2024年11月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号　87259

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤
（ホスホジエステラーゼ5阻害剤）

処方箋医薬品[注)]

タダラフィル錠2.5 mg ZA「シオエ」
タダラフィル錠5 mg ZA「シオエ」

Tadalafil Tablets 2.5mg・5mg ZA “SIOE”

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	タダラフィル錠2.5mg ZA「シオエ」： 1錠中にタダラフィルとして2.5mg含有 タダラフィル錠5mg ZA「シオエ」　： 1錠中にタダラフィルとして5mg含有
一般名	和名：タダラフィル（JAN） 洋名：Tadalafil（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年　8月16日 薬価基準収載年月日：2021年 12月10日 販売開始年月日：2021年 12月10日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：シオエ製薬株式会社 販　売　元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372　　FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://med.nippon-shinyaku.co.jp/

本IFは2024年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，　添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）　が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、 IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
1．開発の経緯.....1
2．製品の治療学的特性.....1
3．製品の製剤学的特性.....1
4．適正使用に関して周知すべき特性....2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6．RMP の概要 2

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名.....3
2．一般名.....3
3．構造式又は示性式.....3
4．分子式及び分子量.....3
5．化学名（命名法）又は本質.....3
6．慣用名、別名、略号、記号番号.....3

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質.....4
2．有効成分の各種条件下における安定性 4
3．有効成分の確認試験法、定量法.....4

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形.....5
2．製剤の組成.....5
3．添付溶解液の組成及び容量.....6
4．力価.....6
5．混入する可能性のある夾雑物.....6
6．製剤の各種条件下における安定性....6
7．調製法及び溶解後の安定性.....6
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9．溶出性.....7
10．容器・包装.....7
11．別途提供される資材類.....7
12．その他.....7

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果 8
2．効能又は効果に関連する注意 8
3．用法及び用量 8
4．用法及び用量に関連する注意 8
5．臨床成績 9

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 25
2．薬理作用 25

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移 32
2．薬物速度論的パラメータ 40
3．母集団（ポピュレーション）解析 .. 40
4．吸収 40
5．分布 41
6．代謝 42
7．排泄 43
8．トランスポーターに関する情報 43
9．透析等による除去率 43
10．特定の背景を有する患者 43
11．その他 46

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
1．警告内容とその理由 47
2．禁忌内容とその理由 47
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 48
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 48
5．重要な基本的注意とその理由 48
6．特定の背景を有する患者に関する注意 49
7．相互作用 51

８．副作用..... 54
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 57
10．過量投与..... 57
11．適用上の注意..... 57
12．その他の注意..... 57

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験..... 60
２．毒性試験..... 61

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分..... 64
２．有効期間..... 64
３．包装状態での貯法..... 64
４．取扱い上の注意..... 64
５．患者向け資材..... 64
６．同一成分・同効薬..... 64
７．国際誕生年月日..... 64
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ... 64
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 64
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 65
11．再審査期間..... 65
12．投薬期間制限に関する情報..... 65
13．各種コード..... 65
14．保険給付上の注意..... 65

Ⅺ．文献
１．引用文献..... 66
２．その他の参考文献..... 67

Ⅻ．参考資料
１．主な外国での発売状況 68
２．海外における臨床支援情報 71

ⅩⅢ．備考
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報..... 72
２．その他の関連資料 72

略　語　表

略語表

略語	略語内容
ANCOVA	Analysis of Covariance（共分散分析）
BII	BPH Impact Index（前立腺肥大症影響スコア）
CCDS	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
CGI-I	Clinician Global Impression of Improvement（改善における医師の全般的印象）
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate（環状グアノシン１リン酸）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
IPSS	International prostate symptom score（国際前立腺症状スコア）
LOCF	Last observation Carried Forward（投与後のデータが欠測の場合は、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法）
m IPSS	Modified version of the International prostate symptom score
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure（繰り返し測定値に関する混合効果モデル）
OABSS	Overactive Bladder Symptom Score（過活動膀胱症状質問票）
OLE	Open label extension（非盲検継続）
PDE5	Phosphodiesterase Type5（ホスホジエステラーゼ･タイプ 5）
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement（改善における患者の全般的印象）
PSA	Prostate Specific Antigen（前立腺特異抗原）
PVR	Postvoid Residual Volume（残尿量）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

タダラフィルは、イーライリリー社によって開発された選択的ホスホジエステラーゼ（PDE）5阻害作用を有する経口投与製剤である。これまでに勃起不全治療薬又は肺動脈性肺高血圧症治療薬として本邦を含む 124 ヵ国で承認され、114 ヵ国で販売されている。前立腺肥大症では、腫大した前立腺により尿道抵抗が増大して排尿障害が生じるとともに、膀胱の過伸展に伴う血流障害などによる組織障害の結果、下部尿路症状が発現するといわれている。PDE5 は、血管や下部尿路の各組織において発現が確認されており、タダラフィルの PDE5 阻害作用により cGMP 濃度が上昇し、その結果、血管が拡張することによって、下部尿路組織での血流や酸素供給量が増加する。また、尿道、前立腺、膀胱頸部の cGMP 濃度上昇は尿道抵抗を軽減し、膀胱の過伸展を改善すると考えられる。さらに、膀胱からの求心性神経活動の抑制作用も蓄尿症状の改善に寄与していると推察される。このように PDE5 阻害薬であるタダラフィルは、新たな作用機序と特長を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬として期待される。米国では 2004 年、欧州では 2006 年から前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する治療薬として開発が開始され、タダラフィル 5mg 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性が確認された。これにより、2011 年 10 月に米国で「勃起不全」に加え「前立腺肥大症の徴候及び症状」及び「勃起不全並びに前立腺肥大症の徴候及び症状」の適応が追加承認された。また、2012 年 10 月に欧州で「成人男性における前立腺肥大症の徴候及び症状」を適応として承認された。

日本では 2008 年から開発が開始され、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人を含むアジア人患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験により、タダラフィル 5mg 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性が確認された。これにより、2013 年に承認申請を行い、2014 年 1 月に「前立腺肥大症に伴う排尿障害」を適応として承認された。

市販後に 1,449 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2019 年 9 月 11 日薬生薬審発 0911 第 4 号に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2020 年 4 月に本剤の製造販売承認が日本イーライリリー株式会社から日本新薬株式会社に承継された。

タダラフィル錠 2.5 mg ZA「シオエ」およびタダラフィル錠 5 mg ZA「シオエ」は、日本新薬株式会社が製造販売しているザルティア錠 2.5 mg およびザルティア錠 5 mg のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic：AG）として日本新薬株式会社から許諾を受け、シオエ製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号に基づき、承認申請を行い、2021 年 8 月に製造販売承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

１．前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤としては初めてとなる PDE5 阻害作用を有している。

２．1 日 1 回の投与で、国際前立腺症状スコア（IPSS）トータルスコア、IPSS 排尿症状スコア、IPSS 蓄尿症状スコア及び IPSS QOL スコアをプラセボに比べて有意に改善した。（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）

３．1 年にわたる投与によって、排尿障害の症状改善効果を維持した。（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）

４．重大な副作用として、過敏症が報告されている（「Ⅷ．８．（１）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

特になし

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成 26 年 4 月 17 日保医発 0417 第 4 号）（「Ｘ．14.保険給付上の注意」の項参照）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

タダラフィル錠 2.5 mg ZA「シオエ」、タダラフィル錠 5 mg ZA「シオエ」

（２）洋名

Tadalafil Tablets 2.5 mg ZA “SIOE”、Tadalafil Tablets 5 mg ZA “SIOE”

（３）名称の由来

特になし

２．一般名

（１）和名（命名法）

タダラフィル（JAN）

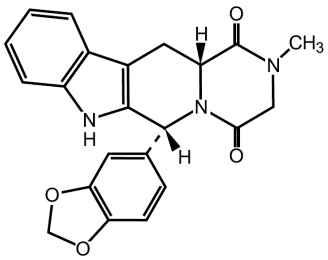
（２）洋名（命名法）

Tadalafil（JAN）

（３）ステム

血管拡張作用を持つホスホジエステラーゼ PDE5 阻害剤　：　-afil

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{19}N_3O_4$
分子量：389.40

５．化学名（命名法）又は本質

(6*R*,12a*R*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole-1,4-dione（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

コード名：IC351
記号番号：LY450190
CAS 登録番号:171596-29-5

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色の粉末である。

（２）溶解性

（25℃）

溶媒名	溶解濃度（mg/mL）	日局の表示
ジメチルスルホキシド	＞141	溶けやすい
アセトニトリル	11.1	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	1.5	溶けにくい
水	＜0.001	ほとんど溶けない

（３）吸湿性

吸湿性を認めなかった。

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：303～306℃

（５）酸塩基解離定数

該当しない

（６）分配係数

2.89（1-オクタノール/水系）

（７）その他の主な示性値

比旋光度：α_{589}＝81.29°、α_{365}＝－64.4°（1%ジメチルスルホキシド溶液、20℃）

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			包装形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	30℃	60% RH	暗所	ポリエチレン袋（乾燥剤入り）[1]	48 ヵ月	規格内[3]
加速試験	40℃	75% RH	暗所	ポリエチレン袋（乾燥剤入り）[1]	6 ヵ月	規格内[3]
苛酷試験（光）	室温	－	キセノンランプ	ステンレス容器[2]	130 万 lx･hr	規格内[4]

1　原薬を直鎖状低密度ポリエチレン袋に入れ、ヒートシールして閉じ、更にアルミラミネートした袋に入れ、乾燥剤（シリカゲル）を入れて紐で口を閉じ、ファイバードラムに入れる。
2　ステンレス容器を減光フィルターで覆った。
3　測定項目：性状、確認試験、類縁物質、立体異性体、粒子径分布、含量
4　測定項目：性状、類縁物質、立体異性体、含量

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 赤外吸収スペクトル測定法による。
　　(2) 液体クロマトグラフィーによる。
定　量　法：液体クロマトグラフィーによる。

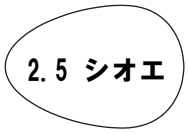
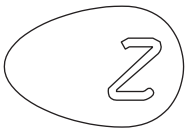
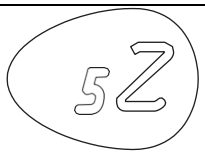
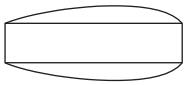
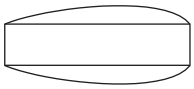
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

フィルムコート錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名		タダラフィル錠2.5 mg ZA「シオエ」	タダラフィル錠5 mg ZA「シオエ」
性状・剤形		淡橙黄色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
寸法・重量		長径：約 8.7mm 短径：約 5.4mm 厚さ：約 3.5mm 重量：約 0.13g	長径：約 9.7mm 短径：約 6.0mm 厚さ：約 4.0mm 重量：約 0.18g

（３）識別コード

販売名	タダラフィル錠2.5 mg ZA「シオエ」	タダラフィル錠5 mg ZA「シオエ」
識別コード	Z	5Z

表示部位：錠剤、PTP シート

（４）製剤の物性

該当資料なし

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	タダラフィル錠2.5 mg ZA「シオエ」	タダラフィル錠5 mg ZA「シオエ」
有効成分	1 錠中 タダラフィルとして 2.5mg	1 錠中 タダラフィルとして 5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、タルク	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、タルク

（２）電解質等の濃度
該当しない

（３）熱量
該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量
該当しない

４．力価
該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物
製剤製造工程中に認められた不純物はすべて原薬に由来するものであり、製剤化に伴う新たな分解生成物は認められなかった。

６．製剤の各種条件下における安定性
タダラフィル錠 2.5 mg ZA「シオエ」及びタダラフィル錠 5 mg ZA「シオエ」は、オーソライズド・ジェネリック医薬品であることから先発医薬品であるザルティア錠 2.5 mg 及びザルティア錠 5 mg のデータを収載した。

ザルティア錠 2.5mg、ザルティア錠 5mg

試験		製剤	保存条件			保存形態	保存期間	結果[3]
			温度	湿度	光			
長期保存試験		2.5mg 錠	30℃	65%RH	－	PTP 包装[1]	36 ヵ月	規格内
		5mg 錠	25℃	60%RH	－	PTP 包装[1]	36 ヵ月	規格内
加速試験		2.5mg 錠	40℃	75%RH	－	PTP 包装[1]	6 ヵ月	規格内
		5mg 錠	40℃	75%RH	－	PTP 包装[1]	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光	2.5mg 錠	なりゆき室温	なりゆき条件	キセノンランプ	シャーレ[2]	356 万 lx·hr	規格内
		5mg 錠	なりゆき室温	なりゆき条件	キセノンランプ	シャーレ[2]	240 万 lx·hr	規格内
	温度・湿度	2.5mg 錠	40℃	75%RH	－	シャーレ（開放）	6 ヵ月	規格内

1　ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ三フッ化塩化エチレンから構成される三層のラミネートフィルムとアルミニウム箔で PTP を包装する。
2　ポリエチレンフィルムで覆う。
3　測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量

７．調製法及び溶解後の安定性
該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

タダラフィル錠 2.5 mg ZA「シオエ」及びタダラフィル錠 5 mg ZA「シオエ」は、オーソライズド・ジェネリック医薬品であることから先発医薬品であるザルティア錠 2.5 mg 及びザルティア錠 5 mg のデータを収載した。

方　法：日局一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行う。
結　果：溶出率は 80%以上であった。

10. 容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（２）包装

〈タダラフィル錠 2.5 mg ZA「シオエ」〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］
〈タダラフィル錠 5 mg ZA「シオエ」〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ三フッ化塩化エチレンの三層ラミネート、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

２．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用にあたっては、前立腺肥大症の診断・診療に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、適切な検査により診断を確定すること。

5.2 本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。

〈解説〉

5.1 本剤の適用にあたっては、前立腺肥大症の診断を適切に行うことが重要となる。近年、前立腺肥大症の診断・診療に関する国内外のガイドライン等において、前立腺肥大症は、必ずしも前立腺の腫大、下部尿路症状、下部尿路閉塞の３つを併せ持つ疾患ではないとされてきているので、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考とし、適切な検査によって診断を確定するよう注意喚起を行うために設定した。

5.2 本剤は排尿障害症状を改善する対症療法薬であり、手術療法等に置き換わるものではないこと、本剤投与により効果が得られない場合は、手術療法等の他の適切な処置を考慮することを注意するために記載した。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

通常、成人には１日１回タダラフィルとして 5 mg を経口投与する。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法・用量は、国内及び日本を含むアジアで実施された臨床試験の結果に基づき設定した。国内第Ⅱ相臨床試験及び日本を含むアジアで実施された２つの第Ⅲ相臨床試験において、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対する本剤 5mg １日１回投与の有効性及び安全性が確認されたこと、国内第Ⅱ相臨床試験の１年間の長期継続試験において、本剤 5mg １日１回投与による有効性の維持及び忍容性が確認されたことから、成人における本剤の用法・用量を 5mg １日１回投与と設定した。

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあること及び投与経験が限られていることから、患者の状態を観察しながら１日１回 2.5 mg から投与を開始するなども考慮すること。［9.2.2 参照］

7.2 チトクローム P450 3A4（CYP3A4）を強く阻害する薬剤を投与中の患者では、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、１日１回 2.5 mg から投与を開始し、患者の状態を観察しながら適宜 5 mg へ増量すること。［10.2 参照］

〈解説〉

7.1 腎障害患者に本剤 5mg 及び 10mg を単回経口投与した臨床薬理試験、並びに健康成人を対象に本剤 20mg を単回経口投与した臨床薬理試験の血漿中濃度推移のデータを基に、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者の用法・用量である 5mg １日１回投与の定常状態の血漿中濃度を推定した。その結果、健康成人と比較して、軽度腎障害患者の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は、それぞれ 48%及び 43%高値、中等度腎障害患者の AUC 及び C_{max} は、それぞれ 11%及び 18%高値と推定された。薬物動態の結果から、軽度腎障害を有す

る患者ではタダラフィルの曝露量が正常な腎機能を有する患者より上昇している可能性が考えられた。しかし、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験及びアジアで実施された 2 つの第Ⅲ相臨床試験の併合結果において、軽度腎障害を有する患者の安全性プロファイルは正常な腎機能を有する患者とほぼ同様であったことから、軽度腎障害を有する患者では用量調整の必要はないと考えた。また、中等度腎障害を有する患者に関しても、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験及びアジアで実施された 2 つの第Ⅲ相臨床試験において本剤 5mg 投与で良好な忍容性が示された。しかし、これらの試験で本剤の投与を受けた中等度腎障害を有する患者が少数であり、本剤の投与経験が限られていること、腎障害を有する患者で本剤の曝露量が増加する可能性があることから、中等度腎障害を有する患者では、患者の状態を観察しながら 2.5mg から投与を開始することなども考慮することとした。

7.2 本剤は主にチトクローム P450（CYP）3A4 を介して代謝される。CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 400mg と本剤 20mg との併用では、本剤単剤投与に比べて、ゼロから無限時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び C_{max} はそれぞれ 312%及び 22%上昇した。このため、CYP3A4 阻害剤を投与中の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に本剤を投与したときの薬物動態を予測するため本剤単回投与時の血漿中薬物動態推移を基に定常状態の血漿中濃度を推定した。その結果、本剤 5mg をケトコナゾールと 1 日 1 回併用したときの AUC は、本剤 10mg を 48 時間間隔で投与（CYP3A4 阻害剤を投与中の勃起不全に対するシアリスの投与方法）したときの曝露量を超えないと予測された。これらのことから、CYP3A4 阻害剤を投与中の患者においても本剤を 1 日 1 回 5mg 投与することは妥当であると考えられたが、CYP3A4 を強く阻害する薬剤を投与中の患者では、タダラフィルの血漿中濃度の上昇が認められていることから、1 日 1 回 2.5mg から投与を開始し、患者の状態を観察しながら適宜 5mg へ増量することとした。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

◎：評価試験 ○：参考資料

試験番号	評価/参考	実施国	デザイン	被験者数	試験の概要
臨床薬理試験					
LVIY	◎	日本 ドイツ	臨床薬理試験、多施設共同、非盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計24例	日本人及び外国人におけるタダラフィル5mg 1日1回反復投与時の薬物動態を比較検討
LVHN	○	外国	特殊集団（高齢者）における臨床薬理試験、多施設共同、非盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計27例	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する高齢者（70～85歳）及び非高齢者（60歳未満）におけるタダラフィル20mg 1日1回投与時の薬物動態を比較検討
日本人を含む臨床試験					
LVIA	◎	日本	第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計422例	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者を対象としたタダラフィル1日1回12週間投与時の有効性、用量反応性及び安全性の検討
			第Ⅱ相、多施設共同、非盲検	前立腺肥大症患者 計394例	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者を対象としたタダラフィル1日1回長期投与時の安全性及び有効性の検討
LVHB	◎	日本、韓国、台湾	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計612例	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有するアジア人患者を対象としたタダラフィル1日1回12週間投与時の有効性及び安全性の検討
LVJF	◎	日本、韓国	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計610例	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有するアジア人患者を対象としたタダラフィル1日1回12週間投与時の有効性及び安全性の検討

試験番号	評価/参考	実施国	デザイン	被験者数	試験の概要
外国で実施された臨床試験					
LVHG	○	外国	第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計1058例	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者におけるタダラフィル1日1回投与時の有効性、用量反応性及び安全性の検討
			第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、非盲検	前立腺肥大症患者 計428例	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者におけるタダラフィル1日1回投与時の安全性及び有効性の検討
LVHJ	○	外国	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計325例	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者におけるタダラフィル1日1回投与時の有効性及び安全性の検討
LVHR	○	外国	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計606例	前立腺肥大症に伴う排尿障害及び勃起不全を有する患者におけるタダラフィル1日1回投与時の有効性及び安全性の検討
LVID	○	外国	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計511例	前立腺肥大症に伴う排尿障害有する患者におけるタダラフィル1日1回投与時の有効性及び安全性の検討
LVHS	○	外国	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計318例	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者におけるα遮断剤併用時のタダラフィル1日1回投与時の安全性の検討
LVIW	○	外国	第Ⅲb相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計696例	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者におけるフィナステリド併用時のタダラフィル1日1回投与時の有効性及び安全性の検討
LVGC	○	外国	第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計281例	前立腺肥大症に伴う排尿障害及び勃起不全を有する患者におけるタダラフィル1日1回投与時の有効性及び安全性の検討
LVHT	○	韓国	第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	前立腺肥大症患者 計151例	前立腺肥大症に伴う排尿障害及び勃起不全を有する韓国人患者におけるタダラフィル1日1回投与時の有効性及び安全性の検討
LVHK	○	外国	第Ⅱ相、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較、尿流動態試験	前立腺肥大症患者 計200例	前立腺肥大症に伴う排尿障害有する患者におけるタダラフィル20mg 1日1回投与時の尿流動態への影響の検討

（２）臨床薬理試験

１）単回投与試験[1)]

健康成人男性36例を対象に、プラセボ及びタダラフィル5、10、20、40mg[注)] を単回投与した。因果関係を否定できない有害事象について、タダラフィル群で最も多く認められた有害事象は頭痛であり、次いで背部痛が多く認められた。有害事象の発現件数は5mg（8件）及び10mg（9件）投与に比して、20mg（18件）及び40mg（14件）投与で増加した。有害事象による中止は認められず、健康成人男性において、本剤40mgまでの単回経口投与時の忍容性は良好であった。

注）承認最大用量は5mgである。

２）反復投与試験[2)]

健康成人男性 24 例を対象に、プラセボあるいはタダラフィル 20mg[注)] の 1 日 1 回 10 日間反復投与を行った。タダラフィル群 18 例中 14 例、プラセボ群 6 例中 2 例に 1 件以上の有害事象が認められた。タダラフィル群で最も多く認められた有害事象は頭痛 49 件（8 例）であり、次いで背部痛 20 件（8 例）、四肢痛 12 件（4 例）が多く認められた。有害事象の発現率は、プラセボ群に比し、タダラフィル群で高かったが、重症度は軽度又は中等度であり、重度な事象は認められなかった。有害事象による中止も認められず、健康成人男性においてタダラフィルの反復投与時の忍容性は良好であった。

注）承認最大用量は 5mg である。

（３）用量反応探索試験

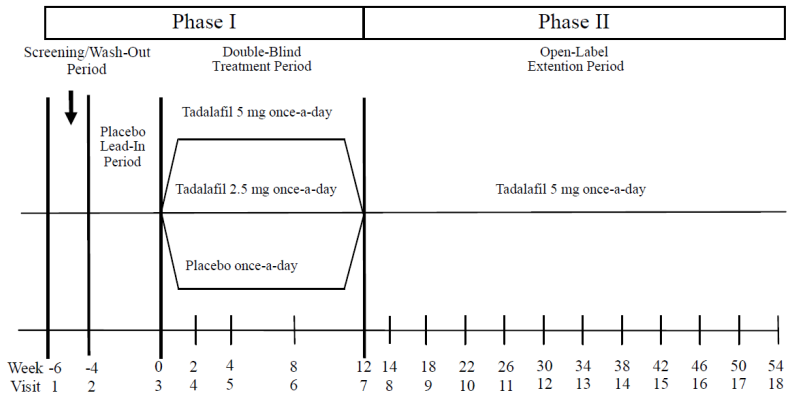
国内第Ⅱ相二重盲検比較臨床試験（LVIA 試験_DB 期間［二重盲検期間］）[3),4)]

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者 422 例を対象にタダラフィル 1 日 1 回 12 週間投与時の有効性、用量反応性及び安全性を検討した。本試験では、タダラフィル 2.5mg 及び 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与した際の IPSS トータルスコアの変化量の 2.5mg 群とプラセボ群間、5mg 群とプラセボ群間の比較を主要目的とした。なお、本試験の長期投与（非盲検継続期間）については、「Ⅴ．５．（４）２）安全性試験」に示す。

試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較
対象	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有すると診断された45歳以上の男性患者とし、Visit 1において泌尿器専門医により前立腺肥大症に伴う排尿障害の罹患期間が6ヵ月を超えていると診断されている者
主な選択基準	1. Visit 1において前立腺肥大症に伴う排尿障害であると診断されている。 2. Visit 1において45歳以上である日本人男性。 3. Visit 2においてIPSSトータルスコアが13以上である。 4. Visit 2において最大尿流率（Q_{max}）が4mL/秒以上、15mL/秒以下である（ただし、その際の排尿前総膀胱容量が150mL以上、550mL以下で、排尿量が125mL以上とする）。 5. Visit 1において経直腸的又は経腹壁的超音波断層法による測定で推定前立腺体積が20mL以上である。
主な除外基準	1. Visit 1における前立腺特異抗原（PSA）が10.0ng/mLを超えている。 2. Visit 1におけるPSAが4.0ng/mL以上10.0ng/mL以下である。ただし、Visit 1において治験担当医師により前立腺がんでないと臨床的に判断されている患者は組み入れ可能とする。 3. Visit 1における超音波検査により残尿量（PVR）が300mL以上である。 4. Visit 1において以下の既往を有する。 ・ 骨盤内手術又はその他侵襲的な骨盤内処置（前立腺切除術や骨盤内の悪性腫瘍の除去手術、腸管切除術など） ・ 骨盤内放射線治療 ・ 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する低侵襲性治療、陰茎形成手術などの下部尿路関連骨盤部外科的処置 ・ 下部尿路の悪性腫瘍又は外傷 5. Visit 1前30日以内に下部尿路に対して侵襲的な処置（前立腺生検を含む）を施術している。
試験方法	本試験は、スクリーニング/ウォッシュアウト期間（2週間）、単盲検プラセボ導入期間（4週間）、第Ⅰ期投与期間（二重盲検期間、12週間）及び第Ⅱ期投与期間（非盲検継続期間、42週間）で構成される。 二重盲検投与期間の開始時に適格であった被験者を1:1:1の比率でいずれかの投与群（タダラフィル2.5mg群、タダラフィル5mg群又はプラセボ群）に無作為に割り付け、12週間の二重盲検期間の投与を行った。

<table>
<tr><td>試　験　方　法</td><td>

試験デザイン（LVIA試験）



用法・用量
タダラフィル2.5mg又は5mgを1日1回、12週間経口投与
プラセボを1日1回、12週間経口投与

</td></tr>
<tr><td>主 要 評 価 項 目</td><td>IPSSトータルスコア</td></tr>
<tr><td>副 次 評 価 項 目</td><td>IPSS蓄尿症状スコア、IPSS排尿症状スコア、IPSS QOLスコア、最大尿流量（Q_{max}）、過活動膀胱症状質問票（OABSS）</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>

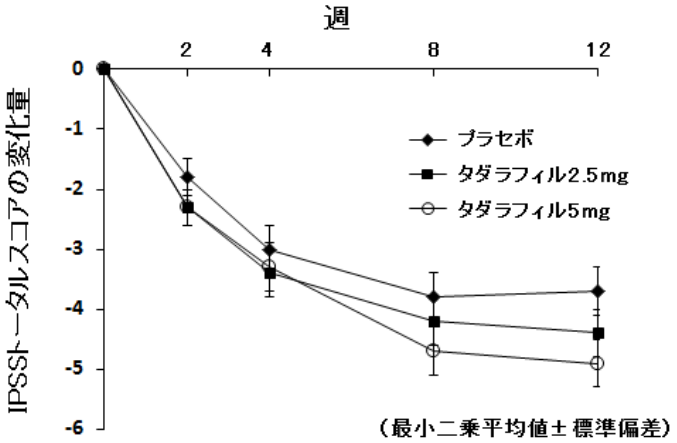
＜有効性＞
主要評価項目
・IPSSトータルスコアの変化量
IPSSトータルスコアの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－3.8、タダラフィル2.5mg群で－4.5、5mg群で－4.9であった。また、変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、タダラフィル2.5mg群で－0.7（95%信頼区間＝－1.8, 0.4）、5mg群で－1.1（95%信頼区間＝－2.2, 0.1）であり、プラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかったものの、タダラフィル5mg群の変化量（－1.1）は、2.5mg群の変化量（－0.7）より大きく、用量依存的にスコアが減少する傾向が認められた（2.5mg群：p＝0.201、5mg群：p＝0.062）。

IPSSトータルスコアのベースラインからの変化量（FAS）

<table>
<tr><th>投与群
（例数）</th><th>評価時期</th><th>評価
例数</th><th>平均値</th><th>変化量の最小二乗平均値</th><th>最小二乗平均値のプラセボ群との差
（95%信頼区間）</th><th>p 値*</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群
（140）</td><td>ベースライン</td><td>139</td><td>16.5</td><td rowspan="2">－3.8</td><td rowspan="2">－</td><td rowspan="2">－</td></tr>
<tr><td>最終評価時</td><td>139</td><td>12.8</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ﾀﾀﾞﾗﾌｨﾙ
2.5mg群
（142）</td><td>ベースライン</td><td>142</td><td>16.3</td><td rowspan="2">－4.5</td><td rowspan="2">－0.7
（－1.8，0.4）</td><td rowspan="2">0.201</td></tr>
<tr><td>最終評価時</td><td>142</td><td>12.0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ﾀﾀﾞﾗﾌｨﾙ
5mg群
（140）</td><td>ベースライン</td><td>140</td><td>16.4</td><td rowspan="2">－4.9</td><td rowspan="2">－1.1
（－2.2，0.1）</td><td rowspan="2">0.062</td></tr>
<tr><td>最終評価時</td><td>140</td><td>11.7</td></tr>
</table>

*投与群及びα遮断剤の服用経験（2水準）を固定効果、ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルによるプラセボ群とタダラフィル各投与群との対比較
最終評価時：LOCF使用

</td></tr>
</table>

結　　果	・IPSSトータルスコアの変化量の推移 経時測定データの混合効果モデル（MMRM）を用いた副次解析では、IPSSトータルスコアの変化量（最小二乗平均値）におけるプラセボ群との差は、タダラフィル5mg群では経時的に大きくなる傾向がみられた。また、投与12週後での変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、2.5mg群では－0.7（95%信頼区間＝－1.8, 0.4）であり、プラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかったが（p＝0.230）、5mg群では－1.2（95%信頼区間＝－2.3, －0.0）であり、統計学的有意差が認められた（p＝0.041）。  ＜安全性＞ 二重盲検期間中の副作用の発現割合は、プラセボ群が7.1%（10/140例）、タダラフィル2.5mg群4.9%（7/142例）、タダラフィル5mg群が6.4%（9/140例）であった。タダラフィル群（2.5mg群と5mg群の合計）において4例以上に認められた副作用は、ほてり（5例）［プラセボ群：なし、タダラフィル2.5mg群：2.1%（3/142例）、タダラフィル5mg群：1.4%（2/140例）であった。その他の主な副作用はタダラフィル2.5mgでは動悸1.4%（2/142例）、5mg群では消化不良2.1%（3/140例）であった。

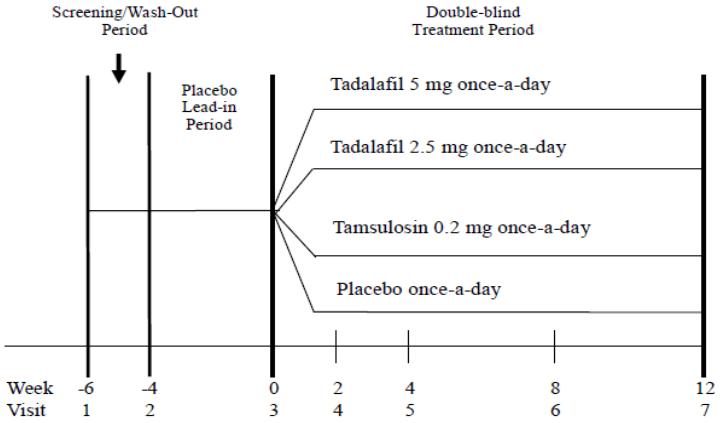
（４）検証的試験

１）有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（LVHB 試験）[5), 6)]

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有するアジア人（日本、韓国及び台湾）患者 309 例を対象にタダラフィル 1 日 1 回 12 週間投与時の有効性及び安全性を検討した。本試験では、タダラフィル 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与した際の IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との比較を主要目的とした。

試験デザイン	国際共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間比較
対　　象	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有すると診断された 45 歳以上の男性患者で、Visit 1 において泌尿器専門医により前立腺肥大症に伴う排尿障害の罹患期間が 6 ヵ月を超えていると診断されている者
主な選択基準	1. Visit 1 において前立腺肥大症に伴う排尿障害であると診断されている。 2. Visit 1 において 45 歳以上であるアジア人男性。 3. Visit 2 において IPSS トータルスコアが 13 以上である。 4. Visit 2 において Q_{max} が 4mL/秒以上、15mL/秒以下である（ただし、その際の排尿前総膀胱容量が 150mL 以上、550mL 以下で、排尿量が 125mL 以上とする）。 5. Visit 1 において経直腸的又は経腹壁的超音波断層法による測定で推定前立腺体積が 20mL 以上である。

主な除外基準	1. Visit 1 における PSA が 10.0ng/mL を超えている。 2. Visit 1 における PSA が 4.0ng/mL 以上 10.0ng/mL 以下である。ただし、Visit 1 において治験担当医師により前立腺がんでないと判断された患者は組み入れ可能.とする。 3. Visit 1 における超音波検査により PVR が 300mL 以上である。 4. Visit 1 において以下の既往を有する。 ・骨盤内手術又はその他侵襲的な骨盤内処置（前立腺切除術や骨盤内の悪性腫瘍の除去手術、腸管切除術など） ・骨盤内放射線治療 ・前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する低侵襲性治療、陰茎形成手術などの下部尿路関連骨盤部外科的処置 ・下部尿路の悪性腫瘍又は外傷 5. Visit 1 前 30 日以内に下部尿路に侵襲的な処置（前立腺生検を含む）を施術している。
試験方法	本試験は、スクリーニング/ウォッシュアウト期間（2 週間）、単盲検プラセボ導入期間（4 週間）及び二重盲検投与期間（12 週間）で構成される。スクリーニング/ウォッシュアウト期間終了後の被験者を 1：1：1：1 の比率でいずれかの投与群（タダラフィル 2.5mg 群、タダラフィル 5mg 群、タムスロシン群又はプラセボ群）に無作為に割り付け、12 週間の二重盲検期間の投与を開始した。 試験デザイン（LVHB試験）  用法・用量 タダラフィル 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与 タムスロシン 0.2mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与 プラセボを 1 日 1 回、12 週間経口投与
主要評価項目	IPSS トータルスコア
副次評価項目	IPSS 蓄尿症状スコア、IPSS 排尿症状スコア、IPSS QOL スコア、前立腺肥大症影響スコア（BII）、改善における患者の全般的印象（PGI-I）、改善における医師の全般的印象（CGI-I）、最大尿流率（Q_{max}）

結　　果

＜有効性＞

主要評価項目

・IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量

IPSS トータルスコアの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で－3.0、タダラフィル 2.5mg 群で－4.8、5mg 群で－4.7 であった。変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、タダラフィル 2.5mg 群で－1.8（95%信頼区間：－3.0, 0.6）、5mg 群で－1.7（95%信頼区間：－2.9, 0.6）であり、いずれの群においてもプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（2.5mg 群：p＝0.003、5mg 群：p＝0.004）。また、日本人患者（173 例）における IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-3.1、タダラフィル 5mg 群で-4.8 であり、5mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（プラセボ群との差:-1.7、p=0.036）。

IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（FAS）

投与群（例数）	評価時期	評価例数	算術平均値	変化量の最小二乗平均値	最小二乗平均値のプラセボ群との差（95%信頼区間）	p 値*
プラセボ群（154）	ベースライン	154	16.8	－3.0	－	－
	最終評価時	154	13.6			
タダラフィル2.5mg群（151）	ベースライン	151	16.6	－4.8	－1.8（－3.0, 0.6）	0.003
	最終評価時	151	11.7			
タダラフィル5mg群（155）	ベースライン	154	17.2	－4.7	－1.7（－2.9, 0.6）	0.004
	最終評価時	154	12.2			
タムスロシン0.2mg群（152）	ベースライン	152	16.6	－5.5	－	－
	最終評価時	152	11.0			

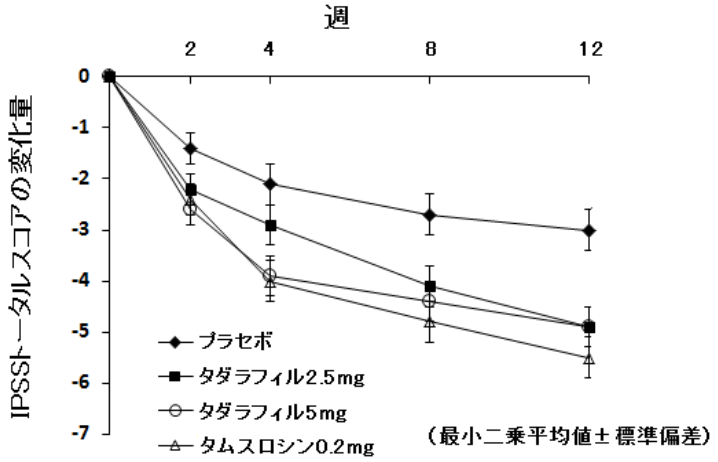
* 投与群、α 遮断剤の服用経験（2 水準）及び実施国（日本/韓国/台湾）を固定効果、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルによるプラセボ群とタダラフィル各投与群との対比較

最終評価時：LOCF 使用

・IPSS トータルスコアの変化量の推移

MMRM を用いた副次解析では、変化量（最小二乗平均値）におけるプラセボ群との差は、タダラフィル 2.5mg 群及び 5mg 群で経時的に大きくなる傾向がみられた。投与 12 週後での変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、2.5mg 群及び 5mg 群は、それぞれ－1.9（95%信頼区間＝－3.1, －0.7）、－1.9（95%信頼区間=－3.1, 0.7）であり、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（2.5mg 群及び 5mg 群ともに p＝0.002）。また、タダラフィル 2.5mg 群では投与 8 週後で初めてプラセボ群との間に統計学的有意差が認められたのに対し、タダラフィル 5mg 群では投与 2 週後から 12 週後のすべての評価時点において、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。

IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量の推移



結　　果

副次評価項目

・IPSS 排尿症状スコアの変化量

IPSS 排尿症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、タダラフィル 2.5mg 群で－1.4、タダラフィル 5mg 群で－1.1 であり、タダラフィル 2.5mg 群及び 5mg 群のいずれの群もプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（2.5mg 群：p＜0.001、5mg 群：p＝0.005）。

・IPSS 蓄尿症状スコアの変化量

IPSS 蓄尿症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はタダラフィル 2.5mg 群で－0.5、タダラフィル 5mg 群で－0.6 であり、タダラフィル 2.5mg 群ではプラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかったものの（p＝0.072）、5mg 群では統計学的有意差が認められた（p＝0.021）。

・IPSS QOL スコアの変化量

IPSS QOL スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、タダラフィル 2.5mg 群及び 5mg 群で－0.3 であり、いずれの群もプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（2.5mg 群：p＝0.031、5mg 群：p＝0.013）。

IPSS サブスコア（排尿症状スコア、蓄尿症状スコア）及び QOL スコアの ベースラインからの変化量（FAS）

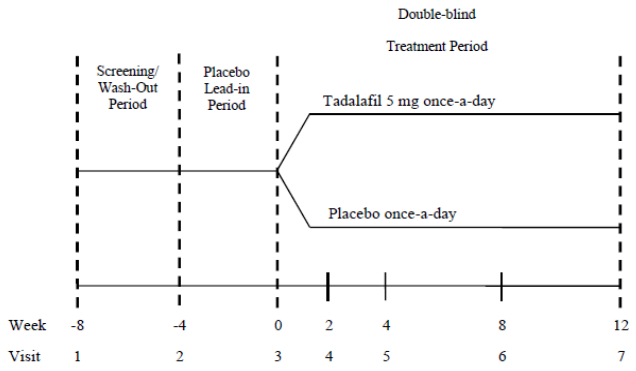
投与群（例数）	評価時期	評価例数	算術平均値	変化量の最小二乗平均値	最小二乗平均値のプラセボ群との差（95%信頼区間）	p 値
IPSS排尿症状スコア[a]						
プラセボ群（154）	ベースライン	154	10.0	－1.9	－	－
	最終評価時	154	8.1			
タダラフィル 2.5mg群（151）	ベースライン	151	10.4	－3.3	－1.4（－2.2，－0.6）	<0.001
	最終評価時	151	7.0			
タダラフィル 5mg群（155）	ベースライン	154	10.6	－3.0	－1.1（－1.9，－0.3）	0.005
	最終評価時	154	7.4			
タムスロシン 0.2mg群（152）	ベースライン	152	10.4	－3.8	－	－
	最終評価時	152	6.5			
IPSS蓄尿症状スコア[a]						
プラセボ群（154）	ベースライン	154	6.7	－1.1	－	－
	最終評価時	154	5.5			
タダラフィル 2.5mg群（151）	ベースライン	151	6.2	－1.5	－0.5（－1.0，0.0）	0.072
	最終評価時	151	4.7			
タダラフィル 5mg群（155）	ベースライン	154	6.6	－1.7	－0.6（－1.1，－0.1）	0.021
	最終評価時	154	4.8			
タムスロシン 0.2mg群（152）	ベースライン	152	6.2	－1.7	－	－
	最終評価時	152	4.6			
IPSS QOLスコア[b]						
プラセボ群（154）	ベースライン	154	3.9	－0.5	－	－
	最終評価時	154	3.4			
タダラフィル 2.5mg群（151）	ベースライン	151	3.9	－0.8	－0.3（－0.6，－0.0）	0.031
	最終評価時	151	3.1			
タダラフィル 5mg群（155）	ベースライン	154	4.1	－0.8	－0.3（－0.6，－0.1）	0.013
	最終評価時	154	3.2			
タムスロシン 0.2mg群（152）	ベースライン	152	3.9	－1.1	－	－
	最終評価時	152	2.8			

a 投与群、α 遮断剤の服用経験（2 水準）及び実施国（日本/韓国/台湾）を固定効果、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルによるプラセボ群と各投与群との対比較

	b 投与群、α 遮断剤の服用経験（2 水準）、疾患の重症度（中等症/重症）及び実施国（日本/韓国/台湾）を固定効果、解析変数のベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルによるプラセボ群と各投与群との対比較 最終評価時：LOCF 使用 ＜安全性＞ 副作用の発現割合は、プラセボ群が 6.5%（10/154 例）タダラフィル 2.5mg 群が 9.9%（15/151 例）、タダラフィル 5mg 群が 13.5%（21/155 例）、タムスロシン群が 7.9%（12/152 例）であった。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった副作用は、筋肉痛［プラセボ群：0%（0/154 例）、タダラフィル 2.5mg 群 1.3%（2/151 例）、タダラフィル 5mg 群 3.2%（5/155 例）、タムスロシン群 0%（0/152 例）］であった。

②国際共同第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（LVJF 試験）[7]

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有するアジア人（日本及び韓国）患者 610 例を対象にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与時の有効性及び安全性を検討した。本試験では、タダラフィル 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与した際の IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との比較を主要目的とした。

試験デザイン	国際共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較
対象	Visit 1の6ヵ月以上前から前立腺肥大症に伴う排尿障害を有すると医師に診断されている45歳以上の男性
主な選択基準	1. Visit 1において前立腺肥大症であると診断されている。 2. Visit 1において45歳以上であるアジア人男性。 3. Visit 2においてIPSSトータルスコアが13以上である。 4. Visit 2においてQ_{max}が4mL/秒以上、15mL/秒以下である（ただし、その際の排尿前総膀胱容量が150mL以上、550mL以下で、排尿量が125mL以上とする）。 5. Visit 1において経直腸的又は経腹壁的超音波断層法による測定で推定前立腺体積が20mL以上である。
主な除外基準	1. Visit 1における前立腺特異抗原（PSA）が10.0ng/mLを超えている。 2. Visit 1におけるPSAが4.0ng/mL以上10.0ng/mL以下であり、かつ泌尿器科医が前立腺悪性腫瘍を除外できない場合。 3. Visit 1における超音波検査によりPVRが300mL以上である。 4. Visit 1において以下の既往を有する。 ・骨盤内手術又はその他骨盤内処置（前立腺切除術や骨盤内の悪性腫瘍の除去手術、腸管切除術など） ・骨盤内放射線治療 ・前立腺肥大症に対する低侵襲性治療、陰茎形成手術などの下部尿路関連骨盤部外科的処置 ・下部尿路の悪性腫瘍又は外傷 5. Visit 1前30日以内に下部尿路に対して侵襲的な処置（前立腺生検を含む）を施術している。
試験方法	本試験は、スクリーニング/ウォッシュアウト期間（4週間）、単盲検プラセボ導入期間（4週間）及び二重盲検投与期間（12週間）の3期間で構成される。単盲検プラセボ導入期間後に適格と判定された被験者を1：1の比率でいずれかの投与群（タダラフィル5mg群又はプラセボ群）に無作為に割り付け、12週間の二重盲検期間の投与を行った。 試験デザイン（LVJF試験） 

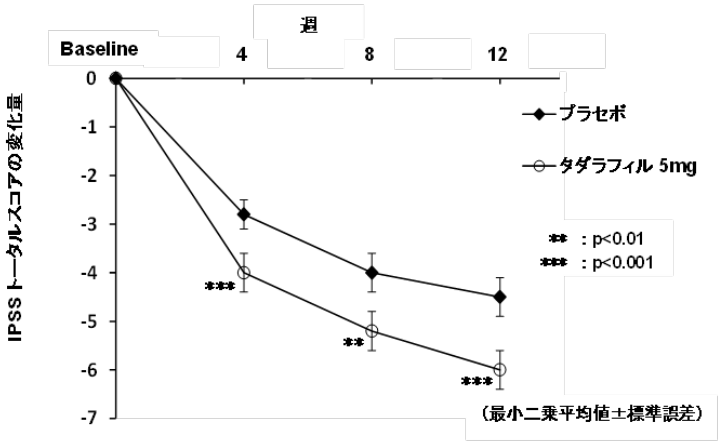
	用法・用量 タダラフィル5mgを1日1回、12週間経口投与 プラセボを1日1回、12週間経口投与
主 要 評 価 項 目	IPSSトータルスコア
副 次 評 価 項 目	IPSS蓄尿症状スコア、IPSS排尿症状スコア、IPSS QOLスコア、mIPSS、改善における患者の全般的印象（PGI-I）、改善における医師の全般的印象（CGI-I）
結　　果	＜有効性＞ 主要評価項目 ・IPSSトータルスコアの変化量の推移 MMRMを用いた主解析では、投与12週後におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で－4.5、タダラフィル5mg群で－6.0であった。タダラフィル5mg群とプラセボ群との差は－1.5（95%信頼区間＝－2.4, －0.6）であり、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（p＜0.001）。タダラフィル5mg群では投与4週後から12週後のすべての評価時点において、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。タダラフィル5mgのベースラインからの変化量は経時的に大きくなった。日本人患者（449例）におけるIPSSトータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-4.8、タダラフィル5mg群で-6.0であり、5mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（プラセボ群との差:-1.2、p=0.017）。

投与4、8及び12週後におけるIPSSトータルスコアのベースラインからの変化量（FAS）

投与群（例数）	評価時期	評価例数	算術平均値	変化量の最小二乗平均値	最小二乗平均値のプラセボ群との差（95%信頼区間）	p 値*
プラセボ群（304）	ベースライン	303	18.7	－	－	－
	4週後	301	15.6	－2.8	－	－
	8週後	299	14.4	－4.0	－	－
	12週後	294	13.9	－4.5	－	－
タダラフィル5mg群（306）	ベースライン	306	18.7	－	－	－
	4週後	305	14.3	－4.0	－1.3（－2.0, －0.5）	＜0.001
	8週後	301	13.0	－5.2	－1.2（－2.0, －0.4）	0.003
	12週後	292	12.1	－6.0	－1.5（－2.4, －0.6）	＜0.001

* 投与群、α遮断薬の服用経験（2水準）、実施国（日本/韓国）及び評価時期を固定効果、被験者を変量効果、解析変数のベースライン値及びIPSSトータルスコアの導入変化量を共変量とし、投与群と評価時期の交互作用項を含めたMMRMによるプラセボ群とタダラフィル5mg群との対比較

IPSSトータルスコアのベースラインからの変化量の推移



結　　果

・IPSSトータルスコアのベースラインからの変化量
ANCOVAを用いた副次解析では、最終評価時（投与12週後）のベースライン（Visit 3）からのIPSSトータルスコアの変化量（最小二乗平均値）におけるタダラフィル5mg群とプラセボ群との差は－1.4であり、その差は統計学的に有意であった（p＝0.001、95%信頼区間＝－2.3, －0.6）。

IPSSトータルスコアのベースラインからの変化量

投与群（例数）	評価時期	評価例数	算術平均値	変化量の最小二乗平均値	最小二乗平均値のプラセボ群との差（95%信頼区間）	p 値*
プラセボ群（304）	ベースライン	303	18.7	－3.9	－	－
	最終評価時	303	13.8			
タダラフィル5mg群（306）	ベースライン	306	18.7	－5.4	－1.4（－2.3, －0.6）	0.001
	最終評価時	306	12.4			

*投与群、α遮断薬の服用経験（2水準）及び実施国（日本/韓国）を固定効果、被験者を変量効果、解析変数のﾍﾞｰｽﾗｲﾝ値及びIPSSﾄｰﾀﾙｽｺｱの導入変化量を共変量とするANCOVAﾓﾃﾞﾙによるﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とﾀﾀﾞﾗﾌｨﾙ5mg群との対比較
最終評価時：LOCF使用

副次評価項目
・IPSS排尿症状スコアの変化量
MMRMを用いて解析した投与12週後におけるIPSS排尿症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－3.1、タダラフィル5mg群で－4.0であり、群間の差は統計学的に有意であった（プラセボとの差：－0.9、p＝0.002）。IPSS排尿症状スコアは投与4週後からプラセボ群との間に統計学的有意差（プラセボとの差：－1.0、p＜0.001）を示し、12週間の投与期間を通して持続した。

・IPSS蓄尿症状スコアの変化量
MMRMを用いて解析した投与12週後におけるIPSS蓄尿症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－1.4、タダラフィル5mg群で－2.0であり、群間の差は統計学的に有意であった（プラセボとの差：－0.6、p＝0.002）。IPSS排尿症状スコアは投与8週後からプラセボ群との間に統計学的有意差（プラセボとの差：－0.4、p＝0.011）を示した。

・IPSS QOLスコアの変化量
MMRMを用いて解析した投与12週後におけるIPSS QOLスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－0.9、タダラフィル5mg群で－1.1であり、群間の差は統計学的に有意であった（プラセボとの差：－0.2、p＝0.038）。

PSSサブスコア（排尿症状スコア及び蓄尿症状スコア）及びIPSS QOLスコアのベースラインからの変化量（FAS）

投与群（例数）	評価時期	評価例数	変化量の最小二乗平均値	最小二乗平均値のプラセボ群との差	95%信頼区間	p 値*
IPSS排尿症状スコア						
プラセボ群（304）	4週後	301	－1.8	－	－	－
	8週後	299	－2.6			
	12週後	294	－3.1			
タダラフィル5mg群（306）	4週後	305	－2.8	－1.0	（－1.5, －0.4）	＜0.001
	8週後	301	－3.4	－0.8	（－1.3, －0.2）	0.007
	12週後	292	－4.0	－0.9	（－1.5, －0.3）	0.002

<table>
<tr><td>結　　果</td><td>
IPSSサブスコア（排尿症状スコア及び蓄尿症状スコア）及びIPSS QOLスコアのベースラインからの変化量（FAS）
<table>
<tr><th>投与群
（例数）</th><th>評価時期</th><th>評価
例数</th><th>変化量の
最小二乗
平均値</th><th>最小二乗平均値
のプラセボ群
との差</th><th>95%
信頼区間</th><th>p 値*</th></tr>
<tr><td colspan="7">IPSS蓄尿症状スコア</td></tr>
<tr><td rowspan="3">プラセボ群
（304）</td><td>4週後</td><td>301</td><td>−0.9</td><td rowspan="3">−</td><td rowspan="3">−</td><td rowspan="3">−</td></tr>
<tr><td>8週後</td><td>299</td><td>−1.3</td></tr>
<tr><td>12週後</td><td>294</td><td>−1.4</td></tr>
<tr><td rowspan="3">タダラフィル
5mg群
（306）</td><td>4週後</td><td>305</td><td>−1.2</td><td>−0.3</td><td>（−0.6，0.0）</td><td>0.090</td></tr>
<tr><td>8週後</td><td>301</td><td>−1.7</td><td>−0.4</td><td>（−0.8，−0.1）</td><td>0.011</td></tr>
<tr><td>12週後</td><td>292</td><td>−2.0</td><td>−0.6</td><td>（−0.9，−0.2）</td><td>0.002</td></tr>
<tr><td colspan="7">IPSS QOLスコア</td></tr>
<tr><td rowspan="3">プラセボ群
（304）</td><td>4週後</td><td>301</td><td>−0.5</td><td rowspan="3">−</td><td rowspan="3">−</td><td rowspan="3">−</td></tr>
<tr><td>8週後</td><td>299</td><td>−0.7</td></tr>
<tr><td>12週後</td><td>294</td><td>−0.9</td></tr>
<tr><td rowspan="3">タダラフィル
5mg群
（306）</td><td>4週後</td><td>305</td><td>−0.6</td><td>−0.1</td><td>（−0.2，0.1）</td><td>0.277</td></tr>
<tr><td>8週後</td><td>301</td><td>−0.8</td><td>−0.1</td><td>（−0.3，0.1）</td><td>0.170</td></tr>
<tr><td>12週後</td><td>292</td><td>−1.1</td><td>−0.2</td><td>（−0.4，−0.0）</td><td>0.038</td></tr>
</table>
* 投与群、α遮断薬の服用経験（2水準）、実施国（日本/韓国）及び評価時期を固定効果、被験者を変量効果、解析変数のベースライン値及びIPSSトータルスコアの導入変化量を共変量とし、投与群と評価時期の交互作用項を含めたMMRMによるプラセボ群とタダラフィル5mg群との対比較

＜安全性＞
二重盲検期間における副作用の発現割合は、プラセボ群が11.2%（34/304例）、タダラフィル5mg群が15.0%（46/306例）であった。タダラフィル5mg群で発現割合が2%以上に認められた副作用は、消化不良［5mg群3.3%（10/306例）、プラセボ群0.7%（2/304例）］、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［5mg群2.0%（6/306例）、プラセボ群1.3%（4/304例）］、頭痛［5mg群2.6%（8/306例）、プラセボ群2.0%（6/304例）］であった。
</td></tr>
</table>

2）安全性試験

国内長期投与非盲検試験：第Ⅱ相臨床試験（LVIA 試験_OLE 期間［非盲検継続期間］）[4), 8)]

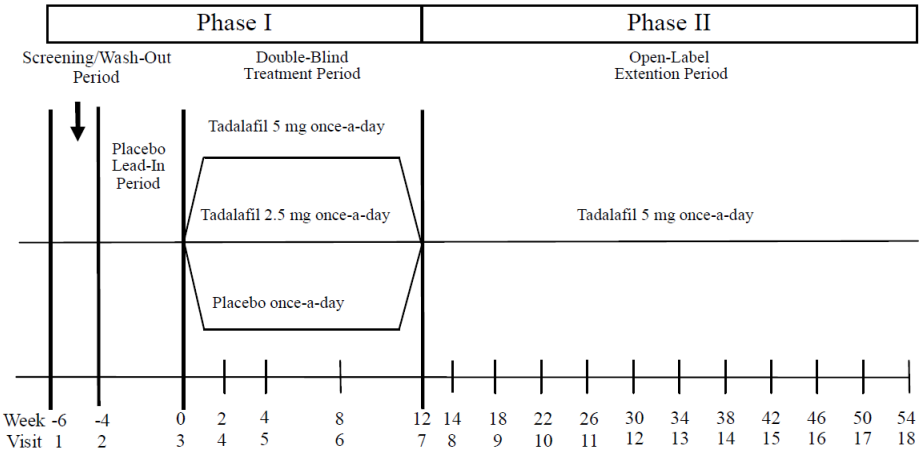
第Ⅱ相試験を完了した前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者 394 例を対象にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回長期投与時の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	非盲検
対　　象	LVIA試験の二重盲検期間を完了した前立腺肥大症に伴う排尿障害を有すると診断された45歳以上の男性患者
主な選択基準	第Ⅱ相臨床試験（LVIA試験、二重盲検期間）参照
主な除外基準	第Ⅱ相臨床試験（LVIA試験、二重盲検期間）参照

試 験 方 法

本試験では、LVIA試験の二重盲検期間（12週間）を完了した被験者に第Ⅱ期投与期間（非盲検継続期間）としてタダラフィル5mgを1日1回42週間投与した。

試験デザイン（LVIA試験：全期間）



用法・用量
タダラフィル5mgを1日1回経口投与
投与期間
非盲検継続期間として42週間投与

評 価 項 目

IPSSトータルスコア、IPSS蓄尿症状スコア、IPSS排尿症状スコア、IPSS QOLスコア、最大尿流率（Q_{max}）、過活動膀胱症状質問票（OABSS）

結　　果

＜有効性＞

・IPSSトータルスコアの変化量

LVIA試験の二重盲検期間（DB期間）において、IPSSトータルスコアのベースラインからVisit 7（投与12週後）までの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－3.8、タダラフィル2.5mg群で－4.5、タダラフィル5mg群で－4.9であった。（「（4）探索的試験：用量反応探索試験 第Ⅱ相臨床試験（LVIA試験_DB期間）」参照）。

LVIA試験の非盲検継続期間（OLE期間）の変化量（Visit 7～18：42週）（平均値）は、LVIA試験の二重盲検期間（DB期間）でプラセボ群に割り付けられていた被験者では－2.3、タダラフィル2.5mg群に割り付けられていた被験者では－0.9であり、いずれの被験者においてもOLE期間において、IPSSトータルスコアが減少する傾向を示した。また、DB期間及びOLE期間ともにタダラフィル5mg群であった被験者のIPSSトータルスコアのOLE期間の変化量（平均値）は－0.3であった。DB期間及びOLE期間ともにタダラフィル5mg群に割り付けられていた被験者では、DB期間で認められたスコアの減少がOLE期間においても維持され、タダラフィル5mgの効果は1年間持続した。

IPSSトータルスコアのVisit 3（ベースライン）又はVisit 7（投与12週後）から Visit 18（投与54週後）までの変化量

LVIA試験DB期間の投与群（例数）	評価時期	評価例数	平均値	変化量の平均値（標準偏差）（95%信頼区間）	
				Visit 3からVisit18（DB期間+OLE期間54週）	Visit 7からVisit18（OLE期間42週）
プラセボ群（131）	ベースライン	131	16.3	－6.2（5.4）（－7.1，－5.2）	－2.3（4.4）（－3.1，－1.6）
	Visit 7（12週後）	131	12.5		
	Visit18（54週後）	131	10.2		
タダラフィル2.5mg群（135）	ベースライン	135	16.3	－5.2（5.9）（－6.2，－4.2）	－0.9（4.4）（－1.7，－0.2）
	Visit 7（12週後）	135	11.9		
	Visit18（54週後）	135	11.0		
タダラフィル5mg群（128）	ベースライン	128	16.5	－5.4（6.3）（－6.5，－4.2）	－0.3（4.7）（－1.1，0.5）
	Visit 7（12週後）	128	11.4		
	Visit18（54週後）	128	11.1		

結　　果

DB期間＝LVIA試験の二重盲検期間、OLE期間＝LVIA試験の非盲検継続投与期間
データが正規分布であると仮定して信頼区間を計算

・IPSSサブスコア及びIPSS QOLスコアの変化量
DB期間でプラセボ群、タダラフィル2.5mg群又は5mg群に割り付けられていた被験者において、IPSS排尿症状スコア、IPSS蓄尿症状スコア及びIPSS QOLスコアはDB期間に認められた改善傾向がOLE期間終了時まで維持されていた。
また、DB期間にタダラフィル5mg群に割り付けられていた被験者より、プラセボ群又はタダラフィル2.5mg群に割り付けられていた被験者の方が、OLE期間でのスコアの減少はわずかに大きい傾向が認められた。

IPSSサブスコア（排尿症状スコア及び蓄尿症状スコア）及びQOLスコアの
Visit3（ベースライン）又はVisit7（投与12週後）からVisit18（投与54週後）までの変化量

LVIA試験DB期間の投与群（例数）	評価時期	評価例数	平均値	変化量の平均値（標準偏差）（95%信頼区間）	
				Visit 3からVisit18（DB期間+OLE期間54週）	Visit 7からVisit18（OLE期間42週）
IPSS排尿症状スコア					
プラセボ群（131）	ベースライン	131	10.3	−4.3（3.9）（−5.0，−3.7）	−1.8（2.8）（−2.3，−1.4）
	Visit 7（12週後）	131	7.8		
	Visit18（54週後）	131	5.9		
タダラフィル2.5mg群（135）	ベースライン	135	9.9	−3.4（4.1）（−4.1，−2.7）	−0.5（2.9）（−1.0，−0.0）
	Visit 7（12週後）	135	7.1		
	Visit18（54週後）	135	6.5		
タダラフィル5mg群（128）	ベースライン	128	10.1	−3.7（4.5）（−4.5，−2.9）	−0.3（3.1）（−0.8，0.3）
	Visit 7（12週後）	128	6.7		
	Visit18（54週後）	128	6.4		
IPSS蓄尿症状スコア					
プラセボ群（131）	ベースライン	131	6.1	−1.8（2.5）（−2.3，−1.4）	−0.5（2.2）（−0.9，−0.1）
	Visit 7（12週後）	131	4.7		
	Visit18（54週後）	131	4.2		
タダラフィル2.5mg群（135）	ベースライン	135	6.3	−1.9（2.5）（−2.3，−1.4）	−0.4（2.1）（−0.7，−0.0）
	Visit 7（12週後）	135	4.8		
	Visit18（54週後）	135	4.5		
タダラフィル5mg群（128）	ベースライン	128	6.4	−1.6（2.8）（−2.1，−1.1）	−0.0（2.1）（−0.4，0.3）
	Visit 7（12週後）	128	4.7		
	Visit18（54週後）	128	4.7		
IPSS QOLスコア					
プラセボ群（131）	ベースライン	131	4.2	−0.9（1.4）（−1.2，−0.7）	−0.5（1.0）（−0.7，−0.4）
	Visit 7（12週後）	131	3.8		
	Visit18（54週後）	131	3.2		
タダラフィル2.5mg群（135）	ベースライン	135	4.3	−0.8（1.2）（−1.0，−0.6）	−0.3（1.1）（−0.5，−0.1）
	Visit 7（12週後）	135	3.7		
	Visit18（54週後）	135	3.4		
タダラフィル5mg群（128）	ベースライン	128	4.3	−1.0（1.4）（−1.2，−0.7）	−0.2（1.0）（−0.4，−0.0）
	Visit 7（12週後）	128	3.5		
	Visit18（54週後）	128	3.3		

＜安全性＞
Visit 7をベースラインとした非盲検継続期間における副作用発現率は10.7%（42/394例）であり、最も多く発現した事象は、消化不良及び食道逆流性疾患［いずれも1.3%（5/394例）］であった。

（５）患者・病態別試験

高齢患者（外国人）（LVHN 試験）[9)]

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する非高齢被験者群（60 歳以下）及び高齢被験者群（70～85 歳）を対象にタダラフィル 20mg [注)] を単回投与及び反復投与（10 日間）した際の薬物動態、血行動態及び安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間比較
対　　象	IPSSが12以上の中等症～重症の前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する高齢被験者（70～85歳）及び非高齢被験者（60歳以下）。 試験内対象群として、軽度腎機能障害［クレアチニンクリアランス：51～80mL/min（Cockcroft-Gault式）］を有するが、前立腺肥大症に伴う排尿障害は有していない非高齢被験者を組み入れた。
試 験 方 法	用法・用量 タダラフィル20mgを1日1回10日間、連続経口投与 投与期間 連続10日間（Day 1～Day 10）
結　　果	＜薬物動態＞ タダラフィル及び総メチルカテコール体の曝露量 ・高齢被験者では非高齢被験者に比べて、タダラフィル20mg単回投与後及び1日1回10日間の反復投与後のタダラフィルの平均AUC及びC_{max}が約13%低下した。これらの差はわずかであり、統計学的有意差は認められなかった。 ・タダラフィル20mg単回投与後では、高齢被験者群で非高齢被験者群と比較し、総メチルカテコール体のAUCが37%、C_{max}が27%高い値を示したが、1日1回10日間の反復投与後には臨床的に意義のある差は認められなかった。 ・タダラフィル及び総メチルカテコール体のt_{max}は、高齢被験者及び非高齢被験者とも同様であった。 ＜薬力学＞ ・タダラフィルの単回投与後及び反復投与後における血行動態の変化は、高齢被験者及び非高齢被験者とも同様であった。 ＜安全性＞ ・タダラフィル20mgの高齢被験者及び非高齢被験者への単回投与及び10日間の反復投与において、安全かつ良好な忍容性が認められ、両被験者群の忍容性プロファイルは同様であった。

注）承認最大用量は 5mg である。

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

主　目　的	・日常診療下において、本剤を長期投与した際の安全性プロファイルを検討する。 ・75 歳以上の高齢者における安全性の情報を収集し評価する。
調 査 方 法	中央登録方式
対 象 患 者	前立腺肥大症に伴う排尿障害の患者
収 集 症 例 数	1,449 例（目標症例数 1,050 例）
実 施 期 間	平成 26 年 9 月～平成 29 年 3 月
観 察 期 間	本剤投与開始から 18 カ月間
主な試験結果	安全性解析対象症例 1,393 例において 115 例（8.3%）122 件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛 21 件、消化不良及び自発陰茎勃起 各 7 件であった。 75 歳以上の高齢者における有害事象について、75 歳以上及び 75 歳未満の症例の有害事象発現割合はそれぞれ 13.9%（58/417 例）及び 11.2%（109/976 例）で大きな違いはなく、主な発現事象はいずれも頭痛であった。 長期投与時の安全性について、投与期間別の副作用発現割合は、本剤投与開始から 3 カ月で 6.5%（90/1,393 例）、4～6 カ月で 1.1%（12/1,086 例）、7～12 カ月で 0.4%（4/970 例）、12 カ月超で 0.4%（3/817 例）であり、長期投与時の新たな問題は認められなかった。

製造販売後臨床試験

目　　的	α遮断剤のみの単剤治療又は本剤を加えた併用治療について、2剤2期のプラセボ対照クロスオーバー法により比較し、有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2剤2期クロスオーバー比較試験
対象患者	α遮断剤で治療中の前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者
実施期間	平成27年4月28日～平成28年2月8日
用法・用量	被験薬群：本剤5 mg 錠を1 日1 回1 錠経口投与 対照群：本剤5 mg 錠と剤形及び外観が同一のプラセボを1 日1 回1 錠経口投与
観察期間	治療第1 期：8 週間、治療第2 期：8 週間
予定症例数	142 例
投与症例数	171 例（プラセボ→本剤：86 例、本剤→プラセボ：85 例）
主な試験結果	試験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、本剤投与時で 11.4%（19/167 例）、プラセボ投与時（α遮断剤による単剤治療時）で6.2%（10/161 例）であった。

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

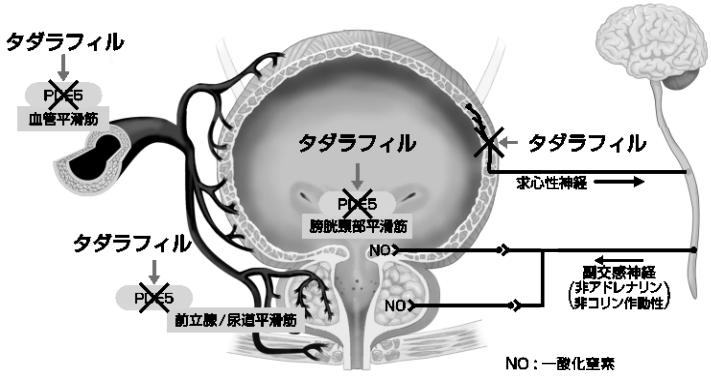
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

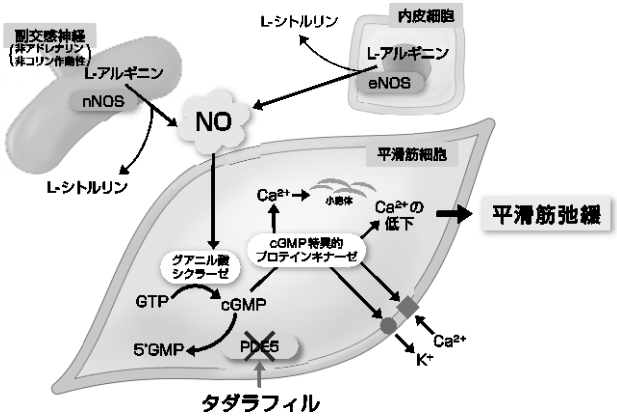
２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

前立腺肥大症では腫大した前立腺により尿道抵抗が増大して排尿障害が生じる。前立腺腫大は膀胱の過伸展をもたらし、膀胱の血流障害（虚血）、炎症、酸化ストレスやこれに伴う組織障害が生じる結果、下部尿路症状が発現するといわれている。また、ヒト尿道・前立腺・膀胱頸部には一酸化窒素合成酵素（Nitric Oxide Synthase：NOS）が存在し、産生される一酸化窒素（Nitric Oxide：NO）が尿道・前立腺・膀胱頸部平滑筋の弛緩を起こすことにより、効率的に排尿できる。加齢とともに NO の産生が低下するため排尿時に尿道・前立腺・膀胱頸部平滑筋が弛緩しにくくなることが、高齢男性の排尿障害の原因のひとつと考えられる [10)、11)]。また、アテローム性動脈硬化などによる下部尿路組織への血流障害は前立腺肥大症の危険因子として知られており、血管における NOS の低下に伴う NO の減少が血流障害の原因のひとつとして示唆されている [12)]。NO の減少は cGMP の産生低下につながる。タダラフィルは血管や下部尿路組織に分布する PDE5 を阻害することにより cGMP 濃度を上昇させる [13)]。cGMP 濃度の上昇により血管平滑筋が弛緩し [14)]、下部尿路組織における血流や酸素供給量が増加する [14)] 結果、組織障害が改善し [15)]、下部尿路症状が改善すると考えられる。また、タダラフィルは尿道・前立腺・膀胱頸部の平滑筋弛緩作用も有し [16) 17)]、尿道抵抗の軽減および膀胱の過伸展の改善につながると考えられる。さらに膀胱からの求心性神経活動の抑制作用 [18)] も蓄尿症状の改善に寄与していると推察される。



● タダラフィルのNO/cGMP経路亢進作用



（２）薬効を裏付ける試験成績

１）PDE5 阻害作用（*in vitro*）[19)]

タダラフィルは選択的 PDE5 阻害剤である。ヒト遺伝子組み換え PDE5 を約 1nM の IC_{50} 値で阻害し、PDE6 及び PDE11 と比較するとそれぞれ 700 及び 14 倍、その他の PDE サブタイプと比較すると 9000 倍以上の選択性を示した（*in vitro*）。

ヒト PDE-アイソザイムに対するタダラフィルの阻害作用と選択性

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

1 ヒト遺伝子組替え PDE（PDE6 のみ、ヒト網膜由来）
2 複数の独立したデータセットから解析
3 平均値±標準誤差
4 PDE5 阻害作用に対する比
* 常時、2%DMSO 存在下でのデータ。本試験条件における PDE5 に対する IC_{50} 値は 0.00105 ±0.00006μM であった。
** 常時、2%DMSO 存在下でのデータ。また、緩衝液の組成及び pH も他の反応条件とは異なる。本試験条件における PDE5 に対する IC50 値は 0.0011±0.0002μM であった。

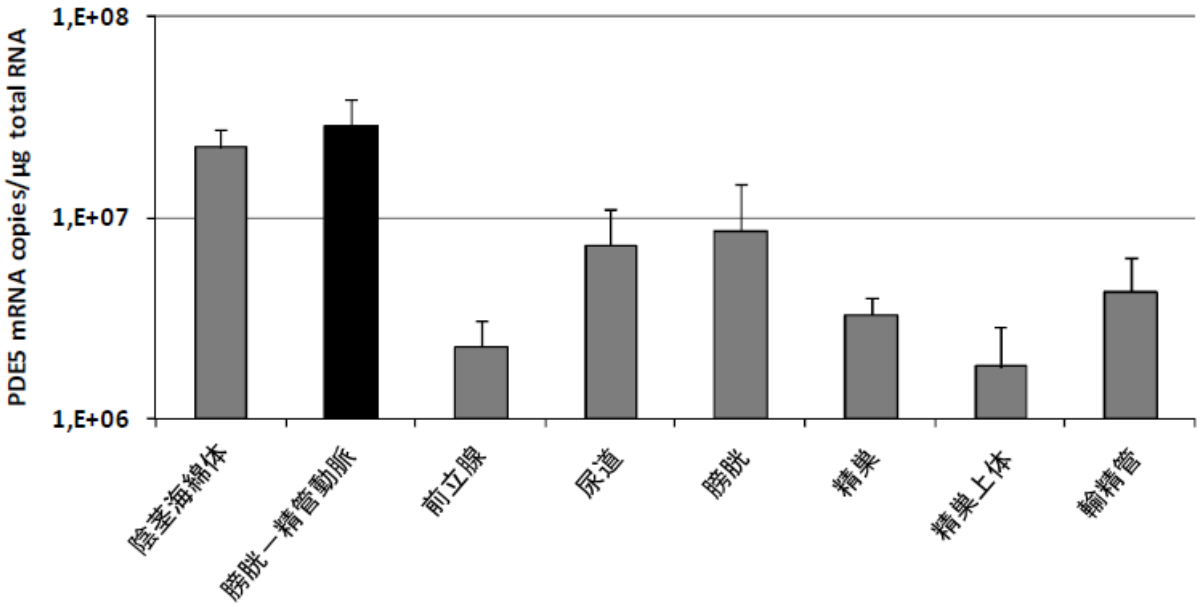
２）ヒト下部尿路組織における PDE5 の発現と阻害作用（*in vitro*）[14)]

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、下部尿路組織における PDE5 の発現量、膀胱—精管動脈での PDE5 の局在及び cGMP の分解に対するタダラフィルの阻害作用を検討した。

①下部尿路組織における PDE5 の発現

PDE5 mRNA の発現量は膀胱－精管動脈と陰茎海綿体で最も多く、膀胱、前立腺、尿道、精巣、精巣上体及び輸精管などの男性下部尿路組織でも発現が認められた。

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±標準偏差で示した（n≥3）

②PDE5 発現と局在

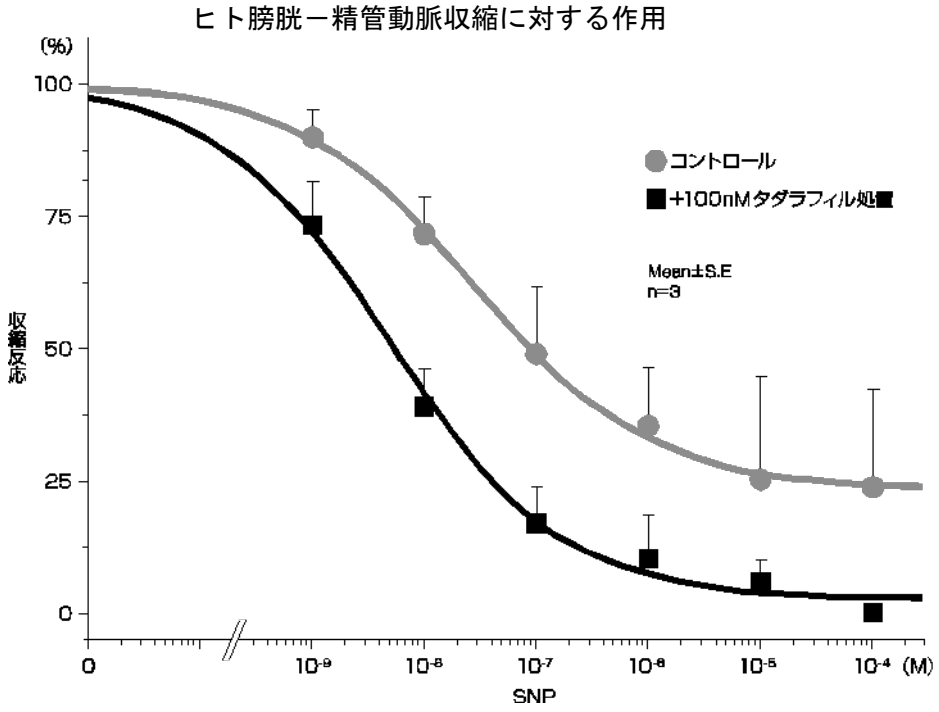
ヒト膀胱—精管動脈切片における PDE5 の発現を免疫組織化学的に評価したところ、PDE5 の発現は内皮細胞と平滑筋細胞に局在していた。

③cGMP 分解活性に対する阻害作用

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検討した結果、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 の分解を阻害し、その IC_{50} 値は 6.3±2.1nM であった。

３）ヒト膀胱－精管動脈に対する弛緩作用（*in vitro*）[14)]

ノルアドレナリンで前収縮させたヒト膀胱－精管動脈標本において、NO 供与体のニトロプルシドナトリウム（SNP, 1nM から 100μM）による弛緩作用を検討し、タダラフィル（100nM）により前処理した場合の SNP 誘発弛緩作用と比較した。その結果、タダラフィルは SNP 誘発弛緩反応を増強し、ヒト膀胱－精管動脈の NO を介する血管弛緩反応に対して増強作用を有することが示された。



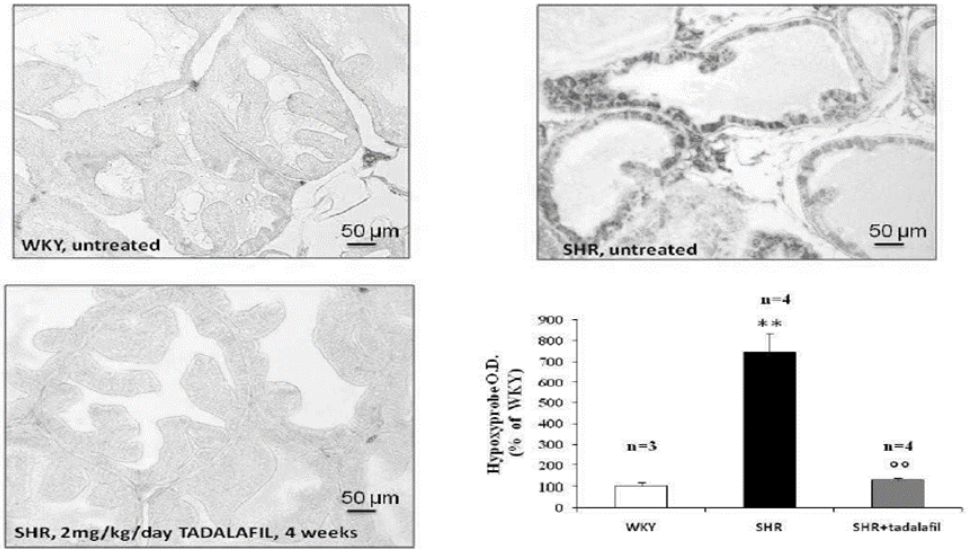
４）ラット前立腺酸素レベルに対する作用（ラット）[14)]

泌尿生殖器の虚血/低酸素を特徴とし、下部尿路疾患の動物モデルとして汎用されている高血圧自然発症ラット（SHR：Spontaneously Hypertensive Rat）を用いてタダラフィルの前立腺酸素レベルに対する作用を検討した。雄性 SHR ラットにタダラフィルを 2mg/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。対照には、タダラフィル非投与の SHR 群及び Wistar Kyoto ラット（WKY）群（同週齢雄性ラット、正常な血圧と前立腺酸素レベルを示す）を用いた。前立腺酸素レベルの検討（①）には Hypoxyprobe™染色法を用いた。Hypoxia-inducible factor 1α（HIF-1α）のラット前立腺におけるタンパク発現量（②）は免疫組織染色法で、BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3（BNIP3）の mRNA 発現量（③）はリアルタイム RT-PCR 法でそれぞれ評価した。

①前立腺の低酸素プローブ免疫染色に対する作用

SHR の前立腺切片では、WKY と比較して、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。タダラフィル 4 週間投与により、SHR の低酸素プローブに対する免疫染色性は WKY のレベルとほぼ同等のレベルまで抑制された。

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）

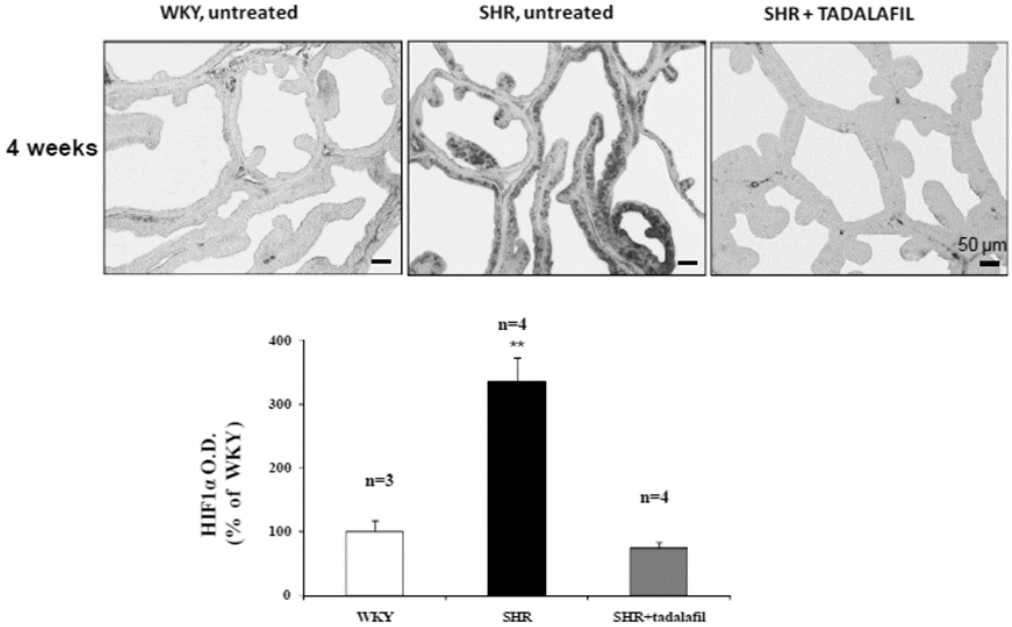


写真は各群の代表的な免疫染色組織像。グラフは WKY の値を 100%としたときの低酸素プローブに対する免疫染色性を示し、データは平均値±標準誤差で示した。
** p<0.001：WKY ラットとの比較、oo p<0.001：SHR との比較（いずれも one-way analysis of variance test followed by Tukey-Kramer post hoc analysis）
SHR = 高血圧自然発症ラット、WKY = Wistar Kyoto ラット

②HIF-1α の免疫染色性に対する作用

SHR ラットの前立腺組織では、低酸素条件下で発現が増強することが知られている HIF-1α の強い免疫染色性がみられたが、この免疫染色性はタダラフィル 4 週間投与によって WKY と同じレベルまで低下した。

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



写真は各群の代表的な免疫染色組織像。グラフは WKY の値を 100%としたときの HIF-1α に対する免疫染色性を示し、データは平均値±標準誤差で示した。

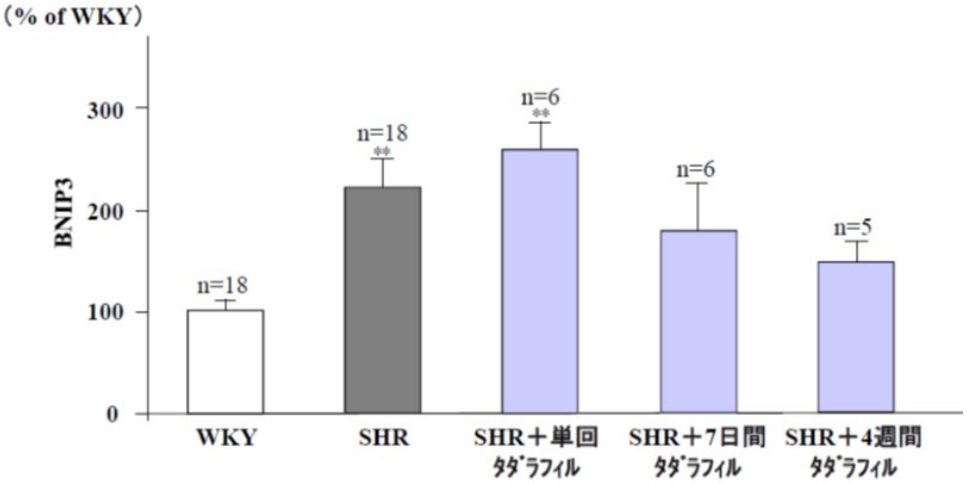
** p<0.001 : 他群との比較（one-way analysis of variance test followed by Tukey-Kramer post hoc analysis）

HIF-1α= Hypoxia-inducible factor 1α、WKY = Wistar Kyoto ラット、SHR = 高血圧自然発症ラット

③BNIP3 発現に対する作用

低酸素状態で誘導される BNIP3 は HIF-1α 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。SHR の前立腺において WKY と比較して BNIP3 の高発現がみられたが、タダラフィル 7 日間、4 週間投与によって BNIP3 の高発現はみられなくなった。

ラット前立腺における BNIP3 mRNA 発現に対するタダラフィルの作用



WKY 及び SHR 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 の値との比較（one-way analysis of variance test followed by Tukey-Kramer post hoc analysis）BNIP3 = BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3、WKY = Wistar Kyoto ラット、SHR = 高血圧自然発症ラット

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）臨床試験で確認された血中濃度

タダラフィル錠 2.5 mg ZA「シオエ」及びタダラフィル錠 5 mg ZA「シオエ」は、オーソライズド・ジェネリック医薬品であるため、生物学的同等性試験は実施していない。以下の記載は先発医薬品「ザルティア錠 2.5 mg、5 mg」のインタビューフォームから引用した。

１）単回投与

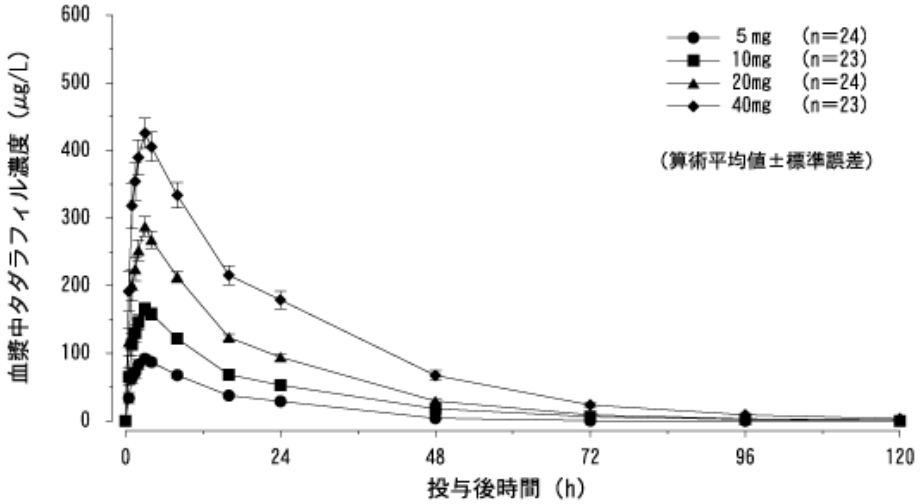
日本人健康成人 36 例にタダラフィル 5、10、20、40mg 注) を単回経口投与したとき、速やかに吸収され、タダラフィルの血漿中濃度は、投与 0.5～4 時間（T_{max} の中央値、3 時間）の間にピークに達した後、消失した。消失半減期は約 14～15 時間であった [1)]。

健康成人にタダラフィル 5、10、20、40mg 注) を単回経口投与したときの
血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

用量	n	$AUC_{0-\infty}$（μg･h/L）	C_{max}（μg/L）	T_{max}（h）[a]	$T_{1/2}$（h）
5mg	24	1784（35.3）	95.6（30.0）	3.00（0.500～4.00）	14.2（19.9）
10mg	23	3319（32.5）	174（26.5）	3.00（0.500～4.00）	14.6（20.9）
20mg	24	5825（23.2）	292（26.1）	3.00（ 1.00～4.03）	13.6（17.1）
40mg	23	10371（32.3）	446（20.2）	3.00（0.500～4.00）	14.9（20.0）

幾何平均値（変動係数%）
a 中央値（範囲）

健康成人にタダラフィル 5mg、10mg、20mg、40mg 注) を単回投与したときの
血漿中タダラフィル濃度推移



注）承認最大用量は 5mg である。

２）反復投与

前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者 12 例にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。定常状態でのタダラフィルの AUC 及び C_{max} は初回投与時と比べて約 2 倍に増加した[20)]。

前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

日数	n	AUC（μg･h/L）[a]	C_{max}（μg/L）	T_{max}（h）[b]	$T_{1/2}$（h）
1 日目	12	1410（31）	102（27）	4.00（1.00～4.00）	－
10 日目	12	2710（27）	173（24）	3.00（2.00～4.00）	23.9（25）

幾何平均値（変動係数%）
a 投与間隔間（24 時間）での血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
b 中央値（範囲）

前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者を対象とした第 II 相二重盲検比較臨床試験において、タダラフィル 2.5mg 又は 5mg のいずれかを 1 日 1 回反復経口投与した。5mg を投与したときの血漿中タダラフィル濃度は 2.5mg の約 2 倍となった。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

１）食事の影響[21)]

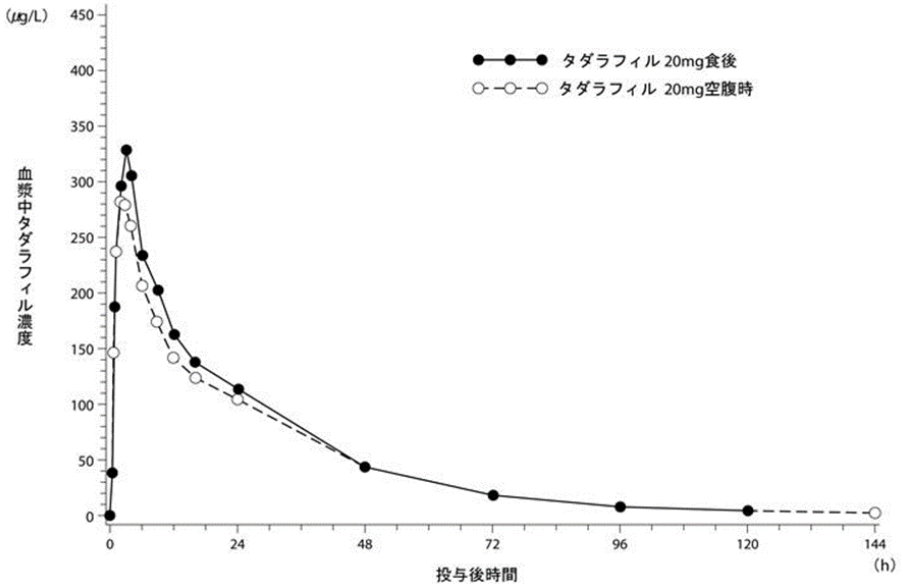
健康成人 18 例にタダラフィル 20mg[注)] を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} 共に食事摂取による影響は認められなかった（外国人データ）。

健康成人にタダラフィル 20mg[注)] を空腹時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	幾何平均値（変動係数%）		最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）（90%信頼区間）
	食後（N＝13）	空腹時（N＝14）	
$AUC_{0-\infty}$（μg･h/L）	6943（27.8）	6419（32.3）	1.08（1.02, 1.15）
AUC_{0-tn}（μg･h/L）	6896（27.4）	6372（31.9）	－
C_{max}（μg/L）	345（26.5）	297（29.8）	1.16（1.07, 1.26）
T_{max}（h）[b]	2.50（1.00～4.00）	2.00（0.500～4.03）	－
$T_{1/2}$（h）	17.0（25.5）	17.3（24.2）	－

a 対数変換値の平均値の差と、その 90%信頼区間を逆変換して、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。
b 中央値 （範囲）

健康成人にタダラフィル 20mg 注) を空腹時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与したときの
血漿中タダラフィル濃度推移



注）承認最大用量は 5mg である。

２）併用薬の影響

① ケトコナゾールとの相互作用（外国人データ）

健康成人男性 12 例を対象にケトコナゾール 400mg（1 日 1 回反復経口投与、国内未発売）とタダラフィル 20mg 注) を併用投与した結果、タダラフィルの $AUC_{0-\infty}$は 312%、C_{max} は 22%上昇し、みかけのクリアランスは約 76%低下した [22]。

健康成人男性 11 例を対象にケトコナゾール 200mg（1 日 1 回反復経口投与）とタダラフィル 10mg 注) を併用投与した結果、タダラフィルの $AUC_{0-\infty}$は 107%、C_{max} は 15%上昇した [23]。

注）承認最大用量は 5mg である。

② リトナビルとの相互作用（外国人データ）

健康成人 16 例にリトナビル 500mg 又は 600mg（1 日 2 回）とタダラフィル 20mg 注) を併用投与したとき、タダラフィルの C_{max} は 30%低下したが、$AUC_{0-\infty}$は 32%増加した [24]。

健康成人 8 例にリトナビル 200mg（1 日 2 回）とタダラフィル 20mg 注) を併用投与した結果、タダラフィルの C_{max} は同程度であったが、$AUC_{0-\infty}$は 124%上昇した [22]。

注）承認最大用量は 5mg である。

③ リファンピシンとの相互作用（外国人データ）

健康成人男性 18 例（19～58 歳）を対象に、タダラフィル単剤投与とリファンピシンを併用したときの本剤の薬物動態を比較した結果、リファンピシンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下した。また、みかけのクリアランスは約 8.5 倍増加し、$AUC_{0-\infty}$（88%減少）及び C_{max}（46%低下）に臨床的に有意な低下が認められた [23]。

④ H_2 受容体拮抗剤（ニザチジン）、制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤）との相互作用（外国人データ）[25]

健康成人 12 例（男性 6 例、女性 6 例、22～40 歳）を対象とし、タダラフィル 10mg 注) 単剤、制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤、以下制酸配合剤とする）とタダラフィル 10mg 注) の併用及び H_2 受容体拮抗剤（ニザチジン）とタダラフィル 10mg 注) の併用の 3 回の単回経口投与を行った。その結果、ニザチジンによる胃内 pH の上昇によって、タダラフィルの薬物動態はほとんど影響を受けなかった。制酸配合剤とタダラフィル 10mg 注) との併用では、C_{max} が 30%低下し、吸収速度が低下するものの、曝露量に差は認められなかった。

健康成人にタダラフィル 10mg 注) 単剤及びニザチジン 300mg あるいは制酸配合剤 20mL を併用したときのタダラフィルの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）

薬物動態パラメータ	幾何平均値（変動係数%）		
	タダラフィル 10mg ＋ニザチジン 300mg（N=12）	タダラフィル 10mg ＋制酸配合剤 20mL（N=11）	タダラフィル 10mg（N=12）
$AUC_{0-\infty}$ （μg･h/L）	4088（23.3）	3900（29.6）	4096（30.8）
AUC_{0-tn} （μg･h/L）	4050（23.0）	3863（29.6）	4066（30.6）
AUC_{0-24} （μg･h/L）	2401（14.3）	2199（25.7）	2557（22.8）
C_{max} （μg/L）	170（20.9）	139（24.9）	196（21.9）
T_{max} （h）*	2.00（0.500～6.00）	4.00（0.500～6.00）	2.00（1.00～4.00）
$T_{1/2}$ （h）	17.2（24.4）	17.7（27.6）	16.7（25.6）

* 中央値（範囲）

注）承認最大用量は 5mg である。

⑤ ミダゾラムとの相互作用（外国人データ）[26)]

健康成人 12 例（24～58 歳）を対象として、タダラフィル 10mg 注) を単回及び反復経口投与し、CYP3A4 の基質薬剤であるミダゾラム 15mg との併用について検討した。その結果、タダラフィルはミダゾラムの薬物動態に明らかな影響を示さなかった。

試験 15、28、42 日目におけるベースライン値（1 日目及び 8 日目の平均）とミダゾラムの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比（90%信頼区間）*		
	15 日/ベースライン（N=10）	28 日/ベースライン（N=10）	42 日/ベースライン（N=10）
$AUC_{0-\infty}$ （μg･h/L）	1.10（0.96，1.25）	0.87（0.76，0.99）	1.02（0.90，1.16）
C_{max} （μg/L）	1.02（0.85，1.23）	1.05（0.87，1.26）	1.13（0.94，1.36）
$T_{1/2}$ （h）	1.08（0.93，1.25）	0.94（0.81，1.08）	1.12（0.97，1.30）
CL/F（L/h）	0.91（0.80，1.04）	1.15（1.02，1.31）	0.98（0.86，1.12）

*対数変換値の平均値の差と、その 90%信頼区間を逆変換して、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

試験 1 日目及び 8 日目=ミダゾラム 15mg 単剤を経口投与

試験 15 日目及び 28 日目=ミダゾラム 15mg＋タダラフィル 10mg（タダラフィル反復投与 1 日目及び 14 日目）

試験 42 日目=ミダゾラム単剤を経口投与（タダラフィル最終投与から 14 日後）

注）承認最大用量は 5mg である。

⑥ テオフィリンとの相互作用（外国人データ）[27)]

健康成人男性 17 例（19～45 歳）を対象とし、タダラフィル 10mg [注)] 及び CYP1A2/PDE 非選択的阻害剤であるテオフィリンを 7 日間併用投与した結果、タダラフィルはテオフィリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、健康成人において、タダラフィルとテオフィリンを併用時に、心拍数増加が認められたが、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

健康成人にタダラフィル 10mg [注)] またはタダラフィルプラセボとテオフィリンを併用したときのテオフィリンの定常状態（７日目）における薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）及びその比（90%信頼区間）

テオフィリン 薬物動態パラメータ	幾何平均値の比（変動係数%）		幾何平均値の比 （タダラフィル 10mg＋テオフィリン/ タダラフィルプラセボ＋テオフィリン） （90%信頼区間）[a]　(N=14)
	タダラフィル 10mg ＋テオフィリン (N=14)	タダラフィルプラセボ ＋テオフィリン (N=14)	
$AUC_{\tau,ss}$（mg･h/L）	175（13.7）	177（22.4）	0.978（0.915，1.05）
$C_{max,ss}$ （mg/L）	16.6（14.2）	16.7（22.8）	0.982（0.915，1.05）
$T_{max,ss}$ （h） [b]	4.00（1.00～10.0）	4.00（1.00～6.02）	-
$C_{av,ss}$ （mg/L）	14.6（13.7）	14.8（22.4）	0.978（0.915，1.05）
CL/F_{ss}（L/h）	3.12（26.7）	3.09（31.8）	-

$AUC_{\tau,ss}$=投与時間間隔（12 時間）での血漿中薬物濃度下面積
$C_{av,ss}$=定常状態における平均血漿中濃度
a 対数変換値の平均値の差と、その 90%信頼区間を逆変換して、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。
b 中央値（範囲）

健康成人にテオフィリンまたはテオフィリンプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、タダラフィル 10mg [注)] またはタダラフィルプラセボを 1 日 1 回朝のみ反復経口投与により併用したときの投与 7 日目の投与 8 時間後までの臥位心拍数の差

比較			各群の差（投与 1－投与 2） （95%信頼区間）
投与 1	投与 2		
テオフィリンのみ	プラセボのみ	平均値	6（4，9）
		最小値	6（4，9）
		最大値	7（2，12）
タダラフィル 10mg のみ	プラセボのみ	平均値	3 （1，6）
		最小値	4 （2，6）
		最大値	3 （-2，8）
タダラフィル 10mg ＋テオフィリン	プラセボのみ	平均値	10（8，12）
		最小値	8（6,11）
		最大値	12（8，17）
タダラフィル 10mg ＋テオフィリン	テオフィリンのみ	平均値	3（1，6）
		最小値	2（-1，4）
		最大値	5（0，10）
タダラフィル 10mg ＋テオフィリン	タダラフィル 10mg のみ	平均値	7（5，9）
		最小値	4（2，7）
		最大値	9（5，14）

タダラフィル 10mg のみ： タダラフィル 10mg＋テオフィリンプラセボ投与
テオフィリンのみ： タダラフィルプラセボ＋テオフィリン投与
プラセボのみ： タダラフィルプラセボ＋テオフィリンプラセボ投与

注）承認最大用量は 5mg である。

⑦ ワルファリンとの相互作用（外国人データ）[28),29)]

健康成人 14 例（19～54 歳）を対象としてタダラフィル 10mg [注)] を、健康成人 16 例（31～59 歳）を対象としてタダラフィル 20mg [注)] を反復経口投与し、ワルファリン併用について検討を行った。その結果、タダラフィルはワルファリンの薬物動態に臨床上有意な影響を示さなかった。

健康成人にタダラフィル 10mg、20mg [注)] 又はタダラフィルプラセボとワルファリン 25mg を併用したときの定常状態における（R）-及び（S）-ワルファリンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）

	幾何平均値の比 （タダラフィル＋ワルファリン 25mg/タダラフィルプラセボ＋ワルファリン 25mg） （90%信頼区間）[a]　（N=12）	
タダラフィル 10mg 併用時の ワルファリン薬物動態パラメータ	（R）- ワルファリン	（S）- ワルファリン
$AUC_{0-\infty}$（mg･h/L）	0.89（0.85，0.93）	0.87（0.80，0.94）
C_{max}（mg/L）	0.82（0.72，0.92）	0.80（0.69，0.92）
タダラフィル 20mg 併用時の ワルファリン薬物動態パラメータ	（R）- ワルファリン	（S）- ワルファリン
$AUC_{0-\infty}$（mg･h/L）	0.930（0.887，0.974）	0.917（0.880，0.956）
C_{max}（mg/L）	0.963（0.921，1.01）	0.961（0.923，1.00）

a 対数変換値の平均値の差と、その 90%信頼区間を逆変換して、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

また、タダラフィル 10mg、20mg [注)] 反復経口投与時にワルファリン 25mg を単回経口投与したときのプロトロンビン時間に及ぼす影響について検討した結果、タダラフィル 10mg、20mg [注)] ともプラセボと比較して、ワルファリンによるプロトロンビン時間の延長に統計学的に有意な差は認められなかった。

健康成人にタダラフィル 10mg [注)] 又はプラセボを反復経口投与し、7 日目にワルファリン 25mg を単回経口投与により併用したときのプロトロンビン時間の平均パラメータ（変動係数%）

パラメータ	タダラフィル 10 mg ＋ワルファリン （N=12）	プラセボ ＋ワルファリン （N=12）	比 [a] （95%信頼区間）
AUC_{PT}（s･h）	2238（7.67）	2271（6.31）	0.984（0.966，1.00）
$C_{max,PT}$（s）	19.2（16.0）	19.2（8.44）	0.991（0.952，1.03）
$T_{max,PT}$（h）[b]	36.0（23.9～48.0）	36.0（23.9～48.0）	0.0125（-5.98，6.00）

a （タダラフィル 10mg＋ワルファリン） / （プラセボ＋ワルファリン）
b 中央値（最小値－最大値）

健康成人にタダラフィル 20mg [注)] 又はプラセボを反復経口投与し、7 日目にワルファリン 25mg を単回経口投与により併用したときのプロトロンビン時間の平均パラメータ（変動係数%）

パラメータ	タダラフィル 20 mg ＋ワルファリン （N=12）	プラセボ ＋ワルファリン （N=12）	比 [a] （90%信頼区間）
$AUC_{0-tlast,PT}$（%･h）	11294（9）	11421（10）	0.993（0.965，1.02）
$C_{min,PT}$（%）	53（19）	54（27）	0.977（0.913，1.04）
$T_{min,PT}$（h）[b]	36.00（24.00～36.02）	36.00　（8.00～48.00）	0（0，6.00）

a （タダラフィル 20mg＋ワルファリン） / （プラセボ＋ワルファリン）
b 中央値（最小値－最大値）

注）承認最大用量は 5mg である。

⑧ アムロジピンとの相互作用（外国人データ）[30]

健康成人 18 例（男性 15 例、女性 3 例、25～73 歳）を対象に、アムロジピン 5mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後、タダラフィル 10mg [注] あるいはプラセボを単回経口投与し、アムロジピンの定常状態の薬物動態に対するタダラフィルの影響を評価した。その結果、タダラフィル単回経口投与はアムロジピンの定常状態の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

健康成人にタダラフィル 10mg [注] 又はタダラフィルプラセボとアムロジピン 5mg を併用投与したときの定常状態におけるアムロジピンの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）及びその比（90%信頼区間）

アムロジピン 薬物動態パラメータ	幾何平均値（変動係数%）		幾何平均値の比 （タダラフィル 10mg+アムロジピン/ タダラフィルプラセボ+アムロジピン） （90%信頼区間）[a]
	タダラフィル 10mg +アムロジピン （N=18）	タダラフィルプラセボ +アムロジピン （N=17）	
$AUC_{0\text{-}24}$ （μg・h/L）	174（37.8）	163（34.2）	1.04（0.994, 1.09）
C_{max} （μg/L）	9.34（36.6）	8.57（31.3）	1.06（1.02, 1.10）
T_{max} （h）[b]	8.00（2.00～10.0）	8.00（6.00～12.0）	-

a 対数変換値の平均値の差と、その 90%信頼区間を逆変換して、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。
b 中央値（範囲）

健康成人を対象にタダラフィル 10mg 又は 20mg [注] とアムロジピンを併用したときの血圧及び心拍数に及ぼす影響について検討を行った。タダラフィル又はプラセボ投与の 14 日前から 1 日 1 回アムロジピン 5mg を投与した。各期にタダラフィル 10mg、20mg [注] 又はプラセボをアムロジピンと同時に単回経口投与し、タダラフィル又はプラセボ投与 48 時間後までの自由行動下血圧及び心拍数を測定した。
その結果、タダラフィル 10mg [注] 投与時の血圧下降及び心拍数増加はわずかであり、臨床的に有意な薬力学的相互作用は認められなかった。

健康成人アムロジピンを反復経口投与し、タダラフィル 10mg [注] 又はプラセボを単回経口投与により併用したときの投与 8 時間後までの自由行動下血圧及び心拍数

薬力学パラメータ	タダラフィル 10mg ＋アムロジピン	プラセボ ＋アムロジピン	差* （95%信頼区間）
収縮期血圧（mmHg）	116	119	－3（－5, －1）
拡張期血圧（mmHg）	72	74	－2（－3, 0）
心拍数（bpm）	70	66	4（3, 6）

N=17、*（タダラフィル 10mg＋アムロジピン）－（プラセボ＋アムロジピン）

また、タダラフィル 20mg [注] 投与時の収縮期及び拡張期血圧の最大変化量にプラセボ投与時と差はほとんどなく、また、心拍数の差はわずかであった。

健康成人にアムロジピンを反復経口投与し、タダラフィル 20mg [注] 又はプラセボを単回経口投与により併用したときの投与 24 時間後までの自由行動下血圧及び心拍数の最大変化量

薬力学パラメータ	タダラフィル 20mg ＋アムロジピン	プラセボ ＋アムロジピン	差* （95%信頼区間）
収縮期血圧の最大変化量（mmHg）	－22	－22	－1（－5, 4）
拡張期血圧の最大変化量（mmHg）	－19	－20	1（－2, 4）
心拍数の最大変化量（bpm）	22	18	4（0, 8）

N=19、*（タダラフィル 20mg＋アムロジピン）－（プラセボ＋アムロジピン）

注）承認最大用量は 5mg である。

⑨ アルコールとの相互作用（外国人データ）[31), 32)]

健康成人を対象として、タダラフィル 10mg あるいは 20mg [注)] とアルコールを併用したときのアルコールの AUC、C_{max} は、アルコール単独投与と比べて差は認められなかった。また、タダラフィル 20mg [注)] とアルコールを併用したときのタダラフィルの AUC、C_{max} は、タダラフィル単独投与と比べて差は認められなかった。

健康成人にタダラフィル 10mg、20mg [注)] 又はタダラフィルプラセボとアルコールを併用したときのアルコールの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）

アルコール 薬物動態パラメータ	幾何平均値（変動係数%）	
	タダラフィル 10mg ＋アルコール 0.7g/kg（N=16）	タダラフィルプラセボ ＋アルコール 0.7g/kg（N=16）
$AUC_{0\text{-}3}$（mg・h/mL）	160（12.7）	158（9.46）
$AUC_{0\text{-}tn}$（mg・h/dL）	185（20.2）	162（40.6）
C_{max}（mg/dL）	79.3（15.1）	76.6（19.7）
アルコール 薬物動態パラメータ	幾何平均値（CV%）	
	タダラフィル 20mg ＋アルコール 0.7g/kg （N=53）	タダラフィルプラセボ ＋アルコール 0.7g/kg （N=51）
$AUC_{0\text{-}tlast}$（mg・h/dL）	131（12.8）	126（13.9）
$AUC_{0\text{-}2}$（mg・h/dL）	127（12.2）	121（14.4）
C_{max}（mg/dL）	84（15）	81（15）

$AUC_{0\text{-}tlast}$：0 から最終定量可能ポイントにおける AUC

健康成人にタダラフィル 20mg [注)] とアルコール又はアルコールプラセボを併用したときのタダラフィルの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）

タダラフィル 薬物動態パラメータ	幾何平均値（変動係数%）	
	タダラフィル 20mg ＋アルコール 0.7g/kg（N=54）	タダラフィル 20mg ＋アルコールプラセボ（N=54）
$AUC_{0\text{-}tlast}$（μg･h/L）	5107（23.2）	5157（29.2）
$AUC_{0\text{-}24}$（μg･h/L）	5092（23.2）	5143（29.2）
C_{max}（μg/L）	349（25.8）	356（29.4）

$AUC_{0\text{-}tlast}$：0 から最終定量可能ポイントにおける AUC

健康成人を対象にタダラフィル 10mg 又は 20mg [注)] 単回投与とアルコール 0.6g/kg 又は 0.7g/kg 併用による血圧下降への影響を検討した結果、4 試験中タダラフィル 10mg [注)] とアルコール 0.7g/kg を併用した 1 試験で血圧下降に増強が認められたが、一過性のわずかな増強であり、臨床的に問題はないと考えられた。タダラフィル 20mg [注)] とアルコール 0.7g/kg を併用した他の 1 試験において、タダラフィルとアルコール併用群で浮動性めまいが 12 例の被験者から 14 件（プラセボとアルコール併用群では 2 例から 2 件）、及び起立性低血圧が 3 例の被験者から 3 件（プラセボとアルコール併用群では認められなかった）認められた。しかし、本試験と同用量のタダラフィル及びアルコール併用の試験を行ったところ、同様の有害事象は認められなかった。

注）承認最大用量は 5mg である。

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者（12 例）にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day10 の血漿中タダラフィル濃度を用い、ノンコンパートメントモデルで解析した[20)]。

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）消失速度定数

該当資料なし

〈参考〉

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者（12 例）にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度の消失半減期は 23.9 時間（15.4～33.0 時間）であった[20)]。

（４）クリアランス

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者（12 例）にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度の定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）は 1.84L/h（1.08～2.53L/h）であった[20)]。

（５）分布容積

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者（12 例）にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度の定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）は 68.5L（51.8～88.9L）であった[20)]。

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

吸収率（外国人）：36%以上

外国人の健康成人 6 例に ^{14}C-タダラフィル 100mg[注)] を単回経口投与したときの投与後 312 時間までの放射能回収率は糞便中 60.5%、尿中 36.1%であった[33)]。このことから、吸収率は投与量の 36%以上と推察された。

注）承認最大用量は 5mg である。

タダラフィルは不溶性かつ非イオン化物質であるため、ヒトへの静注投与製剤を開発していない。このため、絶対的バイオアベイラビリティは得られていない。

＜参考＞

ラットにおけるバイオアベイラビリティは、雄で 53%、雌で 34%であった。イヌにおけるバイオアベイラビリティは、雄で 18%、雌で 10%であった。

５．分布

（１）血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

マウスにタダラフィル 15mg/kg を経口投与し、投与 90 分後に血中及び脳内のタダラフィルの濃度を測定したところ、血中濃度のおよそ 12%のタダラフィルが脳内へ移行したことから、タダラフィルの血液－脳関門通過性が示唆された[34)]。

（２）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠 18 日目の Fischer344 ラットに ^{14}C-タダラフィルを 10mg/kg の用量で単回経口投与したところ、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。

（３）乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

授乳中の Fischer 344 ラットに ^{14}C-タダラフィルを 10mg/kg の用量で単回経口投与したところ、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%と微量であった。

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

外国人健康成人に ^{14}C-タダラフィル 100mg [注)] を単回経口投与したときの投与 5 時間後の精液中タダラフィル濃度は、血漿中タダラフィル濃度の約 10%で、投与量に対する精液中へ移行量は約 0.0005%であった[33)]。

注）承認最大用量は 5mg である。

〈参考〉

雄の Fischer 344 ラットに ^{14}C-タダラフィルを 10mg/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。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。

血球移行性について、^{14}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検討したところ、タダラフィルは血球に選択的に移行しないことが示された。

（６）血漿蛋白結合率

タダラフィルの血漿蛋白結合率は 94%（*in vitro*、平衡透析法）であり[35)]、主にアルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と結合する[36)]。

６．代謝

健康成人 6 例に ^{14}C-タダラフィル 100mg [注)] を単回経口投与したとき、血漿中には主にタダラフィル未変化体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。血漿中のメチルカテコール体はメチルカテコールグルクロン酸抱合体の 10%未満であった [37)]（外国人データ）。

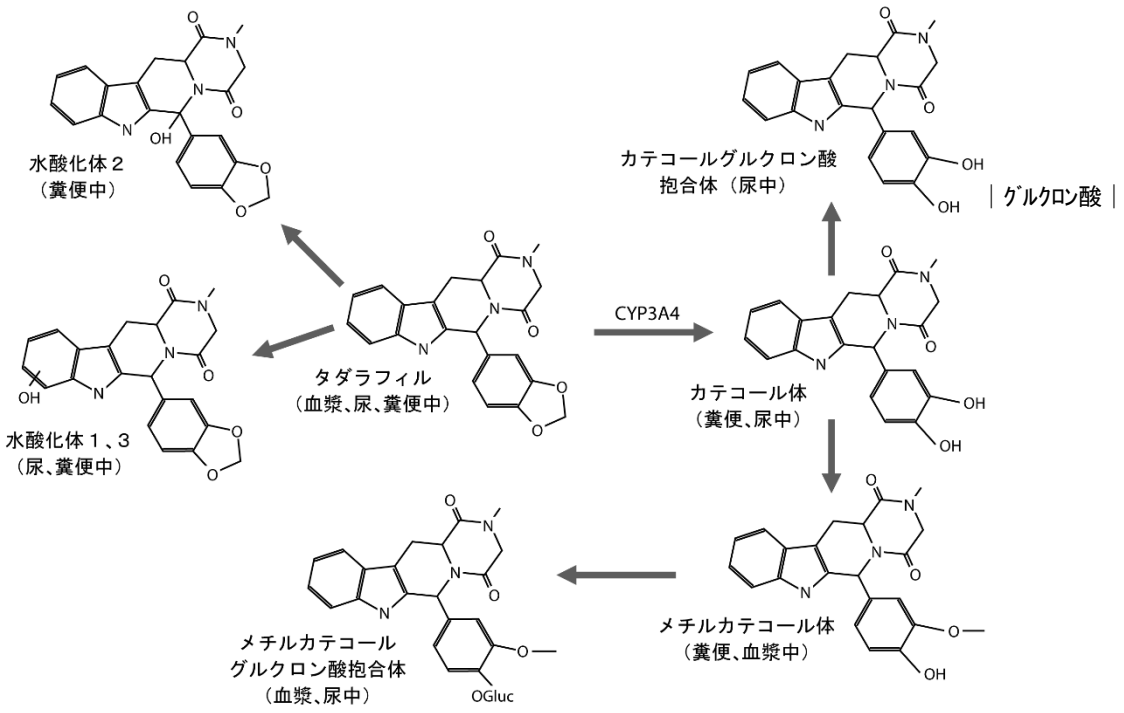
注）承認最大用量は 5mg である。

（１）代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓で代謝されると考えられる。

代謝経路：ヒト生体内ではタダラフィルは、主にチトクローム P450 3A4（CYP3A4）によりカテコール体へ代謝された後、更にメチル化、グルクロン酸抱合を受け、カテコールグルクロン酸抱合体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体へと代謝されると考えられる。糞便中では主にカテコール体及びメチルカテコール体（糞便中の細菌によるグルクロン酸の脱抱合を受けて生成）、尿中では主にメチルカテコールグルクロン酸抱合体及びカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。血漿中には主にタダラフィル未変化体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。血漿中のメチルカテコール体はメチルカテコールグルクロン酸抱合体の 10%未満であった [37)]。

健康成人におけるタダラフィル推定代謝経路



（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

主にチトクローム P450 3A4（CYP3A4）により代謝されると考えられる。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

血漿中の主要代謝物であるメチルカテコールグルクロン酸抱合体の PDE 阻害作用は、PDE5 に特異的ではなく、PDE5 に対する効力はタダラフィルの方が少なくとも 13,000 倍強いことから、臨床的に血漿中総メチルカテコール体による薬効への寄与は非常に低いと考えられた。

７．排泄

健康成人 6 例に ^{14}C-タダラフィル 100mg 注) を単回経口投与したときの、投与後 312 時間までの放射能回収率は糞便中 60.5%、尿中 36.1%であった。糞便中に排泄された代謝物の大部分はメチルカテコール体及びカテコール体であったことから、タダラフィル及び代謝物のグルクロン酸抱合体は胆汁排泄され、糞便中の細菌による脱抱合を受けると考えられた。このことから、胆汁排泄はタダラフィル及びその代謝物の主な排泄経路であると考えられる。一方、尿中放射能にはタダラフィル未変化体及び代謝物が含まれており、尿中放射能の大部分はメチルカテコールグルクロン酸抱合体及びカテコールグルクロン酸抱合体が占めていた。腎臓はタダラフィル未変化体だけでなく、メチルカテコールグルクロン酸抱合体及びカテコールグルクロン酸抱合体の重要な排泄経路であると考えられる。なお、呼気中への排泄は認められなかった[33]。（外国人データ）

注）承認最大用量は 5mg である。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

血液透析により除去されない。（「Ⅶ．１０．（１）２）血液透析を受けている末期腎不全患者」の項参照）

10．特定の背景を有する患者

（１）腎障害患者への投与（外国人データ）

１）軽度及び中等度腎障害患者

健康成人 12 例、軽度腎障害患者（CLcr＝51～80mL/min）8 例、中等度腎障害患者（CLcr＝31～50mL/min）8 例にタダラフィル 5mg 及び 10mg 注) を単回経口投与したとき、血漿中タダラフィルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 100%及び 20～30%増加した[38]。

軽度及び中等度の腎障害患者にタダラフィル 5mg を単回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

	$AUC_{0-\infty}$（μg･h/L）	C_{max}（μg/L）	T_{max}（h）[a]	$T_{1/2}$（h）	CL/F(L/h)
健康成人（N=4）	1472（25.1）	101（31.2）	1.00（0.500－2.00）	18（18.3）	3.40（25.1）
軽度腎障害患者（N=3）	3119（62.3）	111（17.4）	2.00（1.00－3.00）	25（66.9）	1.60（62.3）
中等度腎障害患者（N=6）	3135（37.5）	136（13.2）	0.500（0.500－1.00）	26（41.7）	1.59（37.5）

a 中央値（範囲）

軽度および中等度の腎障害患者にタダラフィル 10mg 注) を単回経口投与した時の血漿中タダラフィルの薬物動態パラメータ

	$AUC_{0-\infty}$（μg･h/L）	C_{max}（μg/L）	T_{max}（h）[a]	$T_{1/2}$（h）	CL/F(L/h)
健康成人（N=8）	2868（44.2）	183（31.2）	1.00（0.500－3.00）	14（45.8）	3.49（44.2）
軽度腎障害患者（N=5）	6280（46.1）	217（21.0）	2.00（2.00－4.00）	26（32.7）	1.59（46.1）
中等度腎障害患者（N=6）	4911（50.1）	220（22.2）	2.00（0.500－3.00）	22（43.0）	2.04（50.1）

a 中央値（範囲）

（CLcr：クレアチニンクリアランス　　CL/F：全身クリアランス）

注）承認最大用量は 5mg である。

２）血液透析を受けている末期腎不全患者

血液透析を受けている末期腎不全患者 16 例にタダラフィル 5mg、10mg 及び 20mg 注) を単回経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 109%及び 41%増加した [38]。
また、血液透析前後でタダラフィル及び総メチルカテコール体濃度に明らかな変化は認められなかった。

タダラフィル 5、10、20mg 注) を単回経口投与したときの血液透析前後における
タダラフィル及び総メチルカテコール体の血漿中濃度の比較

	血液透析 後/前（90%信頼区間）
タダラフィル	0.91（0.85，0.96）
総メチルカテコール体	1.18（1.11，1.25）

注）承認最大用量は 5mg である。

（２）肝障害患者への投与（外国人データ）

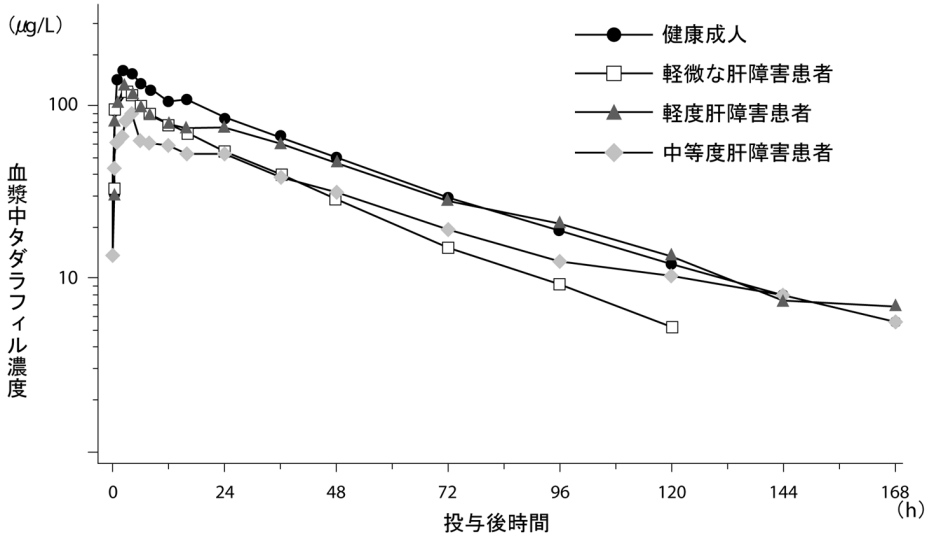
健康成人 8 例及び肝障害患者 25 例にタダラフィル 10mg 注) を単回経口投与したとき、軽度肝障害患者（Child-Pugh class A：5～6 ポイント）と中等度肝障害患者（Child-Pugh class B：7～9 ポイント）の $AUC_{0-\infty}$は健康成人とほぼ同様であった [38]。

健康成人並びに軽微、軽度及び中等度の肝障害患者にタダラフィル 10mg 注) を
単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/L)	C_{max} (μg/L)	T_{max}（h）[a]	$T_{1/2}$（h）	CL/F（L/h）	V/F（L）
健康成人（N=8）	5823 (74.4)	180 (38.1)	2.50 (0.500－4.00)	24.2 (52.6)	1.72 (74.4)	59.9 (30.0)
軽微な肝障害患者[b]（N=8）	3961 (34.3)	133 (20.8)	3.01 (0.500－4.00)	24.7 (42.6)	2.52 (34.3)	90.1 (19.3)
軽度肝障害患者（N=8）	5760 (51.7)	146 (22.8)	2.00 (0.500－6.00)	34.9 (48.4)	1.74 (51.7)	87.5 (24.9)
中等度肝障害患者（N=8）	4049 (55.5)	101 (39.4)	2.50 (0.500－4.00)	37.8 (62.0)	2.47 (55.5)	135 (55.0)

幾何平均値（CV%）
a 中央値（範囲）
b 脂肪肝が認められた患者

健康成人並びに軽微、軽度及び中等度の肝障害患者にタダラフィル 10mg 注) を
単回経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移（片対数プロット）



注）承認最大用量は 5mg である。

（３）高齢者への投与（外国人データ）

①健康高齢者及び健康若年者を対象とした単回投与試験（外国人）

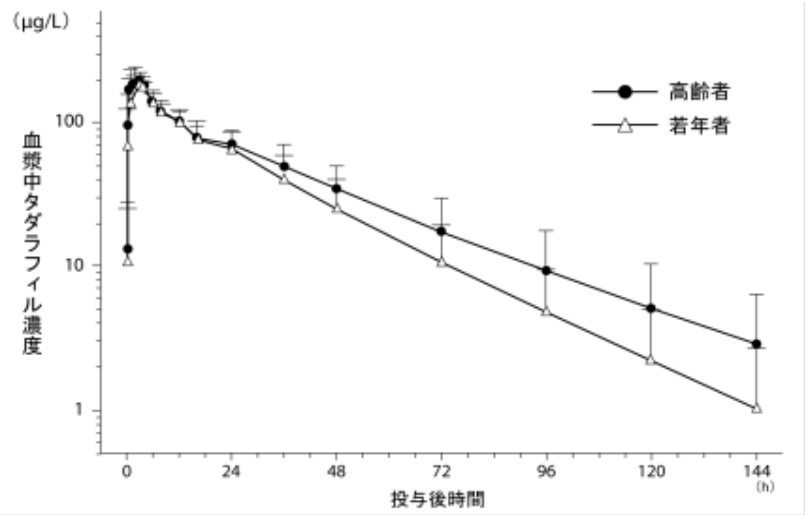
健康高齢者 12 例（65～78 歳）及び健康若年者 12 例（19～45 歳）にタダラフィル 10mg 注）を単回経口投与したとき、C_{max} は高齢者と若年者とでほぼ同様であったが、高齢者の $AUC_{0-\infty}$ は若年者に比べ約 25%高値であった [38]。

高齢者及び若年者にタダラフィル 10mg 注）を単回投与したときの
血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0-\infty}$(μg･h/L)	C_{max}(μg/L)	T_{max}(h)[a]	$T_{1/2}$(h)
高齢者	12	4881 (31.7)	196 (26.9)	2.00 (1.00～4.00)	21.6 (39.0)
若年者	12	3896 (42.6)	183 (25.5)	2.50 (1.00～6.00)	16.9 (29.1)

幾何平均値(変動係数%)
a 中央値(範囲)

高齢者及び若年者にタダラフィル 10mg 注）を単回経口投与したときの
血漿中タダラフィル濃度推移



注）承認最大用量は 5mg である。

②前立腺肥大症に伴う排尿障害の高齢者及び非高齢者を対象とした反復投与試験

前立腺肥大症に伴う排尿障害の高齢者 12 例（70～76 歳）及び非高齢者 12 例（42～59 歳）にタダラフィル 20mg 注）を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、高齢者の AUC_{0-24} と C_{max} は非高齢者に比べわずかに（約 13%）低かった [9]。

高齢者及び非高齢者にタダラフィル 20mg 注）を 10 日間反復投与したときの
血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

		n	AUC_{0-24}(μg･h/L)	C_{max}(μg/L)	T_{max}(h)[a]	$T_{1/2}$(h)
単回 (Day1)	高齢者	12	3900 (39)	273 (32)	4.00 (2.00～8.00)	－
	非高齢者	10[b]	4500 (26)	328 (23)	4.00 (3.00～8.00)	－
反復 (Day10)	高齢者	12	7360 (40)	472 (33)	3.52 (2.00～4.03)	25.7 (21)
	非高齢者	10[b]	8280 (41)	536 (35)	3.50 (2.00～4.00)	23.6 (20)

幾何平均値(変動係数%)
a 中央値(範囲)
b 非高齢者の要約統計量は軽度腎障害を有する被験者及び投与前サンプルに血漿中タダラフィル濃度が検出された被験者を除く 10 例（42～58 歳）から算出

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

1. 警告
1.1 本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること。[2.2、10.1 参照]
1.2 死亡例を含む心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。[2.4.1-2.4.5、8.1、11.2、15.1.1 参照]

〈解説〉

1.1 本剤は選択的な cGMP 特異的 PDE5 の阻害剤であり、一酸化窒素（NO）の存在下で細胞内の cGMP 濃度を上昇させ、平滑筋の弛緩を増強させることが示されている。したがって、本剤を硝酸剤又は NO 供与剤と併用することにより、血管平滑筋の弛緩による降圧作用が増強され、過度の血圧下降を生じる可能性があるため、本剤と硝酸剤又は NO 供与剤との併用は禁忌とし、警告にも記載した。
外国人健康成人、慢性安定狭心症患者、安定冠動脈疾患患者、糖尿病患者を対象に、本剤と硝酸剤（ニトログリセリン及び一硝酸イソソルビド）との薬物相互作用を検討した臨床薬理試験において、硝酸剤と本剤との併用時に、硝酸剤とプラセボとの併用時に比べ心血管系の有害事象発現率の増加が認められた。更に、硝酸剤と本剤との併用時に、硝酸剤とプラセボとの併用時に比べて血圧下降の増強及び臨床的に問題となる血圧下降の発現症例数の増加が認められた[39)-41)]。

1.2 国内臨床試験において死亡例の報告はないが、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした外国の臨床試験で、本剤投与後に心血管系の有害事象が発現し、死亡した症例が報告されている。本剤の治療を開始する前に、患者の心血管系の状態に十分注意すること。

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者［1.1、10.1 参照］
2.3 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者［10.1 参照］
2.4 次に掲げる心血管系障害を有する患者［これらの患者は臨床試験では除外されている。］
2.4.1 不安定狭心症のある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］
2.4.2 心不全（NYHA 分類 III 度以上）のある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］
2.4.3 コントロール不良の不整脈、低血圧（血圧<90/50mmHg）又はコントロール不良の高血圧（安静時血圧>170/100mmHg）のある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］
2.4.4 心筋梗塞の既往歴が最近 3 ヵ月以内にある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］
2.4.5 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近 6 ヵ月以内にある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］
2.5 重度の腎障害のある患者［9.2.1 参照］
2.6 重度の肝障害のある患者［9.3.1 参照］

〈解説〉

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者には投与しないこと。本剤の投与により、過敏症がごくまれに報告されている（「Ⅷ．８．（１）重大な副作用と初期症状」の項参照）。本剤の成分に対する既往のある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症が発現する可能性があるので、禁忌に設定した。
2.2「Ⅷ．１．警告内容とその理由」の項参照。
2.3 リオシグアトは、cGMP の増加により血管を拡張させ、血圧を低下させる作用がある。PDE5 阻害剤も cGMP を増加させる作用があるため、併用により全身血圧に相加的な影響を及ぼすお

それがある。

2.4 本剤は PDE5 を阻害することにより、細胞内 cGMP 濃度の上昇に伴う平滑筋弛緩作用を亢進させるため、血管拡張により血圧が下降し、心血管系の障害を生じる可能性がある。このため、国内及び日本を含むアジアで実施した臨床試験では、血圧の下降や心血管系の障害に対して注意が必要な患者は除外された。これらの心血管系障害を有する患者に対する安全性が確立されていないため、禁忌に設定した。

2.5 重度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇すること、血液透析によって本剤が除去されないことが示されている。また、日本を含むアジアで実施された臨床試験では、スクリーニング時点で透析を受けている又はクレアチニンクリアランスの推定値が 30mL/min 未満である重度の腎機能障害を有する患者は除外された。重度の腎障害のある患者に対する安全性が確立されていないため、禁忌に設定した。軽度又は中等度の腎障害のある患者については、「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」の項参照。

2.6 本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。肝障害患者では、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。また、日本を含むアジアで実施された臨床試験では、重度の肝障害のある患者は除外された。重度の肝障害のある患者に対する安全性が確立されていないため、禁忌に設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 他のホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。［1.2、2.4.1-2.4.5、15.1.1 参照］

8.2 4 時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6 時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。

8.3 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。［15.1.2 参照］

8.4 臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.5 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。［11.2、15.1.4 参照］

8.6 国内において他の前立腺肥大症治療薬と併用した際の臨床効果は確認されていない。

〈解説〉

8.1 本剤は選択的な cGMP 特異的 PDE5 の阻害剤であり、一酸化窒素（NO）の存在下で細胞内の cGMP 濃度を上昇させ、平滑筋の弛緩を増強させるため、血管拡張による血圧下降や心血管系の障害を生じる可能性がある。このため、本剤投与の前に心血管系障害の有無を十分観察すること。

8.2「Ⅷ．６．（１）合併症・既往歴等のある患者」の項参照。

8.3「Ⅷ．１２．その他の注意」の項参照

本剤の勃起不全、肺動脈性肺高血圧症及び前立腺肥大症に伴う排尿障害の申請時までのいずれの臨床試験においても、非動脈炎性前部虚血性視神経症（nonarteritic anterior ischemic

optic neuropathy：NAION)、あるいは NAION と疑われる事象は認められていない。しかし、外国の自発報告で、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる NAION の発現が報告されている。PDE5 阻害剤と NAION との因果関係は明らかではないが、急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

8.4 本剤の国内外の臨床試験において、めまいや視覚障害(眼の異常感等)が認められているので、高所での作業、あるいは自動車の運転等危険を伴う作業を行う可能性のある患者に対する注意を記載した。

8.5「Ⅷ．１２．その他の注意」(聴力低下又は突発性難聴）の項参照。
日本で実施された非盲検長期継続投与試験（LVIA 試験の非盲検継続投与期間）において、高度な突発性難聴が 1 例報告されている。また、外国で実施された臨床試験においても難聴が 2 例報告されている。PDE5 阻害剤と突発性難聴との因果関係は明らかではないが、突発性難聴に注意喚起をするために設定した。
その後、本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、本剤の服用を中止する旨が企業中核データシート(CCDS）に追記された。そのため、国内添付文書においても同様に注意喚起を追記することとした。

8.6 外国臨床試験において他の前立腺肥大症治療薬と併用した際の有効性及び安全性に関する評価が行われている。しかし、国内では他の前立腺肥大症治療薬との併用による臨床試験を実施していないため、国内において他の前立腺肥大症治療薬と併用した際の臨床効果が確認されていないことを記載した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病等）のある患者
本剤の薬理作用により勃起がおこり、その結果陰茎に痛みを引きおこすおそれがある。

9.1.2 持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等）のある患者

9.1.3 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者
in vitro 試験でニトロプルシドナトリウム（NO 供与剤）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。

9.1.4 網膜色素変性症患者
PDE の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。

9.1.5 PDE5 阻害剤を投与中の患者
併用使用の経験がない。

〈解説〉

9.1.1 Peyronie 病（形成性陰茎硬化症）は陰茎海綿体の白膜に瘢痕ができることにより、勃起時に海綿体の伸展が制限されて、陰茎が屈曲する疾患である。本剤は薬理作用により勃起が起こる可能性があり、勃起時に痛みを伴う可能性があることから慎重投与に設定した。

9.1.2 外国で実施された前立腺肥大症に伴う排尿障害患者及び勃起不全を有する患者を対象とした国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験で持続勃起が 1 例報告された。また、本剤の外国市販後自発報告において、他の PDE5 阻害剤と同様に持続勃起症が報告されている。したがって、持続勃起症の素因となり得る疾患のある患者には慎重に投与する必要がある。持続勃起に対する処置は速やかに行わないと、陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が 4 時間以上持続する症状が見られた場合は直ちに医師の診断を受けるように指導すること。

9.1.3 一酸化窒素（NO）は、血小板内の cGMP を増加させて、血小板凝集を抑制する。PDE5 阻害剤は、cGMP の分解を抑制することから、NO の血小板凝集抑制作用を増強すると考えられる。*In vitro* 試験においては、本剤がニトロプルシドナトリウム（NO 供与剤）の血小板凝集抑制作用を用量依存的に増強することが認められた。また、出血性疾患又は消化性

潰瘍のある患者に対する安全性は確立していないため、慎重に投与する必要がある。

9.1.4 網膜色素変性症は、先天性進行性夜盲症をきたす遺伝性の網膜疾患であり、その患者の一部に PDE6（ホスホジエステラーゼ 6）の β サブユニット遺伝子異常を有することが知られている。本剤の PDE6 に対する阻害作用は PDE5 に対する阻害作用の約 1/700 であることが確認されているが、わずかながらも PDE6 に対する親和性を有しているため、PDE6 の遺伝子異常が原因のひとつと考えられる網膜色素変性症の患者に対しては、慎重に投与する必要がある。

9.1.5 本剤と PDE5 阻害剤との併用使用の経験はない。PDE5 阻害剤を投与中の患者に対しては、慎重に投与すること。

（２）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害患者

投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇する。また、これらの患者は本剤の曝露が増加する可能性があるため臨床試験では除外されている。［2.5、16.6.1(2)参照］

9.2.2 中等度の腎障害患者

本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。［7.1、16.6.1(1)参照］

9.2.3 軽度の腎障害患者

［16.6.1(1)参照］

〈解説〉

9.2.1「Ⅷ．２．禁忌内容とその理由」の項参照

9.2.2-3 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験及びアジアで実施された 2 つの第Ⅲ相臨床試験において、本剤 5mg 投与は良好な忍容性を示した。しかし、外国で実施された臨床薬理試験において、軽度及び中等度の腎障害を有する被験者におけるタダラフィル血漿中濃度が正常な腎機能を有する被験者より上昇したことから、軽度及び中等度の腎障害を有する患者に対しては、慎重に投与すること。

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。これらの患者は臨床試験では除外されている。［2.6 参照］

9.3.2 軽度・中等度の肝障害患者

これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

9.3.1「Ⅷ．２．禁忌内容とその理由」の項参照

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

設定されていない

（６）授乳婦

設定されていない

（７）小児等

設定されていない

（８）高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。［16.6.3 参照］

〈解説〉
一般的に高齢者では生理機能（代謝や排泄機能）が低下していることが多いため、注意を喚起するために設定した。

7．相互作用

10 相互作用
本剤は主に CYP3A4 により代謝される。

（1）併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及び NO 供与剤 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 ［1.1、2.2 参照］	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある[39)-41)]。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。
sGC 刺激剤 リオシグアト(アデムパス) ［2.3 参照］	併用により、血圧低下を起こすおそれがある。	併用により、細胞内 cGMP 濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

〈解説〉
「Ⅷ．１．警告内容とその理由」、「Ⅷ．２．禁忌内容とその理由」の項参照。

（２）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン テラプレビル グレープフルーツジュース等 ［7.2、16.7.1 参照］	強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール(経口剤、国内未発売)との併用により、本剤の AUC 及び C_{max} が 312%及び 22%増加するとの報告がある[22]。	CYP3A4 阻害によるクリアランスの減少。
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル インジナビル サキナビル ダルナビル等 ［16.7.2 参照］	リトナビルとの併用により、本剤の AUC が 124%増加するとの報告がある[22]。	
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール等	リファンピシンとの併用により、本剤の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 88%及び 46%低下するとの報告がある[23]。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。
α 遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等 ［16.7.3(1) 参照］	ドキサゾシンとの併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 9.81mmHg 及び 5.33mmHg 下降するとの報告がある[42]。また、α 遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。患者背景を考慮して治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ慎重に投与すること。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
降圧剤 アムロジピン メトプロロール エナラプリル カンデサルタン等	アンジオテンシン II 受容体拮抗剤(単剤又は多剤)との併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 8mmHg 及び 4mmHg 下降するとの報告がある[44]。	
カルペリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
ベルイシグアト	症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。	細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

〈解説〉

【CYP3A4 阻害剤】

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 を介して代謝される。ケトコナゾール等の CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること。特に、ケトコナゾール等の強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は本剤の曝露量が増加するため、投与量や投与間隔の調節を考慮する必要がある。CYP3A4 を強く阻害する薬剤を併用する場合には、本剤 1 日 1 回 2.5mg から投与を開始し、患者の状態を観察しながら適宜 5mg へ増量すること。（「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」の項参照）

【HIV プロテアーゼ阻害剤】

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。CYP3A4 阻害作用を有するリトナビル等の HIV プロテアーゼ阻害剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること。

【CYP3A4 誘導剤】
本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。リファンピシン等の CYP3A4 誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること。
【α 遮断剤】
健康成人 18 例にドキサゾシン 8mg を反復経口投与時の定常状態で、本剤 20mg を単回経口投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 9.81mmHg 及び 5.33mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 3.64mmHg 及び 2.78mmHg であった [42)]。
また、健康成人 45 例を対象とした本剤（5mg/日）とドキサゾシン（1mg/日から漸増）併用時における血圧への影響を調べた試験において、ドキサゾシン 4mg/日を最初に服用した 2 時間後（本剤とドキサゾシンの併用を開始してから 15 日後）に、失神を伴う血圧低下を認めた症例が報告された。
一方、健康成人 18 例にタムスロシン 0.4mg を反復経口投与時の定常状態で、本剤 10mg 又は 20mg を単回投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 2.3mmHg 及び 2.2mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 3.2mmHg 及び 3.0mmHg であり、明らかな血圧への影響は認められなかった [42)]。また、健康成人 39 例にタムスロシン 0.4mg とタダラフィル 5mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、明らかな血圧への影響は認められなかった [43)]。
同じ α 遮断剤に分類されている薬剤であっても、本剤との併用による血圧に対する影響の程度は異なるが、ドキサゾシンは本剤と併用することにより、血圧下降を増強する恐れがある。本剤と α 遮断剤との併用を行う場合は、個々の患者が使用している α 遮断剤の種類や患者の症状に十分注意すること。
【降圧剤】
本剤は血管拡張作用を有している。臨床薬理試験より、本剤 10mg 又は 20mg と種々の降圧剤を単剤で併用した場合には、臨床上問題となる所見は得られていない [44)]。しかし、複数の降圧剤を使用している場合や、血圧のコントロールが悪い患者に本剤を投与する場合には、降圧剤による血圧降下を増強するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること。
【カルペリチド】
急性心不全治療剤であるカルペリチドは、ヒト α 型心房性ナトリウム利尿ペプチドであり、血管平滑筋の膜結合型グアニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内 cGMP レベルを上昇させることにより血管を弛緩させる。一方、本剤は、血管及び陰茎海綿体などの平滑筋における主要な cGMP 加水分解酵素である PDE5 を阻害し、細胞内 cGMP 濃度を上昇させて平滑筋弛緩作用を亢進する。現在のところ、本剤とカルペリチドとの相互作用に関する基礎実験及び臨床データは得られていないが、併用により血圧降下を増強するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること。
【ベルイシグアト】
ベルイシグアト（sGC 刺激薬）と PDE5 阻害剤はいずれも血圧低下作用を有している。併用により血圧降下の増強が想定されること、併用に関する臨床データが極めて限られていることから、治療上やむを得ないと判断された場合のみ投与すること。

８．副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群等があらわれることがある。

〈解説〉

本剤投与により、Stevens-Johonson 症候群等の重篤な過敏症がごくまれに報告されている。このような症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
循環器		動悸、ほてり、潮紅	心筋梗塞注1)、胸痛、心突然死注1)、失神、低血圧
感覚器			眼痛、霧視、結膜充血、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、眼瞼腫脹、視野欠損、非動脈炎性前部虚血性視神経症注2)、突発性難聴注3)、中心性漿液性脈絡網膜症
消化器	消化不良	胃食道逆流性疾患、下痢、胃炎	腹痛
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少	
筋骨格		筋肉痛、背部痛	四肢痛
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい	片頭痛、脳卒中注1)
泌尿・生殖器		勃起増強、自発陰茎勃起	持続勃起症、勃起の延長
呼吸器			呼吸困難、鼻出血
皮膚			多汗症
その他		CK 上昇	

注 1)［1.2 参照］　注 2)［15.1.2 参照］　注 3)［8.5 参照］

〈解説〉

承認時までの国内及び外国の臨床試験における副作用発現状況に加えて、企業中核安全性データシート（Company Core Data Sheet）、本剤の他の効能（勃起不全及び肺動脈性肺高血圧症）添付文書、更に米国の添付文書及び EU の製品特性概要（Summary of Product Characteristics）を参考に、臨床上重要な副作用を記載した。

〈参考情報〉

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの日本を含むアジアで実施されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 14.1)	プラセボ (598 例)	タダラフィル 2.5mg (293 例)	タダラフィル 5mg (601 例)
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
1 件以上の副作用発現症例	54 (9.0)	22 (7.5)	76 (12.6)
感染症および寄生虫症	2 (0.3)		
急性副鼻腔炎	1 (0.2)		
帯状疱疹	1 (0.2)		

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 14.1)	プラセボ (598 例)	タダラフィル 2.5mg (293 例)	タダラフィル 5mg (601 例)
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
代謝および栄養障害			2 (0.3)
耐糖能障害			1 (0.2)
高尿酸血症			1 (0.2)
神経系障害	9 (1.5)	5 (1.7)	12 (2.0)
灼熱感			1 (0.2)
浮動性めまい		1 (0.3)	2 (0.3)
頭痛	9 (1.5)	3 (1.0)	9 (1.5)
神経痛		1 (0.3)	
眼障害	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)
眼の異常感		1 (0.3)	
眼瞼紅斑			1 (0.2)
眼瞼浮腫			1 (0.2)
眼充血			1 (0.2)
霧視	2 (0.3)		
耳および迷路障害	2 (0.3)		
回転性めまい	1 (0.2)		
耳不快感	1 (0.2)		
心臓障害	1 (0.2)	3 (1.0)	1 (0.2)
心肺停止	1 (0.2)		
動悸		3 (1.0)	1 (0.2)
血管障害	1 (0.2)	5 (1.7)	5 (0.8)
潮紅		1 (0.3)	
起立性低血圧		1 (0.3)	
ほてり	1 (0.2)	3 (1.0)	5 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)
発声障害	1 (0.2)		
鼻出血	1 (0.2)		
鼻閉塞	1 (0.2)	1 (0.3)	
アレルギー性鼻炎		1 (0.3)	
鼻漏			1 (0.2)
口腔咽頭不快感			1 (0.2)
胃腸障害	12 (2.0)	3 (1.0)	25 (4.2)
腹部不快感	1 (0.2)		1 (0.2)
腹部膨満	2 (0.3)		
上腹部痛		1 (0.3)	
便秘	2 (0.3)		
下痢	1 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.5)
口内乾燥			1 (0.2)
消化不良	2 (0.3)		15 (2.5)
胃炎	1 (0.2)		3 (0.5)
胃食道逆流性疾患		1 (0.3)	2 (0.3)
悪心			2 (0.3)
嘔吐	1 (0.2)		
心窩部不快感	1 (0.2)		
消化管運動障害	1 (0.2)		

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 14.1)	プラセボ (598 例)	タダラフィル 2.5mg (293 例)	タダラフィル 5mg (601 例)
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
肝胆道系障害	5 (0.8)		1 (0.2)
肝機能異常	5 (0.8)		
肝障害			1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
薬疹			1 (0.2)
湿疹	3 (0.5)		1 (0.2)
紅斑			1 (0.2)
皮膚疼痛		1 (0.3)	
光線過敏性反応			1 (0.2)
発疹	1 (0.2)		
蕁麻疹		1 (0.3)	
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.5)	4 (1.4)	10 (1.7)
関節痛	1 (0.2)		
背部痛	1 (0.2)		1 (0.2)
筋痙縮		2 (0.7)	
筋肉痛	1 (0.2)	2 (0.7)	6 (1.0)
筋緊張			2 (0.3)
四肢不快感			1 (0.2)
腎および尿路障害	4 (0.7)		1 (0.2)
尿管結石			1 (0.2)
血尿	1 (0.2)		
腎結石症			1 (0.2)
蛋白尿	1 (0.2)		
尿閉	2 (0.3)		
生殖系および乳房障害		1 (0.3)	4 (0.7)
勃起増強			1 (0.2)
乳頭障害			1 (0.2)
自発陰茎勃起			2 (0.3)
会陰痛		1 (0.3)	
一般･全身障害および投与部位の状態	3 (0.5)		4 (0.7)
胸痛	1 (0.2)		
疲労	1 (0.2)		1 (0.2)
肉芽腫	1 (0.2)		
倦怠感			1 (0.2)
末梢性浮腫			1 (0.2)
予想外の治療反応			1 (0.2)
口渇	1 (0.2)		
臨床検査	15 (2.5)	2 (0.7)	14 (2.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.8)		1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.0)		8 (1.3)
血圧上昇		1 (0.3)	
尿中血	1 (0.2)		
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)		4 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 14.1)	プラセボ (598 例)	タダラフィル 2.5mg (293 例)	タダラフィル 5mg (601 例)
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
尿中ブドウ糖陽性			2 (0.3)
前立腺特異性抗原増加			1 (0.2)
白血球数減少	2 (0.3)		
白血球数増加	1 (0.2)		
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)
損傷		1 (0.3)	
頚椎部脊髄損傷	1 (0.2)		
肉離れ			1 (0.2)
外科および内科処置	1 (0.2)		
電気焼灼法	1 (0.2)		

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.過量投与

13.1 処置

特異的な解毒薬はない。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

〈解説〉

13.1 過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。
なお、血液透析を受けている外国人末期腎不全患者 16 例（男性 11 例、女性 5 例、28～74 歳）を対象に、本剤を単回投与したときの本剤及び代謝物の薬物動態を検討した試験において、血液透析前後で本剤及び代謝物の血漿中濃度に明らかな変化は認められず、本剤は血液透析による消失をほとんど受けないと考えられた。したがって、過量投与の際は、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。(「Ⅶ．１０．（１）２）血液透析を受けている末期腎不全患者」の項参照)

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈解説〉

14.1 平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号、平成 8 年 4 月 18 日付 日薬連発第 304 号による業界申し合わせの統一文面より記載した。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作等の重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であ

った。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。なお、性行為を控える必要がある心血管系障害を有する患者には、タダラフィルを勃起不全治療剤として使用することは禁忌とされている。［1.2、2.4.1-2.4.5、8.1 参照］

15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルを含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている [45]。これらの患者の多くは、NAION の危険因子［年齢（50 歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等］を有していた [46]。

外国において、NAION を発現した 45 歳以上の男性を対象として実施された自己対照研究では、PDE5 阻害剤の投与から消失半減期（$T_{1/2}$）の 5 倍の期間内（タダラフィルの場合約 4 日以内に相当）は、NAION 発現リスクが約 2 倍になることが報告されている [47]。［8.3、11.2 参照］

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている [48),49]。

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。［8.5 参照］

15.1.5 アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験（本剤 10mg、20mg）[注)] において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量（0.7g/kg）飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された [31),32]。

注）承認最大用量は 5mg である。

〈解説〉

15.1.1 本剤を勃起不全治療剤として使用した際の市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害が報告されている。外国で実施された勃起不全に対する臨床試験では、本剤投与後に心血管系の有害事象が発現し、死亡した症例が報告されている。

15.1.2 2005 年 7 月 8 日付けの FDA（米国食品医薬品局）Statement において、PDE5 阻害剤の米国添付文書の改訂が承認された。この中で、FDA は眼に関する問題が PDE5 阻害剤に起因するものか、高血圧や糖尿病等の要因に起因するものか、あるいはこれらの要因の組み合わせによるものかは、現時点では不明としながらも、PDE5 阻害剤服用者に対し、突発的な視力低下又は視力喪失を認めた場合は、服用を中止し、直ちに医師等に相談するように注意を促している。日本国内で実施された臨床試験及び国内自発報告において、本剤投与後に NAION を発現した症例は報告されていないが、外国において、本剤を含む PDE5 阻害剤の投与中に NAION の発現が報告されている [45),46]。NAION 発現と本剤との因果関係は明らかではないが、注意を喚起するために設定した。

その後、外国において、タダラフィルと同様の作用機序を持つ薬剤（PDE5 阻害剤）を服薬し、NAION を発現した 45 歳以上の男性を対象として実施された自己対照研究の結果 [47] をもとに企業中核データシート（CCDS）に NAION に対する注意喚起が追記された。そのため、国内添付文書においても同様に注意喚起を追記した。

15.1.3 他の PDE5 阻害剤において、痙攣発作との関連が報告されている [48),49]。本剤の非臨床の安全性薬理試験では、本剤が痙攣発作を誘発する危険性を示唆するような成績は得られていないが、外国の臨床試験及び市販後において、痙攣発作がまれに報告されていることから、注意を喚起するために記載した。

15.1.4 PDE5 阻害剤と突発性難聴について、これまでに FDA から 2 回（2007 年 10 月 18 日、2007 年 11 月 14 日）プレスリリースが発出された。この中で FDA は、現時点では突発性難聴と PDE5 阻害剤及び他のリスクファクターとの関連性を判断することは困難としながらも、潜在的なリスクを提示する目的で米国添付文書の改訂を実施すること、突発性難

聴はすべての PDE5 阻害剤の臨床試験及び市販後において認められたこと等を公開した。日本で実施された非盲検長期継続投与試験（LVIA 試験の非盲検継続投与期間）において、高度な突発性難聴が 1 例報告されている。また、外国で実施された臨床試験においても難聴が 2 件報告されている。PDE5 阻害剤と突発性難聴との因果関係は明らかではないが、突発性難聴に関する注意喚起をするために設定した。

15.1.5 本剤とアルコールとの薬物相互作用を検討するために、外国人健康成人を対象に本剤 10mg 又は 20mg [注)] 単回投与とアルコール 0.6g/kg 又は 0.7g/kg 併用の試験（4 試験）を実施した。アルコール飲用時に本剤を投与した際、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかった。しかし、アルコール高用量（0.7g/kg）の試験において、アルコールあるいは本剤単剤時と比較して、本剤（10mg 又は 20mg）とアルコール併用時に浮動性めまい及び起立性低血圧の発現の増加が認められた。

注）承認最大用量は 5mg である。

（２）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

25mg/kg/day 以上の用量でタダラフィルをイヌに 3～12 ヵ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった [50),51)]。

〈解説〉

15.2 非臨床試験で認められた所見並びに臨床試験成績を記載した。

イヌにおける 3 ヵ月間経口投与毒性試験の 200mg/kg/day 群、6 ヵ月間経口投与毒性試験の 60mg/kg/day 以上の群、12 ヵ月間経口投与毒性試験の 25mg/kg/day 以上の群において、精細管上皮の変性が認められた。これに関連して、6 及び 12 ヵ月間投与試験では精巣重量の低下及び精巣上体の精子数減少も観察された。一方、最長 2 年間連日、最大 400mg/kg/day の経口投与を行ったマウス及びラットの試験では、精巣に対する影響は認められていない。さらに、最大 400mg/kg/day を連日経口投与したラットにおける生殖発生毒性試験においても、精子検査、授（受）胎能、胚の初期発生に対する影響はなかった。タダラフィル投与によりイヌで認められた精巣の変化の発現機序は現在のところ明らかになっていない。ヒトでの精巣に対する影響を検討するために、3 つの臨床試験を実施した。健康成人男性及び軽症勃起障害患者に本剤 10mg を 6 ヵ月間、あるいは 20mg を 6 ヵ月間及び 9 ヵ月間 1 日 1 回連日投与し、精子濃度、精子運動性及び精子形態を調査した。10mg を 6 ヵ月間、20mg を 9 ヵ月間投与した試験では、対照群と比較した場合の平均精子濃度の減少が観察されたが、20mg を 6 ヵ月間投与した試験では、このような影響は認められなかった。3 試験とも、精子運動性、精子形態に影響を認めなかった。また、テストステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモンといった生殖ホルモン濃度に影響を認めなかった [50),51)]。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

以下の試験報告は、先発医薬品「ザルティア錠 2.5 mg、5 mg」のインタビューフォームを参考に記載した。

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

（２）安全性薬理試験

１）中枢神経系に及ぼす影響

タダラフィルの中枢神経系に及ぼす影響をラットで評価したところ、200mg/kg の経口投与で軽度から中等度の眼瞼下垂と耳介反射運動のわずかな減少が認められたが、イヌへの 200mg/kg までの経口投与では中枢神経系に対する明らかな影響はみられなかった。マウスへの 100mg/kg までの経口投与ではペントバルビタール誘発性の睡眠時間に対する明らかな影響は認められなかった。

２）心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

イヌにおいて 20 及び 200mg/kg の経口投与時に平均動脈圧がわずかに下降した他は、最大 200mg/kg までの経口投与で、心拍数、呼吸数及び心電図波形リズムに影響は認められなかった。麻酔イヌにタダラフィルを 3mg/kg の用量で静脈内投与したところ、タダラフィルは心拍出量に影響を及ぼさずに血圧を下降させたが、これは血管抵抗を減少させるためと考えられた。また、タダラフィルはヒト I_{kr} チャネル（HERG）電流を阻害したが、その強さは 100μM でも 51%程度であり、HERG 電流阻害作用は弱いことが明らかとなった（*in vitro*）。

３）循環器系に及ぼす影響

高血圧モデル動物を用いて、タダラフィルの循環器系への影響を評価したところ、1 及び 5mg/kg の単回経口投与で心拍数は影響を受けなかったが、血圧が 7 時間以上にわたり下降した。

４）胃腸管系に及ぼす影響

マウスの炭末輸送率で評価したところ、800mg/kg までの経口投与において、炭末輸送率に明らかな影響は認められなかった。

５）腎泌尿器系に及ぼす影響

ラットにタダラフィルを 0.3mg/kg の用量で静脈内投与したところ、カリウムの尿排泄量には影響を及ぼさなかったが、尿量及びナトリウム尿排泄量が増加した。また、0.1mg/kg の静脈内投与により、心房性ナトリウム利尿因子による利尿作用及びナトリウム排泄量の増加作用が増強された。

６）受容体結合

各種受容体（ベンゾジアゼピン、$GABA_A$、ムスカリン、ヒスタミン H_1、5-HT_2、ドパミン D_1、ドパミン D_2、α_1-アドレナリン、α_2-アドレナリン及び β-アドレナリン受容体）に対する親和性は低かった（*in vitro*）。

（３）その他の薬理試験

１）培養細胞の cGMP 濃度に及ぼす影響

ラットに大動脈平滑筋細胞を用いた検討で、タダラフィル（10μM）は cGMP 濃度を 4 倍上昇させ、心房性ナトリウム利尿因子（0.1μM）、C 型ナトリウム利尿ペプチド（0.1μM）、SNP（0.5μM）等のグアニル酸シクラーゼ活性化因子の共存下では、cGMP 濃度を 200 倍程度まで上昇させた。一方、ラット心筋細胞及び心線維芽細胞内の cGMP 濃度には、タダラフィルはグアニル酸シクラーゼ活性化因子の共存下でも影響を及ぼさなかった。
また、いずれの培養細胞中でも cAMP 濃度はタダラフィルにより影響を受けなかった。

２）ラット大動脈の収縮性に及ぼす影響

フェニレフリン（1μM）で前処理したラット大動脈リング標本に対するタダラフィル（0.01～1μM）の弛緩作用を、内皮型 NO 合成酵素を除去（内皮剥離）した大動脈リング標本及び無損傷内皮大動脈リング標本を用いて *in vitro* で評価した。タダラフィルは内皮剥離動脈リングを弛緩させなかったが、内皮存在下では、最大 55%に達する用量依存的な弛緩作用を示した。

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

動物種	投与量（mg/kg/日）	概略の致死量（mg/kg）
マウス	400、650、1000、1600、2000	＞2000
ラット	400、650、1000、1600、2000	＞2000
イ　ヌ	400、800、1200、1600、2000	＞2000

経口投与によるタダラフィルの単回投与毒性を、マウス及びラットを用いて評価した結果、2000mg/kg の用量まで死亡及び投与に関連した特記すべき所見はみられなかった。イヌを用いた経口投与試験では、全群で糞の異常、800mg/kg 以上で嘔吐が認められたが、2000mg/kg まで死亡はなかった。

（２）反復投与毒性試験

１）ラットにおける試験

＜ラット 1 ヵ月間投与＞

雌雄ラットにタダラフィルを 10、60、400mg/kg/日を 1 ヵ月間経口投与した結果、400mg/kg/日群で体重の増加、病理組織学的変化を伴わない胸腺重量の低下、適応性変化と考えられる血液生化学的検査及び血液学的検査値の変動、軽度のリンパ球増加、病理組織学的変化を伴わない腎重量の低下及び電解質排泄増加等の尿検査値の変動が認められたが、いずれも毒性学的に重要な変化ではなく、良好な忍容性が認められたことから、無毒性量は 400mg/kg/日とした。

＜ラット 6 ヵ月間投与＞

雌雄ラットに 10、60、400mg/kg/日を 6 ヵ月間経口投与した結果、60mg/kg/日の雌 1/19 例、400mg/kg/日の雌 4/19 例において、門脈周囲の肝細胞細胞質内に軽微～高度の色素沈着が認められた。その他に、用量依存性のない軽度の血液生化学的検査値の変動、腎臓の病理組織学的変化を伴わない尿量の増加が観察されたが、毒性学的に重要とは考えられなかった。60mg/kg/日で認められた色素沈着は軽微かつ低頻度であったことから、無毒性量は 60mg/kg/日とした。

２）イヌにおける試験

＜イヌ 3 ヵ月間投与＞

雄イヌにタダラフィル 10、60、200mg/kg/日を 3 ヵ月間経口投与した結果、200mg/kg/日でストレス性の胸腺萎縮及び副腎重量増加、精細管上皮の変性、精子形成の低下～欠如、胆管上皮の色素沈着が認められ、無毒性量は 60mg/kg/日と考えられた。

＜イヌ 6 ヵ月間投与＞

雌雄イヌに 10、60、200、400mg/kg/日を 6 ヵ月間経口投与した結果、400mg/kg/日で異常便の発現率の増加、60mg/kg/日以上のタダラフィル投与群で精巣上体の精子数減少、無精子症、精巣における精細管上皮の退行（多核化細胞、生殖細胞の脱落、精子細胞の核濃縮、細胞層の菲薄化あるいは喪失、精細管上皮の剥離及び巨大精子細胞を特徴とする変化）、萎縮（セルトリ細胞と精祖細胞だけが管腔に並んでいる状態、まれにセルトリ細胞だけが精細管の管腔内に並んでいる状態）及び空胞化が認められた。精細管基底部に近い細胞への影響に比べて内腔側の変化が強く、精子形成過程の進んだ段階の細胞が枯渇する傾向がみられたが、線維化や精巣の組織構造の崩壊といった非可逆的変化を伴う広範な精細管上皮の喪失等はみられなかった。回復群の動物においても同様の影響が認められたが、この動物を含み、影響の認められた動物でも精母細胞及び精子細胞を有する精細管が確認された。雄の無影響量は 10mg/kg/日、雌の無毒性量は 400mg/kg/日であった。

＜イヌ 12 ヵ月間投与＞
雌雄イヌに 25、100、400mg/kg/日を 12 ヵ月間経口投与した結果、全投与群で先の 6 ヵ月間投与試験と質的に同様な精巣所見が観察され、400mg/kg/日群の所見の発現率と重症度は 12 ヵ月間投与により増強していることが示された。精巣所見の程度が重篤でなかったイヌでは精子形成機能が活動している徴候が認められた。一方、精細管上皮の広範な細胞喪失がみられるなどの重篤な変化を示したイヌでは回復の可能性は低いと考えられた。
また、12 ヵ月間投与試験の投与開始後 3 ヵ月から 5 ヵ月に、100 及び 400mg/kg/日群の雌各 1 匹において、中等度～高度の好中球数減少及び軽度～中等度の血小板数減少が観察された。タダラフィル投与を中止するとこれらは正常に戻ることから、骨髄の血球産生能は維持されていることが示唆された。投与を再開すると血球数は再び減少したが、投与再開と血球減少の間に約 2 週間の時間差が認められたことから、抗体が介在する反応ではないと考えられた。また、骨髄検査の結果、直接的な骨髄毒性を示唆する結果は得られなかった。以上より、2 例のみで認められた血球数の減少は直接的な骨髄毒性によるものではなく、タダラフィル投与に関連した特異体質性の可逆性変化と考えられた。

（３）遺伝毒性試験

In vitro 試験として、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験を代謝活性化系の非存在下及び存在下にて実施した。タダラフィルは、一連の *in vitro* 試験において代謝活性化系の非存在下及び存在下ともに陰性であった。
In vivo 試験としてはラットを用いた小核試験を実施し、最大 2000mg/kg までのタダラフィルを経口投与した。タダラフィルは染色体異常を誘発せず、赤芽球の増殖に対して細胞毒性や染色体異常誘発作用は認められなかった。

（４）がん原性試験

タダラフィルのがん原性をマウス及びラットを用いて評価した。マウス及びラットの両試験とも一群あたり雌雄各 50 匹とし、10、60、400mg/kg/日の用量で 24 ヵ月間連日経口投与した。
マウスでは、400mg/kg/日群の雄で肝細胞腺腫の発現率の増加が確認されたが、統計学的有意差はなく、加齢マウスで高頻度に認められる自然発生腫瘍である可能性とともに、CYP2B 誘導によるタダラフィル投与の二次的影響である可能性が考えられた。
ラットでは、体重、摂餌量、臨床検査項目及び病理組織学的検査における非腫瘍性変化において投与に関連した影響は認められず、腫瘍発現頻度にも影響はなかった。

（５）生殖発生毒性試験

１）授（受）胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラットには交配前 28 日間及び交配期間中、雌ラットには交配前 14 日間及び交配期間から妊娠 7 日まで、10、60、400mg/kg/日のタダラフィルを投与し、授（受）胎能に対する影響を検討した。雌は妊娠 13 日に剖検し、妊娠状況を評価した。雄は交配期間が終了した後に剖検し、精巣上体の精子検査及び精巣の病理組織学検査を行った。高用量群の雌における体重増加抑制及び摂餌量低下を除き、親動物に対する毒性は認められなかった。雌雄の受（授）胎能と同様、雌の生殖評価項目に影響は認められなかった。
イヌではタダラフィル投与による精巣病変が観察されたが、ラットを用いた本試験では精子数、精子運動性及び精子形態に影響は認められず、精巣においても投与に関連した病理組織学的所見は観察されなかった。

２）胚・胎児発生に関する試験

胚･胎児発生毒性試験はマウス及びラットを用いて実施した。
60、200、1000mg/kg/日のタダラフィルをマウスに投与した結果、生殖パラメータに影響はなく、催奇形性も示唆されなかった。
ラットでは、母動物に対する毒性として体重増加量及び摂餌量の減少が高用量群で認められたが、胚･胎児に対する影響は認められなかった。

３）出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットにおける出生前及び出生後発育試験を、胚･胎児発生毒性試験と同じ用量（60、200、1000mg/kg/日）で実施した。妊娠 6 日から分娩後 21 日までの間、雌（F_0 世代）に連日投与し、全動物を自然分娩させ、出生児の成長、発達及び行動に関する検査を実施した。F_1 世代の動物の一部を交配に供し、F_2 世代が生後 7 日になるまで哺育させた後、剖検した。F_0 世代の高用量群で体重増加量及び摂餌量の低下が観察されたが、F_0 及び F_1 世代の生殖毒性並びに F_2 世代の発育に関する毒性は認められなかった。F_1 世代では 4 日生存率の低下が全タダラフィル投与群で認められたことから、用量を 3、10、30、200mg/kg/日に下げて、生後の発育及び生存率を検討する試験を追加実施した結果、生存率の低下は認められなかった。しかしながら、最初の試験で 4 日生存率の低下が認められたことから、F_1 世代の発育に関する無影響量は 30mg/kg/日とした。

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：タダラフィル錠 2.5 mg ZA「シオエ」、タダラフィル錠 5 mg ZA「シオエ」
　　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：タダラフィル 劇薬

２．有効期間

有効期間：3 年

３．包装状態での貯法

貯法：室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

６．同一成分・同効薬

同一成分：ザルティア錠 2.5 mg、5 mg、アドシルカ錠 20 mg
　　シアリス錠 5 mg、10 mg、20 mg、
同 効 薬：タムスロシン塩酸塩、シロドシン

７．国際誕生年月日

2002 年 10 月 15 日（オーストラリア）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

タダラフィル錠 2.5 mg ZA「シオエ」

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タダラフィル錠 2.5 mg ZA「シオエ」	2021 年 8 月 16 日	30300AMX00400000	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日

タダラフィル錠 5 mg ZA「シオエ」

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タダラフィル錠 5 mg ZA「シオエ」	2021 年 8 月 16 日	30300AMX00401000	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
タダラフィル錠 2.5 mg ZA「シオエ」	2590016F1110	2590016F1110	128787501	622878701
タダラフィル錠 5 mg ZA「シオエ」	2590016F2116	2590016F2116	128788201	622878801

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「本剤の適用にあたっては、前立腺肥大症の診断・診療に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、適切な検査により診断を確定すること」とされており、適切な検査により前立腺肥大症と診断された場合に限り算定できること。また、診療報酬明細書の記載に当たっては、尿流測定検査、残尿検査、前立腺超音波検査等の診断に用いた主な検査について、実施年月日を摘要欄に記入すること。

XI．文献

１．引用文献

1)社内資料:健康成人における薬物動態試験(単回投与)(2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1)
2)社内資料:健康成人における薬物動態試験(反復投与)(2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2)
3) 社内資料：前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第Ⅱ相試験（二重盲検期間）（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.3.1）
4) Takeda M, *et al.*： LUTS. 2012; 4(2): 110-119.（PMID: 26676616）
5) 社内資料：前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第Ⅲ相試験（プラセボ及び実薬対照）（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.3.2）
6) Yokoyama O, *et al.*： Int J Urol. 2013; 20(2):193-201（PMID: 22958078）
7) 社内資料：前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第Ⅲ相試験（プラセボ対照）（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.3.3）
8) 社内資料：前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第Ⅱ相試験（非盲検継続期間）（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.3.13）
9) 社内資料：前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する高齢者及び非高齢者における薬物動態試験（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.2.2）
10) Burnett AL, *et al.*： Urology. 1995; 45（3）：435-439.（PMID: 7533455）
11) Takeda M, *et al.*： Urology. 1995; 45（3）：440-446.（PMID: 7879335）
12) McVary K.： BJU Int. 2006; 97, Supple 2: 23-28（PMID: 16507050）
13) Fazio L. *et. al.*: CMAJ. 2004; 170(9):1429-1437（PMID: 15111479）
14) Morelli A, *et al.*： J Sex Med. 2011; 8（10）：2746-2760.（PMID: 21812935）
15) Morelli A, *et al.*： Prostate. 2013; 73（4）：428-441.（PMID: 22996758）
16) Angulo J, *et al.*： J Sex Med. 2012; 9（9）：2293-2306（PMID: 22759598）
17) Werkström V, *et al.*： BJU Int. 2006; 98（2）：414-423（PMID: 16626307）
18) Minagawa T, *et al.*： BJU Int. 2012; 110（6 Pt B）：E259-E266.（PMID: 22591258）
19) Saenz de Tejada, I. *et al.*: Int. J Impot. Res.14, Suppl 4, S20, 2002
20) 社内資料：前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における薬物動態試験（反復投与）（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.2）
21) 社内資料：食事の影響（2007年7月31日承認、CTD2.7.1.3.2）
22) 社内資料：リトナビル及びケトコナゾールとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2）
23) 社内資料：リファンピシン及びケトコナゾールとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1）
24) 社内資料：リトナビルとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.3）
25) 社内資料：制酸剤及び H2 受容体拮抗剤との薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.8）
26) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.5）
27) 社内資料：テオフィリンとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.7）
28) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用（タダラフィル 10mg）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.6）
29) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用（タダラフィル 20mg）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.6）
30) 社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.10）
31) 社内資料：アルコールとの薬物相互作用（タダラフィル 10mg）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.9、CTD2.7.2.2.2.4.7）
32) 社内資料：アルコールとの薬物相互作用（タダラフィル 20mg）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.9、CTD2.7.2.2.2.4.7）
33) 社内資料:放射性標識体投与時の薬物動態(排泄)(2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3、2.7.2.3.1.4)
34) Garcia-Barroso C, *et al.*： Neuropharmacology. 2013; 64: 114-123. （PMID: 22776546）
35)社内資料:蛋白結合(*in vitro*;ラット、イヌ及びヒト血漿)(2007年7月31日承認、CTD2.6.4.4.3)

36）社内資料：蛋白結合（*in vitro*；ヒト血漿蛋白）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
37）社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態（代謝）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.2.3.1.3）
38）Forgue ST, *et al.*： Br J Clin.Pharmacol. 2007: 63（1）：24-35. （PMID: 16869816）
39）Kloner, R. A. *et al.*：Am. J. Cardiol., 92（9A）, 37M（2003）（PMID: 14609622）
40）Patterson, D. *et al.*：Br. J. Clin. Pharmacol., 60（5）, 459（2005）（PMID: 16236035）
41）Kloner, R. A. *et al.*：J. Am. Coll. Cardiol., 42（10）, 1855（2003）（PMID: 14642699）
42）Kloner, R. A. *et al.*：J. Urol., 172（5 Pt 1）, 1935（2004）（PMID: 15540759）
43）社内資料：タムスロシンとの薬物相互作用（2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.2.1.1.2.5.3）
44）Kloner, R. A. *et al.*：Am. J. Cardiol., 92（Suppl.）, 47M（2003）（PMID: 14609623）
45）Pomeranz, H. D. *et al.*：J Neuroophthalmol., 25（1）, 9（2005）（PMID: 15756125）
46）Lee, A. G. *et al.*：Am. J. Ophthalmol., 140（4）, 707（2005）（PMID: 16226524）
47）Campbell, U. B. *et al.*：J. Sex. Med., 12(1) ,139（2015）（PMID: 25358826）
48）Gilad, R. *et al.*：BMJ., 325（7369）, 869（2002）（PMID: 12386039）
49）Striano, P. *et al.*：BMJ., 33（7572）, 785（2006）（PMID: 17038735）
50）Hellstrom, W. J. G. *et al.*：J Urol., 170（3）, 887（2003）（PMID: 12913723）
51）社内資料：精液特性に及ぼす影響（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.4.4.3）

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

以下の情報は、先発医薬品「ザルティア錠 2.5 mg、5 mg」のインタビューフォームを参考に記載した。

1. 主な外国での発売状況

タダラフィルは 2021 年 1 月現在、前立腺肥大症または前立腺肥大症を伴う中等度から重度の下部尿路症状の治療に対して欧米、オーストラリア等で販売されている。

本邦での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。
【効能又は効果】前立腺肥大症に伴う排尿障害
【用法及び用量】通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 5mg を経口投与する。

主な外国での発売状況は以下のとおりである。

米国添付文書（2023 年 4 月）	
販　売　名	CIALIS®
剤型・含量	錠剤：2.5mg、5mg、10mg、20mg
効能・効果	**勃起不全** CIALISの適応症は勃起不全の治療である。 **前立腺肥大症** CIALISの適応症は前立腺肥大症の徴候及び症状の治療である。 **勃起不全及び前立腺肥大症** CIALISの適応症は勃起不全並びに前立腺肥大症の徴候及び症状の治療である。 **使用制限** CIALISを前立腺肥大症治療としてフィナステリドと併用する際、最長26週間の使用を推奨する。CIALISの26週間以上の効能は不明である。
用法・用量	**CIALIS錠は割らずに服用すること。** **勃起不全に対するCIALISの必要時投与** ・必要時投与における大部分の患者の推奨開始用量は10mgであり、予定される性行為の前に服用する。 ・個々の効果及び忍容性に応じて20mgまで増量又は5mgまで減量することができる。大部分の患者の推奨投与回数は最大1日1回である。 ・CIALISはプラセボと比較し、投与後36時間まで勃起機能を改善することが示された。したがって、患者にCIALISの至適用法を説明する際には、この点を考慮に入れる必要がある。 **勃起不全に対するCIALISの1日1回投与** ・CIALISの1日1回投与における推奨開始用量は2.5mgであり、性行為のタイミングに関わらず毎日ほぼ同じ時刻に服用する。 ・CIALISの1日1回投与では、個々の効果及び忍容性に応じて5mgに増量してもよい。 **前立腺肥大症に対するCIALISの1日1回投与** ・CIALISの1日1回投与における推奨用量は5mgであり、毎日ほぼ同じ時刻に服用する。 ・前立腺肥大症の治療としてCIALISとフィナステリドを併用する際は、CIALISの1日1回投与における推奨用量は5mgであり、最長26週間毎日ほぼ同じ時刻に服用する。 **勃起不全及び前立腺肥大症に対するCIALISの1日1回投与** ・CIALISの1日1回投与における推奨用量は5mgであり、性行為のタイミングに関わらず毎日ほぼ同じ時刻に投与する。 **食後の使用** ・CIALISは食事の有無にかかわらず服用することができる。 **特別な集団における投与** <u>腎障害</u>

	CIALISの必要時投与 ・クレアチニンクリアランス30～50mL/分：開始用量は5mgで1日1回を超えないことが推奨される。最高用量は10mgで48時間に1回を超えないこととする。 ・クレアチニンクリアランス＜30mL/分又は血液透析中の患者：最高用量は5mgで72時間に1回を超えないこととする。 CIALISの1日1回投与 <u>勃起不全</u> ・クレアチニンクリアランス＜30mL/分又は血液透析中の患者：CIALISの1日1回投与は推奨されない。 <u>前立腺肥大症及び勃起不全/前立腺肥大症</u> ・クレアチニンクリアランス30～50mL/分：開始用量は2.5mgが推奨される。個々の患者の状態に応じて5mgへの増量を検討してもよい。 ・クレアチニンクリアランス＜30mL/分又は血液透析中の患者：CIALISの1日1回投与は推奨されない。 <u>肝障害</u> CIALISの必要時投与 ・軽度又は中等度（Child-Pugh Class A又はB）：投与量は1日1回10mgを超えてはならない。CIALISの1日1回投与は肝障害患者において広範に評価されていないため注意すべきである。 ・重度（Child-Pugh Class C）：CIALISの投与は推奨されない。 CIALISの1日1回投与 ・軽度又は中等度（Child-Pugh Class A又はB）：CIALISの1日1回投与は肝障害患者において広範に評価されてない。したがって、これらの患者にCIALISの1日1回投与を処方する際は注意すべきである。 ・重度（Child-Pugh Class C）：CIALISの投与は推奨されない。 **併用薬** <u>硝酸剤</u> 硝酸剤との併用投与は剤形の種類を問わず禁忌である。 <u>α遮断剤</u> 勃起不全－CIALISをα遮断剤と併用する場合には、患者がCIALIS投与開始前にα遮断剤の治療で安定した状態にあること。また、最低推奨用量からCIALISの投与を開始すべきである。 前立腺肥大症－前立腺肥大症の治療ではCIALISとα遮断剤の併用は推奨されない。 <u>CYP3A4阻害剤</u> CIALISの必要時投与－ケトコナゾールやリトナビルのように強力なCYP3A4阻害剤を服用中の患者に対するCIALISの推奨最高用量は10mgとし、72時間に1回を超えて投与しないこと。 CIALISの1日1回投与－ケトコナゾールやリトナビルのように強力なCYP3A4阻害剤を服用中の患者に対するCIALISの推奨最高用量は2.5mgである。

EU 製品概要（2023 年 9 月）	
販　売　名	CIALIS®
剤形・含量	錠剤：2.5mg、5mg*、10mg、20mg * 5mg錠のみ前立腺肥大症の徴候及び症状の治療に対して承認されている。
効能・効果	成人男性における勃起不全の治療。タダラフィルが勃起不全治療の効果を発現するには、性的刺激が必要である。成人男性における前立腺肥大症の徴候及び症状の治療（5mg 錠のみ）。女性に対する適応はない。

用 法・用 量	**成人男性における勃起不全** 一般に推奨用量は10mgであり、食事の有無にかかわらず、予定される性行為の前に投与する。タダラフィル10mgで十分な効果が得られない場合には、20mgを服用することができる。性行為の30分以上前に服用する。最大投与回数は1日に1回である。タダラフィル10mg及び20mgは性行為の前に使用するものであり、継続的に連日投与することは推奨されない。CIALISを頻繁に（例えば、週に2回以上）投与することが予測される患者においては、患者の選択及び医師の判断に基づいて、最低用量の1日1回投与が適切かもしれない。これらの患者においては、5mgを1日1回ほぼ同じ時刻に投与すること。個々の忍容性に応じて2.5mg 1日1回投与まで減量してもよい。1日1回投与による治療を継続して行う場合は定期的に再評価すること。 **成人男性における前立腺肥大症（5mg錠のみ）** 推奨用量は5mgであり、毎日ほぼ同じ時刻に食事の有無にかかわらず投与すること。前立腺肥大症及び勃起不全の両方に対して治療を行う成人男性においては、推奨用量は5mgであり、毎日ほぼ同じ時刻に投与すること。タダラフィル2.5mgは前立腺肥大症の治療に効果が認められていないため、前立腺肥大症の治療においてタダラフィル5mgに忍容性のない患者においては、別の治療を検討すべきである。 **特別な集団** 高齢男性 高齢患者に対する用量調節の必要はない。 腎障害のある男性 軽度又は中等度の腎障害患者に対する用量調節の必要はない。重度の腎障害患者における必要時投与の推奨最高用量は10mgである。勃起不全又は前立腺肥大症のどちらの治療においても、重度の腎障害患者に対するタダラフィル2.5mg又は5mgの1日1回投与は推奨されない。 肝障害のある男性 勃起不全治療における CIALIS の必要時投与の推奨用量は10mg であり、食事の有無にかかわらず、予定される性行為の前に服用する。重度の肝障害（Child-Pugh Class C）患者における CIALIS の安全性に関する臨床データは少ない。したがって、重度の肝障害患者に CIALIS を処方する場合には、処方する医師が注意深く個々のベネフィット･リスク評価を行う必要がある。肝障害患者に対して10mg を超える用量のタダラフィルを投与したデータは得られていない。肝障害患者における CIALIS の1日1回投与は勃起不全の治療及び前立腺肥大症の治療のどちらにおいても評価されていない。したがって、肝障害患者に CIALIS を処方する場合には、処方する医師が注意深く個々のベネフィット･リスク評価を行う必要がある。 糖尿病のある男性 糖尿病患者に対する用量調節の必要はない。 小児 勃起不全治療に関する CIALIS 投与は小児には適切ではない。 **投与方法** CIALIS は経口投与のための2.5, 5, 10及び20mg のフィルムコート錠である。

２．海外における臨床支援情報

（１）妊婦に関する海外情報

該当しない

（２）小児等に関する記載

本邦における小児等に関する項目は設定されていない。米国の添付文書及び EU の SmPC とは異なる。

出　典	記載内容
米国の添付文書 （2023 年 4 月）	**Pediatric Use** CIALIS is not indicated for use in pediatric patients. Safety and efficacy in patients below the age of 18 years have not been established.
EU の SmPC （2023 年 9 月）	**Paediatric population** There is no relevant use of CIALIS in the paediatric population with regard to the treatment of erectile dysfunction.

XIII. 備考

以下の情報は、先発医薬品「ザルティア錠 2.5 mg、5 mg」のインタビューフォームを参考に記載した。

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（1）粉砕

タダラフィル錠 2.5mg を粉砕し、通常条件下、湿度条件下、および光条件下における安定性試験を行った。結果は以下の通りである。

		条件	保管条件	結果
通常		30℃/60%RH,36 ヵ月	ポリエチレン袋	規格内
苛酷	湿度	40℃/75%RH,6 ヵ月	ポリエチレン袋	規格内
	光	130 万 lux・hr （キセノンランプ、室温）	ステンレス容器	規格内

測定項目：外観、類縁物質、含量

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

条件：タダラフィル錠 2.5mg または 5mg を約 55℃の温湯 20mL に入れ、5 分放置後に撹拌

結果：崩壊した。崩壊した懸濁液は、8Fr 経管チューブを通過し、流路を洗浄後の注入器内・チューブ内に残存物はなかった。

2．その他の関連資料

該当資料なし