ザルティア錠 5 mg
ザルティア錠 2.5 mg

2.6.1　緒言

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.1　緒言 1

2.6.1 緒言

前立腺肥大症に伴う排尿障害は、加齢に伴い増加する、高齢男性によく見られる疾患であり、日常生活に支障をきたすことにより患者のクオリティ・オブ・ライフ（QOL）を低下させる。前立腺肥大症に伴う症状は、大きく蓄尿症状（昼間頻尿、尿意切迫感及び夜間頻尿）と排尿症状（開始時のいきみ、尿線細小、尿線途絶及び残尿感）に分けられ、前立腺肥大症に伴う排尿障害と呼ばれている。

日本における前立腺肥大症の総受診患者数は 2010 年で 133.0 万人であり、高齢化社会を迎えることにより更に増加すると考えられる。日本で承認されているαアドレナリン受容体遮断剤や 5α還元酵素阻害剤は、下部尿路症状の軽減における有効性が証明されている一方、血圧低下に関連する事象（浮動性めまいを含む）及び性機能障害に関連する事象（逆行性射精、リビドー減退及び勃起不全を含む）などの副作用が認められている。これらの副作用は患者の QOL を低下させる可能性があり、薬剤による治療を開始する前に考慮すべきである。したがって、前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療の選択肢を広げる上で、既存の治療薬とは別の作用機序で、従来とは異なる安全性プロファイルを有する薬剤が求められている。

LY450190（タダラフィル）は、強力な経口ホスホジエステラーゼ・タイプ 5（PDE5）選択的阻害剤であり、日本では、勃起不全の治療薬（販売名：シアリス錠 5 mg、10 mg、20 mg）及び肺動脈性肺高血圧症の治療薬（販売名：アドシルカ錠 20 mg）として承認されている。PDE5 はヒト下部尿路組織においても高いレベルで発現しており、陰茎組織や肺動脈での作用と同様に、タダラフィルは前立腺や膀胱、その周辺血管の平滑筋においても、PDE5 阻害により cGMP 濃度を上昇させる。cGMP 濃度上昇により血管が弛緩することで、血流及び酸素供給が増加し、下部尿路組織での知覚神経出力への影響と相まって前立腺肥大症に伴う排尿障害の症状が緩和されると推測される。また、前立腺や膀胱の平滑筋に対する弛緩作用が、膀胱機能を低下させることなく、これらの作用を補完している可能性がある。

日本イーライリリー株式会社は前立腺肥大症に伴う排尿障害を有するアジア人患者（日本人を含む）を対象としてタダラフィル 5 mg 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性の検証を目的とした臨床試験を実施した。その結果、主要評価項目の IPSS トータルスコアだけでなく複数の副次的評価項目においてもプラセボに対して統計学的有意差が認められ、タダラフィル 5 mg 1 日 1 回投与は前立腺肥大症に伴う排尿障害に対して有効であることが示された。また、長期投与においても有効性が維持されることが示された。前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対するタダラフィル 5 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルは、タダラフィル投与における既知の安全性プロファイルと同様であり、長期投与時の安全性も確認された。以上より、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」を効能・効果として申請することとした。

ザルティア錠 5 mg
ザルティア錠 2.5 mg

2.6.2　薬理試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.2　薬理試験の概要文 1
2.6.2.1　まとめ 1
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 2
2.6.2.2.1　ヒト下部尿路組織における PDE5 の発現とタダラフィルの阻害作用（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1） 2
2.6.2.2.2　タダラフィルのヒト膀胱–精管動脈に対する血管弛緩作用（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1） 4
2.6.2.2.3　タダラフィルの前立腺酸素レベルに及ぼす作用（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1） 5
2.6.2.2.4　正常ラットの排尿機能に対するタダラフィルの作用（参考資料 F[redacted]0771：添付資料 4.2.1.1.2） 10
2.6.2.2.5　前立腺肥大に伴う排尿機能障害ラットモデルにおけるタダラフィルの効果（予備試験、参考資料 F[redacted]0231：添付資料 4.2.1.1.3） .. 12
2.6.2.2.6　その他の効力を裏付ける薬理試験 14
2.6.2.3　副次的薬理試験 14
2.6.2.4　安全性薬理試験 14
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 14
2.6.2.6　考察及び結論 14
2.6.2.7　図表 15
2.6.2.8　参考文献 15

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

勃起不全及び肺動脈性肺高血圧症に対する治療におけるタダラフィルの作用機序は明らかにされている。すなわち、性的刺激により一酸化窒素（NO）が局所的に放出され、サイクリックグアノシン 1 リン酸（cGMP）濃度が上昇し平滑筋細胞が弛緩することにより、陰茎への血流が増加し勃起が促されるが、タダラフィルは PDE5 阻害作用により cGMP 濃度を上昇させ、勃起不全への治療効果を示す。肺動脈性肺高血圧症では、血管内皮細胞からの NO 放出の減少により肺血管平滑筋内の cGMP 濃度が低下しているが、タダラフィルは肺血管系における主要なホスホジエステラーゼである PDE5 を阻害することにより、cGMP 濃度を上昇させる。その結果、肺血管平滑筋細胞の弛緩及び肺血管の拡張が引き起こされる。前立腺肥大症に伴う排尿障害の病態生理学的な危険因子として、下部尿路組織における NO 合成酵素や NO の低下、虚血、アテローム性動脈硬化などが知られている。陰茎組織や肺動脈での作用と同様に、タダラフィルによる PDE5 阻害により cGMP 濃度が上昇し膀胱や前立腺の血管が弛緩することにより、これらの組織への血流や酸素供給が増加する。

本概要文では、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するタダラフィルの作用機序に関連する既存の文献データを補完するために実施した、高血圧自然発症ラット（SHR：Spontaneous Hypertensive Rat）を用いた *in vivo* 試験及びヒト組織標本を用いた *in vitro* 試験の成績を提示する（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1）。また、タダラフィルの排尿機能への影響を評価した、正常ラットを用いた試験（参考資料 [redacted]0771：添付資料 4.2.1.1.2）及び排尿機能障害ラットモデルを用いた試験（予備試験、参考資料 [redacted]0231：添付資料 4.2.1.1.3）の成績も提示するが、これらの試験では有意な作用は認められなかった。前立腺肥大症の病態生理学的な特徴に類似性を示す動物モデルは存在し、PDE5 阻害作用による影響も報告されているが、前立腺肥大症に伴う排尿障害を完全に反映する動物モデルは確立されておらず、また、タダラフィルの前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する治療効果は臨床試験で示されていることから、別の動物モデルを用いたさらなる検討は実施しなかった。

タダラフィルを用いて実施したその他の効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験は勃起不全あるいは肺動脈性肺高血圧症を効能・効果とした開発時に評価されている［シアリス錠医薬品製造販売承認時 CTD（以下、シアリス錠 CTD）及びアドシルカ錠医薬品製造販売承認時 CTD（以下、アドシルカ錠 CTD）参照］。

以下に、本概要文で提示した効力を裏付ける試験で得られた主要な成績を要約する。

- PDE5 はヒト前立腺では主に血管の内皮細胞及び平滑筋細胞に発現しており、ヒト膀胱–精管動脈（前立腺及び膀胱に血液を供給）は陰茎海綿体とほぼ同等に PDE5 を高発現していた。ヒト膀胱–精管動脈から調製したホモジネートにおいて cGMP 分解活性がみられ、タダラフィルはこの活性を阻害した。
- タダラフィルはヒト膀胱–精管動脈の NO を介する血管拡張を促進した。

- 前立腺肥大症に伴う排尿障害では下部尿路組織が虚血／低酸素状態にあると考えられているが、類似した特徴を示す SHR ラットを用いた試験において、タダラフィルは前立腺の低酸素状態を改善し、低酸素マーカーの発現を低下させた。

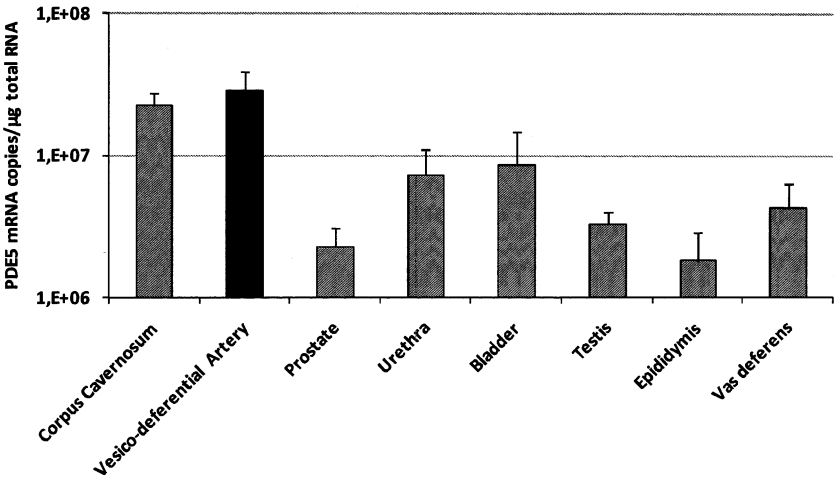
以上の成績は、前立腺血管平滑筋及び下部尿路組織に血液を供給する血管に対する NO/cGMP による弛緩作用により血流及び低酸素状態が改善し、これがタダラフィルの前立腺肥大に伴う排尿障害に対する効果に寄与するという仮説を支持するものである。また、下部尿路組織における求心性神経活動へのタダラフィルの作用が血管に対する作用を補完している可能性も想定される（Andersson et al. 2011）。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 ヒト下部尿路組織における PDE5 の発現とタダラフィルの阻害作用（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1）

精嚢、輸精管、膀胱底、下部尿管及び前立腺への血液は、膀胱底の内側に走行している下膀胱動脈の小分枝（内腸骨動脈枝）から主に供給されている。これらの小分枝の一つである膀胱−精管動脈を前立腺全摘除術時に採取し、PDE5 の発現量とその活性並びに *in vitro* におけるタダラフィルの阻害作用を評価した。

膀胱−精管動脈及び他の下部尿路組織における PDE5 mRNA の発現量を図 2.6.2-1 に示す。ヒト膀胱−精管動脈における PDE5 mRNA の発現量（$2.9 \pm 0.9 \times 10^7$ copies/μg total RNA）は、ヒトで PDE5 を最も多く発現する組織として知られている陰茎海綿体（Morelli et al. 2004）（$2.2 \pm 0.5 \times 10^7$ copies/μg total RNA）並びに膀胱（$8.5 \pm 6.2 \times 10^6$ copies/μg total RNA）、前立腺（$2.3 \pm 0.7 \times 10^6$ copies/μg total RNA）、尿道（$7.2 \pm 3.6 \times 10^6$ copies/μg total RNA）、精巣（$3.3 \pm 0.7 \times 10^6$ copies/μg total RNA）、精巣上体（$1.8 \pm 1.1 \times 10^6$ copies/μg total RNA）及び輸精管（$4.2 \pm 2.0 \times 10^6$ copies/μg total RNA）などの他の男性下部尿路組織での発現量とほぼ同等であった。



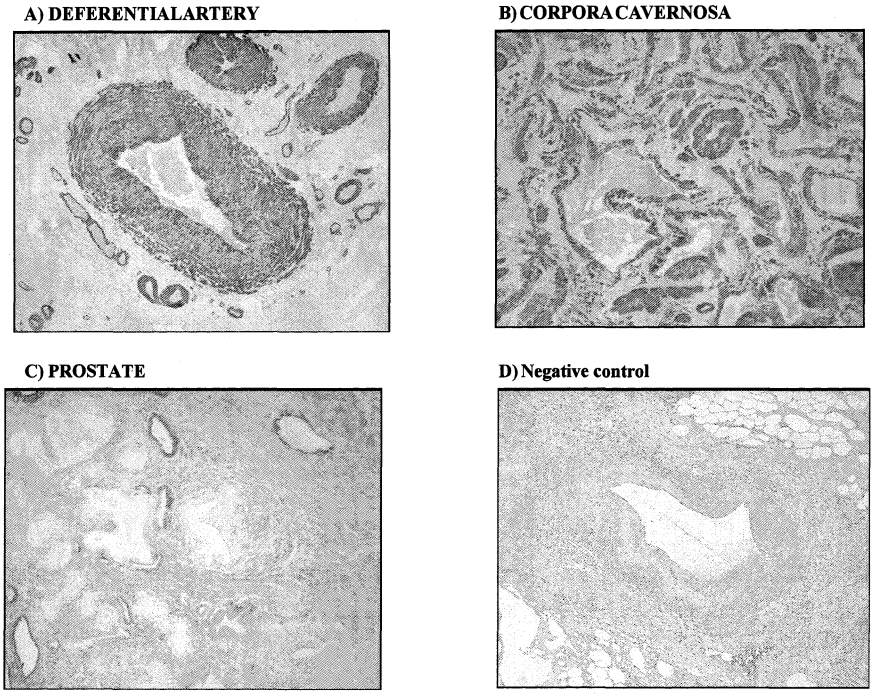
図中用語の和訳：Corpus Cavernosum = 陰茎海綿体、Vesico-deferential Artery = 膀胱–精管動脈、Prostate = 前立腺、Urethra = 尿道、Bladder = 膀胱、Testis = 精巣、Epididymis = 精巣上体、Vas deferens = 輸精管

図 2.6.2-1 ヒト下部尿路組織における PDE5 mRNA 発現量

TaqMan Fluorescent 法で分析し、外部標準曲線から絶対量を求めた（copies/µg total RNA として表記）。
データは平均値 ± 標準誤差で示した（n≥3）。
出典：評価資料 AMS42 中の図 12

免疫組織化学的に評価したところ、ヒト膀胱–精管動脈切片における PDE5 発現は内皮細胞と平滑筋細胞に局在していた。PDE5 に対する免疫反応性はヒト陰茎海綿体及び前立腺切片でも確認され、主に血管の内皮細胞及び平滑筋細胞でみられた。前立腺の間質では陽性反応はほとんどみられなかった（図 2.6.2-2）。

ヒト膀胱–精管動脈から調製したホモジネートにおける cGMP 分解活性に対するタダラフィルの阻害作用を既報のアッセイ法（Morelli et al. 2004）により検討し、ヒト陰茎海綿体ホモジネートで得られた作用と比較した。その結果、タダラフィルはヒト膀胱–精管動脈ホモジネートにおける cGMP 分解活性を阻害し、その IC_{50} 値は 6.3 ± 2.1 nM であり、陰茎海綿体での阻害作用とほぼ同等であった（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1 中の図 13）。



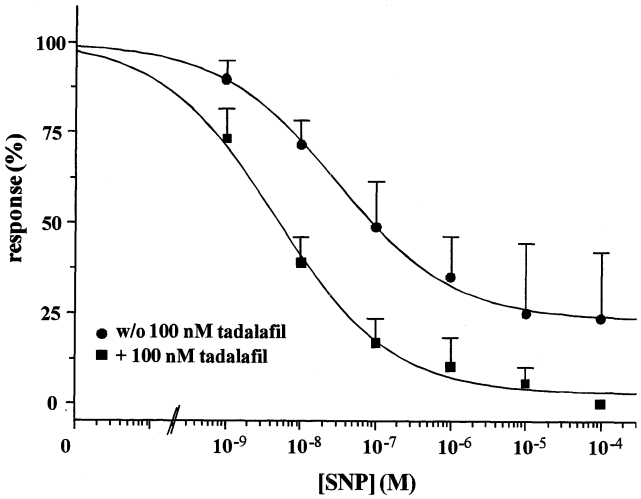
図中用語の和訳：DEFERENTIAL ARTERY = 精管動脈、CORPORA CAVERNOSA = 陰茎海綿体、PROSTATE = 前立腺、Negative control = 陰性対照

図 2.6.2-2 ヒト組織切片における PDE5 の免疫局在性（倍率：4 倍）

A) 精管動脈切片において、血管の平滑筋束及び内皮層に PDE5 に対する強い免疫反応性が認められる。B) 陰茎海綿体の平滑筋及び血管内皮に PDE5 に対する強い免疫反応性が認められる。C) 前立腺切片において、PDE5 に対する免疫反応性は主に血管の内皮細胞及び平滑筋細胞でみられ、間質ではほとんどみられなかった。D) 陰性対照の一例（抗 PDE5 抗体非処理ヘマトキシリン染色、精管動脈切片）。
出典：評価資料 AMS42 中の図 14

2.6.2.2.2 タダラフィルのヒト膀胱–精管動脈に対する血管弛緩作用（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1）

血管の平滑筋線維で PDE5 の局在が確認されたことから、タダラフィルのヒト膀胱–精管動脈に対する弛緩作用を検討した（図 2.6.2-3）。ノルアドレナリンで前収縮させたヒト動脈リング標本において、NO 供与体のニトロプルシドナトリウム（SNP、1 nM から 100 μM）による濃度依存的な弛緩がみられた（IC_{50} = 29.3 ± 0.7 nM、I_{max} = 76.3 ± 11.8%）。タダラフィル（100 nM）の前処理により、この SNP 誘発弛緩作用が増強した（IC_{50} = 4.5 ± 0.8 nM、I_{max} = 97.12 ± 1.6%）。



図中用語の和訳：response＝反応、w/o＝添加せず、tadalafil＝タダラフィル

図 2.6.2-3 タダラフィルのヒト膀胱-精管動脈収縮に対する作用

タダラフィル（100 nM）の非存在下（●）あるいは存在下（■）でのヒト膀胱-精管動脈リング標本における SNP の濃度反応曲線を示す。縦軸は SNP 処理前の最大反応を 100%とするノルアドレナリン（10 μM）による収縮反応、横軸は SNP 濃度（モル濃度）を各々示す。各ポイントは独立した 4 実験（n＝3）の平均±標準誤差で示す。
略号：SNP＝ニトロプルシドナトリウム
出典：評価資料 AMS42 中の図 15

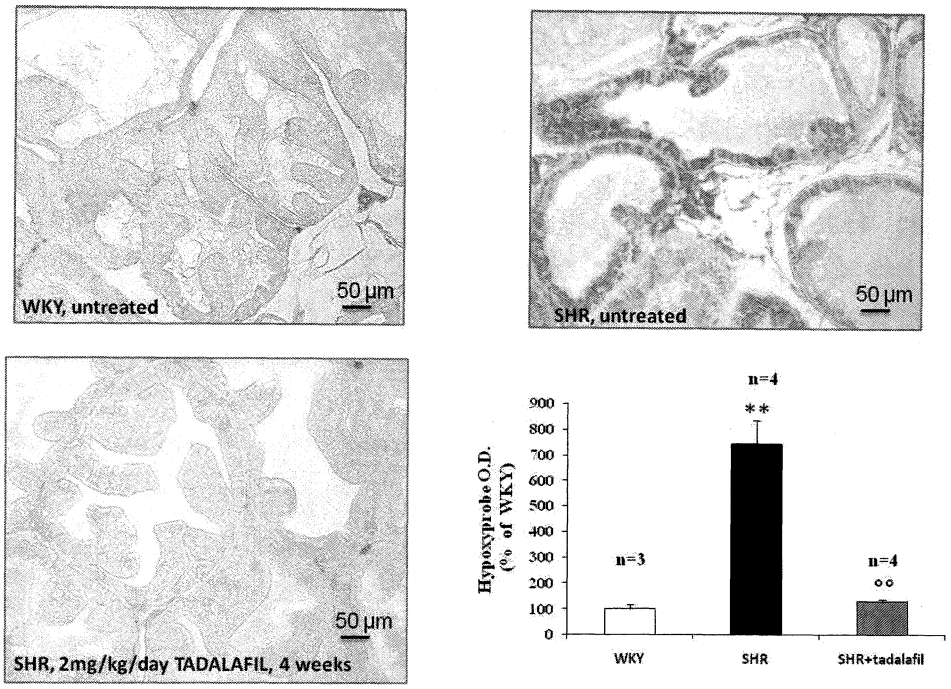
2.6.2.2.3 タダラフィルの前立腺酸素レベルに及ぼす作用（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1）

高血圧自然発症ラット（SHR：Spontaneous Hypertensive Rat）は過度の神経内分泌活性を有し、前立腺肥大に伴う排尿障害などの下部尿路疾患や勃起不全の動物モデルとしても汎用されている（Steers et al. 1999; Golomb et al. 2000; McMurray et al. 2006）。SHR ラットでは、泌尿生殖器への骨盤血流の減少、虚血／低酸素による前立腺及び膀胱の線維化などの形態学的／構造的変化、前立腺及び膀胱の収縮亢進、並びに尿道抵抗の増加が認められる（Tarcan et al. 1998; McVary 2005; Yono et al. 2007）。本モデルを用いてタダラフィルの前立腺酸素レベルに及ぼす作用を評価した。

雄性 SHR ラット（14 週齢）にタダラフィルを 2 mg/kg/日の用量で単回、7 日間又は 4 週間連日経口投与（飲水投与）した。このタダラフィル投与 SHR ラット群を陰性対照 SHR ラット群及び Wistar Kyoto（WKY）ラット群（同週齢雄ラット、正常な血圧と前立腺酸素レベルを示す）と比較した。前立腺酸素レベルの検討には Hypoxyprobe™染色法を用いた。屠殺 1 時間前に、各試験群のラットに pimonidazole hydrochloride（Hypoxyprobe-1、60 mg/kg）を投与した。Pimonidazole は組織移行性が高い水溶性物質であり低酸素状態にある細胞内タンパク質とのみ付加体を形成することから、抗 pimonidazole 抗体を用いた免疫組織染色法により前立腺組織切片における低酸素領域を検出することが可能である。低酸素に関連するエンドセリン B 受容体及び Hypoxia-inducible factor 1α（HIF-1α）のラット前立腺におけるタンパク発現量を免疫組織染色法

で、また、HIF-1 α及び BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3（BNIP3、虚血関連タンパク）の mRNA 発現量をリアルタイム RT-PCR 法でそれぞれ評価した。また、被験薬投与前と各投与期間終了時に平均動脈圧をテールカフ・プレチスモグラフィー（tail-cuff plethysmography）により測定した。

WKY ラット、SHR ラット及びタダラフィル（2 mg/kg/日）を 4 週間連日投与した SHR ラットの各前立腺切片を低酸素プローブに対する抗体で免疫組織染色した結果を図 2.6.2-4 に示す。SHR ラットの前立腺切片では、前立腺管の上皮層で低酸素プローブに対する強い免疫染色性がみられたが、WKY ラットの前立腺切片ではほとんど検出されなかった。SHR ラットの前立腺切片では低酸素状態にある腺房の拡張並びに間質領域の減少といった形態学的変化も認められた。一方、タダラフィルを投与した SHR ラットの前立腺切片では低酸素プローブに対する免疫染色性は低く、投与 7 日後及び 4 週間後には WKY ラットのレベルとほぼ同等であることが示唆された。また、SHR ラット前立腺の形態学的変化にもタダラフィル投与による改善傾向が認められた。低酸素プローブに対する免疫染色性を定量的に解析したところ（各群各時点で 3 例以上）、SHR ラットの前立腺における染色性は、タダラフィルの単回投与時に部分的に低下し（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1 中の図 1）、7 日後（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1 中の図 2）及び 4 週間後（図 2.6.2-4）には WKY ラットのレベルまで完全に低下することが明らかになった。



図中用語の和訳：untreated＝非投与、TADALAFIL 又は tadalafil＝タダラフィル、Hypoxyprobe＝低酸素プローブ、% of WKY＝WKY ラットの値に対する%

図 2.6.2-4　ラット前立腺の低酸素プローブ免疫染色に対するタダラフィルの作用（4 週間投与）

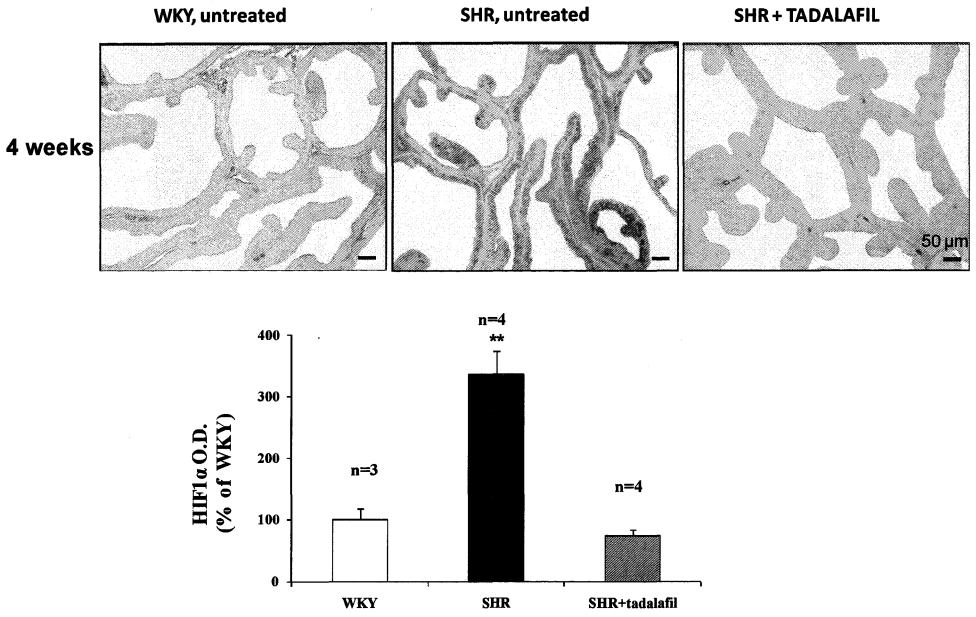
各群の代表的な免疫染色組織像を示す。グラフは低酸素プローブに対する免疫染色性を定量的に解析した結果を WKY ラットの値を 100%とする平均±標準誤差で示す。
** p<0.001：WKY ラットとの比較、^{oo} p<0.001：SHR ラットとの比較（いずれも one-way analysis of variance test followed by Tukey-Kramer post hoc analysis）
略号：OD＝光学濃度、SHR＝高血圧自然発症ラット、WKY＝Wistar Kyoto ラット。
出典：評価資料 AMS42 中の図 3

WKY ラット、SHR ラット及びタダラフィル（2 mg/kg/日）を 4 週間連日投与した SHR ラットの各前立腺切片を HIF-1 αに対する抗体で免疫組織染色した結果を図 2.6.2-5 に示す。低酸素プローブ染色の結果と一致して、SHR ラットの前立腺切片の上皮層で HIF-1 αに対する強い免疫染色性がみられたが、WKY ラット及びタダラフィル投与 SHR ラットの前立腺切片ではほとんど検出されなかった。すなわち、SHR ラットにタダラフィルを 4 週間投与すると、HIF-1 αの発現は WKY ラットのレベルまで低下した。タダラフィルの単回投与時（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1 中の図 4）及び 7 日間反復投与時（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1 中の図 5）でも HIF-1 α発現は WKY ラットのレベルまで低下していた。

ラット前立腺切片におけるエンドセリン B 受容体に対する免疫染色性の解析からも同様の結果が得られた。低酸素条件下では、エンドセリン B 受容体は代償性に発現が増強することが知られている（Davenport 2002）。SHR ラットの前立腺切片の上皮層でエンドセリン B 受容体に対する強い免疫染色性がみられたが、WKY ラット及びタダラフィ

ル投与 SHR ラットの前立腺切片ではいずれの時点においてもほとんど検出されなかった（評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1 中の図 7～9）。

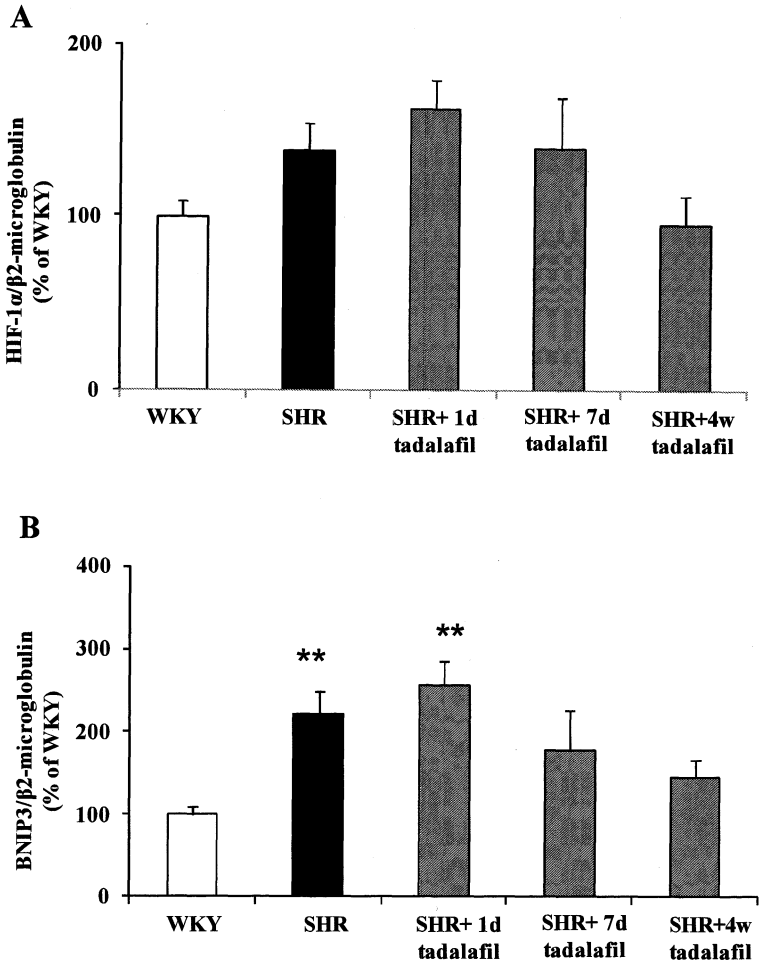
前立腺における HIF-1 α及び BNIP3 の mRNA 発現に及ぼすタダラフィルの影響を図 2.6.2-6 に示す。低酸素状態で誘導される BNIP3 は HIF-1 αに制御されるタンパクでありアポトーシスを促進させる作用を有しているが、SHR ラットの前立腺における mRNA の発現量は WKY ラットとの比較で有意に高かった（$p<0.001$）。タダラフィルの単回投与時はその発現量に影響は認められなかったが、7 日間あるいは 4 週間の反復投与後には減少し、WKY ラットでの発現量との有意差が認められなくなった。HIF-1 αの mRNA 発現量には統計学的な有意差は認められなかった。



図中用語の和訳：untreated = 非投与、TADALAFIL 又は tadalafil = タダラフィル、4 weeks = 4 週、% of WKY = WKY ラットの値に対する%

図 2.6.2-5　ラット前立腺の HIF-1α免疫染色に対するタダラフィルの作用（4 週間投与）

各群の代表的な免疫染色組織像を示す。グラフは HIF-1α に対する免疫染色性を定量的に解析した結果を WKY ラットの値を 100%とする平均±標準誤差で示す。
** $p<0.001$：他群との比較（one-way analysis of variance test followed by Tukey-Kramer post hoc analysis）
略号：HIF-1 α = Hypoxia-inducible factor 1α、OD = 光学濃度、SHR = 高血圧自然発症ラット、WKY = Wistar Kyoto ラット。
出典：評価資料 AMS42 中の図 6



図中用語の和訳：tadalafil＝タダラフィル、1d＝1日、7d＝7日、4w＝4週、β2-microglobulin＝β2-マイクログロブリン、% of WKY＝WKYラットの値に対する%

図 2.6.2-6　ラット前立腺の HIF-1α及び BNIP3 の mRNA 発現に対するタダラフィルの作用

WKYラット（18例）、SHRラット（18例）及びタダラフィル投与SHRラット（単回投与：6例、7日間投与：6例、4週間投与：5例）から調製した前立腺試料を用いてリアルタイムRT-PCR法にて各mRNA量を定量した（β2-マイクログロブリンのmRNA量で標準化）。WKYラット及びSHRラットの値は単回、7日間、4週間投与時の値の合算値を示す。
** p<0.001：WKYラットの値との比較（one-way analysis of variance test followed by Tukey-Kramer post hoc analysis）
略号：HIF-1 α = Hypoxia-inducible factor 1α、BNIP3 = BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3、SHR＝高血圧自然発症ラット、WKY = Wistar Kyotoラット。
出典：評価資料 AMS42 中の図 10

いずれの測定時点でもSHRラットの全身血圧（平均動脈圧）はWKYラットより有意に高かった（p<0.001、表 2.6.2-1）。タダラフィルは、いずれの測定時点においても、SHRラットの平均動脈圧をWKYラットの値まで低下させることはなかった（p<0.001、表 2.6.2-1）。タダラフィルの4週間反復投与後には、陰性対照SHRラットとの比較で平均動脈圧の有意な低下が認められたが（p<0.05、表 2.6.2-1）、単回及び7日間反復投与

時には低下がみられなかった（表 2.6.2-1）ことから、これらの時点でみられた前立腺組織の酸素レベルの増加は、全身血圧の低下に起因するものではないことが示唆される。前立腺血管又は前立腺を支配する動脈に対するタダラフィルの局所的な弛緩作用は、全身血圧を軽度にしか低下させず、前立腺の低酸素状態を改善させると考えられた。

以上、要約すると、泌尿生殖器の虚血／低酸素を特徴とする SHR ラットにタダラフィルを投与したところ、投与の 1 日後、7 日後及び 4 週後に前立腺酸素レベルの改善及び低酸素マーカーの低下が認められた。

表 2.6.2-1 ラットの平均動脈圧に対するタダラフィルの作用

	mmHg（平均±標準誤差、n = 7）		mmHg（平均±標準誤差、n = 7）		mmHg（平均±標準誤差、n = 10）	
	投与前値	投与 1 日後	投与前値	投与 7 日後	投与前値	投与 4 週間後
WKY	109 ± 4.3	109 ± 6.9	105 ± 4.2	111 ± 4.4	102 ± 2.6	106 ± 4.1
SHR	170 ± 2.8	172 ± 6.4*	169 ± 7.4	169 ± 7.9*	173 ± 4.8	178 ± 5.8*
SHR+タダラフィル	172 ± 3.5	174 ± 3.1*	180 ± 5.7	180 ± 6.5*	178 ± 5.9	152 ± 6.2*°

* $p<0.001$：各々の WKY ラットとの比較、° $p<0.05$：投与前値及び SHR ラット（投与 4 週間後）との比較（one-way analysis of variance test followed by Tukey-Kramer post hoc analysis）。
略号：SHR = 高血圧自然発症ラット、WKY = Wistar Kyoto ラット。
出典：評価資料 AMS42 中の表 1

2.6.2.2.4 正常ラットの排尿機能に対するタダラフィルの作用（参考資料 F[redacted]0771：添付資料 4.2.1.1.2）

正常雄性ラットを用いた予備試験（各群 5 例）において、タダラフィル投与による膀胱容量の増加（1 回排尿量の増加）が認められたことから、同ラット［Crl: CD (SD)、雄、6 又は 7 週齢（入荷時）］を用いて、タダラフィル（0.3、1、3 及び 10 mg/kg、経口投与）及びタムスロシン（0.03、0.1、及び 0.3 mg/kg、経口投与）の排尿機能に及ぼす影響をシストメトリー法（膀胱内圧測定）にて検討した。

無麻酔無拘束下、膀胱内に留置したカニューレを介して膀胱内に生理食塩液を持続的に注入し（3 mL/hr）、膀胱内圧を連続記録した。安定期間（約 20 分間）測定後、投与前値（約 1 時間）を測定し、溶媒あるいは被験薬を強制経口投与した。投与約 20 分後から、投与後値を約 2 時間測定し、膀胱内圧（静止時及び排尿時）、排尿間隔、1 回排尿量、平均尿流率（Qave）並びに最大尿流率（Qmax）を算出した。測定終了後、最初の排尿と同時に生理食塩液の注入を停止し、麻酔下で膀胱内の尿を採取し、残尿量を測定した。

その結果、タダラフィル、タムスロシンとも、評価したいずれの項目にも有意な影響は認められなかった（図 2.6.2-7）。本試験ではタダラフィルの作用が再現されなかったが、予備試験における結果は試験デザイン上の問題に起因する偽陽性とも考えられた。予備試験では、同一個体に溶媒及びタダラフィルを累積投与（強制経口投与）し、本試験とは異なり、溶媒対照群を設定しなかった。すなわち、投与前値の測定後、溶媒を投

与し、膀胱内圧を約 40 分間測定した。その数時間後にタダラフィル（1 mg/kg）を投与し膀胱内圧を約 2 時間測定、さらに数時間後にタダラフィル（10 mg/kg）を累積投与し膀胱内圧を約 2 時間測定した。このように、予備試験において溶媒対照群を設定せずに投与前値との比較を行ったために、タダラフィル投与による膀胱容量の増加が見かけ上、観察された可能性が考察された。以上の考察に基づき、本試験系はタダラフィルの排尿機能に及ぼす作用を評価するのに適切な評価系ではないと結論した。

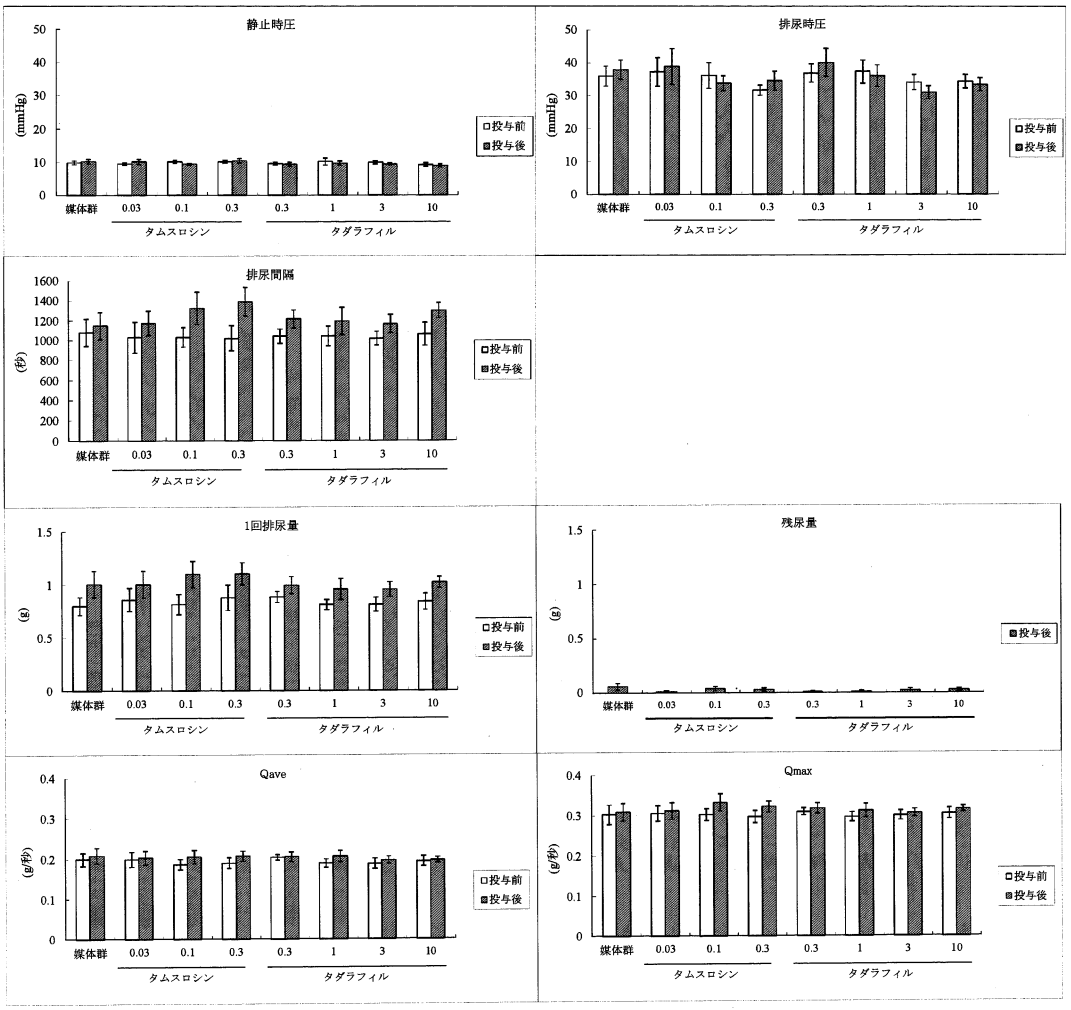


図 2.6.2-7　正常雄ラットの排尿機能に対するタダラフィル及びタムスロシンの作用

グラフは 10 匹の平均 ± 標準誤差で示す。
すべての群間において有意差なし（Dunnett の多重比較検定）
略号：Qave = 平均尿流率、Qmax = 最大尿流率。
出典：参考資料 [redacted]0771 中の図 1

2.6.2.2.5 前立腺肥大に伴う排尿機能障害ラットモデルにおけるタダラフィルの効果（予備試験、参考資料 F[redacted]0231：添付資料 4.2.1.1.3）

SHR ラットは過度の神経内分泌活性（交感神経の過活動）を有し、前立腺肥大に伴う排尿障害や過活動膀胱などの下部尿路疾患の動物モデルとして汎用されている。雄性 SHR ラットにホルモンを投与し前立腺を肥大させることにより顕著な排尿機能障害を誘発させ、タダラフィルの排尿機能改善効果を予備的に検討した。

麻酔下、雄性 SHR ラット［7 週齢（入荷時）］の前立腺を覆う様に特殊メッシュを装着し、その翌日から testosterone propionate（1 mg/body）及びβ-estradiol 3-benzonate（0.01 mg/body）を 4 週間連日皮下投与し、前立腺を肥大させた。特殊メッシュは前立腺の内側への肥大を導き尿道を圧迫させるために装着させた。試験群として、Sham 群、前立腺肥大群、タダラフィル投与群の 3 群を設定した（各群 5 例）。ホルモン投与後、タダラフィルは 3 mg/kg の用量で 7 日間にわたり 1 日 1 回連日強制経口投与した。同一投与スケジュールで、溶媒（10%アラビアゴム水溶液）を Sham 群と前立腺肥大群に強制経口投与した。初回投与日と最終投与日に、無麻酔無拘束下、膀胱内に留置したカニューレを介して膀胱内に生理食塩液を持続的に注入し（3 mL/hr）、膀胱内圧を連続記録した。安定期間（約 20 分間）測定後、投与前値（約 20 分間）を測定した後に、溶媒あるいは被験薬を投与し、投与後値を約 2 時間測定した。同時に排泄尿をケージ下の天秤上で受けその重量変化を測定した。解析には投与 1～2 時間のデータを用い、膀胱内圧（静止時及び排尿時）、排尿間隔、1 回排尿量、排尿を伴わない膀胱収縮、平均尿流率（Qave）並びに最大尿流率（Qmax）を評価した。

前立腺肥大群では、排尿機能障害（排尿間隔の短縮、1 回排尿量の減少）が認められたが、タダラフィル投与による有意な影響はみられなかった（図 2.6.2-8）。他の評価項目にもタダラフィルの明らかな作用は認められなかった。前立腺肥大症の病態生理学的な特徴に類似性を示す動物モデルは存在し、PDE5 阻害作用による影響も報告されているが、前立腺肥大症に伴う排尿障害を完全に反映する動物モデルは確立されておらず、また、タダラフィルの前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する治療効果は臨床試験で示されていることから、別の動物モデルを用いたさらなる検討は実施しなかった。

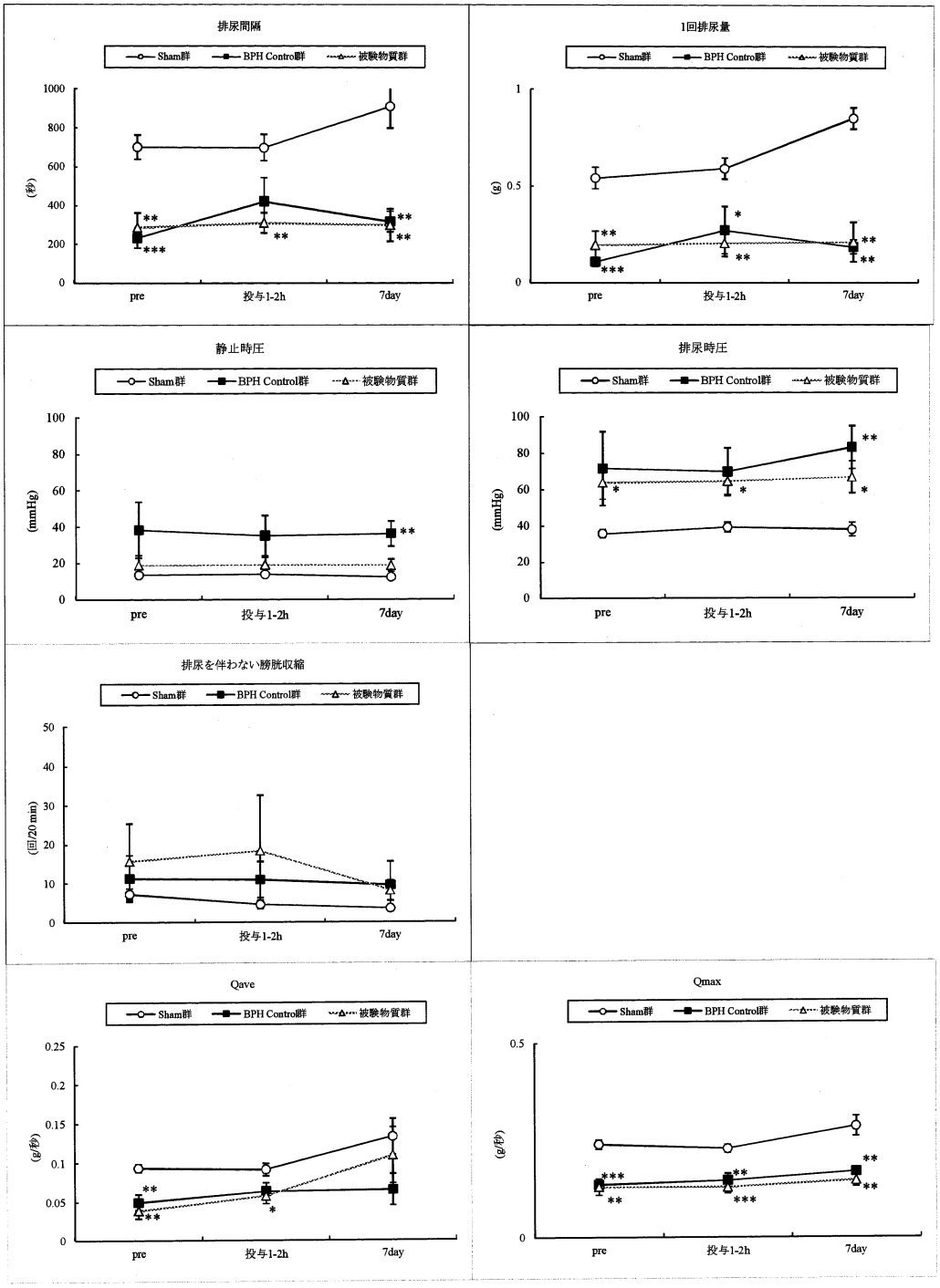


図 2.6.2-8 前立腺肥大に伴う排尿機能障害ラットモデルにおけるタダラフィルの効果

グラフは 5 匹の平均 ± 標準誤差で示す。
* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.005：Sham 群と比較して有意差あり（Student's t-test）
BPH Control 群と比較して有意差なし（Student's t-test）
略号：Qave = 平均尿流率、Qmax = 最大尿流率。
出典：参考資料 [redacted]231 中の図 1

2.6.2.2.6 その他の効力を裏付ける薬理試験

タダラフィルを用いて実施したその他の効力を裏付ける試験は勃起不全あるいは肺動脈性肺高血圧症を効能・効果とした開発時に評価されている（シアリス錠 CTD 及びアドシルカ錠 CTD 参照）。

2.6.2.3 副次的薬理試験

タダラフィルを用いて実施した副次的薬理試験は勃起不全を効能・効果とした開発時に評価されている（シアリス錠 CTD 参照）。

2.6.2.4 安全性薬理試験

タダラフィルを用いて実施した安全性薬理試験は勃起不全を効能・効果とした開発時に評価されている（シアリス錠 CTD 参照）。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力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。

2.6.2.6 考察及び結論

評価資料 AMS42：添付資料 4.2.1.1.1 により、PDE5 は前立腺の血管や膀胱–精管動脈（前立腺及び膀胱に血液を供給する動脈枝の一つ）の内皮細胞及び平滑筋細胞に発現していることが示された。陰茎海綿体での検討でみられたように、ヒト膀胱–精管動脈ホモジネートは cGMP 分解活性を示し、タダラフィルはこの活性を阻害した（IC_{50} 値：6.3 ± 2.1 nM）。摘出動脈リング標本において、NO 供与体である SNP に対する濃度反応曲線がタダラフィルにより低濃度側にシフトしたことから、ヒト膀胱–精管動脈が PDE5 活性を示すことが確認された。また、泌尿生殖器の虚血／低酸素を特徴とする SHR ラットを用いた *in vivo* 試験により、検討したいずれの時点（単回投与後、7 日及び 4 週後）においても、タダラフィル投与により前立腺の低酸素状態が改善し、低酸素マーカーの発現が低下することが示された。

上述の試験成績は、PDE5 阻害薬バルデナフィルの単回投与により SHR ラットの膀胱の低酸素状態が改善したという報告（Morelli et al. 2010）やタダラフィルの長期投与によりラット陰茎低酸素モデルの酸素レベルが改善したという報告（Vignozzi et al. 2006）と一致し、これらの知見から、PDE5 阻害薬は下部尿路系の血管系に作用し、下部尿路組織の低酸素状態や機能を改善するとの仮説が支持される。前立腺血管平滑筋及び前立腺に血液を供給する血管の平滑筋に対する NO/cGMP を介する血管拡張作用により血流及び酸素レベルを増加させ、その結果、障害を受けた組織構造を修復することが、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するタダラフィルの効果に寄与している可能性が想定される。

以上の成績は、NO/cGMP を介した血管拡張による下部尿路組織への血流増加がタダラフィルの前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する治療効果に寄与し、さらに、前立腺や膀

胱の平滑筋に対する弛緩作用や膀胱求心性神経活動の抑制が血管に対する作用を補完しているとする既存の文献報告（Andersson et al. 2011）と一致するものであった。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. Neurourol Urodyn. 2011;30:292-301.

Davenport AP. International Union of Pharmacology. XXIX. Update on endothelin receptor nomenclature. Pharmacol Rev. 2002;54:219-226.

Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, Abramovici A. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. J Androl. 2000;21:58-64.

McMurray G, Casey JH, Naylor AM. Animal models in urological disease and sexual dysfunction. Br J Pharmacol. 2006;147 (suppl 2):S62-S79.

McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. Eur Urol. 2005;47:838-845.

Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, et al. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. Endocrinology. 2004;145:2253-2263.

Morelli A, Filippi S, Comeglio P, Sarchielli E, Chavalmane AK, Vignozzi L, et al. Acute vardenafil administration improves bladder oxygenation in spontaneously hypertensive rats. J Sex Med. 2010;7:107-120.

Steers WD, Clemow DB, Persson K, Sherer TB, Andersson KE, Tuttle JB. The spontaneously hypertensive rat: insight into the pathogenesis of irritative symptoms in benign prostatic hyperplasia and young anxious males. Exp Physiol. 1999;84:137-147.

Tarcan T, Azadzoi KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. Br J Urol. 1998;82 (suppl 1):26-33.

Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, Ambrosini S, Luconi M, Vannelli GB, et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. J Sex Med. 2006;3:419-431.

Yono M, Yamamoto Y, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J. Effects of doxazosin on blood flow and mRNA expression of nitric oxide synthase in the spontaneously hypertensive rat genitourinary tract. Life Sci. 2007;81:218-222.

ザルティア錠 5 mg
ザルティア錠 2.5 mg

2.6.3　薬理試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.3　薬理試験概要表 1
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 1
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 1
2.6.3.3　副次的薬理試験 1
2.6.3.4　安全性薬理試験 1
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 1

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
効力を裏付ける試験					
ヒト下部尿路組織における PDE5 の発現とタダラフィルの阻害作用	ヒト組織（膀胱-精管動脈　他）	*In vitro*	[redacted]	AMS42	4.2.1.1.1
タダラフィルのヒト膀胱–精管動脈に対する血管弛緩作用	ヒト組織（膀胱-精管動脈）	*In vitro*	[redacted]	AMS42	4.2.1.1.1
タダラフィルの前立腺酸素レベルに及ぼす作用	雄性 SHR ラット及び雄性 WKY ラット	経口（混水）	[redacted]	AMS42	4.2.1.1.1
正常ラットの排尿機能に対するタダラフィルの作用	雄性 [Crl: CD(SD)]ラット	経口（強制）	[redacted]	[redacted]0771[a]	4.2.1.1.2
前立腺肥大に伴う排尿機能障害ラットにおけるタダラフィルの効果（予備試験）	雄性 SHR ラット（ホルモン投与で前立腺肥大を誘発）	経口（強制）	[redacted]	[redacted]0231[a]	4.2.1.1.3
副次的薬理試験：該当せず					
安全性薬理試験：該当せず					
薬力学的薬物相互作用試験：該当せず					

略語：SHR ラット＝高血圧自然発症ラット（Spontaneous Hypertensive Rat）、WKY ラット= Wistar Kyoto ラット
[a]　参考資料

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

第 2.6.2 項（薬理試験の概要文）参照

2.6.3.3　副次的薬理試験

新たに試験を実施しておらず、該当せず。

2.6.3.4　安全性薬理試験

新たに試験を実施しておらず、該当せず。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

新たに試験を実施しておらず、該当せず。