

レビトラ錠 5 mg
レビトラ錠 10 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエル薬品株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

バイエル薬品株式会社

目 次

略語一覧

略号一覧表

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	イ 1
1. 起原又は発見の経緯	イ 1
2. 開発の経緯	イ 2
(1) 国外における臨床試験	イ 3
(2) 本邦における臨床試験	イ 8
3. 特長及び有用性	イ 12
(1) 非臨床試験成績からみた特長	イ 12
(2) 臨床試験成績からみた特長及び有用性	イ 12
4. 特許状況	イ 13
5. 外国における使用状況	イ 14
(1) 承認国	イ 14
(2) 主要国における添付文書の概要	イ 14
6. 一般的名称	イ 14
(1) J A N	イ 14
(2) I N N	イ 15
7. 同種同効品一覧表	イ 15
ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等	ロ 1
ハ. 安定性	ハ 1
ニ. 急性毒性, 亜急性毒性, 慢性毒性, 催奇形性, その他の毒性	ニ 1
総括	ニ 1
1. 単回投与毒性	ニ 5
(1) マウス単回投与毒性試験	ニ 5
(2) ラット単回投与毒性試験	ニ 5
(3) イヌ単回投与毒性試験	ニ 6
2. 反復投与毒性	ニ 8
(1) ラット 4 週間投与試験	ニ 8
(2) ラット 4 週間投与試験 (シルデナフィルとの比較)	ニ 10
(3) イヌ 4 週間投与試験	ニ 13
(4) ラット 14 週間投与試験	ニ 15
(5) イヌ 13 週間投与試験	ニ 19
(6) ラット 27 週間投与試験	ニ 21

(7) イヌ 52 週間投与試験	ニ 24
3. 生殖発生毒性	ニ 26
(1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ニ 26
(2) 出生前, 出生後の発生並びに母体機能に関する試験	ニ 28
(3) 胚・胎児発生に関する試験	ニ 31
4. 遺伝毒性	ニ 37
(1) 細菌を用いる復帰突然変異試験	ニ 37
(2) 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験	ニ 38
(3) げっ歯類を用いる小核試験	ニ 40
(4) その他の遺伝毒性試験	ニ 41
5. がん原性	ニ 42
(1) マウス 24 ヶ月間がん原性試験	ニ 42
(2) ラット 24 ヶ月間がん原性試験	ニ 45
6. その他の毒性	ニ 49
(1) 依存性	ニ 49
(2) 抗原性	ニ 49
(3) 類縁物質及び分解生成物の毒性	ニ 51
(4) 代謝物の毒性	ニ 51
ホ. 薬理作用	ホ 1
効力を裏付ける薬理試験	ホ 1
総括	ホ 1
1. 陰茎勃起発現メカニズム及びバルデナフィルの作用部位	ホ 5
2. 効力を裏付ける薬理試験	ホ 7
(1) <i>In vitro</i> 試験	ホ 7
(2) <i>In vivo</i> 試験 (ウサギ)	ホ 16
3. 代謝物の薬理作用	ホ 21
(1) 主要代謝物の PDE アイソザイム阻害作用 (<i>in vitro</i>)	ホ 21
(2) 活性代謝物 M1 のウサギ陰茎勃起作用 (<i>in vivo</i>)	ホ 21
一般薬理試験	ホ 23
総括	ホ 23

(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響	ホ 25
(2) 中枢神経系に及ぼす影響	ホ 25
(3) 体性神経系に及ぼす影響	ホ 25
(4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	ホ 25
(5) 呼吸器系に及ぼす影響	ホ 25
(6) 消化器系に及ぼす影響	ホ 25
(7) 循環器系に及ぼす影響	ホ 25
(8) 水及び電解質に及ぼす影響	ホ 29
(9) 血液学的パラメータに及ぼす影響	ホ 29
(10) 血糖に及ぼす影響	ホ 32
(11) 各種受容体に対する作用	ホ 32
薬理的観点からみたバルデナフィルの安全性について	ホ 34
(1) PDE5 阻害による有害事象発現の可能性	ホ 34
(2) PDE6 阻害による有害事象発現の可能性	ホ 35
(3) 他の PDE 阻害薬との併用時の有害事象発現の可能性	ホ 36
へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄	へ 1
総括	へ 1
1. 被験物質及び定量法	へ 9
(1) 標識体	へ 9
(2) 非標識体	へ 9
2. 動物における成績	へ 11
(1) 吸収	へ 11
(2) 分布	へ 17
(3) 代謝	へ 36
(4) 排泄	へ 42
3. ヒトにおける成績	へ 44
(1) 日本人における成績	へ 44
(2) 外国人における成績	へ 46
(3) バルデナフィルの薬物動態に関する日本人及び外国人健康成人との比較	へ 92
ト. 臨床試験の試験成績	ト 1
総括	ト 1
1. 臨床試験成績	ト 9
(1) 国内第 I 相臨床試験	ト 9
(2) 国外第 I 相臨床試験	ト 15
(3) 臨床薬理試験	ト 26
(4) 前期第 II 相試験	ト 62
(5) 用量設定試験	ト 74

(6) 第Ⅲ相試験	ト 186
(7) 長期投与試験	ト 279
2. 臨床試験成績のまとめ	ト 313
(1) 有効性のまとめ	ト 313
(2) 安全性のまとめ	ト 340
◎ 効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意(案)及びその設定根拠	効 1
1. 効能・効果及びその設定根拠	効 1
(1) 効能・効果	効 1
(2) 設定根拠	効 1
2. 用法・用量及びその設定根拠	効 6
(1) 用法・用量	効 6
(2) 設定根拠	効 6
4. 使用上の注意(案)及びその設定根拠	効 11
◎ 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	毒 1

略語一覧

A

A _{eur}	: urinary excretion 尿中排泄率
A _{l-P}	: alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
ANCOVA	: analysis of covariance 共分散分析
ANOVA	: analysis of variance 分散分析
AUC	: area under the <u>plasma</u> concentration vs. time curve from zero to infinity 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{norm}	: dose-normalized AUC 体重当たりの投与量 (mg/kg) で標準化したAUC
AUC _τ	: AUC for the expected dosing interval obtained after single dose administration 投与間隔でのAUC
AUC _{τ,ss}	: AUC during any dosing interval at steady-state 定常状態における投与間隔でのAUC
AUC _{0-t_n}	: area under the plasma concentration vs. time curve from zero to t _n 投与後時間 t _n までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t_n,norm}	: dose-normalized AUC _{0-t_n} 体重当たりの投与量 (mg/kg) で標準化したAUC _{0-t_n}

B

BMI	: body mass index
BUN	: blood urea nitrogen 血中尿素窒素

C

CCDS	: company core data sheet
cGMP	: cyclic guanosine monophosphate
Cl _{cr}	: creatinine clearance クレアチニンクリアランス
CL _R	: renal clearance 腎クリアランス
CL	: total body clearance 全身クリアランス
CL/f	: apparent CL みかけの全身クリアランス
C _{max}	: maximum plasma concentration 最高血漿 (清) 中濃度
C _{max, norm}	: dose-normalized C _{max} 体重当たりの投与量 (mg/kg) で標準化したC _{max}
C _{max, ss}	: maximum drug concentration in plasma at steady-state during a dosage interval 定常状態における最高血漿中濃度
C _{ss, min}	: minimum plasma concentration at steady-state 血漿中濃度のトラフレベル
C _{trough}	: drug concentration in plasma at expected time of minimum (trough) concentration 血漿中濃度のトラフレベル
CYP2C	: cytochrome P450 2C enzyme
CYP3A4	: cytochrome P450 3A4 enzyme

「下線部；新薬承認情報提供時に誤記のため修正」

F

- f : bioavailability バイオアベイラビリティ
fabs : absolute bioavailability 絶対的バイオアベイラビリティ
fu : fraction of unbound drug in plasma 血漿中薬物非結合型分率

G

- GOT : glutamic oxaloacetic transaminase グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT : glutamic pyruvic transaminase グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
GLDH : glutamate dehydrogenase グルタミン酸脱水素酵素
 γ -GTP : γ -glutamyl transpeptidase γ -グルタミン酸トランスペプチダーゼ

H

- Hb : hemoglobin ヘモグロビン
HDL : high density lipoprotein(s) 高比重リポ蛋白
HPLC : high performance liquid chromatography 高速液体クロマトグラフィー
Ht : hematocrit ヘマトクリット

I

- IC₅₀ : 50% inhibitory concentration 50%阻害濃度
IIEF : international index of erectile function 国際勃起機能
ITT : intent-to-treat

K

- ke : elimination rate constant 消失速度定数

L

- LDH : lactic acid dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
LDL : low density lipoproteins 低比重リポ蛋白
LOCF : last observation carried forward
LS : least squares

N

- NMR : nuclear magnetic resonance 核磁気共鳴
NO : nitric oxide
N.S. : not significant 有意差なし

P

- PP : per-protocol
PDE : Phosphodiesterase ホスホジエステラーゼ

R

- RBC : red blood cell count 赤血球数

S

- S. D. (SD) : standard deviation 標準偏差
S. E. (SE) : standard error 標準誤差

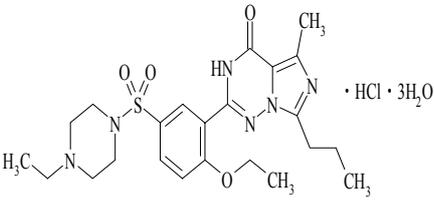
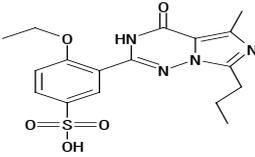
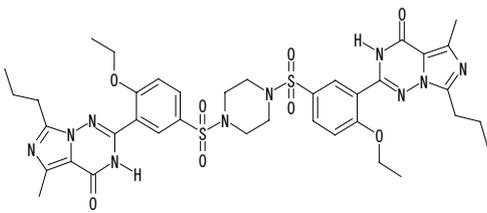
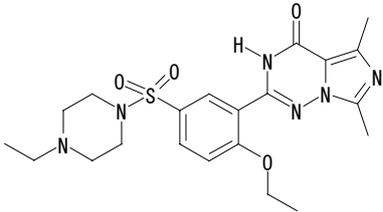
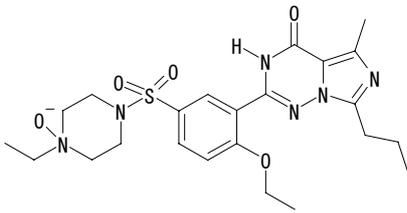
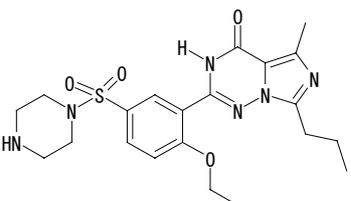
T

TG	: triglycerides トリグリセリド
$t_{1/2}$: elimination half-life 消失半減期
TLC	: thin layer chromatography 薄層クロマトグラフィー
t_{max}	: time to reach maximum plasma concentration 最高血漿（清）中濃度到達時間
$t_{max, ss}$: time to reach maximum drug concentration in plasma at steady-state 定常状態における最高血漿中濃度到達時間

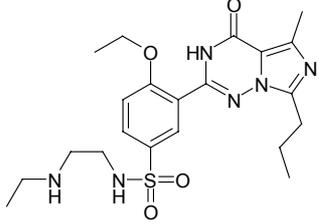
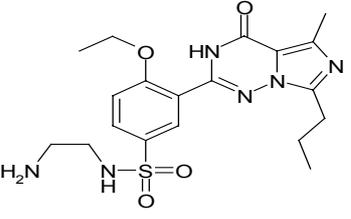
V

V_{ss}	: volume of distribution at steady state 定常状態における分布容積
----------	---

略号一覧表

略号	化学名	構造式	由来
BAY 38-9456	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		原薬
スルホトリアジノン酸 (M6)	2-(2-エトキシ-5-スルホフェニル)-5-メチル-7-プロピルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-(3H)4-オン		合成中間体 分解生成物 代謝物
ピペラジン体	1,4-ビス {[4-エトキシ-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)フェニル]スルホニル}ピペラジン		副生成物
7-メチル体	2-{2-エトキシ-5-[(4-エチル-1-ピペラジニル)スルホニル]フェニル}-5,7-ジメチルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-(3H)4-オン		副生成物
N-オキシド体 (M2)	1-エチル-4-{4-エトキシ-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)フェニル]スルホニル}ピペラジン-1-オキシド		分解生成物 代謝物
脱エチル体 (M1)	2-[2-エトキシ-5-(1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-5-メチル-7-プロピルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-(3H)4-オン		分解生成物 代謝物

略号一覧表

略号	化学名	構造式	由来
(M4)	2-{2-エトキシ-5-[1-(2-エチルアミノエチルアミノ)スルホニル]フェニル}-5-メチル-7-プロピルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン		代謝物
(M5)	2-{2-エトキシ-5-[1-(2-アミノエチルアミノ)スルホニル]フェニル}-5-メチル-7-プロピルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン		代謝物