

審議結果報告書

平成 19 年 12 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[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] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 2 月 1 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 11 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

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ため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成 19 年 11 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[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]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 2 月 1 日
[剤型・含量]	1 錠中、シルデナフィルとして 20mg 含有する白色円形フィルムコート錠
[申請区分]	1-(4)、(6)、(7)-2 新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 19 年 2 月 27 日指定）
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 11 月 13 日

[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] 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）
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

提出された資料から、肺動脈性肺高血圧症に関するシルデナフィルクエン酸塩（以下、本薬）の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、海外第Ⅲ相試験（A1481140 試験）において、主要評価項目とした「6 分間歩行距離の投与直前から最終時までの変化量」に関し、本薬群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

安全性については、海外第Ⅲ相試験（A1481140 試験及び A1481141 試験）において発現した有害事象とその頻度に関し、プラセボ群と比べ大きな差は認められず、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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本申請品目について、以下の効能・効果、用法・用量のもとで、承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

【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。

審査報告（1）

平成 19 年 11 月 2 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
- [剤 型 ・ 含 量] 1 錠中、シルデナフィルとして 20mg 含有する白色円形フィルムコート錠
- [申請時効能・効果] 肺動脈性肺高血圧症
- [申請時用法・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。
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（平成 19 年 2 月 27 日指定）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シルデナフィルクエン酸塩（以下、本薬）は、英国ファイザー研究所で合成されたホスホジエステラーゼ5（以下、PDE5）の選択的阻害薬である。本薬は、男性勃起不全（以下、MED）治療薬として、1998年に米国と欧州において25、50及び100mg錠が承認され、本邦では1999年に25及び50mg錠が承認されている。

その後、肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：以下、PAH）の病理にPDE5 が関与することから、本薬のPAHの効能取得を目的とした開発が進められ、20mg錠が、米国では「肺動脈性肺高血圧症（WHO Group I）」の効能（WHO 機能分類Class I～IVの患者への適応）で2005年6月に、欧州では「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類Class IIIの患者への適応）」の効能で2005年10月に承認され、2007年10月現在、米国及び欧州連合（以下、EU）諸国を含む45カ国において承認されている。

本邦では、ファイザー株式会社により開発が行われ、PAHの医療環境は日本と欧米で異なること、本薬の薬物動態が民族的な影響を受けにくいこと、並びに海外臨床試験成績におけるアジア人の部分集団での結果及び国内自主臨床研究データの結果から、PAH患者に対する本薬の有効性・安全性が日本人と欧米人で異なるとは考えにくいとの主張のもと、海外で実施された前期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験とその長期継続試験、エポプロステノールとの併用投与試験の試験成績が日本人PAH患者に対して外挿可能であるとし、2007年2月に当該効能に関する20mg錠の承認申請がなされた。また、本承認申請後に、本邦において日本人PAH患者を対象に本薬20mg を1日3回経口投与した時の安全性及び有効性を確認すること及び本薬の薬物動態を検討することを目的とした臨床試験が実施されている。

なお、PAH患者には女性及び小児が多いため、当該疾患に対する本薬の販売名（レバチオ錠）並

びに錠剤の形及び色（円形、白色）は、MEDを適応とする既承認製剤（バイアグラ錠、ひし形、青色）と異なった製剤とされている。

PAH治療薬としての本薬の早期承認を求める要望書が、平成18年7月に日本リウマチ学会及び日本呼吸器学会から、平成18年12月に循環器関連健保対策協議会（日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全循環器学会、日本脈管学会、日本小児循環器学会、肺塞栓症研究会）から提出されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、分子式 $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$ 、分子量 666.70 の化合物であり、既承認製剤であるバイアグラ錠と同一の有効成分である。本申請において、本薬 20mg 錠（以下、本剤）の原薬はバイアグラ錠と同一のものを使用するが、その規格及び試験方法、並びに本薬標準物質の規格及び試験方法はバイアグラ錠の承認規格とは異なっている。また、本剤はバイアグラ錠との識別を目的とし、錠剤の形状をひし形から円形に変更し、フィルムコーティングの色も青色から白色に変更（フィルムコーティング中の青色色素の質量分を [] に置換）されている。

(1) 原薬

本申請に合わせ、既承認時の本薬の規格及び試験方法である、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル（以下、IR））、純度試験（重金属、類縁物質）、水分、強熱残分及び定量法のうち、類縁物質の規格について、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成14年12月16日付医薬審発第1216001号）に準じた記載変更がなされた。また、定量法におけるシルデナフィルクエン酸塩の算出方法について、本薬標準物質の規格の変更（「(2) 標準物質」参照）に伴い、シルデナフィルの純度規格を考慮した計算法に変更された。

なお、原薬の製造方法及び安定性に係る追加の資料は提出されていない。

(2) 標準物質

本薬標準物質は、既承認製剤であるバイアグラ錠の標準品と同一である。本申請に合わせ、既承認時の規格及び試験方法である、性状、確認試験（IR及び 1H -核磁気共鳴スペクトル（以下、 1H -NMR））、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分及び定量法（電位差滴定法）のうち、類縁物質の規格の数値化（類縁物質 A* のピーク面積はシルデナフィルのピーク面積より [] → 類縁物質 A* [] % 以下）及び水分の規格値の変更（ [] % → [] %）がなされた。また、純度試験にその他の類縁物質の規格（その他の個々の類縁物質 [] % 以下、総量 [] % 以下）が追加され、さらに強熱残分の規格が追加された。以上の変更により、本薬標準物質の規格及び試験方法として、純度規格（物質収支）、性状、確認試験（IR及び 1H -NMR）、純度試験（類縁物質及び残留溶媒）、水分及び強熱残分が設定された。

(3) 製剤

1) 製造方法

製剤は以下の工程により製造された。第一工程（予備混合工程-I）では、本薬、 []、 []、 [] 及び [] を [] 混合機

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

で混合し、第二工程（解砕工程）では、第一工程で調製した混合末を [] で解砕した。第三工程（予備混合工程-II）では、解砕品を [] 混合機で混合し、第四工程（ [] ）では、混合末に [] を加えて混合した。第五工程（造粒工程）では、 [] 混合末を [] 造粒機により造粒した。第六工程（ [] ）では、造粒品を [] により [] し、第七工程（混合工程）では、 [] 品を [] 混合機で混合した。第八工程（ [] ）では、混合顆粒に、 [] を加えて混合し、第九工程（打錠工程）では、第八工程で製造した打錠用顆粒を、打錠機を用い打錠した。第十工程（フィルムコーティング工程-I）では、素錠をコーティング機に入れ、コーティング液 1（ [] ）をスプレーし、コーティングした。第十一工程（フィルムコーティング工程-II）では、コーティング機中の錠剤に、コーティング液 2（ [] ）をスプレーし、コーティングした。第十二工程（包装工程）では、第十一工程で製造したフィルムコート錠をポリ塩化ビニルフィルムに充てんし、アルミ箔をセットして加熱シールし Press Through Pack (PTP) 包装とした。なお、第 [] 工程（ [] 工程）が重要工程とされ、工程管理値として [] が設定された。

2) 規格及び試験方法

規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（IR）、分解生成物（液体クロマトグラフィー）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（回転バスケット法）及び含量（液体クロマトグラフィー）が設定された。

3) 安定性

安定性試験として、PTP 包装及びポリエチレン瓶包装保存下での長期保存試験（25℃、60% RH、36 ヶ月）及び加速試験（40℃、75% RH、6 ヶ月）、並びにガラスシャーレ（開放）保存下での光安定性試験（白色蛍光灯：総照度 120 万 lx・h、近紫外蛍光ランプ：総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）が実施された。性状（外観）、分解生成物、水分、溶出性、含量及び硬度が、長期保存試験、加速試験及び光安定性試験の全測定点において測定され、また、長期保存試験の開始時、6、12、24 及び 36 ヶ月保存時、並びに加速試験の開始時及び 6 ヶ月保存時に微生物限度試験が実施された。長期保存試験においては、水分の増加（最大増加量：PTP 包装品 [] %、ポリエチレン瓶包装品 [] %）及び平均硬度の低下（最大低下量：PTP 包装品 [] %、ポリエチレン瓶包装品 [] %）が認められたが、その他の項目に問題となる変化は認められなかった。加速試験において、水分の増加（最大増加量：PTP 包装品 [] %、ポリエチレン瓶包装品 [] %）及び平均硬度の低下（最大低下量：PTP 包装品 [] %、ポリエチレン瓶包装品 [] %）が認められたが、その他の項目に問題となる変化は認められなかった。光安定性試験では、問題となる変化は認められなかった。安定性試験成績及び参考データであるバイアグラ錠の安定性試験成績から、PTP 包装又はポリエチレン瓶包装した本剤の有効期間を 3 年とした。なお、申請後、ポリエチレン瓶包装については取り下げられ、市販後の包装形態は PTP 包装のみとされた。

<審査の概要>

(1) 原薬及び標準物質

機構は、本薬標準物質の純度規格を、電位差滴定による直接的な定量法から物質収支による純度測定に変更した理由及びその妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認のバイアグラ錠の規格及び試験方法で使用する本薬標準品については、定量法として電位差滴定法を設定していたが、電位差滴定による定量法では、類縁物質、分解物等もシルデナフィルとして定量されてしまう可能性がある等の問題があった。液体クロマトグラフィーを含めた各種試験方法による検討結果及び現在までの製造実績から、現在の製造方法により製造される本薬標準物質に、規格設定された不純物以外の不純物が混入する可能性は極めて低いと考えられることから、電位差滴定による定量法の欠点を補い、より正確な純度値が得られる方法として、特異的手法により測定した類縁物質、残留溶媒、水分、強熱残分等の不純物の量を 100%から差し引くことにより純度値を導き出す物質収支による純度測定を設定した。

機構は、以下のように考える。物質収支による純度測定法で求められる純度値は、不純物の量から算出した相対的な値であり、直接的に本薬標準物質の量を捉えていない等の問題があることから、物質収支による純度測定法を電位差滴定による定量法と比較して、より正確であるとする申請者の主張には疑問がある。機構は、本薬及び本剤の定量法の基準となる標準物質の規格及び試験方法としては、間接的ではなく直接的に本薬標準物質の量を捉えることのできる定量法を設定することが望ましいと考える。しかしながら、直接的な定量法である電位差滴定法にも、申請者が指摘するような問題点はあること、また、現在の製造方法で製造される本薬については申請者の主張するように規格に設定されない不純物の混入の可能性が極めて低いことから、物質収支による純度測定法の信頼性もある程度保証されていること、及び本薬標準物質の純度測定法の変更に関して、物質収支に基づき純度を算出する手法により求められる純度値と電位差滴定法による定量結果を同一ロット間で比較したデータが提出され、当該 2 試験法により求められる純度値が同程度の値となることが示されたことから、本薬標準物質に関しては、純度値を物質収支により算出する値で管理しても、品質を担保する上で、大きな問題はないと考える。

(2) 製剤

機構は、フィルムコーティング用 [] 添加剤である添加物 A*及び添加物 B*の規格及び試験方法に関して、バイアグラ錠の添加物 C*及び添加物 B*の規格及び試験方法では水分の規格が設定されているにもかかわらず、本剤においては設定しない理由及びその妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。バイアグラ錠承認申請時における添加物 C*及び添加物 B*の規格及び試験方法の設定については当時の医薬品添加物規格に記載された [] 添加剤の規格及び試験方法を参考にした経緯があり、当該 [] 添加剤が乾燥減量により水分量を管理していたことからバイアグラ錠の添加物 C*及び添加物 B*については規格及び試験方法に水分を設定した。しかしながら、本剤の製造工程において、本 [] 添加剤は水に分散させて使用されることから [] 添加剤中の水分が本剤の品質に著しく影響するとは考え難く、また、本剤の長期保存試験の結果、36 ヶ月間の安定性が確認されていることから、 [] 添加剤についても同様に室温で 36 ヶ月間安定であると考えられる。以上より、本剤に使用する添加物 A*及び添加物 B*については、規格及び試験方法に水分の項を設定していないが、品質管理の上で特に問題は生じないと考えられる。

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

機構は、以下のように考える。本[]添加剤は日局及び医薬品添加物規格により規格設定された成分の混合物であり、各成分単独での安定性は当該規格から保証される。混合後の各成分の安定性については製剤の安定性試験の中で同時に確認可能と考えられ、本[]添加剤の規格及び試験方法に水分を設定しなくとも品質管理上特に問題はないとする申請者の回答は妥当である。

機構は、本剤の長期保存試験において、水分の増加、硬度の低下が認められていることを踏まえ、これらを規格及び試験方法に設定する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。安定性試験の結果、長期保存試験及び加速試験において水分の増加及び硬度の低下が認められたが、他の試験項目（外観、分解生成物、溶出性及び含量）においては明確な変化は認められず、また、本剤と[]部分の[]が同一で、[]部分が若干異なるバイアグラ錠の安定性試験においても同様の傾向が認められていることも併せ、これらの変化は本剤の製剤特性及び安定性に影響を及ぼさないと判断し、規格に設定しなかった。

機構は、以下のように考える。申請者の主張にもあるように安定性試験の結果からは水分の増加及び硬度の低下が他の試験項目に及ぼす影響は小さいことが予測される。また、本剤と[]部分の[]が同一であるバイアグラ錠の製造実績も踏まえると、バイアグラ錠同様、水分及び硬度を規格及び試験方法に設定しなくとも本剤の品質は確保可能と考える。

以上より、機構は本剤の品質について特段の問題は見られないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

(1) 効力を裏付ける試験

1) PDE アイソザイムに対する作用

① PDE1～6 に対する作用（既承認時資料概要ホ-1、2）

各種ヒト組織より細胞質分画を調製し、得られた分画中の PDE アイソザイムに対する本薬の阻害活性を検討した。ヒト陰茎海綿体及び血小板に存在する PDE5 に対する本薬の 50% 阻害濃度（以下、 IC_{50} ）は、それぞれ 3.5 及び 6.1nmol/L であった。また、各種ヒト組織に存在する PDE1、2、3、4 及び 6 に対する本薬の IC_{50} は、それぞれ 280.0、68,000、16,200～41,200、7,200 及び 34.1～37.5nmol/L であった。

② PDE5 に対する作用（資料番号：4.2.1.1.1）

ヒト組織の伏在静脈及び腸間膜動脈に存在する PDE5 に対する本薬の IC_{50} は、それぞれ 4.0 及び 10.9nmol/L であった。

③ PDE7～11 に対する作用（資料番号：4.2.1.1.2）

PDE 7、8、9、10 及び 11（ヒト遺伝子組換え体）に対する本薬の IC_{50} は、それぞれ 21,300、29,800、2,610、9,800 及び 2,730nmol/L であった。

PDE5 以外の PDE アイソザイムで本薬の阻害活性が高かったのは、ヒト網膜に存在する PDE6（ IC_{50} ：網膜錐体細胞 34.1 及び網膜杆体細胞 37.5nmol/L）であったが、PDE5（ $IC_{50}=3.5$

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

～10.9nmol/L) に対する選択性は PDE6 の 3～10 倍であった。なお、外国人 PAH 患者におけるポピュレーションファーマコキネティクス (以下、PPK) 解析結果及び外国人における本薬の蛋白結合率から算出した、本薬 20mg をヒトに 1 日 3 回反復投与した時の本薬遊離型の最高血漿中濃度 (以下、 C_{max}) は 7nmol/L であった。

2) 麻酔イヌ低酸素性肺高血圧症モデルに対する作用 (資料番号: 4.2.1.1.3)

ペントバルビタール麻酔下の 10 匹のビーグル犬において、吸気中酸素濃度を 15 分間で 40% から 10% に減少させること (低酸素負荷) により、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗をそれぞれ 95 及び 106% 増加させた。15 分間の低酸素負荷終了後、吸気中酸素濃度を 40% に戻し 30 分間維持する工程を 1 サイクル (計 45 分間) として、4 サイクル繰り返した。

低酸素負荷開始 15 分前から本薬低用量 (負荷用量/維持用量: 0.75/0.05、1.5/0.15、5.25/0.5、15/1.5 μ g/kg/min) (n=4)、本薬高用量 (負荷用量/維持用量: 15/1、30/3、90/9、270/27 μ g/kg/min) (n=2) 又はプラセボ (n=3) を静脈内投与 (負荷用量: 2 分間、維持用量: 43 分間) して、肺動脈圧及び肺血管抵抗の変化を測定した。低用量群の各用量における本薬遊離型の血漿中濃度はそれぞれ、全例 5nmol/L (定量限界) 未満、5nmol/L 未満から 5.2nmol/L、平均 9.1nmol/L 及び平均 36.9nmol/L であった。プラセボ群における肺動脈圧の低酸素性上昇に対する抑制率 (平均値 \pm 標準誤差、以下同様) が $-8.6\pm 8.8\%$ ～ $11.6\pm 10.8\%$ であったのに対し、低用量群における肺動脈圧の低酸素性上昇に対する本薬の抑制率は、それぞれ 37.9 ± 2.3 、 36.5 ± 2.6 、 38.9 ± 7.0 及び $38.9\pm 6.0\%$ と同程度であり、高用量群の抑制率 (平均値) は、それぞれ 58、50、53 及び 40% であった。また、プラセボ群における肺血管抵抗の低酸素性増加に対する本薬の抑制率が、 $-15.0\pm 9.5\%$ ～ $44.7\pm 18.1\%$ であるのに対し、低用量群における肺血管抵抗の低酸素性増加に対する本薬の抑制率は、それぞれ 63.9 ± 12.2 、 65.7 ± 20.3 、 82.3 ± 14.5 及び $78.7\pm 14.3\%$ であり、高用量群の抑制率 (平均値) はそれぞれ 82、85、110 及び 103% であった。低用量群においては、全身血圧及び血管抵抗はわずかに低下 (8% 未満) したが、高用量群においては、全身血圧 (～12.5%) 及び血管抵抗 (～32%) の低下が認められた。

以上より、申請者は、本薬は遊離型の血漿中濃度が 5nmol/L 未満から低酸素性肺血管収縮を抑制することが示されたと説明した。

(2) 副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、ヒトにおいては、血漿中本薬濃度 10～100ng/mL (21～211nmol/L) で、本薬の用量に応じた肺血管抵抗増加及び肺動脈圧上昇に対する作用がみられたのに対し、麻酔イヌ低酸素性肺高

血圧症モデルでは、本薬遊離型の血漿中濃度 5nmol/L 未満～平均 36.9nmol/L で、本薬の用量に応じた肺血管抵抗増加及び肺動脈圧上昇に対する抑制作用がみられなかった理由について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。当該モデルにおける検討で、肺血管抵抗増加に対しては 0.75/0.05 μ g/kg/min (負荷用量/維持用量、以下同じ) 投与時 (63.9%抑制) から 5.25/0.5 μ g/kg/min 投与時 (82.3%抑制) にかけて用量反応性が確認されていると考えている。このときの本薬遊離型の血漿中濃度は用量に応じて上昇 [2.4ng/mL (5nmol/L) 未満から 4.3ng/mL (9.1nmol/L)] し、1.5/0.15 μ g/kg/min 投与時でイヌ由来 PDE5 に対する本薬の 50% 阻害濃度 [IC₅₀: 2.28ng/mL (4.8nmol/L)] に達し、15/1.5 μ g/kg/min 投与時では血漿中濃度 [17.5ng/mL (36.9nmol/L)] の上昇はみられたが、肺血管抵抗増加抑制作用 (抑制率: 78.7%) はプラトーに達したと考えられた。ヒトにおいても同様の傾向がみられ、本薬の血漿中濃度が 10~100ng/mL (遊離型: 0.31~3.1ng/mL) で肺血管抵抗が用量依存的に低下し、これ以上の濃度である 100~500ng/mL (遊離型: 3.1~15.5ng/mL) では肺血管抵抗の低下はプラトーに達し、用量反応性は認められていない。一方、肺動脈圧上昇に対する本薬の抑制作用には用量反応性が認められなかった理由については、肺血管抵抗増加抑制率のプロファイルを踏まえると 0.75/0.05 μ g/kg/min の用量は最大薬効用量に近接した用量であったこと、心拍出量の増加は、0.75/0.05 及び 1.5/0.15 μ g/kg/min 投与時では 1.36 及び 1.44L/min であったのに対し、5.25/0.5 及び 15/1.5 μ g/kg/min 投与時では 1.73 及び 1.62L/min と増大しており、肺動脈圧の上昇に対する抑制作用は、代償性の心拍出量の増加により相殺されたこと等から、用量反応性の確認が困難であった可能性が考えられる。0.75/0.05 μ g/kg/min 投与時における本薬遊離型の血漿中濃度は定量限界 [2.4ng/mL (5nmol/L)] 未満、0.75/0.05 μ g/kg/min 投与時の約 10 倍量を投与した 5.25/0.5 μ g/kg/min 投与時での本薬遊離型の血漿中濃度が 4.3ng/mL (9.1nmol/L) であり、ヒトにおいては本薬遊離型の血漿中濃度が 0.31~3.1ng/mL (0.65~6.5nmol/L) の範囲で用量依存性が認められていることを考慮すると、本実験において明確な用量依存性は確認できなかったものの、ヒトと同程度の濃度範囲で肺血管拡張作用が確認されており、ヒトにおける本薬の肺循環動態悪化に対する是正効果に相当する作用を評価できているものとする。

機構は、申請者が肺血管抵抗増加及び肺動脈圧上昇に対する薬理作用の根拠としている麻酔イヌ低酸素性肺高血圧症モデルにおいては、無効用量が認められず、有効であったとする低用量群では本薬遊離型の血漿中濃度は定量限界未満であり、さらにプラセボ群の成績が測定時期で大きく異なることから、本試験成績のみから本薬の有効血漿中濃度を定量的に議論することは困難であるとする。一方、本試験の開始以前より本薬の PAH 患者における臨床試験は開始されており、本試験は、ヒトにおける本薬の効果を予測するための試験ではないこと、及び結果的に、PAH 患者において肺動脈圧及び肺血管抵抗上昇の抑制が認められたときの本薬遊離型の血漿中濃度範囲と、イヌモデルにおいて肺動脈圧及び肺血管抵抗上昇に対する是正効果がみられたときの本薬遊離型の血漿中濃度範囲に重なりがみられたことを踏まえ、機構は、効力を裏付ける試験を新たに実施する必要はないと考えた。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

本薬は、既に国内においてMED治療薬として承認されており、日本人健康成人男性における本薬の薬物動態、安全性及び忍容性が確認されている。本申請にあたり、日本人PAH患者における薬物動態、外国人健康成人及び外国人PAH患者における薬物動態、並びに薬物相互作用試験(外国人)の成績が新たに提出された。

(1) 製剤間での生物学的同等性

本申請臨床データパッケージの海外臨床試験では、バイアグラ錠開発用製剤(バイアグラ開発用フィルムコート錠、バイアグラ開発用カプセル剤、及びバイアグラ市販用クリアコート錠)及びPAHの開発用錠剤(20、40及び80mg)が使用され、バイアグラ錠開発用製剤間の生物学的同等性については、バイアグラ錠申請時に実施された生物学的同等性試験又は溶出試験により確認されている(既承認時資料概要へ-5)。現在実施中の国内臨床試験では市販用錠剤(20mg)が使用されている。

本申請のために実施された臨床試験において使用されたバイアグラ開発用フィルムコート錠(100mg)とPAHの開発用錠剤(20mg)、及びPAHの開発用錠剤(20mg)と市販用錠剤(20mg)の生物学的同等性については、申請規格での溶出試験の結果、いずれの製剤においても15分以内に平均85%以上が溶出したことから、これらの製剤間においては同等であるものと判断された。

(2) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

新たな資料は提出されていない。

(3) 健康成人における薬物動態及び薬力学(以下、PK/PD)

1) 単回投与試験

① 日本人健康成人男性単回投与試験(既承認時資料概要ト-6)

日本人健康成人男性(20例)に本薬25、50、100及び150mgが単回経口投与された時、 C_{max} はそれぞれ 105 ± 62 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 192 ± 102 、 425 ± 147 及び 674 ± 239 ng/mL、投与後0時間から最終測定時間(時間t)までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、 AUC_{0-t})はそれぞれ 231 ± 103 、 504 ± 202 、 $1,148\pm 274$ 及び $1,977\pm 733$ ng \cdot h/mLであり、いずれの値もほぼ投与量に比例して増加した。また、 C_{max} 到達時間(以下、 t_{max})の平均値は0.8~0.9時間であり、本薬の消失半減期(以下、 $t_{1/2}$)の平均値は3.23~3.31時間であった。

② 外国人健康成人単回投与試験(5.3.3.1.1:試験番号148-207<19■■年■■月~19■■年■■月(試験期間およそ3ヵ月)*>)

外国人健康成人男性に本薬25(10例)、50(9例)及び75mg(9例)が単回経口投与された時、本薬の C_{max} はそれぞれ 143 ± 59 、 221 ± 107 及び 455 ± 138 ng/mL、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(以下、 $AUC_{0-\infty}$)はそれぞれ 372 ± 154 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 717 ± 301 及び $1,263\pm 400$ ng \cdot h/mL(75mg投与時は AUC_{0-t})であり、

*: ()内は新薬承認情報提供時に追加した。

投与量の増加に伴い増加した。本薬 25 及び 50mg 投与時の $t_{1/2}$ はそれぞれ 4.10 及び 5.03 時間であり (75mg 投与時は算出せず)、 t_{max} の平均値は投与後 0.95~1.22 時間であった。主要代謝物 UK-103,320 (ヒト陰茎海綿体から調製した PDE5 活性に対する IC_{50} 値で本薬の 1/2.5 倍の阻害活性を有する) の血漿中濃度は、本薬 75 mg を投与した場合のみ測定され、 C_{max} は $153\pm 52\text{ng/mL}$ 、 AUC_{0-t} は $464\pm 172\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 t_{max} は投与後 1.17 時間であり、 $t_{1/2}$ は算出されなかった。

2) 反復投与試験

① 日本人健康成人男性反復投与試験 (既承認時資料概要ト-3)

日本人健康成人男性 (6 例) に本薬 50 及び 100mg が 1 日 1 回 7 日間反復経口投与された時、本薬 50mg 投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、投与初日のそれぞれ 1.3 倍 (1 日目: $165\pm 64.4\text{ng/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) \rightarrow 7 日目: $221\pm 179\text{ng/mL}$ 、以下同様) 及び 1.2 倍 ($452.3\pm 152.8\rightarrow 561.1\pm 227.9\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) であり、本薬 100mg 投与時もそれぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍であった。投与 24 時間後の血漿中本薬濃度は、投与期間を通して定量限界値 (1ng/mL) 付近であった。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、7 日間の反復投与によって変化しなかった。

UK-103,320 に関しては、本薬 50mg 投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、投与初日のそれぞれ 1.1 倍 ($139\pm 52.8\rightarrow 152\pm 63.4\text{ng/mL}$) 及び 1.2 倍 ($398.3\pm 169.9\rightarrow 472.6\pm 183.4\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) であり、本薬 100mg 投与時もそれぞれ 0.9 倍及び 1.1 倍であった。反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。

② 外国人健康成人反復投与試験 (5.3.3.1.1: 試験番号 148-207<19■■年■■月~19■■年■■月 (試験期間およそ 3 ヶ月) *>)

外国人健康成人男性に本薬 25 (9 例)、50 (9 例) 及び 75mg (4 例) を 1 日 3 回 10 日間反復経口投与 (ただし 10 日目は 1 回投与) した時、投与 10 日目における C_{max} はそれぞれ 155 ± 63 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 327 ± 117 及び $535\pm 220\text{ng/mL}$ 、 AUC_{0-8} はそれぞれ 438 ± 166 、 $1,032\pm 490$ 及び $1,837\pm 877\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、50mg 以下の投与量では概ね用量に比例して増加した。本薬 25 及び 50mg 投与時の $t_{1/2}$ は 4~5 時間であり、本薬の最低血漿中濃度 (以下、 C_{min}) は、投与期間を通して、ほぼ一定であった。投与後 1、5 及び 10 日目の t_{max} の平均値は投与後 0.94~1.44 時間であった。

UK-103,320 の血漿中濃度は、本薬 75mg を投与した場合のみ測定し、投与 10 日目における C_{max} は $162\pm 64\text{ng/mL}$ 、 AUC_{0-8} は $706\pm 517\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 t_{max} の平均値は投与後 0.88 時間であり、 $t_{1/2}$ は算出されなかった。

多血小板血漿中アデノシン二リン酸 (ADP) 誘発血小板凝集能を ADP 単独でみられる凝集率を 50% 低下させるのに必要なニトロプルシドナトリウムの濃度 (IC_{50}) を用いて評価した結果、本薬のニトロプルシドナトリウム (以下、SNP) による阻害に及ぼす影響は、プラセボと比較して有意な差は認められなかった。

③ 外国人健康成人反復投与試験 (5.3.3.1.2: 試験番号 148-211<19■■年■■月~19■■年■■月 (試験期間およそ 3 ヶ月) *>)

外国人健康成人男性 (1 群 6 例) に本薬 40mg が 1 日 3 回 (以下、40mgTID) 又は 20mg が 1 日 6 回 (4 時間ごと) (以下、20mgQQH)、8 日間反復経口投与 (ただし、8 日目は 1 回投与) された際、有害事象が認められたため、残りの被験者には、20mg 1 日 3 回

*: () 内は新薬承認情報提供時に追加した。