

6 時間後の尿中放射能の 11% が本薬であったが、12 時間以降は検出されなかった。糞便中には、本薬、メチルカテコール体、カテコール体及び数種の水酸化体が認められた。投与 48 時間後までに糞便中に排泄された放射能の大部分が代謝物に由来するものであり、糞便中の細菌によりグルクロン酸抱合体が脱抱合を受けてカテコール体及びメチルカテコール体が産生されることが示唆された。

3) 特別な集団を対象とした薬物動態試験

① 高齢者を対象とした試験 (CP12*/5.3.3.3.1.1)

外国人健康高齢男性 12 例 (65~78 歳) 及び健康な若年男性 12 例 (19~45 歳) に本薬 10mg を単回経口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り、C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 (高齢者/若年者) とその 90% 信頼区間は、1.07 (0.895~1.28) 及び 1.25 (0.972~1.61) であった。

	幾何平均値 (CV%)	
	高齢者 (N=12)	若年者 (N=12)
AUC _{0-∞} (µg·h/L)	4881 (31.7)	3896 (42.6)
C _{max} (µg/L)	196 (26.9)	183 (25.5)
t _{max} (h) *	2.00 (1.00~4.00)	2.50 (1.00~6.00)
t _{1/2} (h)	21.6 (39.0)	16.9 (29.1)
CL/F (L/h)	2.05 (31.7)	2.57 (42.6)
V/F (L)	63.9 (25.5)	62.5 (17.3)

* : 中央値 (範囲)

② 軽度及び中等度腎障害患者を対象とした試験 (CP13*/5.3.3.3.1.2)

外国人健康成人 12 例 (男性 11 例、女性 1 例)、軽度 (8 例、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) : 50~80mL/min) から中等度 (8 例、CL_{CR} : 30~50mL/min) の腎障害を有する患者 16 例 (男性 14 例、女性 2 例) を対象に本薬 5mg 及び 10mg を単回経口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。

本薬 5mg	幾何平均値 (CV%)		
	健康成人 (N=4)	軽度腎障害患者 (N=3)	中等度腎障害患者 (N=6)
未変化体			
AUC _{0-∞} (µg·h/L)	1472 (25.1)	3119 (62.3)	3135 (37.5)
C _{max} (µg/L)	101 (31.2)	111 (17.4)	136 (13.2)
t _{max} (h) *	1.00 (0.500~2.00)	2.00 (1.00~3.00)	0.500 (0.500~1.00)
t _{1/2} (h)	18 (18.3)	25 (66.9)	26 (41.7)
CL/F (L/h)	3.40 (25.1)	1.60 (62.3)	1.59 (37.5)
V/F (L)	87.1 (11.3)	57.6 (22.0)	59.9 (25.3)
総メチルカテコール体			
AUC _{0-∞} (µg·h/L)	2238 (29.3)	4955 (51.3)	8123 (32.1)
C _{max} (µg/L)	41.3 (31.0)	53.3 (7.97)	65.7 (25.5)
t _{max} (h) *	20.0 (12.0~24.0)	24.0 (12.0~72.0)	42.0 (24.0~72.0)
t _{1/2} (h)	20 (23.9)	31 (42.8)	51 (12.8)

本薬10mg	幾何平均値 (CV%)		
	健康成人 (N=8)	軽度腎障害患者 (N=5)	中等度腎障害患者 (N=6)
未変化体			
AUC _{0-∞} (μg·h/L)	2868 (44.2)	6280 (46.1)	4911 (50.1)
Cmax (μg/L)	183 (31.2)	217 (21.0)	220 (22.2)
tmax (h) *	1.00 (0.500~3.00)	2.00 (2.00~4.00)	2.00 (0.500~3.00)
t _{1/2} (h)	14 (45.8)	26 (32.7)	22 (43.0)
CL/F (L/h)	3.49 (44.2)	1.59 (46.1)	2.04 (50.1)
V/F (L)	71.8 (39.5)	59.2 (15.8)	65.9 (17.5)
総メチルカテコール体			
AUC _{0-∞} (μg·h/L)	4823 (66.7)	12657 (35.3)	17502 (45.1)
Cmax (μg/L)	86.5 (53.4)	113 (43.7)	142 (26.3)
tmax (h) *	18.0 (12.0~36.0)	36.0 (36.0~48.0)	48.0 (24.0~48.0)
t _{1/2} (h)	20.0 (30.7)	44.3 (19.5)	55.4 (45.9)

* : 中央値 (範囲)

5mg 投与時の本薬の AUC_{0-∞}及び Cmax の幾何平均値は、軽度及び中等度腎障害患者では同程度であり、健康成人と比較して、それぞれ約 2 倍及び 1.3 倍高値を示した。総メチルカテコール体の AUC_{0-∞}及び Cmax の幾何平均値は、健康成人と比較して、軽度腎障害患者でそれぞれ約 2.2 倍及び 1.3 倍、中等度腎障害患者でそれぞれ約 3.6 倍及び 1.6 倍高値を示した。

10mg 投与時の本薬の AUC_{0-∞}及び Cmax の幾何平均値は、軽度及び中等度腎障害患者で同程度であり、健康成人と比較して、それぞれ約 2 倍及び 1.2 倍高値を示した。腎障害患者では CL/F が低下し、t_{1/2} の延長が認められた。総メチルカテコール体の AUC_{0-∞}及び Cmax の幾何平均値は、健康成人と比較して、軽度腎障害患者でそれぞれ約 2.6 倍及び 1.3 倍、中等度腎障害患者でそれぞれ約 3.6 倍及び 1.6 倍高値を示した。

③血液透析を受けている末期腎不全患者を対象とした試験 (CP14*/5.3.3.3.1.3)

血液透析を受けている外国人末期腎不全患者 16 例 (男性 11 例、女性 5 例、28~74 歳) を対象に、本薬 5、10 及び 20mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。各被験者の血液透析の 24~30 時間前に本薬を単回経口投与し、投与 2 日目 (投与 24~30 時間後)、投与 4 日目 (投与 72~78 時間後) 及び投与 6 日目 (投与 120~126 時間後) に血液透析を行った。これら血液透析前後 (投与 2 日目については透析中も含む) 並びに投与 1 日目 (投与 2、4、24 時間後)、投与 5 日目 (投与 96 時間後) 及び投与 7 日目 (投与 144 時間後) の本薬及び総メチルカテコール体の血漿中濃度を測定した。なお、本試験は外国 2 施設で実施された。

	幾何平均値 (CV%)			
	ポーランド (N=6)		英国 (N=6)	
	本薬5mg	本薬10mg	本薬10mg	本薬20mg
未変化体				
AUC _{0-∞} (μg·h/L)	1633 (63.0)	4023 (38.2)	13749 (36.7)	18090 (38.8)
Cmax (μg/L)	78.6 (21.6)	186 (17.2)	394 (20.8)	621 (26.6)
tmax (h) ^a	3.00 (2.00~4.00)	4.00 (2.00~4.00)	2.04 (1.98~3.98)	2.04 (1.85~2.15)
t _{1/2} (h)	13.8 (51.3)	15.2 (41.6)	24.8 (37.9)	18.7 (34.6)
CL/F (L/h)	3.06 (63.0)	2.49 (38.2)	0.73 (36.7)	1.11 (38.8)
V/F (L)	60.9 (18.2)	55.0 (19.9)	26.1 (22.9)	29.8 (16.9)
総メチルカテコール体				
AUC _{0-∞} (μg·h/L)	6051 (34.0) ^b	16837 (17.8) ^c	—	—
Cmax (μg/L)	64.2 (33.4)	109 (35.6)	158 (33.5)	300 (26.1)
tmax (h) ^a	55.3 (27.9~96.0)	52.4 (24.0~81.7)	77.5 (29.2~96.1)	74.1 (30.3~80.8)
t _{1/2} (h)	51.6 (52.2) ^b	66.2 (40.7) ^c	—	—
CL/F (L/h)	—	—	—	—
V/F (L)	—	—	—	—

a : 中央値 (範囲) b : N=3 c : N=4

投与量の増加に伴って、本薬及び総メチルカテコール体の曝露量は増大し、腎排泄が主な消失経路である総メチルカテコール体の t_{max} 及び $t_{1/2}$ の延長は本薬に比べてより大きかった。

血液透析前後の未変化体及び総メチルカテコール体の血漿中濃度の比（血液透析後/前）とその90%信頼区間は、0.91（0.85～0.96）及び1.18（1.11～1.25）であった。

④肝機能障害患者を対象とした試験（**████████**-CP15*/5.3.3.3.1.4）

外国人健康成人8例（男性5例、女性3例）及び肝障害を有する患者25例（男性16例、女性9例）を対象に、本薬10mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態を評価した。肝障害の程度はChild-Pugh分類に従い、軽度（8例、Class A：5～6ポイント）、中等度（8例、Class B：7～9ポイント）、重度（1例、Class C：10～15ポイント）及び軽微（8例、脂肪肝が認められた患者でChild-Pugh分類で5ポイント未満）とした。

	幾何平均値 (CV%)			
	健康成人 (N=8)	軽微な肝機能障害患者 (N=8)	軽度肝機能障害患者 (N=8)	中等度肝機能障害患者 (N=8)
AUC _{0-∞} (μg·h/L)	5823 (74.4)	3961 (34.3)	5760 (51.7)	4049 (55.5)
Cmax (μg/L)	180 (38.1)	133 (20.8)	146 (22.8)	101 (39.4)
t _{max} (h) *	2.50 (0.500～4.00)	3.01 (0.500～4.00)	2.00 (0.500～6.00)	2.50 (0.500～4.00)
t _{1/2} (h)	24.2 (52.6)	24.7 (42.6)	34.9 (48.4)	37.8 (62.0)
CL/F (L/h)	1.72 (74.4)	2.52 (34.3)	1.74 (51.7)	2.47 (55.5)
V/F (L)	59.9 (30.0)	90.1 (19.3)	87.5 (24.9)	135 (55.0)

*：中央値（範囲）

AUC_{0-∞}及びCmaxと肝障害の程度との間に一定の傾向は認められなかった。中等度肝障害患者では、健康成人に比べV/Fが約2倍増加し、Cmaxの低下及びt_{1/2}の延長が認められたものの、CL/FやAUC_{0-∞}には明らかな変化は認められなかった。

⑤糖尿病患者を対象とした試験（**████████**-CP16*/5.3.3.3.1.5）

外国人健康成人12例（男性9例、女性3例）、糖尿病患者12例（インスリン治療中の1型又は2型糖尿病、男性9例、女性3例）を対象に本薬10mgを食後（アメリカ糖尿病学会推奨の食事）単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びCmaxの幾何平均値の比（糖尿病患者/健康成人）とその90%信頼区間は、0.81（0.63～1.06）及び0.95（0.79～1.13）であった。

4) 薬物動態学的相互作用

薬物動態学的相互作用を検討する臨床試験として、リファンピシン600mg又はケトコナゾール200mg（CP17*試験）、リトナビル200mg、600mg又はケトコナゾール400mg（CP18*試験）、リトナビル500mg又は600mg（CP18*及びCP19*試験）、ロバスタチン（国内未承認）（CP20*試験）、ミダゾラム（CP21*試験）、ワルファリン（CP22*及びCP23*試験）、テオフィリン（CP24*試験）、ニザチジン及び制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤）（CP25*試験）、アルコール（CP26*及びCP27*試験）、アムロジピン（CP28*試験）と併用したときの本薬又は代謝物、あるいは併用薬の薬物動態が、いずれも外国人健康成人を対象に検討された。以下に本薬の薬物動態に影響がみられた試験成績の概略を記載する。なお、本薬は、ロバスタチン、ミダゾラム、ワルファリン、テオフィリン、アルコール及びアムロジピンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ニザチジン、制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤）、アルコールは本薬の薬物動態に影響を及

ばさなかった。なお、単剤投与時との比較は比で示した。

①リファンピシンとの併用：1～13日目までリファンピシン 600mg を1日1回反復経口投与し、8日目の朝に本薬 10mg を単回経口投与したとき、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は $479\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び $105\mu\text{g/L}$ であり、本薬 10mg 単剤投与時に比べて 0.88 及び 0.46 低下した。また、併用及び単剤投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 3.65 時間及び 16.7 時間であった。

②ケトコナゾールとの併用：1～7日目までケトコナゾール 200mg を1日1回反復経口投与し、3日目の朝に本薬 10mg を単回経口投与したとき、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は $8442\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び $245\mu\text{g/L}$ であり、本薬 10mg 単剤投与時に比べて 2.07 及び 1.15 であった。また、併用及び単剤投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 30.4 時間及び 15.9 時間であった。

1～10日目までケトコナゾール 400mg を1日1回反復経口投与し、3日目の朝に本薬 20mg を単回経口投与したとき、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は $53524\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び $670\mu\text{g/L}$ であり、本薬 20mg 単剤投与時に比べて 4.12 及び 1.22 であった。また、併用及び単剤投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 50.7 時間及び 15.7 時間であった。

③リトナビルとの併用：1～10日目までリトナビル 200mg/回を1日2回反復経口投与し、3日目の朝に本薬 20mg を単回経口投与したとき、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は $33033\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び $534\mu\text{g/L}$ であり、本薬 20mg 単剤投与時に比べて $AUC_{0-\infty}$ は 2.24 であったが、 C_{max} は同程度であった。また、併用及び単剤投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 31.9 時間及び 16.4 時間であった。一方、リトナビル 600mg と本薬 20mg の併用は、リトナビルの有害事象による脱落から薬物動態を検討できなかったため、漸増法によりリトナビル 500mg/回又は 600mg/回を1日2回まで増量し、併用投与時の影響を検討した。1～2日目にリトナビル 200mg/回又は 300mg/回、3～4日目にリトナビル 400mg/回、5～8日目にリトナビル 500mg/回又は 600mg/回を1日2回経口投与し、6日目に本薬 20mg を単回経口投与したとき、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、リトナビル 500mg 併用で $11704\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び $227\mu\text{g/L}$ 、リトナビル 600mg 併用で $9298\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び $204\mu\text{g/L}$ であり、本薬 20mg 単剤投与時に比べて $AUC_{0-\infty}$ はリトナビル 500mg 又は 600mg 併用で 1.48 及び 1.18 であり、 C_{max} はいずれも約 0.7 であった。また、リトナビル 500mg 又は 600mg 併用及び単剤投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、23.7 時間、21.3 時間及び 16.6 時間であった。

5) 薬力学的相互作用

薬力学的相互作用を検討する臨床試験として、硝酸薬（ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド（CP29*、CP30*、CP31*、CP32*及びCP33*試験）、 α 遮断薬（タムスロシン、ドキサゾシン（CP34*、CP35*及びCP36*試験）、高血圧患者（CP37*試験）、降圧薬（アムロジピン、メトプロロール、ベンドロフルアジド（国内未承認）、エナラプリル、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（CP28*、CP38*、CP39*、CP40*、CP41*及びCP42*試験）、テオフィリン（CP24*試験）、アスピリン（CP43*及びCP44*試験）、ワルファリン（CP22*及びCP23*試験）、アルコール（CP26*、CP45*、CP27*及びCP46*試験）との併用試験が実施された。

本薬とニトログリセリンの併用により、健康成人、慢性安定狭心症患者及び安定冠動脈疾患患者のいずれにおいても降圧作用の増強が認められ、本薬 20mg の投与 24 時間後までは降圧作用の増強が持続した。一硝酸イソソルビドとの併用試験においては、ニトログリセリン

程ではないものの血圧下降が認められた。

α 遮断薬（タムスロシン）との反復投与による併用では、血圧下降及び心拍数増加に影響を及ぼさなかったが、ドキサゾシンでは、降圧作用の増強が認められた。

高血圧患者及び健康被験者を対象に本薬と種々の降圧薬を併用したとき、血圧又は心拍数に対して臨床的に重要な影響は認められなかったが、本薬は血管拡張作用を有することから、降圧薬との併用は注意する必要があると判断された。

アルコールとの併用時に血圧はわずかに下降傾向を示し、テオフィリンの併用により平均臥位心拍数はわずかに増加したが、臨床的に重要な相互作用は認められなかった。

アスピリン又はワルファリンの併用により、血液凝固系への影響は認められなかった。

6) 母集団薬物動態解析 (PPK) 解析 (■■■■-LVDI/■■■■-LVDJ)

国内プラセボ対照二重盲検比較試験 (LVDI 試験、ブリッジング試験) 及び外国プラセボ対照二重盲検比較試験 (LVDJ 試験、ブリッジング対象試験) において、本薬 5mg (84 例)、10mg (182 例) 又は 20mg (175 例) を投与した 441 例の患者から得られた 1759 点 (日本人患者 253 例から得られた 698 点と外国人患者 188 例から得られた 1061 点) の血漿中本薬濃度を用いた。PPK パラメータの共変量として、年齢、体重、BMI、体表面積、 CL_{CR} 、 γ -GTP、喫煙、アルコール摂取、心疾患の既往歴、糖尿病の既往歴、民族、投与量、ED の重症度及び治療期間を検討した。

外国人患者では、日本人患者に比して体重が重く (外国人 57.0~145kg (中央値 86.0kg)、日本人 46.5~120kg (中央値 68.0kg))、 γ -GTP がやや低かったが (8.00~168U/L (中央値 26.0U/L)、11.0~397U/L (中央値 35.0U/L))、年齢、 CL_{CR} 並びに既往歴 (心疾患及び糖尿病) は同様であった。

本薬の薬物動態は 1-コンパートメントモデルで最もよく表現され、吸収速度定数 (k_a)、みかけのクリアランス (CL/F)、及びみかけの分布容積 (V/F) を推定した。最終モデルによる薬物動態パラメータの推定値 (SE%) は k_a が $0.999hr^{-1}$ (13.8%)、 CL/F が 2.12L/h (2.43%)、 V/F が 65.7L (2.47%)、 CL/F と V/F の個体間変動は 43.3% 及び 36.5% であり、残差変動は 24.4% であった。

γ -GTP が CL/F に対して、体重が V/F に対して有意な共変量として最終モデルに含まれたが、これら共変量による推定値の変化は 4% 未満であり影響は小さかった。 γ -GTP を含む最終モデルから推定し、投与量で標準化した AUC ($\mu g \cdot h/L$) の中央値 (5~95 パーセンタイル) は 483 (254~929) であり、 γ -GTP の影響を考慮しないときは 481 (259~916) であった。また、体重を含む最終モデルから推定し、投与量で標準化した C_{max} ($\mu g/L$) の中央値 (5~95 パーセンタイル) は 13.5 (9.08~22.2) であり、体重の影響を考慮しないときは 13.3 (9.03~22.4) であった。共変量を含まないモデルと最終モデルのそれぞれを用いて推定した投与量で標準化した AUC と C_{max} の中央値、5 及び 95 パーセンタイル値は同様であり、 γ -GTP と体重の影響はわずかであることが示唆された。

日本人と外国人患者について、ベイジアン法により推定した個々の患者の CL/F 及び V/F 、並びに投与量で標準化した AUC 及び C_{max} の分布を比較した。 CL/F と V/F の分布は両民族間で大きく重なり、投与量で標準化した AUC と C_{max} の中央値は日本人と外国人で 94% 以

上の一致が認められた。さらに日本人患者の各投与量（5～20mg）における AUC と Cmax の比較から、患者における本薬の薬物動態は用量に比例することが示唆された。したがって、PPK 解析の結果からは、国内外で投与量を変える必要はないと考えられた。

<審査の概略>

(1) 薬物相互作用について

本薬の代謝には類薬同様 CYP3A4 が関与するが、酵素活性に対する本薬の影響は酵素誘導及び阻害の二相性であること、血漿中消失半減期が長いこと等、薬物動態プロファイルが類薬と異なることを踏まえ、機構は、米国承認申請後に実施した薬物相互作用の検討を整理した上で、本薬の薬物相互作用について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国承認申請後、自主的に実施した試験は3試験（CP37*、CP19*及びCP46*試験）及びFDA から指摘を受けて実施した試験は7試験（CP33*、CP18*、CP35*、CP36*、CP44*、CP23*及びCP27*試験）である。主な相互作用について以下に述べる。

1) 硝酸剤について

硝酸剤による血圧下降及び心拍数の増加作用に対する本薬の影響について評価するための相互作用試験を4試験（CP29*、CP30*、CP31*及びCP32*試験）実施した。米国承認申請後、FDA より、硝酸剤併用による血圧についての相互作用がなくなる時点を検討するよう指摘を受け、健康成人及び糖尿病患者を対象に本薬 20mg を1日1回反復投与する臨床試験（CP33*試験）を実施し、その結果から、本薬は硝酸剤の血圧下降作用を有意に増強し、その影響は本薬投与24時間後まで持続することが示され、併用禁忌として注意喚起を行った。

2) 降圧薬について

降圧薬単独治療により血圧が良好にコントロールされている高血圧患者を対象に4試験（CP39*、CP40*、CP41*及びCP42*試験）、健康成人を対象に2試験（CP28*及びCP38*試験）が実施された。米国承認申請後、複数の降圧薬治療中及び未治療の高血圧患者を対象に、本薬 20mg 単回投与後の血圧への影響を評価する試験（CP37*試験）を自主的に追加実施した。その結果、本薬 20mg は、高血圧患者において複数の降圧薬との併用時に血圧のわずかな低下を認め、ベースライン血圧値が高い患者の方が血圧下降の程度が大きい傾向を示し、併用注意として注意喚起を行った。

3) アルコールについて

アルコールに関しては、本薬とアルコールを併用した場合の中枢神経系や血行動態への影響を検討するための相互作用試験が2試験（CP26*及びCP45*試験）実施された。米国で承認申請後、FDA から、CP26*試験とCP45*試験の間のアルコール量に差異があり、本薬 20mg とアルコール 0.7g/kg の試験を実施するよう指摘を受け、相互作用試験（CP27*試験）を実施した結果、臨床的に有意な血圧下降の可能性が低く、かつ、アルコール存在下（アルコールの Cmax 平均値は 84mg/dL）でも本薬の曝露量に明らかな差はないと考えられた。また、クエン酸シルデナフィル（シルデナフィル）100mg とアルコール 0.7g/kg 併用を対照に、本薬 20mg とアルコール 0.7g/kg 併用時の相互作用試験（CP46*試験）を自主的に実施した結果、本薬又はシルデナフィルとアルコールを併用した場合に、臨床的に問題となる血圧下降が認められた症例数に明らかな差は認められなかった。本薬とアルコール併用時に臨床的に問題