

相試験成績の関係について説明を求めた。

申請者は、B処方\*錠剤とC処方\*錠剤の曝露量は同程度であり（CP1\*試験）、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験から得られた知見に差は認められないことから、この2製剤間の[ ]の差は[ ]、有効性や安全性の結果に影響を与えるものではないと考えると回答した。（(i)「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）

機構は、以上の申請者の回答を了承し、原薬の貯法及びリテスト期間並びに製剤の貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断した。

### 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略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) PDE阻害作用（4.2.1.1.1、4.2.1.1.6、4.2.1.1.9）

本薬のヒト遺伝子組み換えPDEアイソザイムに対する阻害能及び選択性を、酵素活性阻害を指標として*in vitro*で評価した。本薬のPDE5に対する50%抑制濃度（IC<sub>50</sub>）は約1nM（0.94又は0.96nM）で、網膜杆体に発現するPDE6及びPDE11に対する阻害作用のそれぞれ700倍及び14倍強力であり、その他のPDEアイソザイム（PDE10、PDE1C、PDE4D等）との比較では9000倍以上強力であった。

##### 2) 同種同効薬（シルデナフィル及びバルデナフィル）との比較（4.2.1.1.10）

本薬のヒトPDE5に対する阻害能及び選択性を同種同効薬と比較した。IC<sub>50</sub>値はシルデナフィル及びバルデナフィルでそれぞれ0.96nM及び0.11nMであった。シルデナフィル及びバルデナフィルのPDE11阻害作用は本薬より弱かったが、PDE6阻害作用はいずれも本薬より強かった（PDE5阻害作用はPDE6阻害作用の、それぞれ7倍及び3倍）。

##### 3) ヒト陰茎動脈及び海綿体平滑筋に対する弛緩作用（4.2.1.1.8）

男性ED患者の陰茎動脈及び海綿体平滑筋の弛緩反応に及ぼす作用を*in vitro*で評価した。本薬（30nM）はNO供与体であるニトロプルシドナトリウム（SNP、陰茎動脈では0.001~100µM、海綿体平滑筋では0.001~1µM）及びNO合成酵素賦活剤であるアセチルコリン（ACh、陰茎動脈では0.001~10µM、海綿体平滑筋では0.001~3µM）の陰茎動脈に対する弛緩作用を増強し、最大反応の50%弛緩反応に要する両物質の濃度を低下させた。グアネチジン及びアトロピンでヒト陰茎海綿体平滑筋のアドレナリン及びコリン作動性神経を遮断した検討で、貫壁性電氣的刺激による非アドレナリン非コリン作動性の神経終末からのNO放出を介した電気刺激による弛緩反応を本薬は著明に増強した。さらに、本薬は、SNP（1µM）の存在下では、ヒト陰茎海綿体のcGMP濃度を有意に上昇させた。

#### 4) 本薬の類縁化合物のPDE阻害作用

##### ①ヒト血漿中主要代謝物及び中間代謝物（4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.9）

本薬の代謝物（カテコール体、メチルカテコール体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体）のヒトPDEアイソザイムに対する阻害能及び選択性を*in vitro*で評価した。ヒト血漿中の主要代謝物であるメチルカテコールグルクロン酸抱合体のPDE5阻害作用は、本薬の

1/13000未満であり、他のPDEアイソザイムに対する作用も弱かった (IC<sub>50</sub>値=7.8~210μM)。中間代謝物であるカテコール体及びメチルカテコール体のPDE5阻害作用は、それぞれ本薬の1/45及び1/230であり、PDE5への選択性も認められた。

#### ②立体異性体 (4.2.1.1.5)

本薬と三種の立体異性体のPDE5及びPDE6に対する阻害作用を比較した。最も阻害作用が高かった異性体のPDE5阻害作用は本薬の1/15で、PDE6阻害作用は本薬とほぼ同様であったが、いずれもPDE5阻害作用の1/780であった。

### (2) 副次的薬理試験

#### 1) 培養細胞のcGMP濃度に及ぼす影響 (4.2.1.2.1)

ラット大動脈平滑筋細胞を用いた検討で、本薬 (10μM) はcGMP濃度を約4倍上昇させ、本薬は心房性ナトリウム利尿因子 (0.1μM)、C型ナトリウム利尿ペプチド (0.1μM)、SNP (0.5μM) 等のグアニル酸シクラーゼ活性化因子の共存下では、cGMP濃度を200倍程度まで上昇させた。一方、ラット心筋細胞及び心線維芽細胞内のcGMP濃度には、本薬はグアニル酸シクラーゼ活性化因子の共存下でも影響を及ぼさなかった。また、いずれの培養細胞中でもcAMP濃度は本薬により影響を受けなかった。

#### 2) ラット大動脈の収縮性に及ぼす影響 (4.2.1.2.2)

フェニレフリン (1μM) で前処理したラット大動脈リング標本に対する本薬 (0.01~1μM) の弛緩作用を、内皮型NO合成酵素を除去 (内皮剥離) した大動脈リング標本、及び無損傷内皮大動脈リング標本を用いて*in vitro*で評価した。本薬は内皮剥離動脈リングを弛緩させなかったが、内皮存在下では、最大55%に達する用量依存的な弛緩作用を示した。

### (3) 安全性薬理試験

#### 1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.6、4.2.1.3.7、4.2.1.3.8)

雄性RHラット (n=3) 及び雌性イヌ (n=1) に本薬 (10~100mg/kg) を単回経口投与したところ、いずれの動物においても中枢神経系への影響は認められず、別の試験でも、雄性イヌ (n=2) では本薬200mg/kgまでの経口投与で中枢神経系に対する明らかな影響はみられなかった。

雄性Han Wistarラット (n=3) において、本薬の最高用量200mg/kgの経口投与により軽度から中等度の眼瞼下垂と耳介反射運動のわずかな減少が認められた。

雄性CRHマウス (n=10) における本薬100mg/kgまでの経口投与では、ペントバルビタール誘発性の睡眠時間に明らかな影響は認められなかった。

#### 2) 心血管系に及ぼす影響

##### ①イヌを用いた経口投与及び麻酔イヌを用いた静脈内投与での評価 (4.2.1.3.4、4.2.1.3.10)

雄性イヌ (n=3) において、本薬 (2~200mg/kg) の経口投与は、心拍数、心電図波形リズム、PR及びQT間隔に影響を及ぼさなかった。20mg/kg及び200mg/kgの経口投与により認められた所見は、平均動脈圧のわずかな下降のみで、無影響量は2mg/kgであった。

麻酔イヌ (n=4) に本薬 (0.1~3mg/kg) を静脈内投与したところ、3mg/kgでは心拍出量に影響を及ぼさずに血圧を下降させ、これは血管抵抗を減少させたためと考えられた。

#### ②高血圧モデルラットでの評価 (4.2.1.3.9)

高血圧モデルラット（高血圧自然発症ラット、デオキシコルチコステロン酢酸塩投与ラット又は腎性高血圧ラット、 $n=5\sim 12$ ）を用いて、本薬の循環器系への影響を評価した。本薬  $1\text{mg/kg}$  及び  $5\text{mg/kg}$  の単回経口投与は心拍数に影響を及ぼさなかったが、血圧を7時間以上にわたり下降させた。反復投与（ $5\text{mg/kg}$ ）でも降圧作用の減弱は認められなかった。正常ラットにおいても、影響は少ないものの類似した降圧作用が認められた。

#### ③ヒト $\text{I}_{\text{Kr}}$ チャンネル発現細胞での評価 (4.2.1.3.11)

ヒト  $\text{I}_{\text{Kr}}$  チャンネル（HERG）発現細胞において、本薬はHERG電流を阻害したが、その阻害効果は  $100\mu\text{M}$ （臨床血中濃度の100倍以上）において約51%であった。

#### 3) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.4)

覚醒イヌ（ $n=3$ ）において、本薬（ $2\sim 200\text{mg/kg}$ ）の単回経口投与は、呼吸数に対して影響を及ぼさなかった。

#### 4) その他の試験

##### ①胃腸管系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1)

雄性CD-1マウス（ $n=10$ ）において、本薬（最大  $800\text{mg/kg}$ ）の経口投与は、消化管通過時間に対して影響を及ぼさなかった。

##### ②腎/泌尿器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.5)

正常血圧ラット（ $n=7\sim 10$ ）において、本薬  $0.1\text{mg/kg}$  の静脈内投与は、心房性ナトリウム（Na）利尿因子による利尿作用及びNa排泄量を増加させた。  $0.3\text{mg/kg}$  ではカリウムの尿排泄量に影響を及ぼさなかったが、尿量及びNa尿排泄量を増加させた。

##### ③受容体結合 (4.2.1.3.2、4.2.1.3.3)

受容体結合試験において、ベンゾジアゼピン、 $\text{GABA}_A$ 、ムスカリン、ヒスタミン  $\text{H}_1$ 、 $5\text{-HT}_2$ 、ドパミン  $\text{D}_1$ 、 $\alpha_1$ -アドレナリン、 $\alpha_2$ -アドレナリン及び $\beta$ -アドレナリン受容体のいずれに対しても本薬は  $10\mu\text{M}$  の濃度まで放射能標識受容体リガンドと競合しなかった。ドパミン  $\text{D}_2$  受容体に対しては  $1.0\pm 0.3\mu\text{M}$  で親和性が認められたが、臨床的な意義は低いものと考えられた。本薬の代謝物（カテコール体及びメチルカテコール体）は  $3\mu\text{M}$  の濃度まで上記の受容体に対して親和性を示さなかった。

#### (4) 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験成績は提出されていない。

#### <審査の概略>

機構は、ACh によるヒト陰茎動脈及び海綿体平滑筋の弛緩作用に対する本薬の作用増強率は ACh の用量によらずほぼ一定であったのに対し、SNP による弛緩作用に対する本薬の作用増強率は SNP の用量により異なり、低用量及び高用量で対照（SNP のみ投与）との差が小さかった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト陰茎海綿体平滑筋を用いた試験では、SNP は最高用量の  $1\mu\text{M}$  付近で、フェニレフリン収縮を単独でほぼ完全に弛緩させたためにこれ以上の増強はあり得なかったのに対し、ACh は単独では最高用量の  $3\mu\text{M}$  でも最大で約 60%の弛緩し

か示さなかったことに起因している可能性がある。ACh が SNP と異なりフェニレフリン収縮に対して完全な弛緩作用を示さなかったのは、SNP が NO 供与体として作用するのに対し、ACh は内皮細胞からの NO 産生を亢進させ弛緩作用を示すため (Biol Reprod 52: 485-9, 1995)、cGMP の産生と分解の均衡が、完全な弛緩をもたらす濃度に達しなかったためと推測される。一方、ヒト陰茎動脈を用いた試験では、ノルエピネフリン収縮に対する SNP と ACh の高用量での結果に限定して比較すると、弛緩作用、及び本薬の増強作用ともに明確な差があったとは考えていない。ヒト陰茎動脈及び海綿体平滑筋を用いた試験において、ACh が単独で収縮を示さない濃度 (0.001 $\mu$ M) で、本薬の増強作用が認められたのに対し、SNP では同様の作用が認められなかった。このように ACh と SNP の弛緩作用に対して本薬が異なる作用を示した要因は明らかではないが、その一つとして、ヒト陰茎動脈及び海綿体平滑筋を用いた試験で処理した本薬の濃度 (30nM) が、最大の弛緩増強作用を得るには低かったためである可能性が考えられる。本試験の目的は、二つの独立した試験系において NO が介在する弛緩作用に対して本薬が増強作用を示すか否かをそれぞれ検討することであり、陰茎動脈と陰茎海綿体平滑筋に対する本薬の弛緩増強作用を詳細に比較する意図はなかったため、異なる収縮剤を用いる等試、験条件が統一されていなかったことも影響した可能性がある。

機構は、ヒト陰茎動脈及び海綿体平滑筋以外に存在するPDE5を本薬が阻害する可能性及び他の組織における安全性に及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PDE5は多くの組織で発現しており、特に平滑筋組織に顕著であることから、本薬はあらゆる平滑筋組織においてPDE5を阻害し種々の影響を引き起こす可能性がある。以下に、組織毎に回答する。

**心臓**：心血管の平滑筋にはPDE5の発現が確認されるが、心筋細胞では発現していないことから、本薬が心臓に直接的な影響を及ぼす可能性は低いと推察される。なお、本薬はラット乳頭筋の収縮性に影響を及ぼさず、臨床用量の最大60倍程度で連日曝露したラット及びイヌの毒性試験において、心臓の病理組織学的変化は認められていない。

**血管**：血管平滑筋に存在するPDE5が阻害されると血管拡張が生じると考えられる。安全性薬理試験において、血圧低下とそれに対する反射性変化としての心拍数増加が認められたが、その程度はわずかであり、臨床使用より高い曝露量での発現に限定されていたことから、臨床用量で本薬が重篤な血圧低下作用を示す可能性は低いと考えられる。臨床試験では、本薬は血圧や心拍数に大きな影響を及ぼさなかったものの、本薬の血管拡張作用により発現したと考えられる顔面潮紅、頭痛及び鼻炎が認められたことから、コントロールが不十分な高血圧患者では、本薬投与により血圧下降が生じる可能性があると考えられる。

**脳**：脳におけるPDE5の機能は明らかではないが、本薬の非臨床試験において、中枢神経系への重篤な影響は認められず、安全性薬理試験において認められた所見は、予定臨床最高用量投与時の曝露量よりも高い曝露により発現し、本薬は中枢への移行性が低いことから、類似の影響がヒトで発現する可能性は低いと考える。

**肝臓**：肝臓におけるPDE5の機能は明らかではないが、毒性試験では、臨床用量の約5倍の曝露量に相当する用量域以上で認められた肝機能パラメータの変動及び肝薬物代謝酵素の誘導に伴う肝重量の増加は、いずれも毒性学的に重要な所見とは考えられなかったことから、肝臓のPDE5を阻害することによる有害事象がヒトで発現する可能性は低いと考える。

**膵臓：**膵臓におけるPDE5の機能は明らかではないが、毒性試験において本薬投与による膵臓への影響は認められていない。

**血小板：**血小板凝集能へのPDE5の関与は知られているが、本薬は単独で*in vitro*におけるADP誘発性の血小板凝集や健康成人男性における出血時間に影響を及ぼさず、更に本薬と血液凝固系に作用する薬剤（アスピリン及びワルファリン）との併用においても、出血に関するパラメータに影響は認められなかった。しかしながら、本薬は*in vitro*においてSNP（NO供与剤）の血小板凝集抑制作用を増強したことから、硝酸剤又はNO供与剤を服用している患者への本薬投与は禁忌としている。

**肺：**PDE5は、正常のラット肺においては肺胞管や肺胞開口部の周辺を含む動脈、静脈、気管支血管及び気道平滑筋に顕著に認められる。正常ラットにシルデナフィルを投与しても肺でのcGMP濃度や右心圧に対する有意な影響は認められないが、肺高血圧モデルラットでは肺でのcGMP量の増加及び右心圧の低下が認められる（*Circulation* 107:3230-3235, 2003）。上記知見及び低酸素で肺高血圧を誘発するとPDE5が肺胞管などに集中的に誘導されることを考慮すると、PDE5阻害薬は、PDE5が過剰に発現した肺高血圧患者等ではその病態を緩和するが、正常な肺に対しては顕著な作用を示さないと考える。なお、臨床用量の最大60倍程度で連日曝露を行ったラット及びイヌの毒性試験において、肺の病理組織学的変化は認められていない。

**腎臓：**正常血圧ラットに本薬0.3mg/kgを静脈内投与すると尿量及びNa尿排泄量は増加するが、その機序は明らかではない。Naの再吸収や尿の希釈/濃縮過程にcGMPが関与するとされ、PDE阻害薬によりcGMPの分解が阻害されると、腎臓でのNaの再吸収が低下し、尿量が増加すると考えられるが、類薬の尿量及び電解質排泄への影響を安全性薬理試験で評価した結果とは一致しておらず、その要因も明らかではない。

非臨床試験における腎/泌尿器系への影響は、予定臨床最高用量を投与した場合より低いCmaxを示すと考えられる用量で認められたことから、ヒトに臨床用量を投与した場合に同様の影響が発現する可能性は否定できないが、ラットを用いた毒性試験における関連所見は、いずれも軽度な変化であり、毒性学的に重要な影響を示唆する所見ではないと考える。

機構は、臨床試験及び海外市販後報告において、腎/泌尿器系の有害事象としてどのようなものが認められているのか、重症度等も含め、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットでみられた所見からは、カリウム保持性の利尿作用がヒトで発現することが想定されたが、今回実施した臨床試験では、このような利尿作用に関連する有害事象に関して本薬群とプラセボ群との間に臨床的に意義のある差は認められず、この所見の臨床的意義は低いと考えられた。また、市販後の自発報告においても、腎及び尿路障害に該当する有害事象の発現頻度は非常に低かった。

機構は、提出された資料において本薬の薬理作用は示されており、安全性薬理試験成績からは、腎/泌尿器系に対する安全性が懸念されたものの、臨床試験成績等を踏まえると、安全性上の重大な問題が生じる可能性は低いものと判断した。

## （ii）薬物動態試験成績の概要

薬物動態の検討は、マウス、ラット及びイヌを用い、本薬（A処方<sup>\*</sup>の原薬<sup>\*</sup>、B処方<sup>\*</sup>の原薬<sup>\*</sup>、

C処方<sup>\*</sup>の原薬<sup>\*</sup>)及び<sup>14</sup>C標識体が投与された。血漿中タダラフィル濃度は、紫外吸収検出・高速液体クロマトグラフ法 (HPLC/UV) 及び液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法 (LCMSMS) により測定された。

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 吸収 (4.2.2.2.1~4.2.2.2.16)

ラットに<sup>14</sup>C標識体 10mg/kg を単回投与したとき、静脈内投与では、本薬の消失半減期は雄で3.2時間、雌で4.2時間であったが、経口投与では、投与後24時間まで血漿中濃度がほぼ同一範囲で推移し、消失半減期及び血漿クリアランスは算出できなかった。AUC<sub>0-24</sub>は雄(9591ng・hr/mL)よりも雌(12335ng・hr/mL)で高かった。

イヌに<sup>14</sup>C標識体 10mg/kg を単回投与したとき、静脈内投与の消失半減期は雌雄共に4時間であったが、経口投与では、ラットへの投与と同様に消失半減期及び血漿クリアランスを算出できなかった。AUC<sub>0-24</sub>は雄で4109ng・hr/mL、雌で2278ng・hr/mLであった。

マウスに本薬 (B処方<sup>\*</sup>の原薬<sup>\*</sup>) 200、400、600及び800mg/kg を2週間連日経口投与したとき、200~600mg/kg の用量範囲における本薬の曝露量の増加は、用量増加の割合より小さく、600mg/kg を超える用量では曝露量の増加は認められなかった。ラットに本薬 (B処方<sup>\*</sup>の原薬<sup>\*</sup>) 200、400、600及び800mg/kg を2週間連日経口投与したとき、本薬の曝露量の増加は、マウス同様に、用量増加の割合より小さく、600mg/kg を超える用量では一貫した曝露量の増加は認められなかった。以上より、本薬の水溶性は低く、特に高用量では経口吸収が低いことが示唆された。

##### (2) 分布 (4.2.2.3.1~4.2.2.3.7)

ラットに<sup>14</sup>C標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、放射活性物質は広く組織に分布し、高濃度の放射活性物質が認められた組織は消化管、肝臓及び副腎であったが、中枢神経系への分布はほとんど見られなかった。大部分の組織では、放射活性物質は、投与6時間後に最高濃度を示し、投与96時間後には検出されなかった。放射活性物質の組織中消失半減期は、血液(26時間)及び胃壁(21時間)を除いて約10時間であった。

有色ラットに<sup>14</sup>C標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、眼及び皮膚において高濃度の放射活性物質は検出されず、本薬はメラニン親和性を示さないことが示唆された。

本薬のマウス、ラット及びイヌにおける血漿蛋白結合率(10~10000ng/mL(マウスのみ100~10000ng/mL))は、それぞれ85%、92%及び87%であり、血漿/血液比は、ラット及びイヌで平均1.21であり、本薬は血球に選択的に移行しないことが示唆された。

妊娠18日目のラットに<sup>14</sup>C標識体 10mg/kg を単回経口投与し、本薬の胎盤通過及び胎児への分布を検討したところ、胎盤及び胎児組織(副腎、血液、脳、目、腎臓、肝臓及び心筋)に放射活性物質が検出され、本薬又はその代謝物の胎盤移行性が示唆された。母動物の大部分の組織及び検討したすべての胎児組織において、放射活性物質は、投与8時間後に最高濃度となり、副腎を除く胎児組織において、投与24時間後には定量下限(1ng-cq/g)以下に減衰した。