

## 再審査報告書

令和元年 6 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レバチオ錠 20 mg
有 効 成 分 名	シルデナフィルクエン酸塩
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	肺動脈性肺高血圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。 1 歳以上の小児 体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。
承 認 年 月 日	1. 平成 20 年 1 月 25 日 2. 平成 29 年 9 月 27 日（1 歳以上の小児に対する用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. 10 年 2. 6 年 1 日
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*
備 考	* 1 歳以上の小児に対する用法・用量の承認時に付与された。 なお、成人に対する用法・用量の承認時に付与された承認条件「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及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、本剤の安全性及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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（平成 28 年 12 月 13 日付け事務連絡）

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果の用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レバチオ錠 20 mg (以下、「本剤」) の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に係る特定使用成績調査	
目的	本剤の製造販売後の長期使用実態下の安全性及び有効性に関する情報を把握するため、以下を目的とした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 日常診療における本剤の長期使用の安全性及び有効性の検討</li> <li>・ 調査期間中の未知の副作用、使用実態下における副作用発生状況の把握</li> <li>・ 新たな特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無の検討</li> </ul>
重点調査事項	以下の 4 項目の副作用の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 出血・鼻出血</li> <li>・ 低血圧</li> <li>・ 眼に関する事象 (特に長期投与)</li> <li>・ 聴力に関する事象 (耳鳴り、めまいを含む)</li> </ul>
調査方法	全例調査方式 (レトロスペクティブな症例を含む)
対象患者	本剤が使用された全患者 (臨床試験参加症例、及び以前にシルデナフィルクエン酸塩 (以下、「シルデナフィル」) にて治療されていた症例も調査対象とする)
実施期間	平成 20 年 4 月～平成 26 年 5 月
目標症例数	安全性解析対象として 3,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から 3 年 (156 週) まで
実施施設数	606 施設
収集症例数	3,337 例
安全性解析対象症例数	3,304 例
有効性解析対象症例数	3,301 例
備考	平成 26 年 5 月 31 日時点で観察を終了した調査票分冊を回収対象とし、平成 25 年 6 月 1 日以降は登録のみの調査に切り替えた。症例登録は、平成 28 年 12 月 19 日まで継続した。

表 2 製造販売後臨床試験の概要

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験	
目的	日本人成人肺動脈性肺高血圧症 (以下、「PAH」) 患者に本剤を 1 日 3 回経口投与したときの安全性及び有効性を確認すること。 本試験に参加した被験者への人道的配慮を考慮して本剤を継続的に提供すること。
試験デザイン	以下の 2 つの服用期からなる多施設共同、非対照非盲検試験。 第 I 期：スクリーニング期及び治療期 (服用期間 12 週間) 第 II 期：長期投与期
対象患者	第 I 期：シルデナフィルによる治療を受けていない PAH 患者 第 II 期：本試験の治療期 (第 I 期) を終了した被験者 自主研究データのメタ・アナリシスへのデータ提供に同意し、シルデナフィルを継続して服用している PAH 患者 (第 II 期から参加可能)
実施期間	平成 19 年 4 月～平成 21 年 2 月 (本剤承認前の期間を含む)
用法・用量	シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回、経口投与
観察期間	第 I 期：12 週間 第 II 期：本剤投与期間中
予定症例数	第 I 期 20 例、第 II 期 50 例、薬物動態評価例 6 例

評価項目	安全性： 有害事象、身体的検査、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体重）、12誘導心電図及び眼科的検査（診察、視力、色覚及び眼底検査） 薬物動態： シルデナフィル投与後の定常状態におけるシルデナフィル及びその代謝物の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ 有効性（主要評価項目、第Ⅰ期）： 6分間歩行距離、血行動態パラメータ（平均肺動脈圧、肺血管抵抗及び心拍出量）
投与症例数	第Ⅰ期 21 例、第Ⅱ期 23 例、薬物動態評価例 10 例
安全性解析対象症例数	44 例
有効性解析対象症例数	20 例

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 特定使用成績調査

#### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 3,304 例のうち、448 例に 638 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 3 のとおりであった。副作用発現割合は 13.6%（448/3,304 例）であり、承認時までの海外臨床試験及び国内臨床試験における副作用発現割合 74.3%（303/408 例）及び 56.8%（25/44 例）に比べて高くなかった。発現割合の高かった副作用は、頭痛等の本剤の血管拡張作用に関連すると考えられる副作用であり、承認時までの臨床試験と副作用の種類、発現傾向に明確な違いはなかった。

表 3 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
血液およびリンパ系障害	22 (0.7)
貧血	14 (0.4)
代謝および栄養障害	15 (0.5)
高尿酸血症	6 (0.2)
食欲減退	5 (0.2)
神経系障害	138 (4.2)
浮動性めまい	22 (0.7)
体位性めまい	5 (0.2)
頭痛	109 (3.3)
眼障害	26 (0.8)
霧視	5 (0.2)
視力障害	7 (0.2)
心臓障害	43 (1.3)
心不全	6 (0.2)
動悸	24 (0.7)
血管障害	62 (1.9)
潮紅	21 (0.6)
低血圧	26 (0.8)

	ほてり	10	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		41	(1.2)
	呼吸困難	5	(0.2)
	鼻出血	7	(0.2)
	咯血	6	(0.2)
胃腸障害		61	(1.8)
	腹部不快感	5	(0.2)
	下痢	27	(0.8)
	胃食道逆流性疾患	6	(0.2)
	悪心	14	(0.4)
肝胆道系障害		25	(0.8)
	肝機能異常	19	(0.6)
	肝障害	5	(0.2)
皮膚および皮下組織障害		17	(0.5)
	発疹	5	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害		13	(0.4)
	筋肉痛	5	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		50	(1.5)
	死亡	12	(0.4)
	倦怠感	11	(0.3)
	浮腫	5	(0.2)
臨床検査		54	(1.6)
	血圧低下	22	(0.7)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	(0.2)
	血小板数減少	6	(0.2)

MedDRA/J version 18.0

発現時期別の副作用発現割合はそれぞれ、本剤投与開始から 12 週以内が 9.7% (319/3,304 例)、12 週超 52 週以内が 2.6% (70/2,690 例)、52 週超 104 週以内が 2.1% (39/1,883 例)、104 週超 156 週以内が 2.7% (35/1,301 例)、156 週超が 0.8% (4/516 例) であった。発現した副作用の多くは 12 週以内に発現しており、また、長期投与によって発現する副作用に特徴的な傾向は認められなかった。

#### 4.1.2. 重点調査事項

安全性解析対象症例のうち、出血・鼻出血に関連する副作用<sup>1)</sup>は、36 例に 39 件認められ、主な副作用は鼻出血 7 例及び咯血 6 例であった。低血圧に関連する副作用は、低血圧 26 例、浮動性めまい及び血圧低下 各 22 例、起立性低血圧 2 例であった。眼に関連する副作用<sup>2)</sup>は、26 例に 29 件認められ、主な副作用は視力障害 7 例、霧視 5 例及び羞明 3 例であった。聴力に関連する副作用<sup>3)</sup>は、耳鳴 4 例、耳不快感 2 例、感音性難聴及び回転性めまい 各 1 例であった。いずれの重点調査事項についても、本調査において関連する副作用が認められたが、承認時までの臨床試験と比べて発現傾向に明確な違いはなく、特徴的なものは認められなかったことから、新たな注意喚起は必要ないと考える。

<sup>1)</sup> MedDRA 標準検索式 (以下、「SMQ」) の「出血 (広域)」に該当する事象

<sup>2)</sup> MedDRA 器官別大分類「眼障害」に該当する事象

<sup>3)</sup> MedDRA 器官別大分類「耳および迷路障害」に該当する事象

## 4.2. 製造販売後臨床試験

第Ⅰ期での安全性解析対象 21 例のうち、16 例に 36 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 76.2% (16/21 例) であった。2 例以上に認められた副作用は、頭痛 8 例、潮紅 6 例、浮動性めまい及び鼻出血 各 2 例であった。第Ⅱ期での安全性解析対象 23 例のうち、9 例に 14 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 39.1% (9/23 例) であった。2 例以上に認められた副作用は、頭痛及び潮紅 各 2 例であった。発現した副作用はいずれも軽度又は中等度であり、副作用による投与中止は認められていないこと、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の結果からも問題となる所見は認められなかったことから、PAH 患者にシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回、経口投与したときの安全性に問題は認められなかったと判断した。

## 4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 17 例 20 件、予測できない重篤な副作用は 186 例 283 件、予測できない非重篤な副作用は 169 例 208 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。いずれの副作用についても、基礎疾患、併用薬等が影響した可能性も考えられる報告、情報不足のために本剤との関連性を特定できない報告が多く、本剤との明確な因果関係が疑われる報告は少なかったことから、現時点で新たな安全確保措置は必要ないと考えた。今後も発現状況等に留意し、必要に応じて対応を検討していくこととした。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	348	492	186	283	169	208
感染症および寄生虫症	13	13	9	9	4	4
肺炎	5	5	5	5	0	0
血液およびリンパ系障害	16	16	13	13	3	3
貧血	7	7	7	7	0	0
代謝および栄養障害	13	13	3	3	10	10
高尿酸血症	6	6	0	0	6	6
神経系障害	31	34	14	17	17	17
味覚異常	5	5	0	0	5	5
心臓障害	34	39	31	36	3	3
右室不全	5	5	5	5	0	0
心不全	10	10	10	10	0	0
血管障害	17	17	15	15	2	2
低血圧	11	11	11	11	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54	65	46	56	9	9
低酸素症	5	5	4	4	1	1
肺高血圧症	14	14	12	12	2	2
喀血	7	7	5	5	2	2
胃腸障害	29	32	11	13	18	19
腹部膨満	5	5	0	0	5	5
肝胆道系障害	28	28	8	8	20	20
肝機能異常	20	20	4	4	16	16
肝障害	7	7	3	3	4	4

腎および尿路障害	15	15	7	7	8	8
腎機能障害	6	6	3	3	3	3
生殖系および乳房障害	10	13	1	1	9	12
月経過多	5	5	1	1	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	63	69	47	50	17	19
死亡	16	16	16	16	0	0
状態悪化	10	10	9	9	1	1
薬物相互作用	12	12	3	3	9	9
臨床検査	71	78	27	30	44	48
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	8	0	0	8	8
血圧低下	8	9	8	9	0	0
血小板数減少	10	10	2	2	8	8
血中ビリルビン増加	5	5	0	0	5	5
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	5	5	2	2	3	3

MedDRA/J version 20.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 特定使用成績調査

本剤の有効性は、担当医師が、本剤投与開始前及び本剤投与後の経過観察終了時点における、WHO 肺高血圧症機能分類（以下、「WHO 機能分類」）による重症度、6 分間歩行テスト、生理学的検査や血行動態検査の結果等を総合的に評価し、臨床効果を「有効」、「無効」、「判定不能」の 2 段階 3 区分で判定した。有効性解析対象 3,301 例のうち、最終観察時に「有効」と判断された症例は 2,151 例で、有効率は 65.2% (2,151/3,301 例) であった。WHO 機能分類のベースラインから最終観察時における変化は、「改善」（投与開始時点の WHO 機能分類より 1 段階以上改善）27.5% (909/3,301 例)、「不変」（投与開始時点の WHO 機能分類を維持）60.1% (1,984/3,301 例)、「悪化」（投与開始時点の WHO 機能分類より 1 段階以上悪化）7.5% (248/3,301 例) であった。WHO 機能分類のベースラインから 12 週時における変化は、「改善」25.1% (714/2,841 例)、「不変」68.5% (1,946/2,841 例)、「悪化」2.6% (75/2,841 例) であり、国内臨床試験における本剤投与 12 週後におけるベースラインとの比較成績（「改善」30.0% (6/20 例)、「不変」65.0% (13/20 例)、「悪化」5.0% (1/20 例)）と比べて問題となる傾向は認められなかった。また、6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、対象例数）は、本剤投与開始後 12 週時で 31.6±90.2 m (209 例)、最終観察時で 22.8±96.0 m (321 例) であり、国内臨床試験（投与 12 週後の変化量：84.2±74.9 m）、海外第Ⅲ相試験（投与 12 週後の変化量：41.3±54.8 m）と比較して低かった。これは、海外臨床試験では PAH 治療薬未治療の患者、国内臨床試験では PAH 治療薬未投与又はベラプロストナトリウムで治療中の患者を対象としていたのに対し、本調査では PAH 治療薬（ベラプロストナトリウム、ボセンタン水和物等）の前治療有の割合が 67.0% (140/209 例) (12 週時) 及び 69.2% (222/321 例) (最終観察時) と高かった等、患者背景が異なっていたことによる影響が考えられるが、投与開始前と比較して明らかな改善が認められており、本剤の有効性が示されていることから、特段の対応は必要ないと考えた。

### 5.2. 製造販売後臨床試験

第 I 期から参加した被験者におけるベースライン、投与 8 週後及び 12 週後に測定した 6 分間歩

行距離の実測値並びにベースラインからの変化量は表 5 に示したとおりであり、いずれの評価時点でも改善が認められた。

表 5 本剤投与 8 週後及び 12 週後の 6 分間歩行距離

	ベースライン	投与 8 週後	投与 12 週後又は中止時
評価例数	20	19	20
実測値 (m)	326.0±86.2	410.2±72.9	410.2±66.6
ベースラインからの変化量 (m)	—	87.5±75.3	84.2±74.9

実測値及び変化量：平均値±標準偏差

第 I 期から参加した被験者 20 例における血行動態パラメータ（平均肺動脈圧、肺血管抵抗及び心拍出量）の実測値並びにベースラインからの変化を表 6 に示した。投与 12 週後の平均肺動脈圧及び肺血管抵抗はベースラインと比較して低下、心拍出量は増加しており、ベースラインからの改善が認められた。

表 6 本剤投与 12 週後の血行動態パラメータ（平均肺動脈圧、肺血管抵抗及び心拍出量）

	ベースライン	投与 12 週後	変化量
平均肺動脈圧 (mmHg)	48.9±13.1	44.2±14.6	-4.7±8.2
肺血管抵抗 (dyne・sec/cm <sup>5</sup> )	979.6±468.0	733.1±378.0	-246.5±301.2
心拍出量 (L/min)	3.7±1.1	4.3±1.5	0.6±1.0

実測値及び変化量：平均値±標準偏差

薬物動態評価対象となった 9 例に、本剤を 1 日 3 回反復投与したときの定常状態におけるシルデナフィル及び代謝物 (UK-103,320) の薬物動態パラメータは表 7 に示したとおりであった。

表 7 薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-8</sub> (ng・h/mL)	Ctrough (ng/mL)	Css,av (ng/mL)
シルデナフィル	164.9±74.8	1.1±0.5	545.1±294.9	19.6±12.4	68.1±36.9
代謝物	87.3±30.7	1.6±1.0	365.9±186.6	—	—

平均値±標準偏差、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、Ctrough：血漿中トラフ濃度、Css,av：定常状態時における平均血漿中濃度、AUC<sub>0-8</sub>：投与 0～8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 23 件、研究報告は 10 件であり（表 8）、現時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国添付文書の改訂 (9 件)</li> <li>② 米国企業の製品が米国 GMP 不適合により回収 (平成 21 年 8 月)</li> <li>③ 肺高血圧症を併発した鎌状赤血球症患者を対象とした臨床試験で、シルデナフィル投与群で重篤な有害事象の発現が高かったことから試験を中止したとの報告 (平成 21 年 8 月)</li> <li>④ シルデナフィルの欧州製品概要にステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症等の皮膚の重度の副作用に関して追記 (平成 22 年 6 月)</li> <li>⑤ 米国ファイザー社で実施された米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) 査察に関連して Warning letter が発出され、FDA への副作用報告の不備等が指摘されたとの報告 (平成 22 年 6 月)</li> <li>⑥ 企業中核データシート (以下、「CCDS」) の改訂 (6 件)</li> <li>⑦ 抗 HIV 薬の製品情報及び FDA ホームページの抗 HIV 薬 (プロテアーゼインヒビター) の薬物相互作用情報にシルデナフィルとの併用禁忌について掲載 (2 件)</li> <li>⑧ 1~17 歳の小児 PAH 患者を対象とした長期延長試験の独立データモニタリング委員会が、シルデナフィルの高用量投与が低用量投与と比べ生存率に悪影響を及ぼすと結論し、中用量及び高用量の投与の即時中止を勧告 (平成 23 年 8 月)</li> <li>⑨ リオシグアトとの併用に関する注意喚起がシルデナフィルの CCDS、米国添付文書等に追記されたとの報告 (平成 27 年 5 月)</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① シルデナフィルを含むホスホジエステラーゼ 5 (以下、「PDE5」) 阻害薬の投与による聴覚障害の発現に関する非臨床研究及び疫学研究等の報告 (3 件)</li> <li>② 高用量シルデナフィル投与における小児 PAH 患者の死亡リスクに関する報告 (平成 21 年 1 月)</li> <li>③ 健常男性を対象にザボンジュースのシルデナフィルの薬物動態に及ぼす影響が検討され、シルデナフィルのバイオアベイラビリティが低下したとの報告 (平成 22 年 2 月)</li> <li>④ G タンパク β3 サブユニット (GNB3) 遺伝子の C825T 多型が PAH 患者におけるシルデナフィルの有効性に影響を及ぼすことが示唆されたとの報告 (平成 26 年 3 月)</li> <li>⑤ シルデナフィル使用患者集団でメラノーマ発症リスクが高かったというコホート研究及び悪性黒色腫リスク増加との関連性が認められたというネステッドケースコントロール研究報告 (2 件)</li> <li>⑥ 色素性網膜炎のヘテロ接合キャリアのモデルマウスを用いた非臨床研究で、シルデナフィルが網膜変性を惹起しうる可能性があるとの報告 (平成 26 年 10 月)</li> <li>⑦ 慢性血栓性肺高血圧症に対するリオシグアトに関する報告に、シルデナフィル等の PDE5 阻害薬と併用した場合、相加的で生命を脅かす血管拡張が起こる可能性があるとの注意喚起が含まれていた (平成 28 年 2 月)</li> </ul>

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上