VIATRIS

＊＊2024年7月改訂（第6版）
＊2023年11月改訂（第5版）

貯　　法：室温保存
有効期間：錠5年
ODフィルム3年
ドライシロップ24ヶ月

処方箋医薬品

日本標準商品分類番号
87219

ホスホジエステラーゼ5阻害薬
シルデナフィルクエン酸塩錠
シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム
シルデナフィルクエン酸塩懸濁用ドライシロップ

レバチオ®錠20mg
Revatio® Tablets

レバチオ®ODフィルム20mg
Revatio® OD Film

レバチオ®懸濁用ドライシロップ900mg
Revatio® Dry Syrup for Suspension

	錠	ODフィルム	ドライシロップ
承認番号	22000AMX00022	22900AMX00974	22900AMX00972
販売開始	2008年4月	2018年1月	

注意－医師の処方箋により使用すること

1．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、ニコランジル等）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。[2.2、10.1参照]
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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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、ニコランジル等）を投与中の患者［1.、10.1参照］
2.3 重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh Class C)[9.3.1参照]
2.4 リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、イトラコナゾール及びコビシスタット含有製剤を投与中の患者［10.1参照］
2.5 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

〈レバチオ錠〉

有効成分	1錠中 シルデナフィルクエン酸塩 28.09mg （シルデナフィルとして 20mg）
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン

〈レバチオ OD フィルム〉

有効成分	1フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩 28.09mg （シルデナフィルとして 20mg）
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 400、クロスポビドン、ポビドン、スクラロース、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、*l*-メントール、香料、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

有効成分	1瓶中 シルデナフィルクエン酸塩 1.264g （シルデナフィルとして 900mg）
添加剤	D-ソルビトール、無水クエン酸、スクラロース、クエン酸ナトリウム水和物、キサンタンガム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、香料

3.2 製剤の性状

〈レバチオ錠〉

性状	白色フィルムコート錠

外形			識別コード
上面	下面	側面	
			Pfizer RVT20
直径 6.5mm	厚さ 3.3mm	重量 124mg	

〈レバチオ OD フィルム〉

色調等	うすい赤色 フィルム状の口腔内崩壊製剤
外形	 表・裏 短辺　16mm 長辺　24mm 厚み　約0.2mm

＊〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

性状	白色～微赤色の粉末であり、微赤色の粒子を含むこともある（懸濁して用いるシロップ剤）

4．効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 肺動脈性肺高血圧症に関するWHO機能分類クラスⅠにおける有効性・安全性は確立されていない。
5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。
5.4 小児では、小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。

6．用法及び用量

〈レバチオ錠・レバチオODフィルム〉

成人
通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。
1歳以上の小児

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

成人

通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重8kg以上20kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10mgを1日3回経口投与する。

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。

8.2 めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので、自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。

8.3 本剤投与後に急激な視力低下又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。[15.1.2参照]

8.4 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（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。[15.1.3参照]

8.5 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国市販後有害事象で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者

これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。

9.1.2 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

ニトロプルシドナトリウム（NO供与薬）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。

9.1.3 低血圧（血圧<90/50mmHg）、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者

本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。

9.1.4 網膜色素変性症患者

ホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。

9.1.5 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等）のある患者

本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。

9.1.6 鎌状赤血球貧血の患者

持続勃起症の素因となり得る。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において、プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。

9.1.7 多発性骨髄腫、白血病等の患者

持続勃起症の素因となり得る。

9.1.8 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。このような患者における有効性及び安全性は確立していない。肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。

9.1.9 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

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。[10.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr<30mL/min）のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）

投与しないこと。シルデナフィルは主に肝臓で代謝されることから肝硬変等の重度の肝機能障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。[2.3参照]

9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行が報告されている[1)]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体重8kg未満の幼児及び小児を対象とした臨床試験は実施していない。[15.1.4、15.1.5参照]

9.8 高齢者

本剤のクリアランスが低下する。[16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸薬及び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 ニコランジル等 [1.、2.2参照]	降圧作用を増強することがある[2~5)]。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する降圧作用が増強する。
リトナビル含有製剤 （ノービア、カレトラ、パキロビッド） ダルナビル含有製剤 （プリジスタ、プレジコビックス） イトラコナゾール （イトリゾール） コビシスタット含有製剤 （スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス） [2.4、16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した[6)]。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
sGC刺激剤 リオシグアト（アデムパス） [2.5参照]	症候性低血圧を起こすことがある[7)]。	リオシグアト投与により細胞内cGMP濃度が増加し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの細胞内濃度が増大し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* CYP3A4阻害薬 （エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、クラリスロマイシン、エンシトレルビル　フマル酸等） [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、Cmaxはそれぞれ2.6倍及び1.5倍に増加し、AUCはそれぞれ2.8倍及び1.6倍に増加した[8,9)]。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
CYP3A4誘導薬 （デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）	本剤の血漿中濃度が低下する。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
ボセンタン （トラクリア） [16.7.3参照]	(1)血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2)本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax及びAUCがそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した[10)]。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある[4,11]。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
α遮断薬	ドキサゾシン等のα遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある[12]。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
カルペリチド	降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬 （ワルファリン） ［9.1.9参照］	出血（鼻出血等）の危険性が高まることがある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。 また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。
アミオダロン塩酸塩	アミオダロン塩酸塩によるQTc延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある[13]。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛（30.6%）、めまい	錯感覚	片頭痛、感覚鈍麻、失神
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり	血管障害
胃腸障害	消化不良、腹痛、悪心、下痢	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛、顎痛	頚部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻漏、気管支炎、上気道感染
眼障害		色視症（青視症、黄視症など）、霧視、結膜充血、眼充血、視覚障害、白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、不整脈、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液及びリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT増加、AST増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康被験者に800mgまで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200mg投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈レバチオ錠〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈レバチオODフィルム〉

14.1.2 アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導すること。

14.1.3 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.1.4 ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.2.1 調製方法

本剤の容器に水60mLを加えて振り混ぜた後、さらに水30mLを加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1瓶について90mLの水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして10mg/mLの溶液112mLとなる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。

14.2.2 投与時

調製後のシロップ剤を約10秒間振とう後、正確に1回量を量りとること。

14.2.3 保存時

調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から30日以内に使用し、残液及び容器は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。

15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬に関する市販後調査では、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子［年齢（50歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等］を有していた。

外国において、NAIONを発現した45歳以上の男性（肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く）を対象として実施された自己対照研究では、PDE5阻害薬の投与から半減期（$t_{1/2}$）の5倍の期間内（シルデナフィルの場合約1日以内に相当）は、NAION発現リスクが約2倍になることが報告されている[14]。［8.3参照］

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含むPDE5阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。[8.4参照]

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。[9.7参照]

15.1.5 小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。[9.7、17.1.5参照]

15.1.6 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの経口1ヵ月毒性試験では45及び200mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験（6ヵ月、12ヵ月）の最高用量50mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

15.2.2 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

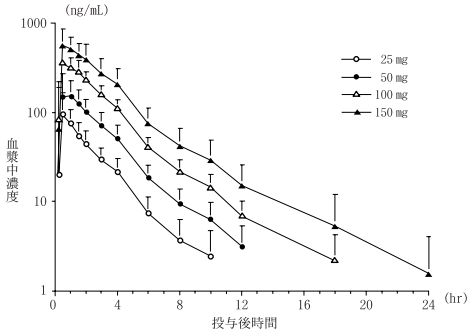
健康成人20名にシルデナフィル25、50、100及び150mg[注)]を単回経口投与した時のC_{max}はそれぞれ105、192、425及び674ng/mLであった。0時間から最終濃度測定時間（t）までのAUC（AUC_t）はそれぞれ231、504、1148及び1977ng・hr/mLであり、投与量に比例して増加した。血漿中のシルデナフィルは終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）3.23～3.31時間で速やかに消失した[15)]（表1及び図1）。

表1　シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC_t (ng・hr/mL)	AUC_∞ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
25	0.8±0.6	105± 62	231±103	−	−
50	0.9±0.4	192±102	504±202	−	−
100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

算術平均値±標準偏差（n＝20）
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_t：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_∞：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
$t_{1/2}$：消失半減期

図1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



16.1.2 反復投与

健康成人9又は10名にシルデナフィル25、50及び75mg[注)]を1日3回10日間反復経口投与したところ、投与後1.3時間付近でC_{max}に到達した。10日目における25、50及び75mg投与量群のC_{max}はそれぞれ155、327及び535ng/mL、0時間から8時間までのAUC（AUC_8）はそれぞれ438、1032及び1837ng・hr/mLであった。シルデナフィルは反復投与後3日以内に定常状態に達した[16)]（外国人データ）。

成人肺動脈性肺高血圧症患者9名にシルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、T_{max}、AUC_8、定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）及びトラフ濃度の平均値はそれぞれ164.9ng/mL、1.1時間、545.1ng・hr/mL、68.1ng/mL及び19.6ng/mLであった[17)]。

体重20kg以下の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル10mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、AUC_8、$C_{ss,av}$及びトラフ濃度の平均値は、219.0ng/mL、395.3ng・hr/mL、49.4ng/mL及び8.0ng/mLであり、T_{max}の中央値は1.0時間であった[18)]。また、体重20kg超の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、AUC_8、$C_{ss,av}$及びトラフ濃度の平均値は、114.3ng/mL、357.3ng・hr/mL、44.6ng/mL及び18.6ng/mLであり、T_{max}の中央値は1.0時間であった[18)]。

16.1.3 生物学的同等性

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人42名に、クロスオーバー法によりドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mg及びレバチオ錠20mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。本試験の結果から、ドライシロップ剤（シルデナフィルとして20mg）はレバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された[19)]（外国人データ）。

図2　レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に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

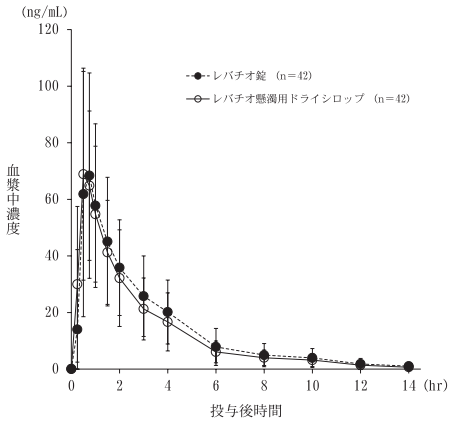


表2　レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_t (ng・hr/mL)	Tmax[a)] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
レバチオ懸濁用ドライシロップ (シルデナフィルとして20mg)	78.9±35.1	178±86	0.50 (0.25-1.50)	2.46±0.41
レバチオ錠20mg	82.3±35.9	197±91	0.75 (0.25-6.03)	2.51±0.46

a）Tmaxは中央値（範囲）、その他のパラメータは算術平均値±標準偏差（n＝42）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_t：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
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$：消失半減期

〈レバチオODフィルム〉

健康成人男性40又は93名に、クロスオーバー法によりレバチオODフィルム20mg（水なし又は水で服用）及びレバチオ錠20mg（水で服用）をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。レバチオODフィルム20mgは、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、レバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された[20)]。

(1) 水なしで服用

図3　レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に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

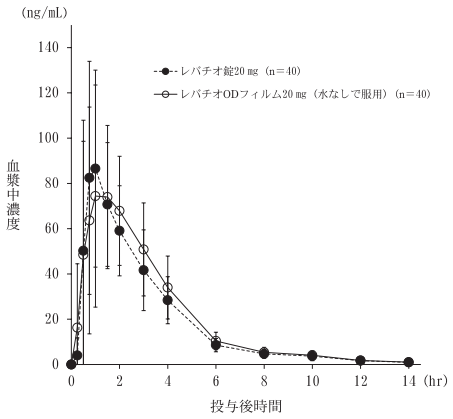


表3　レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ODフィルム20mg（水なしで服用）	103±40	294±91	1.5±0.9	2.24±0.43
レバチオ錠20mg（水で服用）	106±47	269±83	1.3±0.8	2.33±0.59

算術平均値±標準偏差（n＝40）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_{14}：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$　：消失半減期

(2) 水で服用

図4　レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に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

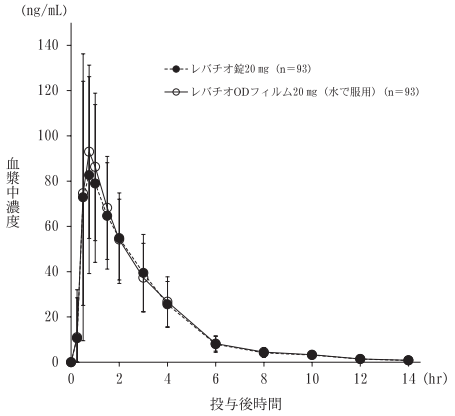


表4　レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ODフィルム20mg（水で服用）	106±41	265±83	0.9±0.5	2.22±0.57
レバチオ錠20mg（水で服用）	104±49	256±83	1.0±0.7	2.14±0.47

算術平均値±標準偏差（n＝93）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_{14}：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$　：消失半減期

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人12名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口又は静脈内投与したところ、経口投与後のシルデナフィルのバイオアベイラビリティは41%であった[21]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

〈レバチオ錠〉

健康成人16名にシルデナフィル50mg[注)]を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}の平均値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び1.2時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少し、T_{max}が1.8時間延長することが認められた。C_{max}の平均値は食後投与で149ng/mL、空腹時投与で255ng/mLであり、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ697.5及び806.2ng・hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_{∞}は空腹時に比べてそれぞれ42%及び14%有意に減少した[22]。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人12名にドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mgを食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}の中央値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び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。C_{max}の平均値は食後投与で48.0ng/mL、空腹時投与で103.8ng/mLであり、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ282.2及び254.6ng・hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_{∞}は空腹時に比べてそれぞれ53%減少及び11%増加した[23]（外国人データ）。

16.3 分布

平衡透析法による*in vitro*試験において、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は、0.01～10.0μg/mLの濃度範囲で96.2～96.5%であり、濃度によらず一定値を示した[24]。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した[25]。

16.4 代謝

シルデナフィルは主として肝臓で代謝され、その主要代謝物N-脱メチル体の生成速度はCYP3A4が最も速く、次いでCYP2C9であった[26]。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 健康成人6名にシルデナフィル10、25、50、75、100及び150mg[注)]を単回経口投与した時の投与後48時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、0.3～0.6%とわずかであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した[27]。

16.5.2 健康成人6名にシルデナフィル50又は100mg[注)]を1日1回7日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体の24時間毎の尿中排泄率は0.2～0.9%の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった[28]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者8名及び腎機能障害患者16名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度（クレアチニンクリアランス：C_{cr}＝50～80mL/min）及び中等度（C_{cr}＝30～49mL/min）の腎機能障害患者では血漿中シルデナフィルのC_{max}及びAUC_{∞}は健康被験者における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者（C_{cr}＜30mL/min）ではC_{max}及びAUC_{∞}ともに健康被験者に比べて約2倍高い値を示した[29]（外国人データ）。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者12名及び肝機能障害患者12名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口投与した時のシルデナフィルのC_{max}及びAUC_{∞}の平均値は健康被験者と比較して、それぞれ約47%及び85%増加し、シルデナフィルの経口クリアランスは46%低下した[29]（外国人データ）。[9.3.2参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65歳以上）15名及び健康若年者（18～45歳）15名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口投与した時のT_{max}は、高齢者及び若年者でそれぞれ1.2及び1.1時間となりほぼ同様であった。C_{max}は高齢者で302.5ng/mL、若年者で178.2ng/mLであり、高齢者は若年者より60～70%高い値を示した。AUC_{∞}は高齢者及び若年者でそれぞれ1077.0及び586.0ng・hr/mLとなり、高齢者が若年者の約2倍高い値を示した。$t_{1/2}$は高齢者で3.8時間、若年者で2.6時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが48%低下した[29]（外国人データ）。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル（強力なCYP3A4阻害薬）

健康成人において、リトナビル500mg（1日2回）の反復投与時に、シルデナフィル100mg[注)]を単回併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した[6]（外国人データ）。[10.1参照]

16.7.2 エリスロマイシン及びシメチジン（CYP3A4阻害薬）

健康成人において、エリスロマイシン500mg（1日2回）の反復投与時にシルデナフィル100mg[注)]を、またシメチジン800mg（1日1回）の反復投与時にシルデナフィル50mg[注)]を単回併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}は、単独投与時と比較してそれぞれ2.6倍、1.5倍に増加し、AUCはそれぞれ2.8倍、1.6倍に増加した[8,9]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 ボセンタン（CYP3A4及びCYP2C9誘導薬）

(1) 健康成人において、シルデナフィル80mg（1日3回）[注)]及びボセンタン125mg（1日2回）を反復併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した。また、ボセンタンのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ1.4倍及び1.5倍に増加した[10]（外国人データ）。[10.2参照]

(2) 成人肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィル20mg（1日3回）とボセンタン62.5～125mg（1日2回）を併用投与した時、ポピュレーションPK解析から得られたボセンタン併用投与時のシルデナフィルの$C_{ss,av}$は、シルデナフィル単独投与時と比較して0.27倍に減少した。一方、シルデナフィル20mg（1日3回）との併用投与時のボセンタンの$C_{ss,av}$は、ボセンタン単独投与時と比較して1.2倍に増加した[30]（外国人データ）。[10.2参照]

注）本剤の承認用法用量は、成人には1回20mgを1日3回経口投与、1歳以上の小児には、体重8kg以上20kg以下の場合：1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤20mgを1日3回、12週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝21）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが7例、クラスⅢが14例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が6例、家族性肺動脈性肺高血圧症が5例、各種基礎疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が10例であった。運動耐容能の評価項目である6分間歩行距離は、投与12週後において投与開始前より平均で84.2m延長した（n＝20）。なお、投与8週後においても6分間歩行距離は、投与12週後と同程度の改善に達していた（n＝19）。また、平均肺動脈圧は、投与12週後において投与開始前より平均で4.7mmHg低下した（n＝20）。その他の血行動態パラメータも以下のとおりであった[17]（表1）。

表1　投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値	(95%信頼区間)
6分間歩行距離（m）	84.2	(49.1,119.2)
平均肺動脈圧（mmHg）	−4.7	(−8.5,−0.8)
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	−382.00	(−612.17,−151.83)
心拍出量（L/min）	0.556	(0.088,1.024)
平均全身動脈圧（mmHg）	−0.9	(−6.9,5.2)
心拍数（beats/min）	−4.14	(−7.62,−0.65)

本剤を投与された患者44例のうち25例に副作用が発現し、発現率は56.8%であった。主な副作用は頭痛(22.7%)、潮紅(18.2%)、鼻出血(6.8%)等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の修復術後の肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤20（n＝69）、40（n＝67）及び80mg（n＝71）1日3回投与における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（プラセボ群；n＝70）。運動耐容能の指標である6分間歩行距離での投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n＝67）で41.3mの増加、プラセボ投与群（n＝66）で3.7mの減少であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した（p<0.0001）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n＝65）で2.1mmHgの低下、プラセボ投与群（n＝65）で0.6mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p＝0.021）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった[31,32]（表2）。

表2　投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル20mgTID群
6分間歩行距離（m）	−3.7（−16.7,9.3）	41.3（27.9,54.6）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.6（−0.8,2.0）	−2.1（−4.3,0.0）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	113.2（−99.9,326.2）	−220.4（−381.5,−59.2）
心拍出量（L/min）	−0.08（−0.37,0.21）	0.39（0.09,0.68）
平均全身動脈圧（mmHg）	−3.1（−6.2,−0.1）	−2.6（−5.1,−0.1）
心拍数（beats/min）	−1.3（−4.1,1.4）	−3.7（−5.9,−1.4）

本剤投与群の安全性評価対象207例のうち、123例（59.4%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛73例（35.3%）、潮紅22例（10.6%）、消化不良17例（8.2%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（エポプロステノールとの併用投与）

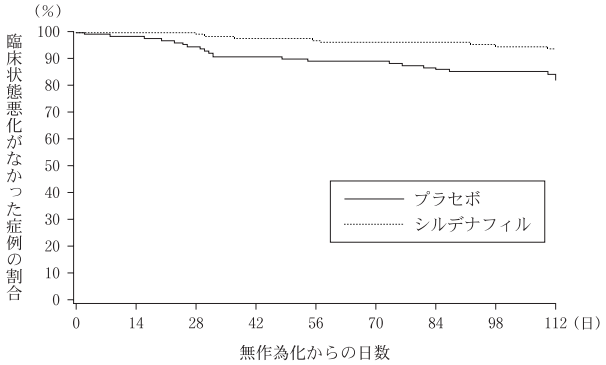
エポプロステノールによる治療が行われている肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、シルデナフィル群の患者は、シルデナフィル20mg 1日3回投与で4週間、その後40mgに増量して4週間、さらに80mgに増量して8週間の投与を行った。忍容性に問題があった場合には、試験中に1回のみ減量できることとした。投与開始16週後におけるシルデナフィルの用量は、20（n＝12）、40（n＝21）及び80mg（n＝101）1日3回投与であった（プラセボ群；n＝131）。投与前から投与16週後までの6分間歩行距離の平均変化は、シルデナフィル群（n＝131）で30.1m増加、プラセボ群（n＝119）で4.1m増加であり、シルデナフィル群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に増加した（p＝0.0009）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後の平均変化は、シルデナフィル群（n＝117）で3.6mmHgの低下、プラセボ群（n＝102）で0.2mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p＝0.00003）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった（表3）。臨床状態の悪化（死亡、肺移植、肺高血圧による入院、エポプロステノールの用量変更及びボセンタン療法の導入）までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意（p＝0.0074）に長かった[33]（図1）。

表3　投与開始前から投与16週後の変化（運動耐容能及び血行動態）[a)]

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル群[a)]
6分間歩行距離（m）	4.1（−6.5,14.7）	30.1（19.2,41.0）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.2（−1.0,1.3）	−3.6（−5.0,−2.3）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	7.9（−61.4,77.2）	−296.0（−390.8,−201.3）
心拍出量（L/min）	−0.12（−0.33,0.09）	0.75（0.48,1.02）
平均全身動脈圧（mmHg）	−1.5（−3.7,0.7）	−4.0（−5.9,−2.1）
心拍数（beats/min）	0.8（−1.1,2.7）	−2.8（−4.7,−0.8）

a）シルデナフィル群（20、40及び80mg 1日3回投与）による結果であり、未承認の用法・用量を含む

図1　臨床状態悪化までの期間のKaplan-Meier曲線



本剤投与群の安全性評価対象134例のうち、92例（68.7%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛64例（47.8%）、潮紅23例（17.2%）、悪心18例（13.4%）等であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤10mg（体重20kg以下）／20mg（体重20kg超）を1日3回、16週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝6）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅠが2例、クラスⅡが3例、クラスⅢが1例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が5例、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が1例であった。有効性の評価項目である肺血管抵抗係数の各症例の成績は表4のとおりであり、投与開始前から投与16週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、−145.76±602.56dyne・sec/cm^5/m^{2}であった（n＝5）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、−0.6±18.61mmHgであった（n＝5）。その他の血行動態パラメータは表5のとおりであった[18]。

表4　投与開始前から投与16週後／中止時までの肺血管抵抗係数の変化

投与量	年齢（歳）	肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）		
		投与開始前	16週後／中止時	変化量
10mg 1日3回（体重20kg以下）	4	336.8	585.6	248.8
	1.6	871.2	204.8	−666.4
	1.7	1456.8	−	−
20mg 1日3回（体重20kg超）	14	2681.6	3268.8	587.2
	10	1033.6	974.4	−59.2
	10	2532	1692.8	−839.2

−：評価せず

表5　投与開始前から投与16週後／中止時までの変化（血行動態及びBNP、NT pro-BNP）

	平均値±標準偏差
BNP（pg/mL）	40.93±247.711（n＝6）
NT pro-BNP（pg/mL）	−73.07±1398.397（n＝6）
心拍出量（L/min）	0.348±0.8023（n＝5）
平均全身動脈圧（mmHg）	−2.6±15.69（n＝5）
心拍数（beats/min）	8.0±16.17（n＝5）

本剤を投与された患者6例のうち3例に副作用が発現し、主な副作用は頭痛2例、鼻出血2例であった。

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、先天性心疾患もしくは結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤の低用量（n＝42）、中用量（n＝56）及び高用量（n＝77）1日3回投与（表6）における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（本剤の投与量は体重により決定、プラセボ群；n＝60）。心肺運動負荷試験の指標である最大酸素摂取量での投与開始前から投与16週後までの変化率の平均値±標準偏差は、本剤の全用量併合群（n＝77）で10.24±18.39%、プラセボ投与群（n＝29）で0.53±15.91%であり、本剤の全用量併合群とプラセボ投与群との間に有意差は認められなかった〔p＝0.056、投与群を因子とし、臨床分類（原発性PAH、続発性PAH）、体重（8kg以上45kg以下、45kg超）、ベースラインの最大酸素摂取量を共変量とした共分散分析モデルにおいて対比（低用量群、中用量群、高用量群、プラセボ群について、1/3、1/3、1/3、−1）を用いた検定〕。また、本剤中用量群（n＝26）では13.40±19.50%であった。平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後までの変化量の平均値±標準偏差は、本剤中用量群（n＝55）で−3.9±12.0mmHg、プラセボ投与群（n＝56）で−0.4±15.9mmHgであった。その他の血行動態パラメータは表7のとおりであった[34]。

表6　国際共同試験における各投与群の本剤の1回投与量[b)]

体重	低用量	中用量	高用量
8kg以上20kg以下	該当なし	10mg	20mg
20kg超45kg以下	10mg	20mg	40mg
45kg超	10mg	40mg	80mg

b）承認された小児に対する用法･用量は､1歳以上の小児には､体重8kg以上20kg以下の場合：1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である

表7　投与開始前から投与16週後までの変化（血行動態）

	平均値±標準偏差（例数）	
	プラセボ群	シルデナフィル中用量群
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	72±512（n=52）	−264±960（n=51）
心拍出量（L/min）	−0.42±1.82（n=55）	0.16±1.32（n=51）
平均全身動脈圧（mmHg）	1.30±12.13（n=55）	0.08±10.75（n=54）
心拍数（beats/min）	0.82±16.00（n=56）	1.95±18.48（n=55）

プラセボ対照二重盲検比較試験（先行試験）で本剤又はプラセボが投与された234例のうち220例が長期継続試験に参加した。先行試験でプラセボが投与された患者は､先行試験と同一の用量規定に従い（表6)､本剤の低用量、中用量又は高用量のいずれかに割り付けられた。先行試験及び長期継続試験（投与期間：先行試験開始時から約4.7年（中央値））を通して、42例で死亡が認められた。独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35例〔低用量群5/55例（9%)、中用量群10/74例（14%)、高用量群20/100例（20%)〕に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量（体重20kg超の患者には20mg 1日3回、体重20kg以下の患者には10mg 1日3回）まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された[35)]。[15.1.5参照]

本剤投与群のうち、主な副作用は、頭痛36/229例（15.7%)、嘔吐15/229例（6.6%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

肺血管平滑筋においてcGMP分解酵素であるPDE5を選択的に阻害することで、cGMP量を増加させ血管弛緩作用を発現する[36,37)]。

18.2 ホスホジエステラーゼ5（PDE5）に対する作用

ヒト伏在静脈のPDE5に対して選択的阻害作用を示した（IC_{50}値：4.0nmol/L）[38)]。

18.3 肺高血圧症モデルに対する作用

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧の上昇を抑制した。このとき全身血圧はほとんど変化しなかった[39)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シルデナフィルクエン酸塩（Sildenafil Citrate）

化学名：1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate

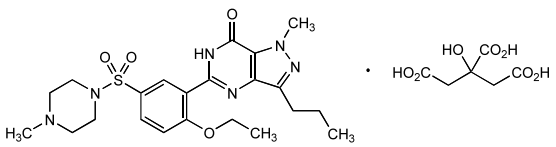
分子式：$C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

分子量：666.70

性状：白色の結晶性の粉末である。

N,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリル､エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈小児〉

21.2 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。

22．包装

〈レバチオ錠20mg〉

90錠［15錠（PTP）×6］

〈レバチオODフィルム20mg〉

30枚（1枚×30）

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg〉

1瓶

23．主要文献

1）Wollein U,et al.：J Pharm Biomed Anal. 2016；120：100-105
2）社内資料：トリニトログリセリンとの薬物相互作用の検討
3）社内資料：一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用の検討
4）Webb DJ,et al.：Am J Cardiol. 1999；83（5A）：21-28
5）Webb DJ,et al.：J Am Coll Cardiol. 2000；36（1）：25-31
6）Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2000；50（2）：99-107
7）Galie N,et al.：Eur Respir J. 2015；45（5）：1314-1322
8）Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：37S-43S
9）Wilner K,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：31S-36S
10）Burgess G,et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2008；64（1）：43-50
11）社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用の検討
12）社内資料：ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1.3）
13）Morganroth J,et al.：Am J Cardiol. 2004；93（11）：1378-1383
14）Campbell UB,et al.：J Sex Med. 2015；12（1）：139-151
15）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験―用量相関性に関する検討
16）社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
17）社内資料:日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.6）
18）社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.8）
19）社内資料：生物学的同等性試験（ドライシロップ）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
20）社内資料：生物学的同等性試験（ODフィルム）（2017年9月27日承認、CTD2.7.1.2.2）
21）Nichols DJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：5S-12S
22）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験―食事の影響に関する検討
23）社内資料：外国人健康成人を対象とした単回投与試験―食事の影響に関する検討（ドライシロップ）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
24）社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
25）社内資料：シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及びα1-酸性糖蛋白への結合（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
26）Hyland R,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2001；51（3）：239-248
27）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
28）社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
29）Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：21S-30S
30）社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンとの薬物相互作用の検討
31）Galiè N,et al.：N Engl J Med. 2005；353（20）：2148-2157
32）社内資料:外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.3.3.2.2）
33）社内資料：外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたエポプロステノールとの併用投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.3.3.2.3）
34）社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（第Ⅲ相試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.6）
35）社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（長期継続試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.7）
36）Ballard SA,et al.：J Urol. 1998；159（6）：2164-2171
37）社内資料：ヒトPDEアイソザイム選択性（2008年1月25日承認、CTD2.4.2.1、2.4.2.2）
38）社内資料：ヒト血管組織から分離したPDEに対する阻害作用（2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2.1）
39）社内資料:麻酔イヌ肺高血圧症モデルに対する作用（2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2.2）

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル　0120-419-043

25．保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。

25.2 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

26．製造販売業者等

＊＊26.1 製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

Ⓡ登録商標