

再審査報告書

令和6年12月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① レバチオ錠 20 mg ② レバチオ OD フィルム 20 mg ③ レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg
有 効 成 分 名	シルденаフィルクエン酸塩
申 請 者 名	ヴィアトリス製薬合同会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	肺動脈性肺高血圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①② 成人 通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。 <u>1歳以上の小児</u> <u>体重20 kg超の場合：通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。</u> ③ 成人 通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。 <u>1歳以上の小児</u> <u>体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルденаフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。</u> <u>体重20 kg超の場合：通常、シルденаフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。</u>
承 認 年 月 日	1. 平成20年1月25日（成人用法・用量の承認） 2. <u>①②③平成29年9月27日（小児用法・用量の追加、剤形の追加〔②③〕）</u>
再 審 査 期 間	1. 10年 2. <u>6年1日</u>
承 認 条 件	<u>(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> <u>(2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u>
備 考	※令和2年9月1日付けで承認取得者のファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社に承継され、同日付けでファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社はファイザー株式会社に名称変更した。令和3年9月1日付けでファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社に承継され、令和6年7月1日付けで社名が変更された。

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・効果及び用法・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）。

また、承認条件については、製造販売後調査の実施状況及び申請者の説明を踏まえ、いずれも満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レバチオ錠 20 mg、レバチオ OD フィルム及びレバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>鼻出血／出血事象</li> <li>低血圧</li> <li>肺静脈閉塞性疾患（以下、「PVOD」）患者における肺水腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作</li> <li>非動脈炎性前部虚血性視神経症（以下、「NAION」）</li> <li>難聴</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>長期投与時の安全性</li> <li>肝機能障害患者</li> <li>腎機能障害患者</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における長期投与時の有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（長期使用、小児）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（長期使用、小児）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成・配布</li> <li>患者向け資材の作成・配布</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤が投与された小児肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者の使用実態下における長期投与 <sup>*</sup> 時の用法・用量、安全性及び有効性に関する情報を把握する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> ・鼻出血／出血事象、低血圧、PVOD 患者における肺水腫 <重要な潜在的リスク> ・鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作、NAION、難聴 <重要な不足情報> ・長期投与時の安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	使用実態下における長期投与時の有効性
調査方法	小児を対象とした全例調査方式
対象患者	本剤が投与された小児 PAH 患者
実施期間	平成 29 年 9 月～令和 3 年 8 月
目標症例数	安全性解析対象症例として 190 例
観察期間	1 年間
実施施設数	88 施設
収集症例数	1,023 例
安全性解析対象症例数	1,016 例
有効性解析対象症例数	1,016 例
備考	※：1 年以上と定義された

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成・提供の概要

医療従事者向け資材（レバチオを小児 PAH 患者に適正にご使用いただくために）の作成・配布	
目的	安全性検討事項のリスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図る。
安全性検討事項	鼻出血／出血事象、低血圧、PVOD 患者における肺水腫、鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作、NAION、難聴、肝機能障害患者における安全性
具体的な方法	本剤納入先に提供し、本剤の適正使用を依頼する。
実施期間	平成 29 年 9 月～継続中

表 5 患者向け資材の作成・提供の概要

患者向け資材（レバチオ錠・OD フィルム・懸濁用ドライシロップを服用されるお子様と保護者の方へ）の作成・配布	
目的	本リスクに関する情報を患者に提供し、患者の理解を補助することで適正使用を促し、安全性の確保を図る。
安全性検討事項	鼻出血／出血事象、低血圧、NAION、難聴
具体的な方法	本剤納入先に提供し、本剤の適正使用を依頼する。
実施期間	平成 29 年 9 月～継続中

### 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. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象 1,016 例における副作用発現割合は 1.7%（17/1,016 例）であり、承認時までの臨床試験<sup>1)</sup>における副作用発現割合 48.1%（113/235 例）を上回ることはなかった。発現した副作用は、肝機能異常 4 例、血圧低下 3 例、うっ血性心不全及び肝酵素上昇各 2 例等であった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 6 のとおりであり、承認時までの副作用発現状況と比べて、追加の対応が必要となる新たな問題は認められなかった。

表 6 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,016 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
鼻出血／出血事象	0	0
低血圧	0	1 (0.1%)
PVOD 患者（該当患者は 13 例）における肺水腫	0	0
重要な潜在的リスク		
鎌状赤血球症患者（該当症例はなし）における血管閉塞発作	0	0
NAION	0	0
難聴	0	0

安全性検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version 25.0

<sup>1)</sup> 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ試験（A1481131 試験及び A1481156 試験）並びに国内第Ⅲ相試験（A1481298 試験）の併合

重要な不足情報及び承認時に製造販売後調査で収集することとされていた、1歳未満又は体重8kg未満の症例の安全性についての項目別の副作用発現状況は表7のとおりであった。

表7 特定使用成績調査における重要な不足情報等の検討

安全性解析対象症例数		1,016例		
検討事項		症例数	副作用発現例数（発現割合）	
長期投与 （副作用発現時期）	16週未満	1,016	13（1.3）	
	16週以上32週未満	742	1（0.1）	
	32週以上52週未満	629	3（0.5）	
	52週超	238	0	
肝機能障害※	あり	108	4（3.7）	
	なし	879	13（1.5）	
腎機能障害※	あり	21	0	
	なし	969	17（1.8）	
1歳未満又は 体重8kg未満※	1歳未満又は体重8kg未満	488	14（2.9）	
	継続症例	94	1（1.1）	
	新規症例	394	13（3.3）	
	1歳以上	体重8kg以上20kg未満	403	3（0.7）
		継続症例	314	1（0.3）
		新規症例	89	2（2.2）
	体重20kg以上	90	0	

※：不明・未記載は除外している。

### 長期投与

投与期間の延長に伴い、副作用の増加及び新たな副作用が発現する傾向は認められなかった。

### 肝機能障害患者

非該当患者と比較して副作用発現割合が高く、発現した副作用は肝機能異常、心房圧上昇、低血圧及び肝酵素上昇各1例（いずれも非重篤）であった。肝機能障害のある患者については添付文書の「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で注意喚起を行っている。

### 腎機能障害患者

腎機能障害患者が少数であり、副作用を発現した症例は認められなかった。

### 1歳未満又は体重8kg未満の小児

該当する集団と承認用法・用量が定められた小児集団とで副作用発現割合は大きく異なることはなく、当該集団で発現した副作用はいずれも非重篤であり、肝機能異常4例、血圧低下3例、うっ血性心不全及び肝酵素上昇2例等であった。当該集団の平均投与量（mg/日）は $7.9 \pm 5.6$  mg（平均値±標準偏差）であり、当該対象患児についての用法・用量は明確に定められていないものの、ほぼ全ての症例の投与量が1 mg/kg/日又はそれ以下であり、明らかな過剰投与は認められておらず、投与量が4.2 mg/kg/日の症例で認められた肝酵素上昇（非重篤）の副作用についても、他の症例と重症度、転帰（消失・回復）が異なることはなかった。なお、特定使用成績調査の症例に1歳未満又は8kg未満に該当する患児が多いこと、及び、承認前からの継続投与症例において、承認後に承認用量に変更されない症例が散見されたことも含めて承認用量よりも低用量での使用が多いことを踏まえ、「適正使用に関するお願い（小児における用法・用量の確認について）」を作成し、令和2年5月から適正使用の周知を行っている。

以上の検討から、いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 18 例 24 件、予測できない非重篤な副作用は 36 例 38 件であった。また、使用上の注意から予測できる重篤な副作用及び本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「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 3 件以上収集された副作用は表 8 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 8 「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	53	62	18	24	36	38
神経系障害	4	4	1	1	3	3
味覚不全	3	3	0	0	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	14	8	11	3	3
間質性肺疾患	3	3	3	3	0	0
胃腸障害	7	7	1	1	6	6
嚥下障害	5	5	0	0	5	5
肝胆道系障害	5	5	0	0	5	5
肝機能異常	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	3	3	1	1
死亡	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J version 26.0

#### 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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 1,016 例のうち、調査担当医師による有効性評価が行われた症例における新規症例及び小児の用法・用量の承認前からの継続症例における有効割合<sup>2)</sup>は、16 週時点で 91.6% (185/202 例) 及び 90.9% (189/208 例)、52 週時点で 91.7% (121/132 例) 及び 90.8% (198/218 例)、最終評価時点で 90.1% (329/365 例) 及び 89.3% (341/382 例) であり、成人を対象とした長期使用に係る特定使用成績調査における有効割合（最終評価時点で 65.2%）を下回ることはなかった。また、年齢、体重、WHO 肺高血圧症機能分類の評価が行われた症例における当該分類の推移は表 8 のとおりであった。直接の比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験（A1481298 試験）における投与開始時からの WHO 肺高血圧症機能分類の変化（16 週後：改善 16.7% [1/6 例]、不変 83.3% [5/6 例]、52 週後又は中止時：改善 33.3% [1/3 例]、不変 66.7% [2/3 例]）及び成人を対象とした長期使用に係る特定使用成績調査の結果（最終評価時点で

<sup>2)</sup> 調査担当医師が臨床データ（判定根拠として、WHO 肺高血圧症機能分類、右心カテーテル検査、心エコー検査、心電図所見、6 分間歩行テスト、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）及び BNP 前駆体 N 端フラグメント、その他〔自由記載〕）に基づき本剤の臨床効果を「有効」、「無効」、「判定不能」で判断し、「判定不能」例を除く評価例数における「有効」例の割合を有効割合とした。

改善 27.5% [909/3,301 例]、不変 60.1% [1,984/3,301 例]、悪化 7.5% [248/3,301 例]）と大きく異ならなかった。

以上の検討から、本剤の使用実態下での有効性に特段の問題はないと考えた。

表 8 WHO 肺高血圧機能分類の推移

評価対象	WHO 肺高血圧機能分類のベースラインからの変化				
	改善 <sup>※1</sup>	不変 <sup>※2</sup>	悪化 <sup>※3</sup>	不明 <sup>※4</sup>	合計
新規症例 <sup>※5</sup>					
1 歳未満又は 8 kg 未満					
16 週後	64 (29.0)	92 (41.6)	0	65 (29.4)	221
52 週後	42 (35.0)	48 (40.0)	0	30 (25.0)	120
最終評価時	113 (29.7)	134 (35.2)	4 (1.0)	130 (34.1)	381
1 歳以上かつ 8 kg 以上 20 kg 未満					
16 週後	8 (14.5)	33 (60.0)	1 (1.8)	13 (23.6)	55
52 週後	8 (17.4)	30 (65.2)	0	8 (17.4)	46
最終評価時	15 (17.9)	46 (54.8)	1 (1.2)	22 (26.2)	84
1 歳以上かつ 20 kg 超					
16 週後	1 (14.3)	5 (71.4)	0	1 (14.3)	7
52 週後	0	5 (100)	0	0	5
最終評価時	3 (33.3)	5 (55.6)	0	1 (11.1)	9
継続投与症例（小児用法・用量の承認前から使用を継続している症例） <sup>※5</sup>					
1 歳未満又は 8 kg 未満					
16 週後	15 (23.4)	29 (45.3)	1 (1.6)	19 (29.7)	64
52 週後	9 (18.4)	20 (40.8)	1 (2.0)	19 (38.8)	49
最終評価時	26 (29.2)	31 (34.8)	2 (2.2)	30 (33.7)	89
1 歳以上かつ 8 kg 以上 20 kg 未満					
16 週後	50 (20.9)	128 (53.6)	5 (2.1)	56 (23.4)	239
52 週後	60 (29.4)	90 (44.1)	5 (2.5)	49 (24.0)	204
最終評価時	81 (26.1)	146 (47.1)	7 (2.3)	76 (24.5)	310
1 歳以上かつ 20 kg 超					
16 週後	8 (16.7)	31 (64.6)	0	9 (18.8)	48
52 週後	14 (21.9)	39 (60.9)	1 (1.6)	10 (15.6)	64
最終評価時	16 (20.0)	51 (63.8)	1 (1.3)	12 (15.0)	80

該当例数（合計症例数に占める割合）

※1：本剤投与開始時点の機能分類より 1 段階以上改善

※2：本剤投与開始時点の機能分類を維持

※3：本剤投与開始時点の機能分類より 1 段階以上悪化

※4：ベースライン又は各評価時点の評価で「分類できず」が選択された場合とされた

※5：各評価時期において、体重未測定 of 症例は除外した

## 6. 措置報告及び研究報告

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、出荷停止等の重大な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 12 件、研究報告は 1 件であった（表 9）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表9 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 レバチオの企業中核データシート (CCDS) の改訂 (乳汁移行関連の注意) (米国、平成 29 年 6 月)</li> <li>② シルデナフィル製剤の CCDS の改訂 (自動車運転や機械操作に対する注意喚起) (米国、平成 30 年 7 月)</li> <li>③ 妊婦を対象に実施していた、シルデナフィルの胎児発育不全治療に対する臨床試験の、新生児の死亡による中止。また、当該試験結果を受けた以下の対応 (オランダ、4 件、平成 30 年 8 月～11 月)。             <ul style="list-style-type: none"> <li>A) 企業と欧州医薬品庁 (EMA) 及びドイツ連邦医薬品医療機器庁の協議を踏まえた緊急安全性情報 (当該試験の中止の旨、当該薬剤は胎児発育不全に対する適応を有していないこと等) の発出</li> <li>B) EMA とフランス国立医薬品・保健製品安全庁の同意の下での医療従事者に対する A)と同様の情報提供</li> <li>C) 英国医薬品・医療製品規制庁による、医療従事者への A)と同様の情報提供</li> </ul> </li> <li>④ シルデナフィル製剤の CCDS の改訂 (新生児遷延性肺高血圧症の臨床試験結果の追記) (米国、令和元年 9 月)</li> <li>⑤ 成人 PAH 患者を対象に、シルデナフィル投与が死亡率に及ぼす影響を検討する海外臨床試験において、データモニタリング委員会の中間解析に基づく、5 mg (1 日 3 回) 投与群の安全性 (死亡率) の懸念から試験中止が勧告された。当該勧告を受けて製造販売業者は 5 mg 投与群の患者が安全に中止可能となる措置を講じ、医療従事者向けレターを発出する。(米国、2 件、令和 2 年 7 月)</li> <li>⑥ レバチオを含むシルデナフィル製剤の欧州添付文書の改訂 (シルデナフィルとサクビトリルバルサルタン併用による低血圧の増加) (オランダ・欧州連合、3 件、令和 4 年 2 月～同年 11 月)</li> </ul>
研究報告	措置報告③の臨床試験結果の報告 (令和 2 年 7 月)

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。

また、機構は、本剤の承認条件 (1) 及び (2) については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、高位語を HLT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
鼻出血／出血事象	SMQ：「出血」（広域）に包含される PT 及び PT：貧血
低血圧	PT：浮動性めまい、失神寸前の状態、失神、循環虚脱、ショック、拡張期低血圧、低血圧、処置による低血圧
PVOD 患者における肺水腫	HLT：「肺水腫」のうち、基礎疾患として PT：肺静脈閉塞性疾患を有する症例。なお、PVOD 及び／又は肺毛細血管腫症の患者は以下の規定に基づき判断した。 ・合併症あるいは有害事象に PT：肺静脈閉塞性疾患に該当する事象を有する症例のうち、HLT：「肺水腫」が発現した症例。有害事象でのみ肺静脈閉塞性疾患の事象が報告されている場合、肺水腫より先に肺静脈閉塞性疾患の発現が認められた症例に限る。
鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作	PT：鎌状赤血球貧血クリーゼ、腹痛、関節痛、関節炎、骨痛、紅色チアノーゼ、虚血性四肢痛、四肢痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、末梢循環不全、末梢性虚血、末梢血管障害、血管閉塞、血管収縮、静脈閉塞、静脈閉塞性疾患
NAION	PT：黒内障、一過性黒内障、失明、一過性失明、片側失明、虚血性視神経症、視神経梗塞、視神経症、網膜動脈塞栓症、網膜動脈閉塞、網膜動脈血栓症、網膜梗塞、網膜虚血、網膜血管閉塞、網膜血管血栓症、網膜静脈閉塞、網膜静脈血栓症、突然視力消失、視力低下、視野欠損
難聴	PT：伝音難聴、難聴、両音難聴、感音性難聴、永久難聴、一過性難聴、片耳難聴、聴覚障害、聴力低下、突発性難聴