

参考資料1

衛研発第2092号

平成16年1月15日

厚生労働省医薬食品局長 殿

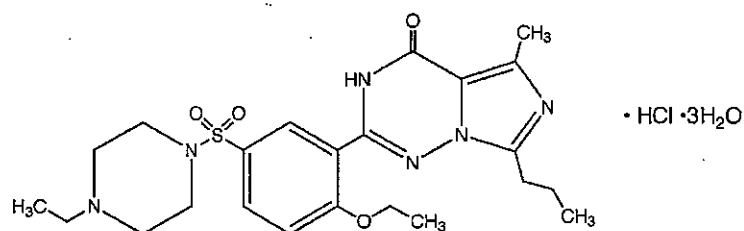
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果
を下記の通り報告する。

記

[販売名] レビトラ錠5mg、同10mg
 [一般名] 塩酸バルデナフィル水和物
 [申請者] バイエル薬品株式会社
 [申請年月日] 平成13年12月3日（輸入承認申請）
 [剤型・含量] 一錠中にバルデナフィルとして5mg又は10mgを含有する
 [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
 [化学構造式]



分子式：C₂₃H₃₂N₆O₄S • HCl • 3H₂O

分子量：579.11

[化学名]

日本名：1-{{3-[(3,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル}-4-エチルピペラジン 一塩酸塩
 三水和物

英名：1-{{3-[(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl}-4-ethylpiperazine monohydrochloride trihydrate

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成16年1月15日

[販売名] レビトラ錠5mg、同10mg
[一般名] 塩酸バルデナフィル水和物
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成13年12月3日（輸入承認申請）

[審査結果]

国内用量反応試験（ブリッジング試験）と海外後期第Ⅱ相試験の評価に基づき、本剤の有効性はプラセボに優り、国内においても海外同様に用量反応性が認められると判断する。安全性に関して、有害事象発現頻度及び心血管系の有害事象は、用量依存的に増加していると判断する。

以上より、有効性に関して海外臨床試験成績の本邦への外挿は妥当であると判断するが、リスク・ベネフィットの観点から、本邦の用法用量における最大推奨用量20mgの設定及び難治性勃起障害患者への適用の根拠は、提出された資料において明確に示されているとは判断できない。したがって、最大推奨用量は10mgとし、さらに日本人難治性勃起障害患者における本薬の有効性及び安全性並びに用法用量について検討することが必要であると判断する。また、 α 遮断薬との併用、網膜機能に対する影響、薬物相互作用等、安全性に関する事項について引き続き検討を行い、得られた結果は適切に情報提供することが必要であると考えます。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量及び承認条件のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者）
[用法・用量] 通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10mgを性行為の約1時間前に経口投与する。高齢者（65歳以上）、中等度の肝障害のある患者については、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、5mgを開始用量とすること。1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。
[承認条件] 糖尿病及び脊髄損傷を有する勃起障害患者における本薬の用法用量の検討、有効性及び安全性を確認するための臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告すること。

審査報告（１）

平成15年3月12日

1. 申請品目

〔販売名〕	レビトラ錠5mg、同10mg、同20mg
〔一般名〕	塩酸バルデナフィル水和物
〔申請者名〕	バイエル薬品株式会社
〔申請年月日〕	平成13年12月3日（輸入承認申請）
〔申請時効能・効果〕	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持ができない患者）
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10mgを性行為の25分～1時間前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は1回20mgとする。1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤は、新有効成分塩酸バルデナフィル水和物を含有する製剤であり、勃起不全治療薬としてドイツ・バイエル社において開発されたホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害剤である。本邦において、第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅱ相臨床試験（用量反応試験）が実施され、用量反応試験を海外後期第Ⅱ相臨床試験とのブリッジング試験として、海外で実施された第Ⅲ相臨床試験（北アメリカ第Ⅲ相試験、ヨーロッパ第Ⅲ相試験、糖尿病を有する勃起障害患者における検討、根治的前立腺全摘除後の勃起障害患者における検討等）、長期投与試験及び臨床薬理試験成績を外挿した臨床データパッケージにより承認申請がなされた。

平成15年2月現在、海外ではメキシコ、アルゼンチン他、計7カ国で承認され、米国及びカナダ他、計29カ国で承認申請中である。なお、本邦では、類薬としてクエン酸シルデナフィル（バイアグラ錠25mg、同50mg）が平成11年1月に承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

塩酸バルデナフィル水和物は を出発物質として、多段階反応により合成され、化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル及び質量分析スペクトルにより確認された。塩酸バルデナフィル水和物の物理的・化学的性質として、性状（外観、におい及び味）、溶解度、解離定数、分配係数、結晶多形、熱分析、水分平衡、粉末X線回折、類縁物質及び強制分解生成物が調べられている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観及び溶解性）、確認試験（赤外吸収スペクトル及び塩化物）、硫酸塩、重金属、強熱残分、残留溶媒（ ）及び（ ）、類縁物質、水分、定量法及び含量が設定されている。

標準品について、精製法、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル及び¹H-NMRスペクトル）、類縁物質、水分及び定量法（滴定法）が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、純度試験（類縁物質）、水分、含量均一性試験、溶出試験、定量法及び含量が設定されて

いる。

臨床試験で用いられた製剤は以下の通りである。ドイツ・バイエル社では、液剤を用いて第Ⅰ相臨床試験を開始したが、後期第Ⅱ相臨床試験から錠剤（旧錠剤）を用いた。ただし、後期第Ⅱ相臨床試験においてはプラセボとの盲検を行うこと及び使用する錠剤の種類を増やさないために、旧錠剤をカプセルに充填した形態（エンカプセル剤）を用いた。ドイツ・バイエル社では後期第Ⅱ相臨床試験終了後、至適用量に合わせた製剤含量の見直し及び錠剤の処方変更を行い、第Ⅲ相臨床試験には市販製剤となる錠剤（申請製剤）を用いた。日本においては、エンカプセル剤を用いて第Ⅰ相臨床試験が実施され、申請製剤を用いて用量反応試験（ブリッジング試験）が実施された。

これら製剤間の生物学的同等性は、塩酸バルデナフィル水和物が塩基性薬物であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第64号、平成12年2月14日付）及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第67号、平成12年2月14日付）に準じ、pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8及びpH 7.5を試験液として用いた毎分50回転並びにこれらの条件の中から標準製剤の溶出の最も遅い試験液（pH 1.2）での毎分100回転の合計 4つの異なる溶出試験条件で検討された。エンカプセル剤の含量違い製剤（5mg、10mg及び20mg）は、カプセル内に充填されている。かつ含量違い製剤間の溶出挙動が同じであることから、これらエンカプセル剤の含量違い製剤は互いに生物学的に同等であると判断された。エンカプセル剤と申請製剤（5mg及び20mg）は溶出挙動は同等であったことから、エンカプセル剤と申請製剤の各含量製剤は生物学的に同等であると判断された。申請製剤の含量違い製剤（5mg、10mg及び20mg）は、全ての溶出条件において、比較した製剤間の溶出挙動は同等であったことから、申請製剤の含量違い製剤は生物学的に同等であると判断された。以上より、臨床試験に用いられた製剤は、互いに生物学的に同等であると判断された。

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、液体クロマトグラフ法を用いた分析法について、分析法バリデーションにおける室内再現精度の評価では、その変動要因を「試験者」及び「装置」とし、それらの組み合わせで評価していたことから、他の変動要因についても評価する必要はないか尋ねた。

申請者は、変動要因として「試験者」、「装置」及び「カラム」を選択し、これらのランダムな割付けによる室内再現精度の評価結果を提出した。

審査センターは提出された結果を妥当と考え、了承した。

審査センターは、原薬合成の出発物質である 〇〇 の合成法を説明し、合成に至る過程を申請書に記載する必要があるか尋ねた。

申請者は、 〇〇 以降の合成工程はGMPに基づいて管理しており、 〇〇 以降の合成工程を申請合成工程とすると回答した。

審査センターはこれを了承した。

審査センターは残留溶媒の規格設定において、「〇〇はクラスnに該当し、これについても、オプションから算出した濃度限度値である××%以下を規格値とした」という設定根拠に対し、実測値を踏まえた規格値の検討を求めた。

申請者は、実測値に基づいた規格値を提出した。

審査センターはこの規格値を妥当と考え、了承した。

審査センターは、原薬の水分の規格値に関して、規格値の設定根拠とした「 〇〇 水分値 ± 〇. 〇 %」の妥当性について尋ねた。

申請者は、規格値を 〇. 〇 水分値に基づき設定することが望ましいと考え、 〇. 〇 分析値に分析機器誤差を考慮した幅を基準としたと回答した。

この回答に対し、審査センターは実測値に基づいた規格値を設定するよう求めた。

申請者は実測値及び分析法の誤差を考慮した規格値を提出した。

審査センターは、実測値の測定時には既に分析法の誤差が含まれ、提出された規格値においては分析誤差を二重に考慮していることになることから、再考を求めた。

申請者は、実測値に加えて分析誤差を考慮することは不適切であり、設定根拠から削除すると回答し、実測値に基づいた規格値が提出された。

審査センターはこれらの回答を了承した。

審査センターは、設定された溶出試験において、劣化品が正しく排除されることの確認を求めた。

申請者は以下のように回答した。各製剤は非常に安定であり、最終包装形態において、加速試験条件下6カ月間は溶出試験をはじめ、含量及び類縁物質に変化は認められず、各製剤が流通条件下でも長期にわたり劣化することはないと、溶出挙動も変化しないと推察される。また、原薬は膜透過性が高い薬物であり、水に対する溶解性が高いこと及び各製剤は一般的な速放錠であり特別な製剤学的工夫を施していないことから溶出の遅い製剤が製造される可能性はほとんどない。苛酷試験において、開始時と比較して保存後の平均溶出率に最大約 %の低下が認められたことから、溶出性に問題のある製剤が製造されても、本溶出試験により排除することが可能である。

審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは、海外で開発された液剤とエンカプセル剤の生物学的同等性の評価について確認した。

申請者は以下のように回答した。液剤は、第Ⅰ相臨床試験及び前期第Ⅱ相臨床試験において忍容性及び薬力学的作用を確かめることを意図した製剤である。エンカプセル剤への変更の際に、ヒトを対象とした液剤に対する相対的なバイオアベイラビリティ試験（添付資料ヘー40）を実施した上、40mg（20mgエンカプセル剤2個）で改めて第Ⅰ相臨床試験の反復投与試験（添付資料トー4）を行い、エンカプセル剤の忍容性を確かめた。後期第Ⅱ相臨床試験以降の臨床試験ではエンカプセル剤及び申請製剤を用いており、液剤とエンカプセル剤との間の生物学的同等性試験実施の必要はなく、相対的バイオアベイラビリティ試験で十分である。

審査センターは、この回答を了承した。

以上の結果より、審査センターは本薬及び製剤の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断している。

ハ、安定性に関する資料

原薬の安定性試験としては、性状（外観）、類縁物質、水分及び定量法（含量）を試験項目として苛酷試験〔加湿；60℃、気密容器（褐色ガラス製）、6カ月：加湿；40℃、75%RH、開放容器（褐色ガラス製）、6カ月：曝光；キセノンライト、2mm石英セル、10時間（220万Lux・h）〕、加速試験〔40℃、75%RH、気密容器（内面ポリアミド・外面ポリエチレンの二層袋）、6カ月〕及び長期保存試験〔25℃、60%RH、気密容器（内面ポリアミド・外面ポリエチレンの二層袋）、24カ月（継続中）〕が実施されている。いずれの試験においても変化は認められず、原薬は安定であることがわかった。

以上の結果より、原薬のリテスト期間は現在24カ月である。

製剤の安定性試験としては、性状（外観）、類縁物質、水分、溶出試験及び定量法（含量）を試験項目として、苛酷試験〔加湿；60℃、気密容器（褐色ガラス瓶＋ゴム栓）、3カ月、mg錠及び20mg錠：加湿；40℃、70%RH、開放容器（褐色ガラス瓶）、2カ月、mg錠及び20mg錠〕が実施されている。

錠及び20mg錠：曝光；キセノンライト、開放容器（シャーレ）、24時間（192万Lux・h）、5mg錠、10mg錠及び20mg錠」、加速試験〔40℃、75%RH、PTP（ポリプロピレン）、6カ月、5mg錠、10mg錠及び20mg錠〕、長期保存試験〔25℃、60%RH、PTP（ポリプロピレン）、24カ月（継続中）、5mg錠、10mg錠及び20mg錠〕が実施されている。苛酷試験の加温条件における試験では、水分及び平均溶出率以外には変化は認められなかった。加温条件下においては20mg錠で水分及び平均溶出率に変化がみられたが、品質に影響を及ぼす変化ではない。したがって、mg錠と20mg錠は温度及び湿度に対して安定であると考えられ、

5mg錠及びmg錠についても安定であると推測できる。光に対しては5mg錠、10mg錠及び20mg錠はともに安定であった。加速試験において、類縁物質及び水分の僅かな増加並びに平均溶出率の低下が認められたものが存在したが、これらの変化は各製剤の品質に影響を及ぼすものではないと判断された。長期保存試験においては変化は認められず、少なくとも24カ月は安定であることがわかった。本剤が長期保存条件下24カ月間でも初期値から顕著な変化がみられないことから、36カ月後も各試験項目において規格を逸脱しないと考えられ、有効期間を36カ月と設定することが可能であると考えられた。

以上の結果より、製剤の貯法及び有効期間は「気密容器、36カ月」である。

審査センターは、原薬のリテスト期間及び製剤の貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断している。

二、毒性に関する資料

毒性に関する資料として、単回投与毒性5試験、反復投与毒性7試験、生殖発生毒性4試験、遺伝毒性4試験、がん原性2試験及び抗原性2試験の合計24試験の資料が提出されている。依存性試験は実施されていない。

単回投与毒性試験は、マウス及びラットを用いた静脈内投与試験並びにマウス、ラット及びイヌを用いた経口投与試験が行われている。経口投与試験でのLD₅₀は、マウスで雌雄とも約1000mg/kg、ラットでは雄で約250mg/kg、雌で190mg/kgであった。また、概略の致死量は雄性イヌで200mg/kgであった。投与直後に見られた所見は、自発運動低下又は亢進、失調性歩行、腹臥位、振戦、強直性間代性痙攣、呼吸困難及び眼瞼下垂であった。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて4～52週間の経口投与で実施されている。得られた無毒性量は3mg/kg/日未満（雌ラット27週間投与）から25mg/kg/日（ラット4週間投与）の範囲であった。なお、雄ラットに3mg/kgを経口投与したときの曝露量を最大臨床用量（20mg/日）をヒトに投与したときの血漿中未変化体濃度と比較すると安全域は約2.6倍となる。反復投与毒性試験中に見られた主な所見は次のとおりである。ラットでは3mg/kg/日以上で副腎への影響がみられたが、本所見は本薬の血管拡張作用による血圧低下を補うためのレニン・アンジオテンシン系を介した代償作用であると考えられた。また、脾臓への影響が15mg/kg/日以上でみられている。その他、心臓、腎臓及び甲状腺への影響が75mg/kg/日以上でみられている。イヌでは、4週間投与試験で3mg/kg/日以上で心臓への影響がみられている。また、本薬の薬理作用に基づく変化としてラットでは6mg/kg/日以上で皮膚の発赤、25mg/kg/日以上で耳下腺、顎下腺及び脾臓の腺房肥大がみられ、イヌでは、10mg/kg/日以上で眼、皮膚及び歯肉の発赤、舌の大理石紋様、血圧低下、心拍数増加並びにPQ、QT間隔及びP波振幅の短縮が認められた。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて検討されている。受胎能・着床までの初期胚発生に関する試験では、ラットで、親動物の一般毒性に対する無毒性量は6mg/kg/日であり、親動物の生殖能及び胚に対する無毒性量はいずれも100mg/kg/日以上であった。出生前、出生後の発生及び母体機能に関する試験では、ラットでの無毒性量は母動物で

8mg/kg/日、出生児F1では1mg/kg/日であった。胚・胎児発生に関する試験では、ラットでの無毒性量は母動物及び胚・胎児共に18mg/kg/日であり、ウサギでの無毒性量は母動物で3mg/kg/日、胚・胎児で18mg/kg/日であった。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然試験、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類（マウス）を用いる小核試験及び哺乳類の培養細胞を用いる前進突然変異試験が実施されている。その結果、いずれも陰性を示し、遺伝毒性は認められなかった。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて24カ月間実施されている。いずれも最高用量〔マウス：150.5～193.4mg/kg/日、ラット：25mg/kg/日（雌）、75mg/kg/日（雄）〕まで投薬に起因した腫瘍発生の増加はみられなかった。

抗原性試験は、モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー及び受身皮膚アナフィラキシー反応並びにマウスを用いた受身皮膚アナフィラキシー反応が実施されている。その結果、いずれも陰性を示し、抗原性は認められなかった。

審査センターは、本薬がもっぱら男性患者に使用されることから雌動物を用いた生殖発生毒性試験の意義は薄く、精子形成等の雄動物における生殖能の検討が十分なされるべきと考え、この点について申請者に説明を求めた。また、精液中に本薬が排泄された場合、それを介して卵子、胚・胎児への影響が懸念されるため、精液中への排泄量についても尋ねた。

申請者は、いずれの試験においても精子数、奇形、運動能等への影響は検討しておらず、また、精液中への排泄量は測定していないため正確にはわからないと回答した。なお、健康成人男子を対象とした試験では、精液検査で精子運動能、精子数、精子密度、形態等に投薬による影響は認められておらず、精液中には未変化体として、投与量の0.000188%が排泄されている。

審査センターは、本薬を投与した雄動物を用いた生殖能、胚・胎児への影響については今後さらに検討されるべきと考えるが、その他、毒性試験において大きな問題点は見出さなかった。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro*における検討

① PDE阻害作用

各種組織由来のPDEアイソザイムに対する阻害作用が検討され、本薬のPDEアイソザイムに対する IC_{50} 値は、ヒト血小板、ヒト陰茎海綿体及びウシ大動脈由来PDE5でそれぞれ0.7、3.4及び2.4nM、ウシ大動脈由来PDE1で180～210nM、ウシ心臓由来PDE2、PDE3及びPDE4でそれぞれ10 μ M以上、2.5～2.8及び4 μ Mであった。また、ウシ網膜由来PDE6の IC_{50} 値は、cGMP濃度3.3、10及び100 μ Mの時にそれぞれ100、11及び157nMであった。類薬シルデナフィルを用いて同様な検討が行われ、各酵素に対する IC_{50} 値は、ヒト血小板及びウシ大動脈由来PDE5でそれぞれ6.6及び14nM、ウシ大動脈由来PDE1で380～396nM、ウシ網膜由来PDE6で、cGMP濃度3.3、10及び100 μ Mの時にそれぞれ120、49及び726nMであった。

本薬（1nM=0.49 μ g/L）及びシルデナフィル（1nM=0.47 μ g/L）の遺伝子組換えヒト型又はマウス型PDEアイソザイム（バキュロウイルスを用いてトランスフェクション法によりSF9細胞に発現させたものを用いた）に対する作用が検討され、 IC_{50} 値は遺伝子組換えヒト型PDE5Aではそれぞれ0.89及び8.5nM、同ヒト型PDE1Cではそれぞれ121及び350nM、同ヒト

型PDE3Bではそれぞれ2.4 μ M及び10 μ Mより大きく、同ヒト型PDE4Bではそれぞれ2.05及び3.19 μ M、同ヒト型PDE7Bではそれぞれ4.6 μ M及び10 μ Mより大きく、同ヒト型PDE10ではそれぞれ1 μ M及び3.8 μ M、同ヒト型PDE11ではそれぞれ0.3及び1.7 μ M、同ヒト型PDE2A、同マウス型PDE8及びPDE9Aではいずれの薬剤に対しても10 μ Mより大きかった。

ヒト陰茎海綿体平滑筋由来PDE5を用い、cGMP濃度0.25、0.5及び1.0 μ Mでの本薬の阻害作用を検討し、Dixonプロットしたところ、本薬はPDEを競合的に阻害し、 K_i 値は4.5nMであるとされた。

② 摘出陰茎海綿体におけるcGMP濃度に対する作用

本薬 (0.1、1及び10 μ M) の陰茎海綿体中のcGMP濃度に対する作用が、チンチラウサギ陰茎海綿体切片を用いて検討され (本薬と反応後の切片をエタノール中でホモジネイトし、遠心上清中のcGMP及びcAMP濃度をRIAにより測定)、1及び10 μ Mで有意にcGMP濃度を溶媒対照 (約13pmol/g tissue protein) に比べ約3倍に増加させたが、cAMP濃度については測定可能な変化は観察されなかった。また、NO合成酵素阻害剤 (L-ニトロアルギニンメチルエステル: L-NAME、100 μ M) によりNO合成を阻害すると本薬によるcGMP濃度増加作用は観察されなかった。一方、NO供与体であるニトロプルシドナトリウム (SNP) は溶媒対照 (12~13pmol/g tissue protein) に比べcGMP濃度を1 μ Mで約30%増加し、10 μ Mで約13倍増加したがそれ以上の濃度でもcGMP濃度は増加しなかった。なお、cAMP濃度の変化は観察されなかった。本薬0.1、1及び10 μ MのcGMP濃度増加作用は1 μ M SNPにより増強され、SNP存在下では溶媒対照群 (12~13pmol/g tissue) に比べそれぞれ約4倍、約5.5倍及び約10倍であった。

ヒト陰茎海綿体 (陰茎プロステーシス移植術の際に勃起障害患者より得た陰茎海綿体) を用い、SNP (1 μ M) 存在下及び非存在下での海綿体中のcGMP濃度への本薬及びシルデナフィルの影響が検討された。その結果、溶媒対照、本薬 (30nM) 及びシルデナフィル (30nM) の海綿体中のcGMP濃度はそれぞれ約0.3、約1.0及び約0.5pmol/mg tissue proteinであり (本薬群のみ対照群に比べ有意差あり)、SNP存在下では本薬1、10及び30nMでそれぞれ約1.8、約2.0及び約3.4pmol /mg tissue protein、シルデナフィルで同様にそれぞれ約0.9、約1.7及び約2pmol/mg tissue proteinであった (溶媒対照及びSNPではそれぞれ約0.39及び約1pmol /mg tissue protein)。SNP群に対して本薬群では3nM以上で、シルデナフィル群では30nMで有意な差がみられた。

③ 摘出陰茎海綿体に対する収縮抑制作用

チンチラウサギ陰茎海綿体切片 (オーガンバス法) のフェニレフリン (アセチルコリン神経系及びアドレナリン神経系をそれぞれアトロピン1 μ M及びグアニチジン5 μ Mを添加して遮断) 収縮に対する本薬 (1nM、10nM、100nM、1 μ M及び10 μ M) の作用が検討され、本薬は濃度依存的な収縮抑制作用を示し、1 μ Mで収縮を完全に抑制し、 IC_{50} 値は54nMとされた。海綿体切片を10mM L-NAMEと反応させた後、フェニレフリン収縮に対する本薬の抑制作用を検討すると、10mM L-NAMEを作用させない場合の用量反応曲線を右方向にシフトさせ、本薬は10 μ Mで収縮を完全に抑制し、 IC_{50} 値は540nMとされた。

上記と同条件においてフェニレフリンで収縮させた同ウサギ海綿体にElectrical Field Stimulation (EFS、10V、2msec) を行い、刺激頻度を2、4、8及び16Hz (10秒連続) と増加させるとフェニレフリン収縮は刺激頻度に依存して抑制され (EFSによるノルアドレナリン放出は添加されている薬剤により遮断)、この抑制作用は30 μ M L-NAME添加で完全に抑制されるが1mM L-アルギニン添加で部分的回復が見られることから、EFSによる収縮抑制にNOが関与するとされた。海綿体におけるEFSによるフェニレフリン収縮抑制作用に対する本薬1、3及び10ng/mLの作用が検討され、最も作用が明らかであった刺激頻度2Hz適用時の

EFSのみの場合の抑制作用（9％）をそれぞれ8、11及び30％増加させ、また、本薬10ng/mLは収縮抑制作用の持続時間を40～50％延長したとされている。なお、本薬は10ng/mLを超える濃度では本薬自体の弛緩作用が著明になるとされ、10μg/mLまでについて検討された。

摘出ヒト陰茎海綿体を用いて、上記と同様にEFS（刺激頻度は0.5、1、2、6及び12Hz、75mA、パルスは0.5msec、15秒間持続）によるフェニレフリン収縮の抑制作用に対する本薬及びシルデナフィル（30nM）の作用が検討され、刺激頻度毎の抑制作用（弛緩作用）増強の程度は両薬剤とも類似していたが、12Hzの刺激頻度の場合のみ抑制作用の増強が有意であった。

本薬及びシルデナフィル（3、10及び30nM）はSNP（1nM～1μM）による摘出ヒト陰茎海綿体弛緩作用を用量依存的に増強し、増強作用はそれぞれ3nM（1.5ng/mL）以上及び10nM（4.7ng/mL）以上で有意であり、SNPのEC₅₀値とSNP+被験薬（30nM）のEC₅₀値の比はそれぞれ12.8±3.71及び10.66±3.70であった。

2) *in vivo*における作用

陰茎勃起障害の研究に通常使用されていたイヌに比べ、構造的あるいは収縮及び弛緩のパターンにおいてもヒト陰茎海綿体と類似しているとされる覚醒ウサギを用いた系（Urol Res 24 : 27-32,1996、*ibid* 42 : 698-704,1993）により検討された。勃起作用は、通常は露出していないが勃起時に露出する陰茎の長さ（mm）を被験薬投与後、5、10、15、30、50、60、90及び120分に測定し判定された（測定者盲検下で投与後6時間まで観察）。

雄性チンチラウサギに本薬を静脈内投与すると、0.1mg/kgから陰茎勃起作用が観察され、用量増加により勃起作用及び持続時間は長くなったが、1mg/kgと3mg/kgでは作用に差は見られなかった。約5分で作用が発現し最大勃起作用は約10～15分の間に観察され、作用持続時間は用量に依存して30分～2時間以上とされた。本薬の経口投与（1、3、10及び30mg/kg）では作用発現時間は約20分で、最小有効量は1mg/kgで増量により勃起は強くなり持続時間も長くなったが、10mg/kgと30mg/kgでは大きな差はみられなかった。シルデナフィルについて同様の検討を行ったところ、3mg/kg静脈内投与及び25mg/kg経口投与で最大作用が得られ、その作用は本薬の1/3であった。また、シルデナフィルが本薬の静脈内投与及び経口投与と同程度の作用を示すためには、それぞれ約5倍及び3～5倍用量が必要とされている。なお、作用発現時間及び勃起持続時間は本薬とほぼ同様であった。

覚醒雄性チンチラウサギに、SNP0.2mg/kgを静脈内投与すると5mmの陰茎長の反応が観察され、本薬0.3mg/kg、シルデナフィル0.3及び1mg/kgの経口投与では1時間では反応は観察されなかったが、SNP0.2mg/kgを追加投与するとシルデナフィル0.3及び1mg/kgでそれぞれ約9及び約14mm、本薬0.3及び1mg/kg投与ではそれぞれ約15及び約18mmの最大反応がSNP投与後10分以内にみられた（本薬1mg/kg投与ではSNP非投与時には約3mmの勃起が観察された）。以上のようなSNPで誘発される陰茎勃起作用への影響が本薬又はシルデナフィル投与120分後の陰茎勃起作用曲線下面積（AUC）を指標として比較され、いずれも用量依存的なAUC増加作用が認められたが、それぞれ0.1mg/kg以上及び1mg/kg以上で有意な増加作用が認められ、それぞれの単独投与に比べ収縮抑制作用が顕著に増強されたとされている。なお、本薬（0.3mg/kg）投与5分後にSNP（0.2mg/kg）を静脈内投与した場合においても、それぞれの単独投与に比べ収縮抑制作用の顕著な増強が観察されている。

3) 代謝物の薬理作用

本薬の主要代謝物であるM1、M4及びM5（へ項参照）について、遺伝子組換えヒト型PDEアイソザイムに対する阻害作用が検討され、PDE5Aに対するIC₅₀値はそれぞれ3.2、16及び18nM（本薬は0.89nM）であり、PDE1C、同2A、同3B及び同4Bに対するIC₅₀値も本薬に比べ大きかった。M1（1及び3mg/kg、静脈内投与）のウサギ陰茎勃起作用が検討され、投与5分

後に最大勃起作用を示し、作用は10～15分持続したが、その作用は本薬に比べ約1/10とされた。M1投与後5分後のSNPを静脈内投与によりM1の陰茎勃起作用は増強され、1mg/kgのM1静脈内投与の作用は同条件下での本薬0.3mg/kg静脈内投与の作用と同程度であった。以上から、M1の作用は*in vitro*及び *in vivo*において本薬に比べ弱いとされた。

(2) 一般薬理試験

一般症状（ラット）、中枢神経系（ラット又はマウス）、体性神経系（マウス）、呼吸器系・消化器系（ラット）、呼吸器系・消化器系（ラット）（以上は1、3及び10mg/kgを経口投与）及び循環器系（麻酔イヌでは0.3、1及び3mg/kgを十二指腸内投与、覚醒イヌでは0.1～3.0mg/kg経口投与）に及ぼす本薬の影響が検討され、*in vitro*では、自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響（モルモット摘出回腸に対する作用、1nM、10nM及び100nM）及び循環器系に及ぼす影響（ヒト胚腎細胞株、1～100μM）が検討された。その他、水及び電解質に対する作用（ラット、1、3及び10mg/kgを経口投与）、血液学的パラメータに及ぼす影響（ラット、1、3及び10mg/kgを経口投与）、ヒト血小板凝集に対する作用（*in vitro*、0.01～10μM）、出血時間に対する作用（ラット、3及び10mg/kgを経口投与）、血糖に及ぼす影響（絶食及び非絶食ラット、1、3及び10mg/kgを経口投与）、各種受容体に対する作用（ヒト、ラット、ウサギ由来、*in vitro*、0.03～100μM）が検討された。

本薬は、ラットにおいて10mg/kg投与後30分後に行動距離が僅かながら増加したが（統計的には有意）、一過性の軽度なものとされた。また、非絶食ラットにおいて10mg/kg投与後に軽度の血糖値の有意な上昇が認められたが、投与後30分のみの増加であること及び増加の程度が非絶食ラットの生理学的変動内にあることから、偶発的なものと考察されている。

本薬（0.3、1及び3mg/kg）を十二指腸内投与された麻酔イヌにおいて、用量依存的な総末梢血管抵抗の低下、心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加が認められた。収縮期血圧（SBP）の低下は軽度（溶媒対照、0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ、－5、－11、－14及び－28mmHg。発現はそれぞれ10、30、10及び15分後）で持続時間も短く、0.3及び1mg/kgでは拡張期血圧（DBP）における最大降圧作用は10～12mmHgで60～75分持続し、3mg/kgでは最大17mmHgで120～150分持続した（溶媒対照では－6mmHgの変化）。血管拡張作用は1mg/kgでは総末梢血管抵抗（TPR）を最大25%まで低下させ60分持続したが、3mg/kg投与では5分で血管拡張作用が発現し、最大でTPRを44%低下させ180分持続した。心拍数は0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ最大9、14及び35拍/分（ベースラインは約90拍/分）増加し（発現はそれぞれ投与後10、10及び15分後。溶媒対照では投与5分後に最大16拍/分増加）、それぞれ60、75及び105分後に前値レベルに回復した。心収縮力に対する作用は、0.3mg/kgでは投与5分後に一過性に5%増加し、3mg/kg投与では測定時間中（240分）増加が観察され、最大29%増加した。心拍出量に対する作用は、3mg/kg投与時に最大43%増加し、180分持続した。大腿動脈血管抵抗は、0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ12、18及び26%低下した。また、QT間隔の僅かな用量依存的短縮が観察されたが、心拍数の増加によるとされ、Bazettの方法で補正したQTc間隔に変化は見られなかった。覚醒イヌに本薬を経口投与したところSBP及びDBPを低下させ心拍数を増加させた（溶媒対照：－9及び－5mmHg（それぞれSBP及びDBP、以下同）、4拍/分（心拍数、以下同）、0.1mg/kg：－15及び－8mmHg、13拍/分、0.3mg/kg：－15及び－11mmHg、16拍/分、1mg/kg：－11及び－5mmHg、22拍/分、3mg/kg：－18及び－12mmHg、22拍/分）。ニトログリセリンと本薬を併用した場合は、併用により心拍数が溶媒対照、0.1、0.3、1及び3mg/kg でそれぞれ14、27、15、26及び29拍/分増加し、SBPが3mg/kgで－25mmHg（溶媒対照では－14mmHg）と変化した。心電図には何れの用量においても影響は認められなかったとされている。

ヒト胚腎細胞 (HEK) に発現させたhERG (human ether-a-go-go-related gene) チャネルに対する本薬及びシルデナフィルの作用が検討され、薬物非適用時 (対照) のhERGチャネル通過電流に対する IC_{50} 値は、細胞外液中の K^+ 濃度を10mMとして膜電位が $-20mV$ ではそれぞれ 84 ± 28 及び $111 \pm 33 \mu M$ 、膜電位が $+40mV$ の場合はそれぞれ 32 ± 7 及び $56 \pm 12 \mu M$ 、細胞外液中の中の K^+ 濃度を4mMとし膜電位を $+20mV$ とした場合は、それぞれ 30 ± 9 及び $47 \pm 7 \mu M$ であった。以上から本薬及びシルデナフィルのhERGチャネル阻害作用は、PDE5阻害作用に比べ極めて弱いと考察されている。また、hERGチャネル遮断作用発現濃度が薬効発現濃度の10~20倍以上であれば一般的に安全と考えられる (Sci Tech Today 2270-280, 1999) とされていること (本薬20mg及びシルデナフィル50mg投与時の最高血漿中濃度は、hERGに対する IC_{50} 値のそれぞれ799~2237倍及び112~264倍)、並びにヒトでQT延長作用を誘発するシサブリド及びハロペリドールのhERGに対する IC_{50} 値はそれぞれ12及び28.1nMであることから、本薬がヒトでQT延長を引き起こす可能性はほとんどないと考察されている。

ラットに本薬 (10mg/kg) を経口投与した場合に、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度が統計学的に有意に11%減少したが、血漿の着色が見られないこと、ラット4週間投与試験及びイヌの循環器系に対する作用を検討した一般薬理試験においても同様な変化は観察されなかったことから、ラットで認められた変化は急性の溶血によるものではなく、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のためと考察されている。なお、白血球数及び血小板数に変化はみられなかったとされている。

コラーゲン ($2.5 \mu g/mL$)、ADP ($3 \mu M$)、U46619 ($1 \mu M$) 又はTRAP-6 ($10 \mu M$) により誘発されるヒト血小板凝集に対する本薬及びシルデナフィルの抑制作用が健康成人から得た多血小板血漿 (PRP) を用いて検討され、本薬 (0.01、0.1、1及び $10 \mu M$) 及びシルデナフィル ($1 \mu M$) はヒト血小板凝集に対して影響を及ぼさなかったとされた。また、SNP ($0.3 \mu M$) 存在下では、本薬はコラーゲン及びTRAP-6誘発血小板凝集をそれぞれ $1 \mu M$ 以上及び $10 \mu M$ で有意に抑制し、シルデナフィルはコラーゲン誘発血小板凝集を有意に抑制した。一方、ラットを用いて本薬及びシルデナフィルを経口投与 (3及び10mg/kg) した場合の出血時間への影響、また、ヘパリン (皮下投与) による出血時間延長への影響が検討されたが (陰性対照は生理食塩水皮下投与及びメチルヒドロキシエチルセルロース経口投与、陽性対照はインドメタシン12mg/kg経口投与)、本薬及びシルデナフィルとも単独投与で出血時間への影響は認められず、ヘパリンによる出血時間延長への影響は認められなかったとされた。

124種類の受容体やチャネルに対する本薬の阻害活性が検討され、本薬 $10 \mu M$ で各種受容体に特異的なリガンドの結合に対する50%以上の結合阻害が見られた受容体はアデノシン A_1 及び A_{2A} 受容体 (ヒト由来)、非選択的アドレナリン α_1 (ラット由来)、アドレナリン α_{1A} 及び α_{1B} 受容体 (ラット由来)、L型カルシウムチャネルbenzothiazepine結合部位 (ラット由来)、モノアミン輸送体 (ウサギ由来) であり、これらに対する本薬の IC_{50} 値 (平均値) はそれぞれ4.3、0.708、1.38、1.57、0.825、9.63及び $9.01 \mu M$ であった。以上のように、最も強い活性を示したアデノシン A_{2A} 受容体に対する阻害活性 (IC_{50} 値: $0.708 \mu M = 346 \mu g/L$) はPDE5阻害活性 (IC_{50} 値: $0.89 nM$) に比べ約1/800であり、本薬の臨床最大推奨用量20mgを経口投与した場合の C_{max} ($23 \mu g/L$) より15倍高濃度であることから、本薬の阻害活性はいずれの受容体に対しても弱いと考察されている。

その他、特記すべき事項はない。

2. 審査センターでの審査の概略

審査センターは、本薬の作用機序について説明すると共にその内容を承認申請資料に反映するよう求めた。