

**シアリス錠 5 mg**

**シアリス錠 10 mg**

**シアリス錠 20 mg**

## **2.6.4 薬物動態試験の概要文**

## **2.6.5 薬物動態試験概要表**

**日本イーライリリー株式会社**

## 目次

|             |                                             |    |
|-------------|---------------------------------------------|----|
| 2.6.4       | 薬物動態試験の概要文                                  | 1  |
| 2.6.4.1     | まとめ                                         | 1  |
| 2.6.4.1.1   | 薬物動態試験の概略                                   | 1  |
| 2.6.4.1.2   | 吸収                                          | 2  |
| 2.6.4.1.3   | 分布                                          | 2  |
| 2.6.4.1.4   | 代謝                                          | 2  |
| 2.6.4.1.5   | 排泄                                          | 3  |
| 2.6.4.2     | 分析法                                         | 4  |
| 2.6.4.2.1   | 標識化合物 (ADME 報告書 87、90)                      | 4  |
| 2.6.4.2.2   | 測定法                                         | 5  |
| 2.6.4.2.2.1 | 標識化合物                                       | 5  |
| 2.6.4.2.2.2 | 非標識化合物 (ADME 報告書 46、48、49、50)               | 5  |
| 2.6.4.3     | 吸収                                          | 6  |
| 2.6.4.3.1   | 単回投与時の血漿中濃度                                 | 6  |
| 2.6.4.3.1.1 | ラット (ADME 報告書 20)                           | 6  |
| 2.6.4.3.1.2 | イヌ (ADME 報告書 22)                            | 8  |
| 2.6.4.3.2   | 反復投与時の血漿中濃度                                 | 10 |
| 2.6.4.3.2.1 | マウス (ADME 報告書 3、12、27、29)                   | 10 |
| 2.6.4.3.2.2 | ラット (ADME 報告書 2、11、28、毒性報告書 4、19)           | 12 |
| 2.6.4.3.2.3 | イヌ (ADME 報告書 17、33、毒性報告書 5、20、27)           | 14 |
| 2.6.4.4     | 分布                                          | 16 |
| 2.6.4.4.1   | 組織分布 (ADME 報告書 1)                           | 16 |
| 2.6.4.4.2   | 色素親和性 (ADME 報告書 44)                         | 16 |
| 2.6.4.4.3   | 血漿蛋白結合 (ADME 報告書 6、25)                      | 16 |
| 2.6.4.4.4   | 血球移行 (ADME 報告書 24)                          | 16 |
| 2.6.4.4.5   | 胎盤・胎児への移行 (ADME 報告書 37)                     | 16 |
| 2.6.4.4.6   | 乳汁への移行 (ADME 報告書 36)                        | 17 |
| 2.6.4.5     | 代謝                                          | 18 |
| 2.6.4.5.1   | <i>In vitro</i> 代謝 (ADME 報告書 7)             | 18 |
| 2.6.4.5.2   | <i>In vivo</i> 代謝 (ADME 報告書 19、23、31、41、92) | 18 |
| 2.6.4.5.3   | 肝薬物代謝酵素に及ぼす影響                               | 20 |
| 2.6.4.5.3.1 | マウス (ADME 報告書 10)                           | 20 |
| 2.6.4.5.3.2 | ラット (ADME 報告書 9)                            | 21 |
| 2.6.4.5.3.3 | イヌ (ADME 報告書 42)                            | 21 |
| 2.6.4.6     | 排泄                                          | 22 |
| 2.6.4.6.1   | 尿及び糞中排泄 (ADME 報告書 21、22、91)                 | 22 |
| 2.6.4.6.2   | 胆汁排泄 (ADME 報告書 18)                          | 23 |
| 2.6.4.7     | 薬物動態学的相互作用                                  | 24 |
| 2.6.4.8     | その他の薬物動態試験                                  | 24 |
| 2.6.4.9     | 考察及び結論                                      | 24 |
| 2.6.4.10    | 図表                                          | 26 |
| 2.6.5       | 薬物動態試験概要表                                   | 27 |
| 2.6.5.1     | 薬物動態試験：一覧表                                  | 27 |
| 2.6.5.2     | 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験                      | 28 |
| 2.6.5.2.1   | 標識化合物                                       | 28 |
| 2.6.5.2.2   | 測定法                                         | 28 |
| 2.6.5.2.3   | 血漿中での安定性                                    | 28 |
| 2.6.5.3     | 薬物動態試験：単回投与後の吸収                             | 29 |
| 2.6.5.3.1   | <sup>14</sup> C-タダラフィル単回経口投与後のタダラフィルの吸収     | 29 |

|            |                                          |    |
|------------|------------------------------------------|----|
| 2.6.5.3.2  | <sup>14</sup> C-タダラフィル単回静脈内投与後のタダラフィルの吸収 | 29 |
| 2.6.5.3.3  | <sup>14</sup> C-タダラフィル単回経口投与後の放射活性物質の吸収  | 30 |
| 2.6.5.3.4  | <sup>14</sup> C-タダラフィル静脈内投与後の放射活性物質の吸収   | 30 |
| 2.6.5.4    | 薬物動態試験：反復投与後の吸収                          | 31 |
| 2.6.5.4.1  | マウスにおける反復投与後の吸収 (1)                      | 31 |
| 2.6.5.4.2  | マウスにおける反復投与後の吸収 (2)                      | 31 |
| 2.6.5.4.3  | マウスにおける反復投与後の吸収 (3)                      | 32 |
| 2.6.5.4.4  | マウスにおける反復投与後の吸収 (4)                      | 32 |
| 2.6.5.4.5  | ラットにおける反復投与後の吸収 (1)                      | 33 |
| 2.6.5.4.6  | ラットにおける反復投与後の吸収 (2)                      | 33 |
| 2.6.5.4.7  | ラットにおける反復投与後の吸収 (3)                      | 34 |
| 2.6.5.4.8  | ラットにおける反復投与後の吸収 (4)                      | 35 |
| 2.6.5.4.9  | ラットにおける反復投与後の吸収 (5)                      | 35 |
| 2.6.5.4.10 | イヌにおける反復投与後の吸収 (1)                       | 36 |
| 2.6.5.4.11 | イヌにおける反復投与後の吸収 (2)                       | 36 |
| 2.6.5.4.12 | イヌにおける反復投与後の吸収 (3)                       | 37 |
| 2.6.5.4.13 | イヌにおける反復投与後の吸収 (4)                       | 38 |
| 2.6.5.4.14 | イヌにおける反復投与後の吸収 (5)                       | 39 |
| 2.6.5.5    | 薬物動態試験：組織分布                              | 40 |
| 2.6.5.5.1  | 組織分布 (1)                                 | 40 |
| 2.6.5.5.2  | 組織分布 (2)                                 | 42 |
| 2.6.5.6    | 薬物動態試験：血漿蛋白結合                            | 43 |
| 2.6.5.6.1  | 血漿蛋白結合                                   | 43 |
| 2.6.5.7    | 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験                   | 44 |
| 2.6.5.7.1  | 胎盤移行                                     | 44 |
| 2.6.5.7.2  | 乳汁移行                                     | 45 |
| 2.6.5.8    | 薬物動態試験：その他の分布試験                          | 45 |
| 2.6.5.8.1  | 血球移行                                     | 45 |
| 2.6.5.9    | 薬物動態試験：In vivo 代謝                        | 46 |
| 2.6.5.9.1  | 血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物（マウス、ラット及びイヌ）             | 46 |
| 2.6.5.9.2  | 胆汁中の代謝物（ラット及びイヌ、静脈内投与）                   | 46 |
| 2.6.5.10   | 薬物動態試験：In vitro 代謝                       | 47 |
| 2.6.5.10.1 | In vitro 代謝（マウス、ラット、イヌ及びヒト由来肝スライス）       | 47 |
| 2.6.5.11   | 薬物動態試験：推定代謝経路                            | 47 |
| 2.6.5.11.1 | 推定代謝経路（マウス、ラット、イヌ及びヒト）                   | 47 |
| 2.6.5.12   | 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害                      | 48 |
| 2.6.5.12.1 | 薬物代謝酵素の誘導/阻害（マウス）                        | 48 |
| 2.6.5.12.2 | 薬物代謝酵素の誘導/阻害（ラット）                        | 48 |
| 2.6.5.12.3 | 薬物代謝酵素の誘導/阻害（イヌ）                         | 49 |
| 2.6.5.13   | 薬物動態試験：排泄                                | 49 |
| 2.6.5.13.1 | 尿及び糞中排泄（マウス、ラット及びイヌ）                     | 49 |
| 2.6.5.14   | 薬物動態試験：胆汁排泄                              | 50 |
| 2.6.5.14.1 | 胆汁排泄（ラット）                                | 50 |
| 2.6.5.15   | 薬物動態試験：薬物相互作用                            | 50 |
| 2.6.5.16   | 薬物動態試験：その他                               | 50 |

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1 まとめ

#### 2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略

安全性薬理試験及び毒性試験で用いた動物種であるマウス（CD-1）、ラット（Han Wistar、Fischer 344、Sprague Dawley）及びイヌ（ビーグル）で、タダラフィルの薬物動態を検討した。経口バイオアベイラビリティを算出する際に用いた静脈内投与を除き、投与経路には予定臨床投与経路である経口投与を選択した。タダラフィルの吸収、分布、代謝、排泄の評価には放射能標識タダラフィル（<sup>14</sup>C-タダラフィル）を用いた。タダラフィルの水溶性は低く、特に高用量において動物での経口吸収性が低いため、開発の進展に伴い3種の原薬が各種試験に供された（表 2.6.4-1）。初期の非臨床試験には [REDACTED] A 処方\*・タダラフィルが用いられた。がん原性試験を含む多くの非臨床試験では、タダラフィルと [REDACTED] ( [REDACTED] ) の [REDACTED] B 処方\* ( [REDACTED] B 処方\* ) が用いられた。しかしながら、この [REDACTED] B 処方\*は市販品の製造には不適切であったため、[REDACTED] C 処方\*タダラフィルを用いた錠剤が開発され、開発後期の臨床試験に供された。市販処方錠剤はこの [REDACTED] C 処方\*タダラフィルを含有する。[REDACTED] C 処方\*タダラフィルの懸濁液を用いて、ラット及びマウス反復投与毒性試験を実施したが、[REDACTED] B 処方\*での投与より高い曝露は得られなかった。[REDACTED] C 処方\*タダラフィルは、イヌを用いた1年間反復投与毒性試験や種々の薬物動態試験に供された。

表 2.6.4-1 各種原薬を用いた非臨床薬物動態試験一覧

| 原薬                         | マウス                                                                                                                                    | ラット                                                                                                                              | イヌ                                                                                   |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| [REDACTED] A 処方*・タダラフィル    | -該当せず                                                                                                                                  | -単回投与試験 <sup>8)</sup><br>-1ヵ月間反復投与 TK 試験 <sup>9)</sup><br>-代謝試験 <sup>10)</sup><br>-排泄試験 <sup>11)</sup>                           | -単回投与及び排泄試験 <sup>20)</sup><br>-1ヵ月間反復投与 TK 試験 <sup>21)</sup><br>-代謝試験 <sup>22)</sup> |
| [REDACTED] B 処方*           | -2週間反復投与試験 <sup>1)</sup><br>-がん原性試験 TK 予備試験 <sup>2)</sup><br>-がん原性試験 TK 試験 <sup>3)</sup><br>-代謝試験 <sup>4)</sup><br>-排泄試験 <sup>5)</sup> | -2週間反復投与試験 <sup>12)</sup><br>-6ヵ月間反復投与 TK 試験 <sup>13)</sup><br>-がん原性試験 TK 試験 <sup>14)</sup>                                      | -3ヵ月間反復投与 TK 試験 <sup>23)</sup><br>-6ヵ月間反復投与 TK 試験 <sup>24)</sup>                     |
| [REDACTED] C 処方*<br>タダラフィル | -3ヵ月間反復投与 TK 試験 <sup>6)</sup><br>-酵素誘導試験 <sup>7)</sup>                                                                                 | -3ヵ月間反復投与 TK 試験 <sup>15)</sup><br>-分布試験 <sup>16)</sup><br>-代謝試験 <sup>17)</sup><br>-酵素誘導試験 <sup>18)</sup><br>-排泄試験 <sup>19)</sup> | -1年間反復投与 TK 試験 <sup>25)</sup><br>-代謝試験 <sup>26)</sup><br>-酵素誘導試験 <sup>27)</sup>      |

TK = トキシコキネティクス, [REDACTED] = [REDACTED]

<sup>1)</sup>ADME 報告書 3, <sup>2)</sup>ADME 報告書 27, <sup>3)</sup>ADME 報告書 29, <sup>4)</sup>ADME 報告書 92, <sup>5)</sup>ADME 報告書 91, <sup>6)</sup>ADME 報告書 12, <sup>7)</sup>ADME 報告書 10, <sup>8)</sup>ADME 報告書 20, <sup>9)</sup>毒性報告書 19, <sup>10)</sup>ADME 報告書 23, <sup>11)</sup>ADME 報告書 21, <sup>12)</sup>ADME 報告書 2, <sup>13)</sup>毒性報告書 4, <sup>14)</sup>ADME 報告書 28, <sup>15)</sup>ADME 報告書 11, <sup>16)</sup>ADME 報告書 1, 36, 37, 44, <sup>17)</sup>ADME 報告書 19, 41, <sup>18)</sup>ADME 報告書 9, <sup>19)</sup>ADME 報告書 18, <sup>20)</sup>ADME 報告書 22, <sup>21)</sup>毒性報告書 27, <sup>22)</sup>ADME 報告書 21, <sup>23)</sup>毒性報告書 5, <sup>24)</sup>毒性報告書 20, <sup>25)</sup>ADME 報告書 17, <sup>26)</sup>ADME 報告書 33, <sup>27)</sup>ADME 報告書 31, <sup>28)</sup>ADME 報告書 42

#### 2.6.4.1.2 吸収

ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを単回で経口あるいは静脈内投与した際のタダラフィル及び放射活性物質の血漿中動態を調べた。いずれの動物種においても吸収相が著しく長く、血漿中消失半減期及び血漿クリアランスを正確に算出できなかった。ラットにおけるバイオアベイラビリティは雌（34%）よりも雄（53%）で高かったが、経口投与後の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は雌ラットの方が高かった。イヌのバイオアベイラビリティは、ラットより低く、雄で 18%、雌で 10%であった。放射活性物質中に占める未変化体の割合は低く（特にイヌ）、タダラフィルは、比較的、代謝を受けやすいことが明らかとなった。

マウス、ラット及びイヌにタダラフィルを最長 1 年間経口投与し、血漿中タダラフィル濃度の用量依存性及び蓄積性の有無を調べた。いずれの動物種においても、血漿中タダラフィル濃度は用量に応じて上昇したものの、その割合は用量増加の割合より小さかった。ラット及びイヌでは、連日投与に応じた AUC の増加と吸収相の延長が認められ、反復投与によるタダラフィルの蓄積性が示唆された。しかしながら、一定の投与期間以降はそれ以上の蓄積性は認められなかった。マウスでは、反復投与によって曝露量が減少したが、一定の投与期間以降はそれ以上の低下は認められなかった。

#### 2.6.4.1.3 分布

ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを単回経口投与し、放射活性物質の組織分布を検討した。放射活性物質の体内分布の経時的変化から、タダラフィルは消化管から緩やかに吸収され、組織に広く分布し、96 時間後には体内からほぼ消失することが明らかとなった。特に高濃度の放射活性物質が認められた組織は消化管であった。次いで、肝臓及び副腎に高い分布が認められた。中枢神経系への分布はほとんど見られなかった。有色ラット（Long Evans）を用いた組織分布試験の結果から、タダラフィルはメラニン親和性を示さないことが示唆された。妊娠ラット及び授乳ラットを用いた試験からは、タダラフィルあるいはその代謝物の胎盤移行性及び乳汁移行性がそれぞれ示唆された。

タダラフィルの血漿蛋白結合率は、マウス、ラット及びイヌでそれぞれ 85%、92%、及び 87%であり、ヒトでの結合率（94%）とほぼ同じであった。また、血球移行性試験において、タダラフィルは血球に選択的に移行しないことが示唆された。

#### 2.6.4.1.4 代謝

肝スライスを用いた代謝試験から、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、タダラフィルはほぼ同じ経路で代謝を受けることが明らかとなった。主要な代謝経路は、メチレンデオキシベンジル環が開裂してカテコール代謝物を生成し、さらに、メチル化あるいはグルクロン酸抱合を受ける経路であった。*In vivo* 試験における血漿中の主要代謝物は、カテコール体又はメチルカテコール体のグルクロン酸抱合体であり、先の *in vitro* 試験で得られた成績と一致した。

マウス及びラットにタダラフィルを高用量で経口投与した場合、肝酵素活性に軽度から中等度の上昇がみられた。同様にタダラフィルを高用量で投与した場合、雄イヌの総

肝チトクロム P450 量に軽度の増加がみられ、タダラフィルはチトクロム P450 を弱いながら誘導することが示唆された。

#### 2.6.4.1.5 排泄

タダラフィルの主要排泄経路は糞中排泄であり、経口投与時にタダラフィルの一部が吸収されないこと、また、タダラフィルの代謝物が胆汁中に排泄されることも明らかとなった。ラット及びマウスでは尿中に排泄されるタダラフィルはごく僅かであり、イヌにおいても尿中排泄は主要な経路ではなかった。

## 2.6.4.2 分析法

### 2.6.4.2.1 標識化合物（ADME 報告書 87、90）

非臨床薬物動態試験に用いた  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルの標識位置を図 2.6.4-1 に示す。 $^{14}\text{C}$ -タダラフィルは、XXXXXXXXXX社、XXXXXXXXXX社あるいはイーライリリー・アンド・カンパニーで合成された。合成経路は ADME 報告書 87 に記載されている。一部の試験では、 $^{14}\text{C}$ -タダラフィルと XXXXXX の XXXXXX B 処方\*を作製して投与した（ADME 報告書 90、ロット番号：V86-A01857-048）。各ロットの比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4-2 に示す。

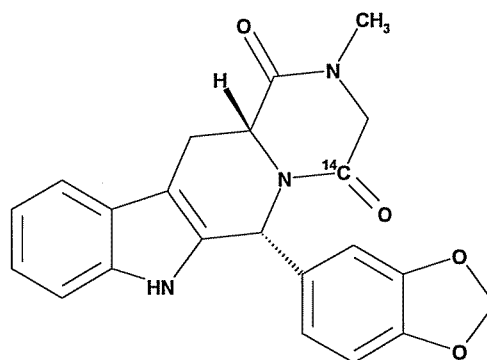


図 2.6.4-1  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルの標識位置

表 2.6.4-2  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルの比放射能及び放射化学的純度

| ロット番号                                                              | 比放射能<br>(MBq/mg) | 放射化学的純度 | 合成施設                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------|
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> | 5.6              | 不明      | <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 社 |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> | 5.0              | 99%以上   | <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> 社     |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> | 4.9              | 99%以上   | <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> 社     |
| 719-SCV-262A                                                       | 0.011            | 99%以上   | イーライリリー・アンド・カンパニー                                                        |
| V86-A01857-048 <sup>a</sup>                                        | 0.010            | 99.7%   | イーライリリー・アンド・カンパニー                                                        |

<sup>a</sup> XXXXXX（XXXXXXXXXX）との XXXXXX B 処方\*（1:1）、比放射能はタダラフィル当量として記した。

#### 2.6.4.2.2 測定法

##### 2.6.4.2.2.1 標識化合物

液体試料（血漿、尿、胆汁及びケージ洗浄液）は直接、糞はサンプルオキシダイザーで燃焼後、カーカスはエタノール/水酸化カリウム中で加熱後、シンチレーターを添加し混和し、液体シンチレーションカウンターで各試料中の総放射能を測定した。

血漿、尿、胆汁、糞及び肝スライス中の未変化体及び代謝物は、それぞれ適切な前処置を施した後に、放射化学検出法による高速液体クロマトグラフ法（HPLC）で分析した。代謝物の同定は、液体クロマトグラフ・マススペクトル法（LC/MS）及び液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法（LC/MS/MS）により行った。

組織分布試験における組織中の放射能測定には、組織摘出法又は全身オートラジオグラフィ法を用いた。組織摘出法では、摘出組織を可溶化剤で前処置した後に、シンチレーターを添加し混和後、液体シンチレーションカウンターで総放射能を測定した。組織中放射能濃度は、組織 1g 当たりのタダラフィルの $\mu\text{g}$  当量（ $\mu\text{g-eq/g}$ ）として記した。

##### 2.6.4.2.2.2 非標識化合物（ADME 報告書 46、48、49、50）

開発初期の非臨床薬物動態試験では、血漿中タダラフィル濃度は、XXXXXXXXXX社が確立した紫外吸収検出・高速液体クロマトグラフ法（HPLC/UV）により測定した（ADME 報告書 46）。XXXXXXXXXX社から開発を引き継いだ ICOS 社が実施した試験では、XXXXXXXXXX社が確立した HPLC/UV を用いた（ADME 報告書 48 及び ADME 報告書 49）。開発後期では、イーライリリー・アンド・カンパニーにより確立、バリデーションされたより高感度の大気圧化学イオン化法による LC/MS/MS を用いた（ADME 報告書 50）（表 2.6.4-3）。

表 2.6.4-3 血漿中タダラフィル濃度の定量法

| 検出法      | ID ナンバー                                                                | 動物種              | 定量範囲<br>(ng/mL) | 測定系の<br>確立日                                                                                                                              | 施設                                                                       | 試験<br>報告書 |
|----------|------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| HPLC/UV  | <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | マウス<br>ラット       | 10-1000         | 19 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 | <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 社 | ADME46    |
| HPLC/UV  | <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | マウス<br>ラット       | 50-5000         | 19 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 | <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 社 | ADME48    |
| HPLC/UV  | <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | マウス<br>ラット       | 150-20000       | 19 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 | <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 社 | ADME49    |
| LC/MS/MS | 906DM-139                                                              | マウス<br>ラット<br>イヌ | 0.5-500         | 19 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 | イーライリリー・<br>アンド・カンパニー                                                    | ADME50    |

HPLC/UV = 紫外吸収検出・高速液体クロマトグラフ法、LC/MS/MS = 液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法

### 2.6.4.3 吸収

#### 2.6.4.3.1 単回投与時の血漿中濃度

$^{14}\text{C}$ -タダラフィルを単回で経口あるいは静脈内投与した際の薬物動態パラメータをラット（ADME 報告書 20）及びイヌ（ADME 報告書 22）で検討した。これら試験では、絶対的バイオアベイラビリティを算出するため、吸収を最大化する目的でタダラフィル（XXXXXXXXXX A 処方\*・タダラフィル）を溶解させることを優先した。そのため、溶媒として、ラットではグリコフロールと水の 50 : 50 (v : v) 混合溶液を、イヌではジメチルホルムアミド (DMF) とポリエチレングリコール 200 (PEG200) の 20 : 80 (v : v) 混合溶液をそれぞれ用いた。

##### 2.6.4.3.1.1 ラット（ADME 報告書 20）

雌雄の Han Wistar ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときのタダラフィル及び放射活性物質の血漿中動態を検討した（表 2.6.4-4 及び図 2.6.4-2）。タダラフィル及び放射活性物質の血漿中濃度は、いずれも投与後 24 時間まではほぼ同一範囲で推移し、吸収相が著しく長かった。投与 48 時間後では血漿中タダラフィル濃度は定量限界以下であったが、放射活性物質は最終測定時点（投与 72 時間後）まで定量可能であった。消失相における測定時点が限られたため、血漿中消失半減期を正確に算出できなかった。 $T_{\max}$  の時点で、放射活性物質の 75%（雄）又は 73%（雌）をタダラフィルが占めた。AUC の比較では、放射活性物質の 43%（雄）又は 51%（雌）がタダラフィルであった。

表 2.6.4-4 雌雄の Han Wistar ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で単回投与（経口及び静脈内）したときの血漿中タダラフィル及び放射活性物質の薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティ

|                                     | 経口投与  |       | 静脈内投与             |                   |
|-------------------------------------|-------|-------|-------------------|-------------------|
|                                     | 雄     | 雌     | 雄                 | 雌                 |
| タダラフィル                              |       |       |                   |                   |
| $C_{\max}$ (ng/mL)                  | 788   | 856   | 3700 <sup>b</sup> | 5670 <sup>b</sup> |
| V (L/kg)                            | NC    | NC    | 2.5               | 1.6               |
| $T_{1/2}$ (hr)                      | NC    | NC    | 3.2               | 4.2               |
| CL (mL/min/kg)                      | NC    | NC    | 8.9               | 4.4               |
| $T_{\max}$ (hr)                     | 1     | 2     | 0.08 <sup>b</sup> | 0.08 <sup>b</sup> |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)         | NC    | NC    | 18064             | 36659             |
| $AUC_{0-24\text{hr}}$ (ng·hr/mL)    | 9591  | 12335 | 17981             | 36189             |
| バイオアベイラビリティ <sup>a</sup> (%)        | 53    | 34    | NA                | NA                |
| 放射活性物質                              |       |       |                   |                   |
| $C_{\max}$ (ng eq/mL)               | 1051  | 1177  | 5744 <sup>b</sup> | 7200 <sup>b</sup> |
| $T_{\max}$ (hr)                     | 1     | 2     | 0.08 <sup>b</sup> | 0.08 <sup>b</sup> |
| $AUC_{0-72\text{hr}}$ (ng eq·hr/mL) | 22281 | 24210 | 34319             | 51307             |

データは平均値で示した (N=3) ; NC = 計算せず、NA = 該当せず。

<sup>a</sup> バイオアベイラビリティは  $AUC_{0-24\text{hr}}$  で算出した。

<sup>b</sup> 初回測定時点の値

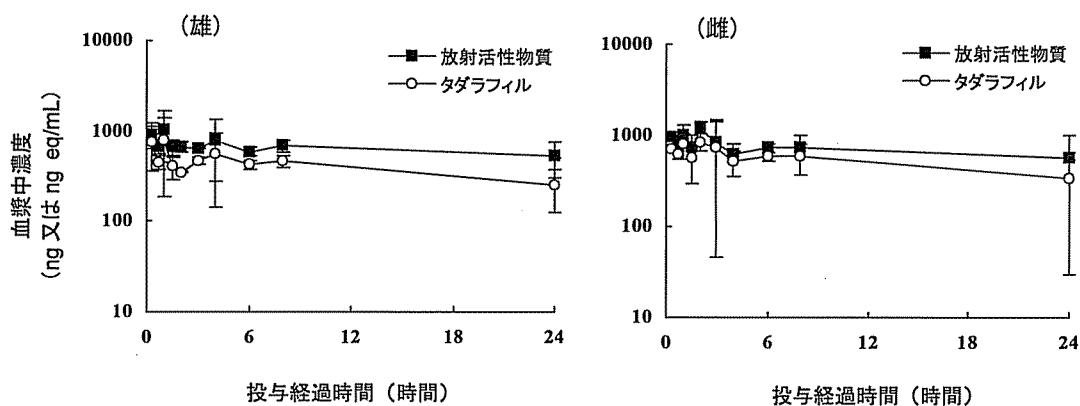


図 2.6.4-2 雌雄の Han Wistar ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で  
単回経口投与したときの血漿中タダラフィル及び放射活性物質濃度の経時的推移  
(平均値  $\pm$  標準偏差、N=3)

- ADME 報告書 20 のデータを元に再プロットした。
- 血漿中タダラフィル濃度は、投与 48 時間後では定量限界以下であった。

雌雄の Han Wistar ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときのタダラフィル及び放射活性物質の血漿中動態を検討した (表 2.6.4-4 及び図 2.6.4-3)。タダラフィルの血漿中消失半減期は雄で 3.2 時間、雌で 4.2 時間であった。放射活性物質は最終測定時点 (投与 72 時間後) まで定量可能であったが、血漿中タダラフィル濃度は投与 48 時間後には定量限界以下であった。この静脈内投与試験と上述の経口投与試験の成績から算出したバイオアベイラビリティは雌よりも雄で高かったが、経口投与後の AUC は雌ラットの方が高かった。静脈内投与後のタダラフィルの消失が雌より雄で速やかなことが、雄の AUC が雌より低くなった原因と推察された。

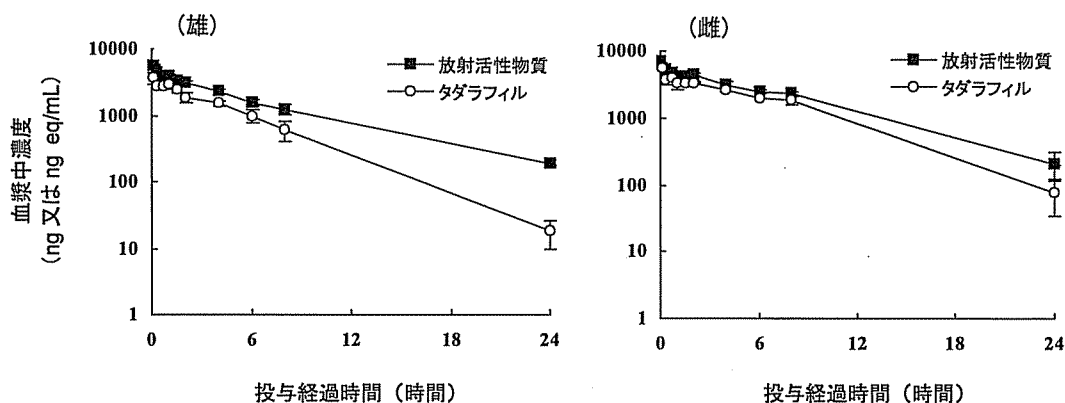


図 2.6.4-3 雌雄の Han Wistar ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で  
単回静脈内投与したときの血漿中タダラフィル及び放射活性物質濃度の経時的推移  
(平均値  $\pm$  標準偏差、N=3)

- ADME 報告書 20 のデータを元に再プロットした。
- 血漿中タダラフィル濃度は、投与 48 時間後では定量限界以下であった。

### 2.6.4.3.1.2 イヌ (ADME 報告書 22)

雌雄のビーグル犬に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときのタダラフィル及び放射活性物質の血漿中動態を検討した (表 2.6.4-5 及び図 2.6.4-4)。投与 24 時間後における血漿中タダラフィル濃度は定量限界未満であったが、48 から 72 時間後にかけて血漿中濃度の上昇が観察された。この上昇は放射活性物質の血漿中濃度の動きと一致していた。放射活性物質は最終測定時点 (146 時間後) まで定量可能であった。ラットでの試験と同様に、消失相における測定時点が限られたため、血漿中消失半減期を正確に算出できなかった。T<sub>max</sub> の時点において、放射活性物質の 48% (雄) 又は 32% (雌) をタダラフィルが占め、AUC の比較では放射活性物質の 17% (雄) 又は 4% (雌) がタダラフィルであったことから、体循環中にタダラフィルの代謝物が存在し、代謝が高率であったことが示唆された。

表 2.6.4-5 雌雄のビーグル犬に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で  
単回投与 (経口及び静脈内) したときの血漿中タダラフィル及び  
放射活性物質の薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティ

|                                               | 経口投与  |                 | 静脈内投与             |                   |
|-----------------------------------------------|-------|-----------------|-------------------|-------------------|
|                                               | 雄     | 雌               | 雄                 | 雌                 |
| タダラフィル                                        |       |                 |                   |                   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                      | 526   | 416             | 3663 <sup>d</sup> | 4487 <sup>d</sup> |
| V (L/kg)                                      | NC    | NC              | 2                 | 2                 |
| T <sub>1/2</sub> (hr)                         | NC    | NC              | 4                 | 4                 |
| CL (mL/min/kg)                                | NC    | NC              | 6                 | 6                 |
| T <sub>max</sub> (hr)                         | 3     | 26 <sup>c</sup> | 0.16 <sup>d</sup> | 0.08 <sup>d</sup> |
| AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)                 | NC    | NC              | 23532             | 24705             |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)              | 4109  | 2278            | 22894             | 24204             |
| バイオアベイラビリティ (%) <sup>a</sup>                  | 18    | 10              | NA                | NA                |
| 放射活性物質                                        |       |                 |                   |                   |
| C <sub>max</sub> (ng eq/mL)                   | 1087  | 1291            | 4824 <sup>d</sup> | 6025 <sup>d</sup> |
| T <sub>max</sub> (hr)                         | 4     | 27 <sup>c</sup> | 0.08 <sup>d</sup> | 0.08 <sup>d</sup> |
| AUC <sub>0-∞</sub> (ng eq·hr/mL)              | 24492 | 62827           | 69899             | 102208            |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng eq·hr/mL) <sup>b</sup> | 24378 | 62334           | 65318             | 100415            |

データは平均値で示した (N=3) ; NC = 計算せず、NA = 該当せず。

<sup>a</sup> バイオアベイラビリティは AUC<sub>0-24 hr</sub> で算出した。

<sup>b</sup> 経口投与では t=146 時間、静脈内投与では t=168 時間

<sup>c</sup> 3 例中 1 例の T<sub>max</sub> は 72 時間であった。

<sup>d</sup> 初回測定時点の値

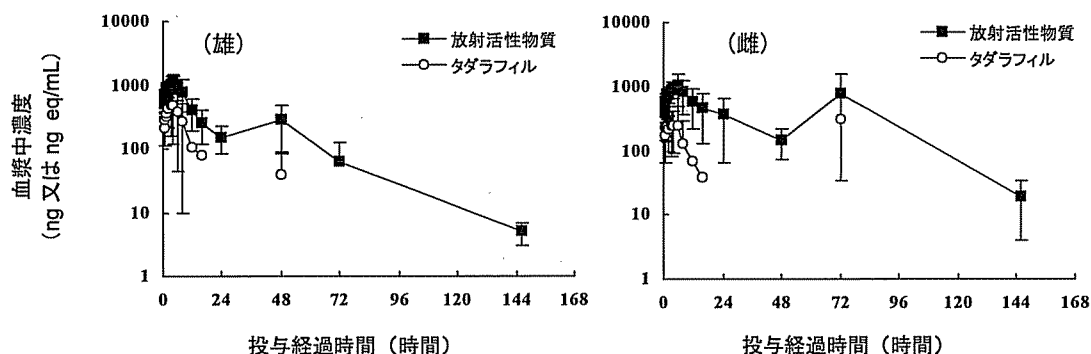


図 2.6.4-4 雌雄のビーグル犬に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で  
単回経口投与したときの血漿中タダラフィル及び放射活性物質濃度の経時的推移  
(平均値  $\pm$  標準偏差、N=3)

- ADME 報告書 22 のデータを元に再プロットした。  
- 雄における投与 12 及び 16 時間後の血漿中タダラフィル濃度は、それぞれ 2 例の平均値及び 1 例の値で示した。  
- 雌における投与 12 及び 72 時間後の血漿中タダラフィル濃度は 2 例の平均値で、16 時間後の濃度は 1 例の値で示した。

雌雄のビーグル犬に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィル を 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときのタダラフィル及び放射活性物質の血漿中動態を検討した (表 2.6.4-5 及び図 2.6.4-5)。血漿中消失半減期は雌雄ともに 4 時間であった。放射活性物質は最終測定時点 (投与 168 時間後) まで定量可能であったが、投与 48 時間後では血漿中タダラフィル濃度は定量限界以下であった。イヌにおけるタダラフィルのバイオアベイラビリティは雄で 18%、雌で 10% であった。

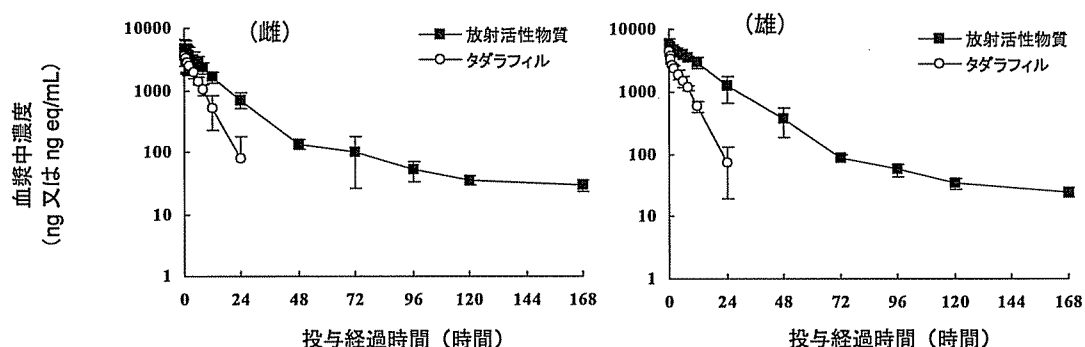


図 2.6.4-5 雌雄のビーグル犬に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で  
単回静脈内投与したときの血漿中タダラフィル及び放射活性物質濃度の経時的推移  
(平均値  $\pm$  標準偏差、N=3)

- ADME 報告書 22 のデータを元に再プロットした。

### 2.6.4.3.2 反復投与時の血漿中濃度

#### 2.6.4.3.2.1 マウス（ADME 報告書 3、12、27、29）

マウスにタダラフィルを経口反復投与した際の薬物動態パラメータを検討した試験の一覧を表 2.6.4-6 に示す。これら試験では主に [REDACTED] B 処方\*を使用し、0.5% [REDACTED] と 1% Tween80 を含む懸濁液として調製した。[REDACTED] C 処方\*タダラフィル（10%アラビアゴム懸濁液）を用いた 3 ヶ月間反復投与試験（ADME 報告書 12）を実施したが、[REDACTED] B 処方\*の投与より、高い曝露は得られなかった。

表 2.6.4-6 マウスにおける反復経口投与試験一覧

| 試験                     | 系統   | 用量 (mg/kg)         | 投与期間  | 測定日         | 報告書    |
|------------------------|------|--------------------|-------|-------------|--------|
| [REDACTED] B 処方*       |      |                    |       |             |        |
| 2 週間反復投与試験             | CD-1 | 200, 400, 600, 800 | 2 週間  | 13          | ADME3  |
| がん原性試験 TK 予備試験         | CD-1 | 0, 60, 200, 400    | 3 ヶ月間 | 1, 42, 91   | ADME27 |
| がん原性試験 TK 試験           | CD-1 | 0, 10, 60, 400     | 6 ヶ月間 | 21, 84, 180 | ADME29 |
| [REDACTED] C 処方*タダラフィル |      |                    |       |             |        |
| 3 ヶ月間反復投与 TK 試験        | CD-1 | 60, 200, 400, 800  | 3 ヶ月間 | 0, 32, 90   | ADME12 |

TK = トキシコキネティクス、[REDACTED] = [REDACTED]

雌雄の CD-1 マウスにタダラフィル（[REDACTED] B 処方\*）を 200、400、600 及び 800 mg/kg の用量で 2 週間にわたり連日経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度を評価したところ（ADME 報告書 3）、200 から 600 mg/kg の用量範囲において、タダラフィルの曝露量は用量に応じて増加したものの、その割合は用量増加の割合より小さかった。600 mg/kg を超える用量では曝露量の増加は認められず、吸収飽和が示唆された（図 2.6.4-6）。

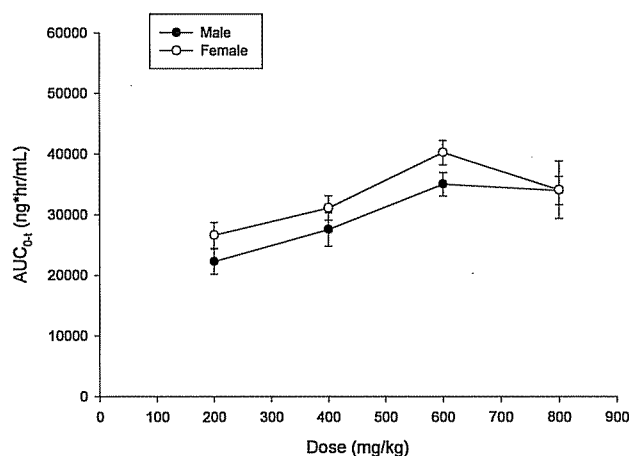


図 2.6.4-6 雌雄の CD-1 マウスにタダラフィルを 200、400、600 又は 800 mg/kg の用量で 2 週間連日反復経口投与したときの AUC と用量との関係  
（平均値 ± 標準誤差、N=3）

3 ヶ月間反復投与試験（ADME 報告書 12 及び ADME 報告書 27）並びに 6 ヶ月間反復投与試験（ADME 報告書 29）の成績からは、ほぼ同じ結論が得られた。単回及び反復投与後の薬物動態パラメータに明確な性差は認められなかった。 $C_{\max}$  と AUC は共に用量に応じて増加したものの、その割合は用量増加の割合より小さかった。概して、初回投与時と比較して投与後 1 ヶ月前後の AUC は低値であった。しかしながら、投与 3 ヶ月後に AUC のさらなる減少は観察されなかったことから、AUC の変動は投与後約 1 ヶ月ではほぼ終息するものと思われた。反復投与による  $C_{\max}$  の減少は、雌では投与後 1 ヶ月前後で平衡状態に達していたが、一部の雄では投与 3 ヶ月後まで  $C_{\max}$  の減少が持続した。タダラフィルの薬物代謝酵素誘導能を評価した別の試験において、統計学的に有意な CYP1A 及び CYP2B の誘導が観察されたこと、また、高用量を投与した雌で総チトクロム P450 含量が増加したことから、反復投与による曝露量減少にはタダラフィルによる薬物代謝酵素誘導が関与すると推察された（ADME 報告書 10）。一例として、がん原性試験トキシコキネティクス予備試験（ADME 報告書 27）の成績を表 2.6.4-7 に示す。

表 2.6.4-7 雌雄の CD-1 マウスにタダラフィルを 3 ヶ月間連日反復経口投与したときの  
血漿中タダラフィルの薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg/日)                     | 60    |       | 200   |       | 400   |       |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 性別                                | 雄     | 雌     | 雄     | 雌     | 雄     | 雌     |
| 1 日目                              |       |       |       |       |       |       |
| $C_{\max}$ (ng/mL)                | 4223  | 2918  | 4172  | 4419  | 5263  | 4913  |
| AUC <sub>1-tlast</sub> (ng·hr/mL) | 27692 | 15982 | 35652 | 28741 | 43009 | 51698 |
| 42 日目                             |       |       |       |       |       |       |
| $C_{\max}$ (ng/mL)                | 2031  | 2472  | 2784  | 2794  | 4405  | 3520  |
| AUC <sub>1-tlast</sub> (ng·hr/mL) | 14340 | 11443 | 22737 | 20110 | 40490 | 40193 |
| 91 日目                             |       |       |       |       |       |       |
| $C_{\max}$ (ng/mL)                | 2082  | 2672  | 2744  | 2642  | 3313  | 3771  |
| AUC <sub>1-tlast</sub> (ng·hr/mL) | 18387 | 13390 | 19930 | 26919 | 27248 | 27280 |

tlast = 定量可能な濃度が得られた最後の採血時間  
データは平均値で示した (N=4)。

#### 2.6.4.3.2.2 ラット（ADME 報告書 2、11、28、毒性報告書 4、19）

ラットにタダラフィルを反復経口投与した際の薬物動態パラメータを検討した試験の一覧を表 2.6.4-8 に示す。これら試験では主に [ ] B 処方\*を使用し、0.5% [ ] と 1% Tween80 を含む懸濁液として調製した。開発初期に実施した 1 ヶ月間反復投与試験では、[ ] A 処方\*・タダラフィルを使用し、0.5% [ ] と 1% Tween80 を含む懸濁液として調製した。[ ] C 処方\*タダラフィル（10%アラビアゴム懸濁液）を用いた 3 ヶ月間反復投与試験（ADME 報告書 11）を実施したが、[ ] B 処方\*での投与より、高い曝露は得られなかった。

表 2.6.4-8 ラットにおける反復経口投与試験一覧

| 試験                                  | 系統          | 用量 (mg/kg)         | 投与期間  | 測定日            | 報告書    |
|-------------------------------------|-------------|--------------------|-------|----------------|--------|
| [ ] A 処方*・タダラフィル<br>1 ヶ月間反復投与 TK 試験 | Han Wistar  | 0, 10, 60, 400     | 1 ヶ月間 | 0, 27          | 毒性 19  |
| [ ] B 処方*                           |             |                    |       |                |        |
| 2 週間反復投与試験                          | Han Wistar  | 200, 400, 600, 800 | 2 週間  | 0, 14          | ADME2  |
| 6 ヶ月間反復投与 TK 試験                     | Han Wistar  | 0, 10, 60, 400     | 6 ヶ月間 | 0, 25, 77, 168 | 毒性 4   |
| がん原性試験 TK 試験                        | Han Wistar  | 0, 10, 60, 400     | 6 ヶ月間 | 21, 84, 180    | ADME28 |
| [ ] C 処方*タダラフィル<br>3 ヶ月間反復投与 TK 試験  | Fischer 344 | 60, 100, 400, 800  | 3 ヶ月間 | 0, 30, 90      | ADME11 |

TK = トキシコキネティクス, [ ] = [ ]

雌雄の Han Wistar ラットにタダラフィル（[ ] B 処方\*）を 200、400、600 及び 800 mg/kg の用量で 2 週間にわたり連日経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度を評価したところ、200 から 400 mg/kg の用量範囲では、投与初日、2 週間後とも用量に応じたタダラフィルの曝露量増加が認められたものの、その割合は用量増加の割合より小さかった（ADME 報告書 2）。600 mg/kg を超える用量では、一貫した曝露量の増加は認められなかったが、これは吸収の変動あるいは飽和のためと推測された（図 2.6.4-7）。

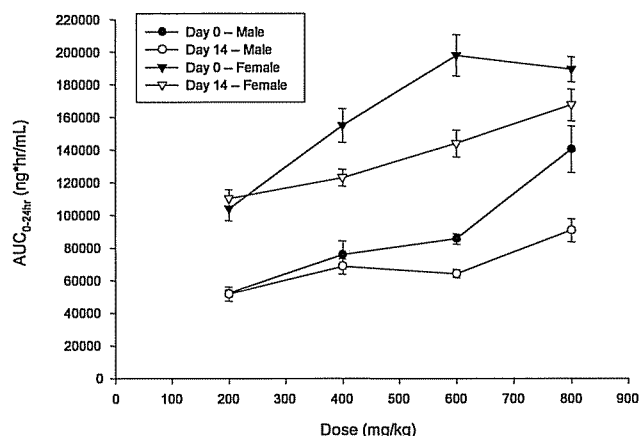


図 2.6.4-7 雌雄の Han Wistar ラットにタダラフィルを 200、400、600 又は 800 mg/kg の用量で 2 週間連日反復経口投与したときの AUC と用量との関係  
(平均値 ± 標準誤差、N=3)

1 ヶ月間反復投与試験（毒性報告書 19）、3 ヶ月間反復投与試験（ADME 報告書 11）並びに 2 つの 6 ヶ月間反復投与試験（毒性報告書 4 及び ADME 報告書 28）の成績からは、ほぼ同じ結論が得られた。血漿中タダラフィル濃度は用量に依存して上昇したが、その割合は用量増加の割合より小さかった。すべての用量において、概して、雌ラットは雄ラットより高い  $C_{max}$  及び AUC を示した。AUC は初回投与時に比較すると投与 1、3 及び 6 ヶ月後の方が一般的に高く、反復投与に伴う蓄積性が示唆された。しかしながら、投与 3 ヶ月以降には AUC の明らかな変動は認められなかった。一例として、6 ヶ月間反復投与トキシコキネティクス試験（毒性報告書 4）の成績を表 2.6.4-9 に示す。

表 2.6.4-9 雌雄の Han Wistar ラットにタダラフィルを 6 ヶ月間連日反復経口投与したときの血漿中タダラフィルの薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg/日)             | 10    |       | 60    |       | 400   |        |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 性別                        | 雄     | 雌     | 雄     | 雌     | 雄     | 雌      |
| 0 日目                      |       |       |       |       |       |        |
| $C_{max}$ (ng/mL)         | 758   | 1290  | 2245  | 3590  | 6040  | 8355   |
| $AUC_{1-24hr}$ (ng·hr/mL) | 5600  | 14700 | 34500 | 46000 | 92600 | 121000 |
| 25 日目                     |       |       |       |       |       |        |
| $C_{max}$ (ng/mL)         | 982   | 1600  | 2260  | 3605  | 4305  | 7090   |
| $AUC_{1-24hr}$ (ng·hr/mL) | 7890  | 18800 | 38800 | 47000 | 53800 | 122000 |
| 77 日目                     |       |       |       |       |       |        |
| $C_{max}$ (ng/mL)         | 1345  | 1745  | 3230  | 5900  | 5155  | 8070   |
| $AUC_{1-24hr}$ (ng·hr/mL) | 12200 | 24300 | 36500 | 79900 | 61600 | 130000 |
| 168 日目                    |       |       |       |       |       |        |
| $C_{max}$ (ng/mL)         | 1425  | 2455  | 2105  | 5760  | 5350  | 10470  |
| $AUC_{1-24hr}$ (ng·hr/mL) | 14900 | 28200 | 29100 | 82900 | 72200 | 190000 |

データは平均値で示した (N=2)。

## 2.6.4.3.2.3 イヌ (ADME 報告書 17、33、毒性報告書 5、20、27)

イヌにタダラフィルを反復経口投与した際の薬物動態パラメータを検討した試験の一覧を表 2.6.4-10 に示す。これら試験では主に [ ] B 処方\*を使用し、0.5% [ ] と 1% Tween80 を含む懸濁液として調製した。開発初期に実施した 1 ヶ月間反復投与トキシコキネティクス試験では、[ ] A 処方\*・タダラフィルを使用し、0.5% [ ] と 1% Tween80 を含む懸濁液として調製した。1 年間反復投与トキシコキネティクスには、申請製剤に含有される [ ] C 処方\*タダラフィル (1%カルボキシメチルセルロースナトリウム/0.5%ラウリル硫酸ナトリウム懸濁液) を用いた。[ ] A 処方\*・タダラフィル、[ ] B 処方\*又は [ ] C 処方\*タダラフィル、いずれの原薬を用いた試験でも、血漿中タダラフィル濃度は用量に応じて増加したものの、その割合は用量増加の割合より小さく、また、血中動態に顕著な個体間変動が認められた。そのため、いくつかの試験報告書では、主として、AUC を平均値ではなく範囲 (最小値と最大値) として表記した。

表 2.6.4-10 イヌにおける反復経口投与試験一覧

| 試験                                  | 系統    | 用量 (mg/kg)          | 投与期間  | 測定日             | 報告書    |
|-------------------------------------|-------|---------------------|-------|-----------------|--------|
| [ ] A 処方*・タダラフィル<br>1 ヶ月間反復投与 TK 試験 | ビーグル犬 | 0, 10, 45, 200      | 1 ヶ月間 | 0, 28           | 毒性 27  |
| [ ] B 処方*                           |       |                     |       |                 |        |
| 3 ヶ月間反復投与 TK 試験                     | ビーグル犬 | 10, 60, 200         | 3 ヶ月間 | 1, 28, 91       | 毒性 5   |
| 6 ヶ月間反復投与 TK 試験                     | ビーグル犬 | 0, 10, 60, 400      | 6 ヶ月間 | 0, 35, 77, 182  | 毒性 20  |
| 6 ヶ月間反復投与 TK 試験                     | ビーグル犬 | 0, 10, 60, 200, 400 | 6 ヶ月間 | 1, 85, 176      | ADME17 |
| [ ] C 処方*タダラフィル<br>1 年間反復投与 TK 試験   | ビーグル犬 | 25, 100, 400        | 1 年間  | 0, 33, 177, 364 | ADME33 |

TK = トキシコキネティクス, [ ] = [ ]

[ ] B 処方\*を用いた 6 ヶ月間反復投与トキシコキネティクス試験 (毒性報告書 20、ADME 報告書 17) の成績からは、概して、血漿中タダラフィル濃度は投与 3 ヶ月後までは上昇するが、それ以降にはほとんど増加しないことが示唆された。一方、[ ] C 処方\*タダラフィルを用いた 1 年間反復投与トキシコキネティクス試験 (ADME 報告書 33) では、ほとんどの投与群において  $C_{max}$  の平均値が、投与 33、177 及び 364 日後にかけて経時的に高くなる傾向が認められた (表 2.6.4-11)。しかしながら、1 年間にわたる AUC の経時的変化を個々の動物毎に精査したところ、一貫した傾向は認めらず、 $C_{max}$  平均値の経時的変化は、個体内変動によるものと考えられた。また、この試験では、 $T_{max}$  の変動も顕著で 0~24 時間に及ぶ広範な値を示した。

表 2.6.4-11 ビーグル犬にタダラフィルを1年間連日反復経口投与したときの  
血漿中タダラフィルの薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg/日)                    | 25             |                | 100            |                | 400            |                |
|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 性別                               | 雄 <sup>a</sup> | 雌 <sup>a</sup> | 雄 <sup>a</sup> | 雌 <sup>b</sup> | 雄 <sup>a</sup> | 雌 <sup>b</sup> |
| 0日目                              |                |                |                |                |                |                |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 2906 - 23250   | 2540 - 8784    | 3663 - 13537   | 4401 - 33466   | 12832 - 92967  | 7463 - 119290  |
| C <sub>max</sub> ± SD (ng/mL)    | 655 ± 499      | 578 ± 143      | 708 ± 264      | 1196 ± 1216    | 2662 ± 2251    | 4058 ± 2729    |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2 - 16         | 2 - 4          | 2 - 12         | 2 - 24         | 2 - 24         | 4 - 16         |
| 33日目                             |                |                |                |                |                |                |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 3586 - 28524   | 8177 - 26666   | 7005 - 28561   | 20730 - 99454  | 13883 - 105351 | 33156 - 126237 |
| C <sub>max</sub> ± SD (ng/mL)    | 737 ± 462      | 1159 ± 349     | 1201 ± 565     | 4255 ± 2233    | 3159 ± 1862    | 4168 ± 2168    |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2 - 12         | 2 - 8          | 2 - 8          | 0 - 24         | 2 - 8          | 2 - 4          |
| 177日目 <sup>c</sup>               |                |                |                |                |                |                |
| AUC <sub>1-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 5433 - 225744  | 6396 - 54573   | 8848 - 56777   | 34900 - 93491  | 16656 - 84686  | 51103 - 146404 |
| C <sub>max</sub> ± SD (ng/mL)    | 1123 ± 584     | 1987 ± 1026    | 1758 ± 928     | 3690 ± 906     | 3164 ± 1599    | 5914 ± 2354    |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2 - 16         | 2 - 12         | 2 - 8          | 1 - 16         | 4 - 12         | 2 - 12         |
| 364日目                            |                |                |                |                |                |                |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 8576 - 43136   | 8792 - 68012   | 12122 - 62109  | 39276 - 158317 | 16900 - 77350  | 28936 - 109961 |
| C <sub>max</sub> ± SD (ng/mL)    | 1440 ± 706     | 2301 ± 1356    | 2706 ± 1748    | 4763 ± 2660    | 3207 ± 1820    | 5413 ± 2512    |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2 - 8          | 2 - 4          | 4 - 12         | 8 - 24         | 4 - 8          | 12 - 16        |

<sup>a</sup> 5例/性/群

<sup>b</sup> 4例/性/群 (100及び400 mg/kg群では雌各1例が投与中止)

<sup>c</sup> 投与直後の採血は行わなかったため、AUCは投与後1時間から24時間のデータをもとに算出した。

#### 2.6.4.4 分布

##### 2.6.4.4.1 組織分布 (ADME 報告書 1)

雄の Fischer 344 ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 0.5、1、3、6、12、24、48 及び 96 時間後の放射活性物質の分布を組織摘出法により検討した。各臓器・組織内放射活性物質濃度は、第 2.6 項の表に示した（第 2.6.5.5.1 項参照）。放射活性物質は広く組織に分布し、概して、血液より組織中へ高い分布を示した。最も高い放射活性物質が認められたのは消化管とその内容物であった。次いで、肝臓及び副腎で高い分布が認められた。中枢神経系への分布はほとんど見られなかった。放射活性物質濃度は、ほとんどの組織で投与 6 時間後に最高となった。投与 96 時間後ではほとんどの組織で放射活性物質は検出されなかった。放射活性物質の組織中消失半減期は、血液（26 時間）及び胃壁（21 時間）を除いて約 10 時間であった。

##### 2.6.4.4.2 色素親和性 (ADME 報告書 44)

Long Evans ラット（有色ラット）に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーによりタダラフィルの色素沈着性を検討した。各臓器・組織内放射活性物質濃度は、第 2.6 項の表に示した（第 2.6.5.5.2 項参照）。色素沈着性のある眼及び皮膚において、高い濃度の放射活性物質は検出されず、0.3335 mRem の総実効線量に対し、それぞれ 10 及び 2%以下であった。有色ラットとアルビノラットの間で放射活性物質の組織分布に明らかな差は認められず、タダラフィルはメラニン親和性を示さないことが示唆された。

##### 2.6.4.4.3 血漿蛋白結合 (ADME 報告書 6, 25)

タダラフィルのマウス、ラット、イヌ及びヒトの各血漿蛋白との結合率を、10 から 10000 ng/mL の濃度範囲（マウスのみ 100 から 10000 ng/mL）で検討した。いずれの血漿についても結合率は処理濃度に依存せず、蛋白結合に飽和は認められなかった。上記の各種動物種及びヒトにおける結合率はそれぞれ、85%、92%、87%及び 94%であった。

##### 2.6.4.4.4 血球移行 (ADME 報告書 24)

$^{14}\text{C}$ -タダラフィルを、Han Wistar ラット、ビーグル犬及びヒトの血液中でインキュベートし、放射活性物質の血液に対する血漿比（血漿／血液比）を求めた。算出された血漿／血液比は、ラット、イヌ及びヒトで、それぞれ  $1.21 \pm 0.01$ 、 $1.21 \pm 0.05$  及び  $1.39 \pm 0.06$ （平均値  $\pm$  SD）で、タダラフィルは血球に選択的に移行しないことが示唆された。また、いずれの種においても、40 から 10000 ng/mL の濃度範囲で、血漿／血液比は処理濃度に影響されずほぼ一定であった。

##### 2.6.4.4.5 胎盤・胎児への移行 (ADME 報告書 37)

妊娠 18 日目の Fischer 344 ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより、放射活性物質の胎盤通過及び胎児への分布を検討した。各臓器・組織内放射活性物質濃度は第 2.6 項の表に示した（第 2.6.5.7.1 項

参照)。母動物における放射活性物質の分布像は、雄の Fischer 344 ラットの case と概ね同じであった。 $^{14}\text{C}$ -タダラフィルの投与後に、胎盤で放射活性物質が検出され、また、胎児組織（副腎、血液、脳、目、腎臓、肝臓及び心筋）にも低から中等度の放射活性物質が検出されたことから、タダラフィルあるいはその代謝物の胎盤移行性が示唆された。母動物のほとんどの組織と検討したすべての胎児組織において、放射活性物質の濃度は投与 8 時間後に最高となった。副腎を除く検討したすべての胎児組織において、投与 24 時間後には放射活性物質は定量限界以下まで減衰した。

#### 2.6.4.4.6 乳汁への移行 (ADME 報告書 36)

授乳中の Fischer 344 ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの、乳汁及び血漿中の放射活性物質濃度を測定した。乳汁中の放射活性物質濃度は、血漿中濃度と比較して 2 倍程度高かった。投与した放射活性物質の総量に対する乳汁中の放射活性物質量は、投与 3、6 及び 24 時間後で、それぞれ約 0.102%、0.086% 及び 0.004% であった。結論として、乳児は母親からの授乳を介してタダラフィル又はその代謝物に曝露される可能性があると考えられたが、乳汁中濃度は総投与量と比較すると微量であった。

#### 2.6.4.5 代謝

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおけるタダラフィルの代謝を、*in vitro* 及び *in vivo* で検討した。ヒトの主要代謝物は毒性試験で用いた動物種で同定されており、これら動物種の毒性試験への使用が適切であったことが確認されている。

##### 2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 (ADME 報告書 7)

タダラフィルの *in vitro* における代謝を、マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝スライスで検討した (表 2.6.4-12)。*In vitro* でのタダラフィルの代謝は、N-デスメチル化、ヒドロシキ化、特に、メチレンジオキシベンジル環の開環によるカテコール体の形成などの第 I 相酸化経路によるものであった。次いで、第 II 相の抱合酵素でグルクロン酸抱合と O-メチル化反応を受けた。ヒト及びイヌの肝スライスにおける主要代謝物は、メチルカテコールグルクロン酸抱合体であった。ラット及びマウスの肝スライスでもヒト肝スライスと同一の代謝物が産生され、加えて、水酸化体のグルクロン酸抱合体とカテコールグルクロン酸抱合体が形成された。放射能比に基づく、カテコールグルクロン酸抱合体がラット肝スライスで最も豊富な代謝物であった。以上の *in vitro* データは、後述する *in vivo* データとよく相関した。

表 2.6.4-12 各種動物種の肝スライスにおけるタダラフィルの *in vitro* 代謝

| 化合物               | % Area <sup>a</sup>   |                       |                       |                       |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                   | マウス                   | ラット                   | イヌ                    | ヒト                    |
| タダラフィル (未変化体)     | 88 (60 <sup>b</sup> ) | 79 (77 <sup>b</sup> ) | 55 (77 <sup>b</sup> ) | 91 (79 <sup>b</sup> ) |
| メチルカテコールグルクロン酸抱合体 | 3                     | 4                     | 45                    | 5                     |
| カテコールグルクロン酸抱合体    | 2                     | 9                     | -                     | -                     |
| メチルカテコール体         | -                     | -                     | <1                    | -                     |
| N-デスメチル体          | 4                     | 2                     | -                     | 1                     |
| 水酸化体 <sup>c</sup> | 3                     | 4                     | -                     | 3                     |
| 水酸化体/グルクロン酸抱合     | <<1                   | 2                     | -                     | -                     |

-: 検出されず。

<sup>a</sup>% Area は、プロトン化された未変化体と代謝物の総量に対するイオン強度を示す。

<sup>b</sup>肝スライスの存在、非存在下における未変化体の放射能比を示す。2種の肝サンプルを用いた試験では、その平均値で示した。

<sup>c</sup>3種の水酸化体が検出された。放射能をもとにすると、メチルカテコールグルクロン酸抱合体やカテコールグルクロン酸抱合体に比して、水酸化体は微量であったため、水酸化部位は同定していない。

##### 2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 (ADME 報告書 19、23、31、41、92)

タダラフィル経口投与時の *in vivo* での代謝を、マウス (ADME 報告書 92)、ラット (ADME 報告書 19、ADME 報告書 41) 及びイヌ (ADME 報告書 31) で検討した。得られた結果を表 2.6.4-13 及び図 2.6.4-8 に要約する。タダラフィルの推定代謝経路図 (図 2.6.4-8) には、ヒトの推定経路も併記した。

マウスにおける血漿中及び尿中の主要代謝物は、メチルカテコールグルクロン酸抱合体とカテコールグルクロン酸抱合体であった。マウスの糞中に排泄された放射活性物質の大部分は、タダラフィルの未変化体であった。

ラットでは、血漿中に微量の代謝物しか検出されず、また、放射活性物質の尿中排泄もわずかで 3%未満であった。ラット胆汁中の主要代謝物はカテコールグルクロン酸抱合体で、次いでメチルカテコールグルクロン酸抱合体が検出された。尿中で検出された代謝物は胆汁中代謝物に類似していたが、尿ではメチルカテコールグルクロン酸抱合体は検出されなかった。糞中に検出されたメチルカテコール体及びカテコール体は、糞中細菌によってグルクロン酸抱合体が脱抱合され、形成されるものと推測された。ラットにタダラフィルを静脈内投与した際にも、これらグルクロン酸抱合体の胆汁排泄が認められている（ADME 報告書 23）。

イヌにおける血漿及び尿中の主要代謝物は、メチルカテコールグルクロン酸抱合体であった。イヌでは非抱合メチルカテコール体が血漿及び尿中に検出されたが、その量はグルクロン酸抱合体より少なかった。イヌでは、げっ歯類（マウス及びラット）と異なり、N-デスメチル体は、血中、尿中又は糞中、いずれにも検出されなかった。メチルカテコールグルクロン酸抱合体の胆汁中排泄が静脈内投与後のイヌで観察されており（ADME 報告書 23）、ラットと同様に、糞中のメチルカテコール体及びカテコール体も、糞中細菌によるグルクロン酸抱合体の脱抱合により形成されると推測された。

表 2.6.4-13 各種動物種におけるタダラフィルの血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物

| 化合物                    | マウス |   |   | ラット |    |   |    | イヌ |   |   |
|------------------------|-----|---|---|-----|----|---|----|----|---|---|
|                        | 血漿  | 尿 | 糞 | 血漿  | 尿  | 糞 | 胆汁 | 血漿 | 尿 | 糞 |
| タダラフィル                 | √   | √ | √ | √   | √  | √ | √  | √  | √ | √ |
| メチルカテコール体 <sup>a</sup> | √   | √ | √ | -   | -  | √ | -  | √  | √ | √ |
| カテコール体 <sup>a</sup>    | -   | √ | √ | -   | -  | √ | -  | -  | - | √ |
| N-デスメチル体               | √   | √ | √ | √   | -  | - | -  | -  | - | - |
| 水酸化体 <sup>b</sup>      | √   | √ | √ | √   | √  | √ | √  | -  | √ | √ |
| グルクロン酸抱合体              |     |   |   |     |    |   |    |    |   |   |
| メチルカテコール体              | √   | √ | - | -   | -  | - | √  | √  | √ | - |
| カテコール体                 | √   | √ | - | √   | √  | - | √  | -  | - | - |
| 水酸化体 <sup>b</sup>      | √   | √ | - | √   | -  | - | -  | -  | - | - |
| 試験報告書 ADME #           | 92  |   |   | 41  | 19 |   |    | 31 |   |   |

√: 検出された、-: 検出されなかった。

<sup>a</sup> 糞中のメチルカテコール体及びカテコール体は、糞中細菌によるグルクロン酸抱合体の脱抱合により形成されると推測される。

<sup>b</sup> 3 種の水酸化体と 2 種の水酸化体のグルクロン酸抱合体が検出された。放射能をもとにすると、メチルカテコールグルクロン酸抱合体やカテコールグルクロン酸抱合体に比して、水酸化体は微量であったため、水酸化部位は同定しなかった。

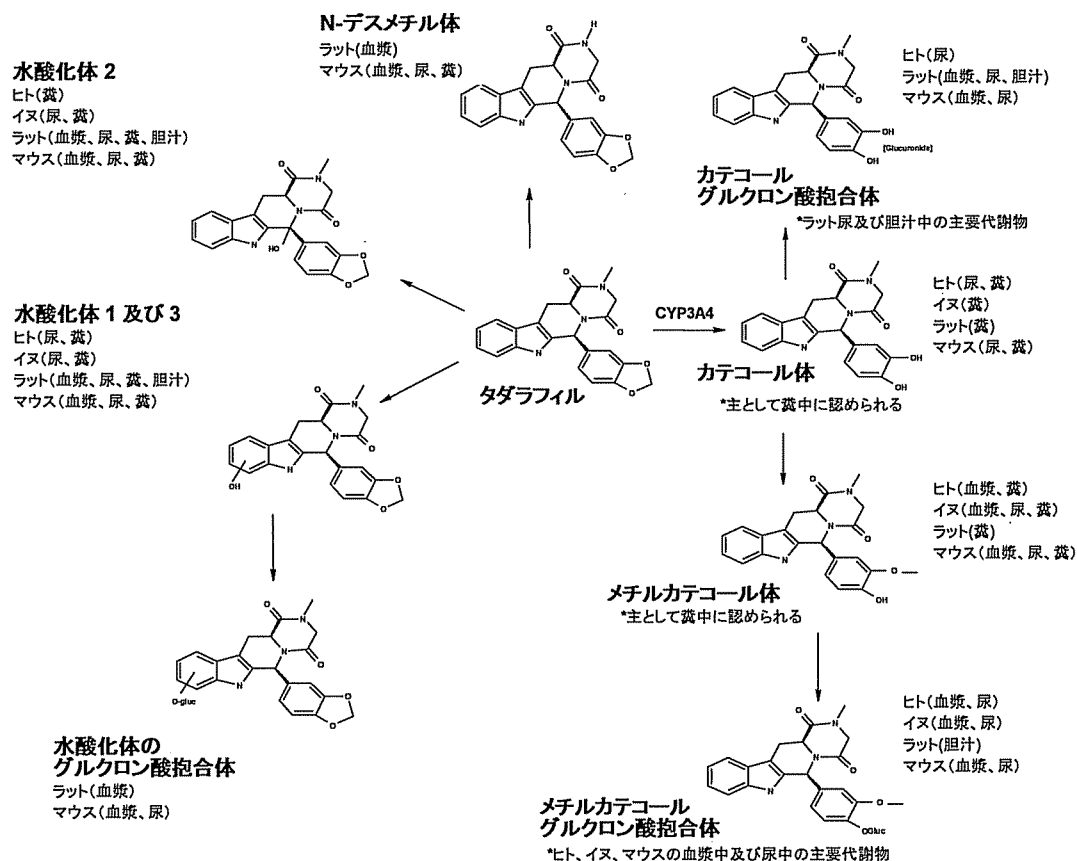


図 2.6.4-8 各種動物種及びヒトにおけるタダラフィルの推定代謝経路

#### 2.6.4.5.3 肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

タダラフィルをマウス及びラットに 1 ヶ月、あるいはイヌに 1 年間連日反復投与し、タダラフィルの肝薬物代謝酵素に対する影響を調べた。その際の指標として、肝ミクロゾーム分画中の 7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素 (EROD)、ベンズフェタミン N-脱メチル化酵素 (BND)、エリスロマイシン N-脱メチル化酵素 (END) の各活性並びに総肝チトクロム P450 量を測定した。EROD、BND 及び END の活性変動は、それぞれ CYP1A、CYP2B 及び CYP3A の活性変動の指標となる。

##### 2.6.4.5.3.1 マウス (ADME 報告書 10)

雌雄の CD-1 マウスにタダラフィルを 60、200、400 及び 800 mg/kg の用量で 1 ヶ月間にわたり連日経口投与した。800 mg/kg 投与群の雌で EROD 活性の上昇 (59%) が観察された。200 mg/kg 以上の用量を投与された雌雄に BND 活性の顕著な上昇が認められた (最大、雄で 45%、雌で 88%)。END 活性は、400 mg/kg 以上を投与された雄で低下した (最大、32%) のに対し、雌の END 活性は影響を受けなかった。高用量投与群の雌では、総肝チトクロム P450 量の顕著な増加が認められたが、雄では影響は認められなかった。結論として、マウスにおいて、タダラフィルは、肝チトクロム P450 の誘導作

用（CYP1A 及び CYP2B）を示すとともに、CYP3A の自殺基質（Mechanism-based inactivator）であること（雄のみ）が示唆された。

#### 2.6.4.5.3.2 ラット（ADME 報告書 9）

雌雄の Fischer 344 ラットにタダラフィルを 60、100、400 及び 800 mg/kg の用量で 1 ヶ月間にわたり連日経口投与した。すべての投与群で、EROD 活性の軽微な上昇が認められた。100 mg/kg 以上の用量を投与された雌に BND 活性の上昇が認められたのに対し（最大 52%）、雄では 800 mg/kg 用量群に軽微な上昇（8%）が観察されたのみであった。総肝チトクロム P450 量又は END 活性に対する影響は、雌雄とも、いずれの用量でも認められなかった。結論として、ラットにおいて、タダラフィルは、検討したすべての用量範囲で CYP1A の軽微な誘導作用とを示すこと、また、雌では 100 mg/kg 以上の用量で CYP2B の軽微から中等度の誘導作用を示すことが示唆された。

#### 2.6.4.5.3.3 イヌ（ADME 報告書 42）

雌雄ビーグルにタダラフィルを 25、100 及び 400 mg/kg の用量で 1 年間にわたり連日経口投与した。この試験では、肝薬物代謝酵素に及ぼす影響を、総肝チトクロム P450 量を測定することにより評価した。雄に軽微な総肝チトクロム P450 量の増加が用量依存的に認められたが、統計的有意差は高用量群でのみで検出された（最大 31%）。雌でも雄と同程度の総肝チトクロム P450 量の増加傾向が観察されたが、統計的有意差は認められなかった。結論として、雄のイヌにおいて、タダラフィルは、少なくとも 1 種類以上のチトクロム P450 アイソフォームに対し誘導作用を示すことが示唆された。

## 2.6.4.6 排泄

### 2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄（ADME 報告書 21、22、91）

CD-1 マウス、Han Wistar ラット及びビーグル犬に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを単回経口又は静脈内投与したときの排泄のまとめを表 2.6.4-14 に、また、各動物種の累積排泄率を図 2.6.4-9、図 2.6.4-10 及び図 2.6.4-11 に示す。いずれの動物種においても主排泄経路は糞であった。げっ歯類の尿中排泄量はごくわずかであった。マウス糞中の放射活性物質の約 99%は未変化体であったことから、放射活性物質の大半は吸収されなかった可能性がある。

表 2.6.4-14 マウス、ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを単回投与したときの  
累積排泄率（平均値 ± 標準誤差）

| 動物種 | 性 | 投与経路 | 用量<br>(mg/kg) | 試料採取時期<br>(時間) | 投与量に対する割合 (%) |        |                      | 試験報告書  |
|-----|---|------|---------------|----------------|---------------|--------|----------------------|--------|
|     |   |      |               |                | 尿中排泄量         | 糞中排泄量  | 総回収量                 |        |
| マウス | 雄 | 経口   | 400           | 0-96           | 4 ± 0.5       | 95 ± 5 | 101 ± 4 <sup>a</sup> | ADME91 |
| ラット | 雄 | 経口   | 10            | 0-168          | 4 ± 0.02      | 98 ± 3 | 102 ± 3 <sup>b</sup> | ADME21 |
|     | 雌 | 経口   | 10            | 0-168          | 6 ± 0.3       | 97 ± 5 | 103 ± 5 <sup>b</sup> |        |
| イヌ  | 雄 | 静脈内  | 10            | 0-168          | 17 ± 7        | 70 ± 4 | 88 ± 11 <sup>c</sup> | ADME22 |
|     | 雌 | 静脈内  | 10            | 0-168          | 31 ± 4        | 67 ± 5 | 100 ± 1 <sup>c</sup> |        |
|     | 雄 | 経口   | 10            | 0-168          | 8 ± 1         | 84 ± 4 | 93 ± 4 <sup>c</sup>  |        |
|     | 雌 | 経口   | 10            | 0-168          | 25 ± 7        | 63 ± 7 | 92 ± 2 <sup>c</sup>  |        |

<sup>a</sup> マウスの総回収量には、ケージ洗浄液及びカーカス中の回収量も含まれる。

<sup>b</sup> ラットの総回収量には、ケージ洗浄液、カーカス及び呼気中の回収量も含まれる。

<sup>c</sup> イヌの総回収量には、ケージ洗浄液中の回収量も含まれる。

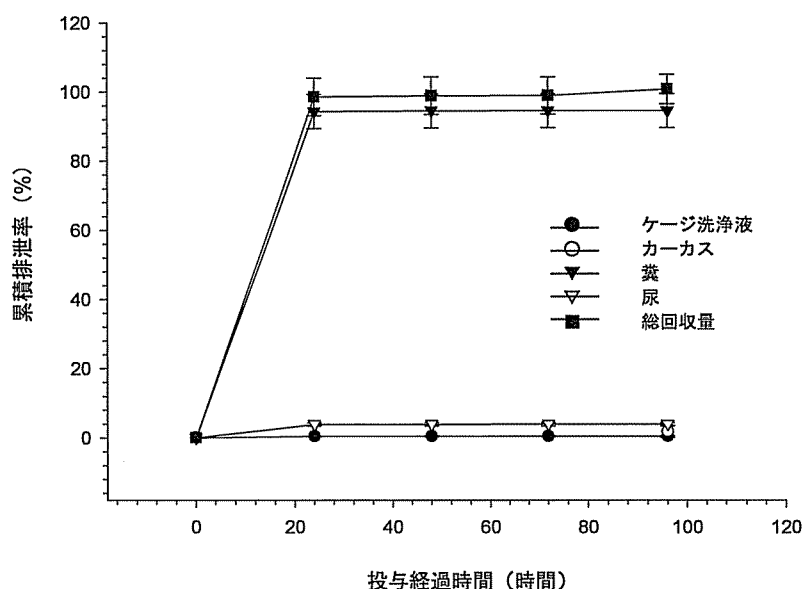


図 2.6.4-9 雄の CD-1 マウスに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 400 mg/kg の用量で単回経口投与  
したときの放射活性物質の累積排泄率

[平均値 ± 標準誤差、N=3 ケージ (N=3/ケージ)]

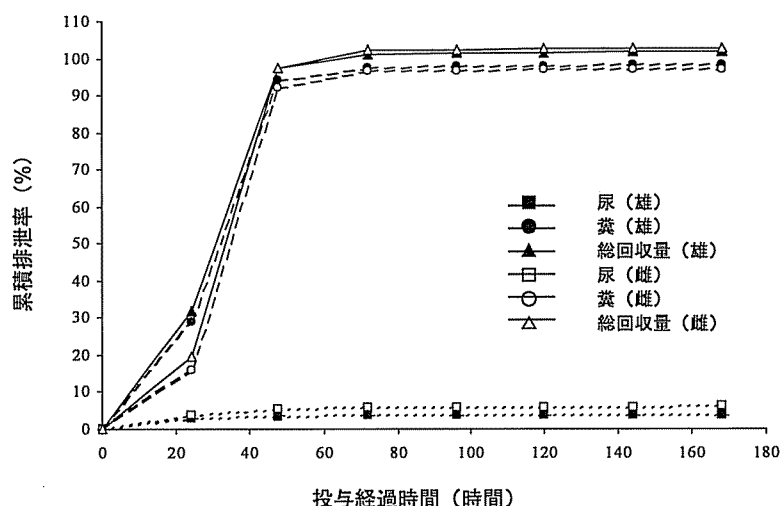


図 2.6.4-10 雌雄の Han Wistar ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射活性物質の累積排泄率 (平均値、N=3)

- ADME 報告書 21 のデータを元に再プロットした。

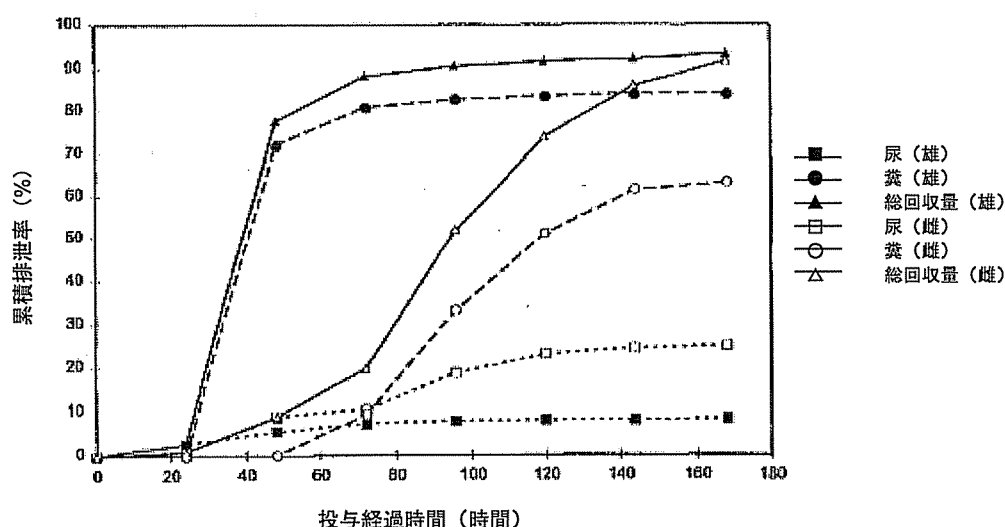


図 2.6.4-11 雌雄のビーグル犬に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射活性物質の累積排泄率 (平均値、N=3)

#### 2.6.4.6.2 胆汁排泄 (ADME 報告書 18)

胆管カニューレを挿入した雄の Han Wistar ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを約 60 mg/kg の用量で単回経口投与し、放射活性物質の胆汁排泄を調べた。放射活性物質の総回収量は  $95.8 \pm 2.2\%$  (平均値  $\pm$  標準誤差) であった。大部分の放射活性物質は糞中に排泄され、投与後 72 時間で投与量の  $85.7 \pm 1.2\%$  が糞中に回収された。投与量の  $6.1 \pm 0.5\%$  が胆汁中に排泄された。尿中、カーカス及びケージ洗浄液中には、それぞれ、 $0.8 \pm 0.4\%$ 、 $2.9 \pm 2.0\%$  及び  $0.3 \pm 0.1\%$  の放射活性物質が回収された。以上の結果から、経口投与されたタダラフィルの大半は吸収されず、直接、糞中に排出されたと推測された。

#### 2.6.4.7 薬物動態学的相互作用

薬物動態学的薬物相互作用を評価する目的で、特別な非臨床試験は実施しなかった。薬物動態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 2.7.2.2.2.3 項（第 2.7.2.2.2.3 項参照）及び添付文書（案）（第 1.8 項参照）に記載されている。

#### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当せず

#### 2.6.4.9 考察及び結論

$^{14}\text{C}$ -タダラフィルを用いた単回投与試験の結果から、ラット及びイヌにおけるタダラフィルの経口吸収は緩やかであることが明らかとなったが、反復投与毒性試験において、連日、持続的な曝露が得られたことから、経口吸収が遅いことは特に問題とはならなかった。ラットでは投与 48 時間後では血漿中タダラフィル濃度は定量限界以下であったが、イヌでは 48 から 72 時間後にかけて血漿中タダラフィル濃度の上昇が観察された。この試験は排泄試験も兼ねており、血漿中タダラフィル濃度の一時的な上昇が見られた個体で、対応する時間帯に糞中排泄の増加も観察されたことから、下部腸管で吸収の遅延が起こった可能性が示唆された。このような経口吸収の遅延と個体間変動のため、経口投与時の血漿中消失半減期及び血漿クリアランスを正確に算出できなかったが、静脈内投与時の血漿中消失半減期は、ラット、イヌとも約 4 時間で、比較的速やかな消失が認められた。ラットでは雄のバイオアベイラビリティは雌よりも高かったが（雄で 53%、雌で 34%）、経口投与後の AUC は雌ラットのほうが高かった。静脈内投与時の雄での血漿クリアランスが雌より約 2 倍高く、血漿中からのタダラフィルの消失が雌より雄で速やかなことが、雄での AUC が低くなる原因と推察された。血漿中の放射活性物質に占めるタダラフィルの割合は、AUC の比較において、ラットで 43%（雄）又は 51%（雌）、イヌで 17%（雄）又は 4%（雌）であった。

タダラフィルを反復経口投与した際に、血漿中タダラフィル濃度に明確な性差を示したのはラットのみで、単回投与時に認められたように、雌ラットの  $C_{\max}$  及び AUC は雄ラットより高かった。すべての種において血漿中タダラフィル濃度は用量に応じて上昇したものの、その割合は用量増加の割合より小さかった。特に、マウス及びラットに対する 2 週間の反復投与試験（ともに XXXXXXXXXX B 処方\*を使用）では、反復投与毒性試験で選択された用量より高い用量（600 mg/kg）で吸収飽和が認められた。ラット及びイヌでは、連日投与に応じた AUC の増加と吸収相の延長が認められ、反復投与によるタダラフィルの蓄積性が示唆された。この傾向は低用量（10 mg/kg）で顕著であったが、2 倍を超える蓄積はほとんど認められず、また、投与 3 ヶ月以降には AUC の大きな変動は概して認められなかった。一方、マウスにタダラフィルを 3 ヶ月間にわたり経口投与した場合、初回投与時と比較して投与後 1 ヶ月前後の AUC は低値であったが、投与 3 ヶ月後に AUC のさらなる減少は観察されなかった。反復投与による  $C_{\max}$  の減少は、雌では投与後 1 ヶ月前後で平衡状態に達していたが、一部の雄では投与 3 ヶ月後まで

C<sub>max</sub> の減少が持続した。タダラフィルの薬物代謝酵素に及ぼす影響を評価した別の試験において、CYP1A 及び CYP2B の誘導が観察されたこと、また、高用量を投与した雌で総チトクロム P450 含量が増加したことから、反復投与時の曝露量の減少にはタダラフィルによる薬物代謝酵素誘導が関与すると推察された。

雄の Fischer 344 ラットを用いて、<sup>14</sup>C-タダラフィル由来の放射活性物質の組織分布を検討したところ、放射活性物質は広く全身に分布し、特に消化管で高濃度の分布が認められた。次いで、肝臓及び副腎で高い分布が認められたが、中枢神経系への分布はほとんど見られなかった。放射活性物質濃度は、ほとんどの組織で投与 6 時間後に最高となった。投与 96 時間後ではほとんどの組織で放射活性物質は検出されなかった。投与 24 時間後の時点でも、放射活性物質は消化管内容物に高い濃度で存在していたことから、血漿中濃度の検討において得られた結果（経口投与時の吸収の遅延）が裏付けられた。別の試験で得られた排泄及び代謝データから、消化管内の放射活性物質の大部分は吸収されなかった <sup>14</sup>C-タダラフィルであったことが示唆されている。放射活性物質の組織中の消失半減期は、おおむね 10 時間であり、血液（26 時間）より短かったことから、タダラフィルあるいはその代謝物が組織中への蓄積性を示す可能性は低いと結論された。

本薬の同種同効品にあたる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）阻害剤が、有色ラットを用いた組織分布試験において、メラニン色素に富む眼球や皮膚に移行性を示すことが報告されている。そこで、本剤のメラニン親和性の有無を検討する目的で、有色ラット（Long Evans）を用いた組織分布試験を実施した。その結果、眼あるいは皮膚で高い濃度の放射活性物質は検出されず、0.3335 mRem の総実効線量に対し、それぞれ 10 及び 2%以下であった。有色ラットとアルビノラットで組織への分布に有意な差は認められず、タダラフィルはメラニン親和性を示さないことが示唆された。

タダラフィルの血漿蛋白結合率は、マウス、ラット及びイヌでそれぞれ 85%、92%、及び 87%であり、ヒトでの結合率（94%）とほぼ同じであった。また、検討した 10 から 10000 ng/mL（マウスのみ 100 から 10000 ng/mL）の濃度範囲で、結合率はほぼ同等であり、結合飽和は認められなかった。また、血球移行性試験において、タダラフィルは血球に選択的に移行しないことが示唆された。

妊娠ラットに <sup>14</sup>C-タダラフィルを投与し、放射活性物質の胎盤通過及び胎児への移行を検討したところ、胎盤で中等度の放射活性物質が検出され、また、胎児組織（副腎、血液、脳、目、腎臓、肝臓及び心筋）に低から中等度の放射活性物質が検出されたことから、タダラフィルあるいはその代謝物の胎盤移行性が示唆された。授乳中のラットを用いた試験成績からは、乳児は母親からの授乳を介してタダラフィル又はその代謝物に曝露される可能性があると考えられたが、乳汁中濃度は総投与量と比較すると微量であった。

肝スライスを用いた代謝試験から、タダラフィルは、マウス、ラット、イヌ及びヒトで、同じ経路で代謝を受けることが明らかとなった。この *in vitro* 試験の結果は、<sup>14</sup>C-タダラフィルを用いて実施された *in vivo* 試験の結果とよく一致した。主要な代謝経路として、メチレンデオキシベンジル環が開裂して生成したカテコール代謝物がメチル化ある

いはグルクロン酸抱合を受ける経路が想定された。AUCに基づくと、マウス及びイヌの血漿中に最も多く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った。非抱合代謝物として、イヌでメチルカテコール体が、マウスでN-デスメチル体が、それぞれ血漿中で微量に検出された。ラットでは、血漿中に微量の代謝物しか検出されなかった。ヒトにおける血漿中の主要代謝物は、マウス及びイヌと同様にメチルカテコールグルクロン酸抱合体であった。放射能標識タダラフィルを投与した被験者の血漿中には非抱合メチルカテコール体は検出されなかったが（XXXXXXCP11\*試験）、別の複数の臨床試験（XXXXXXCP55\*試験、XXXXXXCP10\*試験、XXXXXXCP13\*試験）では、血漿中に遊離型メチルカテコール体がグルクロン酸抱合体の10%未満の濃度で検出されている。ヒト血漿中で検出された代謝物（メチルカテコールグルクロン酸抱合体及びメチルカテコール体）のヒトPDE5に対する阻害能及び選択性が、*in vitro*で評価されている（第2.6.2.2.4項参照）。メチルカテコールグルクロン酸抱合体のPDE5阻害作用はタダラフィルの1/13000未満であり、他のPDEアイソザイム（1-4及び6-11）に対する作用も弱かった。また、メチルカテコール体のPDE5阻害作用は、タダラフィルの230分の1であり、PDE5への選択性も認められた。以上の薬理データと未変化体に対する血漿中の存在比を考慮すると、これら代謝物が評価したPDEアイソザイムに対し臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと結論された。

マウス及びラットにタダラフィルを高用量（400あるいは800 mg/kg）で経口投与した場合、肝薬物代謝酵素活性に軽度から中等度の上昇がみられた。同様にタダラフィルを高用量（400 mg/kg）でイヌに投与した場合、雄イヌの総肝チトクロムP450量に軽度の増加がみられ、高用量のタダラフィルはチトクロムP450を弱いながら誘導することが示唆された。ヒト初代培養肝細胞を用い、タダラフィルの薬物代謝酵素誘導能を評価したデータからは、タダラフィルがCYP3Aに対し自殺基質として働くとともに、CYP3Aの発現を誘導することが示されている（第2.7.2.2.1.5項参照）。タダラフィルのCYP3A活性に対する影響は処置濃度に依存し、誘導能と阻害能の均衡に依存するという結論が得られた。そこで、タダラフィル（10 mgを14日間反復投与）とミダゾラム（15 mg）の併用試験（XXXXXXCP21\*試験）、タダラフィル（20 mgを14日間反復投与）とロバスタチンの併用試験（XXXXXXCP20\*試験）が実施されたが、タダラフィルは併用薬の薬物動態に影響を及ぼさなかった（第2.7.2.2.2.3項参照）。これらの臨床試験成績からは、タダラフィルがCYP3Aの基質薬剤の動態に臨床、実質的に影響を及ぼさないことが示唆される。

タダラフィルの主要排泄経路は糞中排泄であり、経口投与時にタダラフィルの一部が吸収されないこと、タダラフィルの代謝物が胆汁中に排泄されることも明らかとなった。ラット及びマウスでは尿中に排泄されるタダラフィルは極わずかであり、イヌにおいても尿中排泄は主要な経路ではなかった。

#### 2.6.4.10 図表

図表は、本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

| Type of Study                         | Test System                         | Route    | Testing Facility  | Report # | Location   |
|---------------------------------------|-------------------------------------|----------|-------------------|----------|------------|
| Absorption                            |                                     |          |                   |          |            |
| Single-dose pharmacokinetics          | Rats                                | Oral/IV  |                   | ADME20   | 4.2.2.2.6  |
|                                       | Dogs                                | Oral/IV  |                   | ADME22   | 4.2.2.2.7  |
| Repeat-dose pharmacokinetics          | Mice                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME3    | 4.2.2.2.2  |
|                                       |                                     | Oral     |                   | ADME27   | 4.2.2.2.8  |
|                                       |                                     | Oral     |                   | ADME29   | 4.2.2.2.10 |
|                                       |                                     | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME12   | 4.2.2.2.4  |
|                                       | Rats                                | Oral     |                   | Tox19    | 4.2.2.2.14 |
|                                       |                                     | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME2    | 4.2.2.2.1  |
|                                       |                                     | Oral     |                   | Tox4     | 4.2.2.2.12 |
|                                       |                                     | Oral     |                   | ADME28   | 4.2.2.2.9  |
|                                       |                                     | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME11   | 4.2.2.2.3  |
|                                       |                                     | Dogs     | Oral              |          | Tox27      |
|                                       | Oral                                |          |                   | Tox5     | 4.2.2.2.13 |
|                                       | Oral                                |          |                   | Tox20    | 4.2.2.2.15 |
|                                       | Oral                                |          |                   | ADME17   | 4.2.2.2.5  |
|                                       | Oral                                |          | Eli Lilly and Co. | ADME33   | 4.2.2.2.11 |
| Distribution                          |                                     |          |                   |          |            |
| Tissue distribution                   | Rats                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME1    | 4.2.2.3.1  |
|                                       |                                     | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME44   | 4.2.2.3.7  |
| Plasma protein binding                | Mouse plasma                        | In vitro | Eli Lilly and Co. | ADME6    | 4.2.2.3.2  |
|                                       | Rat, dog, human plasma              | In vitro |                   | ADME25   | 4.2.2.3.4  |
| Placental transfer                    | Rats                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME37   | 4.2.2.3.6  |
| Excretion into milk                   | Rats                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME36   | 4.2.2.3.5  |
| Distribution in whole blood           | Rat, dog, human blood               | In vitro |                   | ADME24   | 4.2.2.3.3  |
| Metabolism                            |                                     |          |                   |          |            |
| Metabolism in plasma, urine and feces | Mice                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME92   | 4.2.2.4.9  |
| Metabolism in plasma                  | Rats                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME41   | 4.2.2.4.7  |
| Metabolism in urine, feces and bile   | Rats                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME19   | 4.2.2.4.4  |
| Metabolism in plasma, urine and feces | Dogs                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME31   | 4.2.2.4.6  |
| Metabolism in bile                    | Rats, Dogs                          | IV       |                   | ADME23   | 4.2.2.4.5  |
| Metabolism in liver slices            | Mouse, rat, dog, human liver slices | In vitro | Eli Lilly and Co. | ADME7    | 4.2.2.4.1  |
| Enzyme induction                      | Mice                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME10   | 4.2.2.4.3  |
|                                       | Rats                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME9    | 4.2.2.4.2  |
|                                       | Dogs                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME42   | 4.2.2.4.8  |
| Excretion                             |                                     |          |                   |          |            |
| Excretion into urine and feces        | Mice                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME91   | 4.2.2.5.4  |
|                                       | Rats                                | Oral     |                   | ADME21   | 4.2.2.5.2  |
|                                       | Dogs                                | Oral/IV  |                   | ADME22   | 4.2.2.5.3  |
| Excretion into bile                   | Rats                                | Oral     | Eli Lilly and Co. | ADME18   | 4.2.2.5.1  |

Abbreviations: # = number, IV = intravenous.

## 2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験

### 2.6.5.2.1 標識化合物

| Location Report #    | Study Type                                       | Lot #          | Date of synthesis | Specific activity (MBq/mg) | Radiochemical Purity |
|----------------------|--------------------------------------------------|----------------|-------------------|----------------------------|----------------------|
| 4.2.2.1.5<br>ADME 87 | <sup>14</sup> C-Tadalafil Synthesis              | 719-SCV-262A   | 19/20             | 5<br>0.011                 | >99%<br>>99%         |
| 4.2.2.1.6<br>ADME 90 | <sup>14</sup> C-Tadalafil/<br>B 処方*<br>Synthesis | V86-A01857-048 | 20                | 0.010                      | 99.7%                |

Abbreviations: # = number, [redacted] = [redacted]

### 2.6.5.2.2 測定法

| Location Report #    | Assay Type   | Method # and Development Date | Specificity | Species            | Sample Fluids | Sample Preparation        | Type of Chromatography     |
|----------------------|--------------|-------------------------------|-------------|--------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|
| 4.2.2.1.1<br>ADME 46 | HPLC<br>/UV  | [redacted]<br>19              | Tadalafil   | Mouse, rat,<br>dog | Plasma        | Solid Phase<br>Extraction | Reverse Phase<br>Isocratic |
| 4.2.2.1.2<br>ADME 48 | HPLC<br>/UV  | [redacted]<br>19              | Tadalafil   | Mouse, rat,        | Plasma        | Solid Phase<br>Extraction | Reverse Phase<br>Isocratic |
| 4.2.2.1.3<br>ADME 49 | HPLC<br>/UV  | [redacted]<br>19              | Tadalafil   | Dog                | Plasma        | Solid Phase<br>Extraction | Reverse Phase<br>Isocratic |
| 4.2.2.1.4<br>ADME 50 | LC/M<br>S/MS | 906DM-139<br>[redacted]<br>19 | Tadalafil   | Mouse, rat,<br>dog | Plasma        | Solid Phase<br>Extraction | Reverse Phase<br>Isocratic |

Abbreviations: # = number, HPLC/UV = high performance liquid chromatography with ultraviolet detection, LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

### 2.6.5.2.3 血漿中での安定性

| Analyte<br>Approximate<br>Temperature | Matrix        |              |                |                       |           |               |               |
|---------------------------------------|---------------|--------------|----------------|-----------------------|-----------|---------------|---------------|
|                                       | CD-1<br>Mouse | ICR<br>Mouse | Fischer<br>Rat | Hanover<br>Wistar Rat | CD<br>Rat | Beagle<br>Dog | Beagle<br>Dog |
|                                       | Plasma        | Plasma       | Plasma         | Plasma                | Plasma    | Plasma        | Plasma        |
| Tadalafil                             |               |              |                |                       |           |               |               |
| -20°C                                 | 66 days       | 342 days     | 71 days        | 71 days               | 330 days  | 91 days       | 280 days      |
| -70°C                                 | NA            | 342 days     | NA             | NA                    | 330 days  | NA            | 306 days      |
| Method #                              | [redacted]    | 906DM-139    | [redacted]     | [redacted]            | 906DM-139 | [redacted]    | 906DM-139     |
| Location                              | 4.2.2.1.2     | 4.2.2.1.4    | 4.2.2.1.2      | 4.2.2.1.2             | 4.2.2.1.4 | 4.2.2.1.3     | 4.2.2.1.4     |
| Report #                              | ADME 48       | ADME 50      | ADME 48        | ADME 48               | ADME 50   | ADME 49       | ADME 50       |

Abbreviations: # = number, NA = not applicable.

### 2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

#### 2.6.5.3.1 <sup>14</sup>C-タダラフィル単回経口投与後のタダラフィルの吸収

|                                  |                                                                                           |                    |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Route: Oral, Gavage              | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> A 処方* | Sample: Plasma     |
|                                  | Tadalafil                                                                                 |                    |
| Dose: 10 mg/kg                   | Dose form: Solution                                                                       | Analyte: Tadalafil |
|                                  | Radionuclide: <sup>14</sup> C                                                             | Assay: HPLC/UV     |
| Species                          | Rat/Han Wistar                                                                            | Dog/Beagle         |
| Vehicle                          | Glycofurol/water (50/50)                                                                  | DMF/PEG200 (20/80) |
| Specific activity:               | 0.525 MBq/g                                                                               | 0.608 MBq/g        |
| Sex/Number of animals            | 3M                                                                                        | 3F                 |
| PK parameters:                   |                                                                                           |                    |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 1                                                                                         | 2                  |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 788                                                                                       | 856                |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 9591                                                                                      | 12335              |
| T <sub>1/2</sub> (hr)            | NC <sup>b</sup>                                                                           | NC <sup>b</sup>    |
| Bioavailability (% of Dose)      | 53 <sup>c</sup>                                                                           | 34 <sup>c</sup>    |
| Location:                        | 4.2.2.2.6                                                                                 | 4.2.2.2.7          |
| Report #:                        | ADME 20                                                                                   | ADME 22            |

Abbreviations: DMF = Dimethylformamide, HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-24hr</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours), T<sub>1/2</sub> = half-life, NC = not calculated, # = number.

<sup>a</sup> T<sub>max</sub> of an animal was 72 hours.

<sup>b</sup> Plasma half-life after oral administration could not be accurately calculated due to the limited number of data points above the limit of quantification in the log-linear phase of the plasma concentration versus time curve.

<sup>c</sup> Oral bioavailability calculated from AUC<sub>0-24hr</sub> data.

#### 2.6.5.3.2 <sup>14</sup>C-タダラフィル単回静脈内投与後のタダラフィルの吸収

|                                       |                                                                                           |                    |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Route: IV                             | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> A 処方* | Sample: Plasma     |
|                                       | Tadalafil                                                                                 |                    |
| Dose: 10 mg/kg                        | Dose form: Solution                                                                       | Analyte: Tadalafil |
|                                       | Radionuclide: <sup>14</sup> C                                                             | Assay: HPLC/UV     |
| Species                               | Rat/Han Wistar                                                                            | Dog/Beagle         |
| Vehicle                               | Glycofurol/water (50/50)                                                                  | DMF/PEG200 (20/80) |
| Specific activity:                    | 2.386 MBq/g                                                                               | 1.87 MBq/g         |
| Sex/Number of animals                 | 3M                                                                                        | 3F                 |
| PK parameters:                        |                                                                                           |                    |
| T <sub>max</sub> (hr) <sup>a</sup>    | 0.08                                                                                      | 0.08               |
| C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup> | 3700                                                                                      | 5670               |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)      | 17981                                                                                     | 36189              |
| AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)         | 18064                                                                                     | 36659              |
| T <sub>1/2</sub> (hr)                 | 3.2                                                                                       | 4.2                |
| CL (mL/min/kg)                        | 8.9                                                                                       | 4.4                |
| Vd (L/kg)                             | 2.5                                                                                       | 1.6                |
| Location:                             | 4.2.2.2.6                                                                                 | 4.2.2.2.7          |
| Report #:                             | ADME 20                                                                                   | ADME 22            |

Abbreviations: IV = intravenous, HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, DMF = Dimethylformamide, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-24hr</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours), AUC<sub>0-∞</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity), T<sub>1/2</sub> = half-life, CL = clearance, Vd = volume of distribution, # = number.

<sup>a</sup> After IV administration, the values reported for C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> represent the first time point measured. The concentration at time zero was not extrapolated for the reported C<sub>max</sub>.

2.6.5.3.3 <sup>14</sup>C-タダフィル単回経口投与後の放射活性物質の吸収

|                                  |                                                                                           |                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Route: Oral, Gavage              | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> A 処方* | Sample: Plasma            |
|                                  | Tadalafil                                                                                 |                           |
| Dose: 10 mg/kg                   | Dose form: Solution                                                                       | Analyte: Radioequivalents |
|                                  | Radionuclide: <sup>14</sup> C                                                             | Assay: LSC                |
| Species                          | Rat/Han Wistar                                                                            | Dog/Beagle                |
| Vehicle                          | Glycofurol/water (50/50)                                                                  | DMF/PEG200 (20/80)        |
| Specific activity:               | 0.525 MBq/g                                                                               | 0.608 MBq/g               |
| Sex/Number of animals            | 3M                                                                                        | 3F                        |
| PK parameters:                   |                                                                                           |                           |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 1                                                                                         | 2                         |
| C <sub>max</sub> (ng eq/mL)      | 1051                                                                                      | 1177                      |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng eq·hr/mL) | 22281                                                                                     | 24210                     |
| T <sub>1/2</sub> (hr)            | NC <sup>b</sup>                                                                           | NC <sup>b</sup>           |
| Location:                        | 4.2.2.2.6                                                                                 | 4.2.2.2.7                 |
| Report #:                        | ADME 20                                                                                   | ADME 22                   |

Abbreviations: LSC = liquid scintillation counter, DMF = Dimethylformamide, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-t</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours, t = 72 hours for plasma radioequivalents in the rat, t = 146 hours for plasma radioequivalents in the dog), # = number.

<sup>a</sup> T<sub>max</sub> of an animal was 72 hours.

<sup>b</sup> Plasma half-life after oral administration could not be accurately calculated due to the limited number of data points above the limit of quantification in the log-linear phase of the plasma concentration versus time curve.

2.6.5.3.4 <sup>14</sup>C-タダフィル静脈内投与後の放射活性物質の吸収

|                                  |                                                                                           |                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Route: IV                        | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> A 処方* | Sample: Plasma            |
|                                  | Tadalafil                                                                                 |                           |
| Dose: 10 mg/kg                   | Dose form: Solution                                                                       | Analyte: Radioequivalents |
|                                  | Radionuclide: <sup>14</sup> C                                                             | Assay: LSC                |
| Species                          | Rat/Han Wistar                                                                            | Dog/Beagle                |
| Vehicle                          | Glycofurol/water (50/50)                                                                  | DMF/PEG200 (20/80)        |
| Specific activity:               | 2.386 MBq/g                                                                               | 1.87 MBq/g                |
| Sex/Number of animals            | 3M                                                                                        | 3F                        |
| PK parameters:                   |                                                                                           |                           |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 0.08 <sup>a</sup>                                                                         | 0.08 <sup>a</sup>         |
| C <sub>max</sub> (ng eq/mL)      | 5744 <sup>a</sup>                                                                         | 7200 <sup>a</sup>         |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng eq·hr/mL) | 34319                                                                                     | 51307                     |
| Location:                        | 4.2.2.2.6                                                                                 | 4.2.2.2.7                 |
| Report #:                        | ADME 20                                                                                   | ADME 22                   |

Abbreviations: IV = intravenous, LSC = liquid scintillation counter, DMF = Dimethylformamide, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-t</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours, t = 72 hours for plasma radioequivalents in the rat, t = 168 hours for plasma radioequivalents in the dog), # = number.

<sup>a</sup> After IV administration, the values reported for C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> represent the first time point measured. The concentration at time zero was not extrapolated for the reported C<sub>max</sub>.

## 2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

### 2.6.5.4.1 マウスにおける反復投与後の吸収（1）

|                                            |                                                 |                    |                     |       |       |       |       |       |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Route: Oral, Gavage                        | Formulation: [REDACTED] B 処方*                   | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.2 |       |       |       |       |       |
| Species: Mouse/CD-1                        | Dose form: Suspension                           | Analyte: Tadalafil |                     |       |       |       |       |       |
|                                            | Vehicle: 0.5% [REDACTED] containing 1% Tween 80 | Assay: HPLC/UV     | Report #: ADME 3    |       |       |       |       |       |
| Sex/Number of animals                      | 3M                                              |                    |                     |       | 3F    |       |       |       |
| Dose (mg/kg)                               | 200                                             | 400                | 600                 | 800   | 200   | 400   | 600   | 800   |
| PK parameters:                             |                                                 |                    |                     |       |       |       |       |       |
| Day 13                                     |                                                 |                    |                     |       |       |       |       |       |
| T <sub>max</sub> (hr)                      | 1                                               | 4                  | 1                   | 4     | 1     | 2     | 4     | 4     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 3226                                            | 3712               | 4770                | 4167  | 3589  | 4262  | 5223  | 4529  |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL) <sup>a</sup> | 22237                                           | 27548              | 35013               | 33967 | 26576 | 31081 | 40242 | 34089 |
| AUCSEM                                     | 2057                                            | 2748               | 1939                | 2339  | 2127  | 2005  | 2015  | 4753  |

Abbreviations: [REDACTED] = [REDACTED], [REDACTED] = [REDACTED], HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-t</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours), AUCSEM = standard error estimate of the variability of mean AUC.

<sup>a</sup> AUC is calculated from 0-12 hr except for males at 800 mg/kg where AUC is calculated from 0-16 hr.

### 2.6.5.4.2 マウスにおける反復投与後の吸収（2）

|                               |                                                 |                    |                     |       |       |       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-------|-------|-------|
| Route: Oral, Gavage           | Formulation: [REDACTED] B 処方*                   | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.8 |       |       |       |
| Species: Mouse/CD-1           | Dose form: Suspension                           | Analyte: Tadalafil |                     |       |       |       |
|                               | Vehicle: 0.5% [REDACTED] containing 1% Tween 80 | Assay: HPLC/UV     | Report #: ADME 27   |       |       |       |
| Sex/Number of animals         | 4M                                              |                    |                     | 4F    |       |       |
| Dose (mg/kg)                  | 60                                              | 200                | 400                 | 60    | 200   | 400   |
| PK parameters:                |                                                 |                    |                     |       |       |       |
| Day 1                         |                                                 |                    |                     |       |       |       |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 4                                               | 2                  | 4                   | 4     | 8     | 2     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 4223                                            | 4172               | 5263                | 2918  | 4419  | 4913  |
| AUC <sub>1-t</sub> (ng-hr/mL) | 27692                                           | 35652              | 43009               | 15982 | 28741 | 51698 |
| Day 42                        |                                                 |                    |                     |       |       |       |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 4                                               | 4                  | 4                   | 1     | 1     | 2     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 2031                                            | 2784               | 4405                | 2472  | 2794  | 3520  |
| AUC <sub>1-t</sub> (ng-hr/mL) | 14340                                           | 22737              | 40490               | 11443 | 20110 | 40193 |
| Day 91                        |                                                 |                    |                     |       |       |       |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 2                                               | 4                  | 4                   | 2     | 4     | 1     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 2082                                            | 2744               | 3313                | 2672  | 2642  | 3771  |
| AUC <sub>1-t</sub> (ng-hr/mL) | 18387                                           | 19930              | 27248               | 13390 | 26919 | 27280 |

Abbreviations: [REDACTED] = [REDACTED], [REDACTED] = [REDACTED], HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>1-t</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 1 hour to the last observation (t) above the quantitative limit).

2.6.5.4.3 マウスにおける反復投与後の吸収 (3)

|                               |                                                 |       |       |                    |                      |       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|-------|-------|--------------------|----------------------|-------|
| Route: Oral, Gavage           | Formulation: [REDACTED] B 処方*                   |       |       | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.10 |       |
| Species: Mouse/CD-1           | Dose form: Suspension                           |       |       | Analyte: Tadalafil |                      |       |
|                               | Vehicle: 0.5% [REDACTED] containing 1% Tween 80 |       |       | Assay: LC/MS/MS    | Report #: ADME 29    |       |
| Sex/Number of animals         | 3M                                              |       |       | 3F                 |                      |       |
| Dose (mg/kg)                  | 10                                              | 60    | 400   | 10                 | 60                   | 400   |
| PK parameters:                |                                                 |       |       |                    |                      |       |
| Day 21                        |                                                 |       |       |                    |                      |       |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 1                                               | 2     | 1     | 2                  | 2                    | 4     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1584                                            | 3379  | 4617  | 2404               | 3246                 | 5259  |
| AUC <sub>0-1</sub> (ng·hr/mL) | 6044 <sup>b</sup>                               | 19773 | 29250 | 6776 <sup>b</sup>  | 18131                | 32790 |
| AUCSEM                        | 1584                                            | 3379  | 4617  | 2404               | 3246                 | 5259  |
| Day 84 <sup>a</sup>           |                                                 |       |       |                    |                      |       |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 1                                               | 4     | 4     | 1                  | 1                    | 4     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1264                                            | 2306  | 4324  | 1175               | 2965                 | 4452  |
| AUC <sub>0-1</sub> (ng·hr/mL) | 5361 <sup>c</sup>                               | 14232 | 34023 | 5697               | 22039                | 32501 |
| AUCSEM                        | 509                                             | 1939  | 5450  | 758                | 1991                 | 2545  |
| Day 180                       |                                                 |       |       |                    |                      |       |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 2                                               | 1     | 1     | 2                  | 2                    | 2     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1164                                            | 1943  | 5372  | 1158               | 2197                 | 3653  |
| AUC <sub>0-1</sub> (ng·hr/mL) | 7125 <sup>b</sup>                               | 14999 | 31223 | 7023 <sup>b</sup>  | 12062                | 20962 |
| AUCSEM                        | 912                                             | 1929  | 3344  | 473                | 1094                 | 2803  |

Abbreviations: [REDACTED] = [REDACTED], [REDACTED] = [REDACTED], LC/MS/MS = Liquid chromatography with tandem mass spectrometry, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-1</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve between 0 and the last timepoint with a quantifiable concentration from at least 2 of 3 mice per sex, AUCSEM = standard error estimate of the variability of mean AUC.

<sup>a</sup> The blood collection schedule was limited on Day 84 and only partial exposure profiles were obtained; therefore, the reported parameters are not directly comparable to Days 21 or 180.

<sup>b</sup> AUC calculated from 0.5 hr to the last timepoint with a quantifiable concentration from at least 2 of 3 mice per sex. AUC calculated from 0.5 hr as there were not at least two mice with a quantifiable concentration at time 0.

<sup>c</sup> AUC calculated from 1 hr to the last timepoint with a quantifiable concentration from at least 2 of 3 mice per sex. AUC calculated from 1 hr as there were not at least two mice with a quantifiable concentration at time 0.

2.6.5.4.4 マウスにおける反復投与後の吸収 (4)

|                               |                                                                                                    |        |        |        |                    |                     |                   |                    |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| Route: Oral, Gavage           | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> C 処方*Tadalafil |        |        |        | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.4 |                   |                    |
| Species: Mouse/CD-1           | Dose form: Suspension                                                                              |        |        |        | Analyte: Tadalafil |                     |                   |                    |
|                               | Vehicle: 10% Acacia                                                                                |        |        |        | Assay: HPLC/UV     |                     | Report #: ADME 12 |                    |
| Sex/Number of animals         | 2M                                                                                                 |        |        |        | 2F                 |                     |                   |                    |
| Dose (mg/kg)                  | 60                                                                                                 | 200    | 400    | 800    | 60                 | 200                 | 400               | 800                |
| PK parameters:                |                                                                                                    |        |        |        |                    |                     |                   |                    |
| Day 0                         |                                                                                                    |        |        |        |                    |                     |                   |                    |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 2                                                                                                  | 2      | 2      | 4      | 4                  | 4                   | 4                 | 2                  |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 2298.4                                                                                             | 3647.3 | 3703.3 | 4964.7 | 2408.7             | 4543.4              | 3593.0            | 4298.3             |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng-hr/mL) | 17609                                                                                              | 22013  | 27257  | 40221  | 15458              | 24375 <sup>a</sup>  | 24750             | 35414              |
| Day 32                        |                                                                                                    |        |        |        |                    |                     |                   |                    |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 1                                                                                                  | 2      | 2      | 2      | 1                  | 1                   | 1                 | 4                  |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1793.1                                                                                             | 2692.0 | 2761.7 | 3079.1 | 2083.6             | 2645.2              | 2855.9            | 3258.1             |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng-hr/mL) | 10048                                                                                              | 16827  | 21400  | 22840  | 12859              | 15391               | 19870             | 26118              |
| Day 90                        |                                                                                                    |        |        |        |                    |                     |                   |                    |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 2                                                                                                  | 8      | 1      | 1      | 2                  | 2                   | 1                 | 1                  |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1553.6                                                                                             | 1865.8 | 2084.3 | 2551.9 | 2199.2             | 2461.5              | 2834.9            | 2778.2             |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng-hr/mL) | 7886                                                                                               | 17822  | 18559  | 20004  | 13492              | 22699               | 19827             | 22421 <sup>b</sup> |

Abbreviations: HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach peak plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal plasma concentration, AUC<sub>0-1</sub> = area under the concentration time curve from 0 to the last timepoint above the lower limit of quantitation (in most cases AUC<sub>0-1</sub> = AUC<sub>0-12hr</sub>).

<sup>a</sup> AUC<sub>0-1</sub> = AUC<sub>0-8hr</sub>, <sup>b</sup> AUC<sub>0-1</sub> = AUC<sub>0.5-16hr</sub>.

2.6.5.4.5 ラットにおける反復投与後の吸収 (1)

|                                  |                                                 |                    |                      |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Route: Oral, Gavage              | Formulation: [REDACTED] A 処方* Tadalafil         | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.14 |
| Species: Rat/Han Wistar          | Dose form: Suspension                           | Analyte: Tadalafil |                      |
|                                  | Vehicle: 0.5% [REDACTED] containing 1% Tween 80 | Assay: HPLC/UV     | Report #: Tox 19     |
| Sex/Number of animals            | 2M                                              |                    |                      |
|                                  | 2F                                              |                    |                      |
| Dose (mg/kg)                     | 10                                              | 60                 | 400                  |
|                                  | 10                                              | 60                 | 400                  |
| PK parameters:                   |                                                 |                    |                      |
| Day 0                            |                                                 |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2                                               | 8                  | 8                    |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 1340                                            | 2880               | 4690                 |
| AUC <sub>1-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 12600                                           | 35350              | 72290                |
| Day 27                           |                                                 |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 1                                               | 8                  | 8                    |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 1640                                            | 3590               | 5690                 |
| AUC <sub>1-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 13280                                           | 54120              | 83910                |

Abbreviations: [REDACTED] = [REDACTED], HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>1-24hr</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 1 to 24 hours).

2.6.5.4.6 ラットにおける反復投与後の吸収 (2)

|                                  |                                                 |                    |                     |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Route: Oral, Gavage              | Formulation: [REDACTED] B 処方*                   | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.1 |
| Species: Rat/Han Wistar          | Dose form: Suspension                           | Analyte: Tadalafil |                     |
|                                  | Vehicle: 0.5% [REDACTED] containing 1% Tween 80 | Assay: HPLC/UV     | Report #: ADME 2    |
| Sex/Number of animals            | 3M                                              |                    |                     |
|                                  | 3F                                              |                    |                     |
| Dose (mg/kg)                     | 200                                             | 400                | 600                 |
|                                  | 200                                             | 400                | 600                 |
| PK parameters:                   |                                                 |                    |                     |
| Day 0                            |                                                 |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 6                                               | 6                  | 8                   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 5004                                            | 6205               | 7209                |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 52307                                           | 75894              | 85354               |
| AUCSEM                           | 2106                                            | 8517               | 3113                |
| Day 14                           |                                                 |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 6                                               | 6                  | 2                   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 5177                                            | 5864               | 5709                |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 51731                                           | 68709              | 64019               |
| AUCSEM                           | 4321                                            | 4763               | 2534                |

Abbreviations: [REDACTED] = [REDACTED], [REDACTED] = [REDACTED], HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-24hr</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours), AUCSEM = standard error estimate of the variability of mean AUC.

2.6.5.4.7 ラットにおける反復投与後の吸収 (3)

|                                  |                                                                                          |                    |                      |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Route: Oral, Gavage              | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> B 処方 | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.12 |
| Species: Rat/Han Wistar          | Dose form: Suspension                                                                    | Analyte: Tadalafil |                      |
|                                  | Vehicle: 1% Tween 80 <sup>a</sup>                                                        | Assay: HPLC/UV     | Report #: Tox 4      |
| Sex/Number of animals            | 2M                                                                                       |                    |                      |
|                                  | 2F                                                                                       |                    |                      |
| Dose (mg/kg)                     | 10                                                                                       | 60                 | 400                  |
|                                  | 10                                                                                       | 60                 | 400                  |
| PK parameters:                   |                                                                                          |                    |                      |
| Day 0                            |                                                                                          |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2                                                                                        | 2                  | 8                    |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 758                                                                                      | 2245               | 6040                 |
| AUC <sub>1-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 5600                                                                                     | 34500              | 92600                |
| Day 25                           |                                                                                          |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 1                                                                                        | 2                  | 8                    |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 982                                                                                      | 2260               | 4305                 |
| AUC <sub>1-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 7890                                                                                     | 38800              | 53800                |
| Day 77                           |                                                                                          |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2                                                                                        | 4                  | 4                    |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 1345                                                                                     | 3230               | 5155                 |
| AUC <sub>1-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 12200                                                                                    | 36500              | 61600                |
| Day 168                          |                                                                                          |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2 and 4                                                                                  | 4                  | 4                    |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 1425                                                                                     | 2105               | 5350                 |
| AUC <sub>1-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 14900                                                                                    | 29100              | 72200                |

Abbreviations: XXXXXXXXXX = XXXXXXXXXX, HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>1-24hr</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 1 to 24 hours), XXXXXXXXXX = XXXXXXXXXX.

<sup>a</sup> Due to analytical difficulties, from day 4 of the study the vehicle was changed to 0.5% XXXXXXXXXX containing 1% Tween 80 in water.

2.6.5.4.8 ラットにおける反復投与後の吸収 (4)

|                                  |                                                 |                    |                     |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Route: Oral, Gavage              | Formulation: [REDACTED] B 処方*                   | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.9 |
| Species: Rat/Han Wistar          | Dose form: Suspension                           | Analyte: Tadalafil |                     |
|                                  | Vehicle: 0.5% [REDACTED] containing 1% Tween 80 | Assay: LC/MS/MS    | Report #: ADME 28   |
| Sex/Number of animals            | 3M                                              |                    |                     |
|                                  | 3F                                              |                    |                     |
| Dose (mg/kg)                     | 10                                              | 60                 | 400                 |
|                                  | 10                                              | 60                 | 400                 |
| PK parameters:                   |                                                 |                    |                     |
| Day 21                           |                                                 |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2                                               | 8                  | 2                   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 1398                                            | 2626               | 4856                |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 15040                                           | 32822              | 62821               |
| AUCSEM                           | 456                                             | 1666               | 3862                |
| Day 84                           |                                                 |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2                                               | 8                  | 8                   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 1604                                            | 3249               | 6821                |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 18498                                           | 47246              | 101843              |
| AUCSEM                           | 1796                                            | 2131               | 5386                |
| Day 180                          |                                                 |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2                                               | 8                  | 4                   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 1199                                            | 2315               | 4543                |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 16070                                           | 38604              | 78863               |
| AUCSEM                           | 1568                                            | 2932               | 5211                |

Abbreviations: [REDACTED] = [REDACTED], [REDACTED] = [REDACTED], LC/MS/MS = Liquid chromatography with tandem mass spectrometry, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-24hr</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours), AUCSEM = standard error estimate of the variability of mean AUC.

2.6.5.4.9 ラットにおける反復投与後の吸収 (5)

|                                               |                                |                    |                     |       |       |                    |        |       |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|-------|-------|--------------------|--------|-------|
| Route: Oral, Gavage                           | Formulation: <div></div> C 処方* | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.3 |       |       |                    |        |       |
|                                               | Tadalafil                      |                    |                     |       |       |                    |        |       |
| Species: Rat/Han Wistar                       | Dose form: Suspension          | Analyte: Tadalafil |                     |       |       |                    |        |       |
|                                               | Vehicle: 10% Acacia            | Assay: HPLC/UV     | Report #: ADME 11   |       |       |                    |        |       |
| Sex/Number of animals                         | 1M                             |                    |                     |       | 1F    |                    |        |       |
| Dose (mg/kg)                                  | 60                             | 100                | 400                 | 800   | 60    | 100                | 400    | 800   |
| PK parameters:                                |                                |                    |                     |       |       |                    |        |       |
| Day 0                                         |                                |                    |                     |       |       |                    |        |       |
| T <sub>max</sub> (hr)                         | 6                              | 2                  | 6                   | 8     | 6     | 6                  | 6      | 8     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                      | 2458                           | 2539               | 4112                | 4776  | 3246  | 3628               | 4647   | 5786  |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) <sup>a</sup> | 22307                          | 27851              | 57071               | 55875 | 38348 | 34385 <sup>b</sup> | 75844  | 83949 |
| Day 30                                        |                                |                    |                     |       |       |                    |        |       |
| T <sub>max</sub> (hr)                         | 6                              | 4                  | 6                   | 4     | 4     | 6                  | 12     | 8     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                      | 2644                           | 2437               | 4001                | 4207  | 3827  | 4241               | 6438   | 5246  |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)              | 24832                          | 24625              | 39526               | 39457 | 49600 | 52855              | 89559  | 91473 |
| Day 90                                        |                                |                    |                     |       |       |                    |        |       |
| T <sub>max</sub> (hr)                         | 6                              | 6                  | 8                   | 2     | 4     | 6                  | 12     | 8     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                      | 2221                           | 2133               | 4059                | 3190  | 3753  | 4342               | 10339  | 4964  |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)              | 29427                          | 21221              | 49951               | 41649 | 46354 | 51802              | 126171 | 77182 |

Abbreviations: HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-24hr</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours).

<sup>a</sup> On Study Day 0, plasma concentration at time zero were treated as zero concentration for AUC<sub>0-24 hr</sub> calculations.

<sup>b</sup> AUC is calculated from 0-24 hr except for females at 100 mg/kg on Study Day 0 where AUC is calculated from 0-12 hr.

2.6.5.4.10 イヌにおける反復投与後の吸収 (1)

|                                  |                                                 |                    |                      |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Route: Oral, Gavage              | Formulation: [REDACTED] A 処方* Tadalafil         | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.16 |
| Species: Dog/Beagle              | Dose form: Suspension                           | Analyte: Tadalafil |                      |
|                                  | Vehicle: 0.5% [REDACTED] containing 1% Tween 80 | Assay: HPLC/UV     | Report #: Tox 27     |
| Sex/Number of animals            | 2M                                              |                    |                      |
|                                  | 2F                                              |                    |                      |
| Dose (mg/kg)                     | 10                                              | 45                 | 200                  |
| PK parameters:                   |                                                 |                    |                      |
| Day 0                            |                                                 |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2                                               | 2-12               | 6-9                  |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 764                                             | 2940               | 4440                 |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 7760                                            | 39200              | 67100                |
| Day 28                           |                                                 |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2-6                                             | 2                  | 9-15                 |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 682                                             | 1040               | 11500                |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 8060                                            | 7090               | 220000               |

Abbreviations: [REDACTED] = [REDACTED], HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-24hr</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours).

2.6.5.4.11 イヌにおける反復投与後の吸収 (2)

|                                  |                               |                    |                      |
|----------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------|
| Route: Oral, Capsule             | Formulation: [REDACTED] B 処方* | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.13 |
| Species: Dog/Beagle              | Vehicle: None                 | Analyte: Tadalafil |                      |
|                                  |                               | Assay: HPLC/UV     | Report #: Tox 5      |
| Sex/Number of animals            | 4M                            |                    |                      |
| Dose (mg/kg)                     | 10                            | 60                 | 200                  |
| PK parameters:                   |                               |                    |                      |
| Day 1                            |                               |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 10                            | 19                 | 13                   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 375.3                         | 2042.3             | 2856.8               |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL) | NC <sup>a</sup>               | 21701.3            | 31344.0              |
| Day 28                           |                               |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2                             | 13                 | 7                    |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 760.8                         | 2374.5             | 3767.7               |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL) | 10481.5                       | 30626.5            | 60777.8              |
| Day 91                           |                               |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 8                             | 5                  | 3                    |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 595.8                         | 1196.3             | 3370.3               |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL) | 8773.8                        | 17102.3            | 51534.3              |

Abbreviations: [REDACTED] = [REDACTED], HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-last</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 hour to the last measurable time point), NC = not calculated.

<sup>a</sup> Due to few concentrations observed above the limit of quantification, the AUC parameter was not estimated.

2.6.5.4.12 イヌにおける反復投与後の吸収 (3)

|                                  |                                  |                                  |                                            |                      |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|----------------------|
| Route: Oral, Gavage              | Formulation: [REDACTED]          | B 処方*                            | Sample: Plasma                             | Location: 4.2.2.2.15 |
| Species: Dog/Beagle              | Dose form: Suspension            |                                  | Analyte: Tadalafil                         |                      |
|                                  | Vehicle: 1% Tween 80             |                                  | Assay: HPLC/UV                             | Report #: Tox 20     |
| Sex/Number of animals            | 2M (Day 0&35),<br>4M(Day 77&182) | 2M (Day 0&35),<br>4M(Day 77&182) | 2M (Day 0&35),<br>6M(Day 77&182)           |                      |
| Dose (mg/kg)                     | 10                               | 60                               | 400                                        |                      |
| PK parameters <sup>a</sup> :     |                                  |                                  |                                            |                      |
| Day 0                            |                                  |                                  |                                            |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2 to 9                           | 3                                | 12                                         |                      |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 378 to 1750                      | 970 to 1300                      | 6040 to 7000                               |                      |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 1970 to 23700                    | 5200 to 11400                    | 104000 to 127000                           |                      |
| Day 35                           |                                  |                                  |                                            |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2 to 9                           | 2 to 3                           | 2 to 9                                     |                      |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 430 to 2280                      | 1090 to 1220                     | 7630 to 8010                               |                      |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 3060 to 39400                    | 10800 to 12600                   | 129000 to 160000                           |                      |
| Day 77                           |                                  |                                  |                                            |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2 to 6                           | 2 to 15                          | 2 to 12                                    |                      |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 450 to 1520                      | 979 to 5870                      | 3640 to 11600                              |                      |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 2410 to 26900                    | 6320 to 112000                   | 50000 to 233000                            |                      |
| Day 182                          |                                  |                                  |                                            |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2 to 9                           | 2 to 9                           | 2 to 9                                     |                      |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 605 to 3040                      | 1610 to 6650                     | 4270 to 9580                               |                      |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 4350 to 43200                    | 13100 to 119000                  | 68300 to 179000                            |                      |
| Sex/Number of animals            | 2F (Day 0&35),<br>4F(Day 77&182) | 2F (Day 0&35),<br>4F(Day 77&182) | 2F (Day 0&35),<br>8F (Day 77), 6F(Day 182) |                      |
| Dose (mg/kg)                     | 10                               | 60                               | 400                                        |                      |
| PK parameters <sup>a</sup> :     |                                  |                                  |                                            |                      |
| Day 0                            |                                  |                                  |                                            |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 1 to 12                          | 12 to 15                         | 9                                          |                      |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 466 to 1160                      | 3270 to 3650                     | 5620 to 5910                               |                      |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 4010 to 16400                    | 49700 to 52500                   | 107000 to 111000                           |                      |
| Day 35                           |                                  |                                  |                                            |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 2                                | 2 to 12                          | 9                                          |                      |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 860 to 1220                      | 1540 to 6430                     | 6420 to 9050                               |                      |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 5770 to 14900                    | 15400 to 122000                  | 126000 to 191000                           |                      |
| Day 77                           |                                  |                                  |                                            |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 1 to 4                           | 1 to 9                           | 3 to 4                                     |                      |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 716 to 1230                      | 1160 to 4850                     | 2990 to 11800                              |                      |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 2930 to 11200                    | 8270 to 83500                    | 31900 to 163000                            |                      |
| Day 182                          |                                  |                                  |                                            |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 1 to 12                          | 2 to 15                          | 2 to 12                                    |                      |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)         | 723 to 2020                      | 2100 to 5270                     | 2850 to 12900                              |                      |
| AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 4960 to 26900                    | 19800 to 98600                   | 44300 to 261000                            |                      |

Abbreviations: [REDACTED] = [REDACTED], [REDACTED] = [REDACTED], HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = time to reach maximal observed plasma concentration, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-24hr</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours).

<sup>a</sup> A range of values was reported rather than a mean due to high variability observed among dogs.

2.6.5.4.13 イヌにおける反復投与後の吸収 (4)

|                                            |                         |                |                    |                     |
|--------------------------------------------|-------------------------|----------------|--------------------|---------------------|
| Route: Oral, Capsule                       | Formulation: [REDACTED] | B 処方*          | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.5 |
| Species: Dog/Beagle                        | Dose form: Suspension   |                | Analyte: Tadalafil |                     |
|                                            | Vehicle: None           |                | Assay: HPLC/UV     | Report #: ADME 17   |
| Sex/Number of animals                      | 4M                      | 4M             | 4M                 | 6M                  |
| Dose (mg/kg)                               | 10                      | 60             | 200                | 400                 |
| PK parameters:                             |                         |                |                    |                     |
| Day 1                                      |                         |                |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)                      | 4 ± 0                   | 9 ± 10         | 6 ± 1.6            | 10.7 ± 10.4         |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 210 ± 28                | 771 ± 237      | 2466 ± 1049        | 2622 ± 435          |
| AUC <sub>0-1</sub> (ng·hr/mL) <sup>a</sup> | N.C.                    | 4683 to 10580  | 13245 to 39088     | 21823 to 52484      |
| Day 85                                     |                         |                |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)                      | 7 ± 11.4                | 4 ± 1.6        | 5.5 ± 1.0          | 4 ± 2.5             |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 753 ± 831               | 1512 ± 513     | 3147 ± 1326        | 3768 ± 533          |
| AUC <sub>0-1</sub> (ng·hr/mL) <sup>a</sup> | N.C.                    | 6516 to 23191  | 12720 to 72038     | 34550 to 75065      |
| Day 176                                    |                         |                |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)                      | 2.6 ± 2.9               | 4.5 ± 1.9      | 4.5 ± 1.0          | 4.4 ± 0.9           |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 365 ± 328               | 1643 ± 476     | 2525 ± 1229        | 4029 ± 1220         |
| AUC <sub>0-1</sub> (ng·hr/mL) <sup>a</sup> | N.C. to 6882            | 13370 to 25863 | 13007 to 62645     | 31384 to 91270      |
| Sex/Number of animals                      | 4F                      | 4F             | 4F                 | 6F                  |
| Dose (mg/kg)                               | 10                      | 60             | 200                | 400                 |
| PK parameters:                             |                         |                |                    |                     |
| Day 1                                      |                         |                |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)                      | 9 ± 10.5                | 3.5 ± 2.5      | 10 ± 9.4           | 18 ± 9.4            |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 366 ± 259               | 587 ± 409      | 2419 ± 836         | 3757 ± 1483         |
| AUC <sub>0-1</sub> (ng·hr/mL) <sup>a</sup> | N.C. to 7247            | N.C. to 7350   | 18340 to 33477     | 23355 to 73281      |
| Day 85                                     |                         |                |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)                      | 12 ± 9.8                | 19.5 ± 9.0     | 3.5 ± 1.0          | 7.3 ± 4.3           |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 842 ± 657               | 2139 ± 1060    | 3012 ± 931         | 4670 ± 605          |
| AUC <sub>0-1</sub> (ng·hr/mL) <sup>a</sup> | N.C. to 12388           | 14963 to 36293 | 17673 to 63306     | 48154 to 111487     |
| Day 176                                    |                         |                |                    |                     |
| T <sub>max</sub> (hr)                      | 8 ± 10.7                | 11 ± 11.0      | 10 ± 9.4           | 6.7 ± 4.7           |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 605 ± 199               | 1868 ± 688     | 2719 ± 663         | 4607 ± 1096         |
| AUC <sub>0-1</sub> (ng·hr/mL) <sup>a</sup> | N.C. to 6202            | 11424 to 44885 | 16983 to 55001     | 41786 to 129341     |

Abbreviations: [REDACTED] = [REDACTED], HPLC/UV = High performance liquid chromatography with ultraviolet detection, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = Mean (± SD) time to reach maximal plasma concentration, C<sub>max</sub> = Mean (± SD) maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-1</sub> = Area-under-the-plasma-concentration-time curve from 0 to the last measurable time point (in most cases this is 24 hr), N.C. = not calculated due to limited data points.

<sup>a</sup> A range of AUC values is reported rather than a mean AUC due to the high variability observed between dogs.

2.6.5.4.14 イヌにおける反復投与後の吸収 (5)

|                                           |                                                                                                     |                    |                      |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Route: Oral, Capsule                      | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> C 処方* Tadalafil | Sample: Plasma     | Location: 4.2.2.2.11 |
| Species: Dog/Beagle                       | Dose form: Suspension                                                                               | Analyte: Tadalafil |                      |
|                                           | Vehicle: 1% carboxymethylcellulose sodium containing 0.5% sodium lauryl sulfate                     | Assay: LC/MS/MS    | Report #: ADME 33    |
| Sex/Number of animals                     | 5M                                                                                                  | 5M                 | 5M                   |
| Dose (mg/kg)                              | 25                                                                                                  | 100                | 400                  |
| PK parameters:                            |                                                                                                     |                    |                      |
| Day 0                                     |                                                                                                     |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)                     | 2 to 16                                                                                             | 2 to 12            | 2 to 24              |
| Mean (± SD) C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 655 ± 499                                                                                           | 708 ± 264          | 2662 ± 2251          |
| Range of AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 2906 to 23250                                                                                       | 3663 to 13537      | 12832 to 92967       |
| Day 33                                    |                                                                                                     |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)                     | 2 to 12                                                                                             | 2 to 8             | 2 to 8               |
| Mean (± SD) C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 737 ± 462                                                                                           | 1201 ± 565         | 3159 ± 1862          |
| Range of AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 3586 to 28524                                                                                       | 7005 to 28561      | 13883 to 105351      |
| Day 177 <sup>a</sup>                      |                                                                                                     |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)                     | 2 to 16                                                                                             | 2 to 8             | 4 to 12              |
| Mean (± SD) C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1123 ± 584                                                                                          | 1758 ± 928         | 3164 ± 1599          |
| Range of AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 5433 to 22574                                                                                       | 8848 to 56777      | 16656 to 84686       |
| Day 364                                   |                                                                                                     |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)                     | 2 to 8                                                                                              | 4 to 12            | 4 to 8               |
| Mean (± SD) C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1440 ± 706                                                                                          | 2706 ± 1748        | 3207 ± 1820          |
| Range of AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 8576 to 43136                                                                                       | 12122 to 62109     | 16900 to 77350       |
| Sex/Number of animals                     | 5F                                                                                                  | 4F <sup>b</sup>    | 4F <sup>b</sup>      |
| Dose (mg/kg)                              | 25                                                                                                  | 100                | 400                  |
| PK parameters:                            |                                                                                                     |                    |                      |
| Day 0                                     |                                                                                                     |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)                     | 2 to 4                                                                                              | 2 to 24            | 4 to 16              |
| Mean (± SD) C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 578 ± 143                                                                                           | 1196 ± 1216        | 4058 ± 2729          |
| Range of AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 2540 to 8784                                                                                        | 4401 to 33466      | 7463 to 119290       |
| Day 33                                    |                                                                                                     |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)                     | 2 to 8                                                                                              | 0 to 24            | 2 to 4               |
| Mean (± SD) C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1159 ± 349                                                                                          | 4255 ± 2233        | 4168 ± 2168          |
| Range of AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 8177 to 26666                                                                                       | 20730 to 99454     | 33156 to 126237      |
| Day 177 <sup>a</sup>                      |                                                                                                     |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)                     | 2 to 12                                                                                             | 1 to 16            | 2 to 12              |
| Mean (± SD) C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1987 ± 1026                                                                                         | 3690 ± 906         | 5914 ± 2354          |
| Range of AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 6396 to 54573                                                                                       | 34900 to 93491     | 51103 to 146404      |
| Day 364                                   |                                                                                                     |                    |                      |
| T <sub>max</sub> (hr)                     | 2 to 4                                                                                              | 8 to 24            | 12 to 16             |
| Mean (± SD) C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 2301 ± 1356                                                                                         | 4763 ± 2660        | 5413 ± 2512          |
| Range of AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | 8792 to 68012                                                                                       | 39276 to 158317    | 28936 to 109961      |

Abbreviations: LC/MS/MS = Liquid chromatography with tandem mass spectrometry, # = number, M = male, F = female, T<sub>max</sub> = range of time to reach C<sub>max</sub>, C<sub>max</sub> = maximal observed plasma concentration, AUC<sub>0-24hr</sub> = total systemic exposure (area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours).

<sup>a</sup> Time zero plasma sample not collected – AUC calculated from 1 to 24 hours.

<sup>b</sup> N=4 dogs/sex as Dog 283863 (100 mg/kg) and Dog 284504 (400 mg/kg) were excluded from calculation of summary statistics as a result of cessation of dosing on multiple periods, for extended lengths of time.

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

2.6.5.5.1 組織分布 (1)

|                                                      |                              |                    |                                                                                                     |                      |                     |                     |                     |                     |                          |
|------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| Species: Rat/Fischer 344                             |                              |                    | Radionuclide: <sup>14</sup> C                                                                       |                      |                     | Location: 4.2.2.3.1 |                     |                     |                          |
| Sex/Number of animals: 3M                            |                              |                    | Specific activity: 170 MBq/g                                                                        |                      |                     |                     |                     |                     |                          |
| Route: Oral, Gavage                                  |                              |                    | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> C 処方* Tadalafil |                      |                     |                     |                     |                     |                          |
| Dose (mg/kg): 10                                     |                              |                    | Vehicle/Dose form: 10% Acacia/Suspension                                                            |                      |                     |                     |                     |                     |                          |
| Sampling time: 0.5, 1, 3, 6, 12, 24, 48 and 96 hours |                              |                    | Assay: Tissue extraction/LSC                                                                        |                      |                     | Report #: ADME 1    |                     |                     |                          |
| Tissue                                               | Concentration ± SE (μg-eq/g) |                    |                                                                                                     |                      |                     |                     |                     |                     | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| Time After Dose                                      | 0.5 hr                       | 1 hr               | 3 hr                                                                                                | 6 hr                 | 12 hr               | 24 hr               | 48 hr               | 96 hr               |                          |
| Adrenal Gland                                        | 0.2395<br>(0.0592)           | 1.27<br>(0.2441)   | 5.23<br>(0.7515)                                                                                    | ^6.56<br>(1.0703)    | ^4.92<br>(0.4508)   | ^1.45<br>(1.30)     | ^0.7392<br>(0.7392) | BQL                 | 13.06                    |
| Blood                                                | 0.0622<br>(0.0274)           | 0.0996<br>(0.0118) | 0.2660<br>(0.0357)                                                                                  | ^0.3839<br>(0.0474)  | ^0.2731<br>(0.0258) | ^0.0807<br>(0.0406) | ^0.0318<br>(0.0318) | ^0.0329<br>(0.0329) | 26.12                    |
| Bone Marrow                                          | BQL                          | 0.0929<br>(0.0520) | 0.3886<br>(0.0153)                                                                                  | ^1.60<br>(0.8363)    | ^0.4445<br>(0.0359) | ^0.1487<br>(0.1487) | ^0.0759<br>(0.0759) | BQL                 | 10.57                    |
| Brain-Cerebellum                                     | 0.0011<br>(0.0011)           | 0.0052<br>(0.0052) | ^0.0822<br>(0.0459)                                                                                 | ^0.0515<br>(0.0125)  | ^0.0318<br>(0.0050) | ^0.0081<br>(0.0081) | ^0.0052<br>(0.0052) | BQL                 | 11.42                    |
| Brain-Cerebrum                                       | 0.0433<br>(0.0433)           | 0.0018<br>(0.0018) | 0.0343<br>(0.0047)                                                                                  | ^0.0502<br>(0.0093)  | ^0.0303<br>(0.0050) | ^0.0073<br>(0.0073) | ^0.0048<br>(0.0048) | BQL                 | 12.48                    |
| Brown Fat                                            | 0.0436<br>(0.0130)           | 0.1976<br>(0.0446) | 0.9661<br>(0.0580)                                                                                  | ^1.40<br>(0.3078)    | ^1.04<br>(0.1193)   | ^0.2784<br>(0.2653) | ^0.1266<br>(0.1266) | BQL                 | 11.83                    |
| Cecum Wall                                           | 1.09<br>(0.8062)             | 0.9195<br>(0.4658) | 10.53<br>(5.1432)                                                                                   | 23.70<br>(2.7065)    | ^27.11<br>(9.94)    | ^0.7527<br>(0.5796) | ^0.1531<br>(0.1461) | 0.0038<br>(0.0038)  | 7.3                      |
| Cecum Contents                                       | 1.27<br>(0.8577)             | 0.5478<br>(0.0869) | 230.49<br>(81.4530)                                                                                 | 855.30<br>(33.8578)  | 609.62<br>(184.69)  | ^5.55<br>(3.91)     | ^1.06<br>(0.9258)   | ^0.1333<br>(0.0158) | 13.71                    |
| Epididymis                                           | 0.1664<br>(0.1223)           | 0.0693<br>(0.0563) | 0.5804<br>(0.2900)                                                                                  | 0.6543<br>(0.1514)   | ^0.5792<br>(0.0672) | ^0.1091<br>(0.0931) | ^0.0423<br>(0.0423) | BQL                 | 10.2                     |
| Eye                                                  | 0.0173<br>(0.0173)           | 0.0069<br>(0.0069) | 0.0890<br>(0.0099)                                                                                  | ^0.1485<br>(0.0283)  | ^0.1206<br>(0.0121) | ^0.0248<br>(0.0229) | ^0.0133<br>(0.0133) | BQL                 | 11.57                    |
| Harderian Gland                                      | 0.0507<br>(0.0100)           | 0.2802<br>(0.0796) | 1.12<br>(0.1833)                                                                                    | ^2.07<br>(0.3662)    | ^1.41<br>(0.1472)   | ^0.3213<br>(0.2852) | ^0.1600<br>(0.1575) | BQL                 | 11.19                    |
| Kidney                                               | 0.0600<br>(0.0250)           | 0.2702<br>(0.0496) | 0.9232<br>(0.0879)                                                                                  | ^1.90<br>(0.6404)    | ^1.00<br>(0.0641)   | ^0.2630<br>(0.2386) | ^0.1359<br>(0.1359) | BQL                 | 11.3                     |
| Large Int. Wall                                      | 0.8224<br>(0.1998)           | 0.6591<br>(0.2092) | 3.88<br>(0.9901)                                                                                    | 14.68<br>(6.5046)    | ^12.11<br>(2.70)    | ^0.4664<br>(0.3236) | ^0.2402<br>(0.2402) | BQL                 | 7.12                     |
| Large Int. Contents                                  | 0.8951<br>(0.4584)           | 1.36<br>(0.9319)   | 116.34<br>(104.2419)                                                                                | 103.57<br>(101.0228) | 858.73<br>(263.09)  | ^4.84<br>(2.85)     | ^1.26<br>(1.04)     | ^0.2019<br>(0.0266) | 16.02                    |
| Liver                                                | 0.2180<br>(0.0584)           | 0.7248<br>(0.1226) | 3.15<br>(0.8596)                                                                                    | ^3.56<br>(0.5079)    | ^2.60<br>(0.1339)   | ^0.6299<br>(0.4173) | ^0.3816<br>(0.2935) | ^0.0486<br>(0.0025) | 15.1                     |
| Lung                                                 | 0.0658<br>(0.0178)           | 0.1683<br>(0.0536) | 0.6773<br>(0.1189)                                                                                  | ^1.15<br>(0.1974)    | ^0.7314<br>(0.0470) | ^0.2172<br>(0.1876) | ^0.1022<br>(0.1008) | BQL                 | 12.06                    |
| Lymph Nodes                                          | 0.5833<br>(0.2323)           | 0.1734<br>(0.0869) | ^4.57<br>(0.9581)                                                                                   | ^0.9862<br>(0.1924)  | ^0.8828<br>(0.4025) | ^0.1141<br>(0.1141) | ^0.0679<br>(0.0679) | BQL                 | 8.18                     |
| Muscle                                               | 0.1889<br>(0.1750)           | 0.0885<br>(0.0234) | 0.4243<br>(0.0156)                                                                                  | ^0.6936<br>(0.1148)  | ^0.4422<br>(0.0242) | ^0.0893<br>(0.0870) | ^0.0460<br>(0.0423) | BQL                 | 10.63                    |
| Myocardium                                           | 0.1053<br>(0.0167)           | 0.2258<br>(0.0669) | 0.7656<br>(0.0732)                                                                                  | ^1.16<br>(0.1494)    | ^0.7360<br>(0.0673) | ^0.2034<br>(0.1815) | ^0.1026<br>(0.1026) | BQL                 | 12.02                    |
| Pancreas                                             | 0.2989<br>(0.2263)           | 0.2496<br>(0.0603) | 1.09<br>(0.0209)                                                                                    | ^1.55<br>(0.2305)    | ^1.18<br>(0.1194)   | ^0.2670<br>(0.2396) | ^0.1344<br>(0.1344) | BQL                 | 11.56                    |
| Pituitary Gland                                      | BQL                          | BQL                | 0.5752<br>(0.1892)                                                                                  | ^1.39<br>(0.6537)    | ^0.5364<br>(0.1606) | ^0.0587<br>(0.0587) | ^0.1101<br>(0.0670) | BQL                 | 12.07                    |

Continued

2.6.5.5.1 組織分布 (1)

| Tissue<br>Time After<br>Dose | Concentration $\pm$ SE ( $\mu\text{g-eq/g}$ ) |                    |                                |                                 |                                 |                                 |                                 |                                 | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
|                              | 0.5 hr                                        | 1 hr               | 3 hr                           | 6 hr                            | 12 hr                           | 24 hr                           | 48 hr                           | 96 hr                           |                          |
| Plasma                       | 0.0044<br>(0.0026)                            | 0.0666<br>(0.0190) | 0.2452<br>(0.0299)             | <sup>^</sup> 0.3866<br>(0.0535) | <sup>^</sup> 0.2644<br>(0.0191) | <sup>^</sup> 0.0604<br>(0.0604) | <sup>^</sup> 0.0436<br>(0.0436) | BQL                             | 13.17                    |
| Prostate                     | 0.4655<br>(0.3725)                            | 0.0650<br>(0.0349) | 0.5328<br>(0.0548)             | <sup>^</sup> 1.15<br>(0.2519)   | <sup>^</sup> 0.7651<br>(0.0564) | <sup>^</sup> 0.1265<br>(0.1155) | <sup>^</sup> 0.0746<br>(0.0746) | BQL                             | 10.44                    |
| Salivary Gland               | 0.1503<br>(0.0520)                            | 0.2128<br>(0.0510) | 0.8378<br>(0.0469)             | <sup>^</sup> 1.57<br>(0.1730)   | <sup>^</sup> 0.8402<br>(0.0535) | <sup>^</sup> 0.2106<br>(0.1878) | <sup>^</sup> 0.1142<br>(0.1142) | BQL                             | 11.34                    |
| Seminal<br>Vesicles          | 0.2795<br>(0.1451)                            | 0.1176<br>(0.0591) | 0.5948<br>(0.1213)             | <sup>^</sup> 0.9808<br>(0.1704) | <sup>^</sup> 0.6414<br>(0.0505) | <sup>^</sup> 0.1088<br>(0.0996) | <sup>^</sup> 0.0579<br>(0.0579) | BQL                             | 10.11                    |
| Skin                         | 0.5084<br>(0.4938)                            | 2.51<br>(2.4665)   | 0.3466<br>(0.0310)             | <sup>^</sup> 0.6378<br>(0.1295) | <sup>^</sup> 0.4657<br>(0.0554) | <sup>^</sup> 0.0863<br>(0.0863) | <sup>^</sup> 0.0409<br>(0.0409) | BQL                             | 10.29                    |
| Small Int. Wall              | 7.63<br>(5.96)                                | 11.62<br>(7.1229)  | <sup>^</sup> 15.70<br>(9.1240) | <sup>^</sup> 5.01<br>(1.4125)   | <sup>^</sup> 2.06<br>(0.2389)   | <sup>^</sup> 0.5921<br>(0.5327) | <sup>^</sup> 0.4202<br>(0.4154) | BQL                             | 9.63                     |
| Small Int.<br>Contents       | 2882.88<br>(733.88)                           | 774.06<br>(447.29) | 1124.70<br>(596.35)            | <sup>^</sup> 47.01<br>(15.95)   | <sup>^</sup> 16.74<br>(4.83)    | <sup>^</sup> 3.67<br>(3.08)     | <sup>^</sup> 2.32<br>(2.23)     | <sup>^</sup> 0.0811<br>(0.0415) | 10.7                     |
| Spinal Cord                  | BQL                                           | 0.0076<br>(0.0076) | 0.0402<br>(0.0097)             | <sup>^</sup> 0.2029<br>(0.1499) | <sup>^</sup> 0.0415<br>(0.0019) | <sup>^</sup> 0.0038<br>(0.0038) | <sup>^</sup> 0.0072<br>(0.0072) | BQL                             | 9.65                     |
| Spleen                       | 0.0466<br>(0.0124)                            | 0.1188<br>(0.0305) | 0.5347<br>(0.0543)             | <sup>^</sup> 0.7789<br>(0.1115) | <sup>^</sup> 0.5024<br>(0.0468) | <sup>^</sup> 0.1164<br>(0.1164) | <sup>^</sup> 0.0705<br>(0.0705) | BQL                             | 12.06                    |
| Stomach Wall                 | 148.24<br>(72.88)                             | 9.97<br>(4.99)     | 2.75<br>(1.66)                 | <sup>^</sup> 1.26<br>(0.2083)   | <sup>^</sup> 1.32<br>(0.4743)   | <sup>^</sup> 0.9879<br>(0.9693) | <sup>^</sup> 0.3315<br>(0.3315) | BQL                             | 20.57                    |
| Stomach<br>Contents          | 10713.41<br>(NA)                              | 402.24<br>(NA)     | 94.82<br>(NA)                  | 3.68<br>(0.4848)                | <sup>^</sup> 17.26<br>(17.13)   | <sup>^</sup> 3.69<br>(3.68)     | <sup>^</sup> 4.90<br>(4.89)     | <sup>^</sup> 0.0059<br>(0.0059) | 7.58                     |
| Testes                       | 0.4543<br>(0.4411)                            | 0.0322<br>(0.0215) | 0.1232<br>(0.0121)             | 0.2904<br>(0.0407)              | <sup>^</sup> 0.2795<br>(0.0179) | <sup>^</sup> 0.0511<br>(0.0391) | <sup>^</sup> 0.0190<br>(0.0171) | BQL                             | 9.93                     |
| Thymus                       | 0.0233<br>(0.0084)                            | 0.0868<br>(0.0253) | 0.3998<br>(0.0410)             | <sup>^</sup> 0.6809<br>(0.1079) | <sup>^</sup> 0.4496<br>(0.0340) | <sup>^</sup> 0.1042<br>(0.0971) | <sup>^</sup> 0.0531<br>(0.0531) | BQL                             | 11.3                     |
| Thyroid Gland                | BQL                                           | 0.0556<br>(0.0556) | 0.6377<br>(0.1245)             | 0.8866<br>(0.1505)              | <sup>^</sup> 1.11<br>(0.3901)   | <sup>^</sup> 0.3964<br>(0.3964) | <sup>^</sup> 0.0841<br>(0.0841) | BQL                             | 9.82                     |
| White Fat                    | 0.1445<br>(0.0777)                            | 0.1652<br>(0.0761) | 0.7358<br>(0.0892)             | <sup>^</sup> 1.32<br>(0.1901)   | <sup>^</sup> 0.8553<br>(0.0966) | <sup>^</sup> 0.1706<br>(0.1706) | <sup>^</sup> 0.0777<br>(0.0777) | BQL                             | 10.14                    |

Concluded

Abbreviations: M = male, LSC = liquid scintillation counter, # = number, BQL = Below Quantifiable Limit (Lower limit of detection: Mean  $\pm$  1 ng-eq), NA = Not Applicable, <sup>^</sup> = Data point used to determine half-life (t<sub>1/2</sub>).

2.6.5.5.2 組織分布 (2)

|                                                   |                         |                      |                                          |                       |                       |         |                     |       |                    |
|---------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|---------------------|-------|--------------------|
| Species: Rat/Long Evans                           |                         |                      | Radionuclide: <sup>14</sup> C            |                       |                       |         | Location: 4.2.2.3.7 |       |                    |
| Sex/Number of animals: 1M                         |                         |                      | Specific activity: 1470 MBq/g            |                       |                       |         |                     |       |                    |
| Route: Oral, Gavage                               |                         |                      | Formulation: ██████████ C 処方* Tadalafil  |                       |                       |         |                     |       |                    |
| Dose (mg/kg): 10                                  |                         |                      | Vehicle/Dose form: 10% Acacia/Suspension |                       |                       |         |                     |       |                    |
| Sampling time: 0.5, 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 hours |                         |                      | Assay: QWBA                              |                       |                       |         | Report #: ADME 44   |       |                    |
| Tissue                                            | Concentration (μg-eq/g) |                      |                                          |                       |                       |         |                     |       | T <sub>1/2</sub>   |
| Time After Dose                                   | 0.5 hr                  | 1 hr                 | 3 hr                                     | 6 hr                  | 12 hr                 | 24 hr   | 48 hr               | 72 hr | (hr)               |
| Adrenal Gland (High)                              | 1.80                    | 2.71                 | 9.26^                                    | 4.84^                 | 4.52^                 | 0.38^   | BLQ                 | BLQ   | 4.74 <sup>b</sup>  |
| Adrenal Gland (Low)                               | 0.34                    | 0.68                 | 2.63                                     | 1.05                  | 1.47                  | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | -                  |
| Blood                                             | 0.16                    | 0.44                 | 0.72                                     | BLQ                   | BLQ                   | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Bone Marrow                                       | BLQ                     | 0.76                 | 1.42                                     | 0.25                  | 0.24                  | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Brown Fat                                         | BLQ                     | 0.38                 | 2.95                                     | 0.61                  | 0.66                  | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Cecal Contents                                    | BLQ                     | 2446.88 <sup>a</sup> | 1934.41 <sup>a</sup>                     | 2418.19 <sup>a</sup>  | 1244.99 <sup>a^</sup> | 47.32^  | 3.05^               | 0.88^ | 6.02               |
| Cecal Wall                                        | BLQ                     | 14.83                | TNS                                      | BLQ                   | 1.04                  | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Cerebrospinal Fluid                               | BLQ                     | BLQ                  | 0.76                                     | BLQ                   | BLQ                   | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Epididymis                                        | BLQ                     | BLQ                  | 0.84                                     | 0.60                  | BLQ                   | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Eye                                               | BLQ                     | BLQ                  | 2.10^                                    | 1.48^                 | 1.92^                 | 0.45^   | BLQ                 | BLQ   | 10.04              |
| Harderian Gland                                   | 0.22                    | 0.72                 | 2.95^                                    | 1.04^                 | 0.89^                 | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | 5.88               |
| Kidney (High)                                     | 0.57                    | 1.12                 | 3.79                                     | 0.98                  | 1.15                  | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC <sup>b</sup>    |
| Kidney (Low)                                      | BLQ                     | 0.69                 | 0.68                                     | BLQ                   | 0.43                  | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | -                  |
| Large Intestinal Contents                         | BLQ                     | BLQ                  | BLQ                                      | 3732.05 <sup>a^</sup> | 1128.15 <sup>a^</sup> | 64.28^  | 25.69^              | 2.90^ | 6.86               |
| Large Intestinal Wall                             | BLQ                     | 0.48                 | 2.24                                     | 0.57                  | BLQ                   | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Liver (High)                                      | 4.84                    | 3.25                 | 7.96^                                    | 3.66^                 | 3.46^                 | 0.67^   | 0.62^               | 0.14^ | 13.29 <sup>b</sup> |
| Liver (Low)                                       | 1.93                    | 2.14                 | 4.43                                     | 2.06                  | 1.82                  | BLQ     | 0.10                | BLQ   | -                  |
| Lung                                              | 0.36                    | 0.45                 | 1.63                                     | 0.46                  | 0.60                  | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Muscle                                            | BLQ                     | 0.69                 | 1.17                                     | BLQ                   | BLQ                   | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Myocardium                                        | BLQ                     | 0.48                 | 2.14                                     | 0.38                  | 0.65                  | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Pancreas                                          | 0.19                    | 0.94                 | 3.14                                     | 0.65                  | 0.71                  | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Pituitary Gland                                   | BLQ                     | 0.58                 | 2.14                                     | 0.47                  | 0.60                  | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Preputial Gland                                   | BLQ                     | 0.89                 | 3.37^                                    | 1.71^                 | 1.23^                 | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | 6.68               |
| Prostate Gland                                    | BLQ                     | BLQ                  | 0.91                                     | BLQ                   | BLQ                   | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Salivary Gland                                    | 0.37                    | 0.70                 | 2.28^                                    | 0.48^                 | 0.62^                 | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | 5.88               |
| Seminal Vesicles (High)                           | BLQ                     | BLQ                  | 1.68                                     | 0.55                  | BLQ                   | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC <sup>b</sup>    |
| Seminal Vesicles (Low)                            | BLQ                     | BLQ                  | 0.61                                     | 0.31                  | BLQ                   | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | -                  |
| Skin                                              | BLQ                     | 0.73                 | 1.09^                                    | 0.23^                 | 0.21^                 | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | 4.36               |
| Small Intestinal Contents                         | 3735.1 <sup>a</sup>     | 1691.46 <sup>a</sup> | 2648.42 <sup>a</sup>                     | 2693.27 <sup>a^</sup> | 269.78 <sup>a^</sup>  | 100.06^ | 10.00^              | 0.5^  | 5.88               |
| Small Intestinal Wall                             | BLQ                     | 0.81                 | 14.15^                                   | 1.25^                 | 1.62^                 | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | 3.46               |
| Spleen                                            | BLQ                     | 0.78                 | 1.50^                                    | 0.25^                 | 0.26^                 | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | 4.18               |
| Stomach Contents                                  | 3072.77 <sup>a</sup>    | 1008.32 <sup>a</sup> | 2337.71 <sup>a</sup>                     | 94.96 <sup>a</sup>    | 2761.63 <sup>a^</sup> | 33.98^  | 42.21^              | 2.54^ | 7.27               |
| Stomach Wall                                      | 0.34                    | 1.01                 | 3.38^                                    | 0.72^                 | 0.65^                 | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | 4.35               |
| Thymus                                            | 0.13                    | BLQ                  | 0.95                                     | 0.43                  | BLQ                   | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | NC                 |
| Thyroid Gland                                     | BLQ                     | 0.24                 | 1.95^                                    | 0.64^                 | 0.76^                 | BLQ     | BLQ                 | BLQ   | 8.09               |

Abbreviations: M = male, QWBA = Quantitative Whole Body Autoradiography, # = number, BLQ = Below Limit of Quantitation (Lower limit of quantitation: Mean  $0.25 \pm 0.13 \mu\text{g-eq/g}$ , Range 0.03 to  $0.50 \mu\text{g-eq/g}$ ), TNS = Tissue not sampled due to quality or size, <sup>^</sup> = Data point used to determine half-life ( $t_{1/2}$ ), NC = Not Calculated.

<sup>a</sup> Mean includes  $\geq 1$  individual tissue values, which are above the upper limit of quantitation (Upper limit of quantitation: Mean  $132.45 \pm 8.72 \mu\text{g-eq/g}$ , Range 123.30 to  $158.41 \mu\text{g-eq/g}$ ).

<sup>b</sup> High tissue concentration value from used for calculations.

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合

2.6.5.6.1 血漿蛋白結合

| Study system: <i>In vitro</i>                                      |                                              |                |            |       |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|------------|-------|
| Target entity, Test system and method: Plasma, Ultracentrifugation |                                              |                |            |       |
| Initial concentration<br>(ng/mL)                                   | Mean Percentage Protein Binding <sup>a</sup> |                |            |       |
|                                                                    | Mouse/ICR                                    | Rat Han Wistar | Dog/Beagle | Human |
| 10                                                                 | -                                            | 91             | 86         | 90    |
| 40                                                                 | -                                            | 92             | 87         | 95    |
| 100                                                                | 85.5 <sup>b</sup>                            | 92             | 85         | 96    |
| 500                                                                | 86.6                                         | 92             | 87         | 95    |
| 2000                                                               | 84.4                                         | 92             | 88         | 95    |
| 10000                                                              | 84.8                                         | 92             | 86         | 93    |
| Mean                                                               | 85.3                                         | 92             | 87         | 94    |
| SD                                                                 | 0.9                                          | <1             | 1          | 2     |
| Location:                                                          | 4.2.2.3.2                                    | 4.2.2.3.4      |            |       |
| Report #:                                                          | ADME 6                                       | ADME 25        |            |       |

Abbreviations: # = number.

<sup>a</sup> Average of 2 determinations.

<sup>b</sup> Due to an inadvertent dosing error, there is only replicate for the 100 ng/mL concentration level.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験

2.6.5.7.1 胎盤移行

|                                             |                         |                                                                                                     |                      |                      |                     |
|---------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Species: Rat/Fisher 344 (18 days gestation) |                         | Radionuclide: <sup>14</sup> C                                                                       |                      | Location: 4.2.2.3.6  |                     |
| Sex/Number of animals: 1F                   |                         | Specific activity: 1602 MBq/g                                                                       |                      |                      |                     |
| Route: Oral, Gavage                         |                         | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> C 処方* Tadalafil |                      |                      |                     |
| Dose: 10 mg/kg                              |                         | Dose form: Suspension                                                                               |                      |                      |                     |
| Assay: QWBA                                 |                         | Vehicle: 10% Acacia                                                                                 |                      | Report #: ADME 37    |                     |
| Maternal Tissue                             | Concentration (µg-eq/g) |                                                                                                     |                      |                      |                     |
| Time After Dose                             | 3 hr                    | 6 hr                                                                                                | 8 hr                 | 12 hr                | 24 hr               |
| Adrenal Gland (High)                        | 23.25                   | 25.46                                                                                               | <sup>a</sup> 53.11   | 33.20                | 9.14                |
| Adrenal Gland (Low)                         | 2.68                    | 14.31                                                                                               | 7.59                 | 6.69                 | 6.08                |
| Blood                                       | 0.67                    | 0.96                                                                                                | 2.37                 | 0.93                 | BLQ                 |
| Bone Marrow                                 | 1.68                    | 2.68                                                                                                | 6.58                 | 2.64                 | 0.44                |
| Brown Fat                                   | 6.66                    | 7.08                                                                                                | 16.83                | 6.12                 | 0.87                |
| Cecal Contents                              | <sup>a</sup> 11666.31   | <sup>a</sup> 4908.14                                                                                | <sup>a</sup> 457.56  | <sup>a</sup> 1414.45 | <sup>a</sup> 232.74 |
| Cecal Wall                                  | 3.96                    | 36.87                                                                                               | 8.36                 | 10.09                | 0.72                |
| Cerebrospinal Fluid                         | 3.20                    | 1.98                                                                                                | 3.61                 | 1.61                 | BLQ                 |
| Eye                                         | BLQ                     | 0.48                                                                                                | 0.59                 | 0.49                 | BLQ                 |
| Harderian Gland                             | 5.26                    | 6.45                                                                                                | 15.14                | 6.97                 | 1.14                |
| Kidney (High)                               | 5.37                    | 5.43                                                                                                | 15.24                | 6.81                 | 1.59                |
| Kidney (Low)                                | 2.28                    | 1.48                                                                                                | 1.86                 | 1.16                 | BLQ                 |
| Large Intestinal Contents                   | 12.34                   | 16.60                                                                                               | <sup>a</sup> 86.54   | <sup>a</sup> 1909.27 | <sup>a</sup> 252.00 |
| Large Intestinal Wall                       | 2.82                    | 3.16                                                                                                | 8.91                 | 3.08                 | 5.03                |
| Liver (High)                                | 8.53                    | 11.45                                                                                               | 26.02                | 10.78                | 2.26                |
| Liver (Low)                                 | 5.29                    | 7.98                                                                                                | 17.32                | 6.34                 | 1.09                |
| Lung                                        | 2.52                    | 4.22                                                                                                | <sup>a</sup> 812.34  | 3.67                 | 0.35                |
| Mammary Tissue                              | 2.73                    | 7.16                                                                                                | 10.83                | 4.53                 | 1.31                |
| Muscle                                      | 1.80                    | 2.44                                                                                                | 5.09                 | 2.20                 | BLQ                 |
| Myocardium                                  | 3.59                    | 4.43                                                                                                | 10.23                | 4.86                 | 0.76                |
| Ovaries                                     | 3.39                    | 5.18                                                                                                | 12.05                | 5.27                 | 0.56                |
| Pancreas                                    | 5.52                    | 6.07                                                                                                | 16.61                | 7.19                 | 1.14                |
| Placenta (High)                             | 6.02                    | 8.21                                                                                                | 18.07                | 10.53                | 1.49                |
| Placenta (Low)                              | 0.59                    | 0.93                                                                                                | 1.81                 | 0.81                 | BLQ                 |
| Preputial Gland                             | 6.01                    | 12.23                                                                                               | 26.97                | 11.96                | 10.44               |
| Salivary Gland                              | 3.89                    | 5.24                                                                                                | 12.81                | 6.31                 | 0.94                |
| Skin                                        | 1.12                    | 1.83                                                                                                | 4.27                 | 2.99                 | BLQ                 |
| Small Intestinal Contents                   | <sup>a</sup> 939.38     | <sup>a</sup> 278.49                                                                                 | <sup>a</sup> 276.22  | <sup>a</sup> 77.90   | 21.08               |
| Small Intestinal Wall                       | 4.13                    | 3.26                                                                                                | 8.31                 | 3.24                 | 1.61                |
| Spleen                                      | 2.02                    | 2.70                                                                                                | 7.22                 | 2.78                 | BLQ                 |
| Stomach Contents                            | <sup>a</sup> 5428.23    | <sup>a</sup> 61.55                                                                                  | <sup>a</sup> 6883.50 | 1.56                 | BLQ                 |
| Stomach Wall                                | 5.34                    | 5.89                                                                                                | 13.42                | 5.77                 | 0.96                |
| Thymus                                      | 1.68                    | 2.31                                                                                                | 6.15                 | 2.80                 | 0.41                |
| Thyroid Gland                               | 3.30                    | 4.51                                                                                                | 10.92                | 4.72                 | 0.88                |
| Urine                                       | <sup>a</sup> 43.94      | <sup>a</sup> 52.93                                                                                  | <sup>a</sup> 113.87  | 23.50                | 9.49                |
| White Fat                                   | 1.41                    | 2.39                                                                                                | 7.68                 | 3.27                 | 0.67                |

Continued

### 2.6.5.7.1 胎盤移行

| Fetal Tissue   | Concentration (µg-eq/g) |      |      |       |       |
|----------------|-------------------------|------|------|-------|-------|
|                | 3 hr                    | 6 hr | 8 hr | 12 hr | 24 hr |
| Adrenal (High) | 3.24                    | 4.49 | 9.81 | 4.54  | 1.42  |
| Adrenal (Low)  | NA                      | 2.68 | 7.42 | 3.11  | 0.60  |
| Blood          | BLQ                     | BLQ  | 0.58 | 0.29  | BLQ   |
| Brain          | 0.55                    | 0.68 | 1.92 | 0.77  | BLQ   |
| Eye            | BLQ                     | BLQ  | 1.50 | 0.52  | BLQ   |
| Kidney         | BLQ                     | 0.39 | 1.21 | 0.52  | BLQ   |
| Liver          | 0.76                    | 1.14 | 2.01 | 1.07  | BLQ   |
| Myocardium     | 0.40                    | 0.93 | 2.47 | 1.08  | BLQ   |

Concluded

Abbreviations: F = female, QWBA = Quantitative Whole Body Autoradiography, # = number, BLQ = below limit of quantitation (Lower limit of quantitation: Mean  $0.33 \pm 0.12$  µg-eq/g, Range 0.12 to 0.53 µg-eq/g), NA = Not Applicable.

<sup>a</sup> Mean includes >1 individual tissue values, which are above the upper limit of quantitation (Mean  $47.17 \pm 2.89$  mg-eq/g, Range 40.12 to 54.25 mg-eq/g).

### 2.6.5.7.2 乳汁移行

|                                             |               |                                                                                                     |                     |
|---------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Species: Rat/Fisher 344                     |               | Radionuclide: <sup>14</sup> C                                                                       | Location: 4.2.2.3.5 |
| Lactation Day: 10 to 12 days                |               | Specific activity: 36 MBq/g                                                                         |                     |
| Number of Animals: 3F                       |               | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> C 処方* Tadalafil |                     |
| Route: Oral, Gavage                         |               | Vehicle/Dose form: 10% Acacia/Suspension                                                            |                     |
| Dose (mg/kg): 10                            |               | Analyte: Total radioactivity                                                                        |                     |
|                                             |               | Assay: Tissue extraction/LSC                                                                        | Report #: ADME 36   |
| Time (hour)                                 | 3             | 6                                                                                                   | 24                  |
| Concentration (Mean ± SD, µg-equivalents/g) |               |                                                                                                     |                     |
| Milk:                                       | 3.632 ± 0.855 | 2.421 ± 0.578                                                                                       | 0.105 ± 0.045       |
| Plasma:                                     | 1.517 ± 0.300 | 1.113 ± 0.293                                                                                       | 0.070 ± 0.033       |
| Ratio (Mean ± SD)                           |               |                                                                                                     |                     |
| Milk/Plasma:                                | 2.421 ± 0.567 | 2.184 ± 0.102                                                                                       | 1.522 ± 0.078       |

Abbreviations: # = number, F = female, LSC = liquid scintillation counter.

### 2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

#### 2.6.5.8.1 血球移行

| Study system: <i>In vitro</i>        |                                           | Location: 4.2.2.3.3 |       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|-------|
|                                      |                                           | Report #: ADME 24   |       |
| Whole blood concentration<br>(ng/mL) | Plasma to whole blood concentration ratio |                     |       |
|                                      | Rat/Han Wistar                            | Dog/Beagle          | Human |
| 40                                   | 1.19                                      | 1.15                | 1.38  |
| 100                                  | 1.21                                      | 1.19                | 1.40  |
| 500                                  | 1.19                                      | 1.20                | 1.46  |
| 2000                                 | 1.22                                      | 1.28                | 1.40  |
| 10000                                | 1.22                                      | 1.25                | 1.30  |
| Mean                                 | 1.21                                      | 1.21                | 1.39  |
| SD                                   | 0.01                                      | 0.05                | 0.06  |

Abbreviations: # = number.

#### 2.6.5.9.1 血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物（マウス、ラット及びイヌ）

| Species            | Mouse/CD-1                                   | Rat/Han Wistar          |                                       | Dog/Beagle                                                                                     |
|--------------------|----------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sex/# of animals:  | 3M                                           | 1M/1F                   | 1M (uncannulated)/<br>4M (cannulated) | 3M                                                                                             |
| Formulation:       | [REDACTED]<br>B 处方*                          | [REDACTED] C 处方*        | [REDACTED] C 处方*                      | [REDACTED] C 处方*                                                                               |
| Vehicle:           | 0.5% [REDACTED]<br>containing 1% Tween<br>80 | Tadalafil<br>10% Acacia | Tadalafil<br>10% Acacia               | Tadalafil<br>1% carboxymethyl-<br>cellulose sodium<br>containing 0.5% sodium<br>lauryl sulfate |
| Dose form:         | Suspension                                   | Suspension              | Suspension                            | Suspension                                                                                     |
| Route:             | Oral, Gavage                                 | Oral, Gavage            | Oral, Gavage                          | Oral, Capsule                                                                                  |
| Dose (mg/kg):      | 400                                          | 200                     | 60                                    | 100                                                                                            |
| Radionuclide:      | <sup>14</sup> C                              | <sup>14</sup> C         | <sup>14</sup> C                       | <sup>14</sup> C                                                                                |
| Specific activity: | 19.3 MBq/g                                   | 9.4 MBq/g               | 31.9 MBq/g                            | 11.2 MBq/g                                                                                     |
| Location:          | 4.2.2.4.9                                    | 4.2.2.4.7               | 4.2.2.4.4                             | 4.2.2.4.6                                                                                      |
| Report #:          | ADME 92                                      | ADME 41                 | ADME 19                               | ADME 31                                                                                        |

| Compounds                            | Mouse |   |   | Rat |    |   |   | Dog |   |   |
|--------------------------------------|-------|---|---|-----|----|---|---|-----|---|---|
|                                      | P     | U | F | P   | U  | F | B | P   | U | F |
| Tadalafil                            | ✓     | ✓ | ✓ | ✓   | ✓  | ✓ | ✓ | ✓   | ✓ | ✓ |
| Methylcatechol <sup>a</sup>          | ✓     | ✓ | ✓ | -   | -  | ✓ | - | ✓   | ✓ | ✓ |
| Catechol <sup>a</sup>                | -     | ✓ | ✓ | -   | -  | ✓ | - | -   | - | ✓ |
| N-desmethyl                          | ✓     | ✓ | ✓ | ✓   | -  | - | - | -   | - | - |
| Hydroxylated metabolite <sup>b</sup> | ✓     | ✓ | ✓ | ✓   | ✓  | ✓ | ✓ | -   | ✓ | ✓ |
| Glucuronide                          |       |   |   |     |    |   |   |     |   |   |
| Methylcatechol                       | ✓     | ✓ | - | -   | -  | - | ✓ | ✓   | ✓ | - |
| Catechol                             | ✓     | ✓ | - | ✓   | ✓  | - | ✓ | -   | - | - |
| Hydroxylated metabolite <sup>b</sup> | ✓     | ✓ | - | ✓   | -  | - | - | -   | - | - |
| ADME Report #                        | 92    |   |   | 41  | 19 |   |   | 31  |   |   |

<sup>a</sup> Methylcatechol and catechol in feces appear to arise from deconjugation of the corresponding glucuronides by bacteria in the feces.

<sup>b</sup> Three hydroxylated metabolites and two hydroxylated glucuronide have been observed. Based on radioactivity, these metabolites were minor as compared to the methylcatechol glucuronide or catechol glucuronide. Therefore, the site of the hydroxylation has not been confirmed.

#### 2.6.5.9.2 胆汁中の代謝物（ラット及びイヌ、静脈内投与）

|                                                             |                                                                                                     |                                    |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Route: IV                                                   | Dose Form: Solution                                                                                 | Location: 4.2.2.4.5                |
| Dose: 3 mg/kg                                               | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> A 处方* Tadalafil |                                    |
|                                                             | Radionuclide: <sup>14</sup> C                                                                       | Report #: ADME 23                  |
| Species:                                                    | Rat/Han Wistar                                                                                      | Dog/Beagle                         |
| Sex/# of animals:                                           | 3M                                                                                                  | 1M                                 |
| Vehicle:                                                    | Glycofurol/water (50/50)                                                                            | Glycofurol/PEG200/water (50/30/20) |
| Specific activity:                                          | 2.5 MBq/g                                                                                           | 2.8 MBq/g                          |
| Metabolites:                                                |                                                                                                     |                                    |
| Catechol glucuronide                                        | √                                                                                                   | -                                  |
| Methylcatechol glucuronide                                  | √                                                                                                   | √                                  |
| Sulfate conjugate of catechol                               | -                                                                                                   | √                                  |
| Glucuronid conjugate of hydroxylated tadalafil <sup>a</sup> | -                                                                                                   | √                                  |

Abbreviations: IV = intravenous, M = male, # = number, √ = detected, -: Not detected.

<sup>a</sup> The site of the hydroxylation has not been confirmed.

## 2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro 代謝

### 2.6.5.10.1 In vitro 代謝（マウス、ラット、イヌ及びヒト由来肝スライス）

| Study System: Liver slices (CD-1 Mouse, Fisher 344 Rat, Beagle Dog and Human) |                       |                       |                       |                       | Location: 4.2.2.4.1 |  |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|--|
|                                                                               |                       |                       |                       |                       | Report #: ADME 7    |  |
| Metabolite                                                                    | %Area <sup>a</sup>    |                       |                       |                       |                     |  |
|                                                                               | Mouse                 | Rat                   | Dog                   | Human                 |                     |  |
| Unchanged Tadalafil                                                           | 88 (60 <sup>b</sup> ) | 79 (77 <sup>b</sup> ) | 55 (77 <sup>b</sup> ) | 91 (79 <sup>b</sup> ) |                     |  |
| Methylcatechol glucuronide                                                    | 3                     | 4                     | 45                    | 5                     |                     |  |
| Catechol glucuronide                                                          | 2                     | 9                     | -                     | -                     |                     |  |
| Methylcatechol                                                                | -                     | -                     | <1                    | -                     |                     |  |
| N-Desmethyl                                                                   | 4                     | 2                     | -                     | 1                     |                     |  |
| Hydroxylated metabolite <sup>c</sup>                                          | 3                     | 4                     | -                     | 3                     |                     |  |
| Hydroxylated glucuronide                                                      | <<1                   | 2                     | -                     | -                     |                     |  |

Abbreviations: # = number, - = Not detected.

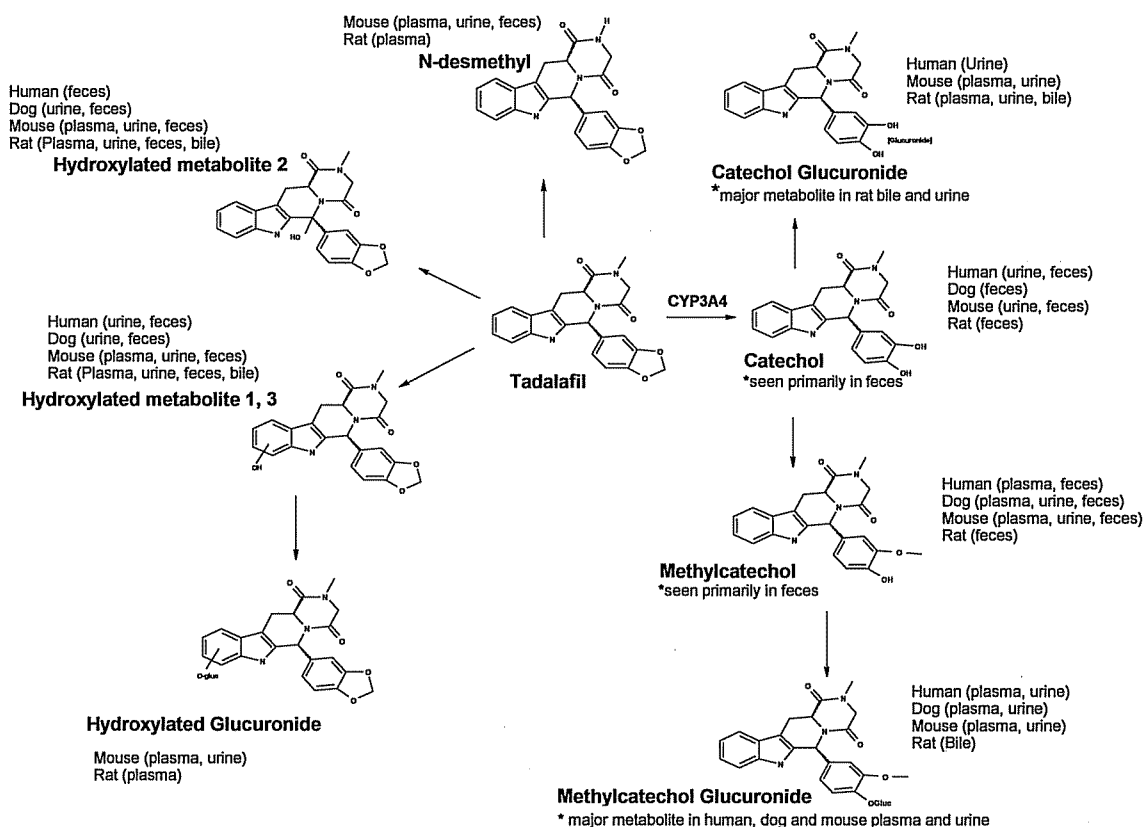
<sup>a</sup>% Area based on ion intensity of the sum of the protonated molecular ions for parent drug plus metabolites.

<sup>b</sup>% Area value in parenthesis is based on radioactivity, and is the ratio of parent peak area of the liver slice sample compared to parent for a control without a slice. % Area values are the average if two livers were incubated for a given species.

<sup>c</sup>Three hydroxylated metabolites have been observed in liver slices. Based on radioactivity, these metabolites were minor as compared to the methylcatechol glucuronide or catechol glucuronide. Therefore, the site of the hydroxylation has not been confirmed.

## 2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

### 2.6.5.11.1 推定代謝経路（マウス、ラット、イヌ及びヒト）



### 2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

|                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Method:</b>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| The relative magnitude of effects on cytochrome P450-dependent activities and on the cytochrome P450 content was estimated by comparison with known effects of classical inducers.                                                                             |
| <b>7-Ethoxyresorufin O-Deethylase (EROD)</b>                                                                                                                                                                                                                   |
| The rate of 7-ethoxyresorufin O-deethylation was measured in microsomal preparations using a fluorescent microtiter plate assay. The enzyme activities obtained from this assay were used as an indication of cytochrome P450 1A activity in the liver.        |
| <b>Benzphetamine N-demethylase (BND)</b>                                                                                                                                                                                                                       |
| The rate of benzphetamine N-demethylation was measured in microsomal preparations by the rate of formation of formaldehyde. Increased enzyme activities in this assay were used as an indication of induction of the cytochrome P450 2B subfamily of isozymes. |
| <b>Erythromycin N-Demethylase (END)</b>                                                                                                                                                                                                                        |
| The rate of erythromycin N-demethylation was measured in microsomal preparations by the rate of formation of formaldehyde. The enzyme activities obtained from this assay were used as an indication of cytochrome P450 3A activity in the liver.              |
| <b>Cytochrome P450 (P450)</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
| Cytochrome P450 was quantitated by a modification of the methods based on the cytochrome P450 difference spectrum in microsomes in the presence or absence of carbon monoxide. These are direct assays for cytochrome P450 content.                            |

#### 2.6.5.12.1 薬物代謝酵素の誘導/阻害（マウス）

|                                    |     |                                                                                                     |      |      |     |                     |      |       |
|------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-----|---------------------|------|-------|
| Route: Oral, Gavage                |     | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> C 処方* Tadalafil |      |      |     | Location: 4.2.2.4.3 |      |       |
| Species: Mouse/CD-1                |     | Dose form: Suspension                                                                               |      |      |     |                     |      |       |
| Duration: 1 month                  |     | Vehicle: 10% Acacia                                                                                 |      |      |     | Report #: ADME 10   |      |       |
| Sex/Number of animals              | 5M  |                                                                                                     |      |      | 5F  |                     |      |       |
| Dose (mg/kg)                       | 60  | 200                                                                                                 | 400  | 800  | 60  | 200                 | 400  | 800   |
| Parameter (% Change <sup>a</sup> ) |     |                                                                                                     |      |      |     |                     |      |       |
| EROD                               | ↑32 | ↑38                                                                                                 | ↑22  | ↑26  | ↑21 | ↑42                 | ↑34  | ↑59*  |
| BND                                | ↑16 | ↑45*                                                                                                | ↑26* | ↑37* | ↑23 | ↑57*                | ↑52* | ↑88*  |
| END                                | ↓16 | ↓19                                                                                                 | ↓32* | ↓24* | ↑27 | ↑21                 | 0    | ↓3    |
| P450 content                       | ↑24 | ↑16                                                                                                 | ↑16  | ↑16  | ↑39 | ↑55                 | ↑47  | ↑112* |

Abbreviations: # = number, M = male, F = female, EROD = 7-ethoxyresorufin O-deethylase, BND = benzphetamine N-demethylase, END = erythromycin N-demethylase, ↑ = increase, ↓ = decrease, \* = p<.05.

<sup>a</sup> All values represent the mean percentage change relative to the control group values.

#### 2.6.5.12.2 薬物代謝酵素の誘導/阻害（ラット）

|                                   |  |                                                                                                     |     |      |      |                     |      |      |      |
|-----------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|------|---------------------|------|------|------|
| Route: Oral, Gavage               |  | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> C 処方* Tadalafil |     |      |      | Location: 4.2.2.4.2 |      |      |      |
| Species: Rat/Fisher 344           |  | Dose form: Suspension                                                                               |     |      |      |                     |      |      |      |
| Duration: 1 month                 |  | Vehicle: 10% Acacia                                                                                 |     |      |      | Report #: ADME 9    |      |      |      |
| Sex/Number of animals             |  | 5M                                                                                                  |     |      |      | 5F                  |      |      |      |
| Dose (mg/kg)                      |  | 60                                                                                                  | 100 | 400  | 800  | 60                  | 100  | 400  | 800  |
| Parameter (% Change) <sup>a</sup> |  |                                                                                                     |     |      |      |                     |      |      |      |
| EROD                              |  | ↑58                                                                                                 | ↑87 | ↑103 | ↑108 | ↑80                 | ↑111 | ↑130 | ↑153 |
| BND                               |  | -                                                                                                   | -   | -    | ↑8   | -                   | ↑31  | ↑31  | ↑52  |
| END                               |  | -                                                                                                   | -   | -    | -    | -                   | -    | -    | -    |
| P450 content                      |  | -                                                                                                   | -   | -    | -    | -                   | -    | -    | -    |

Abbreviations: # = number, M = male, F = female, EROD = 7-ethoxyresorufin O-deethylase, BND = benzphetamine N-demethylase, END = erythromycin N-demethylase, ↑ = increase.

<sup>a</sup> The value represent the mean percentage changes from control values that are statistically significant (p<.05).

2.6.5.12.3 薬物代謝酵素の誘導/阻害（イヌ）

|                                   |                                                                                 |                     |       |    |     |     |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|----|-----|-----|
| Route: Oral, Capsule              | Formulation: [REDACTED] C 処方*Tadalafil                                          | Location: 4.2.2.4.8 |       |    |     |     |
| Species: Dog /Beagle              | Dose form: Suspension                                                           |                     |       |    |     |     |
| Duration: 1 year                  | Vehicle: 1% carboxymethylcellulose sodium containing 0.5% sodium lauryl sulfate | Report #: ADME 42   |       |    |     |     |
| Sex/Number of animals             | 5M                                                                              |                     |       | 5F |     |     |
| Dose (mg/kg)                      | 25                                                                              | 100                 | 400   | 25 | 100 | 400 |
| Parameter (% Change) <sup>a</sup> |                                                                                 |                     |       |    |     |     |
| P450 content                      | -                                                                               | -                   | ↑30.6 | -  | -   | -   |

Abbreviations: # = number, M = male, F = female, ↑ = increase.

<sup>a</sup> The value represent the mean percentage changes from control value that is statistically significant (p<.05).

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 尿及び糞中排泄（マウス、ラット及びイヌ）

|                    |                                        |                           |                           |
|--------------------|----------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Species:           | Mouse/CD-1                             | Rat/Han Wistar            | Dog/Beagle                |
| Sex:               | M                                      | M/F                       | M/F                       |
| # of animals       | N=3 cages (3 mice per cage)            | 3                         | 3                         |
| Formulation:       | [REDACTED] B 処方*                       | [REDACTED] A 処方*Tadalafil | [REDACTED] A 処方*Tadalafil |
| Vehicle:           | 0.5% [REDACTED] containing 1% Tween 80 | Glycofurol/water (50/50)  | DMF/PEG200 (20/80)        |
| Dose Form:         | Suspension                             | Solution                  | Solution                  |
| Route              | Oral, Gavage                           | Oral, Gavage              | IV/Oral, Gavage           |
| Dose:              | 400 mg/kg                              | 10 mg/kg                  | 10 mg/kg                  |
| Radionuclide:      | <sup>14</sup> C                        | <sup>14</sup> C           | <sup>14</sup> C           |
| Specific activity: | 19.3 MBq/g                             | 0.539 MBq/g               | 0.608 MBq/g               |
| Assay              | LSC                                    | LSC                       | LSC                       |
| Location:          | 4.2.2.5.4                              | 4.2.2.5.2                 | 4.2.2.5.3                 |
| Report #:          | ADME 91                                | ADME 21                   | ADME 22                   |

| Species | Sex | Route  | Dose (mg/kg) | Sample Collection Time Point (hour) | Percent Recovery of Radioactivity (Mean ± SEM) |        |                      | Report# |
|---------|-----|--------|--------------|-------------------------------------|------------------------------------------------|--------|----------------------|---------|
|         |     |        |              |                                     | Urine                                          | Feces  | Total                |         |
| Mouse   | M   | Gavage | 400          | 0-96                                | 4 ± 0.5                                        | 95 ± 5 | 101 ± 4 <sup>a</sup> | ADME 91 |
| Rat     | M   | Gavage | 10           | 0-168                               | 4 ± 0.02                                       | 98 ± 3 | 102 ± 3 <sup>b</sup> | ADME 21 |
|         | F   | Gavage | 10           | 0-168                               | 6 ± 0.3                                        | 97 ± 5 | 103 ± 5 <sup>b</sup> |         |
| Dog     | M   | IV     | 10           | 0-168                               | 17 ± 7                                         | 70 ± 4 | 88 ± 11 <sup>c</sup> | ADME 22 |
|         | F   | IV     | 10           | 0-168                               | 31 ± 4                                         | 67 ± 5 | 100 ± 1 <sup>c</sup> |         |
|         | M   | Gavage | 10           | 0-168                               | 8 ± 1                                          | 84 ± 4 | 93 ± 4 <sup>c</sup>  |         |
|         | F   | Gavage | 10           | 0-168                               | 25 ± 7                                         | 63 ± 7 | 92 ± 2 <sup>c</sup>  |         |

Abbreviations: # = number, M = male, F = female, [REDACTED] = [REDACTED], [REDACTED] = [REDACTED], DMF = Dimethylformamide, IV = intravenous, LSC = liquid scintillation counter, SEM = standard error of the mean.

<sup>a</sup> The total also includes cage wash and carcass.

<sup>b</sup> For rats, the total also includes cage wash, carcass and expired air.

<sup>c</sup> The total also includes cage wash.

## 2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁排泄

### 2.6.5.14.1 胆汁排泄（ラット）

|                                                      |                                                           |                                                                                           |             |                     |             |               |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------|
| Species: Rat/Han Wistar                              |                                                           | Formulation: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> C 処方* |             | Location: 4.2.2.5.1 |             |               |
| Sex/# of animals: 4M (cannulated), 3M (uncannulated) |                                                           | Tadalafil                                                                                 |             |                     |             |               |
| Route: Oral, Gavage                                  |                                                           | Vehicle: 10% Acacia                                                                       |             |                     |             |               |
| Dose: Approximately 60 mg/kg                         |                                                           | Dose Form: Suspension                                                                     |             |                     |             |               |
| Radionuclide: <sup>14</sup> C                        |                                                           | Assay: LSC                                                                                |             |                     |             |               |
|                                                      |                                                           | Specific activity: 31.9 MBq/g                                                             |             | Report #: ADME 18   |             |               |
|                                                      | Cumulative Percent Recovery of Radioactivity (Mean ± SEM) |                                                                                           |             |                     |             |               |
| Excretion route:                                     | Bile                                                      | Cage wash                                                                                 | Carcass     | Feces               | Urine       | Total         |
| 0 to 8 hour                                          | 1.12 ± 0.21                                               | 0.17 ± 0.09                                                                               |             | 59.22 ± 12.66       | 0.23 ± 0.05 | 1.12 ± 0.21   |
| 0 to 16 hour                                         | 2.61 ± 0.39                                               |                                                                                           |             |                     |             | 2.61 ± 0.39   |
| 0 to 24 hour                                         | 3.82 ± 0.23                                               |                                                                                           |             |                     |             | 63.45 ± 12.72 |
| 0 to 32 hour                                         | 4.74 ± 0.18                                               |                                                                                           |             |                     |             | 64.36 ± 12.70 |
| 0 to 40 hour                                         | 5.29 ± 0.11                                               | 0.23 ± 0.10                                                                               |             | 76.56 ± 3.94        | 0.58 ± 0.27 | 64.91 ± 12.52 |
| 0 to 48 hour                                         | 5.78 ± 0.31                                               |                                                                                           |             |                     |             | 83.15 ± 3.74  |
| 0 to 56 hour                                         | 6.01 ± 0.43                                               |                                                                                           |             |                     |             | 83.38 ± 3.69  |
| 0 to 64 hour                                         | 6.10 ± 0.48                                               |                                                                                           |             |                     |             | 83.47 ± 3.71  |
| 0 to 72 hour                                         | 6.14 ± 0.51                                               | 0.29 ± 0.13                                                                               | 2.90 ± 2.02 | 85.65 ± 1.22        | 0.83 ± 0.37 | 95.82 ± 2.24  |

Abbreviations: M = male, LSC = liquid scintillation counter, # = number, SEM = standard error of the mean.

## 2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当せず

## 2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当せず