TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
本項で使用する用語・略語 2
1. まとめ 3
2. 単回投与毒性試験 3
3. 反復投与毒性試験 3
4. 遺伝毒性試験 5
5. がん原性試験 5
6. 生殖発生毒性試験 5
7. 局所刺激性試験 5
8. その他の毒性試験 5
9. 考察および結論 5
10. 図表 5

LIST OF TABLES

Table 1. 毒性試験（無毒性量）および日本人小児 PAH 患者におけるシルデナフィルおよび代謝物（UK-103,320）の非結合型血漿中曝露量 4
Table 2. 毒性試験（無毒性量）と日本人小児 PAH 患者の非結合型血漿中曝露比（C_{max} および AUC_{24}） 5

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
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. まとめ

シルデナフィルは，勃起不全（バイアグラ）および肺動脈性肺高血圧症（PAH）（レバチオ）の治療薬としてそれぞれ 1999 年および 2008 年に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。

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［バイアグラ錠承認時資料概要（CTD 1.13.1.2）］。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（詳細は 3.反復投与毒性試験 参照）。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。

2. 単回投与毒性試験

該当資料なし。

3. 反復投与毒性試験

本承認申請に際して新たな毒性試験は実施していないが，これまでに実施した反復投与毒性試験と日本人小児 PAH 患者での曝露量を比較し，小児 PAH 適用における安全域を評価した。

ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験において毒性学的意義のある変化はみられず，無毒性量は高用量の 60 mg/kg/日と判断されている。一方，イヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験では高用量の 50 mg/kg 投与群で特発性多発性動脈炎の発現頻度増加が認められたため無毒性量は中用量の 15 mg/kg/日と判断された。なお，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ている。曝露量の比較にあたり，毒性試験の曝露量としては，これら無毒性量におけるシルデナフィル（未変化体）およびホスホジエステラーゼ（PDE）阻害作用を有するヒト主要活性代謝物である UK-103,320 の C_{max} および AUC_{24} を用いた。また，日本人小児 PAH 患者における曝露量は，本剤を 16 週間 1 日 3 回（体重 20 kg 以下の場合：1 回 10 mg，体重 20 kg 超の場合：1 回 20 mg）経口投与した試験（A1481298 試験：CTD 5.3.5.2.2）におけるシルデナフィルおよび UK-103,320 の C_{max} および AUC_{24} を用いた。各毒性試験の無毒性量における曝露量ならびに日本人小児 PAH 患者の曝露量を Table 1 に，曝露量の比較を Table 2 に示す。なお，血漿蛋白結合率の種差を考慮し，動物とヒトの曝露量の比較には非結合型濃度を用いた。また，ラットではシルデナフィルと UK-103,320 の曝露量に性差が認められたことから，C_{max} および AUC_{24} は雌雄それぞれの平均値を算出した。

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（小児との曝露比は C_{max} で 2.4 倍～4.4 倍，AUC_{24} で 0.7 倍～0.8 倍），それに伴い UK-103,320 の曝露量は高値であった（小児との曝露比は C_{max} で 82.5 倍～117.1 倍，AUC_{24} で 52.7 倍～82.7 倍）。雄ラットの無毒性量における曝露量のうち，シルデナフィルの AUC_{24} が小児を下回ったものの，雌ラットとイヌの無毒性量においてはシルデナフィルおよび UK-103,320 の曝露量はいずれも小児より高く，曝露比は C_{max} で 6.8～105.4 倍，AUC_{24} で 12.0～71.8 倍であった。以上のことから，毒性試験の無毒性量におけるシルデナフィルおよび UK-103,320 の曝露量は小児と比較しておおむね高く，十分な安全域が得られているものと考えられた。

Table 1. 毒性試験（無毒性量）および日本人小児 PAH 患者におけるシルデナフィルおよび代謝物（UK-103,320）の非結合型血漿中曝露量

			シルデナフィル		UK-103,320	
動物種(性)		**用量 (mg/kg)**	**C_{max}[a] (ng/mL)**	**AUC_{24} (ng•h/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{24} (ng•h/mL)**
ラット[b]（雄）		60	18	29	363	2083
（雌）		60	432	2707	108	1398
イヌ[c]（雌雄）		15	179	1887	30	475
日本人小児 PAH 患者[d]	体重 ≤20 kg	10 mg 1 日 3 回	7.4	43.8	3.1	25.2
	体重 >20 kg	20 mg 1 日 3 回	4.1	37.7	4.4	39.5

略語の説明：C_{max} = 最高血漿中濃度；AUC_{24} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
[a] シルデナフィルおよび UK-103,320 の非結合型分画はそれぞれ，ラットでは 0.05 および 0.11，イヌでは 0.14 および 0.14，ヒトでは 0.04 および 0.05（バイアグラ錠承認時資料概要：添付資料ヘ-8, 9）
[b] ラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験（バイアグラ錠承認時資料概要：添付資料ニ-6）
[c] イヌ 6 ヶ月間経口投与毒性試験（バイアグラ錠承認時資料概要：添付資料ニ-7）
[d] A1481298 試験（CTD 5.3.5.2.2）

Table 2.　毒性試験（無毒性量）と日本人小児 PAH 患者の非結合型血漿中曝露比（C_{max} および AUC_{24}）

動物種 (性)	無毒性量 (mg/kg)	シルデナフィル				UK-103,320			
		C_{max}		AUC_{24}		C_{max}		AUC_{24}	
		≤20 kg[a]	>20 kg	≤20 kg	>20 kg	≤20 kg	>20 kg	≤20 kg	>20 kg
ラット（雄）	60	2.4[b]	4.4	0.7	0.8	117.1	82.5	82.7	52.7
ラット（雌）	60	58.4	105.4	61.8	71.8	34.8	24.5	55.5	35.4
イヌ (雌雄)	15	24.2	43.7	43.1	50.1	9.7	6.8	18.8	12.0

略語の説明：C_{max} = 最高血漿中濃度； AUC_{24} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積.
[a] 小児 PAH 患者体重
[b] 動物の曝露量/小児 PAH 患者曝露量

4. 遺伝毒性試験

該当資料なし。

5. がん原性試験

該当資料なし。

6. 生殖発生毒性試験

該当資料なし。

7. 局所刺激性試験

該当資料なし。

8. その他の毒性試験

該当資料なし。

9. 考察および結論

シルデナフィルの毒性試験についてはバイアグラ初回製造販売承認申請時に提出済みである。これら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は認められなかった。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。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。したがって，今回小児適用に関する承認申請に際し，新たな毒性試験は実施しなかった。

10. 図表

本文中に記載した。