失したと判断された。 関連する病歴は，房室中隔欠損（未手術）および体循環肺動脈短絡（2006 年 7 月から）であった。 心カテーテル検査のための入院前 2 週間以内に投与された併用薬は，カプトプリル，メチルジゴキシン，フロセミドおよびスピロノラクトンであった。

		治験責任医師は, 心臓手術はシルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと判断し，おそらくは治験対象疾患によるもの（治験実施計画書に示されている）と判断した。治験依頼者の評価により，心臓手術はシルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	房室中隔欠損，体循環肺動脈シャント
	併用薬	captopril, metildigoxin, furosemide, spironolactone

被験者番号：10443

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	RS ウイルス肺炎
	投与群	シルデナフィル高用量
男・4 歳 黒人	経過・処置	米国の 4 歳の黒人男児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 18 ヵ月）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 11 月 6 日（1 日目）に，シルデナフィル 10 mg を投与され，2006 年 11 月 7 日（2 日目）から 2006 年 11 月 12 日まで，用量を変更し，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。その後，用量を 20 mg 1 日 2 回へ増量し，2006 年 11 月 13 日（8 日目）から 2006 年 12 月 8 日まで投与され，2006 年 12 月 9 日（34 日目）から 2007 年 2 月 22 日まで，シルデナフィル 20 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。シルデナフィルは本試験で, 計 109 日間投与された。2007 年 2 月 23 日（110 日目），被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2007 年 5 月 8 日まで，シルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2007 年 5 月 9 日（185 日目）から 2011 年 10 月 2 日まで, シルデナフィル 20 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与され，2008 年 7 月 14 日，2011 年 4 月 11 日，2011 年 7 月 11 日および 2011 年 10 月 3 日は 20 mg を投与された。2008 年 10 月 7 日および 2011 年 6 月 2 日は投与されなかった。シルデナフィルは計 1793 日間投与された。 2007 年 10 月 18 日（347 日目），重篤な有害事象（SAE）である上気道感染を発現し，中等度と判定された。当該事象を受けて，シルデナフィル投与は変更無く継続された。セフジニルが投与され，2007 年 10 月 24 日（353 日目），上気道感染は消失したと判断された。治験責任医師は，当該 SAE はシルデナフィルの投与と関連しないと評価した。2007 年 12 月 11 日（401 日目），SAE である閉塞性睡眠時無呼吸と診断され，重度の事象と判定された。2007 年 12 月 21 日，被験者は直接喉頭鏡検査／気管支鏡検査, リビジョンアデノイド切除術および気管開口術のために入院した。同日，SAE は消失したと判断された。治験責任医師は当該 SAE は治験薬とは関連しないと評価した。 2009 年 8 月 19 日（1018 日目），被験者は扁桃肥大，アデノイド肥大および鼻甲介肥大を発現した。同日入院し，アデノイド口蓋扁桃摘出，両側下鼻甲介のコブレーション手術が実施された。被験者は 2009 年 8 月 20 日に退院し，SAE は同日に消失したと判断された。扁桃肥大の SAE に対する治験薬の処置はなかった。被験者の WHO 機能分類は 2009 年 10 月 12 日に II 度であり，全般評価は軽度改善，中等度認知発達機能遅滞，中等度運動能力遅滞であったと報告された。治験責任医師は，当該 SAE は治験薬投与もしくは治験手順と関連する可能性はなく，他の疾患，炎症に関連していると判断した。 2010 年 2 月 10 日（1193 日目），SAE である RS ウイルス肺炎が発現し，重度の事象と判定され，入院した。RS ウイルス肺炎と診断された。同日に実施した後

		前方向（PA）側方向（LAT）の胸部 X 線検査で，層化した右胸水，両肺の対称性の膨張，両側性の肺胞混濁，および気管支含気像が認められた。2010 年 2 月 10 日の呼吸器系ウイルス抗原反応を用いたポリメラーゼ連鎖反応法（PCR）では，被験者の鼻粘膜スワブ検体から respiratory syncytial virus（RS ウイルス）が検出され（>90），RS ウイルス陽性であった。アモキシシリン，デクスメデトミジン，デュオサイド（注射剤），硫酸アミカシン，アジスロマイシン，臭化イプラトロピウム，メロペネム，ピペラシリン／タゾバクタム，チメンチン，塩酸バイコマイシン，レボフロキサシンおよび pediasure が，SAE の治療のために投与された。2010 年 2 月 10 日は，シルデナフィルは投与されなかった。被験者は回復したが，後遺症が残り，2010 年 2 月 14 日に退院した。関連する病歴は，睡眠時無呼吸症候群（アデノイド切除の手術後の 2005 年 12 月 6 日に消失），心房中隔欠損症，21 トリソミー（2005 年 4 月 25 日）および上気道うっ血（2006 年 7 月 11 日）であった。SAE 発現期間に投与された併用薬は，ブデソニド，セチリジン，フルチカゾン，ランソプラゾール，メラトニン，poly-vi-sol，トブラマイシンおよびサルブタモールであった。 2011 年 6 月 2 日（1670 日目），過剰肉芽組織が気管に発現し，入院した。当該事象は軽度と判定された。肉芽組織は外科的に切除され，関連する診断検査は行わなかった。シルデナフィルの投与は一時的に中止した。治験責任医師は，当該事象はシルデナフィルと関連しないが，気管切開口周辺の肉芽組織の，上皮過形成によるものと判断した。2011 年 7 月 2 日に，当該事象は消失した。 治験責任医師は，RS ウイルス肺炎は治験薬との関連はなく，ウイルス感染によるものと判断した。治験依頼者の評価により，RS ウイルス肺炎はシルデナフィルと関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	睡眠時無呼吸症候群，心房中隔欠損症，21 トリソミー，上気道うっ血
	併用薬	cefdinir, amoxicillin, dexmedetomidine, duocid, amikacin sulfate, azithromycin, ipratropium bromide, meropenem, piperacillin/tazobactam, timentin, vancomycin hydrochloride, levofloxacin, PediaSure, cetirizine, fluticasone, melatonin, Poli-Vi-Sol, tobramycin, salbutamol, lansoprazole, budesonide

被験者番号：10445

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	・気管支炎 ・肺動脈圧上昇 ・肺炎 ・肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル中用量
女・3 歳 白人	経過・処置	ハンガリーの 3 歳の白人女児被験者は，続発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。2006 年 12 月 8 日（1 日目），被験者（当時 2 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，シルデナフィル 10 mg を投与された。用量を 10 mg 1 日 3 回に増量し，10 mg を 1 回投与された 2007 年 3 月 5 日（88 日目）を除き，2006 年 12 月 9 日（2 日目）から 2007 年 3 月 28 日まで，シルデナフィルを計 111 日間投与された。2007 年 3 月 29 日（112 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2008 年 8 月 14 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与され，2008 年 8 月 15 日（617 日目）から 2010 年 10 月 5 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2010 年 10 月 6 日（1399 日目），20 mg に増量して，2011 年 8

		月 17 日まで 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互にシルデナフィルを投与された。2011 年 8 月 18 日，シルデナフィルの用量を 10 mg 1 日 3 回に減量し，10 mg を 1 日 2 回投与された 2011 年 11 月 9 日および 2012 年 2 月 2 日を除き，2012 年 3 月 29 日までシルデナフィルは計 1939 日間投与された。 2008 年 3 月 26 日(475 日目)，発熱，呼吸器感染と咳嗽症状により入院。重篤な有害事象（SAE）である気管支炎と診断され，重度の事象と判定された。気管支炎の治療のため，セフロキシム，メタミゾール，サルブタモール，ドーパミンおよびドブタミンによる治療を受けた。気管支炎の事象を受けて，シルデナフィルの用量は変更せず継続した。2008 年 4 月 1 日（481 日目），気管支炎は消失したと判断され，同日，良好な状態で退院した。治験依頼者は，気管支炎はシルデナフィルに起因するものではないと判断した。 2008 年 5 月 25 日（535 日目），胸痛を訴え，心臓科病棟に入院した。肺動脈圧上昇の事象を発現した。検査を行い，右室機能は良好，酸素飽和度は 94%，血圧は正常，循環障害は認められなかった。肺動脈圧上昇の事象を受けて，シルデナフィルの用量は変更せず継続した。肺動脈圧上昇の事象は同日，消失したと判断された。2008 年 5 月 28 日，良好な状態で退院した。治験責任医師および治験依頼者は，肺動脈圧上昇はシルデナフィルに起因するものではないと判断した。 2008 年 10 月 7 日（670 日目），発熱のため入院し，呼吸困難が発現した。急性気管支炎と診断，重篤な有害事象であり中等度の事象と判定された。酸素療法，エピネフリンスプレー，乳酸リンゲル輸液，セフロキシムおよびアセチルシステインの投与を開始した。2008 年 10 月 11 日（674 日目），良好な状態で退院し，同日に気管支炎は消失したと判断された。治験責任医師は，SAE である気管支炎はシルデナフィルに起因するものではないと判断した。治験依頼者は気管支炎は治験薬とは関連しないと判断した。 2009 年 12 月 12 日，発熱が発現。肺炎が疑われたため，オーグメンチン投与を開始したが，状態が悪化したため，2009 年 12 月 16 日（1105 日目）に入院した。同日の胸部 X 線検査で左肺に重度の肺炎が確認された。2009 年 12 月 17 日に行われた H1N1 ウイルス血清型検査は，H1N1 陽性であった。リンゲル輸液，酸素療法，経鼻 C-PAP，デキサメタゾン，サルブタモール，フェノテロール，セフトリアキソン, 塩化ナトリウム, クラリスロマイシン, アミノフィリン, ジクロフェナク，オセルタミビルおよびメタミゾールナトリウムで治療した。治療により，被験者の状態は改善した。2009 年 12 月 23 日に実施した胸部 X 線検査で肺炎は認められず，2009 年 12 月 28 日（1117 日目）に退院した。治験責任医師は，事象は治験薬と関連はなく, H1N1 ウイルスに起因すると判断した。治験依頼者は，肺炎の事象はシルデナフィルに起因するものではないと判断した。 2010 年 3 月 15 日，上気道感染と発熱が発現し，セフプロジルを投与したが，被験者は改善しなかった。2010 年 3 月 18 日（1197 日目）に入院し，肺炎は SAE であり，重度の事象と診断された。同日に胸部 X 線検査で肺炎の診断が裏付けられた。事象を受けて，シルデナフィル投与は変更しなかった。経鼻的酸素投与および抗生物質であるクラリスロマイシンが投与された。2010 年 4 月 2 日（1212 日目）に退院し，同日に肺炎は消失したと判断された。治験責任医師は，肺炎はシルデナフィルもしくは治験手順と関連している合理的な理由はなく, 感染症によると判断した。治験依頼者は肺炎はシルデナフィルに起因するものではないと判断した。 2010 年 9 月 20 日（1383 日目），中等度の肺炎が発現したため入院し，臨床検査を行った。C 反応性蛋白は 2010 年 9 月 20 日に 13.6 mg/L, 2010 年 9 月 27 日に 5 mg/L であった。事象を受けて，シルデナフィルの投与量は変更しなかった。事象は 2010 年 10 月 1 日（1394 日目）に消失したと判断された。アミノフィリン，ブロムヘキシン，カルボシステイン，クラリスロマイシン，アセチルシステインおよび酸素が投与された。治験責任医師および治験依頼者は，SAE である肺炎はシルデナフィルに起因するものではないと判断した。 2010 年 10 月 6 日（1399 日目），重度の肺高血圧症の悪化が発現し，入院した。事象を受けて，シルデナフィルを増量した。本報告時点まで，事象は継続してい

		た。治験責任医師は，SAE である肺高血圧症の悪化はシルデナフィル，併用薬および治験手順に起因するものではなく，治験対象疾患によるものと判断した。2010 年 10 月 21 日，退院した。 関連する病歴は，心房中隔欠損症（2006 年 11 月 17 日に閉鎖），横隔膜筋力低下，先天性側弯症および先天性の肺低形成であった。投与された併用薬は，ジゴキシン，エナラプリル，フロセミドおよび塩化カリウムであった。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心房中隔欠損症，横隔膜筋力低下，先天性側弯症，先天性肺低形成
	併用薬	cefuroxime, methamizole, salbutamol, dopamine, dobutamine, epinephrine, ringer lactate solution, acetylcysteine, augmentin, oxygen, dexamethasone, fenoterol, ceftriaxone, sodium chloride, clarithromycin, aminophylline, diclofenac, oseltamivir, metamizole sodium, cefprozil, bromhexine, carbocysteine, enalapril, digoxin, furosemide, potassium chloride

被験者番号：10446

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	気管支炎
	投与群	シルデナフィル高用量
男・6 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 6 歳の白人男児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 5 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 1 月 26 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 2 回投与され，2007 年 1 月 27 日（2 日目）から 2007 年 2 月 1 日まで，用量を 10 mg 1 日 3 回に増量して投与された。2007 年 2 月 2 日（8 日目）から 2007 年 5 月 21 日まで，用量を 20 mg 1 日 3 回に増量して投与された。2007 年 3 月 26 日（60 日目）はシルデナフィル 20 mg を 1 日 2 回の投与であった。2007 年 5 月 22 日（117 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2009 年 3 月 26 日までシルデナフィル 40 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2009 年 3 月 27 日（792 日目）から 2011 年 8 月 17 日まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2011 年 8 月 18 日にシルデナフィルは 20 mg に減量され 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回を交互に投与された。シルデナフィルは計 1862 日間投与された。 2008 年 3 月 12 日（412 日目），中等度の気管支炎のため入院した。入院前，2 週間にわたり治療が行われたが改善されなかった。臨床検査値に異常値はなく，胸部 X 線検査は炎症を示さなかった。気管支炎の治療のため，アモキシシリン／クラブラン酸（amoxi-clavulanico）およびフェノテロール，臭化イプラトロピウムが投与され，症状は改善された。2008 年 3 月 18 日（418 日目），気管支炎は消失したと判断され，退院した。 関連する病歴は，気管支炎であった。 治験責任医師は，気管支炎は細菌感染によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，気管支炎はシルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし

	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	気管支炎
	併用薬	amoxicillin/clavulanic acid, fenoterol, ipratropium,

被験者番号：10447

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺炎
	投与群	シルデナフィル高用量
男・4 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 4 歳の白人男児被験者は，続発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 2 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 2 月 1 日（1 日目）から 2007 年 5 月 24 日まで計 113 日間，プラセボを盲検下で経口投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 5 月 25 日から 2011 年 12 月 29 日（1793 日目）まで，治験薬を投与された。 2008 年 1 月 23 日（357 日目），喘鳴の症状を伴う肺炎が発現したため入院した。同日，X 線検査で肺炎が確認された。肺炎の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。セフロキシムナトリウム，ヒドロコルチゾン（Hydrocortisonum®），臭化水素酸フェノテロールおよび臭化イプラトロピウムによる治療が行われた。2008 年 1 月 30 日，退院し，抗生物質による治療を継続した。2008 年 2 月 3 日（368 日目），肺炎は消失したと判断された。 2008 年 6 月 22 日（508 日目），別の事象である喘鳴の症状を伴う肺炎のため入院した。同日，X 線検査で肺炎が確認された。肺炎を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。セフロキシムナトリウム，臭化水素酸フェノテロールおよび臭化イプラトロピウムによる治療が行われた。2008 年 6 月 30 日，退院し，抗生物質による治療を継続した。2008 年 7 月 3 日（519 日目），肺炎は消失したと判断され，抗生物質は中止された。 2009 年 5 月 24 日（844 日目）に喘鳴の症状を伴う肺炎が発現し，2009 年 5 月 29 日に入院した。セファクロルによる治療が行われた。症状悪化のため地域病院に入院した。X 線検査で肺炎が確認された。肺炎発現時のシルデナフィルの用量は，20 mg 1 日 3 回であった。肺炎を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。セフロキシムナトリウム，アモキシシリン／クラブラン酸，臭化水素酸フェノテロール／臭化イプラトロピウム，アンブロキソール塩酸塩による治療が行われた。2009 年 6 月 2 日，5 日間入院後，母親の要請で被験者は退院した。抗生物質スピラマイシンは自宅で継続し，2009 年 6 月 7 日に投与を終了した。2009 年 6 月 7 日（858 日目），症状は消失し，治療は終了した。肺炎は消失したと判断された。 関連する病歴は，21 トリソミー，動脈管開存症（2005 年 2 月 3 日の手術で閉鎖），血行動態に影響を及ぼさない心房中隔欠損症（II 音）および QT 延長症候群であった。2 回の肺炎の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，スピロノラクトン，レボチロキシンナトリウムおよび酒石酸メトプロロールであった。 3 回目の肺炎の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，スピロノラクトン，レボチロキシンナトリウム，酒石酸メトプロロールおよびアスパラギン酸マグネシウムであった。治験責任医師は，3 回の肺炎は細菌感染によるものであり，シルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，3 回の肺炎は併発疾患であり，シルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし

	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	21 トリソミー，動脈管開存症，心房中隔欠損症，長 QT 症候群
	併用薬	cefuroxime sodium, hydrocortisone, fenoterol hydrobromide, ipratropium bromide, cefaclor, amoxicillin/clavulanic acid, fenoterol hydrobromide/ipratropium bromide, ambroxol hydrochloride, spiramycin, spironolactone, levothyroxine sodium, metoprolol tartrate, magnesium aspartate

被験者番号：10452

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	肺炎
	投与群	シルデナフィル中用量
女・4 歳 白人	経過・処置	ハンガリーの 4 歳の白人女児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 3 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 6 月 20 日（1 日目）から 2007 年 10 月 10 日まで計 113 日間，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回盲検下で経口投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 10 月 11 日から 2012 年 3 月 28 日まで（1744 日目），シルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回投与された。 2009 年 2 月 23 日（615 日目），発熱および肺炎の疑いのため入院した。当該事象発現時のシルデナフィルの用量は 10 mg 1 日 3 回であった。胸部 X 線検査で肺炎が確認された。静注セフロキシム，静注メタミゾールナトリウム，サルブタモール吸入剤，ブデソニド，プレドニゾンおよびフルチカゾン吸入剤，経口カルボシステインならびに経口アモキシシリンによる治療が行われた。2009 年 2 月 27 日（619 日目），良好な状態で退院した。肺炎の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。報告時点での当該事象の転帰は回復であった。 関連する病歴は，三尖弁閉鎖不全症，重大な事象ではない心房中隔欠損症（2～3 mm），大脳萎縮および肺高血圧症であった。 治験責任医師および治験依頼者は，肺炎はシルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	三尖弁閉鎖不全症，心房中隔欠損症，大脳萎縮，肺高血圧症
	併用薬	cefuroxime, metamizole sodium, salbutamol, budesonide, prednisone, fluticasone, carbocysteine, amoxicillin

被験者番号：10456

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	感音性難聴
	投与群	シルデナフィル高用量
女・10 歳 混合人種	経過・処置	コロンビアの 10 歳の女児被験者（混合人種）は，肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は 5 歳で当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 7 月 5 日（1 日目）にシルデナフィル 20 mg を 1 日 2 回投与された。2007 年 7 月 6 日から 2007 年 7 月 11 日まで 10 mg を 1 日 3 回投与され，2007 年 7 月

		12 日（8 日目）から 2007 年 10 月 23 日まで 20 mg の 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与を交互に行い，2007 年 10 月 24 日（112 日目）に 20 mg を 1 日 1 回に減量した。2007 年 10 月 25 日は投与されなかった。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 10 月 26 日（114 日目）から 2011 年 8 月 10 日までシルデナフィル 40 mg の 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与を交互に行った。2011 年 8 月 11 日（1499 日目）にデータモニタリング委員会（DMC）の勧告を受け，20 mg を 1 日 3 回に減量して 2011 年 8 月 12 日（1500 日目）から 2011 年 12 月 18 日まで投与され，2011 年 12 月 19 日は 20 mg を 1 日 1 回投与され，計 1629 日投与された。 2011 年 3 月 19 日（1354 日目），被験者は非重篤な両耳の耳炎と診断され，本事象は軽度と判断された。本事象を受けて，シルデナフィルへの措置は取られなかった。被験者はアモキシシリンを投与され，2011 年 3 月 26 日（1361 日目）に耳炎は消失したと判断された。 2011 年 8 月 8 日（1496 日目）の聴力検査で，右耳に中等度の重篤な感音性難聴が認められた。本事象は，医学的に重大な事象であるとして重篤と判断された。本事象発現時に投与されていた併用薬はなかった。上述のように 2011 年 8 月 11 日（1499 日目）にシルデナフィルを減量した。2011 年 12 月 20 日，被験者の感音性難聴を評価し，シルデナフィルの投与を中止した。最終投与は，2011 年 12 月 19 日であった（1629 日目）。被験者は評価のために耳鼻咽喉科医を紹介された。2012 年 9 月 18 日，新たな聴力検査の評価により右耳の感音性難聴と診断された。2012 年 10 月 8 日，言語聴力検査の結果により本診断が確定された。詳細な情報は入手できず，本最終報告の時点で本事象は持続していた。 関連する病歴は，心内膜炎，心室中隔欠損症（2002 年 8 月 16 日に外科的修復）および肺高血圧症（2002 年 10 月 21 日から）であった。 治験責任医師は，耳炎はウイルス感染と関連し，感音性難聴は治験薬と関連すると判断した。治験依頼者は，感音性難聴は治験薬とは関連しないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心内膜炎，心室中隔欠損症，肺高血圧症
	併用薬	なし

被験者番号：10822

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル中用量
男・20 歳白人	経過・処置	ポーランドの 20 歳の白人男性被験者は，肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 14 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 2 月 24 日（1 日目）から 2005 年 3 月 2 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与され，用量を増量して 2005 年 3 月 3 日（8 日目）から 2005 年 6 月 16 日まで，シルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された（2005 年 6 月 15 日はシルデナフィル未投与）。2005 年 6 月 16 日（113 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2011 年 1 月 10 日まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。その後増量して 2011 年 1 月 11 日（2148 日目）から 2011 年 8 月 30 日まで，シルデナフィル 80 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2011 年 8 月 30 日（2379 日目），シルデナフィルの用量を減量し，2011 年 11 月 18 日（2459 日目）まで 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。 2011 年 1 月 10 日（2147 日目），被験者は，予定された心血管系の評価のため入

		院した。6 分間歩行試験（6 MWT）の直後，失神が発現。肺動脈性肺高血圧症の悪化が認められた。事象を受けて，シルデナフィルを 80 mg 1 日 3 回に増量。事象発現時の WHO 機能分類は I 度であった。2011 年 1 月 12 日に事象から回復したと判断され退院し，全身状態は良好であった。退院後，失神は認められなかった。シルデナフィルの用量は事象を受けて，データモニタリング委員会が 2011 年 8 月に減量を勧告するまで増加した。 関連する病歴は，続発性肺高血圧症（1991 年 11 月 29 日に肺生検），大動脈肺動脈中隔欠損（1992 年 1 月 14 日に外科的に修復），接触アレルギー（定期的に両手の湿疹）であった。 肺動脈性肺高血圧症の悪化発現時に投与された併用薬は，プロピオン酸フルチカゾン，ジゴキシン，ジルチアゼムおよび Nuriban A であった。 治験責任医師は，肺動脈性肺高血圧症の悪化は治験薬と関連はなく，最も可能性の高い原因は，治験対象疾患と判断した。治験依頼者の評価により，事象はシルデナフィル，治験手順または併用薬とは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	大動脈肺動脈中隔欠損，続発性肺高血圧症，接触アレルギー
	併用薬	fluticasone propionate, digoxin, diltiazem, Nuriban A

被験者番号：10827

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	気道感染
	投与群	シルデナフィル高用量
男・12 歳 アジア人	経過・処置	インドの 12 歳のアジア系男児被験者は，原発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 6 月 15 日（1 日目）から 2005 年 10 月 4 日まで計 112 日間，プラセボを 1 日 3 回盲検下で経口投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2005 年 10 月 6 日（114 日目）から 2010 年 2 月 25 日まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。シルデナフィルの用量を 80 mg 1 日 3 回に増量し，2010 年 2 月 26 日（1718 日目）から 2011 年 8 月 13 日まで投与された。シルデナフィルの用量を 40 mg へ減量し，2011 年 8 月 14 日（2252 日目）から 2011 年 8 月 20 日まで投与され，さらに 20 mg へ減量し，2011 年 8 月 21 日（2259 日目）から 2012 年 11 月 14 日（2710 日目）まで投与された。 2007 年 5 月 18 日（703 日目），気道感染により入院した。事象を受けてシルデナフィルの投与の変更が行われ，気道感染の転帰は，最終報告時点で報告されなかった。2007 年 5 月 26 日（711 日目）に事象から回復し，事象は消失したと判断された。 関連する病歴は下気道感染による咳嗽（2005 年 9 月 20 日から 2005 年 9 月 22 日）および心室中隔欠損症（1997 年 4 月 21 日に閉塞）であり，合併症は心電図異常，右室肥大および体循環肺動脈短絡であった。 気道感染の発現 2 週間前以内に投与された併用薬はなかった。 気道感染がシルデナフィルおよび治験手順に関連している合理的可能性は，治験責任医師からは最終報告時点で提供されていない。治験依頼者の評価により，気道感染とシルデナフィルの関連性は，治験責任医師の情報提供では否定できない可能性があると結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし

	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	咳嗽，心室中隔欠損症，心電図異常，右室肥大，体循環肺動脈短絡
	併用薬	なし

被験者番号：10830

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	腸炎
	投与群	シルデナフィル低用量
女・12 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 12 歳の白人女児被験者は，体循環肺動脈短絡による続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 7 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 9 月 2 日（1 日目）から 2006 年 1 月 2 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2006 年 1 月 3 日（124 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられた。同日にシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与され，2006 年 1 月 4 日（125 日目）から 2011 年 1 月 24 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2011 年 1 月 24 日（1971 日目），用量を増量し，20 mg 1 日 1 回の投与であった 2011 年 4 月 20 日，2011 年 12 月 29 日および 2012 年 2 月 22 日を除き， 2012 年 2 月 22 日（2365 日目）まで 20 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回投与された。 2010 年 5 月 28 日（1730 日目），腹痛が発現したため入院し，C 反応性蛋白の増加（5.7 mg/L，正常値 0.0～5.0 mg/L）を伴う中等度の腸炎と診断された。当該事象に対し，セフロキシムナトリウム，ブドウ糖（5%）および塩化ナトリウム（0.9%）の静注とオメプラゾールが投与された。1733 日目，心理療法および腹部超音波検査を受けたが，詳細な結果は提供されなかった。シルデナフィル投与の変更は行わず，2010 年 6 月 2 日（1735 日目）に事象は消失したと報告された。被験者はさらに，1735 日目から 1740 日目まで，アモキシシリンおよびプロバイオティクスである止瀉剤（Lacium）が投与された。 関連する病歴は，未治療の心室中隔欠損症（2005 年 7 月から発現）であった。 腸炎発現時に投与されていた併用薬は，スピロノラクトンであった。 治験責任医師は，腸炎はシルデナフィル投与との因果関係を否定できないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	－
	病歴	心室中隔欠損症
	併用薬	cefuroxime sodium, dextrose, sodium chloride, omeprazole, amoxicillin, Lacium spironolactone

被験者番号：10835

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	肺炎
	投与群	シルデナフィル高用量
男・10 歳 白人	経過・処置	ハンガリーの 10 歳の白人男児被験者は，肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 9 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 12 月 14 日（1 日目）にシルデナフィル 1 mg を 1 日 1 回投与され，2005 年 12 月 15 日（2 日目）に用量を 10 mg 1 日 3 回に増量した。2005 年 12 月 21 日（8 日目），シルデナフィルの用量を 40 mg 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回を交互

		に投与に増量した。2006 年 4 月 7 日（115 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，シルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2011 年 10 月 6 日（2123 日目），シルデナフィルの用量を 20 mg 1 日 1～3 回に減量し，2012 年 3 月 8 日（2277 日目）まで投与された。 2006 年 5 月 24 日（162 日目），重度の重篤な有害事象である急性喉頭炎が発現し，入院した。ラセピネフリン吸入剤による治療が行われた。シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。2006 年 5 月 26 日（164 日目），急性喉頭炎は消失したと判断され，退院した。 2006 年 6 月 7 日（171 日目），重度の重篤な有害事象である肺炎が発現し，入院した。0.9 %塩化ナトリウム吸入剤，アンブロキソール，セフロキシムおよびオキシメタゾリンよる治療が行われた。2006 年 6 月 12 日（181 日目），肺炎は消失したと判断され，退院した。 関連する病歴は，21 トリソミーおよび房室中隔欠損（生後 3 週から発現）であった。事象発現時の併用薬は，カプトプリルであった。 治験責任医師および治験依頼者は，急性喉頭炎および肺炎はシルデナフィルとは関連しないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	21 トリソミー，房室中隔欠損
	併用薬	racepinephrine, ambroxol, cefuroxime, oxymetazoline, sodium chloride, captopril

被験者番号：10863

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	胸痛，肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル低用量
女・10 歳 混合人種	経過・処置	コロンビアの 10 歳の女児被験者（混合人種）は，原発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 9 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 9 月 10 日（1 日目）から 2007 年 12 月 27 日まで計 109 日間，プラセボを 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2007 年 12 月 28 日（110 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2009 年 9 月 20 日（742 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に回経口投与された。 2008 年 6 月 26 日（291 日目），重度と判定された胸痛および中等度と判定された失神の症状および心拍数の増加を伴う肺高血圧症の悪化が発現し，入院した。心モニタリングにて ST 部分下降が認められた。血圧は 81/54 mmHg であった。被験者は Foundation Cardioinfantil に搬送され，治験責任医師の診察を受け，また心エコー検査で右室機能不全が確認された。2008 年 6 月 28 日，胸痛は消失し，退院した（観察下に置かれた）。肺高血圧症の悪化は 2008 年 6 月 29 日に消失した。胸痛および肺高血圧症の悪化を受けて，シルデナフィル投与に対する措置は取られなかった。 肺高血圧症の悪化発現時の疾患および関連する病歴は，血小板粘着性異常であった。 胸痛および肺高血圧症の悪化の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸，カプトプリル，フロセミドおよびスピロノラクトンであった。 治験責任医師は，胸痛および肺高血圧症の悪化はシルデナフィル投与とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，胸痛および肺高血圧症の悪化は治験対象疾患の進行を示すものであり，シルデナフィル投与とは関連しないと結論付

		けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	血小板粘着性異常
	併用薬	acetylsalicylic acid, captopril, furosemide, spironolactone

被験者番号：11202

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	上気道感染，低酸素症，咳嗽
	投与群	シルデナフィル高用量
女・10 歳 白人	経過・処置	米国の 10 歳の白人女児被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 9 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2003 年 10 月 30 日（1 日目）から 2003 年 11 月 6 日（8 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回，その後，2003 年 11 月 7 日（9 日目）から 2004 年 2 月 26 日までシルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与され，計 120 日間シルデナフィルを投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2004 年 2 月 27 日から 2005 年 3 月 20 日（508 日目）まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。 2004 年 7 月 29 日（274 日目），上気道感染が再発した。2004 年 11 月 1 日（369 日目），ウイルス性消化管感染を発現し，この事象は 2004 年 11 月 4 日（372 日目）に消失した。2004 年 11 月 11 日（379 日目），低酸素血症が発現し，2004 年 11 月 15 日（383 日目），著明な咳嗽が発現した。低酸素血症および咳嗽の事象に対し，アジスロマイシン，セフプロジル，レボサルブタモール，およびプレドニゾロンが投与された。2004 年 11 月 29 日（397 日目），顕著な低酸素血症および著明な咳嗽により入院した。入院中，セフロキシム，酸素補給，およびフロセミド（Lasix®）を投与した。2004 年 12 月 1 日（399 日目）に実施した胸部 X 線検査では，前回の所見と比較して肺紋理増強が認められ，2004 年 12 月 2 日（400 日目），被験者は退院した。退院時処方は酸素補給，フロセミドおよび抗生物質経口投与であった。2004 年 12 月 15 日（413 日目），胸部のコンピュータ断層撮影（CT）で，少量の胸水を伴う両下葉の硬化が認められ，胸部 X 線の再検査では急性浸潤や間質性陰影の改善は認められなかった。心エコー検査を再度実施したが，変化は認められなかった。2005 年 1 月 6 日（435 日目），咳嗽は消失した。2005 年 3 月 17 日（505 日目），運動耐性が低下し，安静時の酸素飽和度は 78～80%であった。被験者は，錠剤を半分に分割したものを 1 日 3 回，5 日間服用するよう指示された。2005 年 3 月 22 日（510 日目），シルデナフィル投与を中止した。2005 年 3 月 31 日（519 日目），被験者は運動耐性上昇と労作性呼吸困難の軽減を報告し，段階的運動負荷試験では，2005 年 3 月 17 日（505 日目）に 33 ワットから 40 ワットへの負荷増が行われ，安静時 97%であった酸素飽和度が運動後に 88%に低下した。2005 年 5 月 5 日（554 日目），経過観察中，被験者は再度運動耐性上昇と労作性呼吸困難の軽減を報告し，運動負荷試験を再度実施したところ，40 ワットの負荷強度を実施したが，足の疲労により中止し，安静時に 97%であった酸素飽和度が，運動後には 92%に低下した。上気道感染および著明な咳嗽を受けて，シルデナフィル投与は変更なく継続したが，低酸素血症を受けて，シルデナフィル投与を完全に中止した。上気道感染，著明な咳嗽および低酸素血症はそれぞれ 2004 年 8 月 5 日（281 日目），2005 年 1 月 6 日（435 日目），および 2005 年 5 月 5 日（554 日目）に回復したと判断された。 関連する病歴は，慢性肺疾患（発現時期不明），気管支肺異形成症（1994 年 1 月

		から 1995 年 8 月），肺障害（1994 年），肺低形成（1994 年 1 月），胃痛（2004 年），頭痛（2003 年 11 月 6 日から 2003 年 11 月 7 日），冷感（2004 年）およびウイルス性胃腸炎（2004 年）であった。上気道感染，低酸素血症，再発した著名な咳嗽発現前の 2 週間以内に投与された併用薬はニフェジピンおよび Advair® discus（seritide mite）であった。 治験責任医師は，上気道感染は感染に，著名な咳嗽は併発疾患に，低酸素血症はシルデナフィルに関連していると判断した。治験依頼者は，低酸素血症はシルデナフィルに関連していると判断し，他の上気道感染および著名な咳嗽はシルデナフィルに関連しないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	上気道感染：治験薬と関連なし 低酸素症：治験薬との因果関係を否定できない 咳嗽：治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	上気道感染：治験薬と関連なし 低酸素症：治験薬との因果関係を否定できない 咳嗽：治験薬と関連なし
	病歴	慢性肺疾患，気管支肺異形成症，肺障害，肺低形成，胃痛，頭痛，冷感，ウイルス性胃腸炎
	併用薬	azithromycin, cefprozil, levosalbutamol, prednisolone, furosemide, cefuroxime, oxygen, nifedipine, salmeterol/fluticasone

被験者番号：11203

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	・胸痛 ・労作性呼吸困難
	投与群	シルデナフィル高用量
女・11 歳 白人	経過・処置	米国の 11 歳の白人女児被験者は，原発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 4 月 2 日（1 日目）から 2004 年 7 月 22 日まで計 112 日間，プラセボを盲検下で投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2004 年 7 月 23 日（113 日目）から 2004 年 7 月 28 日（118 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回経口投与され，2004 年 7 月 29 日（119 日目）から 2008 年 8 月 13 日（1595 日目）まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与された。 2006 年 10 月 2 日（914 日目），胸痛が発現し，地元の緊急治療室（ER）でイブプロフェン単回投与を受けて回復した。同日に実施された，造影剤を使用した胸部コンピュータ断層撮影像（CT）は，顕著な肺小結節およびすりガラス様実質を示した。これらの変化は治験の投与開始前に認められていたものであり，被験者の疾患に関連すると考えられた。2006 年 10 月 3 日（915 日目），被験者は ER を受診し同じ胸痛を訴えた。胸痛は 10 段階評価中「4」と記録され，息切れまたは血行動態不安定は伴っていなかった。心拍数 66 拍/分，血圧 120/77 mmHg，呼吸数 20 回/分，および室内空気酸素飽和度 99%であった。観察を受けるため入院した。同日，イブプロフェン 200 mg の投与により胸痛は消失したと判断された。胸痛を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。 2008 年 8 月 5 日（1587 日目），3 週間にわたる労作性呼吸困難により ER を受診した。労作性呼吸困難は 2008 年 7 月 15 日（1566 日目）に発現した。2008 年 8 月 6 日（1588 日目），心カテーテル検査は肺高血圧症の悪化を示した。同日に治療コードの盲検が解除され，被験者はシルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回投与されていたことが明らかになった。2008 年 8 月 13 日（1595 日目），労作性呼吸困難は消失した。同日，被験者の担当医師と家族とのさらなる話し合い後，被験者は本治験を中止し，トレプロスチニル（Remodulin®）の投与が開始された。 事象発現中，被験者は以下の臨床検査を受けた。

		検査日 / 検査名 / 検査結果 / 正常範囲 2008 年 8 月 5 日 / 心エコー / RUP 85 +RA 軽度右心不全 / - 2008 年 8 月 5 日 / 心電図 / 洞性不整脈, 心房異常 RUH / - 2008 年 8 月 5 日 / 甲状腺刺激ホルモン / 7.14 UL/ML / 0.3-6.2 2008 年 8 月 6 日 / 心カテーテル検査（肺動脈造影図） / 近位 RUL PA および前肺底枝に拡張した RPA, RPA 遠位枝はわずかに小さく, その他は正常（蛇行なし）。動脈瘤, 血餅, 濾過胞, またはその他の実質性肺疾患の証拠なし。肺静脈は正常に LA に戻り，levophase（術後肺動脈造影像）に閉塞なし。 / - 2008 年 8 月 6 日 / 肺動脈圧（室内空気） / 79 mmHg / 25 2008 年 8 月 6 日 / 肺血管抵抗（PVR） / 14.6 / 3 関連する病歴は，再発性尿路感染（発現時期不明），肺新生物（2003 年 12 月から 2004 年 7 月），第 V 因子ライデン変異および失神であった。胸痛および労作性呼吸困難の発現時に投与されていた併用薬は, イブプロフェン, Tylenol, ニフェジピンおよび酸素であった。 治験責任医師は，胸痛は，シルデナフィルとは関連しないと判断し，労作性呼吸困難は治験対象疾患によるものであり, シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，胸痛および労作性呼吸困難は，治験対象疾患の合併症によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	再発性尿路感染，肺新生物，第 V 因子ライデン変異，失神
	併用薬	ibuprofen, treprostinil, acetaminophen, nifedipine, oxygen

被験者番号：11205

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	・チアノーゼ ・失神
	投与群	シルデナフィル中用量
女・16 歳 アジア人	経過・処置	マレーシアの 16 歳のアジア系女性被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ, 2004 年 5 月 27 日（1 日目）から 2004 年 6 月 2 日まで, シルデナフィル 10 mg を投与され，2004 年 6 月 3 日（8 日目）から 2004 年 9 月 16 日まで計 113 日間, シルデナフィル 20 mg を投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入

		れられ，2004 年 9 月 17 日（114 日目）から 2012 年 3 月 29 日（2864 日目）まで，シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与された。 2005 年 10 月 23 日（515 日目），テーマパーク Snow World of Genting Highlands にて数秒間気絶し，頬粘膜および爪床にチアノーゼが発現した。被験者は Genting Highlands 常駐の医師の診察を受けたが，治療は行われなかった。この最後のエピソードからさらなる気絶またはチアノーゼは認められなかった。チアノーゼの事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。同日，チアノーゼは消失したと判断された。この事象は生命を脅かす可能性があったと判断され，重篤な有害事象として報告された。 2008 年 10 月 8 日（1596 日目），学校にて気絶し，入院した。入院中，気絶の原因は低酸素症と判断され，失神の最終診断が確定された。失神の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。2008 年 10 月 10 日（1598 日目），失神は消失したと判断され，退院した。 関連する病歴は，21 トリソミーおよび心室中隔欠損症（生後から報告時点まで発現）であった。 チアノーゼおよび失神の発現時に投与されていた併用薬はなかった。 治験責任医師および治験依頼者は，チアノーゼおよび失神は治験対象疾患によるものであり，シルデナフィル投与とは関連しないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	21 トリソミー，心室中隔欠損症
	併用薬	なし

被験者番号：11209

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	誤嚥性肺炎
	投与群	シルデナフィル中用量
女・8 歳 白人	経過・処置	米国の 8 歳の白人女児被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 7 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 7 月 29 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与され，2004 年 7 月 30 日（2 日目）から 2004 年 8 月 4 日まで，シルデナフィル 10 mg 1 日 3 回に増量された。シルデナフィルの用量をさらに 20 mg 1 日 1～3 回に増量し，2004 年 8 月 5 日（8 日目）から 2004 年 11 月 18 日まで投与された。被験者 2004 年 11 月 19 日（114 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2005 年 10 月 24 日までシルデナフィル 20 mg を 1 日 1～3 回投与された。2005 年 10 月 25 日（454 日目），シルデナフィルの用量を 40 mg に増量し，2008 年 2 月 23 日（2006 年 1 月 3 日はシルデナフィル未投与）まで，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。被験者は合計 1305 日間シルデナフィルの投与を受けた。 2005 年 4 月 1 日（247 日目），重度と判定され，重篤な有害事象である誤嚥性肺炎を発現し，入院した。同日緊急治療室で 103°F（39°C）の発熱の発現が認められ，胸部 X 線検査は誤嚥性肺炎を示した。シルデナフィルの投与量は，誤嚥性肺炎を発現するまでの数週間は 20 mg 1 日 3 回であり，発現日当日は 20 mg 1 日 2 回であった。clavulin（247 日目から 256 日目）およびヒドロキシジン（247 日目から 845 日目）による治療が行われた。2005 年 4 月 2 日に退院し，2005 年 4 月 10 日に誤嚥性肺炎は消失したと判断された。シルデナフィルの投与は，変更されることはなかった。1305 日目に治験責任医師の判断により，被験者は治験

		を中止した。 病歴は，2003 年 6 月に発現した肺炎（入院を要した），上気道感染（2004 年 8 月 20 日から 2004 年 8 月 25 日，2004 年 9 月 18 日から 2004 年 10 月 1 日に発現），無力症（2004 年 9 月 18 日から 2004 年 10 月 1 日に発現）および嘔吐（2004 年 10 月 29 日に発現）であった。その他の病歴は，心房中隔欠損症，生後からの 21 トリソミー，季節性アレルギー（幼少期以降発現），睡眠時無呼吸症候群（1997 年 7 月に診断），喘息（2001 年以降発現），慢性中耳炎，副鼻腔炎および十二指腸胃逆流であった。 誤嚥性肺炎の発現時に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸，塩酸セチリジン，エソメプラゾール，プロピオン酸フルチカゾン，オメプラゾール，サルブタモールおよびワルファリンであった。 治験責任医師および治験依頼者は，誤嚥性肺炎はシルデナフィルとは関連しないと判断した。治験責任医師は，誤嚥性肺炎は別の疾患（誤嚥）に起因するものと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	肺炎，上気道感染，無力症，嘔吐，心房中隔欠損症，21 トリソミー，季節性アレルギー，睡眠時無呼吸症候群，喘息，慢性中耳炎，副鼻腔炎，十二指腸胃逆流
	併用薬	clavulin, hydroxyzine, acetyl salicylic acid, cetirizine hydrochloride, esomeprazole, fluticasone propionate, omeprazole, salbutamol, warfarin

被験者番号：11211

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	・気管支炎 ・気管支炎 ・うっ血性心不全 ・肺炎
	投与群	シルデナフィル低用量
男・17 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 17 歳の白人男性被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 10 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 10 月 26 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与された。その後，2004 年 10 月 27 日（2 日目）から 2005 年 2 月 15 日までシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2005 年 2 月 16 日（114 日目），被験者はシルデナフィル 10 mg を単回投与され，継続して A1481156 試験に組み入れられた。2005 年 2 月 17 日（115 日目）から 2008 年 10 月 20 日までシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回に増量した（体重増加のため）。2008 年 10 月 21 日（1457 日目），シルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与され，2008 年 10 月 22 日（1458 日目）にはシルデナフィル 10 mg を単回投与された。同日，40 mg に増量し，2011 年 9 月 26 日まで 1 日 1～3 回投与された。2011 年 9 月 27 日（2528 日目），被験者はシルデナフィル 40 mg を単回投与され，その後投与量が 20 mg に減量され，2012 年 3 月 7 日まで 1 日 2～3 回投与された。シルデナフィルは合計 2690 日投与された。 2005 年 5 月 26 日（213 日目），被験者（当時 11 歳）は気管支炎による重篤な有害事象を発現し，中等度と判定された。同日に，咳嗽，呼吸困難および発熱のため入院した。急性気管支炎と診断され，アンブロキソール，amoxi-clavulanico およびアスパラギン酸カリウムによる治療が行われた。治療による入院期間に，軽度の消化不良が認められたが，気管支炎の大きな原因ではなかった。6 日間の治療後，気道感染は回復し，退院した。重篤な有害事象である気管支炎は，2005

		年 5 月 31 日（218 日目）に回復したと判断された。同時期に，気管支炎を発現し，腸炎の有害事象を発現した。腸炎は中等度であり，別の感染疾患によるものと判断された。1182 日目から 1192 日目まで，有害事象である気管支炎は中等度であり，別の疾患であるウイルス感染によるものと判断された。 被験者（当時 14 歳）は，2008 年 3 月 2 日（1224 日目）に重篤な有害事象である別の気管支炎を発現し，中等度の事象であると判断された。2008 年 3 月 2 日，末梢性チアノーゼを伴う重い咳嗽のため入院した。入院時の状態は良好であったが，気管支炎特有の変化および心雑音が聴診時に確認された。腰仙椎（下肢痛のため）と同様に胸部 X 線検査が行われた。アンブロキソール，セフォタキシム，デキサメタゾン，サッカロマイセス・ブラウディ（saccharomyces boulardii）が投与された。入院期間に追加の症状は無く，2008 年 3 月 6 日（1228 日目），気管支炎は消失したと判断され，良好な全身状態で退院した。重篤な有害事象である気管支炎発現時，シルデナフィル投与は 10 mg を 1 日 3 回であり，変更されることなく継続された。 2008 年 10 月 15 日（1451 日目）に重度の重篤な有害事象であるうっ血性心不全が発現した。2008 年 10 月 21 日にうっ血性心不全，低酸素血症（酸素飽和度は 69%）および呼吸困難の重度の症状のため入院した。ヒト血清アルブミンおよびフロセミドが投与され，アセチルサリチル酸による治療を開始した。入院中，中等度の有害事象である肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類の悪化）を 1457 日目に発現し，1876 日目に回復した。2008 年 10 月 25 日（1461 日目），うっ血性心不全は消失したと判断され，退院した。重篤な有害事象であるうっ血性心不全発現時，シルデナフィルの用量は 10 mg 1 日 3 回であり，入院中に 40 mg へ増量された。 被験者（17 歳）は 2011 年 8 月 11 日（2481 日目）に，重度の重篤な有害事象である肺炎を発現した。有害事象である上気道感染により地域病院に入院した。2478 日目から 2481 日目まで症状が続き，入院前にセフロキシム・アキセチルが投与されたが，症状は改善しなかった。入院時，肺動脈性肺高血圧症の WHO 機能分類は IV であり，チアノーゼ，重度の呼吸困難，咳嗽および発熱を伴っていた。胸部 X 線検査により，両肺の内側下部に炎症反応がみられ，両側性肺炎と診断された。感染因子（*Staphylococcus hominis*）は血液培養陽性と診断された。その他の臨床検査値データは，C 反応性蛋白（CRP）が 148.3 mg/L であり，全身性の感染であることが確認された。クリンダマイシンによる治療後数日で被験者の状態は回復した。その他入院中に，アンブロキソール，セフォタキシム，clavulin，デュオベント，ラクトバチルス・アシドフィラス（凍結乾燥）および塩化カリウムが投与された。2011 年 8 月 22 日の血液培養の結果は陰性であり，感染因子の増長は確認されず，CRP の値は正常範囲内であった。2011 年 8 月 24 日（2494 日目），肺動脈性肺高血圧症の WHO 機能分類は II へ改善したので退院し，重篤な有害事象である肺炎は消失したと判断された。重篤な有害事象である肺炎の発現時，シルデナフィルの用量は 40 mg 1 日 3 回であり，変更されることなく継続され，本治験を完了した。 病歴は，21 トリソミー，生後の房室中隔欠損（1994 年 11 月 17 日に手術），肺炎（1994 年の手術後，1995 年 1 月および 1997 年 10 月），僧帽弁閉鎖不全症および心室中隔欠損症（1994 年および 1998 年 6 月 23 日の手術後に残存），咽頭炎（1993 年から 2001 年），歯組織の壊疽および瘻孔（2003 年 12 月 3 日），敗血症（1994 年 9 月から 1994 年 10 月，1995 年 5 月に既治療）および点状出血（2004 年 11 月 5 日から 2004 年 11 月 13 日）であった。併用薬は，ジゴキシンおよびエナラプリルであり，ascorutin およびスピロノラクトンは肺炎発現時に継続していた。治験責任医師および治験依頼者は，すべての重篤な有害事象はシルデナフィルとは関連しないと判断した。気管支炎および肺炎は感染によるものであり，うっ血性心不全は治験対象疾患によるものと判断された。
	死因	該当なし

	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	21 トリソミー，房室中隔欠損，肺炎，僧帽弁閉鎖不全症，心室中隔欠損症，咽頭炎，歯組織の壊疽および瘻孔，敗血症，点状出血
	併用薬	ambroxol, amoxi-clavulanico, aspartate potassium, cefotaxime, dexamethasone, saccharomyces boulardii, human albumin, furosemide, acetylsalicylic acid, cefuroxime axetil, clindamycin, clavulin, duovent, lyophilized lactobacillus acidophilus, potassium chloride, digoxin, enalapril, ascorutin, spironolactone

被験者番号：11213

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	・右左心短絡，低アルブミン血症，心室中隔欠損症 ・低アルブミン血症，右室不全 ・肺炎，胃腸炎，肺炎
	投与群	シルデナフィル中用量
女・14 歳 アジア人	経過・処置	マレーシアの 14 歳のアジア系女児被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 5 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 12 月 3 日（1 日目）から 2004 年 12 月 9 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。2004 年 12 月 10 日（8 日目）から 2005 年 3 月 23 日まで，用量を 20 mg 1 日 3 回に増量し（2004 年 12 月 30 日は 1 日 2 回），2005 年 3 月 23 日に，被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられた。2005 年 3 月 24 日（112 日目）から 2010 年 12 月 16 日まで，シルデナフィル 20 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2005 年 12 月 13 日および 2005 年 12 月 14 日（376 日目および 377 日目）は，シルデナフィルは投与されなかった。2010 年 12 月 16 日（2205 日目），投与量を 40 mg に増量した（体重増加のため）。2010 年 12 月 17 日（2206 日目）から 2011 年 3 月 16 日までシルデナフィル 40 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で投与された（2011 年 2 月 18 日は 1 日 1 回のみ投与）。2011 年 3 月 16 日，投与量を 20 mg に減量した（体重減少のため）。2011 年 3 月 17 日（2296 日目）から 2012 年 4 月 5 日まで，シルデナフィル 20 mg を 1 日 1～3 回投与された。シルデナフィルは合計 2681 日間投与され，治験薬の投与を完了した。 当時 9 歳であった 2008 年 12 月 15 日（1474 日目），重篤な有害事象である右左心短絡，低アルブミン血症および心室中隔欠損症を発現し，すべての事象は中等度と判定された。同日，両下肢の浮腫により入院した。入院時，担当の小児科医は心疾患の発現を疑った。2008 年 12 月 16 日，小児科医は右左心短絡を伴う心室中隔欠損症と診断した。1478 日目にスピロノラクトンによる治療が開始され，1538 日目まで継続された。おそらくは，蛋白漏出性腸症により，総タンパクおよびアルブミンは低値であった。胃腸炎により蛋白漏出性腸症と診断された。2008 年 12 月 25 日（1484 日目），すべての重篤な有害事象は消失したと判断され，その時点でのシルデナフィルの投与量は 20 mg 1 日 3 回であった。シルデナフィル投与について変更はなかった。 当時 11 歳であった 2010 年 12 月 17 日（2206 日目），重篤な有害事象である低アルブミン血症と右室不全を発現し，両事象は中等度と判定された。これらの事象により，同日入院した。両事象の発現と同時期に，軽度の有害事象である甲状腺機能低下症を発現し，さらに，軽度の有害事象である上気道感染（2203 日目から 2214 日目まで）および感染性結膜炎を発現した（2205 日目から 2209 日目まで）。2010 年 12 月 17 日，レボチロキシンの投与が開始された。入院期間中，経口補水液およびオセルタミビルが投与された。2010 年 12 月 22 日（2211 日目）に退院し，この時点で低アルブミン血症および甲状腺機能低下症は消失し，右室不全は継続していると判断された。二つの重篤な有害事象発現時のシルデナフィ

		ルの投与量は, 40 mg 1 日 3 回であり, シルデナフィル投与について変更はなかった。 二日後の 2010 年 12 月 24 日（2213 日目），重篤な有害事象である肺炎と胃腸炎を発現し，両事象は中等度と判定された。同日，下痢と上気道感染（上述した 2203 日目の発現）により入院した。セフロキシム，塩酸ジフェンヒドラミン，経口補水液, パラセタモール, 塩酸カリウムおよびサルブタモールが投与された。さらに，2214 日目に塩酸ブロムヘキシンの投与が（2231 日目まで），2224 日目にスピロノラクトンの投与が開始された。2011 年 1 月 4 日（2224 日目）に退院し，両事象から回復したと判断された。両事象発現時のシルデナフィルの投与量は，40 mg 1 日 3 回であり，シルデナフィル投与について変更はなかった。 当時 14 歳であった 2012 年 11 月 19 日（2909 日目），重篤な有害事象である肺炎を発現した。2012 年 11 月 19 日から 2012 年 12 月 2 日まで入院し，退院時には症状から回復し, 当該事象は消失したと判断された。当該事象の発現時はすでに，治験薬の投与は行われていなかった。 病歴は，21 トリソミー（先天性），動脈管開存症（1999 年 7 月に心エコー），心室中隔欠損症（2001 年 1 月 15 日に外科的修復），肺水腫（2004 年 12 月 2 日から 2004 年 12 月 3 日まで）および血腫（2004 年 12 月 10 日から 2004 年 12 月 30 日まで）であった。併用薬は，カプトプリル，フロセミドであった。アンブロキソール，d-マレイン酸クロルフェニラミン，モンテルカストナトリウム，リシノプリルおよび rhinathiol とプロメタジンの混合薬は，重篤な有害事象である低アルブミン血症および右室不全発現前の 2205 日目に投与された。レボチロキシン（2206 日目に投与開始）は，重篤な有害事象である肺炎および胃腸炎の発現時には投与を継続していた。 治験責医師および治験依頼者は, すべての重篤な有害事象はシルデナフィルや治験手順とは関連しないと判断した。治験責任医師は，右左心短絡，心室中隔欠損症，低アルブミン血症および右室不全は治験対象疾患によるものであり，最初の重篤な有害事象である低アルブミン血症は蛋白漏出性腸症, 重篤な有害事象である肺炎および胃腸炎は感染によるものと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	21 トリソミー，動脈管開存症，心室中隔欠損症，肺水腫，血腫
	併用薬	spironolactone, levothyroxine, oral rehydration salt, oseltamivir, cefuroxime, diphenhydramine hydrochloride, paracetamol, potassium chloride, salbutamol, bromhexine hydrochloride, spironolactone, captopril, furosemide, ambroxol, dexchlorpheniramine maleate, montekulast sodium, lisinopril, rhinathiol with promethazine

被験者番号：11218

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	発作性頻脈
	投与群	シルデナフィル中用量
男・7 歳 白人	経過・処置	ハンガリーの 7 歳の白人男児被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 6 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ, 2005 年 1 月 26 日から 2005 年 5 月 17 日まで計 112 日間, シルデナフィル 20 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で経口投与された。2005 年 5 月 18 日（113 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2012 年 4 月 11 日（2633 日目）まで，シルデナフィル 20 または 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回ま

		たは 1 日 3 回で交互に経口投与された。 2006 年 3 月 7 日（406 日目），発作性頻脈のため入院し，重度の事象と判定された。ベラパミル塩酸塩，Adenocor®（adenosine）および Cordarone®（アミオダロン塩酸塩）による治療が行われた。2006 年 3 月 10 日（409 日目）に退院し，2006 年 3 月 14 日（413 日目）に発作性頻脈が再発したため再入院した。発作性頻脈の再発を受けて，シルデナフィル投与（20 mg を 1 日 3 回）は変更されることなく継続された。2006 年 3 月 23 日（422 日目），発作性頻脈は消失したと判断された。 小腸炎発現時に認められた疾患は，カンピロバクター，脳膿瘍および発作性頻脈であり，その他の関連する病歴は，房室中隔欠損（1998 年），心房中隔欠損症（1998 年），21 トリソミー（1998 年にダウン症候群），新生児敗血症（1998 年），肺炎（1999 年），敗血症（1999 年）および気管支炎（1999 年）であった。 発作性頻脈の再発前 2 週間以内に投与された併用薬は，カプトプリル，フロセミド，カリウムであった。 治験責任医師は，発作性頻脈の再発はその他の疾患によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，当該事象はシルデナフィル投与とは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	カンピロバクター小腸炎，脳膿瘍，房室中隔欠損，心房中隔欠損症，21 トリソミー，新生児敗血症，肺炎，敗血症，気管支炎
	併用薬	verapamil hydrochloride, adenosine, amiodarone hydrochloride, captopril, furosemide, potassium

被験者番号：11223

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺炎
	投与群	シルデナフィル高用量
女・20 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 20 歳の白人女児被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 13 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 6 月 30 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回投与され，その後 2005 年 7 月 1 日（2 日目）から 2005 年 7 月 6 日まで 1 日 3 回投与された。2005 年 7 月 7 日（8 日目）から 2005 年 10 月 25 日まで 40 mg に増量して 1 日 3 回投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2005 年 10 月 26 日（119 日目）から 2008 年 10 月 23 日までシルデナフィル 40 mg を 1 日 1～3 回投与された。2008 年 10 月 23 日（1212 日目），体重増加により 80 mg に増量して 2011 年 9 月 24 日まで 1 日 1～3 回投与された。2011 年 9 月 24 日（2278 日目）に 40 mg（1 日 1～3 回）に減量して 2011 年 10 月 20 日まで投与され，2011 年 10 月 20 日（2304 日目）にさらに 20 mg（1 日 1～3 回）に減量して 2012 年 3 月 15 日まで投与された。被験者はシルデナフィルを計 2451 日間投与された。 2012 年 1 月 13 日（2389 日目），重篤な有害事象の肺炎が発現し，本事象は重度と判断され入院を要した。2012 年 1 月 13 日，体温上昇，呼吸困難および咳嗽を発現し，肺炎の疑いにより入院した。同日実施された胸部 X 線検査により肺後区の肺炎と確定診断された。本事象発現時に投与されたシルデナフィルの用量は 20 mg を 1 日 2 回であった。静脈カテーテル留置部位に炎症および限局性発疹が認められ，フェニルブタゾンおよび paracetamol により治療した（2399 日目に開始）。カテーテル留置部位発疹および炎症のために入院は延長せず，治験責任医

		師はこれらの事象は軽度であり, カテーテルに対する一般的な非重篤な反応であると判断した。入院中，被験者は，肺炎に対し抗生物質（セフトリアキソンナトリウム，セフロキシム，シプロフロキサシン），ならびにアロプリノール，カルシウム／ミネラル／ビタミン D, 低分子量ヘパリンナトリウム塩およびオメプラゾールの静脈内および経口投与により治療され，回復した。2012 年 1 月 27 日（2403 日目），被験者は退院し肺炎は回復したと判断された。シルデナフィルへの措置は取られず，被験者は本治験を完了した。 肺炎発現日と同日（2389 日目）に，有害事象の腎結石症および胆石症が発現し，治験責任医師はこれらの事象は軽度であると判断した。腎結石症は 2012 年 3 月 15 日に消失したが，胆石症は持続している。治験責任医師は，これらの事象は治験薬とは関連しないが，被験者の「過体重」および「座る生活習慣」に関連すると判断した。 病歴は, 尿路感染（1991 年 8 月 30 日から 1991 年 10 月 4 日まで治療）, 肺炎（1992 年から 2005 年までに数回の入院治療を要した），結膜炎（2005 年 6 月 29 日から 2005 年 10 月 25 日まで）および関節痛（2005 年 9 月 21 日から 2005 年 10 月 11 日まで）であった。その他の病歴は，21 トリソミーおよび房室中隔欠損（出生時から），ならびに B 型肝炎（1993 年 1 月 18 日から 1993 年 2 月 12 日まで治療）であった。肺炎発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸, アモキシシリン，下痢止め微生物および塩酸ジルチアゼムであった。 治験責任医師および治験依頼者は，肺炎は治験薬とは関連しないと判断した。治験責任医師は, 本事象が併用薬および治験手順と関連しているとする合理的な可能性はないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	―
	病歴	尿路感染，肺炎，結膜炎，関節痛，21 トリソミー，房室中隔欠損，B 型肝炎
	併用薬	phenylbutazone, paracetamol, ceftriaxone sodium, cefuroxime, ciprofloxacin, allopurinol, calcium/minerals/vitamin D, heparin-fraction sodium salt, omeprazole, acetylsalicylic acid, amoxicillin, antidiarrheal microorganisms, diltiazem hydrochloride

被験者番号：11230

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	肺高血圧症
	投与群	シルデナフィル中用量
女・18 歳白人	経過・処置	米国の 18 歳の白人女性被験者は, 肺動脈性肺高血圧症治療のため, シルデナフィルが投与された。被験者（当時 14 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 11 月 10 日（1 日目）から 2006 年 3 月 10 日まで計 121 日間, シルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回, 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で経口投与された。2006 年 3 月 11 日（122 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2009 年 6 月 25 日まで（1324 日目）シルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与され，その後体重増加のためシルデナフィル 40 mg に増量して 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与され，2010 年 3 月 21 日（1593 日目）まで投与された。 2009 年 12 月 17 日の定期診察時，短距離歩行の後，チアノーゼと低酸素症が発現。安静時の酸素飽和度は 78%（正常範囲：90～100%）であった。肺高血圧症の悪化と診断され，中等度の事象と判断された。同日に，小児心臓科の主治医が，経鼻カニューレにより，1 分あたり 2～4 リットルの酸素，夜間には 6 リットルの酸素を常時投与した。2009 年 12 月 17 日に実施した臨床検査では，ヘモグロ

		ビン 19.8 g/dL（正常範囲 : 12～16 g/dL），ヘマトクリット 56.8%（正常範囲 : 36～46%）であった。当該事象を受けて，シルデナフィルの投与は変更されることなく継続された。2009 年 9 月 8 日，WHO 機能分類は III であった。2009 年 12 月 17 日，WHO 機能分類は II に改善しており，これは酸素の投与によるものであった。酸素投与の結果，被験者は肺高血圧症の悪化から回復した。酸素投与は今後も継続する予定。2010 年 3 月 22 日時点で，WHO 機能分類は II のままであった。 肺高血圧症の悪化発現時に認められた疾患および関連する病歴は，涙道閉塞（2007 年 3 月 28 日に手術），腎形成不全，閉塞性睡眠時無呼吸，アデノイド口蓋扁桃摘出および吸引を伴う両側鼓膜切開術，左鼻の焼灼術，甲状腺機能低下症，環境アレルギー，胃酸逆流，肺高血圧症および 21 トリソミー（ダウン症候群）であった。 肺高血圧症の悪化の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，カルシトリオール，フェキソフェナジン塩酸塩，ケトコナゾール（局所使用），レボセチリジン塩酸塩，酢酸メドロキシプロゲステロン，マルチビタミンとミネラルおよびラニチジンであった。 治験責任医師は，患者の症状は治験対象疾患の悪化であり，医学的に重大な事象であると判断した。治験薬とは関連しないが，治験対象疾患と関連する可能性が高いと判断された。治験依頼者の評価により，事象は治験対象疾患に関連する可能性が最も高いと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	―
	病歴	涙道閉塞，腎形成不全，閉塞性睡眠時無呼吸，アデノイド口蓋扁桃摘出，両側鼓膜切開術，左鼻の焼灼術，甲状腺機能低下症，環境アレルギー，胃酸逆流，肺高血圧症，21 トリソミー
	併用薬	oxygen, calcitriol, fexofenadine hydrochloride, ketoconazole, levocetirizine dihydrochloride, levothyroxine sodium, medroxyprogesterone acetate, multivitamins, ranitidine

被験者番号：11246

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	・細菌性肺炎 ・円錐角膜，角膜浮腫 ・下気道感染
	投与群	シルデナフィル高用量
女・13 歳 白人	経過・処置	チリの 13 歳の白人女児被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 9 月 13 日（1 日目）から 2008 年 1 月 3 日まで計 113 日間，シルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で経口投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2008 年 1 月 4 日（114 日目）から 2011 年 8 月 15 日まで，シルデナフィル 40 mg を 1 日 3 回経口投与され，2011 年 8 月 16 日（1434 日目）から 2012 年 11 月 26 日（1902 日目）まで，シルデナフィル 20 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。 2008 年 4 月 11 日（212 日目），上気道感染が発現。2008 年 4 月 14 日（215 日目），被験者は発熱とチアノーゼ増強のため緊急治療室を受診し，小児病棟に入院した。細菌性肺炎と診断され，重度の事象と判定された。12 時間毎のペニシリン（1,500,000 UI）静脈内投与のため入院した。さらに，イブプロフェン 400 mg（用法・用量と頻度の詳細は不明）を投与したところ，解熱した。肺炎を受けて，シルデナフィル投与は変更せず継続した。入院時の酸素飽和度が 72%であったた

		め，酸素が投与された。治療に対する反応は極めて良好であり，酸素飽和度は基礎レベルまで回復したため，さらなる酸素投与は行わなかった。2008 年 4 月 17 日（218 日目），経口アモキシシリン（750 mg を 8 時間毎，5 日間）およびサルブタモール（6 時間毎に 2 回噴霧，5 日間）を処方されて退院した。2008 年 4 月 21 日（222 日目），肺炎は消失したと判断され，サルブタモール吸入剤を中断。 2009 年 7 月 29 日（686 日目），眼球の突出と混濁が認められ，被験者は右眼をこすっていた。プライマリーケア施設にて，眼外傷の疑いと診断された。その後専門の眼科施設と病院に転院し，右眼の円錐角膜および角膜浮腫と診断され，重度と判断された。眼球閉鎖と混合軟膏で治療した。2009 年 8 月 4 日に実施した眼科検診にて，右眼の炎症が認められた。生体顕微鏡検査にて，角膜頂点の上側頭をフルオレセインで染色したところ上皮欠損が認められた。2009 年 8 月 5 日，角膜の専門医が被験者を診察した。右眼の角膜瘤が退縮し，炎症が持続していた。眼科医の診察により，右眼の角膜浮腫の急性症状は良好な転帰をたどっており，角膜浮腫は軽減し，著明な羞明が持続していると結論付けられた。右眼の眼球閉鎖およびシプロフロキサシン軟膏（1 日 3 回）の投与を 2009 年 8 月 6 日（694 日目）まで継続した。2009 年 8 月 12 日の診察にて，右眼の角膜浮腫の改善が認められ，浮腫による眼の充血と角膜混濁の持続が確認された。治療を継続した。 2009 年 8 月 26 日（714 日目），被験者は眼科の診察を受けた。外観およびバイオメトリクス検査にて，角膜の炎症症状は著明に軽減し，結膜の外観は白く，角膜は透明であり，角膜浮腫は認められず，角膜の病変は回復（上皮化）したことが確認された。2009 年 8 月 26 日，右眼の角膜浮腫は回復したと判断された。軟膏による治療を継続し，右眼の閉鎖は行わず，右眼のシールを除去した。2009 年 9 月 9 日（728 日目）の診察にて改善が認められ，浮腫は完全に減少し，眼は白くなった。シプロフロキサシン軟膏は継続したが，1 日 2 回に減量した。2009 年 10 月 7 日（756 日目），被験者を診察したところ，右眼の状態は良好で，色は白く，中央に白斑が認められ，上皮欠損はなかった。2009 年 10 月 7 日，人工涙液（潤滑点眼液：Polyvinylic Alcohol 1.4%）を右眼の治療に追加した（1 日 4 滴）。同日，シプロフロキサシン（軟膏）を 1 日 2 回から 1 日 1 回に減量。眼科での最終診察日は 2009 年 11 月 4 日（784 日目）であった。右眼の状態は良好で，色は白く，白斑が残存していた。シプロフロキサシンを中断し，人工涙液（1 日 4 滴）を持続。両側性円錐角膜は依然として持続していた。事象を受けて，シルデナフィルの変更等は行わなかった。 2010 年 8 月 16 日（1069 日目），発熱性症候群と下気道感染が認められ，緊急治療室に入院。3 時間で熱が 39℃（自宅で測定）まで上昇し，悪寒，多呼吸，乾性咳嗽があり，酸素飽和度が 66%に低下した。臨床検査結果は，C 反応性蛋白が 70 mg/dl（上昇），尿沈渣で感染は認められず，白血球数は 11300/mm^3（上昇），胸部 X 線検査では硬化巣は認められなかった。酸素と気管支拡張剤［サルブタモールを 6 時間毎に 2 回噴霧，イプラトロピウム（Atrovent）を 6 時間毎に 2 回噴霧］を投与した。2010 年 8 月 17 日，酸素飽和度が 81%となり，酸素投与を中止した。2010 年 8 月 18 日（1071 日目）に退院したが，気管支拡張剤投与は継続した。当該事象は消失したと判断された。事象を受けて，治験薬の用量は変更しなかった。 細菌性肺炎，円錐角膜および角膜浮腫の発現時に認められた疾患および関連する病歴は，21 トリソミー（ダウン症候群）であった。 細菌性肺炎，円錐角膜および角膜浮腫の発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸であった。 治験責任医師は，細菌性肺炎は他の疾患によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，細菌性肺炎は併発疾患であり，シルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。 治験責任医師は，円錐角膜はダウン症候群に関連しており，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，円錐角膜および右眼の角膜浮腫はシルデナフィルとは関連しないが，治験対象疾患に関連すると結論付けた。 治験責任医師は，下気道感染はウイルス感染によるものであり，シルデナフィル

		とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，下気道感染はウイルス感染によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	21 トリソミー
	併用薬	penicillin, ibuprofen, amoxicillin, salbutamol, ciprofloxacin, artificial tears, oxygen, ipratropium, acetylsalicylic acid

被験者番号：11247

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肺炎
	投与群	シルデナフィル中用量
女・6 歳 白人	経過・処置	ブラジルの 6 歳の白人女児被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 5 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 9 月 27 日（1 日目）から 2008 年 2 月 17 日まで計 144 日間，盲検下でプラセボを経口投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2008 年 2 月 18 日（145 日目）から 2008 年 2 月 25 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 0～3 回交互に経口投与された。用量を 20 mg へ増量し，2008 年 2 月 26 日（153 日目）から 2012 年 7 月 18 日（1757 日目）まで 1 日 0～3 回交互に投与された。 2008 年 3 月 8 日（164 日目），発熱が発現し，入院した。2008 年 3 月 9 日に肺炎と診断され，中等度の事象と判断された。肺炎の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更せず継続した。入院中，アミカシン，セファロチンで治療した。2008 年 3 月 19 日（175 日目）に退院した後，被験者は 2008 年 3 月 20 日から 2008 年 3 月 25 日までセファレキシンが投与された。2008 年 3 月 25 日（181 日目），肺炎は消失したと判断された。 肺炎発現時に認められた疾患および関連する病歴は，21 トリソミー（ダウン症候群）および心室中隔欠損症（両事象共に生後），肺炎（2002 年から 2004 年）であった。 肺炎発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，ワルファリンであった。 治験責任医師は，肺炎は細菌感染によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，肺炎は併発疾患であり，シルデナフィルとは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	21 トリソミー，心室中隔欠損症，肺炎
	併用薬	cefalotin, cefalexin, amikacin, warfarin

被験者番号：11609

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	・浮動性めまい ・肺動脈性肺高血圧症

	投与群	シルデナフィル高用量
女・21 歳 白人	経過・処置	ハンガリーの 21 歳の白人女性被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 15 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 10 月 13 日から 2005 年 2 月 2 日まで，プラセボを投与された。2005 年 2 月 2 日（113 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，シルデナフィル 10 mg をこの日のみ単回投与された。2005 年 2 月 3 日から 2005 年 2 月 8 日（119 日目）まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。シルデナフィルの用量が増量され，2005 年 2 月 9 日（120 日目）から 2011 年 10 月 12 日まで，80 mg を 1 日 2～3 回投与された。2011 年 10 月 12 日（2556 日目），シルデナフィルの用量は 40 mg を 1 日 3 回に減量され，さらに，2011 年 10 月 19 日（2563 日目）から 2012 年 2 月 28 日まで，20 mg を 1 日 3 回に減量された。試験は完了し，合計で 2695 日間投与を受けた。 当時 19 歳であった 2008 年 9 月 24 日（1443 日目），重篤な有害事象（SAE）である浮動性めまいを発現し，治験責任医師により中等度の事象と判断された。症状は 2 分間続いたが，詳細な観察のために入院した。浮動性めまいの原因は特定されなかった。2008 年 9 月 25 日（1444 日目），胸部 X 線検査は陰性，心電図は陰性であり，2008 年 9 月 26 日の心電図でも変化はなかった。2008 年 9 月 29 日，心肺運動負荷試験の結果は，被験者の状態に適するものであった。ホルター心電図から，心室性期外収縮が確認された。シルデナフィル投与の変更はなかった。2008 年 9 月 24 日の SAE 発現日同日に回復し，良好な状態で 2008 年 9 月 29 日に退院した。 当時 21 歳である 2011 年 1 月 4 日（2275 日目），PAH の悪化がみられたため，同日入院した。治験責任医師は，中等度の事象と判断した。ボセンタンの投与が開始され，2011 年 1 月 6 日に退院した。PAH の悪化の状態は，最終報告時まで継続していた。シルデナフィルの投与に関する変更は行われなかった。 関連する病歴は，心房中隔欠損症，右胸心，動脈管開存症および静脈障害であった。併用薬は，スピロノラクトン，ワルファリン，カプトプリル，ジゴキシン，フロセミドおよび塩化カリウムであった。 治験責任医師および治験依頼者は，浮動性めまいおよび PAH の悪化は，シルデナフィルの投与とは関連しないと判断した。治験責任医師により PAH の悪化は，疾患進行によるものと判断された。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心房中隔欠損症，右胸心，動脈管開存症，静脈障害
	併用薬	bosentan, spironolactone, warfarin, captopril, digoxin, furosemide, potassium chloride

被験者番号：11610

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	貧血
	投与群	シルデナフィル高用量
女・18 歳 ヒスパニック	経過・処置	メキシコの 18 歳のヒスパニック系女性被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。2004 年 10 月 27 日，被験者（当時 14 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 2 月 21 日，継続して A1481156 試験に組み入れられた。2004 年 11 月 5 日（1 日目）から 2004 年 11 月 11 日まで，シルデナフィル 10 mg を 1 日 2～3 回投与され，2004 年 11 月 12 日（8 日目）から 2010 年 8 月 31 日まで，シルデナフィル 80 mg を 1 日 2～3 回投与された。追跡調査不能になった 2010 年 8 月 31 日（2126 日目）に治験の中止となった。

		2009 年 7 月（おおよそ 1700 日目），重篤な有害事象（SAE）である貧血を発現し，治験責任医師により重度の事象と判断された。重度の経腟出血（女性用パッドを 1 日 5 枚使用する量）が見られた。1714 日目に，非重篤の有害事象である膣出血を発現し，治験責任医師により中等度の事象で疾患（抗凝固療法による不正子宮出血であるが抗凝固指数は最適以下）によるものと判断された。2009 年 8 月 26 日（1756 日目），入院後に失神が発現した。2009 年 8 月 26 日，臨床検査の結果は，ヘマトクリット 30.5%，ヘモグロビン 9.6 g/dL（2009 年 8 月 20 日は 14.5 g/dL）であった。入院し，生理食塩水，4 パックの赤血球輸血，メドロキシプロゲステロン，オメプラゾール，フマル酸第一鉄および葉酸による治療が行われた。失神，経膣出血，抗凝固剤過量投与は有害事象ではないが，急性貧血症候群の一種であることが確認された。2009 年 8 月 28 日（1758 日目），ヘモグロビンは 14.1 g/dL およびヘマトクリットは 43.1%であり，被験者は退院した。貧血（SAE）および膣出血（非重篤の有害事象）は，後遺症無く消失した。 関連する病歴は，心室中隔欠損症であった。関連する併用薬は，アセノクマロール（1757 日目のみ未投与）および酸素であった。 治験責任医師および治験依頼者は，SAE である貧血は併発疾患によるものであり，シルデナフィルとは関連しないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	心室中隔欠損症
	併用薬	medroxyprogesterone, omeprazole, ferrous fumarate, folic acid, acenocoumarol, oxygen, red blood cells, normal saline

被験者番号：11621

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	・上室性頻脈 ・上室性頻脈 ・父親経由の曝露，発育性股関節形成不全
	投与群	シルデナフィル低用量
男・18 歳 ヒスパニック	経過・処置	メキシコの 18 歳のヒスパニック系男性被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 15 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 10 月 26 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与され，2005 年 10 月 27 日（2 日目）から 2006 年 2 月 13 日まで，1 日 2 回または 1 日 3 回を交互に投与された。2006 年 2 月 14 日（112 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2008 年 10 月 22 日までシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回でほぼ交互に経口投与された。40 mg 1 日 1～3 回に増量して，2008 年 10 月 22 日（1093 日目）から 2010 年 9 月 22 日まで投与された。2010 年 9 月 23 日（1794 日目）から 2011 年 1 月 17 日まで 40 mg を 1 日 1 回投与され，その後，2011 年 1 月 18 日（1911 日目）から 2011 年 8 月 23 日まで 40 mg を 1 日 1～3 回投与された。用量を 20 mg 1 日 1～3 回に減量し，2011 年 8 月 23 日（2128 日目）から 2012 年 3 月 2 日まで投与された。シルデナフィルは合計 2320 日間投与された。 当時 16 歳であった 2007 年 1 月 16 日（448 日目），重篤な有害事象（SAE）である上室性頻脈（SVT）を発現し，重度の事象と判断された。同日の 21:30，呼吸困難，発汗，胸郭痛および頻脈が発現。被験者は同日に入院し，心電図より SVT の診断を受けた。洞調律を正常にするためにベラパミルによる治療が行われた。翌日の 2007 年 1 月 17 日，被験者は回復して退院し，SVT は消失したと判断された。同日，被験者は治験実施医療機関へ行き，プロパフェノンによる治療が開

		始された（656 日目まで）。2007 年 2 月 8 日（471 日目），非重篤であり，重度の有害事象（AE）である SVT を発現した。呼吸困難および頻脈を発現。緊急治療室に入室し，そこで実施された心電図は SVT を示した。アデノシンによる治療が行われ，同日に上室性頻脈は消失した。2007 年 5 月 12 日（564 日目），別の重度の SAE である SVT を発現した。当初はおよそ 1 時間，動悸および呼吸困難がみられ，緊急治療室に入室し，そこで計測した血圧は 70/50 mmHg であり，心電図は SVT を示した。エトミデートおよびフェンタニルが投与され，心臓除細動（100 および 200 ジュール）による治療が行われ，洞調律は回復した。ナトリウム 134 mEq/L およびカリウム 3.6 mEq/L であった。同日（2007 年 5 月 12 日），被験者は回復して退院し，SVT は消失したと判断された。初めの SAE 発現時は，シルデナフィルの用量は 10 mg 1 日 2 回であり，2 回目の SAE 発現時は 10 mg 1 日 3 回であった。 590 日目，720 日目および 825 日目に，3 回以上の非重篤，中等度の AE である SVT を発現した。これらの事象はすべて，発現日と同日に消失した。 2009 年 4 月 11 日（1264 日目），その他 2 つの SAE である，父親経由の曝露（子宮内曝露）および発育性股関節形成不全が報告され，両事象は軽度と判断された。当時 18 歳の被験者は，避妊をせずに 21 歳の交際相手である女性（関連する病歴なし）と性交を行った。その女性の最終月経は 2009 年 3 月 23 日であり，2009 年 4 月 11 日の妊娠検査は陽性であった。2009 年 12 月 28 日（40 週の妊娠期間）に，体重 3.2 kg，身長 52 cm の男児が産まれ，アプガースコアは 8/9 であった。男児は発育性股関節形成不全と診断された。妊娠期間中の父性曝露は，出生時の 2009 年 12 月 28 日に消失したと判断され，発育性股関節形成不全は 2010 年 6 月 30 日に消失したと判断された。両 SAE 発現時のシルデナフィルの用量は，40 mg 1 日 3 回であった。 いずれの SAE の発現後もシルデナフィルの投与に変更はされず，被験者は試験を完了した。 病歴は，水痘（1996 年），細菌性咽頭炎（2005 年 11 月 4 日から 2005 年 11 月 8 日まで），ウイルス性肝炎（2005 年 12 月 2 日から 2005 年 12 月 30 日まで），ペニシリンアレルギーであった。SAE が継続している間に使用した併用薬は，ジゴキシン，フロセミド，酸素療法であった。 治験責任医師および治験依頼者は，すべての SAE はシルデナフィルの投与と関連しないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	水痘，細菌性咽頭炎，ウイルス性肝炎，ペニシリンアレルギー
	併用薬	verapamil, propafenone, adenosine, etomidate, fentanyl, digoxin, furosemide, oxygen

被験者番号：11624

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	喀血，一過性脳虚血発作
	投与群	シルデナフィル中用量
男・16 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 16 歳の白人男性被験者は，肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 15 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2005 年 12 月 9 日（1 日目）から 2006 年 3 月 27 日まで計 109 日間，シルデナフィル 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で経口投与された。2006 年 3 月 28 日（110 日目），被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2012 年 3 月 12 日（2286 日目）まで，シルデナフィル 20 mg

		もしくは 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に経口投与された。2006 年 4 月 25 日（138 日目）に喀血が認められ，重度の事象と判断された。2006 年 4 月 26 日（139 日目）に重度のチアノーゼおよび赤血球増加症のため入院した。2006 年 5 月 9 日（152 日目），静脈内輸液が投与され，喀血は自然に消失した。2006 年 5 月 10 日に退院し，翌日に詳細な診断検査を受けた。臨床検査の結果は，ヘモグロビン 22.5 g/dL，ヘマトクリット 68.8%，赤血球数 7660000，血小板数 132000，プロトロンビン 46.7%，白血球数 4700，INR 1.49，APTT 47.3%（正常範囲の記載なし）であった。心電図は左軸偏位を示し，左房拡大，右房拡大，左室肥大を示唆した。動脈血不飽和による赤血球増加症と結論付けられた。 2006 年 5 月 13 日（156 日目），一過性脳虚血発作（TIA）を発現し，中等度の事象と判断された。2006 年 5 月 16 日，眼科検査でねじれた（曲がりくねった）網膜血管（静脈）が判明し，頭部コンピュータ断層撮影（CT）は脳血管発作および頭蓋内出血を示さなかった。静脈内輸液による治療が行われ，2006 年 5 月 17 日（160 日目）に退院した。退院時の最終診断は，赤血球増加症，喀血（先天性心臓欠陥－心室中隔欠損症を伴う三尖弁閉鎖症による），および肺動脈性肺高血圧症（重度）であった。喀血および TIA を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。 喀血および TIA の発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，三尖弁閉鎖症，心疾患，心房中隔欠損症，網膜障害，側弯症であった。 喀血および TIA の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸，ジルチアゼム塩酸塩，ならびにブドウ糖および塩化ナトリウム注入液であった。 治験責任医師は，喀血および TIA は赤血球増加症の合併症であり，シルデナフィル投与とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，喀血および TIA は赤血球増加症の合併症によるものであり，シルデナフィル投与とは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	三尖弁閉鎖症，心疾患，心房中隔欠損症，網膜障害，側弯症
	併用薬	acetylsalicylic acid, diltiazem hydrochloride, dextrose, sodium chloride

被験者番号：11626

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	失神，胸痛
	投与群	シルデナフィル低用量
女・18 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 18 歳の白人女性被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 13 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 12 月 15 日（1 日目）から 2007 年 4 月 23 日まで計 130 日間，シルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 4 月 24 日から 2012 年 2 月 22 日まで計 1896 日間，シルデナフィル 10 mg，20 mg もしくは 40 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で投与された。 2008 年 5 月 19 日（522 日目），失神（中等度）と心拍の乱れが疑われたため，地元の病院に入院した。治験責任医師により失神の事象は中等度と判断された。入院中，被験者の状態は良好であり，心電図および 24 時間心電図モニタリングを実施した。失神の発現時，シルデナフィルの用量は 10 mg 1 日 3 回であった。失神を受けて，シルデナフィル投与の変更等は行わなかった。2008 年 5 月 21 日（524

		日目），状態が改善したので退院し，同日に事象は消失したとみなされた。 2011 年 3 月 22 日（1559 日目），胸痛のため入院し，治験責任医師により事象は中等度と判定された。胸痛の発現時，シルデナフィルの用量は 40 mg 1 日 3 回であった。事象を受けて，シルデナフィル投与の変更等は行わなかった。臨床検査として，2011 年 3 月 23 日に 6 分間歩行試験を実施し，結果は 346 m で低値と判断された。2011 年 3 月 24 日，被験者は良好な全身状態で退院した。同日に胸痛は消失したと判断された。 関連する病歴は，房室中隔欠損（1993 年），21 トリソミー（1993 年），肥満（1999 年），および甲状腺機能低下症（2004 年）であった。脱水発現時の合併症はウイルス感染であった。胸痛発現時の合併症は心不全であった。 胸痛発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，甲状腺機能低下症に対しマレイン酸エナラプリル（Enarenal®），レボチロキシンナトリウム（Euthyrox®），心不全に対するメチルジゴキシン（Bemecor®），スピロノラクトンおよびフロセミドであった。 治験責任医師は，失神は治験対象疾患によるものであり，シルデナフィルまたは治験手順とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，失神はシルデナフィルまたは治験手順とは関連しないと結論付けられた。 治験責任医師は，胸痛は治験薬，治験手順，または併用薬とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，事象はシルデナフィルまたは治験手順とは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	房室中隔欠損，21 トリソミー，肥満，甲状腺機能低下症
	併用薬	levothyroxine sodium, enalapril maleate, methyldigoxin, spironolactone, furosemide

被験者番号：11630

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	喀血，肺炎
	投与群	シルデナフィル中用量
女・18 歳 白人	経過・処置	チリの 18 歳の白人女性被験者は，続発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 14 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 8 月 28 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与され，2007 年 8 月 29 日（2 日目）に 10 mg を 1 日 3 回に増量して 2007 年 9 月 3 日まで投与され，2007 年 9 月 4 日（8 日目）に 40 mg に増量して 2007 年 12 月 26 日まで 1 日 3 回投与と 1 日 2 回投与を交互に行った。2007 年 12 月 26 日（121 日目）に被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 12 月 27 日（122 日目）から 2011 年 8 月 15 日までシルデナフィル 40 mg の 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与をほぼ交互に行った（2008 年 6 月 8 日は投与されなかった）。データモニタリング委員会の勧告を受け，20 mg に減量し，2011 年 8 月 16 日（1450 日目）から 2012 年 11 月 26 日まで 1 日 3 回投与と 1 日 2 回投与を交互に行い，計 1918 日間投与された。 2011 年 8 月 18 日（1452 日目），中等度の重篤な喀血を発現した。被験者は気管支肺領域の専門医を受診し，基本的なパラメータは正常であり，気管支底部に顕著な喘鳴（rattle）を伴う徴候が認められることが示された。同医師の要望により胸部 X 線検査を行った。被験者は，クロルフェニラミン／プソイドエフェドリン／コデイン，サルブタモール，トラネキサム酸およびアモキシシリンにより治療された。2011 年 8 月 18 日の喀血発現後に，acenocoumarol による治療を中断した。

		1456 日目，中等度の重篤な左底部の肺炎が発現した。しかし，喀血は改善し，咳嗽は軽減していた。クロルフェニラミン配合剤，トラネキサム酸およびアモキシシリンの投与を継続し，サルブタモールの 1 日用量を減量した。2011 年 8 月 28 日（1462 日目）に喀血は消失したと判断され，2011 年 10 月 3 日（1498 日目）に診察および胸部 X 線検査により肺炎が回復したことが確認された。シルデナフィルへの措置は取られず，被験者は本治験を完了した。 病歴は，副鼻腔炎（2004 年，抗生物質により治療）および頻脈（2007 年 11 月 26 日）であった。A1481156 試験期間中に投与された併用薬は，acenocoumarol，アセチルサリチル酸，etonogestrel およびワルファリンであった。 治験責任医師は，肺炎および喀血は治験薬とは関連しないと判断した。治験責任医師は，肺炎は細菌感染に起因し，喀血は併用薬の acenocoumarol に起因するものと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	―
	病歴	副鼻腔炎，頻脈
	併用薬	acenocoumarol, acetylsalicylic acid, etonogestrel, warfarin, chlorpheniramine/pseudoephedrine/codeine, salbutamol, tranexamic acid, amoxicillin

被験者番号：12001

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	肺炎
	投与群	シルデナフィル高用量
男・18 歳 白人	経過・処置	ポーランドの 18 歳の白人男性被験者は，肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 14 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2004 年 6 月 25 日（1 日目）から 2004 年 10 月 12 日まで計 110 日間，シルデナフィル 80 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で経口投与された。2004 年 10 月 13 日（111 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2010 年 11 月 22 日（2342 日目）まで，シルデナフィル 80 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に経口投与された。 2008 年 3 月 25 日（1370 日目），右胸腔の気胸および胸水を伴う肺炎による呼吸困難および頻呼吸のため地元の病院に入院し，重度と判断された。気胸および胸水は肋間ドレナージを必要とした。大量な胸水の除去にもかかわらず，右肺を再び完全に膨張させることはできなかった。2008 年 4 月 7 日，胸水レベルの増加および気胸と肺水腫の持続のため，被験者は胸部外科に移された。肋間ドレナージは継続され，経過観察の胸部 X 線検査で気胸は除外された。2008 年 4 月 10 日（1386 日目），肺炎は消失したと判断され，また気胸および胸水は完全に消失し，良好な状態で退院した。肺炎の事象を受けて，シルデナフィル投与は変更されることなく継続された。 肺炎の発現時に認められた疾患およびその他の関連する病歴は，21 トリソミー（ダウン症候群，1990 年），甲状腺機能低下症（1990 年），咽頭炎，過体重および心室性不整脈であった。 肺炎の発現前 2 週間以内に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸，カルベシロール，イロプロスト，レボチロキシンおよびメキシチレン塩酸塩であった。 治験責任医師は，肺炎は細菌感染によるものであり，シルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと判断した。治験依頼者の評価により，肺炎は併発疾患であり，シルデナフィルおよび治験手順とは関連しないと結論付けられた。

	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	21 トリソミー（ダウン症候群），甲状腺機能低下症，咽頭炎，過体重，心室性不整脈
	併用薬	acetylsalicylic acid, carvedilol, iloprost, levothyroxine, mexiletine hydrochloride

被験者番号：12005

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	疾患進行
	投与群	シルデナフィル低用量
女・18 歳 白人	経過・処置	18 歳の白人女性被験者は，肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 16 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2006 年 11 月 2 日（1 日目）から 2007 年 2 月 22 日まで計 113 日間，シルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に盲検下で投与された。2007 年 2 月 23 日（114 日目），被験者は継続して A1481156 非盲検試験に組み入れられ，2009 年 9 月 9 日からシルデナフィル 10 mg を 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2009 年 9 月 10 日から 2011 年 9 月 27 日まで，用量を 40 mg に増量し，1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与され，2011 年 9 月 28 日（1792 日目）から 2012 年 3 月 14 日まで（1960 日目）まで，用量を 20 mg に減量して 1 日 1 回，1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。 2009 年 9 月 3 日の規定来院時，被験者は悪心，胃痛および心室負荷（ventricular loadability）の悪化を訴え，非致死性の疾患進行と診断され，重度とされた。2009 年 9 月 4 日，疾患進行に対し，エナラプリルの経口投与を開始した。2009 年 9 月 7 日，治験責任医師は PAH の悪化のため，治験薬を増量し，被験者は入院した。治験薬を 40 mg 1 日 3 回に漸増した後，2009 年 9 月 10 日に退院した。治験責任医師はシルデナフィル増量（40 mg 1 日 3 回）後に被験者の状態は改善しつつあると報告した。 疾患進行の発現時に認められた疾患および関連する病歴は，肺動脈閉鎖（左側ブラロック・タウシグシャント，右側ブラロック・タウシグシャントおよび中央大動脈肺動脈シャント），肺動脈弁狭窄［左肺動脈の再建手術，心室中隔欠損（VSD）閉鎖-肺への同種移植および右肺動脈再建］，三尖弁閉鎖不全症［残存 VSD の閉鎖，右室（RV）動脈瘤の切除および三尖弁（TV）の DE VEGA 形成術］であった。 疾患進行の発現前の 2 週間以内に投与された併用薬は，カプトプリル，ジゴキシン，スピロノラクトン，フロセミドおよび塩化カリウムであった。 治験責任医師は，当該事象は治験薬とは関連しないが，治験対象疾患と関連すると判断した。悪心，胃痛および心室負荷の悪化は，治験責任医師により疾患進行（PAH の悪化）の症状であると判断された。治験依頼者の評価により，事象は治験対象疾患の進行であり，シルデナフィル投与とは関連しないと結論付けられた。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	肺動脈閉鎖，肺動脈弁狭窄，三尖弁閉鎖不全症
	併用薬	enalapril, captopril, digoxin, spironolactone, furosemide, potassium chloride

被験者番号：10842

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	妊娠
	投与群	シルデナフィル低用量
女・18 歳 混血	経過・処置	コロンビアの 18 歳の混血女性被験者は，原発性肺動脈性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 13 歳）は当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 2 月 9 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg を 1 日 2 回投与され，2007 年 2 月 10 日（2 日目）から 2007 年 6 月 5 日まで 10 mg を 1 日 3 回投与された。被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2007 年 6 月 6 日（118 日目）から 2012 年 9 月 27 日まで体重増加のためにシルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回投与された。被験者はシルデナフィルを計 2058 日間投与された。 2012 年 9 月 27 日（2058 日目），規定の来院日に実施した妊娠検査（尿）結果が陽性であった。検査結果は報告され，妊娠が確認された。被験者は妊娠に気付いていなかったが，前回の月経期間は 2012 年 8 月 22 日であり，出産予定日／分娩予定日は 2013 年 5 月と予測された。治験責任医師は，妊娠は医学的に重大であり，解決できないと判断した。被験者は，直ちに本治験を中止した。 関連する病歴はなかった。併用薬は報告されなかった。 治験責任医師および治験依頼者は，本事象は非重篤であり，治験薬とは関連しないと判断した。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
	病歴	なし
	併用薬	なし

被験者番号：10860

性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語：	妊娠時の胎児の曝露
	投与群	シルデナフィル中用量
女・18 歳 ヒスパニック	経過・処置	グアテマラの 18 歳のヒスパニック系の女性被験者は，続発性肺高血圧症治療のため，シルデナフィルが投与された。被験者（当時 16 歳），当初 A1481131 試験に組み入れられ，2007 年 8 月 27 日（1 日目）にシルデナフィル 10 mg 1 日 2 回を投与され，2007 年 8 月 28 日（2 日目）から 2007 年 9 月 2 日まで，10 mg を 1 日 3 回に増量され，2007 年 9 月 3 日（8 日目）から 2007 年 12 月 19 日（115 日目）まで 20 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回で交互に投与された。2007 年 12 月 19 日（115 日目），被験者は継続して A1481156 試験に組み入れられ，2009 年 10 月 20 日（786 日目）までシルデナフィル 20 mg を 1 日 2 回または 1 日 3 回でほぼ交互に投与された。2008 年 12 月 25 日から 2008 年 12 月 26 日，2009 年 5 月 9 日から 2009 年 5 月 10 日，および 2009 年 9 月 29 日から 2009 年 10 月 1 日の間はシルデナフィルは投与されなかった。 2009 年 10 月 21 日の規定来院時（96 週），治験実施医療機関での妊娠検査で妊娠が確認され，被験者は妊娠約 4 ヵ月であると予測された。前回の来院時（72 週）に妊娠検査を実施したが，結果は陰性であった。本事象は，非重篤な有害事象である妊娠時の胎児の曝露として報告され，2009 年 4 月 24 日（607 日目）を発現日とした。妊娠の事象により，試験を中止した。 被験者は，2010 年 2 月 16 日（905 日目）に男児を出産した。正常分娩により出生した。被験者の身体検査から，収縮期性心雑音が認められたが，心エコー検査

		は正常であった。男児の体重は 3000 g，身長は 49 cm，アプガースコアは不明であった。 関連する病歴はなかった。妊娠時に投与していた併用薬は妊婦用ビタミン剤およびセファドロキシルであった。 治験責任医師は，妊娠時の胎児の曝露は，非重篤であり，シルデナフィルとは関連しないと判断し，避妊を行わなかったことによる事象との意見であった。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	－
	病歴	なし
	併用薬	pre-natal vitamins，cephadroxil