

レバチオ錠 20mg

レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg

レバチオ OD フィルム 20mg

に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はファイザー株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

レバチオ錠 20mg/レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg/レバチオ OD フィルム 20mg
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	レバチオ錠 20mg/レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg/レバチオ OD フィルム 20mg	有効成分	シルденаフィルクエン酸塩
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87219
提出年月		平成 29 年 9 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
鼻出血／出血事象	5	鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作	8	長期投与時の安全性	13
低血圧	6	非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION)	10	腎機能障害患者	14
肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) 患者における肺水腫	7	難聴	11	肝機能障害患者	14
1.2. 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					15

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		16
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査 (小児)		16
特定使用成績調査 (長期使用, 小児)		16
製造販売後臨床試験 (小児)		17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
特定使用成績調査 (長期使用, 小児)		18
製造販売後臨床試験 (小児)		18

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		19
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供 (小児)		19
医療従事者向け資材 (レバチオを小児肺動脈性肺高血圧症患者に適正にご使用いただくために: RVT51H002) の作成・配布 (小児)		19
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: RVT57H005) の作成・配布 (小児)		19

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 9 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 近藤 達也 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号

氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 梅田 一郎

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	① レバチオ錠 20 mg : 2008 年 1 月 25 日 (製造販売承認)、2017 年 9 月 27 日 [製造販売承認事項一部変更承認(小 児用法・用量)] ② レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg : 2017 年 9 月 27 日(製造販売承認) ③ レバチオ OD フィルム 20 mg : 2017 年 9 月 27 日(製造販売承認)	薬効分類	87219
再審査期間	① 10 年(製造販売承認時指定)、6 年 1 日(製造販売承認事項一部変更承認時 指定 : 小児用法・用量) ② 6 年 1 日(小児用法・用量) ③ 6 年 1 日(小児用法・用量)	承認番号	① 22000AMX00022000 ② 22900AMX00972000 ③ 22900AMX00974000
国際誕生日	2005年6月3日		
販売名	① レバチオ錠20 mg ② レバチオ懸濁用ドライシロップ900 mg ③ レバチオODフィルム20 mg		
有効成分	シルデナフィルクエン酸塩		
含量及び剤型	① 1錠中シルデナフィルとして20 mgを含有 ② 1瓶中シルデナフィルとして900 mgを含有 ③ 1フィルム中シルデナフィルとして20 mgを含有		
用法及び用量	①③ 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。 ② 成人 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。 1歳以上の小児 体重8 kg以上20 kg以下の場合 : 通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3 回経口投与する。 体重20 kg超の場合 : 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与 する。		
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症		
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 [小児] <ul style="list-style-type: none"> 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。
備考	再審査期間中

変更の履歴

前回提出日：
該当せず

変更内容の概要：
該当せず

変更理由：
該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 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										
<p>重要な特定されたリスクとした理由： <リスクとなる対象群：成人，小児> ヒト血小板を用いた <i>in vitro</i> 試験で本剤は NO 供与剤の凝集阻害作用を増強させた。また，本剤は PDE5 阻害作用により微小血管系が豊富である鼻甲介への血流量を増加させる。成人および小児 PAH 患者を対象とした国内外のプラセボ対照試験（成人：A1481140 試験，A1481141 試験，小児：A1481131 試験）において，鼻出血／出血事象*の発現率はプラセボ群と比較して本剤群でやや高い傾向が認められた（Table 1）。国内第 3 相試験（A1481298 試験）では因果関係を否定できない鼻出血，尿中血陽性が認められており，製造販売後の国内外の安全性データベースにおいて重篤な鼻出血／出血事象が認められている。発現時には生命を脅かす事象となる可能性もあることから，重要な特定されたリスクに設定した。</p>										
<p>Table 1. 成人および小児 PAH 患者を対象とした国内外のプラセボ対照試験における鼻出血／出血事象の発現率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人PAH患者の発現例数</td> <td>68/341 (19.9)</td> <td>36/201 (17.9)</td> </tr> <tr> <td>小児PAH患者の発現例数</td> <td>18/174 (10.3)</td> <td>5/60 (8.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">n (%)</p>			本剤群	プラセボ群	成人PAH患者の発現例数	68/341 (19.9)	36/201 (17.9)	小児PAH患者の発現例数	18/174 (10.3)	5/60 (8.3)
	本剤群	プラセボ群								
成人PAH患者の発現例数	68/341 (19.9)	36/201 (17.9)								
小児PAH患者の発現例数	18/174 (10.3)	5/60 (8.3)								
<p>*出血事象の MedDRA 標準検索式 (SMQ)：出血（広義および狭義），PT：貧血</p>										
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児） 2. 市販直後調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）：本剤が投与された小児 PAH 患者における副作用等の発現状況を把握するため。 2. 承認取得直後の重篤な副作用等の発現状況を確認するため。 										

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布（小児） 2. 患者向け資材の作成・配布（小児） 3. 市販直後調査による情報提供（小児） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者へ適正な使用に関する理解を促すため。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供することによって、適正使用の推進と安全性の確保を図るため。 2. 患者向け資材の作成・配布：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ため。 3. 市販直後調査における副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等を最小化するため。
--

低血圧

<p>重要な特定されたリスクとした理由： <リスクとなる対象群：成人，小児></p> <p>本剤の薬理作用は血管拡張作用であり，低血圧の発現が想定される。成人および小児 PAH 患者を対象とした国内外のプラセボ対照試験（成人：A1481140 試験，A1481141 試験，小児：A1481131 試験）において，発現率はプラセボ群より低かったものの，本剤群でも低血圧および低血圧関連事象*が報告されている（Table 2）。国内第 3 相試験（A1481298 試験）では低血圧および低血圧関連事象は認められていないが，製造販売後の使用経験において低血圧に関連する重篤な副作用が集積されている。低血圧関連事象が発現する可能性は否定できないこと，およびそれに伴う副次的事象（転倒，意識消失等）が発現し，重大な事象につながる可能性もあることから，重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>Table 2. 成人および小児 PAH 患者を対象とした国内外のプラセボ対照試験における低血圧関連事象の発現率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">基本語</th> <th colspan="2">成人</th> <th colspan="2">小児</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (N = 341)</th> <th>プラセボ群 (N = 201)</th> <th>本剤群 (N = 174)</th> <th>プラセボ群 (N = 60)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低血圧および低血圧関連事象の総数</td> <td>72 (21.1)</td> <td>52 (25.9)</td> <td>8 (4.6)</td> <td>4 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>51 (14.96)</td> <td>38 (18.91)</td> <td>6 (3.45)</td> <td>2 (3.33)</td> </tr> <tr> <td>低血圧</td> <td>19 (5.57)</td> <td>13 (6.47)</td> <td>1 (0.57)</td> <td>1 (1.67)</td> </tr> <tr> <td>失神寸前の状態</td> <td>4 (1.17)</td> <td>4 (1.99)</td> <td>0</td> <td>1 (1.67)</td> </tr> <tr> <td>失神</td> <td>9 (2.64)</td> <td>6 (2.99)</td> <td>1 (0.57)</td> <td>1 (1.67)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <p>*低血圧関連事象の 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</p>	基本語	成人		小児		本剤群 (N = 341)	プラセボ群 (N = 201)	本剤群 (N = 174)	プラセボ群 (N = 60)	低血圧および低血圧関連事象の総数	72 (21.1)	52 (25.9)	8 (4.6)	4 (6.7)	浮動性めまい	51 (14.96)	38 (18.91)	6 (3.45)	2 (3.33)	低血圧	19 (5.57)	13 (6.47)	1 (0.57)	1 (1.67)	失神寸前の状態	4 (1.17)	4 (1.99)	0	1 (1.67)	失神	9 (2.64)	6 (2.99)	1 (0.57)	1 (1.67)
基本語		成人		小児																														
	本剤群 (N = 341)	プラセボ群 (N = 201)	本剤群 (N = 174)	プラセボ群 (N = 60)																														
低血圧および低血圧関連事象の総数	72 (21.1)	52 (25.9)	8 (4.6)	4 (6.7)																														
浮動性めまい	51 (14.96)	38 (18.91)	6 (3.45)	2 (3.33)																														
低血圧	19 (5.57)	13 (6.47)	1 (0.57)	1 (1.67)																														
失神寸前の状態	4 (1.17)	4 (1.99)	0	1 (1.67)																														
失神	9 (2.64)	6 (2.99)	1 (0.57)	1 (1.67)																														

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児） 2. 市販直後調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）：本剤が投与された小児 PAH 患者における副作用等の発現状況を把握するため。 2. 承認取得直後の重篤な副作用等の発現状況を確認するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」，「副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布（小児） 2. 患者向け資材の作成・配布（小児） 3. 市販直後調査による情報提供（小児） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者へ適正な使用に関する理解を促すため。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供することによって、適正使用の推進と安全性の確保を図るため。 2. 患者向け資材の作成・配布：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ため。 3. 市販直後調査における副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等を最小化するため。
<p>肺静脈閉塞性疾患（PVOD）患者における肺水腫</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： <リスクとなる対象群：成人，小児></p> <p>肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者に肺血管拡張薬を投与すると、肺血管拡張薬が肺動脈を拡張する一方で、肺静脈が拡張しないために肺毛細血管の静水圧が上昇し、一過性の肺水腫の発現が報告されている。本剤の PVOD に伴う肺高血圧症患者に対する臨床試験は実施しておらず、海外、国内の臨床試験において報告はないが、PVOD 患者における肺水腫は、血管拡張作用を有する PAH 治療薬共通のリスクと考えられることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児） 2. 市販直後調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）：本剤が投与された小児肺静脈閉塞性疾患（PVOD）患者における副作用等の発現状況を把握するため。 2. 承認取得直後の重篤な副作用等の発現状況を確認するため。

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布（小児） 2. 市販直後調査による情報提供（小児） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者へ適正な使用に関する理解を促すため。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供することによって、適正使用の推進と安全性の確保を図るため。 2. 市販直後調査における副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等を最小化するため。

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

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p><リスクとなる対象群：成人，小児></p> <p>肺動脈性肺高血圧症（PAH）は鎌状赤血球症の合併症であることが知られている。鎌状赤血球症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（Walk PHaSST study: treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle cell disease with Sildenafil Therapy）において、血管閉塞発作*の重篤な有害事象がプラセボ群と比較して本剤群で多く認められ（Table 3.），安全性モニタリング委員会の勧告により試験が早期中止された。一方，本試験において2群間でベースライン時に不均衡があったことなどの交絡因子が特定されており，また，文献報告されている他の臨床試験では，本剤を鎌状赤血球貧血患者に投与した時に血管閉塞発作が認められたという報告はない。本剤による治療と鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作発現の機序的な関連性は不明であるが，プラセボ対照試験における結果を踏まえ，発現時には生命を脅かす事象となる可能性もあることから，重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>Table 3. 鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作の発現率（Walk PHaSST study）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血管閉塞発作の発現例数</td> <td>13/37 (35)</td> <td>5/37 (14)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: right;">n (%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*血管閉塞発作の MedDRA 基本語（PT）：鎌状赤血球貧血クリーゼ，血管閉塞発作を示すと考えられるその他の PT：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</p>		本剤群	プラセボ群	血管閉塞発作の発現例数	13/37 (35)	5/37 (14)		n (%)	
	本剤群	プラセボ群							
血管閉塞発作の発現例数	13/37 (35)	5/37 (14)							
	n (%)								

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児） 2. 市販直後調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）：本剤が投与された小児鎌状赤血球症患者における副作用等の発現状況を把握するため。 2. 承認取得直後の重篤な副作用等の発現状況を確認するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布（小児） 2. 市販直後調査による情報提供（小児） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者へ適正な使用に関する理解を促すため。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供することによって、適正使用の推進と安全性の確保を図るため。 2. 市販直後調査における副作用発現状況を医療従事者へ提供し，副作用等を最小化するため。

非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）

重要な潜在的リスクとした理由：

<リスクとなる対象群：成人，小児>

本剤投与と NAION 発症に関する機序的な関連は立証されていない。成人および小児 PAH 患者等を対象とした国内外の 14 の臨床試験では虚血性視神経症（PT）および NAION（下層語：LLT）を発現した症例は認められていないものの，成人および小児 PAH 患者を対象とした国内外のプラセボ対照試験（成人：A1481140 試験，A1481141 試験，小児：A1481131 試験）において，NAION を示唆する可能性のある視覚に関連する事象*が報告されており（Table 4.），発現率はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。国内の製造販売後において NAION は報告されておらず，国内第 3 相試験（A1481298 試験）では NAION を示唆する可能性のある視覚関連事象は認められていないが，NAION は片目または両目に影響を及ぼし，発現時には視力低下または視力喪失を伴う可能性があることから，重要な潜在的リスクに設定した。

Table 4. 成人および小児 PAH 患者等を対象とした国内外の 14 試験における NAION を示唆する可能性のある視覚関連事象の発現率

MedDRA基本語	成人		小児	
	本剤群 (N = 341)	プラセボ群 (N = 201)	本剤群 (N = 174)	プラセボ群 (N = 60)
NAIONを示唆する可能性のある視覚関連事象の総数	7 (2.1)	2 (1.0)	4 (2.3)	1 (1.7)
視力低下	3 (0.88)	0	4 (2.30)	1 (1.67)
視野欠損	4 (1.17)	1(0.50)	-	-

n (%)

*NAION を示唆する可能性のある視覚関連事象の 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，視神経障害，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

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）
 2. 市販直後調査（小児）

【選択理由】

1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）：本剤が投与された小児 PAH 患者における副作用等の発現状況を把握するため。
2. 承認取得直後の重篤な副作用等の発現状況を確認するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「副作用」、「その他の注意」に記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布（小児） 2. 患者向け資材の作成・配布（小児） 3. 市販直後調査による情報提供（小児） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者へ適正な使用に関する理解を促すため。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供することによって、適正使用の推進と安全性の確保を図るため。 2. 患者向け資材の作成・配布：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ため。 3. 市販直後調査における副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等を最小化するため。
--	--

難聴

	<p>重要な潜在的リスクとした理由： <リスクとなる対象群：成人，小児></p> <p>本剤の薬理作用は、既知の聴器毒性の発現機序とは異なり、難聴のリスクファクターがない場合において、本剤の投与／投与中断や難聴の発現時期と本剤の投与量との関連性を示す明確かつ十分なエビデンスは得られていない。成人および小児 PAH 患者等を対象とした国内外の 14 の臨床試験において発現率は低いものの、難聴に関連する有害事象*が報告されている（Table 5.）。国内第 3 相試験（A1481298 試験）では難聴関連事象は認められていないが、製造販売後にも報告例は少ないものの、発現が認められていること、難聴は日常生活に著しい支障をきたす可能性が考えられることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>Table 5. 成人および小児 PAH 患者等を対象とした国内外の 14 試験における難聴関連事象の発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">MedDRA 基本語</th> <th style="text-align: center;">成人(N = 893)</th> <th style="text-align: center;">小児(N = 281)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>難聴／聴覚障害関連事象の総数</td> <td style="text-align: center;">8 (0.9)</td> <td style="text-align: center;">8 (2.8)</td> </tr> <tr> <td>伝音難聴</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">1 (0.36)</td> </tr> <tr> <td>難聴</td> <td style="text-align: center;">2 (0.22)</td> <td style="text-align: center;">1 (0.36)</td> </tr> <tr> <td>両耳難聴</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">2 (0.71)</td> </tr> <tr> <td>感音性難聴</td> <td style="text-align: center;">1 (0.11)</td> <td style="text-align: center;">1 (0.36)</td> </tr> <tr> <td>聴覚障害</td> <td style="text-align: center;">2 (0.22)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>聴力低下</td> <td style="text-align: center;">3 (0.34)</td> <td style="text-align: center;">4 (1.42)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">n (%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*難聴／聴覚障害関連事象の PT：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，聴覚障害，聴力低下，突発性難聴</p>	MedDRA 基本語	成人(N = 893)	小児(N = 281)	難聴／聴覚障害関連事象の総数	8 (0.9)	8 (2.8)	伝音難聴	-	1 (0.36)	難聴	2 (0.22)	1 (0.36)	両耳難聴	-	2 (0.71)	感音性難聴	1 (0.11)	1 (0.36)	聴覚障害	2 (0.22)	-	聴力低下	3 (0.34)	4 (1.42)			n (%)
MedDRA 基本語	成人(N = 893)	小児(N = 281)																										
難聴／聴覚障害関連事象の総数	8 (0.9)	8 (2.8)																										
伝音難聴	-	1 (0.36)																										
難聴	2 (0.22)	1 (0.36)																										
両耳難聴	-	2 (0.71)																										
感音性難聴	1 (0.11)	1 (0.36)																										
聴覚障害	2 (0.22)	-																										
聴力低下	3 (0.34)	4 (1.42)																										
		n (%)																										

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児） 2. 市販直後調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）：本剤が投与された小児 PAH 患者における副作用等の発現状況を把握するため。 2. 承認取得直後の重篤な副作用等の発現状況を確認するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」，「副作用」，「その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布（小児） 2. 患者向け資材の作成・配布（小児） 3. 市販直後調査による情報提供（小児） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者へ適正な使用に関する理解を促すため。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供することによって、適正使用の推進と安全性の確保を図るため。 2. 患者向け資材の作成・配布：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ため。 3. 市販直後調査における副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等を最小化するため。

重要な不足情報

長期投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

<リスクとなる対象群：小児>

本剤の網膜に存在する PDE（主に PDE6）への阻害作用により、一過性青視等の視覚異常や視覚の明るさの増強等、眼に対して影響を及ぼすことが知られている。また、1～17歳の小児 PAH 患者を対象とした国際共同第3相試験（A1481131 試験）の長期継続非盲検試験（A1481156 試験）の結果において、本剤を割り付けた3つの用量群（Table 6.）のうち高用量群では低用量群と比較して相対的な死亡率の増加が示唆された（Table 7.）。国内外の長期投与試験は実施されているものの、日本人 PAH 患者での長期投与経験の情報は限られており、製造販売後に長期間にわたり投与される可能性が考えられるため、重要な不足情報に設定した。

Table 6. 各用量群のシルデナフィル投与量（A1481131 試験）

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

*TID = 1日3回

Table 7. 体重群および本剤用量群別の死亡例数の概要（A1481156 試験）

体重 (kg)	低用量 N=55	中用量 N=74	高用量 N=100
≥8～20	-	1/20 (5.0%)	6/44 (13.6%)
>20～45	3/40 (7.5%)	10/40 (25.0%)	15/41 (36.6%)
>45	2/15 (13.3%)	2/14 (14.3%)	3/15 (20.0%)
合計	5/55 (9.1%)	13/74 (17.6%)	24/100 (24.0%)

n (%)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）
 2. 製造販売後臨床試験（小児）

【選択理由】

1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）：本剤が投与された小児 PAH 患者における副作用等の発現状況を把握するため。
2. 製造販売後臨床試験（小児）：国内第3相試験（A1481298 試験）から製造販売後臨床試験に移行する小児 PAH 患者における長期投与時の副作用等の発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者へ適正な使用に関する理解を促すため。</p>
腎機能障害患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p><リスクとなる対象群：成人，小児></p> <p>重度の腎機能障害を有する患者では本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があり，臨床試験では重度の腎機能障害患者を除外していたことから，国内外臨床試験における投与経験の情報は限られている。製造販売後にこれらの患者に投与される可能性は否定できないこと，また，腎機能障害患者全般について十分な安全性情報が得られていないことから，重要な不足情報に設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 • 追加の実薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児） 2. 市販直後調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）：腎機能障害患者における副作用等の発現状況を把握するため。 2. 承認取得直後の重篤な副作用等の発現状況を確認するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（小児） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者へ適正な使用に関する理解を促すため。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査における副作用発現状況を医療従事者へ提供し，副作用等を最小化するため。
肝機能障害患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p><リスクとなる対象群：成人，小児></p> <p>本剤は主に肝臓で代謝されるため，重度の肝機能障害を有する患者では本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があり，臨床試験では重度の肝機能障害患者を除外していたことから，国内外臨床試験における投与経験の情報は限られている。製造販売後にこれらの患者に投与される可能性は否定できないこと，また，肝機能障害患者全般について十分な安全性情報が得られていないことから，重要な不足情報に設定した。</p>

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児） 2. 市販直後調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用，小児）：肝機能障害患者における副作用等の発現状況を把握するため。 2. 承認取得直後の重篤な副作用等の発現状況を確認するため。
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」，「慎重投与」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布（小児） 2. 市販直後調査による情報提供（小児） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者へ適正な使用に関する理解を促すため。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供することによって、適正使用の推進と安全性の確保を図るため。 2. 市販直後調査における副作用発現状況を医療従事者へ提供し，副作用等を最小化するため。

1.2. 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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本邦における小児 PAH 患者に対する承認用法用量を投与した時の長期有効性に関する情報が限られているため，有効性に関する検討事項として設定した。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査（長期使用，小児）</p>
	<p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」追加の医薬品安全性監視活動の項を参照。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（小児）	
	実施期間：小児用法・用量の承認取得後 6 ヶ月間（ただし，懸濁用ドライシロップは発売後 6 ヶ月間） 評価，報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（長期使用，小児）	
	<p>【安全性検討事項】 鼻出血／出血事象，低血圧，肺静脈閉塞性疾患（PVOD）患者における肺水腫，鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作，非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION），難聴，長期投与時の安全性，腎機能障害患者，肝機能障害患者</p> <p>【目的】 承認条件に基づき，本剤が投与された小児患者の使用実態下における長期投与時（1 年間）の用法・用量，安全性および有効性に関する情報を把握すること。</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は調査開始から 5 年（登録期間は調査開始から 3 年） 目標症例数：190 例（安全性解析対象症例） 実施方法：全例調査方式 観察期間：1 年 重点調査項目：なし</p> <p>【実施計画の根拠】 目標症例数の設定根拠： 目標症例数は，対象の PAH が希少疾病であり，かつ小児に対する調査であることから，実施可能性を考慮し以下の数値を基に設定した。</p> <p>① PAH 患者数：2,946 人* ② 小児 PAH 患者割合：12.8% ** ③ レバチオの処方割合：37.8% *** ④ 既存レバチオ症例数：143 例（①×②×③） ⑤ 過去 3 年間の PAH 増加患者数*/年：326 人[(2,946-1,969)/3] ⑥ 今後 3 年間の新規レバチオ症例数：47 人（⑤×3 年×② ×③） ⑦ 全使用症例数（今後 3 年間）：190 例（④+⑥）</p> <p>以上より使用患者数は最大 190 例と想定したため，目標症例数を 190 例とする。</p> <p>*特定疾患医療受給者証所持者数（平成 27 年 3 月 31 日現在） **総人口に占める小児（15 歳未満）割合（平成 26 年 4 月 1 日現在総務省報道資料） ***0-14 歳レバチオ処方割合（IMS 調剤薬局データ 201509-201608）</p>

	<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、登録完了となる時期（第5回もしくは第6回安全性定期報告書作成時）および調査終了時期（第7回安全性定期報告書作成時または再審査申請資料作成時）に報告を行う。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>製造販売後臨床試験（小児）</p>	
	<p>国内第3相試験（A1481298 試験）を小児用法・用量の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え、懸濁用ドライシロップの市販品を患者に提供できるまで試験を継続する。</p> <p>【安全性検討事項】 長期投与時の安全性</p> <p>【目的】 第I期（16週間）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）。</p> <p>【実施計画】 本試験の実施期間：2012年5月～懸濁用ドライシロップの市販品を患者に提供できるまでの期間 本試験に組み入れられた症例数：1例（継続中） 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する（第I期）。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する（第II期）。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 試験総括報告書作成時。臨床試験の安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期使用，小児）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」追加の医薬品安全性監視活動に記載した特定使用成績調査（長期使用，小児）において，有効性を検討する。
製造販売後臨床試験（小児）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（小児）	
	実施期間：小児用法・用量の承認取得後 6 ヶ月間（ただし、懸濁用ドライシロップは発売後 6 ヶ月間） 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（レバチオを小児肺動脈性肺高血圧症患者に適正にご使用いただくために：RVT51H002）の作成・配布（小児）	
	<p>【安全性検討事項】 鼻出血／出血事象，低血圧，肺静脈閉塞性疾患（PVOD）患者における肺水腫，鎌状赤血球症患者における血管閉塞発作，非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION），難聴，肝機能障害患者における安全性</p> <p>【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ため。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時において，資材提供状況および副作用の発現件数の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告提出時</p>
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：RVT57H005）の作成・配布（小児）	
	<p>【安全性検討事項】 鼻出血／出血事象，低血圧，非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION），難聴</p> <p>【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ため。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時において，資材提供状況および副作用の発現件数の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（小児）	該当せず	小児用法・用量の承認取得から2, 4, 6ヵ月後（ただし、懸濁用ドライシロップは発売から2, 4, 6ヵ月後）	小児用法・用量の承認取得時より実施予定（ただし、懸濁用ドライシロップは発売時より実施予定）	小児用法・用量の承認取得から8ヵ月以内（ただし、懸濁用ドライシロップは発売から8ヵ月以内）
特定使用成績調査（長期使用、小児）	定期報告で収集された症例数／最終目標症例数：190例	安全性定期報告提出時、登録完了となる時期（第5回もしくは第6回安全性定期報告書作成時）および調査終了時期（第7回安全性定期報告書作成時または再審査申請資料作成時）に報告を行う。	小児用法・用量の承認取得時より実施予定	・安全性定期報告提出時 ・登録完了となる時期（第5回もしくは第6回安全性定期報告書作成時） ・調査終了時期（第7回安全性定期報告書作成時または再審査申請資料作成時）
製造販売後臨床試験（小児）	1例（継続中）	安全性定期報告時 試験総括報告書作成時	小児用法・用量の承認取得時より治験から製造販売後臨床試験に切り替えて継続	試験総括報告書の最終報告作成時（2018年）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（長期使用，小児）	定期報告で収集された症例数／最終目標症例数：190例	安全性定期報告提出時，登録完了となる時期（第5回もしくは第6回安全性定期報告書作成時）および調査終了時期（第7回安全性定期報告書作成時または再審査申請資料作成時）に報告を行う。	小児用法・用量の承認取得時より実施予定	・安全性定期報告提出時 ・登録完了となる時期（第5回もしくは第6回安全性定期報告書作成時） ・調査終了時期（第7回安全性定期報告書作成時または再審査申請資料作成時）
製造販売後臨床試験（小児）	1例（継続中）	安全性定期報告時 試験総括報告書作成時	小児用法・用量の承認取得時より治験から製造販売後臨床試験に切り替えて継続	試験総括報告書の最終報告作成時（2018年）

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材（レバチオを小児肺動脈性肺高血圧症患者に適正にご使用いただくために：RVT51H002）の作成・配布（小児）	安全性定期報告時	計画中
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）	安全性定期報告時	計画中

<p>プを服用されるお子様と保護者の方へ：RVT57H005) の作成・配布（小児）</p>		
<p>市販直後調査による情報提供（小児）</p>	<p>実施期間：小児用法・用量の承認取得後 6 ヶ月間（ただし、懸濁用ドライシロップは発売後 6 ヶ月間） 評価の予定時期：小児用法・用量の承認取得から 2, 4, 6 ヶ月後（ただし、懸濁用ドライシロップは発売から 2, 4, 6 ヶ月後） 報告の予定時期：小児用法・用量の承認取得から 8 ヶ月以内（ただし、懸濁用ドライシロップは発売から 8 ヶ月以内）</p>	<p>計画中</p>