

シルデナフィルクエン酸塩

レバチオ[®]錠 20 mg

CTD 第2部 資料概要

2.4 非臨床に関する概括評価

ファイザー株式会社

目 次

2.4.1	非臨床試験計画概略	5
2.4.2	薬理試験.....	6
2.4.3	薬物動態試験	7
2.4.4	毒性試験.....	7
2.4.5	総括及び結論	7
2.4.6	参考文献一覧	7

【略語及び用語の定義一覧表】

ANF	心房性ナトリウム利尿因子
cGMP	サイクリックグアノシンーリン酸
NO	一酸化窒素
PDE	ホスホジエステラーゼ

2.4.1 非臨床試験計画概略

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

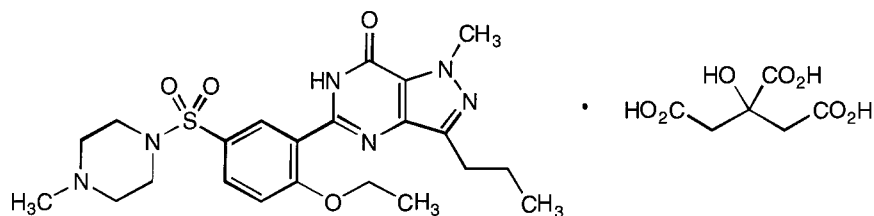


図 1 シルデナフィルクエン酸塩の構造式

シルデナフィルは、1999 年に勃起不全の治療薬として承認された際に薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の資料を提出している。本申請では、肺動脈性肺高血圧症の申請に必要な薬理試験成績として、既提出資料概要及び新たに実施した試験の試験報告書（表 1）を提出する。すなわち、効力を裏付ける試験として、*in vitro* で PDE アイソザイムに対するシルデナフィルの阻害活性を検討し、*in vivo* で麻酔イヌの肺高血圧症モデルに対する薬効を検討した。

なお、薬物動態試験及び毒性試験は、勃起不全の申請時に資料を提出しているため記載を省略した。

表 1 追加試験リスト

追加試験表題
薬理試験 効力を裏付ける試験： 資料番号：4.2.1.1.1, Characterisation of sildenafil sensitive cGMP specific phosphodiesterase (PDE) in human saphenous vein and mesenteric artery - a comparison with human corpus cavernosum PDE5. 資料番号：4.2.1.1.2, Inhibition of the novel human recombinant cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) enzymes 7 to 11 by sildenafil, UK-103,320, UK-114,542, UK-150,564, UK-343,664 and UK-347,334. 資料番号：4.2.1.1.3, The effects of intravenously administered UK-092,480-27 on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the anaesthetised dog.

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 作用機序

シルデナフィルは、cGMP 分解酵素である PDE5 の活性を阻害する。PDE5 はヒトの肺動脈平滑筋に存在し^{参考文献1)}、一酸化窒素 (NO) 及び心房性ナトリウム利尿因子 (ANF) によって増加する cGMP を加水分解する。シルデナフィルは、肺動脈平滑筋内の cGMP を増加させることにより、肺動脈平滑筋を弛緩させる。その結果、肺動脈圧及び肺血管抵抗が低下する。

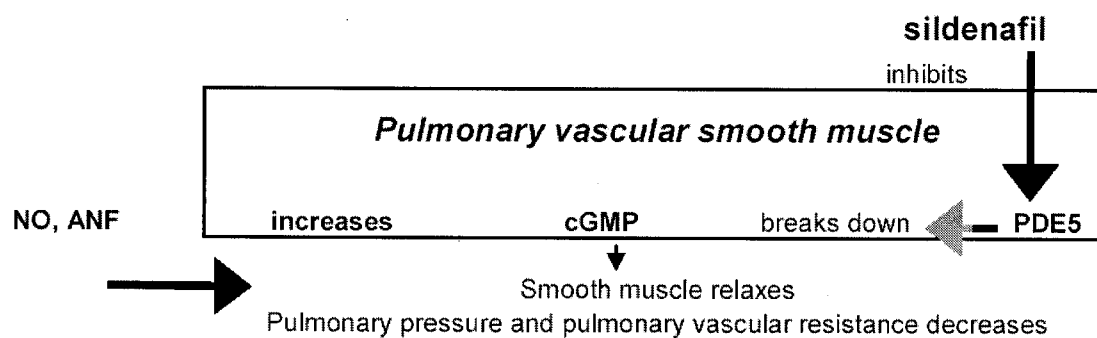


図 2 シルデナフィルの作用機序

2.4.2.2 ホスホジエステラーゼに対する選択性 (資料番号：4.2.1.1.1, 4.2.1.1.2)

シルデナフィルの PDE アイソザイムに対する阻害活性を IC_{50} で表す (表 2)。

シルデナフィルは、ヒト PDE5 に対して阻害作用を示し、その阻害作用はヒト PDE2, 3, 4, 7, 8 及び 10 に対する作用と比較して 500 倍以上、PDE9 及び 11 と比較して 200 倍以上、PDE1 と比較して 26~80 倍、PDE6 と比較して 3~10 倍選択的であった。

表 2 ヒトホスホジエステラーゼ (PDE) アイソザイムに対するシルデナフィルの阻害作用

PDE アイソザイム	組織	例数	幾何平均 IC_{50} (nmol/L)
PDE1	心室筋	6	280.0
PDE2	陰茎海綿体	5	68000
PDE3	陰茎海綿体	4	16200
	血小板	3	41200
PDE4	骨格筋	3	7200
PDE5	伏在静脈	13	4.0
	血小板	3	6.1
	腸間膜動脈	2	10.9
	陰茎海綿体	2	3.5
PDE6	網膜錐体細胞	6	34.1
	網膜杆体細胞	6	37.5
PDE7	遺伝子組換え体	3	21300
PDE8	遺伝子組換え体	3	29800
PDE9	遺伝子組換え体	3	2610
PDE10	遺伝子組換え体	3	9800
PDE11	遺伝子組換え体	3	2730

IC_{50} =50%阻害濃度 (出典：既提出資料概要 表ホ-3, 4.2.1.1.1 の Table2 及び 4.2.1.1.2 の Table3)

2.4.2.3 *In vivo* 肺血管拡張作用（資料番号：4.2.1.1.3）

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルに対してシルデナフィルは、肺動脈圧及び肺血管抵抗の低酸素性上昇を、それぞれ 36.5～38.9%及び 63.9～82.3%抑制した。

このときの血漿中の有効濃度であるシルデナフィル未変化体の遊離形血漿中濃度（以下、遊離形血漿中濃度）は、定量限界（5 nmol/L）～36.9 nmol/L（平均値）であり、この薬物濃度範囲でシルデナフィルは同程度の薬効を示した。これに対して、全身血圧及び全身血管抵抗の低下は、わずかであった（8%未満）。

以上のことから、シルデナフィルは遊離形血漿中濃度が 5 nmol/L 未満で低酸素性肺血管収縮に対して最大薬効に近い効果を示すことが示唆された。この濃度は、*in vitro* 試験における PDE5 に対する IC₅₀ 値（3.5～10.9 nmol/L）に近似していた（表 2）。さらに、シルデナフィルは、遊離形血漿中濃度が 36.9 nmol/L でも、全身血圧及び血管抵抗に対する作用はほとんど認められなかった。このときの濃度は、ヒト PDE5 に対するシルデナフィルの IC₅₀ 値と比較して 3～10 倍高かった（表 2）。

これらの結果から、シルデナフィルは、投与した最低用量で肺血管床に選択的に作用し、ヒトの肺動脈性肺高血圧症に対する有効性が期待される。

2.4.3 薬物動態試験

該当なし

2.4.4 毒性試験

該当なし

2.4.5 総括及び結論

シルデナフィルは、cGMP 分解酵素である PDE5 に対して選択的阻害作用を示し、麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させた。

PDE5 は全身の血管平滑筋に分布しているが、肺高血圧症モデルに対するシルデナフィルの有効用量では、全身血圧及び血管抵抗に対してほとんど影響を及ぼさなかった。また、麻酔イヌ（静脈内投与）及び覚醒イヌ（経口投与）を用いた一般薬理試験（既提出資料概要参照）において、3 mg/kg 投与まで、循環器系に対する作用は軽度であることが確認されている。

以上から、シルデナフィルは、肺動脈性肺高血圧症に対して臨床の有効性が期待される。

2.4.6 参考文献一覧

- 1) Rabe KF, Tenor H, Dent G, Schudt C, Nakashima M, Magnussen H. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. Am J Physiol 1994;266:L536-43.