TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES 1
本項で使用する用語・略語 2
1. 非臨床試験計画概略 3
2. 薬理試験 3
3. 薬物動態試験 3
4. 毒性試験 4
5. 総括および結論 4
6. 参考文献 5

LIST OF FIGURES

Figure 1. シルデナフィルクエン酸塩の構造式 3

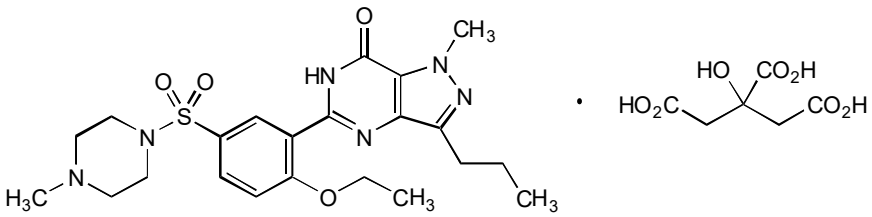
本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
cGMP	cyclic guanosine monophosphate：サイクリックグアノシン一リン酸
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
PDE	phosphodiesterase：ホスホジエステラーゼ

1. 非臨床試験計画概略

シルデナフィルクエン酸塩（以下，シルデナフィル）は，肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する経口治療薬であり，サイクリックグアノシン一リン酸（cGMP）の分解酵素であるホスホジエステラーゼ 5（PDE5）を選択的に阻害する。シルデナフィルの化学名は 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo- 3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl] sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate である。構造式を Figure 1 に示す。

Figure 1.　シルデナフィルクエン酸塩の構造式



シルデナフィルは，勃起不全（バイアグラ）および PAH（レバチオ）の治療薬としてそれぞれ 1999 年および 2008 年に国内で製造販売承認を取得した。本承認申請は，PAH の効能・効果で，小児に対する用法・用量の追加を目的としたレバチオ錠 20 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請，ならびにレバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg およびレバチオ OD フィルム 20 mg の製造販売承認申請（剤形追加）を行うものである。本薬の薬理，薬物動態および毒性試験成績については，これまでの承認申請時に提出しており［バイアグラ錠承認時資料概要（CTD 1.13.1.2）およびレバチオ錠 20 mg 承認時資料（CTD 1.13.1.6）］，本承認申請に際し新たな非臨床試験は実施しなかった。

2. 薬理試験

薬理試験成績については，バイアグラおよびレバチオ初回製造販売承認申請時に提出しており，それらの結果からシルデナフィルの PAH に対する臨床的有効性が示唆されている。また，小児を含む PAH 患者での本薬の有効性データが得られている。これらのことから，本承認申請に際して新たな薬理試験は実施しなかった。

3. 薬物動態試験

薬物動態試験成績については，バイアグラ初回製造販売承認申請時に提出し，既に評価されている。シルデナフィルのヒトでの主消失機序である肝代謝には，主にシトクロム P450（CYP）3A4 が関与することが確認されている。CYP3A4 の発現量は生後速やかに増加することが知られている[1,2]ことから，シルデナフィルの肝代謝に対する年齢的要因（小児と成人）の影響は小さいと考えられた。実際，臨床予定用量投与時の小児と成人の PAH 患者の曝露量は類似していた（CTD 2.7.2.3.3）。これらのことから，本承認申請に際して新たな薬物動態試験は実施しなかった。

4. 毒性試験

毒性試験成績については，バイアグラ初回製造販売承認申請時に提出し，既に評価されている。小児患者を対象とした臨床試験開始時および本承認申請にあたり，以下のことから新たな毒性試験は不要と判断した。

小児の臨床試験開始までに得られた非臨床安全性情報から，小児の臨床試験実施における懸念（神経，生殖器，骨格，肺，免疫，腎臓，心臓への影響等）は認められなかった。すなわち，ラットおよびイヌを用いた反復投与毒性試験における主な所見として，小葉中心性の肝細胞肥大，甲状腺濾胞肥大，副腎球状帯の肥厚および心拍数の増加が認められたが，これらは肝酵素誘導または血管拡張作用に対する二次的な変化で毒性学的意義は低いとみなされている。イヌの長期反復経口投与毒性試験では高用量群で多発性動脈炎の発現頻度増加がみられたが，この変化はイヌでみられる自然発生性のものと相違なく，ヒトでの影響はないと判断された。これらの結果に加え，小児の臨床試験開始までに得られた成人における有害事象の報告を踏まえると，小児特有に懸念される有害事象の発現リスクは低いと考えられた。また，小児臨床試験の目標血漿中濃度は成人の薬物動態パラメータ等から設定され，成人の曝露量より著しく高くなることは想定されなかった。これらのことから，小児の臨床試験を実施するにあたり，新たな毒性試験は実施しなかった。

臨床予定用量のシルデナフィル投与後の小児と成人の曝露量（C_{max} および AUC_{24}）は類似した結果が得られているが（CTD 2.7.2.3.3），本承認申請に際してあらためてラットおよびイヌを用いた 6 ヵ月間経口投与毒性試験の無毒性量（それぞれ 60 mg/kg/日および 15 mg/kg/日）と日本人小児 PAH 患者に臨床予定用量を投与したときのシルデナフィルおよびヒト主要活性代謝物である UK-103,320 の曝露量を比較し，小児 PAH 適用における安全域を評価した。雄ラットについては，代謝クリアランスが高いことに起因してシルデナフィルの曝露量が低値であり，それに伴い UK-103,320 の曝露量は高値であった。雌ラットとイヌにおけるシルデナフィルおよび UK-103,320 の曝露量は小児に比べ C_{max} で 6.8～105.4 倍，AUC_{24} で 12.0～71.8 倍高値であり，十分な安全域が得られているものと考えられた。また，小児を含む PAH 患者での本薬の安全性データが得られており，今回申請する用法・用量において小児に特異的な副作用は認められていない（CTD 2.7.4）。以上のことから，本承認申請に際して新たな毒性試験は実施しなかった。

5. 総括および結論

本薬の薬理，薬物動態および毒性試験成績については，これまでの承認申請時に既に評価されている。小児を含む PAH 患者での本薬の有効性，薬物動態および安全性データが得られており，今回申請する用法・用量において小児に特異的な副作用は認められていない。臨床予定用量における小児と成人の曝露量は類似しており，あらためて毒性試験と日本人小児 PAH 患者の曝露量を比較したところ，毒性試験の無毒性量での曝露量は小児よりおおむね高く，十分な安全域が得られているものと考えられた。これらのことから，本承認申請に際して新たな非臨床試験は実施しなかった。

6. 参考文献

[1] Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, et al. Expression of CYP3A in the human liver: evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. Eur J Biochem 1997;247:625-34.

[2] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacolog-drug disposition, Action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003;349:1157-67.