

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

ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤
タダラフィル錠**タダラフィル錠 20mg AD「TE」**
Tadalafil Tablets 20mg AD「TE」

| | |
|-----------------------------|--|
| 剤形 | 素錠 |
| 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 | 1錠中タダラフィル 20mg 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2月15日 薬価基準収載年月日：2021年6月18日 販売開始年月日：2021年6月18日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売：トーアエイヨー株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時30分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.toaeiyo.co.jp/ |

本 IF は 2023 年 11 月改訂の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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、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定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「X II. 参考資料」、「X III. 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…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMP の概要…………… 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 4
2. 製剤の組成…………… 4
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 4
4. 力価…………… 4
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 5
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
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…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 15
2. 薬理作用…………… 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 16
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 19
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 20
4. 吸収…………… 20
5. 分布…………… 20
6. 代謝…………… 21
7. 排泄…………… 21
8. トランスポーターに関する情報…………… 21
9. 透析等による除去率…………… 21
10. 特定の背景を有する患者…………… 21
11. その他…………… 22

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…………… 23
2. 禁忌内容とその理由…………… 23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 23
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 24
7. 相互作用…………… 25
8. 副作用…………… 27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 28
10. 過量投与…………… 29
11. 適用上の注意…………… 29
12. その他の注意…………… 29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 31
2. 毒性試験…………… 31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 32
2. 有効期間…………… 32
3. 包装状態での貯法…………… 32
4. 取扱い上の注意…………… 32
5. 患者向け資材…………… 32

目 次

| | |
|--------------------------------------|----|
| 6. 同一成分・同効薬 | 32 |
| 7. 国際誕生年月日 | 32 |
| 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 | 32 |
| 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 | 32 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 32 |
| 11. 再審査期間 | 32 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 33 |
| 13. 各種コード | 33 |
| 14. 保険給付上の注意 | 33 |
| X I. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 34 |
| 2. その他の参考文献 | 35 |
| X II. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 36 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 36 |
| X III. 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 | 37 |
| 2. その他の関連資料 | 38 |

略語表

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|--|
| AST | aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | 血中濃度時間曲線下面積 |
| cGMP | cyclic guanosine monophosphate／環状グアノシンーリン酸 |
| CLcr | creatinine clearance／クレアチニンクリアランス |
| C _{max} | 最高血中濃度 |
| C _{min} | 最低血中濃度（トラフ濃度） |
| CYP | cytochrome P450／チトクローム P450 |
| IC ₅₀ | 50%阻害する薬物濃度 |
| INR (PT-INR) | prothrombin time-international normalized ratio／プロトロンビン時間-国際標準化比 |
| NAION | non-arteritic ischemic optic neuropathy／非動脈炎性前部虚血性視神経症 |
| NO | nitric oxide／一酸化窒素 |
| PDE | phosphodiesterase／ホスホジエステラーゼ |
| sGC | soluble guanylate cyclase／可溶性グアニル酸シクラーゼ |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T _{max} | 最高血中濃度に達するまでの時間 |
| VAS | visual analogue scale／視覚的アナログ尺度 |
| WHO | World Health Organization／世界保健機関 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タダラフィルはホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害剤であり、肺動脈性肺高血圧症治療薬として国内では 2009 年に上市されている。

タダラフィル錠 20mgAD「TE」はトーアエイヨー株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について」平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2021 年 2 月に承認を取得、2021 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

(1)肺動脈性肺高血圧症に効果が期待できる。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

(2)重大な副作用として過敏症(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。(「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

識別性を高めるため、錠剤両面に成分名や規格を印字している。(「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照)

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料、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料 | 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(令和3年6月17日付保医発0617第2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

製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、承認条件を満たしたことから 2023 年 11 月承認条件が解除となった。

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。」

(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 20mgAD 「TE」

(2) 洋名

Tadalafil Tablets 20mg AD 「TE」

(3) 名称の由来

一般名+剤形+含量+AD+「屋号」

(「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」平成17年9月22日付薬食審査発第0922001号に基づく)

ADは本剤がアドシルカ (Adcirca) 錠の後発医薬品であることを示している。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

タダラフィル (JAN)

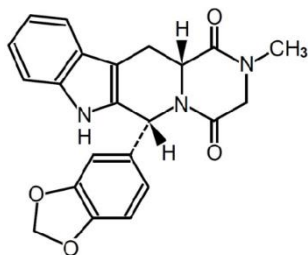
(2) 洋名 (命名法)

Tadalafil (JAN)

(3) ステム (stem)

血管拡張作用を持つ 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: C₂₂H₁₉N₃O₄

分子量: 389.40

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(6*R*, 12*aR*)-6-(1, 3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2, 3, 6, 7, 12, 12*a*-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

該当資料なし

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

N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル、エタノール (99.5)、ジクロロメタンに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：303～306℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

タダラフィルについて6ヵ月の加速条件下 (40℃ 75%RH) で明確な品質の変化は認められなかった。

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 (臭化カリウム錠剤法)

(2) 液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 色・剤形 | 外形 | | |
|-----------------------|------------------|---|---|---|
| | | 表面 | 裏面 | 側面 |
| タダラフィル錠 20mgAD「TE」 | うすい赤褐色の 円形の素錠 |  |  |  |
| | | 直径 | 厚さ | 質量 |
| | | 7.5mm | 3.4mm | 160mg |

(3) 識別コード

錠剤両面に成分名や規格を印字している。（「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照）

(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 | 有効成分（1錠中） | 添加剤 |
|-----------------------|-------------|--|
| タダラフィル錠 20mgAD「TE」 | タダラフィル 20mg | 乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメ ロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、結晶セルロー ス、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム |

(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

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1)長期保存試験

全ての試験項目において、試験開始時と比較して36ヵ月まで変化は認められず規格に適合した¹⁾。

表IV-1. 長期保存試験 保存条件：25℃ 60%RH、包装形態：最終包装形態（PTP/紙箱）

| 試験項目 | 保存期間 | | | | |
|--------------------|-------|------|-------|-------|-------|
| | 開始時 | 6ヵ月 | 12ヵ月 | 24ヵ月 | 36ヵ月 |
| 性状 | 注 | 注 | 注 | 注 | 注 |
| 確認試験（赤外吸収スペクトル測定法） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性（含量均一性試験） | 適合 | — | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（30分間の溶出率（%）） | 80 | 80 | 79 | 80 | 79 |
| 含量（表示量に対する（%）） | 100.3 | 99.8 | 100.6 | 100.4 | 100.3 |

注：うすい赤褐色の円形の素錠であった。

（3ロット各3回測定の平均値）

(2)加速試験

全ての試験項目において、試験開始時と比較して6ヵ月まで変化は認められず規格に適合した²⁾。

表IV-2. 加速試験 保存条件：40℃ 75%RH、包装形態：最終包装形態（PTP/紙箱）

| 試験項目 | 保存期間 | | | |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
| 性状 | 注 | 注 | 注 | 注 |
| 確認試験（赤外吸収スペクトル測定法） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性（含量均一性試験） | 適合 | — | — | 適合 |
| 溶出性（30分間の溶出率（%）） | 80 | 79 | 78 | 79 |
| 含量（表示量に対する（%）） | 100.3 | 101.6 | 100.8 | 101.4 |

注：うすい赤褐色の円形の素錠であった。

（3ロット各3回測定の平均値）

IV. 製剤に関する項目

(3) 苛酷試験

本剤は湿度苛酷条件下及び温度湿度苛酷条件下において、参考試験項目である硬度の低下が認められた。その他の試験項目及び保存条件下においては、開始時と比較して変化は認められず規格に適合した³⁾。

表IV-3. 苛酷試験

| 試験項目 | 開始時 | 温度 | | 湿度 | | 温度湿度 | |
|-----------------------|------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | | 60℃ | | 25℃ 93%RH | | 40℃ 75%RH | |
| | | ガラス瓶 (密栓) | | ガラスシャーレ (開放) | | ガラスシャーレ (開放) | |
| | | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
| 性状 | 注 | 注 | 注 | 注 | 注 | 注 | 注 |
| 確認試験 (赤外吸収スペクトル測定法) | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性 (含量均一性試験) | 適合 | — | 適合 | — | 適合 | — | 適合 |
| 溶出性 (30分間の溶出率 (%)) | 80 | 79 | 79 | 78 | 78 | 78 | 78 |
| 硬度 (kgf) (変化率 (%)) | 5.6 (—) | 4.7 (-16.1) | 4.7 (-16.1) | 2.5 (-55.4) | 2.9 (-48.2) | 3.0 (-46.4) | 2.8 (-50.0) |
| 含量 (表示量に対する (%)) | 99.9 | 99.3 | 99.5 | 100.6 | 100.4 | 100.2 | 100.5 |

注：うすい赤褐色の円形の素錠であった。

(1ロット3回測定の平均値 (硬度は1回))

(4) 無包装状態での安定性

本剤は湿度により参考試験項目である硬度の低下が認められたが、2.0kgf以上であった。また、光により参考試験項目である性状 (色差) に変化が認められたが、性状 (外観) は規格内であった。その他の試験項目及び保存条件下においては、開始時と比較して変化は認められず規格に適合した⁴⁾。

表IV-4. 無包装状態での安定性

| 試験項目 | 開始時 | 温度 | | 湿度 | | 光 | |
|-----------------------|------------|---------------|---------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|
| | | 40℃ | | 30℃ 75%RH | | D65 蛍光ランプ照射 | |
| | | ガラス瓶 (密栓) | | ガラスシャーレ (開放) | | ガラスシャーレ (蓋あり) | |
| | | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 60万 lx・hr | 120万 lx・hr |
| 性状 | 外観 | 注 | 注 | 注 | 注 | 注 | 注 |
| | 色差 (ΔE) | — | 0.79 | 0.73 | 1.59 | 1.41 | 2.33 |
| 溶出性 (30分間の溶出率 (%)) | 80 | 80 | 81 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 硬度 (kgf) (変化率 (%)) | 5.6 (—) | 5.1 (-8.9) | 5.3 (-5.4) | 3.2 (-42.9) | 3.3 (-41.1) | 4.6 (-17.9) | 4.6 (-17.9) |
| 含量 (表示量に対する (%)) | 99.9 | 99.4 | 99.3 | 100.5 | 101.1 | 100.7 | 100.6 |

注：うすい赤褐色の円形の素錠であった。

(1ロット3回測定 of 平均値 (色差及び硬度は1回))

IV. 製剤に関する項目

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（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号に基づき、アドシルカ錠 20mg を標準製剤として溶出挙動を検討した⁵⁾。

<試験条件>

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数及び試験液：50rpm

①pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）

②pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）

④水

⑤pH1.2 ポリソルベート 80 添加 0.5%（W/V）

⑥pH4.0 ポリソルベート 80 添加 0.5%（W/V）

⑦pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.5%（W/V）

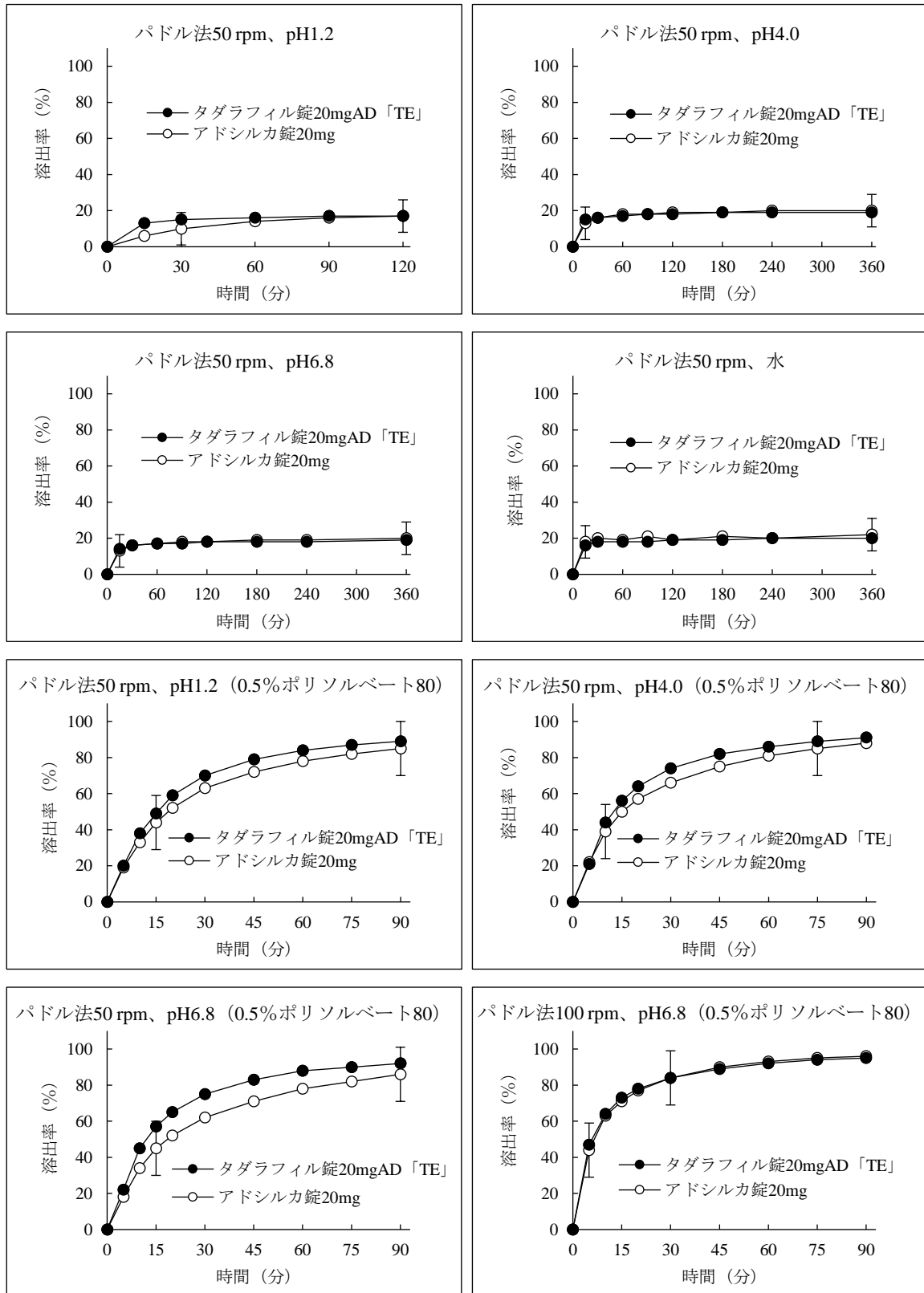
100rpm

⑧pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.5%（W/V）

IV. 製剤に関する項目

<結果>

タダラフィル錠 20mgAD「TE」及びアドシルカ錠 20mg の溶出挙動を比較したところ、全ての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したので、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された（図IV-1、表IV-5）。



図IV-1. 各試験条件におけるタダラフィル錠 20mgAD「TE」及びアドシルカ錠 20mg の平均溶出曲線の比較 (n=12) (比較時点における標準製剤の平均溶出率±9%又は±15%の範囲を \bar{Q} で示す。)

IV. 製剤に関する項目

表IV-5. 試験製剤（タダラフィル錠 20mgAD 「TE」）及び標準製剤（アドシルカ錠 20mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

| 試験条件 | | 比較時点 (分) | 平均溶出率 (%) | | | | 判定 |
|---------|----------------------------|-------------------|-----------|------|----|----|------|
| 回転数 | 試験液 | | 試験製剤 | 標準製剤 | 差 | 基準 | |
| 50 rpm | pH1.2 | 30 ¹⁾ | 15 | 10 | 5 | 9 | 適合*1 |
| | | 120 ²⁾ | 17 | 17 | 0 | 9 | 適合*1 |
| | pH4.0 | 15 ¹⁾ | 15 | 13 | 2 | 9 | 適合*1 |
| | | 360 ²⁾ | 19 | 20 | 1 | 9 | 適合*1 |
| | pH6.8 | 15 ¹⁾ | 14 | 13 | 1 | 9 | 適合*1 |
| | | 360 ²⁾ | 19 | 20 | 1 | 9 | 適合*1 |
| | 水 | 15 ¹⁾ | 16 | 18 | 2 | 9 | 適合*1 |
| | | 360 ²⁾ | 20 | 22 | 2 | 9 | 適合*1 |
| | pH1.2 (0.5%ポリ ソルベート 80) | 15 ³⁾ | 49 | 44 | 5 | 15 | 適合*2 |
| | | 90 ⁴⁾ | 89 | 85 | 4 | 15 | 適合*2 |
| | pH4.0 (0.5%ポリ ソルベート 80) | 10 ³⁾ | 44 | 39 | 5 | 15 | 適合*2 |
| | | 75 ⁴⁾ | 89 | 85 | 4 | 15 | 適合*2 |
| | pH6.8 (0.5%ポリ ソルベート 80) | 15 ³⁾ | 57 | 45 | 12 | 15 | 適合*2 |
| | | 90 ⁴⁾ | 92 | 86 | 6 | 15 | 適合*2 |
| 100 rpm | pH6.8 (0.5%ポリ ソルベート 80) | 5 ³⁾ | 47 | 44 | 3 | 15 | 適合*2 |
| | | 30 ⁴⁾ | 84 | 84 | 0 | 15 | 適合*2 |

1) 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点

2) 規定された試験時間

3) 標準製剤の平均溶出率が 40%付近の適当な時点

4) 標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点

判定基準

*1：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

*2：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

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

20 錠 [PTP (10 錠×2)]

患者用説明書を封入（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

内袋：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

肺動脈性肺高血圧症

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

肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。

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 40mg を経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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 軽度又は中等度の腎障害のある患者では、1 日 1 回 20mg を投与する。[9.2.2、16.6.1(1)参照]

7.2 軽度又は中等度の肝障害のある患者では、本剤の投与経験は限られていることから、リスク・ベネフィットを考慮し、本剤を投与する際には 1 日 1 回 20mg を投与する。

(解説)

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者（405 例、日本人患者 26 例を含む）を対象にタダラフィル 2.5mg、10mg、20mg、40mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回投与する 18 週間（16 週間の投与期間）の多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。その結果、運動耐容能を評価する 6 分間歩行距離の投与開始前から 16 週間後の変化量において、タダラフィル 40mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善した（ $p=0.0004$ ）。臨床症状の悪化（死亡、肺移植、心房中隔裂開術、肺動脈性肺高血圧症悪化による入院、肺動脈性肺高血圧症に対する新たな治療の開始又は WHO 機能分類の悪化を臨床症状の悪化と定義した）が認められた被験者数はプラセボ群で 13 例（15.9%）に対し、タダラフィル 40mg 群で 4 例（5.1%）であった。また、タダラフィル 40mg 群は、一部の被験者で測定された肺血行動態パラメータの平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数、心係数及び心拍出量において、投与開始前と比べ改善が認められた。

なお、本試験では QOL を評価するため、8 項目の健康概念〔身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康〕からなる SF-36v2 健康調査票、及び 5 つの質問（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み）と健康状態の QOL を判定するためのビジュアルアナログスケール（VAS）からなる EuroQol 質問票を使用した。タダラフィル 40mg 群は、SF-36v2 健康調査票の 6 項目〔身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能〕において、また EuroQol 質問票の効用値〔Index Score（US）及び Index Score（UK）〕及び VAS において、プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた（ $p<0.05$ ）⁶⁾。

表 V-1. 投与開始前から 16 週間後の変化量

| 評価項目 | 統計量 | プラセボ群 | タダラフィル 40mg 群 |
|--|------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 6 分間歩行距離 (m) | 平均値 (95%信頼区間) [症例数] | 9.21 (-4.22~22.65) [79] | 41.14 (29.85~52.42) [76] |
| 平均肺動脈圧 (mmHg) | 平均値 (95%信頼区間) [症例数] | -2.21 (-7.24~2.82) [14] | -4.27 (-7.53~-1.01) [15] |
| 肺血管抵抗係数 (dyne·sec/cm ⁵ /m ²) | 平均値 (95%信頼区間) [症例数] | 4.13 (-101.22~109.48) [12] | -117.05 (-244.79~10.68) [14] |
| 心係数 (L/min/m ²) | 平均値 (95%信頼区間) [症例数] | -0.01 (-0.44~0.41) [12] | 0.36 (0.09~0.63) [14] |
| 平均動脈圧 (mmHg) | 平均値 (95%信頼区間) [症例数] | -5.00 (-13.74~3.74) [14] | -2.00 (-9.64~5.64) [15] |

本試験では、エンドセリン受容体拮抗剤であるボセンタンとの併用による影響を評価するため、ボセンタン治療の有無別に 6 分間歩行距離の変化量の部分集団解析を実施した（ボセンタン併用被験者：53.3%）。その結果、タダラフィル 40mg 群ではボセンタン非併用被験者のみプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

V. 治療に関する項目

表V-2. 投与開始前から16週後の変化量

| 評価項目 | 統計量 | プラセボ群 | タダラフィル 40mg 群 |
|---------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 6分間歩行距離 (m) [ボセンタン非併用] | 平均値 (95%信頼区間) [症例数] | -2.89 (-22.84~17.06) [35] | 42.18 (26.67~57.69) [37] |
| 6分間歩行距離 (m) [ボセンタン併用] | 平均値 (95%信頼区間) [症例数] | 18.84 (0.50~37.19) [44] | 40.15 (23.11~57.19) [39] |

タダラフィル 20mg 群又は 40mg 群に割り付けられた総症例 161 例中 98 例 (60.9%) に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 (33.5%)、潮紅 (8.7%)、筋肉痛 (7.5%)、背部痛 (6.8%) 等であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

2) 安全性試験

国際共同第Ⅲ相試験 (長期継続試験)

先行するプラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者 (357 例、日本人患者 22 例を含む) を対象にタダラフィル 20mg 又は 40mg を1日1回投与する52週間の長期継続試験を実施した。その結果、プラセボ対照二重盲検比較試験で認められたタダラフィル 40mg 投与による6分間歩行距離の改善は、52週後においても維持されていることが示された。

表V-3. 6分間歩行距離 (m)

| 統計量 | タダラフィル 40mg 群 | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 投与前 | 16週後 | 28週後 | 40週後 | 52週後 |
| 平均値 | 403.31 | 404.24 | 404.32 | 404.90 | 410.01 |
| (95%信頼区間) | (383.08~423.54) | (382.95~425.52) | (381.93~426.71) | (382.85~426.95) | (389.74~430.28) |
| [症例数] | [69] ※ | [66] | [61] | [60] | [59] |

※先行試験でタダラフィル 40mg を16週間投与し、本試験で40mg群に割り付けられた被験者数

タダラフィル群に割り付けられた総症例 357 例 (日本人患者 22 例を含む) 中 176 例 (49.3%) に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 (15.1%)、潮紅 (5.6%)、浮動性めまい (5.0%) 等であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

PDE5 阻害剤

一般名：シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

肺血管平滑筋における主要な cGMP 分解酵素である PDE5 を選択的に阻害することにより、肺組織中の cGMP を有意に増加させ血管弛緩反応を発現する⁷⁾ (*ex vivo*)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) PDE5 阻害作用

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 IC₅₀ 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⁸⁾ (*in vitro*)。

2) 肺高血圧症モデルに対する作用

肺高血圧進展抑制作用：モノクロタリン誘発肺高血圧ラットモデルにおいて、タダラフィルは全身血圧に有意な影響を与えることなく、肺動脈圧、右心室圧を有意に抑制した⁷⁾ (*in vivo*)。

延命作用：タダラフィルはモノクロタリン誘発肺高血圧ラットの生存率を有意に改善した⁷⁾ (*in vivo*)。

(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

1) 反復投与

日本人健康成人にタダラフィル 20mg (18 例) 又は 40mg (18 例) を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与日に関係なく投与後 1~4 時間 (T_{max} の中央値=3 時間) にピークに達した。また、タダラフィルの血漿中濃度は、反復投与 5 日目までに定常状態に達した^{9)・10)}。血漿中濃度の消失半減期は約 14~15 時間であった。タダラフィル 20mg 又は 40mg を投与したときの AUC 及び C_{max} の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった。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 20mg 及び 40mg でそれぞれ約 40% 及び約 30% 増加した。

表VII-1. 健康成人にタダラフィル 20mg 又は 40mg 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

| 投与量 (mg) | 日数 | n | AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$) ^{※1} | C_{max} ($\mu\text{g/L}$) | T_{max} (h) ^{※2} | $T_{1/2}$ (h) |
|----------|-------|----|--|-------------------------------|-----------------------------|---------------|
| 20 | 1 日目 | 18 | 4478 (14.9) | 339 (16.3) | 3.00 (1.00~4.00) | — |
| | 10 日目 | 17 | 6430 (18.7) | 461 (18.4) | 3.00 (2.00~4.00) | 14.5 (17.9) |
| 40 | 1 日目 | 18 | 7570 (24.5) | 557 (19.0) | 3.00 (2.00~4.00) | — |
| | 5 日目 | 15 | 10300 (23.8) | 732 (19.3) | 3.00 (2.00~4.00) | — |
| | 10 日目 | 15 | 9630 (20.5) | 688 (16.1) | 3.00 (2.00~4.00) | 14.3 (12.1) |

幾何平均値 (変動係数%)

※1 投与間隔 (24 時間) での血漿中薬物濃度下面積

※2 中央値 (範囲)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2)母集団薬物動態解析

プラセボ対照二重盲検比較試験における母集団薬物動態解析の結果、肺動脈性肺高血圧症患者 389 例（日本人患者 22 例を含む）に 40mg を 1 日 1 回反復経口投与（ボセンタン非併用時）したときの AUC_{ss} の推定値は、外国人健康成人の値と比べて約 26% 高値であったが、C_{max} に顕著な差はなかった¹¹⁾。健康成人と同様に患者でもタダラフィル 20mg 又は 40mg を投与したときの AUC 及び C_{max} の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった。また、タダラフィルとボセンタンを併用投与すると、タダラフィルの曝露量が低下した。（「VII. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照）

表VII-2. 肺動脈性肺高血圧症患者にタダラフィル 20mg 及び 40mg を 1 日 1 回反復投与したときの曝露量の推定値

| 投与量 (mg) | タダラフィルの曝露量 [AUC _{ss} (μg・h/L)] [*] | |
|----------|--|----------------------------|
| | タダラフィル単独投与 | タダラフィル+ボセンタン併用投与 |
| 20 | 11524.5 (6179.6 - 15449.0) | 6874.60 (4390.0 - 10595.0) |
| 40 | 14825.5 (10017.0 - 26792.0) | 9600.0 (5906.3 - 17306.0) |

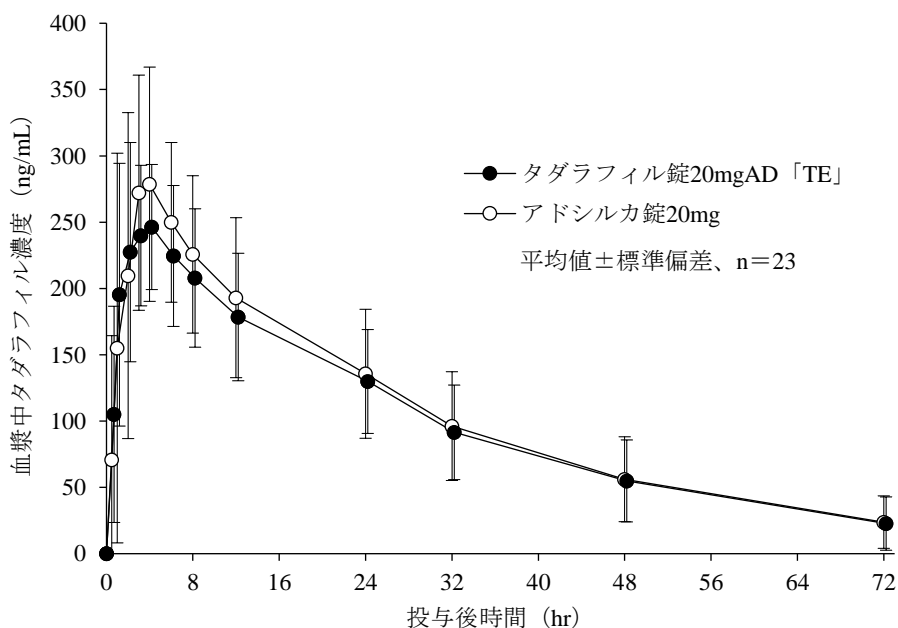
中央値（10 - 90 パーセンタイル）

※定常状態における投与間隔（24 時間）での血漿中薬物濃度下面積

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 40mg を経口投与する。」である。

3)生物学的同等性試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号に基づき、タダラフィル錠 20mgAD 「TE」とアドシルカ錠 20mg をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（タダラフィルとして 20mg）、健康成人男子に絶食単回経口投与してタダラフィルの血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC₀₋₇₂、C_{max}）について、対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、いずれも log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。



図VII-1. 健康成人男子にタダラフィル錠 20mgAD 「TE」を経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-3. 健康成人男子にタダラフィル錠 20mgAD「TE」を経口投与したときの薬物動態パラメータ（各被験者の薬物動態値から算出）

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
| タダラフィル錠 20mgAD「TE」 | 7303±2126 | 285±48 | 3.0±1.9 | 18.6±6.7 |
| アドシルカ錠 20mg | 7692±2646 | 312±78 | 3.3±1.3 | 18.6±6.8 |

(平均値±標準偏差、n=23)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(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

健康成人 15 例にタダラフィル 40mg 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-∞}及び C_{max} 共に食事摂取による影響は認められなかった。また、T_{max} は食後投与と空腹時投与で同程度であった¹²⁾（外国人データ）。

2) 併用薬の影響

① 経口ケトコナゾール

健康成人 12 例にケトコナゾール 400mg（1 日 1 回経口投与、国内未発売）とタダラフィル 20mg を併用投与したとき、タダラフィルの AUC_{0-∞}及び C_{max} は、それぞれ 312%及び 22%増加した¹³⁾（外国人データ）。

健康成人 11 例にケトコナゾール 200mg（1 日 1 回経口投与）とタダラフィル 10mg を併用投与したとき、タダラフィルの AUC_{0-∞}及び C_{max} はそれぞれ 107%及び 15%増加した¹⁴⁾（外国人データ）。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

② リトナビル

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 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-∞}は 32%増加した¹⁵⁾（外国人データ）。

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 を併用投与したとき、タダラフィルの C_{max} は同程度であったが、AUC_{0-∞}は 124%増加した¹³⁾（外国人データ）。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

③ ボセンタン

健康成人 15 例にタダラフィル 40mg（1 日 1 回）及びボセンタン 125mg（1 日 2 回）を 10 日間併用投与した。投与 1 日目におけるタダラフィルの AUC 及び C_{max} はタダラフィルを単独投与時の値と同程度であったが、投与 10 日目におけるタダラフィルの AUC 及び C_{max} はタダラフィルを単独投与時の値と比べてそれぞれ 41.5%及び 26.6%低下した。

（「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）一方、タダラフィルによるボセンタンの AUC 及び C_{max} に対する影響は認められなかった¹⁶⁾（外国人データ）。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

VII. 薬物動態に関する項目

④ジゴキシン

健康成人 20 例にジゴキシン 0.25mg を 1 日 1 回反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 40mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した結果、タダラフィルによるジゴキシンの AUC、 C_{max} 及び C_{min} に対する明らかな影響は認められなかった¹⁷⁾ (外国人データ)。

⑤ドキサゾシン (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、タダラフィル 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^{18)、19)} (外国人データ)。

健康成人 45 例にドキサゾシン (4mg まで漸増) とタダラフィル 5mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、ドキサゾシンの血圧降下作用に増強がみられた。この試験において、失神等の症状を伴う血圧変化に関する有害事象がみられた (外国人データ)。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

⑥タムスロシン (α 遮断剤)

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、タダラフィル 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¹⁸⁾ (外国人データ)。

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²⁰⁾ (外国人データ)。

⑦経口避妊薬

健康成人 26 例に経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg 含有製剤) とタダラフィル 40mg を 21 日間併用投与した結果、エチニルエストラジオールの AUC 及び C_{max} は、経口避妊薬とプラセボを併用投与したときの値と比べてそれぞれ 26% 及び 70% 増加した。タダラフィル併用投与時とプラセボ併用投与時でレボノルゲストレルの血漿中濃度に統計学的に有意な差は認められなかった²¹⁾ (外国人データ)。

⑧その他の薬剤

他剤 (ニザチジン、制酸配合剤) 又はアルコールがタダラフィル (10 又は 20mg) に及ぼす影響について検討した結果、ニザチジン、制酸配合剤又はアルコールによるタダラフィルの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、タダラフィル (10 又は 20mg) が他剤 (ミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン及びアムロジピン) 又はアルコールに及ぼす影響について検討した結果、タダラフィルによるミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン、アムロジピン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった^{22)~30)} (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 40mg を経口投与する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデルを用いて解析した。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

20mg：絶食単回経口投与時 $0.0417 \pm 0.0134 \text{ hr}^{-1}$ （健康成人男子 23 例、平均値±標準偏差）⁵⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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³¹⁾、主にアルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と結合する³²⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人 6 例に ¹⁴C-タダラフィル 100mg 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³³⁾。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³⁴⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

主に CYP3A4 により代謝される。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

(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

該当資料なし

7. 排泄

健康成人 6 例に ¹⁴C-タダラフィル 100mg 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。糞便中には主にメチルカテコール体、カテコール体、尿中に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³³⁾、³⁵⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」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

「VIII. 13. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎障害患者

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 を単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 100%及び 20~30%増加した³⁶⁾、³⁷⁾ (外国人データ)。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」「VIII. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

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 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³⁶⁾ (外国人データ)。(「VIII. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照)

(2) 肝障害患者

健康成人 8 例及び肝障害患者 25 例*にタダラフィル 10mg を単回経口投与したとき、軽度肝障害患者 (Child-Pugh class A) と中等度肝障害患者 (Child-Pugh class B) の $AUC_{0-\infty}$ は健康成人とほぼ同様であった³⁶⁾ (外国人データ)。

※軽微肝障害 (脂肪肝が認められた患者)、n=8 : 軽度肝障害 (Child-Pugh class A)、n=8 : 中等度肝障害 (Child-Pugh class B)、n=8 : 重度肝障害 (Child-Pugh class C)、n=1。

(3) 高齢者

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 を単回経口投与したとき、 C_{max} は高齢者と若年者とでは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^{36)、38)} (外国人データ)。(「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照)

表VII-4. 高齢者及び若年者にタダラフィル 10mg 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 | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$) | C_{max} ($\mu\text{g/L}$) | T_{max} (h) ※ | $T_{1/2}$ (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%)

※中央値 (範囲)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

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

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]

ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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.、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 重度の腎障害のある患者 [9.2.1 参照]

2.5 重度の肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

2.6 チトクローム P450 3A4（CYP3A4）を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル含有製剤、クラリスロマイシン、テラプレビル、コピシスタット含有製剤、エンシトレルビル）を投与中の患者 [10.1 参照]

2.7 CYP3A4 を強く誘導する薬剤（リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール）を長期的に投与中の患者 [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」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.4. 用法及び用量に関連する注意」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 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。

8.2 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。

8.3 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、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 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、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。[15.1.4 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者

これらの患者における安全性及び有効性は確立していない。

9.1.2 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

これらの患者における安全性及び有効性は確立していない。

9.1.3 網膜色素変性症患者

ホスホジエステラーゼ（PDE）の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。

9.1.4 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起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。

9.1.5 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

9.1.6 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。

9.1.7 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。肺血管拡張剤は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していない。

9.1.8 重症の左室流出路閉塞、体液減少、自律神経障害に伴う低血圧や安静時低血圧等を有する患者

他のPDE5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。

9.1.9 出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を有する患者

出血の危険性が高まるおそれがある。[10.2 参照]

(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し、また透析によるクリアランスの促進は期待されない。また、これらの患者は臨床試験では除外されている。[2.4、16.6.1(2)参照]

9.2.2 軽度又は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]

(解説)

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

(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。[2.5 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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)

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

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.、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。 |

(次ページへつづく)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| <p>CYP3A4 を強く阻害する薬剤</p> <p>イトラコナゾール（イトリゾール）</p> <p>リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド）</p> <p>アタザナビル（レイアタツツ）</p> <p>インジナビル（クリキシバン）</p> <p>ネルフィナビル（ピラセプト）</p> <p>サキナビル（インビラーゼ）</p> <p>ダルナビル含有製剤（プリジスタ、プレジコビックス）</p> <p>クラリスロマイシン（クラリス、クラリシッド）</p> <p>テラプレビル（テラビック）</p> <p>コビススタット含有製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）</p> <p>エンシトレルビル（ゾコーバ）</p> <p>[2.6、16.7.1、16.7.2 参照]</p> | <p>強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（400mg/日：経口剤、国内未発売）との併用により、本剤（20mg）の AUC 及び C_{max} が 312%及び 22%増加するとの報告がある¹³⁾。また、リトナビル（200mg/1 日 2 回投与）との併用により、本剤（20mg）の AUC が 124%増加するとの報告がある¹³⁾。</p> | <p>CYP3A4 を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、臨床試験では除外されている。</p> |
| <p>CYP3A4 を強く誘導する薬剤</p> <p>リファンピシン（リファジン）</p> <p>フェニトイン（アレビアチン、ヒダントール）</p> <p>カルバマゼピン（テグレトール）</p> <p>フェノバルビタール（フェノバル）</p> <p>[2.7 参照]</p> | <p>リファンピシン（600mg/日）との併用により、本剤（10mg）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¹⁴⁾。</p> | <p>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。</p> |

（解説）

「VII. 1. (4)食事・併用薬の影響」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 |
| <p>CYP3A4 を阻害する薬剤</p> <p>ホスアンプレナビル</p> <p>ジルチアゼム</p> <p>エリスロマイシン</p> <p>フルコナゾール</p> <p>ベラパミル</p> <p>グレープフルーツジュース等</p> | <p>本剤の AUC 及び C_{max} が増加するおそれがある。</p> | <p>CYP3A4 阻害によるクリアランスの減少。</p> |

（次ページへつづく）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| CYP3A4 を誘導する薬剤 | 本剤の AUC 及び C _{max} が低下するおそれがある。 | CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加。 |
| ボセンタン [16.7.3 参照] | ボセンタン（125mg/日 2 回投与）との 10 日間併用により、本剤（40mg）の 10 日目における AUC 及び C _{max} が初日と比べてそれぞれ 41.5%及び 26.6%低下するとの報告がある ¹⁶⁾ 。本剤によるボセンタンの AUC 及び C _{max} に対する影響はみられなかった。 | 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する。 |
| α遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等 [16.7.5(1)参照] | ドキサゾシン（8mg）と本剤（20mg）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 ¹⁸⁾ 。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。 | 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）と本剤（20mg）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 ²²⁾ 。 | |
| 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。 | |
| ビタミン K 拮抗薬 ワルファリン [9.1.9 参照] | 本剤（10 及び 20mg/日）との併用において、ワルファリン（25mg）の薬物動態及び抗凝固作用に対する影響は認められなかった ^{23)、24)} が、併用により出血の危険性が高まるおそれがある。 | ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法を施行している患者では出血の危険性が高まるおそれがある。 |
| 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）

「VII. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------|---------|------------------------------|----------------------------|--|
| 循環器 | 潮紅 | ほてり、低血圧 | 失神 | 動悸、胸痛、心不全、心筋梗塞 ^{注1)} 、心突然死 ^{注1)} 、頻脈、高血圧、レイノー現象、血腫 |
| 感覚器 | | 霧視 | 眼充血、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感 | 回転性めまい、眼乾燥、非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注2)} 、網膜静脈閉塞、視野欠損、視覚障害 |
| 消化器 | 悪心、消化不良 | 下痢、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、胃炎 | 鼓腸 | 腹部膨満、腹痛、胃不快感、口内乾燥 |
| 肝臓 | | AST 増加 | | |
| 筋骨格 | 筋痛、背部痛 | 四肢痛、筋痙縮、関節痛、筋骨格硬直 | 関節炎、四肢不快感 | |
| 精神・神経系 | 頭痛 | 浮動性めまい、睡眠障害 | うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯感覚、片頭痛 | 脳卒中 ^{注1)} |
| 泌尿・生殖器 | | 月経過多 | | 持続勃起症、勃起延長 |
| 呼吸器 | | 鼻閉、鼻出血、呼吸困難 | | 副鼻腔うっ血 |
| 皮膚 | | 発疹 | そう痒症 | 多汗症 |
| 血液 | | | | 貧血、INR 増加 |
| その他 | | 末梢性浮腫、疲労、挫傷、疼痛 | 顔面浮腫、貪食細胞性組織球症 | 体重増加、食欲不振、腫脹、浮腫 |

注 1) これらのほとんどの症例が本剤投与前から心血管系障害等の危険因子を有していたことが報告されており、これらの事象が本剤、性行為又は患者が以前から有していた心血管系障害の危険因子に起因して発現したもののなのか、又は、これらの要因の組合せにより発現したものなのかを特定することはできない。

注 2) [15.1.2 参照]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

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。

<参考>

飲み忘れた場合は、気がついた時にできるだけ早く1回分を服用する。ただし、次の服用時間が近い場合は1回飛ばして、次の通常の服用時間に1回分服用する。絶対に2回分を一度に服用することは避けること。

(飲み忘れ時の対応は、病態及び併用薬剤等により様々であり、個々のケースに応じた対応が望ましいと考えられるが、参考として目安を示した。)

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、これらの要因の組合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。

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^{42)・43)}。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⁴⁴⁾。

外国において、NAIONを発現した45歳以上の男性（肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く）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⁴⁵⁾。〔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^{46)・47)}。

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。〔8.4 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）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^{25)・26)}。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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 ヶ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^{48)、49)}。

IX. 非臨床試験に関する項目

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

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 12. (2)非臨床試験に基づく情報」の項参照

(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 20mgAD「TE」 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

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：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：タダラフィル錠 20mgAD「TE」を服用される方へ（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アドシルカ錠 20mg、ザルティア錠 2.5mg、5mg、シアリス錠 5mg、10mg、20mg

同 効 薬：シルденаフィルクエン酸塩、ボセンタン水和物、アンブリセンタン、マシテンタン、リオシグアト、ベラプロストナトリウム、セレキシパグ

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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

| 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 20mgAD「TE」 | 2021年2月15日 | 30300AMX00062000 | 2021年6月18日 | 2021年6月18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

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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 20mgAD「TE」 | 2190030F1045 | 2190030F1045 | 128614402 | 622861401 |

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

薬価基準収載時に以下の通知が発出されている。

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和3年6月17日付保医発0617第2号）

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

- ①本剤の効能又は効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。
- ②本剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととすること。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) トーアエイヨー社内資料: 長期保存試験 [TDL0002]
- 2) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 [TDL0003]
- 3) トーアエイヨー社内資料: 苛酷試験 [TDL0005]
- 4) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 [TDL0004]
- 5) 高沢謙二ほか: 診療と新薬. 2021; 58(2): 81-89
- 6) 肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験 (アドシルカ錠: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.3.2)
- 7) Sawamura F, et al.: Eur Heart J. 2008; 29(Suppl 1): 561
- 8) Saenz de Tejada I, et al.: Int J Impot Res. 2002; 14(Suppl 4): S20
- 9) 健康成人における反復投与時薬物動態 (タダラフィル 20mg) (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.2)
- 10) 健康成人における反復投与時薬物動態 (タダラフィル 40mg) (アドシルカ錠: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1)
- 11) PAH 患者及び ED 患者における母集団薬物動態解析 (アドシルカ錠: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.3.1.2)
- 12) 食事の影響 (アドシルカ錠: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1)
- 13) リトナビル及びケトコナゾールとの薬物相互作用 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.2)
- 14) リファンピシン及びケトコナゾールとの薬物相互作用 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.1)
- 15) リトナビルとの薬物相互作用 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.3)
- 16) ボセンタンとの薬物相互作用 (アドシルカ錠: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.3、申請資料概要 2.7.2.2.2.4)
- 17) ジゴキシンの薬物相互作用 (アドシルカ錠: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.4)
- 18) Kloner RA, et al.: J Urol. 2004; 172(5 Pt 1): 1935-1940 (PMID: 15540759)
- 19) ドキサゾシン (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.2.2)
- 20) タムスロシンとの薬物相互作用 (アドシルカ錠: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.1.1.2.5.3、申請資料概要 2.7.6.2.8)
- 21) 経口避妊薬との薬物相互作用 (アドシルカ錠: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.2、申請資料概要 2.7.2.2.2.4)
- 22) Kloner RA, et al.: Am J Cardiol. 2003; 92(suppl): 47M-57M (PMID: 14609623)
- 23) ワルファリンとの薬物相互作用 (タダラフィル 10mg) (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.6)
- 24) ワルファリンとの薬物相互作用 (タダラフィル 20mg) (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.6)
- 25) アルコールとの薬物相互作用 (タダラフィル 10mg) (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.9、申請資料概要 2.7.2.2.4.7)
- 26) アルコールとの薬物相互作用 (タダラフィル 20mg) (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.9、申請資料概要 2.7.2.2.4.7)
- 27) 制酸剤及び H₂ 受容体拮抗剤との薬物相互作用 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.8)
- 28) ミダゾラムとの薬物相互作用 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.5)
- 29) テオフィリンとの薬物相互作用 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.7)

X I . 文献

- 30) アムロジピンとの薬物相互作用 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.3.10)
- 31) 蛋白結合 (*in vitro*; ラット、イヌ及びヒト血漿) (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.6.4.4.3)
- 32) 蛋白結合 (*in vitro*; ヒト血漿蛋白) (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.1)
- 33) 全身への分布 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1.3)
- 34) 放射性標識体投与時の薬物動態 (代謝) (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.3.1.3)
- 35) 放射性標識体投与時の薬物動態 (排泄) (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.3.1.4)
- 36) Forgue ST, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2007; 63(1): 24-35 (PMID: 16869816)
- 37) 腎機能障害患者における薬物動態 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.3.5.2)
- 38) 高齢者 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1)
- 39) Kloner RA, et al.: Am J Cardiol. 2003; 92(Suppl): 37M-46M (PMID: 14609622)
- 40) Patterson D, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2005; 60(5): 459-468 (PMID: 16236035)
- 41) Kloner RA, et al.: J Am Coll Cardiol. 2003; 42(10): 1855-1860 (PMID: 14642699)
- 42) Pomeranz HD, et al.: J Neuroophthalmol. 2005; 25(1): 9-13 (PMID: 15756125)
- 43) McGwin G, et al.: Br J Ophthalmol. 2006; 90(2): 154-157 (PMID: 16424524)
- 44) Lee AG, et al.: Am J Ophthalmol. 2005; 140(4): 707-708 (PMID: 16226524)
- 45) Campbell UB, et al.: J Sex Med. 2015; 12(1): 139-151 (PMID: 25358826)
- 46) Gilad R, et al.: BMJ. 2002; 325(7369): 869 (PMID: 12386039)
- 47) Striano P, et al.: BMJ. 2006; 333(7572): 785 (PMID: 17038735)
- 48) Hellstrom WJG, et al.: J Urol. 2003; 170(3): 887-891 (PMID: 12913723)
- 49) 精液特性に及ぼす影響 (シアリス錠: 2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.4.4.3)
- 50) トーアエイヨー社内資料: 粉碎後の安定性試験 [TDL0007]
- 51) トーアエイヨー社内資料: 簡易懸濁試験 [TDL0008]

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況は以下のとおりである。(2023年11月現在)

| 国名 | 販売名 | 剤形 | 含量 |
|----|---------|----------|------|
| 米 | ADCIRCA | フィルムコート錠 | 20mg |
| 英 | ADCIRCA | フィルムコート錠 | 20mg |
| 仏 | ADCIRCA | フィルムコート錠 | 20mg |

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。
本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

オーストラリア分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) ^{注)}

B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

注) Therapeutic Goods Administration : Prescribing medicines in pregnancy database

<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

(2023/11/16 アクセス)

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

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) 粉碎

本剤を乳鉢で粉碎し、50 メッシュ (300 μ m) ふるいで篩過したものについて安定性試験を実施した。全ての保存条件及び試験項目において、試験開始時と比較して変化は認められなかった⁵⁰⁾。

表XIII-1. 粉碎後の安定性

| 試験項目 | 開始時 | 温度 | | 湿度 | | 光 | |
|------------------------|------|-----------|------|--------------|-------|---------------|-------------|
| | | 40℃ | | 30℃ 75%RH | | D65 蛍光ランプ照射 | |
| | | ガラス瓶 (密栓) | | ガラスシャーレ (開放) | | ガラスシャーレ (蓋あり) | |
| | | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 60 万 lx・hr | 120 万 lx・hr |
| 性状 | 注 | 注 | 注 | 注 | 注 | 注 | 注 |
| 溶出性 (30 分間の溶出率 (%)) | 81 | 82 | 81 | 81 | 81 | 82 | 81 |
| 含量 (表示量に対する (%)) | 98.7 | 100.4 | 99.8 | 100.2 | 100.3 | 99.8 | 100.6 |

注：うすい赤褐色の粉末であった。

(1 ロット 3 回測定の平均値)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<試験方法>

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に本剤をそのまま 1 個投入してピストンを戻し、シリンジに約 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行った。

得られた懸濁液を経管チューブ (8Fr.) の注入端より、約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端 (注入端) を 30cm の高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

<結果>


表XIII-2. 崩壊・懸濁性及び通過性⁵¹⁾

| | 崩壊・懸濁性 | 通過性 |
|---------------------|----------------|-----------------|
| タダラフィル錠 20mgAD 「TE」 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.のチューブを通過した。 |

XIII. 備考

2. その他の関連資料

患者用説明書（38mm×105mm、製品に封入）

| |
|---|
| <p style="text-align: center;">タダラフィル錠20mg AD「TE」を服用される方へ</p> <p style="text-align: center;">この薬を安全に使用するため飲む前に必ずお読みください</p> <p>服用前に必ず次の点をご確認ください。 わからないことがある場合には、医師または薬剤師にご相談ください。</p> <ul style="list-style-type: none">●狭心症などの心臓病によく用いられるニトログリセリンなどの硝酸剤とこのお薬は併用できません。重篤な副作用を起こすことがあります。●このお薬はあなたに処方されたものです。決して人に譲り渡したりしないでください。 <p style="text-align: right;"> NTD1</p> |
|---|



製造販売

トアエイ株式会社

福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地