

申請者は、以下のように説明し、作用機序の項を承認申請資料中に追記した。陰茎勃起は、性的刺激により陰茎海綿体平滑筋及びそれに関連する小動脈平滑筋が弛緩することにより、陰茎海綿体洞に血液が流入し、陰茎海綿体が膨張することにより発現する (Physiol Rev 75:191-236,1995、Int J Impotence Res 9:17-26,1997)。この平滑筋弛緩に関わるのが非アドレナリン非コリン性神経 (NANC神経) であり、その神経伝達物質としてNOが重要な働きをしており (Br J Pharmacol 125:1627-1629,1998)、グアニル酸シクラーゼ (GC) を活性化して細胞内cGMP濃度を増加、平滑筋を弛緩させ、陰茎勃起を誘発する (Urology 60:4-11,2002)。一方、陰茎海綿体にはPDE2、PDE3、PDE4及びPDE5の活性が報告されており (Int J Impot Res 8:47-52,1996、World J Urol 280-283,2001)、このうちPDE2及びPDE5がcGMPを加水分解することが可能であるが、陰茎海綿体内で生成されたcGMPは主にPDE5により加水分解され、5'-GMPとなるとされている (Drug Future 26:13729-13732,1992 Int J Impotence Res 8:47-52,1996)。本薬は薬効を裏付ける試験に示したように、PDE5を選択的に阻害することによりcGMPの加水分解を抑制し平滑筋収縮を抑制し、陰茎勃起を促す。

審査センターは、本薬の作用機序については了承する。しかし、効力を裏付ける試験1)及び2)に基づいて、申請者が「本薬はPDE5に対する阻害選択性が高く、摘出陰茎海綿体平滑筋におけるNOによるcGMP濃度を増加させその弛緩を増強し、*in vivo* におけるNOにより誘発される勃起を増強したことから、本薬が勃起不全治療薬としての特性を有していることが示され、また、そのPDE5に対する阻害活性はシルデナフィルに比べ効力が強く、選択性も高かった。」などの考察を行っていることに関しては、本薬が勃起不全治療薬としての特性を有していることは了承するものの、シルデナフィルとの効力の違い及び選択性の比較については以下のような点から不適切と考える。なお、シルデナフィルのヒト陰茎海綿体由来PDE5に対するIC<sub>50</sub>値は3.5nMとされており (J Urol 159:2164-2171,1998)、本薬の値 (3.4nM) とほぼ同じである。シルデナフィルとの効力の違いについては、同モル濃度での薬理作用に違いは認められるものの試験条件 (*in vitro*、*in vivo*、NO供与体の有無等) により両薬の効力比は異なることから、一般的に強いとすることは適切ではなく、選択性がシルデナフィルに比べ高いとされていることに関しては、非臨床試験成績から示唆されるものの、ヒトにおいては全ての非臨床試験成績を外挿できるとは限らず、また、臨床用量では選択性の違いが問題とならない場合もあることから、臨床使用においてシルデナフィルと比べて選択性が高いとする表現は適切ではないと考える。

審査センターは、ヒト陰茎海綿体以外に存在するPDE5を本薬が阻害した場合について、申請者に説明を求めた。

申請者は、平滑筋、心臓、脳、肺及び血小板等に分布しているPDE5を阻害した場合のそれぞれについて起こりうる事象、それらの事象が非臨床及び臨床試験成績で観察されているかどうかを説明した上で、臨床試験において本剤投与により認められた顔面潮紅、頭痛及び鼻炎は本剤が血管平滑筋のPDE5を阻害したことにより発現したと考えるが、その他の予想される作用については、非臨床試験で観察されている場合も臨床用量を勘案すると臨床で発現する可能性は少ないと説明した。特に、血管拡張に基づく血圧低下と反射性の心拍数増加等はイヌにおいて生じ易く、本薬の感受性はイヌにおいて高い (ヒトに80mgを投与した場合のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ105µg/L及び522µg·h/L、イヌに0.3mg/kgを投与した場合はそれぞれ31µg/L及び46µg·h/L) が、血圧、心拍数及び心電図に影響は認められておらず、臨床用量でヒト心血管系に何らかの影響を及ぼす可能性は低いと考える。

審査センターは、以上の回答では不十分と考え、さらに下記のような検討を行った。

審査センターは、腎臓及び膵臓にもPDE5が存在することが報告されていることから (J Histochem Cytochem 48:685-693,2000、Biochem Biophys Res Commun 247:249-254,1998)、

腎臓及び膵臓に対する影響について申請者に考察を求め照会中である。なお、一般薬理作用（ラット）において一過性であり偶発的と考察されているが血糖値上昇が認められ、また、ラット27週間反復投与試験において15mg/kg/日投与以上で膵臓への影響（雄性ラット、15mg/kgでは限局性萎縮/間質線維化、色素沈着、単核細胞浸潤、75mg/kgではそれらに加え本薬のPDE阻害によるとされる腺房肥大）が認められていることも踏まえた考察を求めている。

審査センターは、cGMP又はcAMPを伝達物質とする細胞内情報伝達系において、これらの情報伝達系が相互に影響しあう場合があることを踏まえて、本薬と他のPDE阻害薬との併用による安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本邦において臨床現場で使用されている可能性のあるPDE阻害剤は、シルденаフィルを除くと、PDE1阻害剤であるビンボセチン、PDE3阻害剤であるアムリノン、ミルリノン、ベスナリノン、シロスタゾール、PDE5及び6阻害剤であるジピリダモール、非選択的阻害剤であるテオフィリンがある。ビンボセチンとの併用では本薬のPDE5選択性が高いこと及びビンボセチンのPDE1阻害作用は弱く（IC<sub>50</sub>値：21μM＝7.4mg/L）、臨床用量でのC<sub>max</sub>は57μg/Lであることなどから臨床用量では临床上問題となるような有害事象が生じる可能性は低いと考える。非選択的PDE阻害剤であるテオフィリンとの併用に関しては、テオフィリンは主に細胞内cAMP、カルシウム増加作用等に基づくこと、テオフィリンのPDE5に対する阻害作用のIC<sub>50</sub>値は300μM（54mg/L）〔その他のPDEに対するIC<sub>50</sub>値は50μM（9mg/L）～300μM（54mg/L）〕、臨床用量でのC<sub>max</sub>は5.2mg/Lであり、臨床用量でのPDE5阻害作用も選択性も低いこと、本薬の阻害作用はPDE5に極めて選択性が高いことから、併用により臨床において相互作用が生じるとは考えがたい。また、本薬の呼吸器系における臨床有害事象発現率は低く（ト項参照）、併用時にテオフィリンの気管支拡張作用を増強する可能性は低いと考える。また、ジピリダモールのPDE5阻害作用は本薬に比べ弱いこと〔IC<sub>50</sub>値は900μM（0.45mg/L）、臨床用量でのC<sub>max</sub>は1.2mg/L〕、ジピリダモールによる血管拡張作用はアデノシンの再吸収抑制に基づきPDE5阻害作用によるものではないと考えられており、臨床用量（血小板凝集抑制作用薬として1回100mg）では血圧に影響を及ぼさないことなどから、臨床用量での併用は循環器系に対して临床上重大な相互作用を引き起こすことは考えがたい。また、cGMPとcAMPを伝達物質とする情報伝達系において、これらの情報伝達系が互いに影響する場合、cAMPの変動によりcGMP分解酵素は影響を受けないが、cGMPが増加するとPDE2は活性化されcGMP及びcAMPを加水分解し、PDE3はcGMPが増加するとその活性は阻害され、cAMPの加水分解が抑制され、cAMP濃度は増加することが報告されている（J Biol Chem 272:6823-6826,1997）。本薬と併用した場合にcGMP又はcAMPによる情報伝達系を介して相互作用を生じる可能性がある医療現場で使用されているPDE阻害剤は、アムリノン、ミルリノン、ベスナリノン、シロスタゾール等のPDE3阻害剤と考えられる。本薬が併用によりこれらの薬剤の作用を増強する可能性はあるが、シロスタゾール以外は心不全治療薬であり、併用される可能性は極めて低く、シロスタゾールの血管拡張作用は弱いことから、臨床用量の本薬とシロスタゾールの併用により心血管系に重大な有害事象が生じる可能性は低いと考える。以上のように、cGMP又はcAMPを伝達物質とする情報伝達系の相互作用を考慮しても、本薬が他のPDE阻害薬との併用により重大な有害事象を発現する可能性は低いと考えられる。

審査センターは、麻酔イヌにおいて血圧低下作用及び心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加が認められ、また、覚醒イヌにおいても血圧低下作用及び心拍数の増加が認められ、更にSNP併用でその作用が増強されることなどから、シロスタゾールの併用に関して更なる検討を求め、照会中である。

硝酸化合物による治療を受けている患者において、PDE5阻害薬が血圧低下作用を起こすおそれがあるが、シルデナフィルについて承認申請時にFDAに提出された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の安全性成績によれば、「硝酸化合物による治療を受けている患者（カルシウム拮抗剤、ACE阻害剤、 $\alpha$ 遮断剤、 $\beta$ 遮断剤あるいは利尿剤を、単剤あるいは併用で、高血圧及び／あるいは狭心症の治療のために服用）について、シルデナフィル服用時に血圧降下に関連する症状（例：めまい）が生じるリスクは高いものではないことが示されている。」とされている。しかし、本薬について $\alpha$ 遮断剤及びカルシウム拮抗薬などの血圧や心拍数に影響を与える薬剤を併用した場合の循環器系への影響については説明が不十分と考えられるため、審査センターは、申請者に詳細な説明を求め照会中である。

審査センターは、SNP存在下で本薬がコラーゲン誘発ヒト血小板凝集を $1\mu\text{M}$ で有意に抑制したことから、抗凝固剤との併用に問題がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬がヒト血小板凝集抑制作用を示したのは $1\mu\text{M}$ （ $488.6\text{ng/mL}$ ）以上の濃度であり、ヒトに本薬 $20\text{mg}$ を投与した場合の $C_{\text{max}}$ である $18\sim 23\text{ng/mL}$ に比べ20倍以上であり、本薬単独投与でヒト血小板凝集に影響を及ぼさなかった濃度である $10\mu\text{M}$ では200倍以上となることから、臨床使用時には抗凝固剤との併用により問題となる可能性は低いと考える。また、臨床薬理試験においては、健康成人にワルファリン、アスピリン、アルコールと本薬を併用した場合に、血液凝固系、出血時間に影響を及ぼさないことが確認されている（ト項参照）。また、血小板においてはcAMP及びcGMPのいずれもが血小板凝集抑制作用を有することから、PDE3阻害剤であるシロスタゾールとの併用により、抗血小板凝集作用の増強が懸念されるが、本薬は $4.89\mu\text{g/mL}$ までヒト血小板凝集に影響しないことから、シロスタゾールの血小板凝集抑制作用をそれほど増強することはないと考える。

審査センターは、cGMPが増加するとPDE3の活性は阻害されcAMPの加水分解が抑制されることから、シロスタゾールと本薬との併用により抗血液凝固作用が増強される可能性は否定できないと考え、本薬とシロスタゾールの併用に関して具体的な試験成績に基づいた説明を求め、申請者に照会中である。

審査センターは、ウシ網膜由来PDE6に対して本薬が阻害作用を有することから、PDE6阻害作用に起因する副作用発現の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。PDE6は主に網膜中の光受容細胞に存在することが知られており、PDE6が阻害された場合は、網膜中のcGMP濃度が上昇し光受容細胞のNaイオン透過性が高まり、本来過分極性に生じる光応答が影響を受け、「blue vision」等の視覚異常が生じることが考えられるが、健康成人男子に本薬 $40\text{mg}$ を投与して網膜機能検査を含む眼科的検査を行った結果、本薬投与後1及び6時間目に色覚異常（青緑色、紫領域）が、24時間後の網膜電位検査においてb波振動の低下が認められたが、全て一過性かつ軽度であった（ト項参照）。また、薬効を裏付ける試験では、本薬及びシルデナフィルのウシ網膜PDE6とヒト型PDE5の $\text{IC}_{50}$ 値の比は、cGMP濃度 $3.3$ 、 $10$ 及び $100\mu\text{M}$ の時にそれぞれ $112$ 及び $14.1$ 、 $12.3$ 及び $5.8$ 、 $176$ 及び $85.4$ であった。さらに、国内外臨床試験における視覚障害発現頻度も本薬の方がシルデナフィルに比べて低かった。これらの成績から本薬 $20\text{mg}$ までであれば視覚障害発現頻度はシルデナフィル $50\text{mg}$ と同程度もしくはそれ以下と考える。

審査センターは、*in vitro*試験成績がヒトへの影響を直ちに反映するものではないこと、また、日本人において色素異常発現頻度を二重盲検下で比較した成績がないことから、両薬の日本人での色覚異常発現頻度を比較類推することは難しいと考える。一方、申請用量 $20\text{mg}$ の2倍量の $40\text{mg}$ 投与では軽度で一過性とされているが明らかに色覚異常が観察されており、細胞内のcGMP濃度によりPDE6の $\text{IC}_{50}$ 値が異なることから、色覚異常の発現頻度

は生体条件で異なる可能性は否定できず、本薬においても色素異常に関する情報提供が必要と考える。なお、シルデナフィルでは禁忌とされている「網膜色素変性症患者」については、本薬においても禁忌とされることとなった。

審査センターは、ラットにおける本薬10mg/kg経口投与による赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の統計学的に有意な11%減少の原因は、本薬の血管に対する作用に基づく体液の血管内侵入による血漿容量の急速な増加によると考察されているが、その際に白血球及び血小板数低下が見られなかったことから説明は了承できるものではないため、申請者に再度説明を求め、照会中である。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体及び標識体 (*in vivo*試験：トリアジノン-<sup>14</sup>C、*in vitro*試験：ピペラジン-<sup>14</sup>C) が用いられた。マウス、ラット及びイヌの血漿中薬物濃度は高速液体クロマトグラフィー質量分析法、ヒト血漿、尿及び精液中の未変化体又は代謝物濃度は高速液体クロマトグラフィー質量分析法又は高速液体クロマトグラフィー蛍光検出法により測定した。

##### (1) 非臨床薬物動態試験成績

吸収—単回投与時の薬物動態は、ラット及びイヌに標識体1mg/kgの経口又は静脈内投与、ラット及びイヌへの本薬0.3、1及び3mg/kgの経口投与又は0.3及び1mg/kgの静脈内投与により検討された。本薬の消化管吸収率はラットで91%、イヌで76%であったが、絶対バイオアベイラビリティ (BA) はラットで7.4~28.6%、イヌで27~33%といずれも低く、初回通過効果がBA低下の原因と推察された。1mg/kg経口投与時の血漿中未変化体濃度には顕著な雌雄差がみられ、雌ラットでの未変化体曝露は高く、P450活性の雌雄差によるものと考えられた。ラットに本薬1mg/kgを経口投与したとき、非絶食下のC<sub>max</sub>及びAUCは絶食下と比較してそれぞれ27%及び63%に低下した。ラットに標識体3mg/kgを7日間反復経口投与したとき、反復投与後の血漿中放射能濃度推移及び薬物動態パラメータには初回投与時と明らかな差は見られないと考えられた。

分布—ラットに標識体1mg/kgを絶食下单回経口投与したとき、放射能濃度は、大部分の組織で投与20分後に最高値を示し、特に肝臓で高く(最高血漿中濃度の43倍)、副腎、腎臓、肺、ハーダー腺、脾臓、骨髄、腎周囲脂肪、甲状腺及び顎下腺の順であった。投与24時間までの放射能の消失半減期は、精巣で10.4時間であった以外は血漿(6.68時間)と同程度以下であり、投与後168時間の屍体中放射能残存率は投与量の約0.03%であった。標識体3mg/kgの7日間反復投与において、褐色脂肪、耳下腺及び精巣上体では単回投与時よりも2~3倍高い放射能濃度を認めたが、投与24時間後の屍体中放射能残存率は投与量の約0.7%であった。全身オートラジオグラフィ(3mg/kg)において、雌雄ラットの組織分布パターンは類似するが、雌ラットでは高い放射能分布を示し血漿中濃度で観察された雌雄差を反映していると考えられた。有色ラットでの眼球組織中放射能の消失半減期は約14日であり、同様な傾向は色素含有皮膚組織でも認められ、本薬又は代謝物はメラニン色素に親和性を有すると考えられた。妊娠19日目のラットに標識体3mg/kgを単回経口投与したとき、胎児脳における放射能のAUCは母体脳の約2倍であり、胎児では肝臓及び副腎で他の組織より高い放射能曝露量を認めたが、投与後48時間ではいずれの胎児組織においても放射能は検出されなかった。

本薬の血漿蛋白結合率は高く、非結合率 (*in vitro*: 0.1~10µg/mL) は、マウス、ラット及びウサギで2.9~7.1%、イヌで12.2~12.8%、ヒトで4.7~6.7%であり、ヒトにおける主な結合蛋白はアルブミンであった。ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血球/血漿分配比は

0.30～0.87であった。

代謝—本薬はいずれの動物種においても広範囲に代謝を受け、主代謝経路はピペラジン環N-脱エチル化 (M1) であった。ピペラジン環の開裂反応及びその脱離により生成するスルホンアミド体 (M7) はげっ歯類で多く認められた。その他、ピペラジン環N,N'-脱アルキル体 (M4、M5) が認められた。第2相反応として、マウス、ラット及びイヌではM1のピペラジン環のN-水酸化あるいはN-カルバモイル体のグルクロン酸抱合が認められ、ヒトではM1のN-グルクロン酸抱合体の生成が認められた。ラットへの100mg/kg/日の4週間反復投与によりテストステロン6 $\beta$ -水酸化酵素活性が上昇しCYP3Aの誘導が示唆された。

排泄—ラット及びイヌに標識体1mg/kgを単回経口又は静脈内投与したとき、投与放射能の94%以上は糞中に回収され、同様な投与を行った胆管ろう形成ラット及びイヌの胆汁中には投与放射能の70～79%が回収され、胆汁を介した糞中への排泄が本薬の主排泄経路であると考えられた。ラットでは投与量の約2%が腸肝循環による再吸収を受けた。哺育中ラットに標識体3mg/kg単回経口投与したとき、乳汁中放射能は血漿中放射能の7～19倍であった。

## (2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、国内において、健康成人を対象 (添付資料ト-1)、外国において、健康成人、高齢者、勃起障害患者、肝障害患者及び腎障害患者を対象 (添付資料ヘ-27、28、34～62、添付資料ト-2～5、9、10) に検討された。検討に用いられた製剤は、国内ではエンカプセル剤、外国ではエンカプセル剤、静脈内投与用溶液、液剤、旧錠剤及び申請製剤であった。

健康成人における検討—日本人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

10、20及び40 mg (エンカプセル剤) を空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体のT<sub>max</sub>は、10及び20mg投与で中央値0.75時間 (範囲: 0.5～1.0時間)、40mg投与で中央値0.75時間 (同0.75～3.00時間) であった。10、20及び40mg投与において、C<sub>max</sub>は幾何平均値10.05 (幾何標準偏差: 1.86)、同18.35 (同1.29) 及び同51.71 (同1.86)  $\mu\text{g/L}$ 、AUCは幾何平均値20.94 (幾何標準偏差: 1.72)、同44.14 (同1.39) 及び同137.73 (同1.72)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、消失半減期は幾何平均値3.19 (幾何標準偏差: 1.08)、同3.98 (同1.46) 及び同5.33 (同1.20) 時間、経口クリアランス (CL/f) は平均447.59、453.16及び290.42L/h、分布容積 (V<sub>z</sub>/f) は平均36.05、41.99及び35.78L/kgであり、臨床用量 (5～20mg) では本薬は線形の薬物動態を示すと考えられた。主代謝物M1のAUC及びC<sub>max</sub>は未変化体のそれぞれ27.4%及び31.2%であった。投与後72時間までの尿中に、未変化体は投与量の0.60～0.95%、M1は1.02～1.09%回収された。

外国人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

2mgを単回持続静脈内投与時との比較より、申請製剤10mg経口投与時の絶対BAは14.5%と算出された。申請製剤 (2.5、5、10、20mg) 投与時のT<sub>max</sub>は0.9～1.0時間 (各含量の中央値)、C<sub>max</sub>及びAUCは2.5mg～20mgにおいてほぼ用量に比例すると考えられた。液剤 (5～80mg) 投与時のT<sub>max</sub>は約0.6～0.8時間、投与量及び体重で補正したAUCは、他用量と比較して80mg投与において約2倍高い値であった。標識体33mg/kgの単回経口投与後168時間までの放射能の尿及び糞中への回収率は、それぞれ平均4.89%及び92.5%であった。糞中の主代謝物はM1及びM4であり、それぞれ投与放射能の25.7%及び14.3%を占め、未変化体は0.7%とわずかであった。ヒト血漿中において同定されたM1、M4及びM5のAUCとPDE5阻害活性作用 (IC<sub>50</sub>) から、M1のみが薬効にわずかながら寄与する可能性が示唆された。

申請製剤20mgをクロスオーバー法により、朝食 (910kcal、脂肪分57%)、夕食 (700kcal、同30%) 及び同時刻の空腹時に単回経口投与したとき、同時刻の空腹時投与に対する朝食後投与時のAUCは1.01 (90%信頼区間: 0.74～1.36) であったが、C<sub>max</sub>は20%低下し、T<sub>max</sub>

が1時間遅延した。夕食後投与時の薬物動態は同時刻の空腹時投与と比較して変動はみられなかった。

健康成人に1日1回14日間(40mg、エンカプセル剤)、1日1回31日間(20及び40mg、液剤)、又は隔日1回31日間(40mg、液剤)反復投与したとき、反復投与後の血漿中未変化体濃度推移は、投与量及び投与方法によらず初回投与後と同様であり、反復投与による蓄積性は認められないとされた。

高齢(66~78歳)及び非高齢(18~45歳)男性に40mg(液剤)を単回経口投与したとき、高齢者では高い血漿中未変化体濃度推移を示し、AUC及びC<sub>max</sub>の平均値は、それぞれ非高齢者と比較して52%及び34%高い値であった。T<sub>max</sub>、消失半減期及びC<sub>max</sub>の個別値範囲には大きな差はみられなかったが(高齢者及び非高齢者でそれぞれ0.5~1及び0.3~2時間、4.8~7.9及び3.1~6.8時間、27.8~108及び11.3~91.8µg/L)、AUCの最大値を比較すると高齢者で約55%高い値がみられた(高齢者143~408、非高齢者42.7~262µg·h/L)。

患者における検討—外国人勃起障害患者(糖尿病を伴わない)に液剤10、20及び40mgを経口投与したときの薬物動態は、健康成人での薬物動態とほぼ同様であった。

ヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験(添付資料ト-14)、北アメリカ第Ⅲ相臨床試験(添付資料ト-13)及び糖尿病を有する勃起障害患者での検討試験(添付資料ト-16)より得られた1028例2822の血漿中濃度データを用い母集団薬物動態解析を行った結果、変動要因として最終モデルに組み込まれた併用薬物のうち、Ca拮抗薬併用患者群では全患者群と異なるAUC/投与量の分布がみられた。併用されたCa拮抗薬はいずれもCYP3A4の基質であったが、CYP3A4の基質となる他薬物を併用した群ではAUC/投与量の分布に影響はみられず、また、CYP3A4阻害薬の併用は変動要因として最終モデルに組み込まれなかったことから、AUC/投与量の変動がCa拮抗薬併用によるものかあるいは心血管系疾患の病態によるものかは明確ではないとされた。

肝機能障害患者(Child-Pugh分類A及びB)及び健康成人に10mg(申請製剤)を単回経口投与したとき、肝機能障害患者における血漿中未変化体濃度は健康成人より高く、消失半減期も延長する傾向を示した。健康成人と比較して、Child-PughA群ではC<sub>max</sub>及びAUCはともに約1.2倍(90%信頼区間:C<sub>max</sub>0.76~1.97、AUC0.66~2.07)、同B群では約2.3倍(同:1.45~3.77)及び約2.6倍(同:1.47~4.61)であった。

健康成人及び腎障害患者(クレアチニンクリアランスC<sub>cr</sub>≤30mL/min:重度、30~50mL/min:中等度、50~80mL/min:軽度)を対象に20mg(申請製剤)を単回経口投与したとき、中等度及び重度腎障害患者における未変化体AUCは、健康成人と比較してそれぞれ31%及び21%高い値を示し、C<sub>max</sub>については、中等度患者では39%高かったが、重度患者では23%低く、AUC及びC<sub>max</sub>とC<sub>cr</sub>との間に有意な相関は認められなかった。腎障害患者でのM1の消失半減期は8~9時間の範囲であり、健康成人と比較して2~3時間の延長がみられた。

薬物相互作用の検討—in vitroでの検討により、ヒトにおいて本薬は主にM1及びM4に代謝され、M1への代謝におけるCYP3A4の寄与は約80%、他の分子種(CYP2C8、2C9、2C19及び3A5)の寄与率は2.1~10.7%であるとされた。CYP発現系マイクロソームを用いた検討の結果、未変化体及びM1がCYP活性を阻害することによるin vivoでの薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。31日間反復投与試験(添付資料ト-5)では、投与前及び30日目の尿中6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比に有意な変動はみられず、反復投与によるCYP3A4への影響を示唆する所見はみられないと考えられた。蛋白結合に関して、未変化体の非結合率(3.9~4.7%、1µg/mL)は、臨床血漿中濃度付近のサリチル酸及びトルブタミド共存下で約7%に上昇し、グリベンクラミド(臨床濃度の約5倍の濃度)共存下では約12%

に増加した。

外国人健康成人及び高血圧患者を対象に臨床薬物相互作用試験12試験が実施された。旧錠剤20mgの単回投与とマーロックス10mL単回投与、旧錠剤20mgの単回投与とシメチジン1回400mgあるいはラニチジン1回150mgの1日2回、計8回反復投与、申請製剤（併用時5mg、単独20mg）の単回投与とエリスロマイシン1回500mg1日3回、計12回反復投与及びケトコナゾール1回200mg1日1回、計4回反復投与、申請製剤10mgの単回投与とインジナビル1回800mg1日3回、計19回反復投与、申請製剤20mgの隔日1回7日間反復投与とジゴキシシン0.375mg1日1回14日間反復投与、申請製剤20mgの単回投与とグリベンクラミド3.5mg及びエタノール0.5g/kg体重の単回投与、申請製剤20mgの1日1回5日間反復投与とワルファリン25mg単回投与、申請製剤10mgの単回投与とニフェジピン30又は60mgの反復投与、ニトログリセリン0.4mg単回投与及びアスピリン162mgの4又は7日間反復投与について検討された。体重あたりの投与量で補正した本薬のAUC及びCmaxの併用/非併用比は、エリスロマイシン併用時に4.03（90%信頼区間：3.33～4.87）及び3.12（同：2.41～4.04）、ケトコナゾール併用時に9.95（同：8.22～12.04）及び4.06（同：3.02～5.47）、AUC及びCmaxの併用/非併用比は、インジナビル併用時に16.3（同：12.4～21.2）及び6.92（同：5.21～9.20）であり、併用による血漿中濃度上昇の機序は、CYP3A4活性阻害による本薬の代謝クリアランスの減少と考えられた。CYP3A4阻害剤以外の薬物との相互作用試験成績については、臨床上特に考慮すべき影響ではないと判断された。

なお、海外において、 $\alpha$ 遮断薬（タムスロシン、テラゾシン）及びニトログリセリンと本剤10又は20mgとの併用による臨床薬理試験が行われ、 $\alpha$ 遮断薬との併用1試験で有害事象（低血圧）により中止されたとの報告がなされている（ト項参照）。

生物学的同等性に関する検討—両製剤の生物学的同等性については溶出試験により確認したとしている（ロ項参照）。エンカプセル剤（国内第I相及び海外後期第II相試験製剤）と申請製剤（国内第II相及び海外第III相試験製剤）のBAの比較が、外国人健康成人を対象に10及び20mg製剤について検討された。エンカプセル剤に対する申請製剤のCmaxの90%信頼区間は、10mg及び20mgでそれぞれ0.66～0.90及び0.80～1.10、AUCについてはそれぞれ0.80～0.97及び0.89～1.07であった。また、エンカプセル剤及び旧錠剤（海外第I相及び前期第II相試験製剤）の液剤に対する相対BAはいずれも80%以上であった。

審査センターは主に以下の点について検討を行った。

#### 1) 薬物相互作用について

審査センターは、本薬の消失におけるCYP3A4の関与は大きく、CYP3A4阻害剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響は、絶対BAの値（約15%）及び薬物相互作用試験成績等を踏まえると類薬のシルデナフィル以上であると考えられることから、CYP3A4阻害剤併用時の用量及びシルデナフィル同様の注意喚起を行ったとしている使用上の注意の記載の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。In vitroでの検討から、本薬の代謝に寄与するCYP3A4/5の寄与率は約90%である。本剤10mgとインジナビルとの併用により、Cmaxは平均70.8 $\mu$ g/L（36.0～118 $\mu$ g/L）、AUCは平均377 $\mu$ g $\cdot$ h/L（146～676 $\mu$ g $\cdot$ h/L）を示した。本薬の消化管及び肝臓での初回通過効果が完全に阻害された場合、BAは最大で約7倍に増加することが予想されるが、インジナビルとの併用試験ではAUCは非併用時の約16倍となっており、初回通過代謝の阻害に加え、全身クリアランスも低下していると考えられる。また、有害事象の発現件数は、単独投与群と比較して多く、特に頭痛、めまい、鼻炎及び消化不良が多くみられたが、いずれもPDE5阻害剤に共通した有害事象であり重篤なものはなかった。本薬の

曝露と有害事象の関係について、PPK解析の対象とした国外第Ⅲ相臨床試験におけるCmax及びAUCの事後推定値で層別し、両パラメータと有害事象発現率（全ての有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象のうち2%以上の発現頻度を示した事象：頭痛、血管拡張、鼻炎、めまい）を検討したところ、有害事象発現率はAUCよりCmaxと相関していると推察された。インジナビルと本剤10mg併用時のCmax及びAUCは、健康成人男性への40mg経口投与時の個別値範囲（Cmax：7.7～124 $\mu$ g/L、AUC：42.7～427 $\mu$ g $\cdot$ h/L）に分布し、PPK解析の事後推定値から、用量を5mgとすることで20mg投与時の曝露量範囲内に収まると推察しているが、本薬の薬物動態の個人間変動は大きいことから、一部の患者ではより高い曝露量に達する可能性は否定できない。しかし、この場合でも、40mg投与時の臨床薬理試験（若年健康成人、中高齢者及び勃起障害患者計143例）において忍容性が確認されており、5mgをインジナビル併用時の用量とすることに問題はないと考える。インジナビル併用時に予想される本薬の曝露の範囲での有害事象発現率について、本薬5mgとシルデナフィル25mg（国外臨床試験用量別安全性集積データ：シルデナフィル国内承認申請書概要表ト-253）を比較すると、インジナビル併用時の安全性はシルデナフィルと同程度であると考えられる。また、シルデナフィル100mgとリトナビル併用時には、シルデナフィルのCmaxは3.9倍、AUCは11倍に増加した（Br J Clin Pharmacol 44:190,1997）。みられた有害事象はいずれも既知であったが、投与後24時間後も単独投与時のCmaxにほぼ匹敵する濃度が維持されたことから、欧米添付文書において、併用時には48時間以内に25mgを越えないことが望ましいと記載された。本剤とリトナビルの相互作用試験は実施していないが、主代謝酵素が完全に阻害された場合の予測より、Cmaxの変動はインジナビル併用時と比較して大差ないものの半減期の延長に伴うAUCの増加が予想される。したがって、シルデナフィルの欧米添付文書と同様に投与間隔を48時間以上とすることが適当であると考えられる。

これに対し、審査センターは、提出された資料において、より高用量（40及び80mg）が投与され本薬の曝露が大きい臨床薬理試験成績も含めて本薬の曝露と有害事象について再度検討し、併用時の安全性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。臨床薬理26試験より得られたデータ（対象は健康成人、中高齢者、勃起障害患者、腎及び肝障害患者計471例、用量は2.5～80mg）について有害事象発現頻度（全ての有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象のうち発現頻度が2%以上でかつプラセボ群より高頻度に認められた有害事象：頭痛、背部痛、筋肉痛、血管拡張、鼻炎、めまい、消化不良、嘔気、無力症及び眼痛）と曝露（Cmax及びAUCの実測値）との関係を検討したところ、全ての有害事象、頭痛、背部痛、筋肉痛及び鼻炎の発現頻度はCmax及びAUCとの間に正の相関を示し、血管拡張の発現頻度はCmax、めまい、消化不良及び嘔気についてはCmax30 $\mu$ g/L、AUC160 $\mu$ g $\cdot$ h/Lを超えた場合に発現頻度の増加がみられた。無力症及び眼痛の発現頻度には曝露との相関はみられなかった。国外第Ⅲ相臨床試験における解析では有害事象はAUCよりCmaxと相関するとしたが、これは投与量が5～20mgで実施された国外第Ⅲ相臨床試験では曝露量の大きい被験者が比較的少なかったことによると考える。また、安全性を考える上でより重要なパラメータはCmaxであると推察し、48時間以上の間隔を置けば本剤5mgとリトナビルの併用は可能であるとしたが、実際の臨床では抗HIV薬の処方長期に及びさらに2種類以上のHIVプロテアーゼ阻害薬が処方される可能性もあることも考慮し併用しないことが望ましいと判断する。添付文書において、「用法・用量に関連する使用上の注意」にインジナビル及びリトナビルを投与中の患者では本剤と併用しないことが望ましい旨の記載を追加し、あわせて慎重投与の記載を改訂する。

以上の回答について、審査センターは以下のように考える。本薬の薬物動態は日本人で



は40mg以上の用量において非線形性が示唆されること（下記参照）、RigiScanによる評価では、効果（陰莖硬度）は40mgでプラトーに達していると考えられること、40mg1日2回反復投与時に有害事象により中止された試験があること（ト項参照）、曝露と有害事象の解析で用いた高用量域のデータは主に健康成人のデータであり実臨床における投与対象の生理的背景は異なる可能性があることなどから、5mg投与時に本薬の代謝が強力に阻害された場合の安全性には疑問が残る。5mgは臨床で使用される最低の用量であることから、臨床での多様な適用状況を踏まえると、現在の用法用量においては、HIVプロテアーゼ阻害薬や抗真菌薬はリスク・ベネフィットの観点から併用すべきではないと考える。また、 $\alpha$ 遮断薬との併用において有害事象により中止された試験があることも踏まえ、薬物相互作用に関連した注意喚起については、最大推奨用量の議論とあわせて専門委員の意見を踏まえ最終的に判断したい（ト項参照）。

## 2) 薬物動態の比較について

審査センターは、提出された資料において、民族間の薬物動態の比較は20mg及び40mg投与時の試験成績に基づいて日本人と外国人で類似していると説明しているが、臨床用量としている5~20mgでの検討を行うべきであり、この点を踏まえ、薬物動態の比較について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。国内第I相臨床試験はエンカプセル剤により実施され、国内ブリッジング試験開始時点において同一製剤による薬物動態試験成績は20mgと40mgの用量についてのみ外国人と比較可能であった。40mg投与時のCmax及びAUCは、日本人ではやや用量比を超えた増加を示し、一方、外国人では40mgまでほぼ用量比例性が認められ、日本人ではより低用量から代謝の飽和が生じた可能性が推測された。しかし、本薬の薬物動態には比較的大きな被験者間変動がみられ、個別値の分布は外国人と類似していると考えられ、民族差を考慮した用量調節の必要性はないと判断した。日本人において40mgを含んだ成績と用量比例性を認める10及び20mgでの成績とに分けて比較したところ、20mgまでの成績において投与量で補正したAUCの日本人と外国人との比（日本人/外国人）は0.78であり、40mgを含んだ成績（比は0.92）と比較して約15%低かった。Cmaxについても同様に比は低下する傾向がみられた。しかし、これらの影響はいずれも被験者間変動に比較して小さいと考えられ、個別値の分布も外国人と日本人とで類似していたことなどを踏まえて総合的に判断し、日本人における用量調節の必要性に関する結論に大きな影響を及ぼすものではないと考える。

審査センターは、同一製剤（エンカプセル剤）の薬物動態試験成績において、日本人では40mgでは非線形性が示唆され個体間変動も大きくなる傾向であるが、20mgまでの曝露は日本人で小さい傾向が示されていると考える。同様な消失プロファイルを示すシルデナフィルでは相当数の試験成績に基づく検討より、日本人と外国人において曝露の差が報告されていることも踏まえると、日本人について検討された1試験成績を用いた比較のみで薬物動態が類似しているとする説明には疑問が残る。しかし、類薬での情報や有効性及び安全性の評価も踏まえると、日本人における用量調節の必要性に関する申請者の説明については了承できるもの判断している。

高齢者、肝及び腎障害患者への投与について、類薬シルデナフィルではいずれも用法用量欄に用量調節に関する具体的な記載がなされている。これについては、本薬の薬物動態プロファイル及び提出されたこれら集団における薬物動態試験成績を踏まえると、特に肝障害患者における血中濃度への影響は顕著であると考えられる。臨床試験でのリスク・ベ