

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5924881号  
(P5924881)

(45) 発行日 平成28年5月25日 (2016. 5. 25)

(24) 登録日 平成28年4月28日 (2016. 4. 28)

(51) Int. Cl.	F 1	
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/122 (2006. 01)	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 15/10 (2006. 01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 K 31/7048 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
請求項の数 5 (全 8 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-159473 (P2011-159473)	(73) 特許権者	306014736
(22) 出願日	平成23年7月21日 (2011. 7. 21)		第一三共ヘルスケア株式会社
(65) 公開番号	特開2012-41337 (P2012-41337A)		東京都中央区日本橋三丁目14番10号
(43) 公開日	平成24年3月1日 (2012. 3. 1)	(74) 代理人	100161160
審査請求日	平成26年1月21日 (2014. 1. 21)		弁理士 竹元 利泰
(31) 優先権主張番号	特願2010-165923 (P2010-165923)	(74) 代理人	100146581
(32) 優先日	平成22年7月23日 (2010. 7. 23)		弁理士 石橋 公樹
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100164460
前置審査			弁理士 児玉 博宣
		(72) 発明者	鳥住 保博
			東京都中央区日本橋小網町1-8 第一三共ヘルスケア株式会社内
		(72) 発明者	山田 敬二
			東京都中央区日本橋小網町1-8 第一三共ヘルスケア株式会社内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PDE 5阻害剤含有医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シルデナフィルクエン酸塩と、ビタミン P又はその塩とを含有する、陰茎勃起機能不全治療用又は陰茎勃起機能不全改善用医薬組成物。

【請求項 2】

シルデナフィルクエン酸塩投与において得られる陰茎勃起作用を、ビタミン P又はその塩を含有させることによって増強させるための請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

シルデナフィルクエン酸塩投与において得られる陰茎勃起持続時間を、ビタミン P又はその塩を含有させることによって持続延長させるための請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

シルデナフィルクエン酸塩と、ビタミン P又はその塩とを同一の医薬組成物中に含有する請求項 1 - 3 から選択されるいずれか 1 項に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 5】

陰茎勃起機能不全治療用又は陰茎勃起機能不全改善用医薬組成物を製造するための、シルデナフィルクエン酸塩と、ビタミン P又はその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤と、ビタミン E、ビタミン P、それらの誘導

体又はそれらの塩から選ばれる1種以上とを含有する、主として陰茎勃起機能不全治療用又は改善用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

ホスホジエステラーゼ(以下、PDEと称す)はサイクリックAMP(以下、cAMPと称す)やサイクリックGMP(以下、cGMPと称す)のリン酸エステルを加水分解する酵素であり、これまでに11種のPDEが存在することが判っている。細胞の機能が損なわれた状態では多くの場合、PDE活性が亢進しており、結果的にcGMPやcAMPが不足した状態になることが推定され、PDEを阻害する薬剤はこれらを増加させるのに有用である。

10

【0003】

PDEの1種であるPDE5については陰茎海綿体や肺組織に豊富に存在する酵素であり、陰茎勃起に関与することが知られている。勃起の機序は、これまでの公知文献を統合すると、以下のように説明できる。

【0004】

性的刺激により、陰茎海綿体にある末梢神経の神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)によって生成した一酸化窒素(NO)が、陰茎海綿体のグアニル酸シクラーゼを活性化してcGMPが合成される。cGMP濃度上昇とともに陰茎海綿体の平滑筋が弛緩して陰茎動脈から血液が流入してくる。陰茎海綿体への血液流入により陰茎体積・寸法の増大と、内圧上昇による陰茎硬化が惹起される。これに伴い陰茎静脈が圧迫されるようになり陰茎海綿体からの血液流出も抑制され、勃起が完結する。その後、射精の完了又は性的刺激の減弱によってNO供給が途絶えてくると、陰茎海綿体に存在するPDE5によりcGMPが分解され、陰茎動脈からの血液流入が止まり、やがて勃起前の状態に戻る。

20

【0005】

ストレス等による交感神経の緊張による陰茎動脈収縮による海綿体血液流入の遮断、nNOSの活性低下、グアニル酸シクラーゼ活性の低下、PDE5活性の亢進、等のいずれか又はこれらが複合して起こると、陰茎が勃起しなかったり、勃起しても持続しなかったりして、性交が行えなくなる。このような病態を勃起不全、勃起機能障害あるいは勃起障害というが、心理的な配慮から、最近では、英名Erectile Dysfunctionの略名表示である「ED」が広く用いられるようになってきた。

30

【0006】

近年、PDE5阻害剤が見いだされ、ED治療に革命がもたらされた。これは、陰茎海綿体のcGMP分解酵素であるPDE5の活性を阻害し、陰茎の末梢NO神経によってもたらされる陰茎海綿体内のcGMP量を維持・増大させ、陰茎海綿体内圧上昇(勃起)状態を持続させるものである(例えば、非特許文献1参照)。PDE5阻害剤がEDに悩む患者の大部分を救った。

【0007】

世界初のPDE5阻害剤(シルденаフィルクエン酸塩、商品名バイアグラ:登録商標)が発売された当初、NO供与剤である狭心症治療薬(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等の硝酸薬)との併用による死亡事故が多数報告されたため、現在では両者は併用禁忌となっている。この理由は、NO供与剤がcGMPの産生を刺激し、PDE5阻害剤がcGMPの分解を阻害することにより、cGMPの増大を介するNOの降圧作用が増強するためとされている。現在では、cGMPを増加させる薬剤、降圧剤、遮断薬等は併用注意喚起がなされている(例えば、非特許文献2参照)。

40

【0008】

一方、ビタミンE(トコフェロール)は脂溶性ビタミンの抗酸化ビタミンであり、末梢循環障害や過酸化脂質の増加防止に使用されている(以上、例えば、非特許文献3参照)が、これまでに、ビタミンEの勃起作用は知られておらず、PDE5阻害剤とビタミンEとの組合せも知られていない。

【0009】

50

ビタミンP（ヘスペリジン）は、ミカンに多く含まれるフラボノイドの一種で血行促進作用等が知られている（例えば、特許文献1参照）が、これまでに、ビタミンPの勃起作用は知られておらず、PDE5阻害剤とビタミンPとの組合せも知られていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】特開2007-308414号公報

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】医療用医薬品集 2009年版 JAPIC 2008

10

【非特許文献2】バイアグラ（登録商標）錠添付文書 第14版 ファイザー 2008

【非特許文献3】第15改正日本薬局方 廣川書店 2006

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

EDに悩む人は若年よりも圧倒的に中高年であり、狭心症薬や降圧薬の服用率が高い年代であるため、PDE5阻害剤の恩恵に浴せない患者がでてくるという課題があった。そこで、副作用の少ない低用量でのPDE5阻害剤投与で、充分かつ優れた陰茎勃起機能を発現する医薬組成物を提供することが、本発明の課題である。

【課題を解決するための手段】

20

【0013】

本発明者らはかかる課題を解決するために、数多くの併用成分につき試行錯誤を繰り返しながら、今日まで鋭意研究を進めてきた。その結果、PDE5阻害剤に、ビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩から選ばれる1種以上を併用すると、それぞれ単剤からでは予測しえないPDE5阻害剤の勃起作用が著しく増強されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0014】

すなわち、本発明は、

(1) ホスホジエステラーゼ5阻害剤と、ビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩から選ばれる1種以上とを含有する医薬組成物

30

であり、好適には、

(2) 陰茎勃起機能不全治療用又は陰茎勃起機能不全改善用である上記(1)に記載の医薬組成物、

(3) ホスホジエステラーゼ5阻害剤投与において得られる陰茎勃起作用を、ビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩から選ばれる1種以上を含有させることによって増強させるための上記(1)に記載の医薬組成物、

(4) ホスホジエステラーゼ5阻害剤投与において得られる陰茎勃起持続時間を、ビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩から選ばれる1種以上を含有させることによって持続延長させるための上記(1)に記載の医薬組成物、

(5) ホスホジエステラーゼ5阻害剤が、シルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィル、ウデナフィル及びそれらの薬理上許容される塩からなる群から選択される1種以上である、上記(1)-(4)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

40

(6) ホスホジエステラーゼ5阻害剤が、シルденаフィルクエン酸塩、バルденаフィル塩酸塩水和物、タダラフィル又はウデナフィルである、上記(1)-(4)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(7) ホスホジエステラーゼ5阻害剤が、シルденаフィルクエン酸塩である、上記(1)-(4)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(8) ホスホジエステラーゼ5阻害剤と、ビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩から選ばれる1種以上とを同一の医薬組成物中に含有する上記(1)-(7)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物の製造方法、

50

( 9 ) 陰莖勃起機能不全治療用又は陰莖勃起機能不全改善用医薬組成物を製造するための、ホスホジエステラーゼ5阻害剤と、ビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩から選ばれる1種以上の使用、

( 10 ) ホスホジエステラーゼ5阻害剤と、ビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩から選ばれる1種以上とを同時に、順次又は別個に投与する方法、又は、

( 11 ) 哺乳動物に請求項1 - 7から選択されるいずれか1項に記載された医薬組成物の有効量を投与することを特徴とする、陰莖勃起機能不全治療方法又は陰莖勃起機能不全改善方法である。

#### 【0015】

本発明の医薬組成物を投与する際は、それぞれのホスホジエステラーゼ5阻害剤を含有する医薬組成物と、ビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩から選ばれる1種以上を含有する医薬組成物とを同時に又は順次に投与することが出来る。

#### 【0016】

「同時に」投与するとは、全く同時に投与することの他、薬理学上許される程度に相前後した時間に投与することも含むものである。その投与形態は、ほぼ同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、単一の医薬組成物であることが好ましい。

#### 【0017】

「順次又は別個に」投与するとは、異なった時間に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、例えば、1の組成物を投与し、次いで、決められた時間後に、他の組成物を投与する方法がある。

#### 【0018】

「治療」とは、病気又は症状を治癒させること又は改善させること或いは症状を抑制させることを意味する。

#### 【発明の効果】

#### 【0019】

本発明により、PDE5阻害剤と、ビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩から選ばれる1種以上とを含有する医薬組成物を、性行為の約1時間前に、ほぼ同時に併用すれば、陰莖勃起作用が著しく増強されかつ安全である。これにより、PDE5阻害剤の含有量を減量することが可能となるので有用である。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0020】

「陰莖勃起機能不全」とは、何らかの原因により、性交に必要とされるほどの陰莖勃起が発現しなかったり、いったん勃起しても持続せず正常な性交渉が行えなかったりする状態を指し、「陰莖勃起機能不全改善」とは、このような状態を改善することをいう。

#### 【0021】

本発明の「PDE5阻害剤」とは、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)を阻害する作用があれば特に限定されないが、具体的には、シルденаフィルクエン酸塩、バルденаフィル塩酸塩、タダラフィル、ウデナフィル等を指す。

#### 【0022】

PDE5阻害剤として、シルденаフィルクエン酸塩、バルденаフィル塩酸塩、タダラフィル、ウデナフィルは公知の化合物であり市販されているため入手できる。

#### 【0023】

本発明のビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩とは、ビタミンEまたはビタミンPの作用があれば特に限定されないが、例えば、以下のものを利用することができる。

#### 【0024】

トコフェロール(ビタミンE)、トコフェロールコハク酸エステルカルシウム、トコフェロール酢酸エステルおよびトコフェロールニコチン酸エステルは、第15改正日本薬局方に収載されており、それ以外のビタミンEの誘導体又は塩も、市販されており容易に入

10

20

30

40

50

手できる。

【 0 0 2 5 】

ヘスペリジン（ビタミンP）は、日本薬局方外医薬品規格2002に収載されているが、これ以外のヘスペリジンの誘導体又は塩（例えば、糖転移ヘスペリジン等）も市販されており容易に入手できる。

【 0 0 2 6 】

本発明の医薬組成物の1日投与量における、PDE5阻害剤の含有量は1mg～150mgであり、好ましくは、5mg～100mgである。

【 0 0 2 7 】

ビタミンE及びビタミンPの含有量は、1mg～2000mgであり、好ましくは、100mg～800mgである。

【 0 0 2 8 】

これらを1日1回、性行為の約1時間前に服用する。また、肺動脈性肺高血圧症の場合は当該量を3回に分けて服用する。

【 0 0 2 9 】

なお、「順次又は別個に」投与する場合には、PDE5阻害剤と、ビタミンE又はビタミンPを性行為の約1時間前に服用することには変わらないが、別個に服用する場合でも時間間隔は30分以内が望ましい。

【 実施例 】

【 0 0 3 0 】

本発明の実施例を以下に記載するが、これらに限定されるものではない。

（実施例）錠剤

（成分）

（表1）

4錠中（mg）	a	b	c	d
シルденаフィルクエン酸塩	25	-	-	25
バルденаフィル塩酸塩又はタダラフィル	-	10	-	-
ウデナフィル	-	-	100	-
ビタミンE	300	150	100	-
ビタミンP	-	150	200	300
結晶セルロース	80	80	80	80
乳糖	60	60	60	60
ステアリン酸マグネシウム	2	2	2	2
ヒドロキシプロピルセルロース	適量	適量	適量	適量

（製法）

上記成分および分量をとり、日局製剤総則「錠剤」の項に準じて錠剤を製造する。

【 0 0 3 1 】

（試験例）陰茎勃起効果確認試験

（1）被験物質

シルденаフィルクエン酸塩は市販の医療用パイアグラ錠（登録商標：ファイザー製）を乳鉢ですり潰して使用した。ビタミンE、ビタミンP、ビタミンC及びビタミンB2は和光純薬製、ニコチン酸及びビタミンB1硝酸塩は東京化成工業性のものを使用した。

【 0 0 3 2 】

シルденаフィルクエン酸塩は蒸留水で2mg/mL濃度に希釈して5mL/Kg投与した（10mg/Kg）。同様に調製して、ビタミンEは30mg/Kg、ビタミンPは10mg/Kg、ビタミンCは50mg/Kg、ニコチン酸は20mg/Kg、ビタミンB1及びB2はそれぞれ10mg/Kg投与した。

【 0 0 3 3 】

10

20

30

40

50

シルデナフィルクエン酸塩と上記ビタミンを併用する場合は、シルデナフィルクエン酸塩を10mg/Kg投与した後にそれぞれのビタミンを投与した。

【0034】

併用投与群は以下に示すとおりである。

(実施例1)：シルデナフィルクエン酸塩(10mg/Kg)及びビタミンE(30mg/Kg)の併用投与；

(実施例2)：シルデナフィルクエン酸塩(10mg/Kg)及びビタミンP(10mg/Kg)の併用投与；

(比較例1)：シルデナフィルクエン酸塩(10mg/Kg)及びニコチン酸(20mg/Kg)の併用投与；

(比較例2)：シルデナフィルクエン酸塩(10mg/Kg)及びビタミンB1(10mg/Kg)の併用投与；

(比較例3)：シルデナフィルクエン酸塩(10mg/Kg)及びビタミンC(50mg/Kg)の併用投与；

(比較例4)：シルデナフィルクエン酸塩(10mg/Kg)及びビタミンB2(10mg/Kg)の併用投与

【0035】

(2) 使用動物

JW雄性家兎16週齢を日本SLC(株)から購入し、温度20~26℃、湿度30~70%、照明時間6時~18時に制御されたウサギ飼育室内でウサギ用ブラケットテーパーケージに入れ、ウサギ飼育用飼料および水フィルターを通した水道水を自由に摂取させた。

【0036】

(3) 試験方法

被験物質はゾンデまたはネラトンカテーテル12号を用いて経口投与した。いずれの被験物質も投与液量は5mL/Kgである。通常、家兎のペニスは露出しておらず、勃起時に露出してくるので、被験薬投与による勃起作用は、露出した陰莖長さによって評価できる。

【0037】

被験薬投与後、5、15、30、45、60、90、120及び180分の間隔にて、陰莖露出長さ(mm)をノギスによって測定した。

【0038】

(4) 試験結果

被験薬投与後の各時間(経過時間)における家兎ペニス長さの測定結果を表2及び表3に示す。各値とも1群6匹の平均値である。

【0039】

表2及び表3中のS(10)はシルデナフィルクエン酸塩単剤投与(10mg/Kg)結果を示す。また、表2及び3のE、P、C、N、B1及びB2はそれぞれ、ビタミンE、ビタミンP、ビタミンC、ニコチン酸、ビタミンB1及びビタミンB2を示し、括弧内の数値は投与量(mg/Kg)を示す。

【0040】

(表2) ペニス長さ(mm)

10

20

30

40

経過時間 (min)	単剤投与 S(10mg/Kg)	実施例1 S(10)+E(30)	実施例2 S(10)+P(10)
5	0.2	0	0
15	1.5	1	1.6
30	5.3	4.5	3.6
45	3.5	5.5	7.4
60	3.2	7.5	6.6
90	3.6	8.1	4.2
120	3.6	7.1	4.1
180	2	3.7	2.1
AUC	548	1001	703
AUC比	—	1.8	1.3

10

## 【0041】

(表3) ペニス長さ (mm)

経過時間 (min)	比較例1 S(10)+N(20)	比較例2 S(10)+B1(10)	比較例3 S(10)+C(50)	比較例4 S(10)+B2(10)
5	0	0	0	1.7
15	0	3	1	1.3
30	1.9	3.7	1.1	1.4
45	4.8	5.2	1.2	2.7
60	6.2	5.2	2.8	1.9
90	5.5	4.6	3.8	5.3
120	4	2.7	4.7	3.3
180	1.3	1	2.1	1.7
AUC	623	577	499	492
AUC比	1.1	1.1	0.9	0.9

20

## 【0042】

表2の結果より、シルденаフィルクエン酸塩単剤の勃起作用が認められ、シルденаフィルにビタミンE(実施例1)又はビタミンP(実施例2)が併用された場合には、シルденаフィルの勃起作用の増強効果及び持続時間延長作用が発現した。すなわち、AUC(mm×min)で評価するとシルденаフィル単剤と較べて、ビタミンE(実施例1)又はビタミンP(実施例2)併用した場合はそれぞれ、1.8倍及び1.3倍であった。また、各ビタミンとも単剤における勃起作用は認められなかった。

30

## 【0043】

一方、表3の結果より、シルденаフィルにニコチン酸又はビタミンB1の併用ではわずかな増強しか得られず、ビタミンC又はビタミンB2にあっては併用によって勃起作用はわずかに減弱する結果となった。

40

## 【産業上の利用可能性】

## 【0044】

本発明により、PDE5阻害剤と、ビタミンE、ビタミンP、それらの誘導体又はそれらの塩から選ばれる1種以上とを含有する医薬組成物を、性行為の約1時間前に、ほぼ同時に併用すれば、陰茎勃起作用が著しく増強されかつ安全である。これにより、PDE5阻害剤の含有量を減量することが可能となるので有用である。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 31/7048

審査官 光本 美奈子

(56)参考文献 特開2004-123707(JP, A)  
国際公開第2008/062861(WO, A1)  
Int J Impotence Res, vol.15, p.347-354 (2003)  
食品と開発, vol.41, no.5, p.53-60(2006)  
食品と開発, vol.39, no.6, p.47-55 (2004)  
Nippon Rinsho, vol.66, suppl 9, p.405-409 (2008)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 3 1 / 0 0 ~ 3 1 / 8 0  
A 6 1 P 1 / 0 0 ~ 4 3 / 0 0  
C A p l u s / M E D L I N E / B I O S I S ( S T N )