

中の体重増加抑制及び摂餌量減少は毒性と判断された。1000mg/kg/day F₀雌 1/25 例より出生した F₁ 出生児が授乳 1 日目にすべて死亡したため、この母動物を分娩後 1 日ewithと殺し剖検したが異常は認められなかった。すべての投薬群の F₁ 出生児で出生後 4 日生存率の減少が認められ、F₁ 出生児の離乳までの一般状態で、皮膚蒼白及び体の小さい児が本薬投与群で多く見られたことから、これらの所見は毒性と判断された。離乳後の 200mg/kg/day 群の F₁ 雄 2/25 例が運動失調、努力性呼吸及びよろめき歩行を呈し死亡・切迫殺され、1000mg/kg/day 群の F₁ 雌 2/25 例で脱水、被毛の汚れ、努力性呼吸等が認められたことから切迫殺され、1 例が一般状態の変化を示さないまま分娩後 10 日に死亡した。これらの死亡・切迫殺例のうち 1000mg/kg/day 群の雌の切迫殺例の 1 例で、3 匹の出生児分娩後 13 匹の胎児が子宮内に残存しており、異常分娩と判断された。それ以外の死亡・切迫殺例での剖検所見で異常は認められなかった。また、対照群の雌でも 1/24 例で一般状態の変化を示さないまま死亡し、1 例で実験手技の誤りのため切迫殺された。このような死亡・切迫殺例は雌では対照群でも認められたこと、雄では高用量群で認められなかったこと、及び分娩異常については 1 匹のみの発生であったことから、本薬投与との関連は低いと考えられている。F₁ の計画殺時の剖検では、雌で肝臓の左葉に白色化、顎下リンパ節の赤色化、及び水腫様子宮が、雄では心肥大、精巢及び精巢上体の小型化、水頭症、膀胱結石等が観察されたが、各 1 例又は 2 例の発生であり、用量との関連は判断できないこと、及び胚・胎児発生試験の結果から形態異常を増加させる作用はないと考えられることから、偶発的な発現であると考えられている。また、病理組織学的検査では特記すべき所見は認められなかった。F₂ 児では本薬投与に関連すると考えられる異常は認められず、無毒性量は F₀ 雌の一般毒性 200mg/kg/day、F₀ 雌及び F₁ の生殖機能及び F₂ の発育は 1000mg/kg/day、F₁ の発育 60mg/kg/day 未満と判断されている。

F₁ の発育に対する影響を検討するため、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する再試験が 0、3、10、30 及び 200mg/kg/day で実施され、30mg/kg/day 群での生後 0～4 日の生存率が試験実施施設の背景データ下限値以下であったが、200mg/kg/day 群でその低下が認められなかったことから本薬に直接関連する変化ではないと考えられた。F₁ 出生児の剖検で対照群、30 及び 200mg/kg/day の各 1 例で腎盂拡張が、3mg/kg/day の 1 例で眼の無形成が認められたが、低頻度であることから本薬との関連は低いと考えられた。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、及び再試験の結果、F₁ の発育に対する無毒性量は 30mg/kg/day と判断されている。

(6) その他の毒性試験 (4.2.3.7.1.1、4.2.3.7.1.2、4.2.3.7.1.3)

本薬の刺激性を検討するため、ウサギ角膜細胞を用いた *in vitro* 眼刺激性試験、ウサギを用いた *in vivo* 眼刺激性試験、及び *in vivo* 皮膚刺激性試験が実施された。*in vitro* 眼刺激性試験では非眼刺激性と判断されたが、*in vivo* 眼刺激性試験では軽度の刺激性と判断され、更に *in vivo* 皮膚刺激性試験では弱い皮膚刺激性を有すると判断されている。

<審査の概略>

機構は、イヌ反復投与毒性試験で認められた精巢の変化について、申請者の見解を求めた。申請者は、以下のように回答した。イヌ 6 ヶ月及び 12 ヶ月間経口投与毒性試験において、

精巣の重量が低下し、病理組織学的には、精細管上皮の変性が認められた。精祖細胞には異常は認められなかったが、生殖細胞で精子形成過程の進んだ生殖細胞に変性が認められた。前立腺重量やライディヒ細胞には影響がなかった。また、マウス及びラットでは精巣、生殖臓器及び受胎能試験では雄性生殖機能に影響が認められず、臨床試験においても精子形態及び運動性に異常は認められなかった。すなわち、生殖細胞の成熟過程には影響するが、発現する種に特異性があることから、細胞毒性による直接的な作用による毒性発現ではないと考えられる。さらに、ホルモン異常など内分泌系変化に基づくものではないと考えられ、観察された病理組織像は低酸素状態や熱障害で報告されている所見と類似していた。イヌでの精巣所見は、直接的な細胞毒性作用や内分泌環境の変化によるものと考え難く、非直接的な毒性作用の低酸素障害や熱障害に基づく変化である可能性が考えられ、得られた結果より、イヌに特異的な所見である可能性が大きい。ヒトの精巣動脈は比較的直線的であるのに対し、イヌでは曲がりくねっている。イヌ陰囊の皮膚面積はヒトより小さく、位置もヒトよりも腹部に近いことから、イヌでは精巣における熱分散がヒトよりも小さいとの報告がある (Surgery, Gynecology, and Obstetrics 108: 697-705, 1959)。さらに、本薬の血管平滑筋弛緩作用により、精巣の血流量変化が起こった可能性が考えられる。精子形成に伴う細胞分裂は温度変化や酸素供給の低下に対し敏感であり (J of Reprod and Fert 114: 179-194, 1998)、本薬投与で認められた精巣の所見である成熟過程での細胞枯渇は、血流低下や中断又は血圧低下によって生じた間欠性の低酸素状態や (Andrologia 25: 245-249, 1993, Exp Toxic Pathol 47: 267-286, 1995)、血流増加による精巣温度の上昇による状態でも認められている (J Clin Invest 68: 39-45, 1981)。以上のことから、本薬が精巣に直接作用する精巣毒性物質である可能性は低く、解剖学的に異なるヒトでイヌと同様な精巣の変化が認められる可能性は低いと考えられる。

機構は、本薬は PDE5 に対する活性阻害だけではなく、PDE11 に対する活性阻害も有することが知られ、更に PDE11 は精巣にも局在することから、その関連を指摘する報告もあることを踏まえ、本薬の精巣に対する作用に関し再度考察を求めるとともに、臨床使用における注意喚起の必要性について申請者の考えを求めた。

申請者は、以下のように回答した。PDE11 の精巣での分布に関する報告では異なった結果が示され、その生理学的作用については、多くが解明されておらず不明な点が多い (Int J of Impotence Res 18: 501-509, 2006)。また、ヒトの精巣では PDE11A の mRNA や PDE11A タンパクが発現している報告はあるが、共同開発会社である ICOS 社 (現在、リリー社に統合) が実施した試験結果は、ヒト精巣で PDE11A タンパクの発現は認められず (Int J of Impotence Res 17: 320-325, 2005)、PDE11 と精巣での所見の関連性は低いと考えていた。しかし、本薬投与により発現したイヌ精巣での所見が PDE11 阻害によるものである可能性を否定するには、現在までの資料では情報が不足していると考えられる。このため、イヌの試験で認められた所見については、添付文書に記載することとする。

機構は、精巣に対する影響については、現時点では十分に解明されていないことから、引き続き情報を収集することが必要と考える。添付文書における記載については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

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>

(1) 生物薬剤学及び関連する分析法

ヒト血漿中の未変化体、並びに代謝物であるメチルカテコール体及び総メチルカテコール体の濃度は、LCMSMS 法により測定された。初期の臨床薬理試験及び第Ⅱ相試験ではB処方*錠剤が、臨床薬理試験（CP1*試験）ではD処方製*剤が、第Ⅲ相試験及び多くの臨床薬理試験ではC処方*錠剤が用いられ、C処方*錠剤が申請された。（各製剤の概要については「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」の項参照）

1) 相対的バイオアベイラビリティ

①製剤間〔C処方*錠剤、B処方*錠剤及びD処方製*剤〕の比較（**CP1***）

外国人健康成人男性 18 例（21～60 歳）を対象とし、異なる 3 製剤（C処方*錠剤、B処方*錠剤及びD処方製*剤）各 10mg を 3 期クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。B処方*錠剤とC処方*錠剤又はD処方製*剤の比較において、AUC の幾何平均値の比（C処方*錠剤／B処方*錠剤及びD処方製*剤／B処方*錠剤）の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲内であった。一方、C処方*錠剤及びD処方製*剤の Cmax の幾何平均値は、B処方*錠剤に比して 27%及び 11%高く、その比の 90%信頼区間の上限は生物学的同等性基準上限値（1.25）を上回った。以上より、開発初期に用いたB処方*錠剤に比べて、C処方*錠剤及びD処方製*剤はその溶出性が高く、より速やかに吸収されることが示された。また、C処方*錠剤は他の製剤と比較して AUC 及び Cmax の個体間変動が小さく、全身循環への到達時間は 2～6 時間以内で一定であったことから、C処方*錠剤を申請製剤とした。

②粒子径の影響（**CP2***）

外国人健康成人男性 24 例（20～63 歳）を対象に、粒子径の異なる 3 種の錠剤〔d₉₀ **μm**、**μm**、**μm** **μm** : d₉₀ **μm** とは、粒子径が **μm** 未満の粒子が 90%存在することを意味する〕10mg を 3 期クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。その結果、本薬の錠剤は原薬の粒子径が小さいほど相対的バイオアベイラビリティが高くなる傾向を示し、

③2.5mg 錠、5mg 錠及び 10mg 錠の比較並びに用量比例性（**CP3***）

本試験はパート A 及び B からなる。パート A では、外国人健康成人 24 例（男性 12 例、女性 12 例、21～55 歳）を対象とし、臨床試験で用いた含量の異なる 3 種の錠剤（2.5mg 錠×4 錠、5mg 錠×2 錠、10mg 錠×1 錠：C処方*錠剤）を空腹時単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを 3 期クロスオーバー法により検討した。パート B では、外国人健康成人 16 例（男性 8 例、女性 8 例、20～48 歳）を対象とし、4 用量（2.5mg 錠×1 錠、5mg 錠×1 錠、10mg 錠×1 錠、10mg 錠×2 錠：C処方*錠剤）を空腹時単回経口投与したときの薬物動態を 4 期クロスオーバー法により検討した。

パート A の結果、10mg 錠×1 錠を標準製剤としたときの 2.5mg 錠×4 錠、及び 5mg 錠×2 錠の AUC 及び Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲内であり、含量が異なる 3 種の錠剤間の相対的バイオアベイラビリティは同等であることが示された。

パート B における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。本薬 2.5mg～20mg までの用量範囲において、本薬の薬物動態はほぼ線形であるとされた。

	幾何平均値 (CV%)			
	2.5mg錠×1錠 (N=16)	5mg錠×1錠 (N=15)	10mg錠×1錠 (N=15)	10mg錠×2錠 (N=16)
AUC _{0-∞} (μg・h/L)	900 (27.2)	1888 (27.5)	3647 (34.0)	6809 (24.8)
Cmax (μg/L)	51.6 (16.1)	103 (25.0)	190 (21.7)	322 (21.2)
t _{max} (h) *	1.01 (1.00～6.00)	2.00 (1.00～6.00)	2.00 (0.500～4.00)	3.00 (1.00～4.00)
t _{1/2} (h)	16.5 (30.9)	17.3 (33.5)	16.7 (34.4)	16.7 (30.2)
CL/F (L/h)	2.78 (27.2)	2.65 (27.5)	2.74 (34.0)	2.94 (24.8)
V/F (L)	66.0 (20.3)	66.0 (26.0)	66.1 (19.2)	70.9 (17.9)

* : 中央値 (範囲)

④10mg 錠、20mg 錠の比較 (CP4*)

外国人健康成人男性 20 例 (27～64 歳) を対象とし、含量の異なる 2 種の錠剤 (10mg 錠×2 錠、20mg 錠×1 錠：申請製剤) を 2 期クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。

10mg 錠×2 錠を標準製剤としたときの 20mg 錠×1 錠の AUC_{0-∞} 及び Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性基準 (0.80～1.25) の範囲内であり、これら含量が異なる製剤間の相対的バイオアベイラビリティは同等であることが示された。

2) 食事の影響

①10mg 単回経口投与における薬物動態に対する食事の影響 (CP5*)

外国人健康成人 16 例 (男性 8 例、女性 8 例、24～64 歳) を対象とし、本薬 10mg (10mg 錠：申請製剤) を単回経口投与したときの食事の影響を 2 期クロスオーバー法により検討した。各被験者に本薬 10mg を空腹時の朝及び高脂肪食 (総カロリーの約 50%が脂肪) の朝食後 5 分以内に単回経口投与した。

AUC_{0-∞} 及び Cmax の幾何平均値の比 (食後/空腹時) とその 90%信頼区間は、0.95 (0.84～1.07) 及び 0.96 (0.82～1.13) であった。

②20mg 単回経口投与における薬物動態に対する食事の影響 (CP6*)

外国人健康成人 18 例 (男性 4 例、女性 14 例、19～62 歳) を対象とし、本薬 20mg (20mg 錠：申請製剤) を単回経口投与したときの食事の影響を 2 期クロスオーバー法により検討した。各被験者に本薬 20mg を空腹時の朝、及び高脂肪食 (総カロリーの約 50%が脂肪) の朝食後 5 分以内に単回経口投与した。

AUC_{0-∞} 及び Cmax の幾何平均値の比 (食後/空腹時) とその 90%信頼区間は、1.08 (1.02～1.15) 及び 1.16 (1.07～1.26) であった。

③10mg 単回経口投与における薬物動態に対する食事及び投与時刻の影響 (CP7*)

外国人健康成人男性 12 例 (20～51 歳) を対象とし、本薬 10mg (10mg 錠：申請製剤) を単回経口投与したときの食事と投与時刻の影響を 3 期クロスオーバー法により検討した。各被験者に本薬 10mg を空腹時の朝、空腹時の夜及び高脂肪食 (総カロリーの約 50%が脂肪) の夕食後 5 分以内に単回経口投与した。

空腹時の夜投与の AUC_{0-∞} 及び Cmax は、空腹時の朝投与に比べて約 19%及び 21%低下した。夕食後投与では空腹時の夜投与より AUC_{0-∞} は 15%高値を示した。

以上より、食事の有無や投与時刻による薬物動態の差は臨床的に問題となるものではなく、明らかな影響はないとされた。

(2) 臨床薬理

1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

本薬の血漿タンパク結合率は $94 \pm 2\%$ (算術平均値 \pm 標準偏差、添加濃度: 10~10000ng/mL) であり、主な結合タンパクは α_1 酸性糖タンパクとアルブミンと考えられた。また、血漿/全血比は、40~10000ng/mL の範囲における平均値は 1.39 であった。

ヒト肝スライスを用いた *in vitro* 代謝試験において、主に認められた代謝物はメチルカテコールグルクロン酸抱合体であり、その他に N-デスメチル体及び 3 種の水酸化体がわずかに検出された。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験より、認められた代謝物はカテコール体のみであったことから、本薬はカテコール体に代謝された後、直ちにメチル化及びグルクロン酸抱合を受けると考えられた。カテコール体への代謝に関わる代謝酵素を検討したところ、CYP3A4 が主要な代謝酵素であることが示唆された。ヒト肝初代培養細胞を用い、代謝に対する本薬の影響 (添加濃度: 0.1、1.0、3.0、10 及び 50 μ M) について検討した結果、CYP3A 活性に対して、1.0 μ M では対照群 (0.1%DMSO) に比し活性が約 1.5~5 倍上昇し酵素誘導が認められたが、3.0 μ M 以上では活性が低下した。

2) 健康被験者を対象とした薬物動態試験

①日本人及び外国人を対象とした単回投与試験 (████████-CP8*/5.3.3.1.1.1)

日本人及び外国人健康成人男性 (各 36 例) を対象とし、本薬 5、10、20 及び 40mg を空腹時単回経口投与 (プラセボを含む 4 用量、3 期から成り、各期で被験者毎に定められた用量の本薬又はプラセボを投与) したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

		幾何平均値 (CV%)			
		5mg	10mg	20mg	40mg
		N=23	N=23	N=24	N=23
日 本 人	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	1784 (35.3)	3319 (32.5)	5825 (23.2)	10371 (32.3)
	Cmax (μg/L)	95.6 (30.0)	174 (26.5)	292 (26.1)	446 (20.2)
	t max (h)	3.00 (0.500~4.00)	3.00 (0.500~4.00)	3.00 (1.00~4.03)	3.00 (0.500~4.00)
	t _{1/2} (h)	14.2 (19.9)	14.6 (20.9)	13.6 (17.1)	14.9 (20.0)
	CL/F (L/h)	2.80 (35.3)	3.01 (32.5)	3.43 (23.2)	3.86 (32.3)
	V/F (L)	57.2 (31.1)	63.5 (24.8)	67.3 (16.4)	83.1 (20.8)
外 国 人	N	N=24	N=24	N=24	N=22
	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	1928 (36.5)	3701 (39.3)	7175 (40.3)	14015 (26.3)
	Cmax (μg/L)	101 (31.4)	187 (29.0)	318 (29.9)	562 (26.6)
	t max (h)	2.04 (1.00~8.00)	2.00 (0.500~4.00)	3.00 (1.00~4.02)	3.00 (0.500~4.00)
	t _{1/2} (h)	15.7 (35.1)	15.4 (32.2)	15.7 (30.1)	16.5 (26.9)
	CL/F (L/h)	2.59 (36.5)	2.70 (39.3)	2.79 (40.3)	2.85 (26.3)
	V/F (L)	58.6 (27.0)	60.1 (31.4)	63.3 (26.6)	67.8 (24.3)

t max : 中央値 (範囲)

以上より、本薬は臨床用量において概ね線形の薬物動態を示し、国内外の薬物動態に明らかな差は認められないとしている。

②日本人を対象とした反復投与試験 (CP9*/5.3.3.1.1.2)

日本人健康成人男性 24 例を対象とし、本薬 20mg を 10 日間空腹時反復経口投与したときの本薬及び総メチルカテコール体（総メチルカテコール体はメチルカテコール体の遊離型及びグルクロン酸抱合型の総和であり、その大半をメチルカテコールグルクロン酸抱合体が占める）の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

未変化体	幾何平均値 (CV%)	
	1日目 (N=18)	10日目 (N=17) ^a
AUC τ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	4478 (14.9)	6430 (18.7) ^b
Cmax ($\mu\text{g/L}$)	339 (16.3)	461 (18.4) ^c
t max (h) ^d	3.00 (1.00~4.00)	3.00 (2.00~4.00)
t _{1/2} (h)	—	14.5 (17.9)
CL/Fss (L/h)	—	3.11 (18.7)
V/Fss (L)	—	64.9 (18.0)
総メチルカテコール体	1日目 (N=18)	10日目 (N=17) ^a
AUC τ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	3192 (14.9)	8891 (22.7) ^b
Cmax ($\mu\text{g/L}$)	168 (15.3)	426 (21.5) ^c
t max (h) ^d	23.8 (12.0~23.8)	4.00 (2.00~8.05)
t _{1/2} (h)	—	19.2 (12.8)
MR	—	1.38 (18.6)

AUC τ ：投与時間間隔（24 時間）での血漿中薬物濃度下面積

MR (Metabolic ratio)：代謝比（総メチルカテコール体の AUC τ /未変化体の AUC τ ）

CL/Fss：定常状態におけるみかけのクリアランス

V/Fss：定常状態におけるみかけの分布容積

a：1 例（症例番号 2）は投与 2 日目で脱落。

b：AUC τ ,ss（定常状態における AUC τ ）

c：Cmax,ss（定常状態における Cmax）

d：中央値（範囲）

反復経口投与 10 日目の AUC τ 及び Cmax は、本薬でいずれも投与 1 日目の約 1.4 倍であり、総メチルカテコール体では、それぞれ約 2.8 倍及び 2.5 倍であった。また、本薬及び総メチルカテコール体の血漿中濃度は投与 4 日目までに定常状態に達すると考えられた。

③外国人を対象とした反復投与試験 (CP10*/5.3.3.1.1.3)

外国人健康成人男性 30 例を対象とし、本薬 10mg 及び 20mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。なお、本試験は 2 パートから成り、本項では薬物動態の検討結果（パート B）を記載する。

本薬の投与 1 日目、5 日目及び 10 日目における本薬の t max の中央値はいずれの投与量においても 2 時間であり、10 日目の本薬の t_{1/2}、V/Fss、CL/Fss の幾何平均値は 10mg 及び 20mg でそれぞれ 18.0 時間及び 18.7 時間、67.0L 及び 73.1L、2.57L/hr 及び 2.71L/hr であった。

④全身への分布を検討した試験 (CP11*/5.3.3.1.1.4)

外国人健康成人男性 6 例を対象とし、¹⁴C 標識体 100mg (100 μCi ：経口用液剤) を空腹時単回投与したとき、投与 312 時間後までの投与放射能の回収（算術平均値 \pm 標準誤差）は 96.6 \pm 1.4% であり、糞便中 60.5 \pm 2.6%、尿中 36.1 \pm 2.7%、精液中への移行はわずかであった。血漿中には本薬及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。尿中には、本薬、メチルカテコールグルクロン酸抱合体、カテコールグルクロン酸抱合体、2 種の水酸化体及び一部の被験者では微量のカテコール体が認められ、大部分は両抱合体が占めていた。投与