

シアリス錠 5 mg

シアリス錠 10 mg

シアリス錠 20 mg

2.6.1 緒言

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.1	緒言	1
-------	----------	---

2.6.1 緒言

タダラフィル（コード名：IC351 及び LY450190、構造式：図 2.6.1-1 参照）は、創薬を行った [] 社から開発を引き継いだ ICOS 社とイーライリリー・アンド・カンパニーの設立した合弁企業 Lilly ICOS LLC が勃起不全治療剤としての臨床開発を行った。

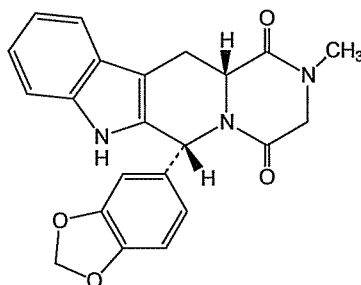


図 2.6.1-1 タダラフィルの構造式

性的な刺激などにより、非アドレナリン非コリン作動性神経末端及び海綿体内皮細胞から一酸化窒素（NO）が放出され、陰茎海綿体に存在する動脈や海綿体平滑筋の細胞内で可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリックグアノシン 1 リン酸（cGMP）を産生する。平滑筋細胞内に蓄積した cGMP は細胞内 Ca 濃度を低下させ、その結果、海綿体の動脈及び平滑筋が弛緩し、海綿体へ流入する血液量は劇的に増加し、勃起現象が始まる。

タダラフィルは cGMP 特異的ホスホジエステラーゼ・タイプ 5（PDE5）の選択的な阻害剤であり、血管や胃腸などの平滑筋における主要な cGMP 加水分解酵素である PDE5 を阻害し、細胞内 cGMP 濃度を上昇させる。性的刺激により放出された NO の弛緩作用が、この cGMP 濃度の上昇により増強され、勃起障害を改善する。

タダラフィルの勃起障害に対する効果は、外国における臨床試験で既に確認されており、2002 年 10 月にオーストラリア（国際誕生日¹）、2002 年 11 月に英国、フランス、ドイツを含む主要欧州各国、2003 年 11 月に米国において承認され、2005 年 8 月現在、約 107 カ国で勃起障害の治療薬として承認を取得し、広く使用されている。

日本人を対象とした臨床試験は 20[]年[]月より、単回投与試験（[]CP8*試験）及び反復投与試験（[]CP9*試験）の 2 試験を実施し、20[]年[]月からブリッジング試験を実施した。外国における臨床試験成績の外挿可能性を検討したところ、外国の臨床試験成績を日本での承認申請に利用可能と考えたため、今回、日本においても勃起障害治療薬として承認申請を行った（表 2.6.1-1 参照）。

¹ 2002 年 4 月にメキシコで承認されたが、アメリカの承認を条件としたものであったため国際誕生日はオーストラリアの承認日とした。

表 2.6.1-1 タダラフィル錠の予定される販売名、効能又は効果、用法及び用量

一般的名称	タダラフィル錠		
予定される販売名	シアリス [®] 錠 5 mg	シアリス [®] 錠 10 mg	シアリス [®] 錠 20 mg
成分・含量 (1錠中)	タダラフィルとして 5 mg	タダラフィルとして 10 mg	タダラフィルとして 20 mg
予定される 効能・効果	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が 出来ない患者）		
予定される 用法・用量	通常、成人には1日1回タダラフィルとして10 mgを性行為 の前に経口投与する。重度の勃起不全のある患者について は、20 mgまでの投与を可能とする。1日の投与は1回とし、 投与間隔は24時間以上とすること。なお、症状により適宜増 減するが、1日量は20 mgを超えないこと。軽度又は中等度 の肝障害のある患者については、10 mgを超えないこと。重 度の腎障害のある患者については、5 mgから開始し10 mgを を超えないこととし、10 mgを投与する場合は投与間隔を48時 間以上とすること。		
製造販売業者の 名称	日本イーライリリー株式会社		

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

タダラフィルは強力かつ選択的なサイクリックグアノシン 1 リン酸 (cGMP) 特異的ホスホジエステラーゼ・タイプ 5 (PDE5) 阻害剤である。*In vitro*において、タダラフィルはヒト遺伝子組換え PDE5 の活性を約 1 nM (0.94 又は 0.96 nM) の IC₅₀ 値で阻害した。タダラフィルの PDE5 に対する阻害作用は、網膜杆体に発現する PDE6 に対する阻害作用と比較して 700 倍以上、PDE1A、PDE1B、PDE1C、PDE2、PDE3A、PDE3B、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D、PDE7、PDE8、PDE9 及び PDE10 との比較では、9000～49000 倍強力であった。また、タダラフィルの PDE5 阻害作用は、近年、同定された PDE11 に対する阻害作用より 14 倍強かった。

同種同効薬であるシルデナフィル及びバルデナフィルの PDE5 阻害作用の IC₅₀ 値は、それぞれ 0.96 及び 0.11 nM であった。シルデナフィル及びバルデナフィルの PDE11 阻害作用はタダラフィルより弱かったが、PDE6 阻害作用はいずれもタダラフィルより強く、PDE5 阻害作用と比較しそれぞれ 1/7 及び 1/3 の阻害作用を示した。

タダラフィルは、ヒトの陰茎動脈及び海綿体平滑筋を弛緩させ、また、ニトロプルシドナトリウム (SNP) 及びアセチルコリンによる弛緩作用を増強させた。さらに、タダラフィルは、電気刺激による海綿体平滑筋の弛緩作用も増強させた。SNP はヒト海綿体組織内の cGMP 濃度を上昇させたが、この作用はタダラフィルにより増強された。

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 に対する阻害作用はタダラフィルの 1/13000 未満であり、他の PDE1～11 に対する作用も弱かった (IC₅₀ 値=7.8～210 µM)。中間代謝物 (カテコール体及びメチルカテコール体) は PDE5 に対する阻害作用を有していたが、その作用はタダラフィルほど強力ではなく、PDE5 への選択性も認められた。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

タダラフィルは平滑筋、腎臓及び臍帯静脈内皮培養細胞において、グアニル酸シクラーゼ活性化因子により生成される細胞内 cGMP 濃度を著しく上昇させ、また、SNP の血小板凝集抑制作用を増強させた。タダラフィルは摘出大動脈平滑筋標本に対して弛緩作用を示したが、ラット心筋細胞内 cGMP 濃度やラット乳頭筋の収縮性には影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 902 号) で定められるコアバッテリー試験は、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP 基準)」に従って実施された (安全性薬理報告書 4 及び 6)。加えて、胃腸管系、腎/泌尿器系に及ぼす影響、タダラフィル並びにその中間代謝物の受容体結合能も評価した。*In vivo* 安全性薬理試験では、予定臨床投与経路である経口投与を主に用いた。選択した最

高用量は 200 mg/kg で、これは承認申請最高用量（20 mg/日=0.33 mg/kg、体重を 60 kg として換算）の 600 倍に相当する。

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットにタダラフィルを 200 mg/kg の用量で経口投与したところ、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発現した。イヌにタダラフィルを 200 mg/kg の用量で経口投与したところ、中枢又は末梢神経系に対する明らかな影響は見られなかった。雄マウスにタダラフィルを最大 100 mg/kg の用量で経口投与したところ、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

イヌにタダラフィルを最大 200 mg/kg の用量で経口投与したところ、心拍数、心電図波形リズム、PR 及び QT 間隔に影響は認められなかったが、20 及び 200 mg/kg 投与では平均動脈圧が軽度に下降した。麻酔イヌにタダラフィルを 3 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、タダラフィルは心拍出量に影響を及ぼさずに血圧を下降させたが、これは血管抵抗を減少させることによると考えられた。高血圧モデル動物（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）にタダラフィルを 1 及び 5 mg/kg の用量で経口投与したところ、心拍数は影響を受けなかったが、血圧が 7 時間以上にわたり下降した。この作用は長時間持続し、反復投与でも作用の減弱は認められなかった。モデル動物での作用ほどではないものの、正常ラットでも類似した降圧作用が認められた。タダラフィルはヒト I_{Kr} チャネル (HERG) 電流を阻害したが、その強さは 100 μ M でも 51%程度であり、HERG 電流阻害作用をは弱いことが明らかとなった。

(3) 呼吸器系に及ぼす影響

イヌにタダラフィルを最大 200 mg/kg の用量で経口投与したところ、呼吸数に影響は認められなかった。

(4) その他の試験

マウスにタダラフィルを最大 800 mg/kg の用量で経口投与したところ、消化管通過時間に影響は認められなかった。正常血圧ラットにタダラフィルを 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、タダラフィルはカリウム尿排泄量に影響を及ぼさなかったが、尿量及びナトリウム尿排泄量が増加した。低用量 (0.1 mg/kg) のタダラフィルを静脈内投与すると、心房性ナトリウム利尿因子による利尿作用及びナトリウム排泄量の増加作用が増強された。ベンゾジアゼピン、GABA_A、ムスカリン、ヒスタミン H₁、5-HT₂、ドパミン D1、 α_1 アドレナリン、 α_2 アドレナリン及び β アドレナリン、各受容体に対し、タダラフィルは 10 μ 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が、ドパミン D2 受容体に対しては $1 \pm 0.3 \mu$ M で親和性が認められた。タダラフィルの中間代謝物（カテコール体及びメチルカテコール体）は 3 μ M の濃度まで上記の受容体に対し親和性を示さなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 PDE5 阻害作用（薬効薬理報告書 1、8、12）

ヒトサイクリックグアノシン 1 リン酸（cGMP）特異的ホスホジエステラーゼ（PDE）アイソザイムに対するタダラフィルの阻害作用を *in vitro* で評価した（表 2.6.2-1）。

タダラフィルはヒト組替え PDE5 の活性を約 1 nM の IC₅₀ 値で阻害した。タダラフィルの PDE5 に対する阻害作用は、網膜杆体に発現する PDE6 に対する阻害作用と比較して 700 倍以上、また、近年、同定された PDE11 に対する阻害作用より 14 倍強かった。他の PDE アイソザイムとの比較では、PDE5 に対する阻害作用は少なくとも 9000 倍強く、PDE 阻害作用の順位は、PDE5>PDE11>>PDE6>>PDE10、PDE1C、PDE4D>PDE9、PDE1A、PDE1B、PDE3B>PDE4B、PDE4C、PDE4A、PDE8 >PDE3A、PDE7、PDE2 であった。

以上のことから、タダラフィルはヒト PDE5 の強力で選択的な阻害剤であることが明らかとなった。

表 2.6.2-1 ヒト PDE アイソザイムに対するタダラフィルの選択性

PDE	N ¹	IC ₅₀ 値 ² (μM)	選択比 ³	報告書
1A	4	19 ± 4	20000	#1
1B	4	20 ± 4	21000	#1
1C	4	10 ± 2	10500	#1
2	4	46 ± 8	49000	#1
3A	8	40 ± 9 ⁴	38000	#1
3B	8	19 ± 5 ⁴	20000	#1
4A	5	28 ± 5	29500	#1
4B	5	21 ± 4	22000	#1
4C	5	22 ± 4	23000	#1
4D	5	12 ± 3	12700	#1
5	8	0.00094 ± 0.00012	1	#1
6	10	0.73 ± 0.12	780	#1
7	4	44 ± 7	47000	#1
8	4	28 ± 4	30000	#8
9	4	18 ± 2	19000	#8
10	4	8.5 ± 1	9000	#8
11	4	0.015 ± 0.002 ⁵	14	#12

¹ 複数の独立したデータセットから解析

² 平均値 ± 標準誤差

³ PDE5 阻害作用に対する比

⁴ 常時、2%DMSO 存在下でのデータ。本試験条件における PDE5 に対する IC₅₀ 値は 0.00105 ± 0.00006 μM であった。

⁵ 常時、2%DMSO 存在下でのデータ。また、緩衝液の組成及び pH も他の反応条件とは異なる。本試験条件における PDE5 に対する IC₅₀ 値は 0.0011 ± 0.0002 μM であった。

ヒト組替え PDE（PDE6 のみ、ヒト網膜由来）を反応溶液中で、³²PO₄]cGMP 又は ³²PO₄]cAMP と 30℃ で 12 分間インキュベーションした後、蛇毒ヌクレオチダーゼを反応させた。反応終了後、遠心し得られた上清中にリン酸として遊離された放射能を測定した。

2.6.2.2.2 同種同効薬との比較（薬効薬理参考資料 1）

ヒト PDE5 に対するタダラフィルの阻害作用並びに選択性を、同種同効薬（シルデナフィル及びバルデナフィル）と比較した（表 2.6.2-2）。

タダラフィル、シルデナフィル及びバルデナフィルの PDE5 阻害作用の IC₅₀ 値は、それぞれ 0.96、0.96 及び 0.11 nM であった。PDE5 阻害作用と比較し、シルデナフィル及びバルデナフィルは PDE6 に対しそれぞれ 1/7 及び 1/3 の阻害作用を示したが、タダラフィルの阻害作用は 1/700 未満であった。他方、タダラフィルはシルデナフィル及びバルデナフィルよりも強い PDE11 阻害作用を有していたが、その作用は PDE5 阻害作用の 1/14 であった。他の PDE アイソザイムとの比較では、いずれの薬剤も PDE5 への高い選択性が認められた。

表 2.6.2-2 ヒト PDE アイソザイムに対するタダラフィル、シルデナフィル
及びバルデナフィルの選択性

PDE	タダラフィル ¹	シルデナフィル ¹	バルデナフィル ¹
1A	20000	290	630
1B	21000	1100	5000
1C	11000	110	460
2	49000	19000	72000
3A	38000	12000	7700
3B	18000	17000	15000
4A	30000	6000	46000
4B	22000	5800	33000
4C	23000	5200	34000
4D	13000	3600	16000
5	1	1	1
6	780	7	3
7	47000	22000	200000
8	30000	19000	310000
9	19000	540	3600
10	9000	3100	12000
11	14	1500	640

¹ PDE5 阻害作用に対する比

ヒト組替え PDE（PDE6 のみ、ヒト網膜由来）を反応溶液中で、³²PO₄]cGMP 又は ³²PO₄]cAMP と 30℃で 12 分間インキュベーションした後、蛇毒のヌクレオチダーゼを反応させた。反応終了後、遠心し得られた上清中にリン酸として遊離された放射能を測定した。

2.6.2.2.3 ヒト陰茎動脈及び海綿体平滑筋に対する弛緩作用（薬効薬理報告書 11）

初期の薬効薬理試験において、一酸化窒素（NO）の大動脈平滑筋に対する弛緩作用や培養細胞中の cGMP 濃度を上昇させる作用を、タダラフィルが増強させるという知見が得られていた（第2.6.2.3 項参照）。そこで、類似の薬理作用によりタダラフィルの男性勃起障害（MED）に対する治療効果を期待可能か否かを検証する目的で、MED 患者由来の陰茎動脈及び海綿体平滑筋の弛緩反応に及ぼすタダラフィルの作用を評価した。

タダラフィルは、NO 供与体や NO 合成酵素賦活剤を加えなくともヒト陰茎動脈を弛緩させた。即ち、動脈リング標本をノルエピネフリン（1 μ M）で収縮させた後に、タダラフィルを処理すると動脈リングは完全に弛緩し、その EC₅₀ 値は 34 nM であった。また、タダラフィル（30 nM）は、NO 供与体であるニトロプルシドナトリウム（SNP）の血管弛緩作用も著明に増強させた。副交感神経の伝達物質であるアセチルコリン（ACh）は内皮細胞の NO 産生を亢進させる作用を有している。ACh の動脈リング標本に対する弛緩作用は SNP とほぼ同等であったが、タダラフィルはこの作用を著明に増強させた（図 2.6.2-1）。

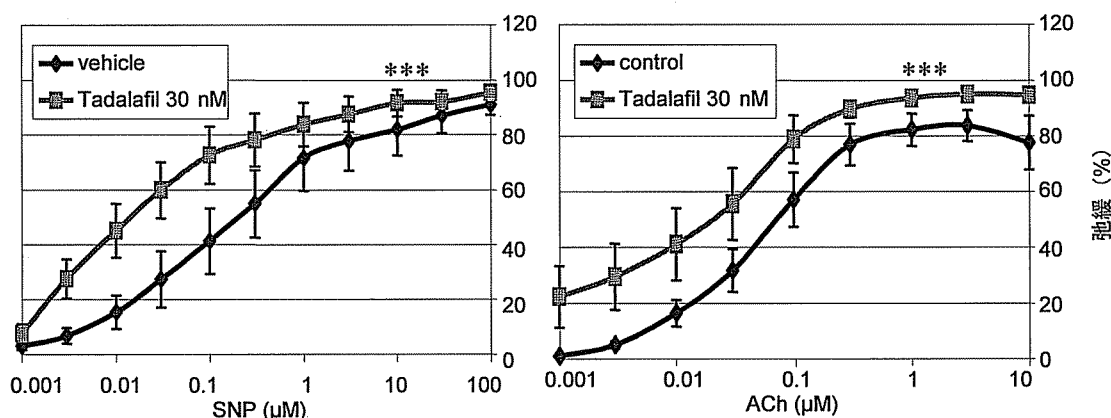


図 2.6.2-1 SNP 及び ACh のヒト陰茎動脈弛緩作用に及ぼすタダラフィルの影響

SNP = ニトロプルシドナトリウム、ACh = アセチルコリン

実験の最後に適用したパパペリン塩酸塩（0.1 mM）による弛緩反応に対する比率（%）を示す（平均値 $\pm$ 標準誤差）。

SNP: *** = $p < 0.005$ （溶媒処置との比較、二元配置分散分析）；ACh: *** = $p < 0.005$ （薬物非処置との比較、二元配置分散分析）、溶媒添加前後の収縮性に統計学的有意差は認められなかった。

男性勃起障害患者から摘出した陰茎小動脈からリング標本作製した。平衡状態に達した後に、ノルエピネフリン（1 μ M）で収縮させ、SNP 又は ACh を累積適用し弛緩反応を得た。洗浄後、平衡状態に達した後に、タダラフィル（30 nM）又は溶媒を 30 分間処置し、ノルエピネフリン（1 μ M）で収縮させ、再度、SNP 又は ACh の弛緩反応を得た。

陰茎動脈に加え、タダラフィルはヒト陰茎海綿体由来の小柱平滑筋標本に対しても単独で弛緩作用を示した。この作用の EC₅₀ 値は 13 nM であった。また、タダラフィル（30 nM）は小柱平滑筋に対する SNP 及び ACh の弛緩作用も著明に増強させた（図 2.6.2-2）。

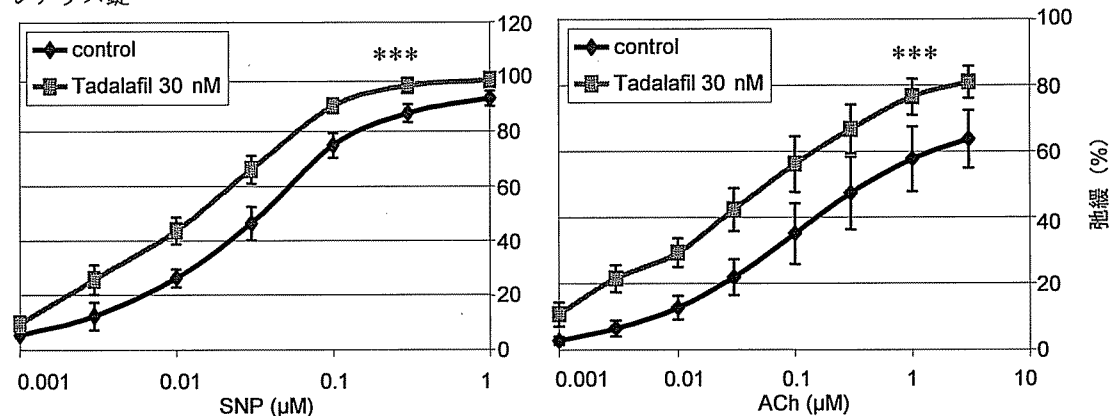


図 2.6.2-2 SNP 及び ACh のヒト陰茎海綿体平滑筋弛緩作用に及ぼすタダラフィルの影響

SNP=ニトロプルシドナトリウム、ACh=アセチルコリン

フェニレフリン (1 μM) による収縮反応に対する比率 (%) を示す (平均値 ± 標準誤差)。

*** = $p < 0.005$ (薬物非処置との比較、二元配置分散分析)、溶媒添加前後の収縮性に統計学的有意差は認められなかった。

男性勃起障害患者から摘出した陰茎海綿体より標本を作製した。平衡状態に達した後に、フェニレフリン (1~3 μM) で収縮させ、SNP 又は ACh を累積適用し弛緩反応を得た。洗浄後、平衡状態に達した後に、タダラフィル (30 nM) 又は溶媒を 30 分間処置し、再度、SNP 又は ACh の弛緩反応を得た。

グアナチジン及びアトロピンの存在下でアドレナリン及びコリン作動性神経を遮断し、電氣的刺激によって非アドレナリン非コリン作動性の神経終末からの NO 放出を誘発したところ、タダラフィルは貫壁性電氣刺激による弛緩反応を著明に増強した (図 2.6.2-3)。

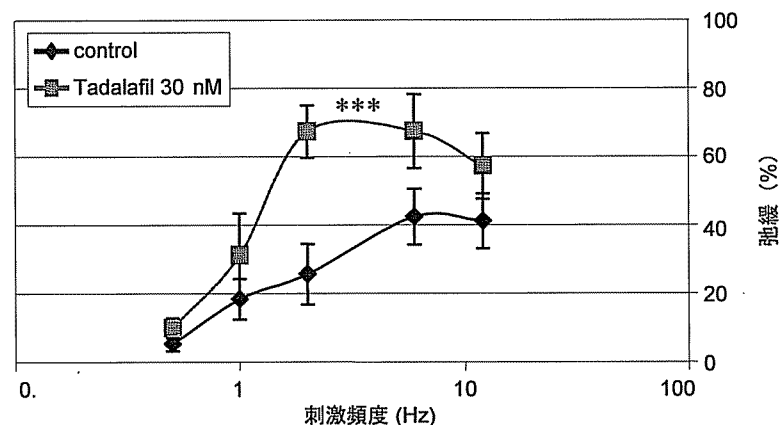


図 2.6.2-3 ヒト陰茎海綿体平滑筋の貫壁性電氣刺激による弛緩作用に及ぼすタダラフィルの影響

フェニレフリン (1 μM) 収縮に対する弛緩作用 (%) を示す (平均値 ± 標準誤差)。

*** = $p < 0.005$ (薬物非処置との比較、二元配置分散分析)、溶媒添加前後の収縮性に統計学的有意差は認められなかった。

男性勃起障害患者から摘出した陰茎海綿体より標本を作製した。平衡状態に達した後に、アトロピン (0.1 μM) 及びグアナチジン (10 μM) を 45 分間処置した後に、フェニレフリン (1 μM) で収縮させ、累積的に電氣刺激を適用し弛緩反応を得た。洗浄後、平衡状態に達した後に、タダラフィル (30 nM) 又は溶媒を 30 分間処置し、再度、電氣刺激による弛緩反応を得た。

タダラフィルが PDE5 を阻害することによって平滑筋弛緩を増強するのであれば、組織内 cGMP 濃度は上昇するはずである。そこで、海綿体小柱平滑筋をタダラフィル処置した後の cGMP 濃度を測定したところ、タダラフィル単独では有意な上昇は認められなかったが、SNP 存在下では、SNP 単独の場合に比し cGMP 濃度が有意に上昇した (図 2.6.2-4)。

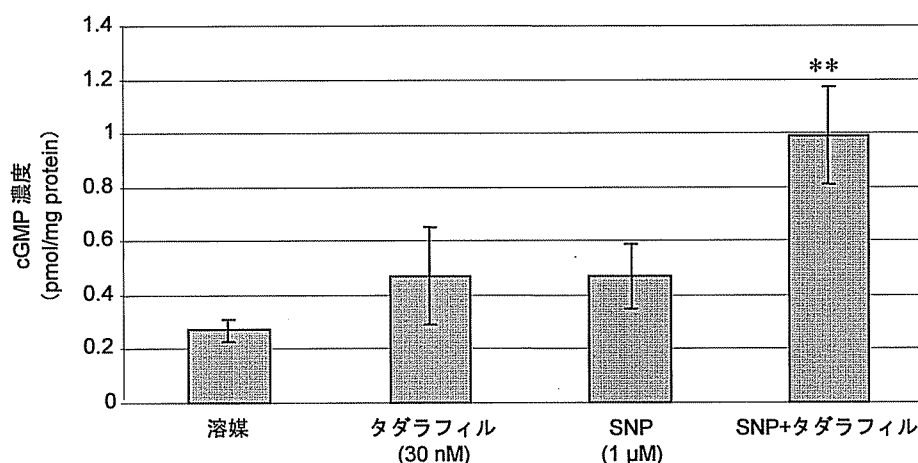


図 2.6.2-4 ヒト陰茎海綿体平滑筋の cGMP 濃度に及ぼすタダラフィルの影響

cGMP = サイクリックグアノシンーリン酸、SNP = ニトロプルシドナトリウム

** = $p < 0.05$ (SNP 単独処置との比較、一元配置分散分析及び Student-Newman-Keuls test)

男性勃起障害患者から摘出した陰茎海綿体より標本を作製した。タダラフィル又は溶媒を 30 分処置後、フェニレフリン (1 μM) で収縮させ、SNP (1 μM) を 5 分間処置した。凍結保存した標本をホモジネートし、エーテル抽出後、凍結乾燥させた。cGMP 量は市販の ELISA キットで測定した。

以上の結果から、タダラフィルが正常な勃起機能を司る NO-cGMP シグナル伝達経路を亢進させ、勃起障害を改善することが示唆された。

2.6.2.2.4 タダラフィルの類縁化合物の PDE 阻害作用

2.6.2.2.4.1 ヒト血漿中主要代謝物（薬効薬理報告書 9、12）

ヒト血漿中の主要代謝物、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作用を *in vitro* で評価した（表 2.6.2-3）。

本代謝物は高濃度でのみ PDE5 を阻害し、IC₅₀ 値は 14 μM であった。また、PDE1～4 及び PDE6～11 に対する IC₅₀ 値は約 8～210 μM、選択比は 0.5～3.6 の範囲であった。

以上の結果から、タダラフィルの主要代謝物は PDE 阻害作用を有していたが、その作用は親化合物ほど強力ではないことが示唆された。

表 2.6.2-3 タダラフィルのメチルカテコールグルクロン酸抱合体のヒト PDE 阻害作用

PDE	N ¹	IC ₅₀ 値 ² (μM)	選択比 ³	報告書
1A	4	22 ± 4	1.5	#9
1B	4	14 ± 4	1.0	#9
1C	4	14 ± 3	1.0	#9
2	4	22 ± 4	1.5	#9
3A	4	45 ± 16	3.2	#9
3B	4	19 ± 4	1.3	#9
4A	4	12 ± 3	0.8	#9
4B	4	8.2 ± 1.6	0.6	#9
4C	4	23 ± 5	1.6	#9
4D	4	7.8 ± 1.8	0.5	#9
5	8	14 ± 2	1	#9
6	8	34 ± 3	2.4	#9
7	4	15 ± 3	1.1	#9
8	4	41 ± 9	2.9	#9
9	4	13 ± 3	0.9	#9
10	4	7.9 ± 1.8	0.6	#9
11	4	210 ± 30 ⁴	3.6	#12

¹ 複数の独立したデータセットから解析

² 平均値 ± 標準誤差（常時、2%DMSO 存在下でのデータ）

³ PDE5 阻害作用に対する比

⁴ 緩衝液の組成と pH が他の反応条件とは異なる。本試験条件における PDE5 に対する IC₅₀ 値は 59 ± 5 μM であった。

ヒト組替え PDE（PDE6 のみ、ヒト網膜由来）を反応溶液中で、³²PO₄]cGMP 又は ³²PO₄]cAMP と 30℃ で 12 分間インキュベーションした後、蛇毒のヌクレオチダーゼを反応させた。反応終了後、遠心し得られた上清中にリン酸として遊離された放射能を測定した。

2.6.2.2.4.2 中間代謝物（薬効薬理報告書 2、3、6、8、12）

タダラフィルはカテコール体及びメチルカテコール体を介して、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に代謝される。これら中間代謝物の各 PDE アイソザイムに対する阻害作用を評価した（表 2.6.2-4）。

カテコール体及びメチルカテコール体の PDE5 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 0.045 及び 0.23 µM で、それぞれタダラフィルの 1/45 及び 1/230 の阻害作用であった。PDE6 に対するカテコール体及びメチルカテコール体の阻害作用は、PDE5 に対する作用のそれぞれ 1/250 及び 1/90 未満であった。また、PDE11 に対する阻害作用は、PDE5 に対する作用と比較して、それぞれ 4.8 及び 5.5 倍弱かった。PDE1～4 及び PDE7～10 に関する IC₅₀ 値は、カテコール体で 3.4～68 µM、メチルカテコール体では 5～69 µM であった。

以上の結果から、メチルカテコール体及びカテコール体は親化合物ほどの PDE 阻害作用を有さず、また、PDE5 に対する選択性も有していることが示唆された。

表 2.6.2-4 タダラフィルのカテコール体及びメチルカテコール体のヒト PDE 阻害作用

PDE	N ¹	カテコール体		メチルカテコール体		報告書
		IC ₅₀ 値 ² (µM)	選択比 ³	IC ₅₀ 値 ² (µM)	選択比 ³	
1A	4	3.4 ± 0.6	76	5.8 ± 0.9	25	#6
1B	4	4.7 ± 0.7	100	5.4 ± 0.8	23	#6
1C	4	9.7 ± 1.2	220	5.0 ± 0.9	22	#6
2	4	10 ± 2	220	19 ± 4	83	#6
3A	8	54 ± 4 ⁴	900	51 ± 5 ⁴	142	#2
3B	8	38 ± 2 ⁴	633	69 ± 6 ⁴	192	#2
4A	4	33 ± 7	740	25 ± 3	110	#6
4B	4	39 ± 6	880	21 ± 5	91	#6
4C	4	33 ± 9	740	17 ± 2	74	#6
4D	4	38 ± 9	850	25 ± 2	110	#6
5	4	0.045 ± 0.001	1	0.23 ± 0.01	1	#3
6	4	12 ± 1	267	21 ± 2	91	#3
7	4	68 ± 18	1500	57 ± 8	250	#6
8	8	17.6 ± 1.9	390	18.5 ± 2.8	79	#8
9	8	17.1 ± 1.9	380	15.9 ± 2.5	68	#8
10	8	16.8 ± 3.3	370	23.9 ± 5.1	102	#8
11	4	0.17 ± 0.04 ⁵	5	1.6 ± 0.2 ⁵	6	#12

¹ 複数の独立したデータセットから解析

² 平均値 ± 標準誤差

³ PDE5 阻害作用に対する比

⁴ 常時、2%DMSO 存在下でのデータ。本試験条件におけるカテコール体及びメチルカテコール体の PDE5 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 0.060 ± 0.002 及び 0.36 ± 0.01 µM であった。

⁵ 常時、2%DMSO 存在下でのデータ。また、緩衝液の組成及び pH も他の反応条件とは異なる。本試験条件におけるカテコール体及びメチルカテコール体の PDE5 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 0.036 ± 0.008 及び 0.29 ± 0.03 µM であった。

ヒト組替え PDE（PDE6 のみ、ヒト網膜由来）を反応溶液中で、³²PO₄]cGMP 又は、³²PO₄]cAMP と 30°C で 12 分間インキュベーションした後、蛇毒のヌクレオチダーゼを反応させた。反応終了後、遠心し得られた上清中にリン酸として遊離された放射能を測定した。

2.6.2.2.4.3 立体異性体（薬効薬理報告書 7）

タダラフィルはテトラヒドロ-β-カルボリンと称される化学物質クラスに属し、2つの不斉炭素有する。タダラフィルとその3つの立体異性体(IC717、IC718及びIC719)のヒトPDE5及びPDE6に対する阻害作用を*in vitro*で評価した（表2.6.2-5）。

タダラフィルに最も近いPDE5阻害作用を示したのはIC717であり、そのIC₅₀値は0.014 μMで、タダラフィルの1/15の効力を示した。他の立体異性体のPDE5阻害作用は、タダラフィルと比較し、1/1000以上弱かった。IC717のPDE6阻害作用のIC₅₀値は1 μMで、タダラフィルのIC₅₀値の約1.4倍であった。

以上の結果から、タダラフィルの3つの立体異性体は、いずれもタダラフィルほどのPDE5阻害作用を有さないことが明らかとなった。

表 2.6.2-5 タダラフィル立体異性体のヒトPDE阻害作用

化合物	PDE	N ¹	IC ₅₀ 値 ² (μM)	選択比 ³
タダラフィル	5	4	0.00088 ± 0.00004	1
	6	4	0.7 ± 0.1	795
IC717	5	4	0.014 ± 0.001	1
	6	4	1.0 ± 0.1	72
IC718	5	4	0.94 ± 0.06	1
	6	4	7.0 ± 0.5	7.4
IC719	5	4	6.1 ± 0.5	1
	6	4	17.1 ± 2.2	2.8

¹ 複数の独立したデータセットから解析

² 平均値 ± 標準誤差

³ PDE5阻害作用に対する比

ヒト組替えPDE5あるいはヒト網膜由来のPDE6を反応溶液中で、[³²PO₄]cGMPと30℃で12分間インキュベーションした後、蛇毒のヌクレオチダーゼを反応させた。反応終了後、遠心し得られた上清中にリン酸として遊離された放射能を測定した。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 培養細胞の cGMP 濃度に及ぼす影響（薬効薬理報告書 4）

各種培養細胞（血管平滑筋細胞、腎上皮細胞、ヒト臍静脈内皮細胞、心筋細胞及び心線維芽細胞）中の cGMP 濃度に及ぼすタダラフィルの作用を評価した（表 2.6.2-6）。

タダラフィルはラット大動脈平滑筋細胞の cGMP 濃度をタダラフィル非処置の場合に比べて約 4 倍しか上昇させなかったが、心房性ナトリウム利尿因子（ANF）、ニトロプルシドナトリウム（SNP）などのグアニル酸シクラーゼ活性化因子の存在下では、cGMP 濃度を 200 倍程度まで上昇させた。一方、ラット心筋細胞、心線維芽細胞内の cGMP 濃度は、ANF 又は C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）の共存下でもタダラフィルの影響を受けなかった。タダラフィルは、評価した最大濃度（10 μ M）でも cAMP 濃度には影響を与えなかった。なお、同報告書では、タダラフィルが SNP の血小板凝集抑制作用を用量依存的に増強させたことが報告されている。

表 2.6.2-6 各種培養細胞の細胞内 cGMP 濃度に対するタダラフィルの作用

細胞種	グアニル酸シクラーゼ 活性化因子	cGMP 濃度 上昇率 ¹	EC ₅₀ 値* (μ M)
ラット大動脈平滑筋細胞	-	4	0.3
ラット大動脈平滑筋細胞	ANF (0.1 μ M)	200	0.6
ラット大動脈平滑筋細胞	SNP (0.5 μ M)	115	0.5
ラット腎髄質内層集合管細胞	CNP (0.1 μ M)	30	0.3
ヒト胎児腎細胞 (Human 293)	SNP (10 μ M)	200	0.5
ブタ腎尿細管上皮細胞 (LLCPK-1)	SNP (10 μ M)	5	0.2
ヒト臍帯静脈内皮細胞	CNP (1 μ M)	7	0.2
ラット心筋細胞	CNP (1 μ M)	1	NA
ラット心線維芽細胞	CNP or ANF (1 μ M)	1.3	NA

*最大反応の 50%を示す濃度

¹タダラフィル（10 μ M）による cGMP 濃度上昇率

NA＝データなし、ANF＝心房性ナトリウム利尿因子、SNP＝ニトロプルシドナトリウム、CNP＝C型ナトリウム利尿ペプチド

各培養細胞にタダラフィルを 37℃で 30 分間前処置した後に、ANF、SNP 又は CNP を 37℃で 10 ないし 15 分間反応させた。反応終了後、エタノールで抽出処理し、抽出液中の cGMP 濃度を市販キットで免疫測定した。

2.6.2.3.2 ラット大動脈の収縮性に及ぼす影響（薬効薬理報告書 5）

タダラフィルは血管平滑筋細胞における cGMP の不活性化を阻害し、NO などのグアニル酸シクラーゼ活性化因子の血管弛緩作用を増強すると考えられる。そこで、フェニレフリンで収縮させた大動脈リング標本に対するタダラフィルの弛緩作用を、内皮剥離によって内皮型 NO 合成酵素を除去した内皮剥離大動脈リング標本、及び無損傷内皮大動脈リング標本を用いて評価した（表 2.6.2-7 及び表 2.6.2-8）。

タダラフィル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ことから、ラット大動脈において、タダラフィルは内因性 NO の作用を増強させることにより弛緩作用を示すことが示唆された。

一方、血管平滑筋に対する作用とは異なり、タダラフィルは、単独でも CNP (1 μ M) 共存下でもラット乳頭筋の収縮性に影響を及ぼさなかった。この成績は、単離心筋細胞の cGMP 濃度にタダラフィルが影響を及ぼさないこと（第2.6.2.3.1 項参照）や心筋細胞には PDE5 が発現していないこと（Wolda 2001）と一致する。

表 2.6.2-7 フェニレフリン収縮ラット大動脈リング標本に及ぼすタダラフィルの作用
(内皮非存在下)

タダラフィル (μ M)	弛緩率 (%)		
	タダラフィル処置 ¹	溶媒処置 ¹	弛緩率の差
0.01	-3.9 $\pm$ 0.3	-5.7 $\pm$ 2.0	1.8
0.03	-3.2 $\pm$ 0.6	-5.7 $\pm$ 2.9	2.5
0.1	0.8 $\pm$ 1.0	-2.6 $\pm$ 3.2	3.4
0.3	8.5 $\pm$ 2.0	2.1 $\pm$ 3.7	6.4
1	12.7 $\pm$ 2.7	7.4 $\pm$ 4.2	5.3

¹ 平均値 $\pm$ 標準誤差

雄性ラットから大動脈を摘出し、内皮を剥離したリング標本を作製した。フェニレフリン (1 μ M) 収縮が安定した後に、タダラフィルを 15 分間隔で累積適用 (0.01~1 μ M) した。

表 2.6.2-8 フェニレフリン収縮ラット大動脈リング標本に及ぼすタダラフィルの作用
(内皮存在下)

タダラフィル (μ M)	弛緩率 (%)		
	タダラフィル処置 ¹	溶媒処置 ¹	弛緩率の差
0.01	13.3 $\pm$ 4.9	0.8 $\pm$ 2.9	12.5
0.03	33.0 $\pm$ 7.4	2.7 $\pm$ 4.6	30.3
0.1	57.6 $\pm$ 6.9	9.36 $\pm$ 5.5	48.3
0.3	78.3 $\pm$ 4.2	22.4 $\pm$ 5.7	55.9
1	92.3 $\pm$ 2.1	37.9 $\pm$ 5.6	54.4

¹ 平均値 $\pm$ 標準誤差

雄性ラットから大動脈を摘出し、リング標本を作製した。フェニレフリン (1 μ M) 収縮が安定した後に、タダラフィルを 15 分間隔で累積適用 (0.01~1 μ M) した。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響（安全性薬理報告書 6、7、8）

ラット及びイヌに対する単回経口投与後のタダラフィルの中枢神経系及び末梢神経系に及ぼす影響を2試験で評価した。最初の試験（安全性薬理報告書 8）を1993年にGLP基準の適用外で実施し、その後1995年に、もうひとつの試験（安全性薬理報告書 6）をGLP基準に従って実施した。中枢神経系作用（行動、痙攣、協調運動、筋張力、反射）、自律神経系作用（瞳孔、流涙、流涎、循環器系作用、排尿）及び消化管運動を評価項目とした。イヌでは心拍数、体温及び呼吸数に及ぼす影響も評価した。

最初の試験では、雄性 RH ラット（N=3）及び雌雄ビーグル犬（N=1）にタダラフィルを 0、10、30 及び 100 mg/kg の用量で単回経口投与し中枢神経系に及ぼす影響を調べた。ラット及びイヌ、いずれでも 100 mg/kg の用量まで何ら中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。しかしながら、イヌでは全てのタダラフィル投与群で嘔吐と心拍数の増加が観察され、30 及び 100 mg/kg の投与時には頻脈が認められた（安全性薬理報告書 8）。

別の試験では、雄性 Han Wistar ラット（N=3）及び雄性ビーグル犬（N=2）にタダラフィルを 2、20 及び 200 mg/kg の用量で単回経口投与した。他にラット 9 匹及びイヌ 2 匹に溶媒（1% Tween 80、0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液）を単回経口投与した（安全性薬理報告書 6）。いずれの用量でも投与に起因する影響はイヌで観察されなかった。2 又は 20 mg/kg を投与したラットでも影響は認められなかったが、200 mg/kg では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観察された。以上、タダラフィルは、評価した最高用量（200 mg/kg）でイヌに影響を及ぼさず、ラットで軽度の中枢神経系作用のみを発現させた。

両試験で見られた所見と用量を比較すると、ラットでは両試験を通じて最も高い用量である 2 回目の試験の 200 mg/kg のみで軽度～中等度の影響が観察されたことから、試験結果に矛盾はみられない。一方、イヌの試験結果は大きく異なった。この理由は明らかではないが、考え得る考察として両試験で用いた溶媒の違いが影響した可能性がある。すなわち、最初の試験では溶媒としてジメチルホルムアミドとポリエチレングリコール 200 の 10:90 (v:v) 混合溶液を用い、2 回目の試験では 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロースと 1% Tween 80 を含む懸濁液を用いた。両試験ではタダラフィル投与後の血中タダラフィル濃度を測定していないため、両試験において曝露量に差を生じたかどうかを考察することは困難である。むしろ、最初の試験では対照群を含め摂水量の増加が認められたことから、有機溶媒を用いたことによる消化管や心血管系への何らかのわずかな影響がタダラフィル投与によって増悪した可能性が推察される。イヌの試験結果が両試験で大きく異なった理由は明らかではないが、最初の試験のイヌで認められた嘔吐及び心拍数の増加に類する所見は、単回投与毒性試験において 800 mg/kg 以上の極めて高用量を投与した際に嘔吐が認められたことを除き、一連の毒性試験及び安全性薬理試験においてまったく認められなかった。したがって、2 回目の試験の結果の方がタダラフィルの消化管や心血管系への影響をより正しく反映している可能性が高いと考える。

タダラフィルの鎮静作用又はバルビツール誘導体代謝酵素に及ぼす影響を評価する目的で、雄性 CRH マウス (N=10) にタダラフィルを 10、30 及び 100 mg/kg の用量で単回経口投与した (安全性薬理報告書 7)。シメチジン (150 mg/kg) を陽性対照に、水及びジメチルホルムアミド・ポリエチレングリコール 200 を溶媒対照とした。被験薬の投与 1 時間後に、マウスにペントバルビタール (40 mg/kg) を静脈内投与し、睡眠時間を計測した。睡眠持続時間と回復を各個体毎に記録した。溶媒対照群と比較して、タダラフィルはいずれの用量でもペントバルビタール誘発の睡眠時間に明確な影響を及ぼさなかったが、シメチジンは睡眠時間を顕著に延長させた。

2.6.2.4.2 心血管系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1 イヌを用いた経口投与での評価 (安全性薬理報告書 4)

頸動脈ループを埋め込んだ雄性ビーグル犬 (N=3) を用いて、タダラフィル経口投与時の心血管系に及ぼす影響を評価した。タダラフィル (2、20 及び 200 mg/kg) 又は溶媒 (1% Tween 80、0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液) を強制経口投与した後に、心拍数、血圧及び心電図を測定した。加えて、行動及び一般状態も観察した。すべての投薬条件を各個体に一度ずつ割り当てた。投薬間隔は 7 日以上とした。

タダラフィルは心拍数、心電図波形リズム、PR 及び QT 間隔、いずれにも影響を及ぼさなかった。20 及び 200 mg/kg 投与時に平均動脈圧が軽度には下降したが、血圧に対する顕著な影響は認められなかった。行動及び一般状態に投与に関連した影響は認められなかった。以上、タダラフィルをイヌに 2 から 200 mg/kg の用量で経口投与した際に認められた所見は、20 及び 200 mg/kg での平均動脈血圧のわずかな下降のみで、無影響量 (NOEL) は 2 mg/kg であった。

2.6.2.4.2.2 麻酔イヌを用いた静脈内投与での評価 (安全性薬理報告書 10)

麻酔下、雄性ビーグル犬 (N=4) に 0.1 から 3.0 mg/kg の用量でタダラフィルを静脈内累積投与 (5 分間持続注入) し、心血管系への影響を評価した。血行動態パラメータを測定する目的で、あらかじめイヌにカテーテルを外科処置で植込んだ。試験中、動脈血圧、左心室圧、右心房圧、肺動脈圧、心拍出量、腸間膜/腎/大腿動脈血流、心拍数、総末梢/肺/腸間膜/腎血管抵抗に対する影響をモニターした。

外科処置と溶媒 (ジメチルホルムアミド・ポリエチレングリコール 200) 投与によって心拍出量と総末梢血管抵抗が影響を受けた。溶媒対照群と比較し、タダラフィル投与群では、わずかではあるが統計的に有意な収縮期及び拡張期血圧の用量依存的な下降 (11%~12%) が認められた。心拍出量はタダラフィル投与群と溶媒投与群で同程度に減少した。溶媒投与群では総末梢血管抵抗が増加したが、これは心拍出量減少の代償と考えられた。この代償的な総末梢血管抵抗の増加を、タダラフィルは減弱させたが、統計学的な有意差は認められなかった。腸間膜/大腿/腎血管の血管抵抗に対する作用には、溶媒投与群とタダラフィル投与群の間に有意な差は認められなかった。肺動脈圧と肺血管抵抗の経時的な増加が溶媒投与群で観察されたが、タダラフィルはこの作用を顕著に減弱させた。右心房圧に対する影響はタダラフィル投与群と溶媒投与群で同程度であつ

た。タダラフィル投与群では左心室拡張末期圧が下降したが、溶媒投与群との間に有意な差は認められなかった。タダラフィルはすべての用量において心収縮力、心拍数、1回拍出量、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度に直接的な影響を示さなかった。以上、タダラフィルは血圧をわずかに下降させたが、これは心拍出量への影響ではなく、血管抵抗を減少させるためと考えられた。

タダラフィルの心血管系への影響をイヌで評価した本試験は、総末梢血管抵抗と肺血管抵抗への影響を詳細に区別して評価することを意図してデザインされたものではなく、また、溶媒の心血管系への作用により試験成績が影響を受けた可能性があるため、試験成績は慎重に解釈する必要がある。本試験では、溶媒投与群の総末梢血管抵抗は投与回数に応じて増加したが（27%）、タダラフィル投与群では溶媒投与群ほど増加しなかった（14%）。両群間に有意な差は認められなかった。一方、肺血管抵抗は溶媒投与群で有意に増加したが（65%）、タダラフィル投与群では有意な影響は認められなかった（18%）。このように、タダラフィルの投与により総末梢血管抵抗と肺血管抵抗は、いずれも数値上、変動したが、本試験でタダラフィルの作用に意味のある差が認められたとは考えていない。

2.6.2.4.2.3 高血圧モデルラットでの評価（安全性薬理報告書 9）

タダラフィルの高血圧モデルラット及び正常ラットの血圧及び心拍数に及ぼす影響を評価した（表 2.6.2-9）。タダラフィルは、3 種の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、腎性高血圧ラット）の血圧を持続的かつ顕著に下降させた。全例において、収縮期血圧の下降が拡張期血圧より大きく、心拍数には明らかな影響は認められなかった。正常ラットでは、これらの高血圧モデルでの作用と比較すると、程度が小さく、持続時間の短い血圧下降しか認められた。このように、ラットにおいて、タダラフィルは血管拡張作用ではなく、血圧調節様の作用を示す。タダラフィルを高血圧自然発症ラットに 5 から 28 日間反復投与したところ、慢性的な血圧下降が生じ、作用はほとんど減弱しなかった。

表 2.6.2-9 高血圧モデルラット及び正常ラットの平均動脈血圧に及ぼす
タダラフィル経口投与の影響

試験	モデル	用量 (mg/kg)	平均動脈血圧 (mmHg)			最大作用 時間(hr)	AUC _{0-7hr} (mmHg.hr)
			投与前	最大変化	7 時間後		
1	SHR	5	185 ± 3	-32	-18 ± 11	2.5	171 ± 38
2	SHR	5	178 ± 4	-27	-23 ± 7	1.5	171 ± 28
3	SHR	1	190 ± 4	-26	-18 ± 9	2.5	164 ± 43
4	SHR	1	179 ± 5	-18	-11 ± 8	2.5	90 ± 30
5	DOCA	5	166 ± 5	-51	-39 ± 15	4	306 ± 72
6	DOCA	1	173 ± 6	-47	-34 ± 13	3.5	223 ± 53
7	RVH	5	185 ± 10	-23	-25 ± 9.9	2	149 ± 61
8	正常	5	128 ± 5	-20	2 ± 22	3	72 ± 53

SHR = 高血圧自然発症ラット、DOCA = デオキシコルチコステロン酢酸塩投与ラット、RVH = 腎性高血圧ラット、
hr = 時間、AUC = 平均動脈血圧時間曲線下面積

2.6.2.4.2.4 ヒト I_{Kr} チャンネル発現細胞での評価（安全性薬理報告書 12）

ヒト I_{Kr} チャンネル (HERG) 発現細胞を用いて、タダラフィルの HERG 電流阻害作用を評価した。タダラフィルは 100 µM の高い濃度でも HERG 電流を 51%しか阻害せず、HERG 電流阻害作用は弱いことが明らかとなった。50%近傍の阻害作用は最大濃度でしか得られなかったため、正確な用量相関性を解析出来なかった。タダラフィルを 20 mg の用量でヒトに反復投与した際の平均最高血漿中タダラフィル濃度は平均 514 ng/mL であり、ヒト血漿蛋白結合率 (94%) を基に血漿中非結合型濃度を求めると、約 31 ng/mL (79 nM) と算出される。この濃度は、*in vitro* 試験で HERG 電流を 24%阻害する濃度の 1/127 に相当することから、タダラフィルが臨床において QT 間隔を延長する危険性は低いと結論された。

2.6.2.4.3 呼吸器系に及ぼす影響（安全性薬理報告書 4）

覚醒イヌ（雄性ビーグル犬、N=3）を用いて、タダラフィル単回経口投与時の呼吸器系に及ぼす影響を評価した試験において、タダラフィル（2、20 及び 200 mg/kg）は呼吸数に影響を及ぼさなかった（安全性薬理報告書 4）。なお、タダラフィルの中樞神経系への影響を評価した別の試験でも、呼吸数への影響は認められなかった（安全性薬理報告書 6、8）。

2.6.2.4.4 その他の試験

2.6.2.4.4.1 胃腸管系に及ぼす影響（安全性薬理報告書 1）

タダラフィル単回投与時の胃腸管系への影響を、雄性 CD-1 マウスの炭末輸送率で評価した。タダラフィル（8、80 及び 800 mg/kg）及び溶媒（10%アラビアゴム水溶液）をマウス（N=10）に経口投与した。タダラフィルは炭末輸送率に明らかな作用を及ぼさず、消化管運動に影響を及ぼさないことが示唆された。この成績から、タダラフィルが軟便や下痢あるいは便秘を起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.2.4.4.2 腎/泌尿器系に及ぼす影響（安全性薬理報告書 5）

正常血圧ラットにタダラフィルを 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、尿量及びナトリウム尿排泄量が増加した。カリウム尿排泄量に影響は認められなかった。タダラフィル 0.1 mg/kg の静脈内投与により、心房性ナトリウム利尿因子（ANF）による利尿作用及びナトリウム尿排泄量の増加作用が増強された。ANF を投与すると観察されるカリウム尿排泄量の一時的な増加に対しては、タダラフィルは影響を及ぼさなかった。タダラフィルの利尿作用及びナトリウム尿排泄作用は持続的で、血圧を下降させる用量より低い用量で発現した。

2.6.2.4.4.3 受容体結合（安全性薬理報告書 2、3）

タダラフィルとその 2 つの中間代謝物（カテコール体及びメチルカテコール体）により、受容体を介した自律神経性の薬理作用が誘発される可能性を評価するため、放射能標識リガンドを用いた受容体結合試験を実施した。上記被験物質のムスカリン受容体及び α 、 β -アドレナリン受容体に対する親和性を測定した。加えて、主要な神経伝達物質受容体、セロトニン作動性（5-HT₂）、ヒスタミン作動性（H₁）、GABA 作動性（GABA_A、ベンゾジアゼピン）及びドパミン作動性（D1、D2）受容体に対しても評価を加えた。

ベンゾジアゼピン、GABA_A、ムスカリン、ヒスタミン H₁、5-HT₂、ドパミン D1、 α_1 -アドレナリン、 α_2 -アドレナリン及び β -アドレナリン受容体に対して、タダラフィルは 10 μ M の濃度まで放射能標識リガンドと競合しなかった（安全性薬理報告書 2）。タダラフィルはドパミン D2 受容体に対しては親和性を示したが、その K_i 値は $1.0 \pm 0.3 \mu$ M であり、臨床的に意義のある作用ではなかった。カテコール体及びメチルカテコール体は、3 μ 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（安全性薬理報告書 3）。

以上、タダラフィル、カテコール体及びメチルカテコール体はいずれも、治療用量において、ベンゾジアゼピン、ヒスタミン、ドパミン D1、ドパミン D2 や GABA 受容体が関与する生理機能に影響を及ぼさず、また、アドレナリン又はムスカリン受容体が関与する自律神経系機能にも有害作用をもたらさないと結論された。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

薬物相互作用を評価する目的で、特別な薬理試験は実施しなかった。薬理学的薬物相互作用は、臨床薬理試験の一環として評価されており、得られた情報は第 2.7.2.2.2.4 項（第 2.7.2.2.2.4 項参照）及び添付文書（案）（第 1.8 項参照）に記載されている。

2.6.2.6 考察及び結論

タダラフィルの PDE 阻害作用を評価した試験成績から、タダラフィルは強力かつ選択的な PDE5 阻害剤であることが明らかとなった。タダラフィルの PDE5 に対する阻害作用は、PDE6 及び PDE11 に対する阻害作用と比較して、それぞれ 700 及び 14 倍強力であり、PDE1～4 及び PDE7～10 との比較では、9000 倍以上強力であった。ヒト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 PDE 阻害作用は低く、また、中間代謝産物は PDE5 に対して選択性を有しているが、その効力はタダラフィルと比較して低かった。

性的刺激により陰茎海綿体内で産生された NO は、グアニル酸シクラーゼを活性化することにより、陰茎血管平滑筋内の cGMP 濃度を上昇させ、その結果、血管が拡張し陰茎への血流量が増加して勃起が達成される。*In vitro* 試験において、タダラフィルは、cGMP 濃度を上昇させることによりヒト陰茎動脈及び海綿体平滑筋における NO の弛緩作用を増強させた。よって、タダラフィルは、cGMP 加水分解酵素である PDE5 を阻害することにより、勃起障害に対して治療効果をもたらすものと推察される。

副次的薬理試験において、タダラフィルは、ラット大動脈平滑筋培養細胞におけるグアニル酸シクラーゼ活性化因子の細胞内 cGMP 濃度上昇作用を増強させ、また、ラット摘出大動脈平滑筋標本に対して弛緩作用を示した。イヌにタダラフィルを最大 200 mg/kg を経口投与したところ、心拍数、呼吸数、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が、20 及び 200 mg/kg 投与で平均動脈圧がわずかに下降した。このような心機能に対するタダラフィルの軽微な作用は、変力作用を有する PDE3 阻害剤とは異なる点であり、PDE3 阻害剤の有する循環器系への有害作用が、タダラフィルでは発現する可能性が極めて低いことが示唆される。臨床薬理試験において、タダラフィルは硝酸剤による降圧作用を増強させた（第 2.7.2.2.4 項参照）が、この作用は NO-cGMP シグナル伝達経路における硝酸剤とタダラフィルの相互作用に起因すると考えられる。そのため、硝酸剤を服薬している患者へのタダラフィルの投与は禁忌として添付文書（案）に記載した（第 1.8 項参照）。

安全性薬理試験の成績からは、タダラフィルの経口投与が、ヒトに重大な薬理学的有害作用を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

2.6.2.7 図表

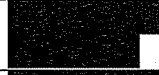
図表は、本文中の適切な個所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

Wolda S, Sadhu K. The distribution of phosphodiesterase 5 in human myocardium. 社内報 (Nonclinical Pharmacology Report 10) ; 2001.

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Report #	Location
Primary Pharmacodynamics					
PDE enzyme assay	Cell-free assay with human recombinant PDEs 1-5 & 7; PDE6 from human retina	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 1	4.2.1.1.1
	Cell-free assay with human recombinant PDEs 8-10	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 8	4.2.1.1.6
	Cell-free assay with human recombinant PDE11	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 12	4.2.1.1.9
PDE enzyme assay with competitors	Cell-free assay with human recombinant PDEs 1-5 & 7-11; PDE6 from human retina	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm Support Report 1	4.2.1.1.10
Effect on the contractility of human penile smooth muscles	Contractility assay	<i>In vitro</i>		Noncli-pharm 11	4.2.1.1.8
	cGMP assay	<i>In vitro</i>			
PDE enzyme assay for methylcatechol glucuronide metabolite	Cell-free assay with human recombinant PDEs 1-5 & 7-10; PDE6 from human retina	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 9	4.2.1.1.7
	Cell-free assay with human recombinant PDE11	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 12	4.2.1.1.9
PDE enzyme assay for methylcatechol metabolite and catechol metabolite	Cell-free assay with human recombinant PDEs 5, 3A and 3B	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 2	4.2.1.1.2
	Cell-free assay with human recombinant PDE5; PDE6 from human retina	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 3	4.2.1.1.3
	Cell-free assay with human recombinant PDEs 1, 2, 4 and 7	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 6	4.2.1.1.4
	Cell-free assay with human recombinant PDEs 8-10	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 8	4.2.1.1.6
	Cell-free assay with human recombinant PDE11	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 12	4.2.1.1.9
PDE enzyme assay for stereoisomers	Cell-free assay with human recombinant PDE5; PDE6 from human retina	<i>In vitro</i>	ICOS Co	Noncli-pharm 7	4.2.1.1.5
Secondary Pharmacodynamics					
Effect on the cGMP content in cultured cells	cGMP assay	<i>In vitro</i>		Noncli-pharm 4	4.2.1.2.1
	Platelet aggregation assay	<i>In vitro</i>			
Effect on the contractility of rat aortic rings	Contractility assay	<i>In vitro</i>		Noncli-pharm 5	4.2.1.2.2

Continued

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Report #	Location
Safety Pharmacology					
Central Nervous System Effects					
Effects on CNS and behavior ^a	Male Han Wistar rat, male beagle dog	Oral	[REDACTED]	Gen-pharm 6	4.2.1.3.6
Effects on CNS and behavior	Male RH rat, male and female beagle dog	Oral	[REDACTED]	Gen-pharm 8	4.2.1.3.8
Effects on pentobarbitone induced sleeping time	Male CRH mouse	Oral	[REDACTED]	Gen-pharm 7	4.2.1.3.7
Cardiovascular Effects					
Effects on cardiovascular parameters ^a	Male beagle dog (conscious)	Oral	[REDACTED]	Gen-pharm 4	4.2.1.3.4
Effects on cardiovascular parameters	Male beagle dog (anesthetized)	IV	[REDACTED]	Gen-pharm 10	4.2.1.3.10
Effects on cardiovascular parameters	Male SHR or Sprague Dawley (DOCA, RVH) rat	Oral	[REDACTED]	Gen-pharm 9	4.2.1.3.9
Effects on the human I _{Kr} (HERG) channel	Cloned human I _{Kr} channel [Human embryonic kidney (HEK) cells transfected with the HERG clone]	<i>In vitro</i>	[REDACTED]	Gen-pharm 12	4.2.1.3.11
Respiratory Effects					
Effects on respiratory rate ^a	Male beagle dog (conscious)	Oral	[REDACTED]	Gen-pharm 4	4.2.1.3.4
Other Studies					
Effects on gastrointestinal function ^a	Male CD-1 mouse	Oral	Eli Lilly and Co	Gen-pharm 1	4.2.1.3.1
Effects on renal function	Male Sprague Dawley rat	IV	[REDACTED]	Gen-pharm 5	4.2.1.3.5
Receptor binding affinity ^a	Rat brain tissue	<i>In vitro</i>	Eli Lilly and Co	Gen-pharm 2	4.2.1.3.2
Receptor binding affinity of intermediate metabolites ^a	Rat brain tissue	<i>In vitro</i>	Eli Lilly and Co	Gen-pharm 3	4.2.1.3.3

Concluded

Abbreviations: # = number, PDE = phosphodiesterase, cGMP = cyclic guanosine mono phosphoric acid, IV = intravenous, SHR = spontaneously hypertensive rat, DOCA = deoxycorticosterone acetate treatment, RVH = renal hypertensive rat.

^a Contains a GLP compliance statement.

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

第 2.6.2 項（薬理試験の概要文）参照

2.6.3.3 副次的薬理試験

第 2.6.2 項（薬理試験の概要文）参照

2.6.3.4 安全性薬理試験

Organ Systems Evaluated	Species, Strain or Tissues/Cells	Route	Doses/ Conc.	Sex #/Group	Noteworthy Findings	GLP	Location Report #
Central Nervous System Effects							
CNS/ Behavior	Rat, Han Wistar (approximately 4 weeks)	Oral, gavage	0, 2, 20, 200 mg/kg	3M	200 mg/kg: Slight to moderate ptosis and slight depression of the pinna reflex. *Parameters evaluated: Muscle tone, reflexes, overt gastrointestinal/ autonomic nervous system/central nervous system effects.	Yes	4.2.1.3.6 Gen-pharm 6
	Dog, Beagle (4-6 months)	Oral, gavage	0, 2, 20, 200 mg/kg	2M	No effects. *Parameters evaluated: Muscle tone, reflexes, overt gastrointestinal/ autonomic nervous system/central nervous system effects, heart rate, body temperature and respiratory rate.		
CNS/ Behavior	Rat, RH (5-6 weeks)	Oral, gavage	0, 10, 30, 100 mg/kg	3M	No effects. *Parameters evaluated: Behavior, muscle tone, reflexes, overt gastrointestinal/autonomic nervous system/central nervous system effects.	No	4.2.1.3.8 Gen-pharm 8
	Dog, Beagle (5-6 months)	Oral, gavage	0, 10, 30, 100 mg/kg	1M 1F	Emesis, increased heart rate (tachycardia at ≥ 30 mg/kg). *Parameters evaluated: Behavior, muscle tone, reflexes, overt gastrointestinal/autonomic nervous system/central nervous system effects, heart rate, body temperature and respiratory rate.		
CNS	Mouse, CRH (4-6 weeks)	Oral, gavage	0, 10, 30, 100 mg/kg	10M	No effect on pentobarbitone induced sleeping time.	No	4.2.1.3.7 Gen-pharm 7

Continued

2.6.3.4 安全性薬理試験

Organ Systems Evaluated	Species, Strain or Tissues/Cells	Route	Doses/ Conc.	Sex #/Group	Noteworthy Findings	GLP	Location Report #
Cardiovascular Effect							
Cardio-vascular	Conscious dog, Beagle (approximately 4-4 ^{1/2} years)	Oral, gavage	0, 2, 20, 200 mg/kg	3M	≥20 mg/kg: Slight decrease in mean arterial blood pressure. *Parameters evaluated: Blood pressure, heart rate, ECG, clinical observations.	Yes	4.2.1.3.4 Gen-pharm 4
Cardio-vascular	Anesthetized Dog, Beagle (adult)	IV, cumulative	0, 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg	4M	Small dose dependent decrease in blood pressure (about 10% at 3 mg/kg) with a reduction in total peripheral resistance relative to control. *Parameters evaluated: Blood pressure, cardiac output, peripheral arterial blood flows and vascular resistance, heart rate, plasma renin and aldosterone concentration	No	4.2.1.3.10 Gen-pharm 10
Cardio-vascular	Rat, SHR (adult) or Sprague Dawley [DOCA (adult), RVH (adult), normotensive rat (adult)]	Oral gavage	0, 1, 5 mg/kg (Single dose to 1-month repeat dose)	5-12M	≥1 mg/kg: rapid, long lasting decrease in mean arterial blood pressure in hypertensive rats with a smaller effect in normotensive rats. The decrease in systolic pressure was greater than the decrease in diastolic pressure. *Parameters evaluated: Blood pressure and heart rate.	No	4.2.1.3.9 Gen-pharm 9
Cardiac Ion Channel	(HEK) 293 cells transfected with HERG clone	<i>In vitro</i>	0.1 – 100 μM	n=7	Weak HERG blockade of 24% and 51% at 10 and 100 μM, respectively.	No	4.2.1.3.11 Gen-pharm 12
Respiratory Effect							
Respiration	Conscious dog, Beagle (approximately 4-4 ^{1/2} years)	Oral, gavage	0, 2, 20, 200 mg/kg	3M	No effect on respiration rate.	Yes	4.2.1.3.4 Gen-pharm 04

Continued

2.6.3.4 安全性薬理試験

Organ Systems Evaluated	Species, Strain or Tissues/Cells	Route	Doses/ Conc.	Sex #/Group	Noteworthy Findings	GLP	Location Report #
Other Studies							
Gastro-intestinal	Mouse, CD-1 (6-7 weeks)	Oral, gavage	0, 8, 80, 800 mg/kg	10M	No effect on charcoal meal transit rate.	Yes	4.2.1.3.1 Gen-pharm 1
Renal	Rat, Sprague Dawley (adult)	IV	0.1 - 0.3 mg/kg	7-10M	0.1 mg/kg: Potentiated the effect of atrial natriuretic factor 0.3 mg/kg: increased urine volume and natriuresis. *Parameters evaluated: Urinary volume, natriuresis, kaliuresis	No	4.2.1.3.5 Gen-pharm 5
Receptor affinity	Rat brain tissue	<i>In vitro</i>	1×10^{-10} through 1×10^{-5} M	Triplicate, at least twice	Receptor affinity (K_i) for tadalafil: Benzodiazepine, histamine, α_1 -, α_2 -, β -adrenergic, GABA _A , muscarinic, 5-HT ₂ , dopamine D1: $> 1 \times 10^{-5}$ M Dopamine D2: $= 1 \times 10^{-6}$ M.	Yes	4.2.1.3.2 Gen-pharm 2
Receptor affinity	Rat brain tissue	<i>In vitro</i>	1×10^{-10} through 1×10^{-5} M	Triplicate, at least twice	Receptor affinity (K_i) for catechol metabolite and methylcatechol metabolite: Benzodiazepine, histamine, α_1 -, α_2 -, β -adrenergic, GABA _A , muscarinic, 5-HT ₂ , dopamine D1 and D2: $> 3 \times 10^{-6}$ M.	Yes	4.2.1.3.3 Gen-pharm 3

Concluded

Abbreviations: Conc. = Concentration, # = number, F = female, M = male, IV: intravenous, SHR = spontaneously hypertensive rat, DOCA = deoxycorticosterone acetate treatment, RVH = renal hypertensive rat.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当せず