

機構は、小児 PAH 患者に対する本薬の開発計画について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、海外において、1～17 歳の小児 PAH 患者を対象とし、体重群別（8～20kg、20kg 超～45kg、45kg 超）に複数用量（8～20kg 群：10mgTID 及び 20mgTID、20kg 超～45kg 群：10mgTID、20mgTID 及び 40mgTID、45kg 超群：10mgTID、40mgTID 及び 80mgTID）を 1 日 3 回投与して比較する試験（A1481131 試験；2008 年 8 月終了予定）及びその完了例を対象とした海外長期継続試験（A1481156 試験；2009 年 8 月終了予定）を実施中であり、その結果より、小児の用量が明らかになると考えられる。なお、これらの試験に本邦からも参加し、本邦における小児に対する本剤の開発を進めている。

機構は、以下のように考える。PPH や先天性心疾患に伴う PH 等、小児についても PAH 患者は存在し、本薬の医療上の必要性はある。実際に国内自主臨床研究データにおいても対象患者 112 例のうち、小児（16 歳未満）患者が 24 例含まれていた。一方、成人において、より低用量でも有効である可能性があり（「(5) 用法・用量」参照）、米国においても低用量での有効性を評価する臨床試験（A1481244 試験）が計画されていることも踏まえ、小児の用法・用量については、現在実施中の小児を対象とした臨床試験成績を踏まえ、速やかに検討することが適当であると考え。また、必要に応じてより低投与量が可能となるような小児用製剤の開発を行うことも必要であると考え。

(7) 製造販売後調査等について

本薬の PAH を効能とする申請については、申請前の面談において、日本人 PAH 患者を対象とした国内臨床試験成績が申請資料パッケージに含まれていない臨床開発計画が申請者から提示されたことから、機構は、国内臨床試験の速やかな実施を促したにもかかわらず、国内 PAH 患者の試験成績がないまま、本申請がなされた。最終的に本申請後に開始された日本人 PAH 患者を対象とした国内唯一の臨床試験についても申請後約 7 ヶ月経過した後に 6 例に関する暫定的な成績が提出されたに過ぎない。根治療法がない現状において、治療の選択肢を広げるという意味で、新しい作用機序の治療薬を臨床現場に迅速に送り出すために、現段階で提出された資料に基づき評価することはやむを得ないもの、機構が申請の約 2 年前から申請者に要請してきた国内臨床試験が速やかに実施されていれば、日本人 PAH 患者にとって適切な本剤の使用方法をより科学的な形で推奨できていたものと考えられ、誠に残念でならない。

以上の経緯も踏まえ、国内における 20mgTID の投与実績が極めて限られており、20mgTID の用法・用量による日本人の有効性及び安全性について、実施中の臨床試験等において確認することが適当であると考え。また、眼に関する長期の安全性、鼻出血等の出血、低血圧及び突発性難聴についても重点的に調査する必要があると考えている。なお、詳細な調査項目等については専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.4.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、PAH に関する本薬の有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、海外第Ⅲ相試験（A1481140 試験）において、主要評価項目である 6 分間歩行距離で、本薬群はプラセボ群と比較して有意な歩行距離の延長が認められていることから、本薬による PAH に対する有効性は認められたと考える。

安全性については、海外第Ⅲ相試験（A1481140 試験及び A1481141 試験）において、有害事象の発現率及び重篤な有害事象発現率は、プラセボ群と同程度であったこと、また、国内自主臨床研究も含めて、特段、問題となる有害事象は認められなかったことから、本薬の安全性は確認されたと考える。

有効性及び安全性については、海外臨床成績に基づいて検討がなされ、日本人 PAH 患者での本薬 20mgTID の使用実績は極めて限られていることから、実施中の臨床試験等によって確認することが必要であると考えている。

審査報告 (2)

平成 19 年 11 月 13 日

I. 申請品目

- [販 売 名] レバチオ錠 20mg
[一 般 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
[申請年月日] 平成 19 年 2 月 1 日
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 19 年 2 月 27 日指定)

II. 審査内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 有効性について

海外第Ⅲ相試験 (A1481140 試験) では主要評価項目である 6 分間歩行距離において、本薬群はプラセボ群と比較して有意な延長が認められた。また、国内自主臨床研究においても、申請された用法・用量とは異なるものの、本薬の有効性が示唆されている。日本人 PAH 患者を対象として有効性及び安全性が検討された臨床試験成績は今回提出されていないことから、製造販売後に 20mg 1 日 3 回投与における有効性及び安全性に関する情報を積極的に収集する必要があるものの、海外臨床試験及び国内自主研究のデータから、日本人 PAH 患者において一定の有効性は期待できるものと考えられるとする機構の判断は専門協議において支持された。

また、専門委員から、日本人における十分なエビデンスはなく日本人の至適用量について今後さらなる検討が必要であるとの意見、申請された用法・用量による成績は極めて限られており、体内動態に大きな個体差が認められていることから、申請用法・用量における有効性及び安全性に関する製造販売後の成績を得ることは不可欠であるとの意見等が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、製造販売後調査の骨子の提出を求めた。(「6. 製造販売後の試験・調査等について」の項参照)

2. 安全性について

(1) 出血リスクについて

現時点の添付文書 (案) では、重要な基本的注意の項に、「ビタミン K 拮抗薬投与中に本剤を投与した場合、出血の危険性が高まる可能性がある」旨記載され、PAH 患者で本剤と併用される可能性が高いワルファリン併用時の出血リスクに関して注意喚起されている。しかしながら、出血の有害事象について、PDE5 は血管平滑筋に広く分布することから、本剤投与中の出血は鼻出血に限らず重篤化する可能性があるため、その発現には十分注意すべきであり、PAH 患者は本剤を

長期にわたって、連日内服する必要があること、1日用量がMEDの用量よりも高用量となること、さらにPAH患者は女性が多く、MED患者よりも低体重であること等を踏まえ、ワルファリン併用時に限らず、本剤投与による潜在的な出血リスクについて、注意喚起する必要があるとする機構の判断は専門協議において支持された。

また、専門委員から、米国の添付文書と同様に患者別の鼻出血の発現率を示した上でビタミンK拮抗薬と相互作用について述べるべきであるとの意見、女性の場合、消退出血とはいえ、月経に伴う出血過多が危惧され、対処療法としてホルモン剤が使用される可能性もあり、情報収集を徹底して行い、情報提供すべきであるとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、申請者に添付文書（案）における出血リスクに関する記載の見直しを求めたところ、申請者は「出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者に本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まることがあるため、必要に応じて適切な処置を行うこと」に改訂すると回答したことから、機構は了承した。

(2) 眼に関する有害事象及び非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）について

専門委員から、海外臨床試験成績では明らかに本剤投与群で視覚異常等の有害事象が多いと考えられるとの意見、本剤投与とNAIONの発症の関係が明らかでない現状においては、添付文書に海外の市販後調査の成績を示し、NAIONのリスクファクターや注意すべき初期症状を記載し、眼に関する症状が現れたら速やかに医師の診察を受けるよう患者に注意喚起すべきであるとの意見、PPH患者での右心不全に起因する眼症状（霧視、網膜剥離等）や結合組織疾患に伴う患者の基礎疾患による眼症状（網膜出血、網膜浮腫等）については、本剤が原因となるものではなく、これらに関連づけて注意を喚起することは必ずしも妥当ではないとの意見等が出された。先述のとおり、PAH患者は長期間かつ持続的に曝露されるため、現時点において、PAH患者とNAION発症のリスクの関係についての明確な根拠はないものの、バイアグラ錠服用患者以上に嚴重な注意喚起が必要であるとする機構の判断は専門協議において支持された。

以上を踏まえ、機構は、NAIONに関する注意事項を、単にNAIONについての情報を記載するだけでなく、症状が現れたら速やかに受診するように患者に注意喚起する記載に改めること、さらに、バイアグラ錠の添付文書では「その他の注意」の項に記載されているが、本剤では「重要な基本的注意」の項に記載するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書（案）の「その他の注意」の項の記載に加え、「重要な基本的注意」の項に、「本剤投与後に急激な視力低下または急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること」を記載し、注意喚起を行うと回答した。

機構は回答を了承した。

(3) 突発性難聴について

米国FDAから発表されたバイアグラ等のPDE5阻害作用を有するMED治療薬による突発性難聴の潜在的発現リスク増加に関し、専門委員から、突発性難聴の原因について用量依存性が認められるのか、減量等により回復するのか等の情報を収集することが必要であるとの意見、聴覚障害の症状が現れたら速やかに医師の診察を受けるよう患者に注意喚起すべきであるとの意見等が出され、突発性難聴が加齢によっても認められるものであるために見落とされる可能性もあるこ

とから、本邦でも添付文書において、注意喚起することが適当であるとする機構の判断は専門協議において支持された。

以上を踏まえ、機構は添付文書の整備を求めたところ、申請者は、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に以下の記載を追記すると回答したことから、機構は回答を了承した。

<重要な基本的注意>

- (6) 本剤投与後に急激な聴力低下または突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること
[「その他の注意」(3)の項参照]

<その他の注意>

- (3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下または突発性難聴が本剤を含む PDE5 阻害薬の市販後および臨床試験において、まれに報告されている。

(4) 硝酸剤あるいは NO 供与剤との併用について

硝酸剤あるいは NO 供与剤との併用については、過度に血圧を低下させる危険性があることから、バイアグラ錠では「警告」及び「禁忌」の項に記載されている。本剤はバイアグラ錠と同一の有効成分を含有しているため、基本的にはバイアグラ錠と同様の取扱いとすることが適当であるものの、本剤の適用効能である PAH の治療においては、NO 供与剤により治療しなければならない場面も想定されることから、局所的に作用する吸入剤については、専門医師の管理下で慎重に投与されることを前提に、例外的に他の製剤（注射剤、貼付剤、錠剤等）とは区別した取り扱いにすべきであるとする機構の判断は専門協議において支持された。

また、専門委員から、かなり以前から硝酸剤を投与している患者については本剤を使用する際に、硝酸剤の投与を中止しない場合もあるかも知れないとの意見、NO 吸入以外には硝酸剤は使用される可能性は低いのではないかと意見等が出され、最終的に、NO 吸入以外の記載はバイアグラ錠と同様にすることが適当であるということで専門委員の見解は一致した。

以上の結果を踏まえ、機構は申請者に添付文書の記載整備を求めたところ、申請者は、以下のように「警告」の項を追記し、それに対応して、「禁忌」及び「相互作用 (1) 併用禁忌」の項で「警告」を参照するよう記載を修正すると回答したことから、機構は回答を了承した。

<警告>

本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬が投与されないよう十分注意すること[「禁忌」2.の項参照]。

ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

(5) 重度の肝機能障害患者について

バイアグラ錠では重度の肝機能障害患者が禁忌とされているのに対し、本剤では、臨床現場での治療選択肢を広げるため、「慎重投与」の項に「肝機能障害のある患者」と記載されていることについて、専門委員より、実質的には、「重度の肝機能障害患者」を禁忌の対象から削除し、バイアグラ錠で慎重投与とされている「肝障害のある患者」のみにした変更内容となるため、重度の肝機能障害患者に対して、投与回数を減らす等の具体的な対応を記載する必要があるとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を受け、重度の肝機能障害患者に対する注意喚起を行うよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。重度 (Child-Pugh Class C) の肝機能障害患者を対象にした本薬の臨床試験を実施しておらず、また、海外第Ⅲ相試験 (A1481140 試験) をはじめとする PAH 患者を対象とした臨床試験において、重度 (Child-Pugh Class C) の肝機能障害患者は除外基準に含まれていた。以上より、重度の肝機能障害患者に本薬を投与したときのデータはないため、バイアグラ錠と同様、重度の肝機能障害患者への投与は禁忌とし、「慎重投与」の項は、「軽度又は中等度の肝機能障害のある患者」と記載を変更する。

機構は、欧州においても重度の肝機能障害患者は禁忌とされていることから、申請者の回答を了承した。

(6) その他の安全性について

バイアグラ錠では「禁忌」とされている、重度の肝機能障害のある患者、低血圧の患者、脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者、及び網膜色素変性症患者は、PAH を適応とする本剤では、臨床現場での治療選択肢を広げるために、「慎重投与」とされていることについて、専門委員からバイアグラ錠に比べて本剤の安全性が優っているかの誤解を与える危険性があるので、レバチオ錠の禁忌等の注意喚起が、バイアグラ錠と異なる理由を医療機関に情報提供する必要がある旨意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、本剤の安全性に関する規定をバイアグラ錠と比較して緩和したことによる危険性を最小限にするための施策を講じるよう、申請者に求めた。

申請者は、医療機関に対し、本剤の安全性がバイアグラ錠に比べて安全性が優っているかの誤解を受けないように、資材を配布する等対応したいと回答した。

機構は、資材の内容の詳細については今後更に検討する必要はあるが、申請者の対応は基本的に妥当なものとして判断した。なお、重度の肝機能障害のある患者については、上述したように、重度の肝機能障害患者に本薬を投与したときのデータはないため、禁忌とされた。(「(5) 重度の肝機能障害患者について」参照)

3. 効能・効果について

今回申請された効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であり、PPH 及び結合組織疾患に伴う PAH 以外の 2 次性肺高血圧症の全般が効能・効果に含まれているものの、PAH は基礎疾患によらず共通の組織学的所見や臨床的特徴を有し、本剤の作用機序から、いずれにも効果が期待できること、国内外のガイドラインにおいても、PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることを踏まえると、基礎疾患によらず、PAH を適応とすることが妥当であるとする機構の判断は専門協議に

において支持された。

また、専門委員から、WHO 機能分類について、Class I についての情報はほとんどなく、現時点で Class I を適応として承認する科学的根拠は不足しているのではないかとの意見、新しい作用機序の PAH 治療薬として承認が急がれるという意味ではより重症の患者に対する必要性が示唆されることから、Class II 以上を対象とすることは理解できるが、軽症かつ試験成績のない Class I まで認める必要はないのではないかとの意見、臨床現場の観点からは、効能範囲が広い方が使用しやすいが、診断・治療目的で受診する患者の多くは既に Class II 以上であり、Class I が効能・効果に含まれなくても臨床現場で困ることはないとの意見が出されたものの、Class I 患者を対象に本薬の有効性を検証することは困難であり、安全性については特に懸念されることがないことから、適応効能として Class I を積極的に否定することはないとの意見、市販後に全例調査により情報収集し、Class I 患者における有効性及び安全性について、併用薬の有無による違いも含めて確認することで Class I を認めても差し支えない等の意見も出され、最終的に、Class I 患者も適応とすることで専門委員の見解は一致した。

以上を踏まえ、機構は、Class I の患者における有効性及び安全性の成績がほとんど得られていないことに関する情報提供について、申請者の見解を求めた。

申請者は、添付文書（案）の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に、WHO 機能分類 Class I における有効性及び安全性は確立されていない旨記載し、製造販売後に全例調査を実施することにより Class I の患者に関して情報収集を行うと回答した。

機構は以上の回答を了承した。

4. 用法・用量について

専門委員から、用法・用量について、申請された用量よりも低用量で有効性を示す可能性は考えられるが、申請用法・用量以外を勧める科学的根拠はないとの意見、米国で実施中の低用量の有効性を評価する試験（A1481244 試験）の結果及び現在実施中の国内臨床試験に基づき、本剤の至適用量を検討する必要があるとの意見、国内においても低用量での有効性を評価する臨床試験が必要であるかもしれないとの意見等が出された。PAH は致死的な重篤な疾患であり、治療薬が限られている現状を踏まえ、新たな作用機序を有する本剤を治療の選択肢として臨床現場に提供するメリットを考慮すると、国内の推奨用法・用量として、海外の用法・用量と同一の 20mg 1 日 3 回とすることが、現時点では、適当であるとする機構の判断は専門協議において支持された。

5. 小児への投与について

小児の用法・用量については、現在海外で小児（1～17 歳）を対象とした臨床試験（A1481131 試験）が実施（2008 年 8 月終了予定）されており、日本人小児 PAH 患者も数例参加するとされていることから、この臨床試験結果を踏まえ、日本人小児 PAH 患者の用法・用量を検討することが適当であるとする機構の判断は専門協議において支持された。

また、専門委員から、PAH の多くは小児期より発症しており、本薬の適応に小児を含めるべきであるとの意見、小児の年齢・体重に応じて用量が調節可能な小児用製剤を開発すべきであるとの意見、本剤を粉砕して使用した場合の薬物動態が錠剤と差がないのであれば粉砕という考えもあるが、小児用製剤は必要であるとの意見等が出された。最終的に、小児用製剤がない現状において用量を調節するには、本剤を粉砕して使用するしかなく、その際の安定性が示されていない

ことから、まずは本剤を粉碎したときの安定性（最低 2 週間以上）の情報を収集し、情報提供することが必要であり、その後は、小児 PAH 患者を対象とする臨床試験（A1481131 試験）の結果を踏まえて、必要に応じて、小児の年齢・体重に応じて用量調節が可能な小児用製剤の開発も必要であるということで専門委員の見解は一致した。

以上のことを踏まえ、機構は申請者に粉碎時の安定性のデータの収集と小児 PAH 患者を対象とする臨床試験（A1481131 試験）の結果を踏まえて、必要に応じて、小児の年齢・体重に応じて用量調節が可能な小児用製剤の開発の検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

粉碎後の安定性については、粉碎後 4 時間までしか確認されていないことから、粉碎後の安定性の評価を行うが、評価期間については臨床現場における状況を勘案して検討する。また、小児用製剤の開発については、種々の検討を行ってきたが、主薬である本薬が非常に強い苦味を有することから、これをマスキングすることが難しく、処方完成には至っていない。小児への投与の必要性は認識しており、A1481131 試験等の結果を踏まえ、今後も継続して検討する。

機構は、以上の回答を了承した。

6. 製造販売後の試験・調査等について

国内における 20mg 1 日 3 回の投与実績が極めて限られており、日本人 PAH 患者における至適用量が不明であることから、現在実施中の国内臨床試験の結果を踏まえて、20mg 1 日 3 回の用法・用量による日本人の有効性及び安全性を確認するとともに、本剤が投与される全患者を対象とした製造販売後調査を実施することが適当であり、また、安全性については、特に眼に関する長期の安全性、鼻出血等の出血、低血圧についても重点的に調査する必要があるとする機構の判断は専門協議において支持された。

また、専門委員より、重篤な疾患である PAH に対し使用できる医薬品の選択肢が限られている中、本薬は医師の裁量により適応外使用されてきたにもかかわらず、今回提出された申請資料に、国内で日本人を対象にした臨床試験成績が含まれていないことに対して、申請者の本邦における本剤開発への姿勢を問わずにはいられないとの意見が出された。さらに、本剤がこのまま承認された場合、今後、疾患の特殊性、特に対象患者の明確な性差等を考慮せず、国内の資料が乏しいまま申請されるケースが増えてくるのが危惧されるとの意見が複数出された。しかしながら、本剤は、臨床現場では迅速に審査、承認され、すぐにでも使用できることが望まれている医薬品の一つであることから、市販後に十分な試験・調査が実施されることで補うことが必須であるとの議論がなされた。

以上を踏まえ、機構は、本剤の有効性及び安全性を確認することを目的とした製造販売後調査を、再審査期間中、本剤が投与された全ての症例を対象に実施するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

製造販売後調査は、再審査期間中、本剤が投与された全症例を対象に実施し、6 分間歩行テスト、血圧、心電図（右心負荷等）、心エコー、BNP、心血行動態パラメータ（右心カテーテル）については、使用実態下において測定されている場合に収集する。併用薬に関する検討については、観察期間中に投与された併用薬について収集し、同じ効能をもっている薬剤との併用や「使用上の注意」の相互作用に記載されている薬剤との併用があった場合の安全性についても検討する。なお、長期投与における眼に関する事象、出血／鼻出血、低血圧については、重点調査事項として、発現した症例に

ついて患者背景に関する要因分析や発現前後の経過を収集する予定である。

機構は、申請者が提示した使用成績調査計画書の骨子（案）について、細部に関する検討は今後必要であるが、基本的に妥当なものと判断した。

7. 開発用製剤と市販予定製剤の生物学的同等性について

開発用錠剤（20mg錠）から市販用錠剤（20mg錠）への処方変更は、生物学的同等性試験ガイドラインにおける■水準に該当し、溶出試験の結果より、ヒトによる生物学的同等性試験の実施が必要と判断された。申請者は、溶出試験の結果について以下のように説明した。pH6.8の試験液及び水における溶出の遅延及び水における溶出率の大きなばらつきは、今回の処方変更に基づくものではなく、pH6.8の試験液では、主薬の溶解度が中性付近のpHで極めて低いためであり、水では本薬の■が■のもの、■現象（■）及び■を有する主薬と添加剤（■）が、pH■より高いpHの試験液及びイオン強度の低い液で相互作用を生じるためである。参考試験として、■現象を回避するために、シンカーを使用したパドル法による溶出試験が実施され、水においても溶出挙動の同等性が確認された。

機構は、今回の処方変更と生物学的同等性の評価について、以下のように考える。海外試験成績を中心とする本剤の国内承認申請パッケージを踏まえると、今回の処方変更は、ガイドラインに従って、ヒトを対象とした試験の実施により生物学的同等性を確認すべきであり、申請者は、臨床開発全体の中で処方変更の程度と必要な評価について十分検討すべきであったと考える。一方、今回の処方変更は、■である■は同一で、■フィルムコート剤の■変更のみであり、使用されているコーティング層の量は全量と比較してわずかであるため、本剤のフィルム層の溶解は溶出の律速段階になりにくいと考える。実際、開発用製剤及び市販用製剤の pH6.8 での溶出率の低さは本薬自体の溶解度の低さに由来し、また、開発用製剤と市販用製剤の水での溶出率が異なったことは、■現象からある程度説明できることが示されていることも踏まえると、これまでに得られている情報に基づき、国内 PAH 治療での使用において、臨床的に大きな問題を生じる可能性は低いと考える。さらに、以下の事由も考慮して、機構は、本品目については、処方変更後の市販用製剤を承認することは可能と考える。

- ① 本薬は希少疾病用医薬品指定されていることに加え、本薬の対象疾患に含まれる PPH は、厚生労働省が指定する難病（特定疾患）に指定されており、致死的な疾患であること。
- ② 海外においては既に標準的に使用されている薬剤であり、現時点で、本邦においては本薬と同じ作用機序を有する治療薬は承認されていないこと。
- ③ また、やむを得ず適応外で使用されている本薬の有効成分を含有する製剤（バイアグラ錠）が MED 治療薬であるために、致死的な難病を治療する目的での使用でありながら、患者が周囲の目を気にしながら生活しており、重篤な疾患に加えて精神的苦痛を強いられていること。
- ④ 市販予定製剤は既に海外においても使用されている薬剤であり、当該製剤を用いることにより有害事象の発現リスクが高くなるということはないと考えられること。

なお、専門委員より、開発用製剤に対する市販用製剤の同等性に関して、溶出挙動データ（市販用製剤の溶出率は開発用製剤と比較して低い傾向にある）からの懸念は、低胃酸患者における「有害事象」というより、むしろ「薬理作用の減弱」にあると考えられるが、本薬の特性から、

作用濃度関係について特段に注意する必要性は低いと考える旨意見が出され、機構の判断は支持された。

8. 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

53 頁 40 行目 C_{max} は → C_{max} (平均値±標準偏差) は

55 頁 26 行目 添付すべき資料 (5.3.5.4.1) → 添付すべき資料 (5.3.3.2.1)

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、承認条件を付した上で、本品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請品目は、希少疾病用医薬品に該当することから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

本剤は毒薬にも劇薬にも該当せず、生物由来製品にも該当しないと判断する。

【効能・効果】 肺動脈性肺高血圧症

【用法・用量】 通常、成人にはシルデナフィルとして 1 回 20mg を 1 日 3 回経口投与する。

【承認条件】 国内において、本剤 1 回 20mg、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。