2023年3月改訂（第12版）

日本標準商品分類番号　87 259

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

勃起不全治療剤
タダラフィル錠

シアリス®錠5mg
シアリス®錠10mg
シアリス®錠20mg

Cialis® Tablets

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	シアリス錠5mg：1錠中にタダラフィルとして5mg含有 シアリス錠10mg：1錠中にタダラフィルとして10mg含有 シアリス錠20mg：1錠中にタダラフィルとして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：2007年7月31日 薬価基準収載年月日：2022年4月1日 販売開始年月日：2007年9月12日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：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2022年4月改訂の添付文書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（https://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.....5

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形.....6
２．製剤の組成.....6
３．添付溶解液の組成及び容量.....7
４．力価.....7
５．混入する可能性のある夾雑物.....7
６．製剤の各種条件下における安定性....7
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.....7
11．別途提供される資材類.....8
12．その他.....8

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果..... 9
２．効能又は効果に関連する注意 9
３．用法及び用量..... 9
４．用法及び用量に関連する注意 9
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
..... 20
２．薬理作用..... 20

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移..... 24
２．薬物速度論的パラメータ 32
３．母集団（ポピュレーション）解析 .. 33
４．吸収..... 33
５．分布..... 33
６．代謝..... 34
７．排泄..... 35
８．トランスポーターに関する情報 36
９．透析等による除去率..... 36
10．特定の背景を有する患者 36
11．その他..... 38

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 39
２．禁忌内容とその理由 39
３．効能又は効果に関連する注意とその理由
..... 40
４．用法及び用量に関連する注意とその理由
..... 40
５．重要な基本的注意とその理由 40
６．特定の背景を有する患者に関する注意
..... 41
７．相互作用..... 43

８．副作用 45
９．臨床検査結果に及ぼす影響 53
10．過量投与 53
11．適用上の注意 53
12．その他の注意 53

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 56
２．毒性試験 57

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 60
２．有効期間 60
３．包装状態での貯法 60
４．取扱い上の注意 60
５．患者向け資材 60
６．同一成分・同効薬 60
７．国際誕生年月日 60
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 60
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 61
11．再審査期間 61
12．投薬期間制限に関する情報 61
13．各種コード 61
14．保険給付上の注意 61

Ⅺ．文献
１．引用文献 63
２．その他の参考文献 64

Ⅻ．参考資料
１．主な外国での発売状況 65
２．海外における臨床支援情報 68

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 69
２．その他の関連資料 69

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

シアリス（一般名 タダラフィル）は選択的なホスホジエステラーゼ タイプ 5（PDE5）阻害作用を有する化合物として創薬され、1995 年から勃起不全治療剤としての開発が開始された。
勃起障害患者を対象とした外国における様々な臨床試験を実施した結果、勃起不全治療剤としての有効性と安全性が確認された。
シアリスは、薬物動態が食事の影響を受けず、かつ、有効性が 36 時間認められるという特徴を有している薬剤として、既に 116 ヵ国（2008 年 10 月現在）で承認されている。まず、2002 年 10 月、オーストラリアにおいて承認され、その後、EU では 2002 年 11 月に、カナダにおいては 2003 年 9 月に、米国では 2003 年 11 月に承認された。アジア各国においては、シンガポール（2003 年 1 月）、台湾（2003 年 7 月）、韓国（2003 年 7 月）、中国（2004 年 12 月）で承認された。
服薬のタイミングを計ることのわずらわしさや行動に伴う焦りやプレッシャーを軽減できる、より自然な勃起障害治療を期待し、わが国においてもブリッジング試験として用量反応試験を実施した。その結果、本剤の薬物動態ならびに勃起障害治療における用量反応性、有効性及び安全性が日本人と外国人で類似しており、さらに種々の民族的要因を考慮し、海外臨床試験成績を日本人患者に外挿することが可能であると判断された。そこで、国内第 I 相試験及びブリッジング試験に加え、海外臨床試験成績を評価資料とし、2005 年 9 月に承認申請を行い、2007 年 7 月に勃起不全治療剤として承認された。本剤は 2007 年 9 月より日本イーライリリー株式会社にて発売されていたが、2009 年 7 月 1 日から日本新薬株式会社が販売を受託し、発売している。
市販後に特定使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2017 年 3 月 30 日薬生薬審発 0330 第 8 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。

２．製品の治療学的特性

１．新しい構造式を持つ勃起不全治療剤である。

２．国内プラセボ対照二重盲検比較試験において、「挿入の成功*」は 5mg で 72.1%、10mg で 81.1%、20 mg で 82.1%、「性交の成功*」は、5mg で 51.4%、10mg で 64.6%、20mg で 68.4%であった。
（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）
*患者日記中の性交に関する質問

３．有効性が 36 時間認められる。（「Ⅵ．２．（３）作用発現時間・持続時間」の項参照）

４．食事の影響を受けない。（「Ⅶ．１．（４）食事・併用薬の影響」の項参照）

５．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
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 「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

シアリス錠 5mg、シアリス錠 10mg、シアリス錠 20mg

（２）洋名

Cialis Tablets

（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）

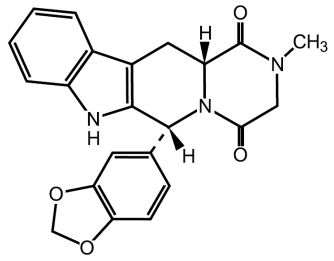
（２）洋名（命名法）

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

(6R,12aR)-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			保存形態	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。

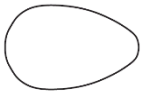
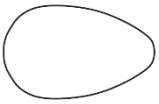
Ⅳ．製剤に関する項目

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		シアリス錠 5mg	シアリス錠 10mg	シアリス錠 20mg
性状・剤形		くすんだ黄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9.7 mm 短径:約6.0 mm 厚さ:約4.0 mm 重量:約 0.18 g	長径:約11.0 mm 短径:約6.8 mm 厚さ:約4.5 mm 重量:約0.26 g	長径:約12.3 mm 短径:約7.6 mm 厚さ:約5.0 mm 重量:約0.36 g

（３）識別コード

販売名	シアリス錠 5mg	シアリス錠 10mg	シアリス錠 20mg
識別コード	C5	C10	C20

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	シアリス錠 5 mg	シアリス錠 10 mg	シアリス錠 20 mg
有効成分	1錠中 タダラフィルとして5 mg	1錠中 タダラフィルとして10 mg	1錠中 タダラフィルとして20 mg
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、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、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

シアリス錠 5mg、10mg、20mg

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果[4]
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	PTP包装[1]	36ヵ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	暗所	PTP包装[1]	6ヵ月	規格内
苛酷試験	光	室温	－	キセノンランプ	シャーレ[2]	301万lx・hr	規格内
	温度･湿度[3]	40℃	75%RH	暗所	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 包装する。
2　ポリエチレンフィルムで覆う。
3　シアリス錠 5mg、10mg のみ
4　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

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

〈シアリス錠 5mg〉
20 錠［10 錠（PTP）×2］

〈シアリス錠 10mg〉
20 錠［10 錠（PTP）×2］、40 錠 PTP［10 錠（PTP）×4］
〈シアリス錠 20mg〉
20 錠［10 錠（PTP）×2］、40 錠 PTP［10 錠（PTP）×4］

（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、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

勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者）

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 投与に際しては、勃起不全及びその基礎疾患の診断のため、既往歴の調査や諸検査を行い、客観的な診断に基づき臨床上治療が必要とされる患者に限定すること。

5.2 本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。

〈解説〉

5.1 本剤の効能・効果は「勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者)」であり、本剤を処方する際には十分に診察を行い患者の症状を正確に把握し、必要に応じて諸検査を行った上で、客観的に診断する必要がある。

5.2 本剤は、性的刺激などにより非アドレナリン非コリン作動性神経及び海綿体内皮細胞から放出された一酸化窒素（NO）存在下で、cGMP 分解酵素である PDE5 を阻害することにより、平滑筋を弛緩し、陰茎組織への血流を増大させて勃起不全を改善する。したがって、性的刺激のない状態では効果は発揮しない。

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 10mg を性行為の約 1 時間前に経口投与する。10mg の投与で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mg に増量することができる。軽度又は中等度の肝障害のある患者では 10mg を超えないこと。なお、いずれの場合も 1 日の投与は 1 回とし、投与間隔は 24 時間以上とすること。中等度又は重度の腎障害のある患者では、5mg から開始し、投与間隔は 24 時間以上とすること。なお、中等度の腎障害のある患者では最高用量は 10mg を超えないこととし、10mg を投与する場合には投与間隔を 48 時間以上とすること。重度の腎障害のある患者では 5mg を超えないこと。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

国内及び外国臨床試験成績より、本剤 5～20mg の用量範囲において、有効性と安全性が確認されてるが、国内臨床試験において、20mg 群での有害事象の発現率は 5mg 群及び 10mg 群と比較すると頻度の増加［5mg 群（40.0%)、10mg 群（41.9%)、20mg（54.7%)］が認められたことから、有効性と安全性のバランスを考慮し、10mg を開始用量とすることが適切であるとした。

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

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、低用量（5mg）から開始し、投与間隔を十分にあける（10mg を投与する場合は投与間隔を 48 時間以上）など注意して投与すること。なお、投与量は 10mg を超えないこと。［10.2 参照］

〈解説〉

「Ⅷ．７．（２）併用注意とその理由」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

１）単回投与試験

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。

２）反復投与試験

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 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：40mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．３．用法及び用量」の項参照）

（３）用量反応探索試験

「Ⅴ．５．（４）１）①国内プラセボ対照二重盲検比較試験」の項参照

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

本剤の臨床効果は、国内用量反応試験、外国第Ⅲ相試験共に同一の指標を用いて評価を行った。主な指標は IIEF（International Index of Erectile Function:国際勃起機能スコア）質問票（15 問）における勃起機能ドメイン（6 問）（表 1）、SEP（Sexual Encounter Profile:患者日記中の性交に関する質問）の質問 2 及び質問 3（表 2）に対する回答とした。

表 1） IIEF 勃起機能ドメインの質問と回答

質問番号	質問	回答選択肢(点)
1	ここ 4 週間、性的行為におよんでいる時、何回勃起を経験しましたか。	・性的行為一度も無し[注 1)] ……(0) ・毎回又はほぼ毎回(10 回中 9 回以上)……(5) ・おおかた毎回(半分よりかなり上回る回数:10 回中 7 回程度)…(4) ・時々(10 回中 5 回)……(3) ・たまに(半分よりかなり下回る回数:10 回中 3 回程度)……(2) ・全く無し又はほとんど無し(10 回中 1 回以下)……(1) 注 1) 質問 2 では「性的刺激一度も無し」、質問 3、4 では「性交の試み一度も無し」
2	ここ 4 週間、性的刺激による勃起の場合、何回挿入可能な勃起の硬さになりましたか。	
3	ここ 4 週間、性交を試みた時、何回挿入することが出来ましたか。	
4	ここ 4 週間、性交中、挿入後何回勃起を維持することが出来ましたか。	
5	ここ 4 週間で、性交中に、性交を終了するまで勃起を維持するのはどれくらい困難でしたか。	・性交の試み一度も無し……(0) ・困難でない……(5) ・やや困難……(4) ・困難……(3) ・かなり困難……(2) ・ほとんど困難……(1)

15	ここ 4 週間、勃起を維持する自信の程度はどれくらいありましたか。	・非常に高い……(5) ・高い……(4) ・普通……(3) ・低い……(2) ・非常に低い……(1)
勃起機能ドメイン　計		30 点

表 2)　SEP の質問と回答

質問番号	質問	回答
2	パートナーの膣への挿入ができましたか？	「はい」又は「いいえ」
3	勃起は十分に持続し、性交に成功しましたか？	

①国内プラセボ対照二重盲検比較試験　（ブリッジング試験）[1)]

【試験背景】

＜対象＞

20歳以上の男性で、3ヵ月以上にわたって勃起不全を有する患者343例（プラセボ群86例、タダラフィル5mg群85例、タダラフィル10mg群86例、タダラフィル20mg群86例）。なお、重症度（軽度、中等度、重度）及び病因学的分類（心因性、器質性、混合型）は不問とした。

＜方法＞

タダラフィル5mg、10mg、20mg又はプラセボを1日1回を超えない頻度で12週間必要時経口投与

＜有効性主要評価項目＞

以下におけるベースラインからの変化量

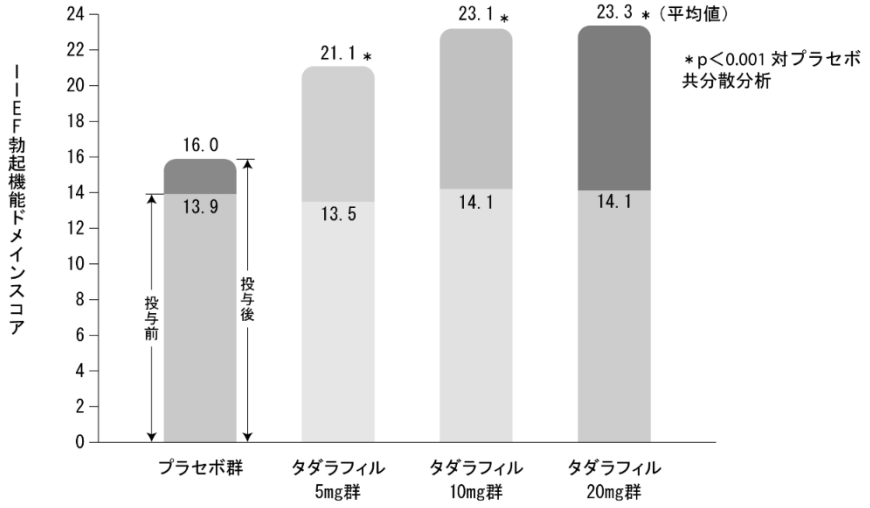
- 国際勃起機能スコア（IIEF）における勃起機能ドメイン*スコア
- 患者日記中の性交に関する質問（SEP）の質問2*に対し「はい」と回答した割合
- 患者日記中の性交に関する質問（SEP）の質問3*に対し「はい」と回答した割合

【試験結果】

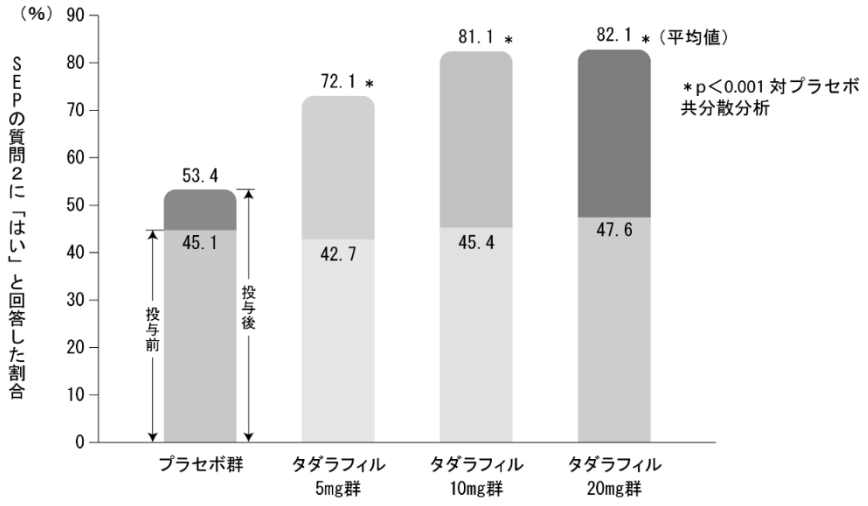
＜患者背景＞

特性	プラセボ （N＝86）	タダラフィル 5mg （N＝85）	タダラフィル 10mg （N＝86）	タダラフィル 20mg （N＝86）
平均年齢（歳）	57	54	56	54
勃起障害の罹患期間≧1 年	93%	85%	87%	88%
勃起障害の重症度				
軽度	37%	38%	37%	37%
中等度	24%	24%	24%	24%
重度	38%	39%	38%	38%
勃起障害の病因学的分類				
心因性	28%	25%	28%	34%
器質性	36%	27%	34%	33%
混合型	36%	48%	38%	34%
シルデナフィル投与歴	56%	64%	56%	51%
合併疾患				
高血圧	28%	24%	22%	31%
糖尿病	20%	19%	16%	27%
前立腺肥大（BPH）	10%	12%	16%	13%
高脂血症	22%	12%	13%	15%

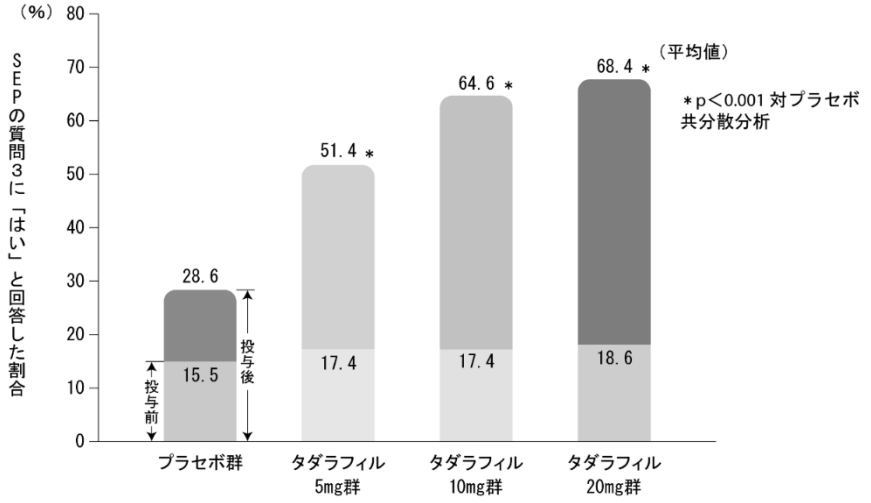
＜IIEF 勃起機能ドメインスコア＞
IIEF勃起機能ドメインスコアによって有効性を評価したところ、タダラフィルはいずれの投与群においてもプラセボ投与群に比べて有意な改善を示した（p＜0.001）。



＜SEP の質問 2（挿入の成功）＞
タダラフィルは「挿入の成功」に関して、いずれの投与群においてもプラセボ投与群に比べて有意な改善を示した（p＜0.001）。



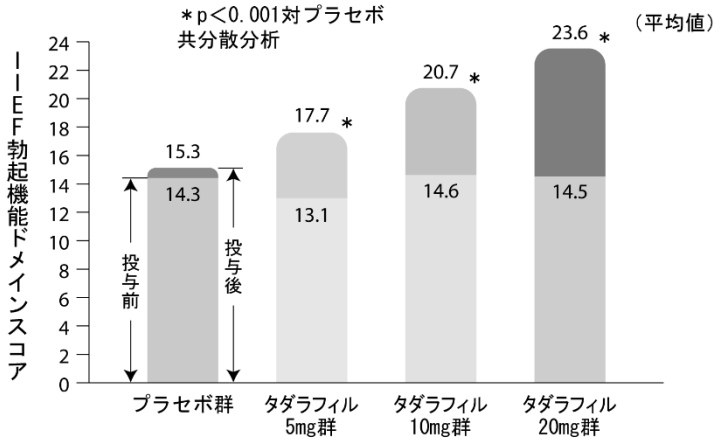
＜SEPの質問3（性交の成功）＞
タダラフィルは「性交の成功」に関して、いずれの投与群においてもプラセボ投与群に比べて有意な改善を示した（p＜0.001）。



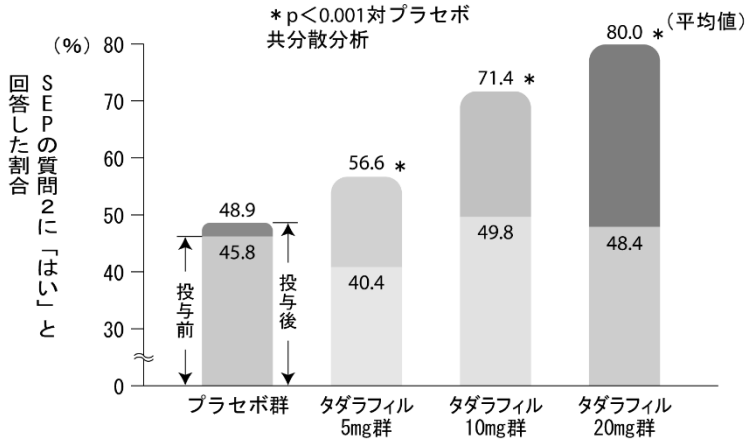
＜安全性＞
タダラフィル 5mg、10mg、20mg 群に割り付けられた総症例 257 例中 70 例（27.2%）に副作用が認められた。
主な副作用は頭痛 29 例（11.3%）、潮紅 13 例（5.1%）、ほてり 9 例（3.5%）、消化不良 6 例（2.3%）等であった。

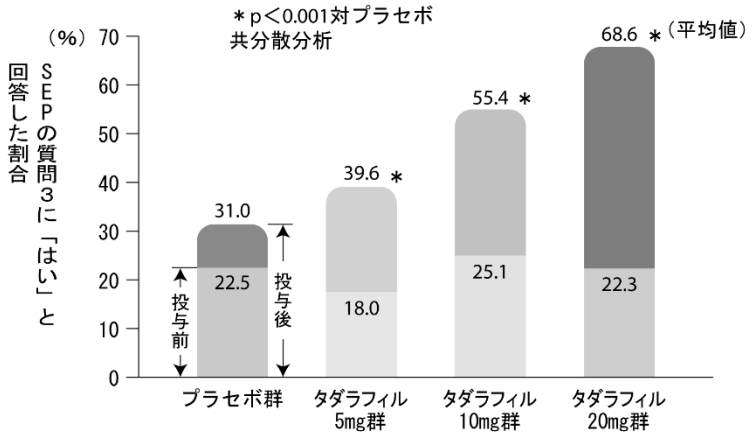
②海外プラセボ対照二重盲検比較試験　（11 試験の併合成績）
【試験背景】
＜対象／方法／評価項目＞
- 3 ヵ月以上にわたって勃起障害を有する 18 歳以上の外国人男性患者（プラセボ群 565 例、タダラフィル 5mg 群 151 例、タダラフィル 10mg 群 256 例、タダラフィル 20mg 群 1,220 例）
- 1 日 1 回を超えない頻度で必要時経口投与
- ブリッジング試験とほぼ同様のデザインで実施された外国プラセボ対照二重盲検比較試験（ブリッジング対象試験含む）11 試験を併合し、有効性を評価した。

【試験結果】
＜IIEF 勃起機能ドメインスコア＞
IIEF 勃起機能ドメインスコアによって有効性を評価したところ、タダラフィルはいずれの投与群においてもプラセボ投与群に比べて有意な改善を示した（p＜0.001）。



＜SEP の質問 2（挿入の成功）、SEP の質問 3（性交の成功）＞
タダラフィルは「挿入の成功」、「性交の成功」に関して、いずれの投与群においてもプラセボ投与群に比べて有意な改善を示した（p＜0.001）。





＜安全性＞
外国で実施されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（13 試験）において、シアリス 2.5mg～20mg 群に割り付けられた総症例 2,047 例中 599 例（29.3%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 258 例（12.6%）、消化不良 139 例（6.8%）、背部痛 63 例（3.1%）、筋痛 57 例（2.8%）、潮紅 51 例（2.5%）等であった。

2）安全性試験
長期投与試験として 3 試験実施し、最長 2 年又は 6 ヵ月間必要時投与した結果、タダラフィル群の 23.9～57.0%に副作用が発現した。タダラフィル群に共通して最もよく見られた副作用は、頭痛（9.4～31.2%）及び消化不良（7.6～18.3%）であった。長期投与試験で認められた安全性プロファイルは、他の臨床試験と同様であった。
投与期間別の解析の結果から、長期投与に伴って新たに発現する傾向のある有害事象は認められなかった。また、事象の最初の発現までの投与後期間の検討の結果、頭痛、消化不良及び背部痛は、投与後初期に最初の発現を認めた患者が多く、その後、最初に事象の発現を認めた患者は減少することが示された。
以上より、長期投与による臨床上重要な安全性のリスクの上昇は、特に認められなかった。

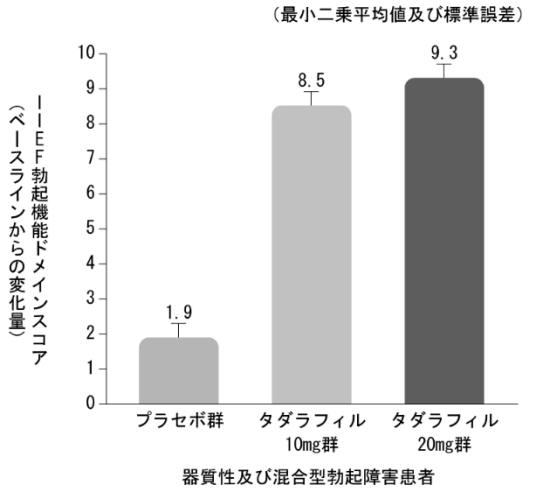
（5）患者・病態別試験
1）器質性及び混合型勃起障害患者における検討
国内プラセボ対照二重盲検比較試験で、器質性及び混合型勃起障害患者 245 例（器質性勃起障

害患者：プラセボ群 31 例、タダラフィル 10mg 群 29 例、タダラフィル 20mg 群 28 例、混合型勃起障害患者：プラセボ群 31 例、タダラフィル 10mg 群 33 例、タダラフィル 20mg 群 29 例）に対するタダラフィルの用量反応性について検討した。（試験背景は、「1）無作為化並行用量反応試験」の項参照。）

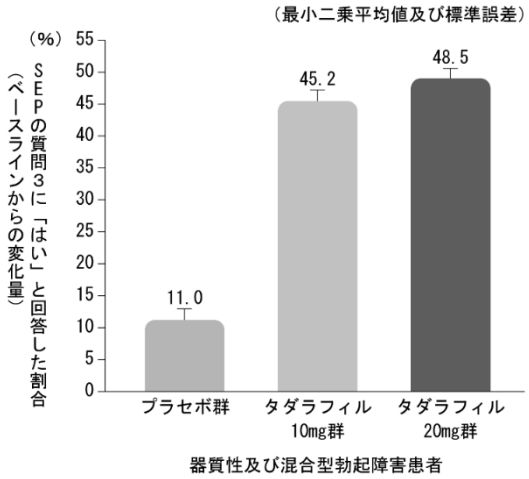
主要評価項目のすべてにおいて、タダラフィル 20mg 群では 10mg 群と比べて優れた効果が示された。

また、安全性に関して、20mg 群における頭痛及び消化不良のような軽微な有害事象がわずかに 10mg 群よりも多く認められたが、それ以外の事象では用量依存的な発現率の上昇は認められなかった。

＜IIEF 勃起機能ドメインスコア＞



＜SEP の質問 3（性交の成功）＞



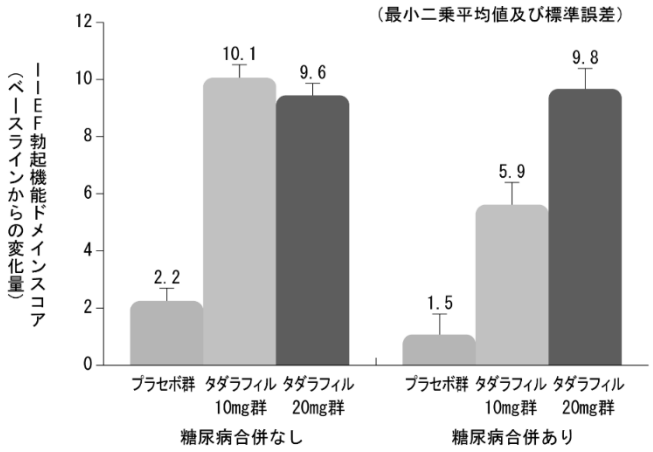
＜安全性＞

器質性及び混合型勃起障害患者において、タダラフィル 10mg 群に割り付けられた総症例 62 例中 14 例（22.6%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 4 例（6.5%）、潮紅 3 例（4.8%）、ほてり 3 例（4.8%）、消化不良 1 例（1.6%）等であった。20mg 群においては総症例 57 例中 16 例（28.1%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 8 例（14.0%）、潮紅 2 例（3.5%）、消化不良 2 例（3.5%）、眼充血 2 例（3.5%）等であった。

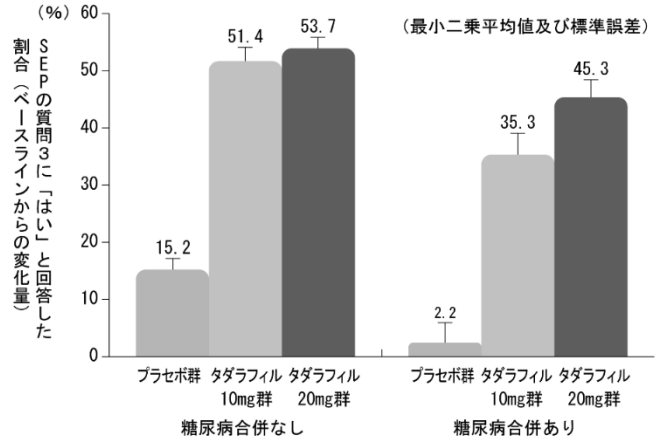
２）糖尿病を有する勃起障害患者における検討

国内プラセボ対照二重盲検比較試験で、糖尿病を合併する勃起障害患者（プラセボ群 86 例[糖尿病合併なし 67 例、合併あり 19 例]、タダラフィル 10mg 群 86 例[糖尿病合併なし 69 例、合併あり 17 例]、タダラフィル 20mg 群 86 例[糖尿病合併なし 63 例、合併あり 23 例]）において、タダラフィル 20mg 群では 10mg 群と比べて優れた効果が示された。

＜IIEF 勃起機能ドメインスコア＞



＜SEP の質問 3（性交の成功）＞



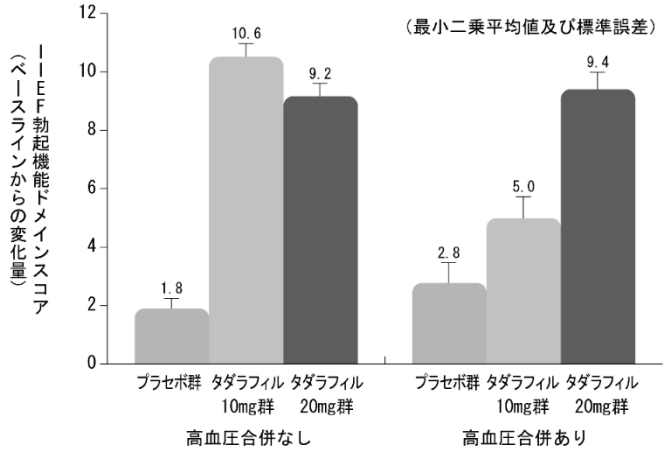
＜安全性＞

糖尿病を有する勃起障害患者において、タダラフィル 10mg 群に割り付けられた総症例 17 例中 5 例（29.4%）に副作用が認められた。主な副作用は潮紅 2 例（11.8%）、ほてり 1 例（5.9%）等であった。20mg 群においては総症例 23 例中 7 例（30.4%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 3 例（13.0%）、潮紅 1 例（4.4%）、ほてり 1 例（4.4%）、鼻閉 1 例（4.4%）等であった。

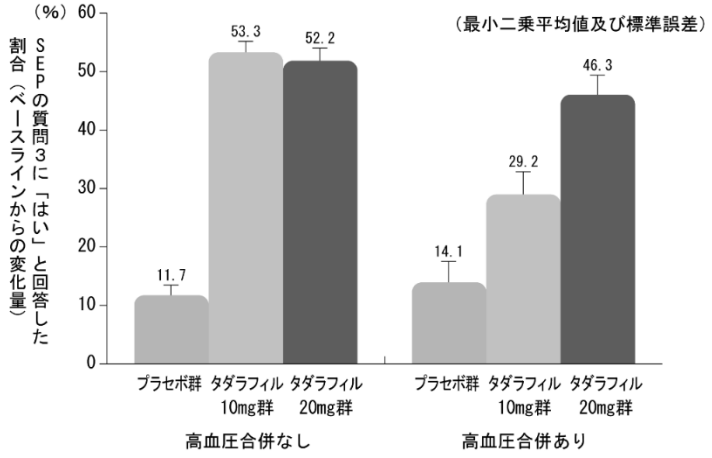
3）高血圧を有する勃起障害患者における検討

国内プラセボ対照二重盲検比較試験で、高血圧を合併する勃起障害患者（プラセボ群 86 例[高血圧合併なし 62 例、合併あり 24 例]、タダラフィル 10mg 群 86 例[高血圧合併なし 67 例、合併あり 19 例]、タダラフィル 20mg 群 86 例[高血圧合併なし 59 例、合併あり 27 例]）において、タダラフィル 20mg 群では 10mg 群と比べて優れた効果が示された。

＜IIEF 勃起機能ドメインスコア＞



＜SEP の質問 3 （性交の成功）＞

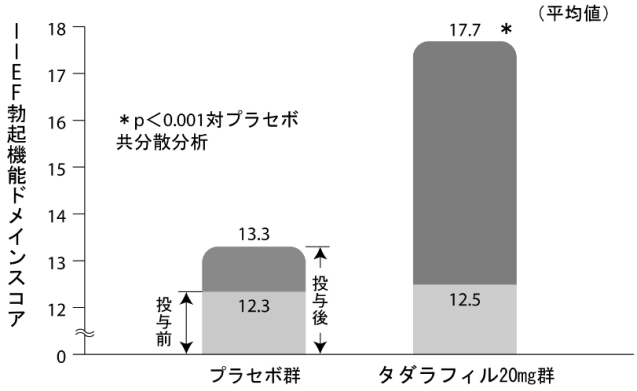


＜安全性＞

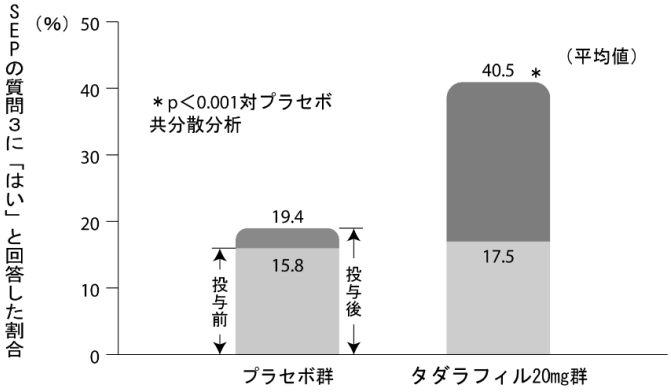
高血圧を有する勃起障害患者において、タダラフィル 5mg、10mg、20mg 群に割り付けられた総症例 66 例中 17 例（25.8%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 4 例（6.1%）、潮紅 2 例（3.0%）、背部痛 2 例（3.0%）、倦怠感 2 例（3.0%）、末梢性浮腫 2 例（3.0%）、ほてり 1 例（1.5%）等であった。

４）前立腺切除術後勃起障害患者における検討（外国データ）
両側神経温存根治的前立腺切除術を受けた後、勃起障害となった患者 303 例（プラセボ群 102 例、タダラフィル 20mg 群 201 例）を対象として、タダラフィル 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回を超えない頻度で 12 週間必要時経口投与した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試験を実施した。
その結果、IIEF 勃起機能ドメインスコア、挿入の成功（SEP の質問 2)、性交の成功（SEP の質問 3）に関して、タダラフィル 20mg 群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（p＜0.001)。

＜IIEF 勃起機能ドメインスコア＞



＜SEP の質問 3（性交の成功）＞



＜安全性＞
前立腺切除術後勃起障害患者において、タダラフィル 20mg 群に割り付けられた総症例 201 例中 80 例（39.8%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 41 例（20.4%)、消化不良 21 例（10.4%)、筋痛 12 例（6.0%）等であった。

（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

特定使用成績調査 [2)]
目的：日常診療下で本剤の使用時における安全性及び有効性を確認する。
対象：満足な性行為を行うために十分な勃起とその維持ができないと診断された勃起不全患者
登録患者数：2007 年 10 月 1 日～2009 年 6 月 12 日までに総症例数として 2,151 例を登録した。
症例構成：調査票が回収された 2,095 例中、安全性の解析対象は 1,635 例、有効性の解析対象は

1,447 例であった。

観察期間：本剤の投与開始から 3 ヶ月間。ただし、本剤 20mg が投与されている患者では、本剤 20mg 処方開始から 6 ヶ月、最長で 9 ヶ月間を観察期間とした。

用法・用量：本剤の日常診療下での使用状況に基づくデータを収集した。

調査項目：患者背景、治療内容、国際勃起機能スコアの勃起機能（IIEF EF）ドメインスコア、概括効果調査票（Global Assessment Question :GAQ）、有害事象など

有効性：

① IIEF EF ドメインスコア

平均 IIEF EF ドメインスコアは、処方開始時の 13.5 から最終評価時の 24.2 へと有意に改善した（$p<0.001$）。投与量 20mg 未満から開始して 20mg に増量した患者群においても、処方開始時、20mg への増量時および最終評価時の平均スコアは、それぞれ 13.4、21.6、24.4 と投与開始前に対して投与後有意な改善がみられた。

② GAQ

GAQ の評価では、評価対象患者全体（1,447 例）のうち、89%が「勃起が改善した」と回答した。投与量別では最大投与量が 20mg 未満であった患者の 87%が、最大投与量が 20mg であった患者の 89%が「勃起が改善した」と回答した。「勃起が改善した」と回答した患者のうち、「性行動を行う能力を改善した」と回答した患者の割合は、全体および最大投与量別のいずれにおいても 98%であった。

安全性：

有害事象の発現率は 3.98%（65 例/1,635 例、78 件）であった。主な有害事象として、頭痛が 1.35%（22 例）、ほてりが 0.98%（16 例)、潮紅が 0.55%(9 例)に認められた。重篤な有害事象として、貧血と放射線胃腸炎がそれぞれ 1 例認められたが本剤との因果関係は否定された。

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

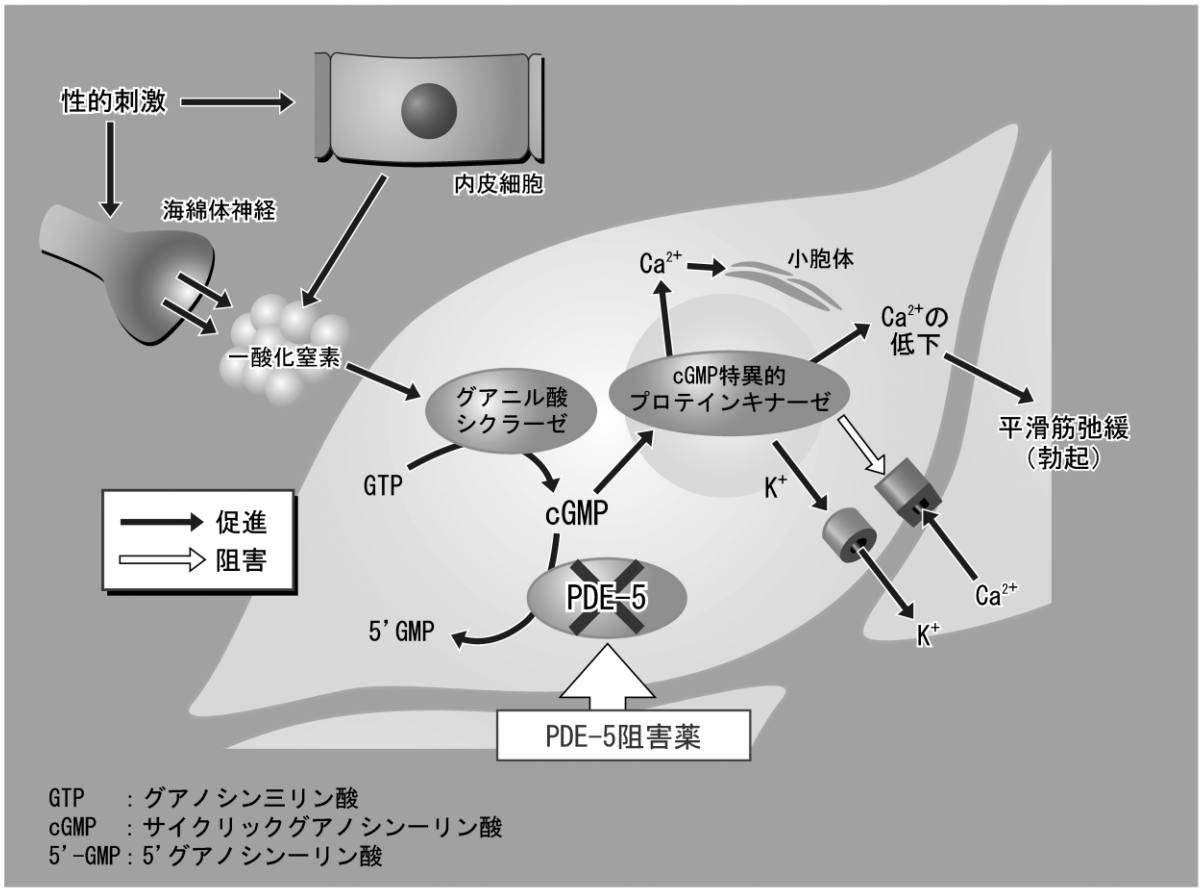
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

性的刺激により一酸化窒素（NO）の局所的な遊離が生じる際に、タダラフィルは、cGMP 分解酵素である PDE5 を阻害することにより海綿体の cGMP 濃度を上昇させる。その結果、平滑筋が弛緩し、陰茎組織への血流が増大して勃起が達成される。



（２）薬効を裏付ける試験成績

１）PDE5 阻害作用（*in vitro*）

タダラフィルは選択的な PDE5 阻害剤である。タダラフィルはヒト遺伝子組換え PDE5 を約 1nM の IC_{50} 値で阻害した。タダラフィルの PDE5 に対する阻害効力は、PDE6 及び PDE11 と比較して、それぞれ 700 及び 14 倍であり、その他の PDE サブタイプとの比較では、9000 倍以上であった[3)]（*in vitro*）。

以上のことから、タダラフィルはヒト PDE5 の選択的な阻害剤であることが示された。

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

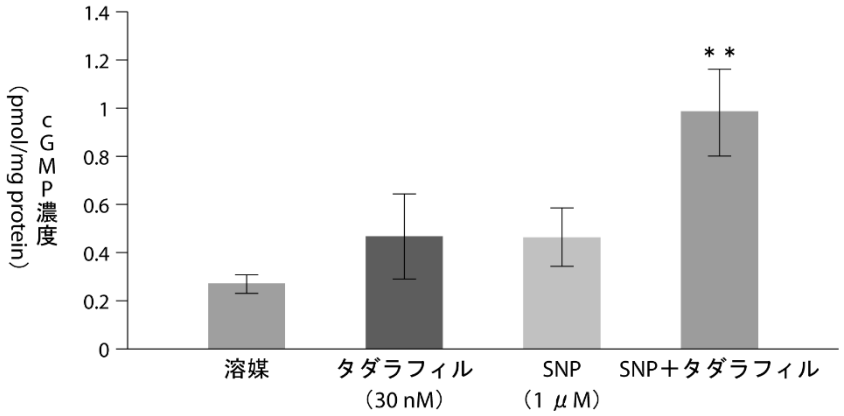
PDE [1]	N [2]	IC_{50} 値 [3]（μM）	選択比 [4]
1A	4	19±4	20000
1B	4	20±4	21000
1C	4	10±2	10500
2	4	46±8	49000
3A	8	40±9	38000
3B	8	19±5	20000
4A	5	28±5	29500
4B	5	21±4	22000
4C	5	22±4	23000
4D	5	12±3	12700
5	8	0.00094±0.00012	1
6	10	0.73±0.12	780
7	4	44±7	47000
8	4	28±4	30000
9	4	18±2	19000
10	4	8.5±1	9000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

２）陰茎海綿体内 cGMP 濃度上昇作用

海綿体小柱平滑筋をタダラフィル（30nM）処置した後の cGMP 濃度を測定したところ、タダラフィル単独では有意な上昇は認められなかったが、NO 供与体であるニトロプルシドナトリウム（SNP）存在下では、SNP 単独の場合に比し、cGMP 濃度が有意に上昇した。

ヒト陰茎海綿体平滑筋の cGMP 濃度に及ぼすタダラフィルの影響



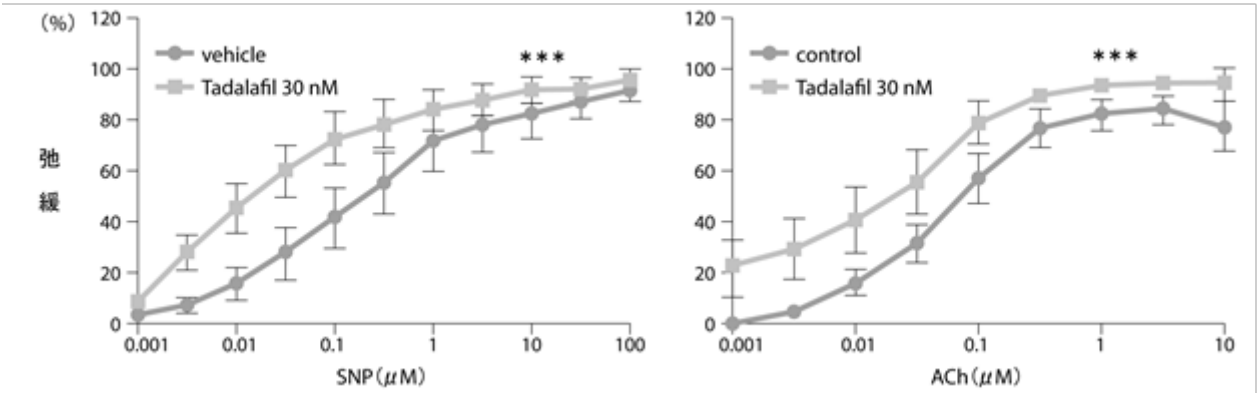
cGMP = サイクリックグアノシン一リン酸、SNP = ニトロプルシドナトリウム
** = p<0.05（SNP 単独処置との比較、一元配置分散分析及び Student-Newman-Keuls test）

3）陰茎動脈及び海綿体の弛緩増強作用

ヒト陰茎動脈リング標本をノルエピネフリン（1μM）で収縮させた後に、タダラフィルを処理すると動脈リングは完全に弛緩し、その EC_{50} 値は 34nM であった。また、タダラフィル（30nM）は、SNP の陰茎動脈弛緩作用を増強させた。副交感神経の伝達物質であるアセチルコリン（ACh）は内皮細胞の NO 産生を亢進させる作用を有している。ACh の動脈リング標本に対する弛緩作用は SNP とほぼ同等であったが、タダラフィルはこの作用を増強させた。

陰茎動脈に加え、タダラフィルはヒト陰茎海綿体由来の小柱平滑筋標本に対しても単独で弛緩作用を示し、その EC_{50} 値は 13nM であった。また、タダラフィル（30nM）は、小柱平滑筋に対する SNP 及び ACh の弛緩作用も増強させた。

SNP 及び ACh のヒト陰茎動脈弛緩作用に及ぼすタダラフィルの影響



SNP＝ ニトロプルシドナトリウム、ACh＝ アセチルコリン

実験の最後に適用したパパベリン塩酸塩（0.1mM）による弛緩反応に対する比率（%）を示す（平均値±標準誤差）。

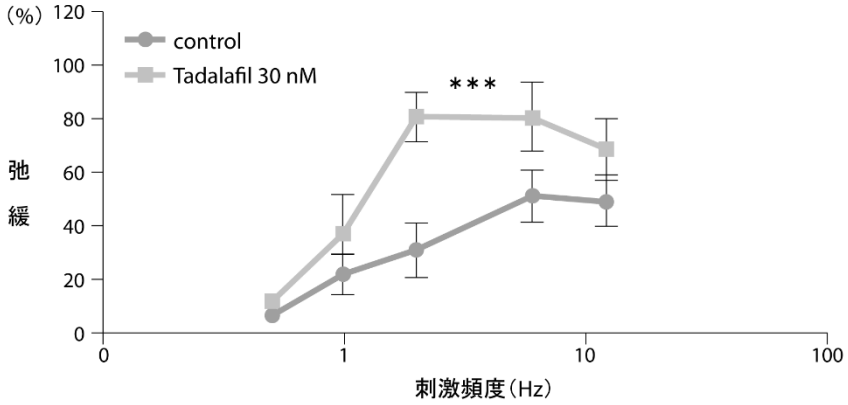
SNP: *** = p<0.005（溶媒処置との比較、二元配置分散分析）

ACh: *** = p<0.005（薬物非処置との比較、二元配置分散分析）

溶媒添加前後の収縮性に統計学的有意差は認められなかった。

グアネチジン及びアトロピンの存在下でアドレナリン及びコリン作動性神経を遮断し、電気的刺激によって非アドレナリン非コリン作動性の神経終末からの NO 放出を誘発したところ、タダラフィルは陰茎海綿体平滑筋に対する電気刺激の弛緩反応を増強させた。

ヒト陰茎海綿体平滑筋の貫壁性電気刺激による弛緩作用に及ぼすタダラフィルの影響



フェニレフリン（1μM）収縮に対する弛緩作用（%）を示す（平均値±標準誤差）。

*** = p<0.005（薬物非処置との比較、二元配置分散分析）

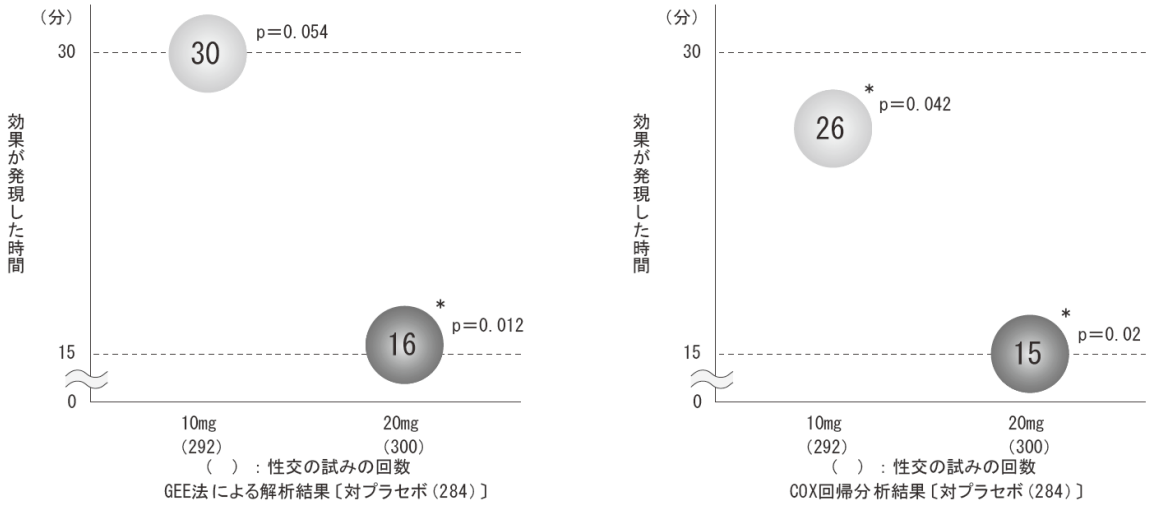
溶媒添加前後の収縮性に統計学的有意差は認められなかった。

（３）作用発現時間・持続時間

１）効果発現時間の検討（参考：海外データ）

3 ヵ月以上にわたり勃起障害を有する 18 歳以上の男性 223 例を対象として、プラセボ群、タダラフィル 10mg 群、タダラフィル 20mg 群の 3 群に無作為に割り付け、SEP の質問 3（勃起は十分に持続し、性交に成功しましたか？）を指標として効果発現時間をプラセボと比較した。解析では、経口投与後 30 分の時点でタダラフィル群とプラセボ群の間に有意差を認めた場合、1 分ずつ時間を短くして性交が成功した割合を求め、タダラフィル群とプラセボ群との比較を続け、両群間に有意差が認められなくなった時点で比較を終了した（GEE 法及び COX 回帰分析にて解析）。

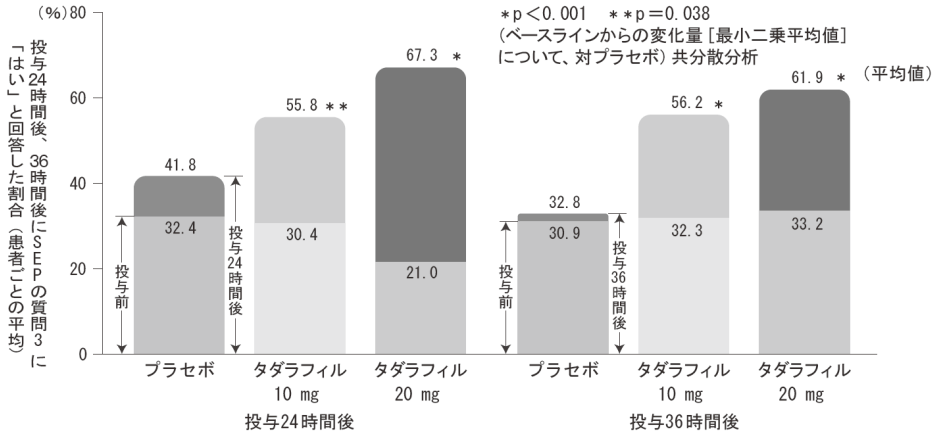
その結果、タダラフィル 10mg 群は COX 回帰分析で投与後 26 分に、20mg 群は GEE 法では投与後 16 分に、COX 回帰分析では投与後 15 分にプラセボ群との有意差を認めた。



２）効果継続時間の検討（参考：海外データ）

3 ヵ月以上にわたり勃起障害を有する 18 歳以上の男性 483 例を対象として、プラセボ群、タダラフィル 10mg 群、タダラフィル 20mg 群を用いて、投与 24 時間後及び 36 時間後における性交の成功について、SEP の質問 3（性交の成功）の各症例の平均値から投与群の平均値を算出し、プラセボと比較した。

その結果、投与後 24 時間では SEP の質問 3 に「はい」と回答した割合の平均は、プラセボ群の 41.8%に比してタダラフィル 10mg 群で 55.8%、タダラフィル 20mg 群で 67.3%と有意に高く（それぞれ p＝0.038、p＜0.001）、投与後 36 時間においても、プラセボ群の 32.8%に比してタダラフィル 10mg 群で 56.2%、タダラフィル 20mg 群で 61.9%と有意に高かった（いずれも P＜0.001）。



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）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の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[4)]。

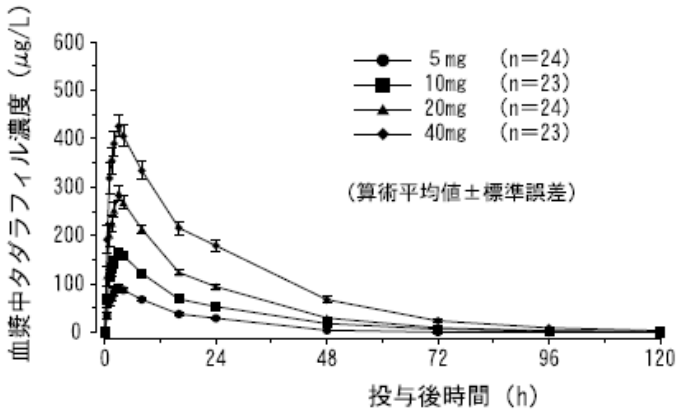
健康成人にタダラフィル5mg、10mg、20mg、40mgを単回投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

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を単回投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移



（注：40mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目」参照。）

2）反復投与

日本人健康成人 18 例にタダラフィル 20mg 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 4 日目までに定常状態に達した。定常状態でのタダラフィルの AUC 及び C_{max} は初回投与時と比較して約 40%増加した[5)]。

健康成人にタダラフィル20mg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) [注1)]	C_{max} (μg/L)	T_{max}(h)[注2)]	$T_{1/2}$(h)
1 日目	18	4478 (14.9)	339 (16.3)	3.00 (1.00～4.00)	－
10 日目	17	6430 [注3)] (18.7)	461 [注4)] (18.4)	3.00 (2.00～4.00)	14.5 (17.9)

幾何平均値(変動係数%)

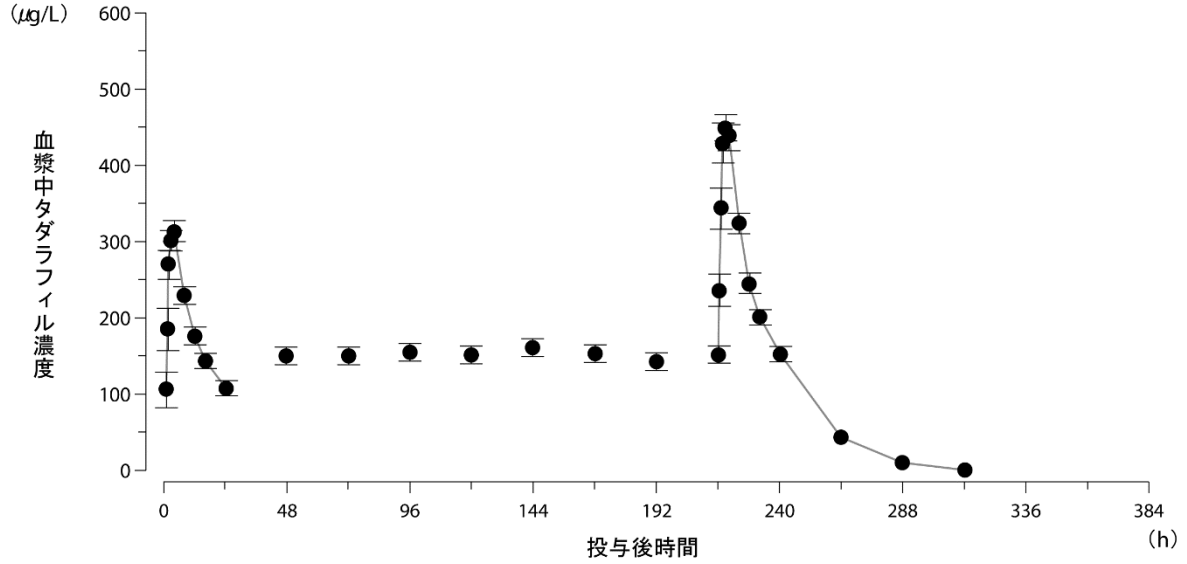
注1）投与間隔間(24時間)での血漿中薬物濃度下面積

注2）中央値(範囲)

注3）定常状態における投与間隔間(24時間)での血漿中薬物濃度下面積

注4）定常状態における最高血漿中薬物濃度

健康成人にタダラフィル20mg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推移



N=18（72 時間以降 N=17）

（注：本剤の承認用法・用量にて、「1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とする。」と記載されている。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目」参照。）

（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[6)]

健康成人 18 例にタダラフィル 20mg 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）。

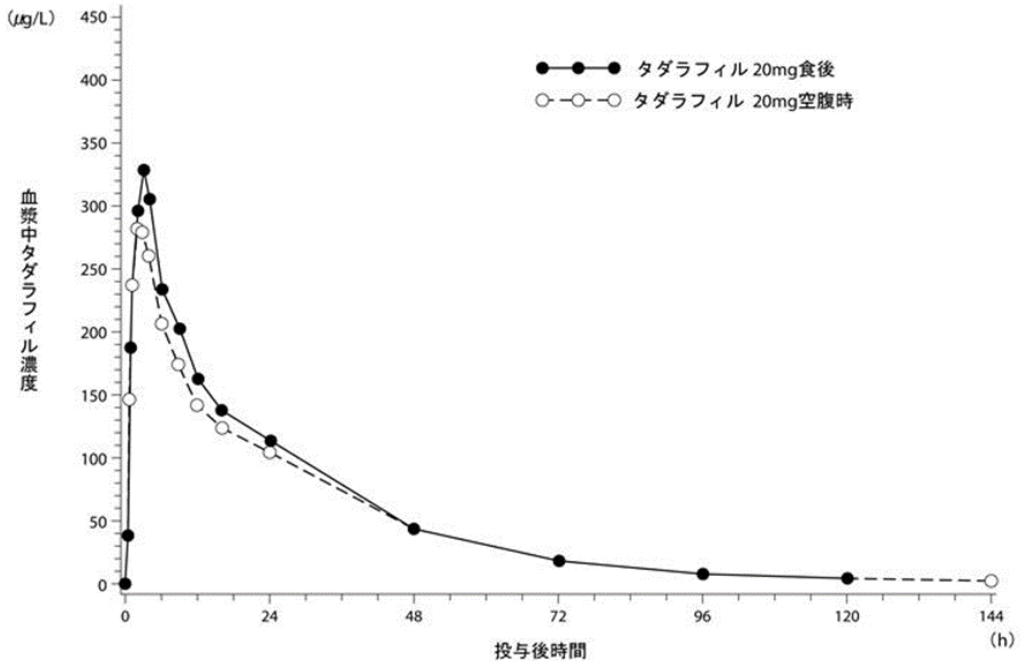
健康成人にタダラフィル 20mg を空腹時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与したときの
血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	幾何平均値 （CV%）		幾何平均値の比（食後/空腹時）（90%信頼区間） [a]
	食後 （N=18）	空腹時 （N=18）	
$AUC_{0-\infty}$ （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 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



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 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 [7]。

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 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 [8]。

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 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 [9]。

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 [7]。

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 [8]。

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）[10]

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 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 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 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 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 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）

⑤ ミダゾラムとの相互作用（外国人データ）[11)]

健康成人 12 例（24～58 歳）を対象として、タダラフィル 10mg 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）

⑥ テオフィリンとの相互作用（外国人データ）[12)]

健康成人男性 17 例（19～45 歳）を対象とし、タダラフィル 10mg 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 10mg 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 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 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

⑦ ワルファリンとの相互作用（外国人データ）[13), 14)]

健康成人 14 例（19～54 歳）を対象としてタダラフィル 10mg を、健康成人 16 例（31～59 歳）を対象としてタダラフィル 20mg 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 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 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 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 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 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）

⑧ アムロジピンとの相互作用（外国人データ）[15)]

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 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 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 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 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 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 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 （N=17）	プラセボ ＋アムロジピン （N=17）	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）

*（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 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 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 （N=19）	プラセボ ＋アムロジピン （N=19）	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）

*（タダラフィル 20mg＋アムロジピン）－（プラセボ＋アムロジピン）

⑨ アルコールとの相互作用（外国人データ）[16),17)]

健康成人を対象として、タダラフィル 10mg あるいは 20mg 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 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 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 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 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 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 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。

⑩ アスピリンとの相互作用（外国人）

アスピリン 1 日 1 回 300mg 反復経口投与時にタダラフィル 10mg 又は 20mg を単回経口投与したときの出血時間延長への影響について検討した結果、アスピリン誘発性の出血時間延長に対して、タダラフィル 10mg 及び 20mg 併用による影響は認められなかった。

健康成人にアスピリン300mgを5日間反復経口投与し、5日目にタダラフィル10mg又はプラセボを単回経口投与により併用したときのアスピリン投与1日目及び5日目の出血時間

	1日目	5日目			
	投与前（標準偏差）（min）	投与前（標準偏差）（min）	投与3時間後（標準偏差）（min）	比 [a]（95%信頼区間）	比 [b]（95%信頼区間）
プラセボ＋アスピリン（N＝14）	4.45（0.652）	8.45（3.10）	9.57（5.88）	1.78（1.40，2.28）	1.07（0.883，1.31）
タダラフィル10 mg[c]＋アスピリン（N＝14）	4.40（1.10）	7.52（1.84）	7.73（2.16）	1.70（1.38，2.11）	1.02（0.932，1.12）

a （5日目投与前）/（1日目投与前）

b （5日目投与3時間後）/（5日目投与前）

c 1例が5日目投与前に脱落したため、統計解析から除外した。

外国人健康成人にアスピリン300mgを5日間反復経口投与し、5日目にタダラフィル20mg又はプラセボを単回経口投与により併用したときのアスピリン投与1日目及び5日目の出血時間

	1日目	5日目			
	投与前（標準偏差）（min）	投与前（標準偏差）（min）	投与3時間後（標準偏差）（min）	比 [a]（95%信頼区間）	比 [b]（95%信頼区間）
プラセボ＋アスピリン（N＝14）	3.97（1.50）	6.03（3.05）	4.49（1.63）	1.45（1.16，1.81）	0.784（0.627，0.980）
タダラフィル20mg＋アスピリン（N＝14）	3.99（1.46）	6.29（2.79）	5.13（1.97）	1.52（1.21，1.90）	0.846（0.677，1.06）

a （5日目投与前）/（1日目投与前）

b （5日目投与3時間後）/（5日目投与前）

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

（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〉

血漿中タダラフィル濃度の消失半減期は約 14～15 時間であった。

（4）クリアランス

CL（L/hr） 2.80～3.43

タダラフィル 5mg から 20mg の用量範囲における CL/F は、日本人で 2.80～3.43L と、外国人（2.59～2.79L）と同様であった。

（5）分布容積

V（L） 57.2～67.3

タダラフィル 5mg から 20mg の用量範囲における V/F は、日本人で 57.2～67.3 L と、外国人（58.6～63.3 L）と同様であった。

（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
吸収部位：該当資料なし
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 [18)]。このことから、吸収率は投与量の 36%以上と推察された。
（注：100mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目」参照。）
バイオアベイラビリティ：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
タダラフィル 5mg から 20mg の用量範囲における V/F は日本人健康成人で 57.2～67.3L と、外国人健康成人（58.6～63.3L）とほぼ同様であり、その値からタダラフィルは組織移行性であることが示唆された。

（１）血液－脳関門通過性
該当資料なし
＜参考＞
マウスに 15mg/kg のタダラフィルを経口投与し、投与 90 分後に血清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 [19)]。

（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

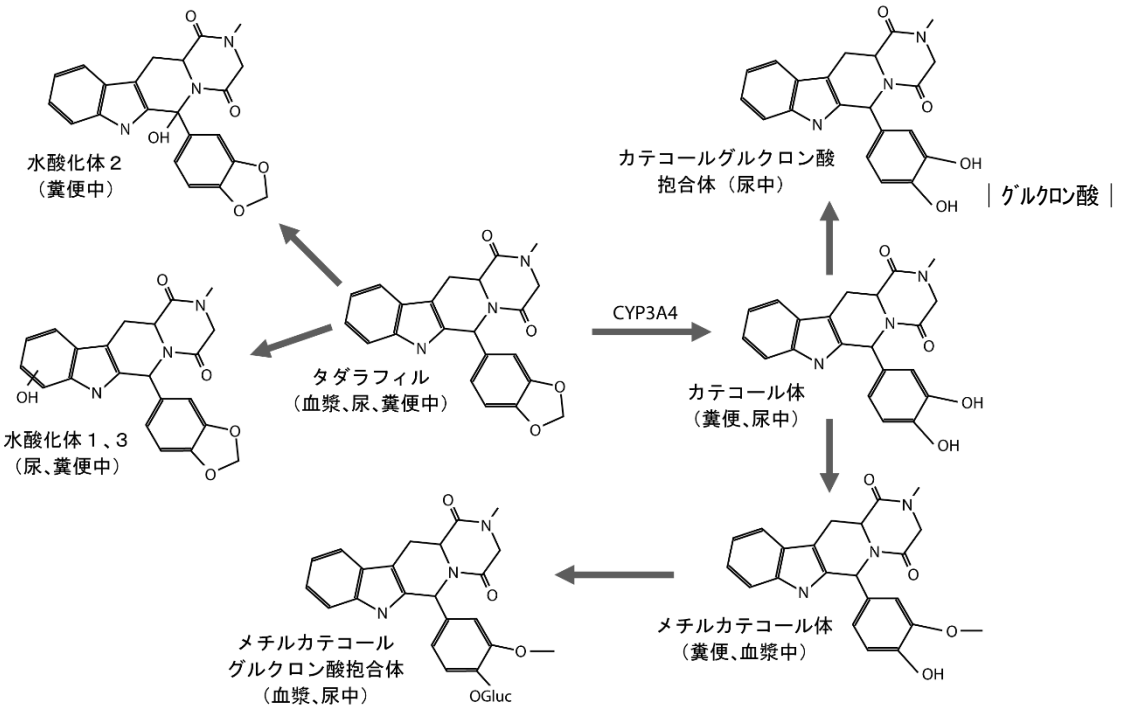
（５）その他の組織への移行性
外国人健康成人に ^{14}C-タダラフィル 100mg [注)] を単回経口投与したときの投与 5 時間後の精液中タダラフィル濃度は、血漿中タダラフィル濃度の約 10%で、投与量に対する精液中へ移行量は約 0.0005%であった [18)]。
（注：100mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目」参照。）
＜参考＞
雄の Fischer 344 ラットに ^{14}C-タダラフィルを 10mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 0.5、1、3、6、12、24、48 及び 96 時間後の放射活性物質の分布を組織摘出法により検討した。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 [20)]、主にアルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と結合する [21)]。これらのヒト血漿蛋白質との結合率は、*in vitro* 試験において 10～10000μg/L の濃度範囲で 94%と一定であり、飽和は認められなかった。

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 [22)]（外国人データ）。
（注：100mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目」参照。）

（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 [22)]。

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

外国人健康成人に対して ^{14}C-タダラフィル 100mg 注) を単回経口投与したとき、投与後 312 時間までの放射能の経路別回収率は、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[18)]。

（注：100mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目」参照。）

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（外国人）

透析により除去されない。(「Ⅶ.１０.（３）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 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 100%及び 20～30%増加した [23]。

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 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）

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 [23]

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 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：本剤の承認用法・用量にて、「中等度又は重度の腎障害のある患者では、5mg から開始し、投与間隔は 24 時間以上とすること。なお、中等度の腎障害のある患者では最高用量は 10mg を超えないこととし、10mg を投与する場合には投与間隔を 48 時間以上とすること。重度の腎障害のある患者では 5mg を超えないこと。」と記載されている。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目」参照。）

（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 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[23]。

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 を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

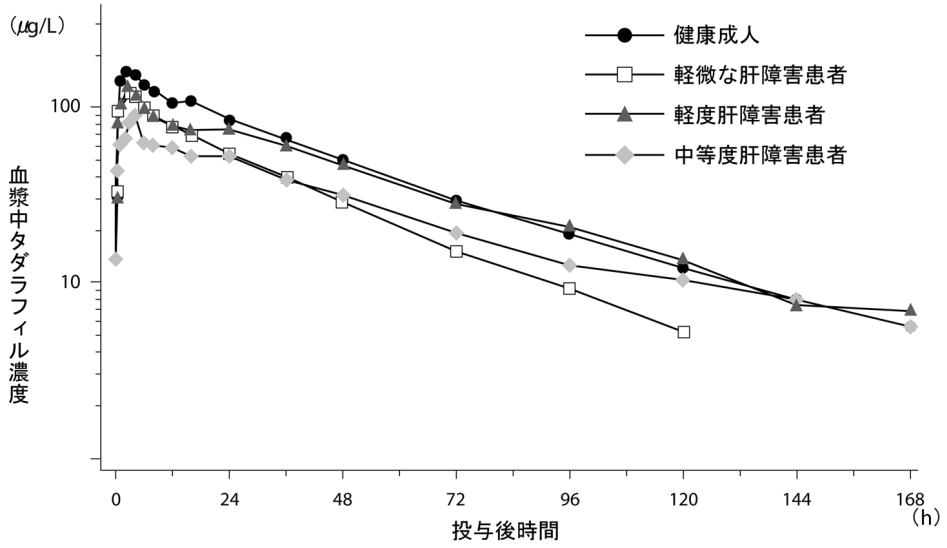
	$AUC_{0-\infty}$（μg･h/L）	C_{max}（μg/L）	T_{max}（h）[a]	$T_{1/2}$（h）	CL/F（L/h）	V/F（L）
健康成人（N＝8）	5823 (74.4)	180 (38.1)	2.50 (0.500－4.00)	24.2 (52.6)	1.72 (74.4)	59.9 (30.0)
軽微な肝障害患者[b]（N＝8）	3961 (34.3)	133 (20.8)	3.01 (0.500－4.00)	24.7 (42.6)	2.52 (34.3)	90.1 (19.3)
軽度肝障害患者（N＝8）	5760 (51.7)	146 (22.8)	2.00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



（３）高齢者への投与（外国人データ）（LVHN 試験）

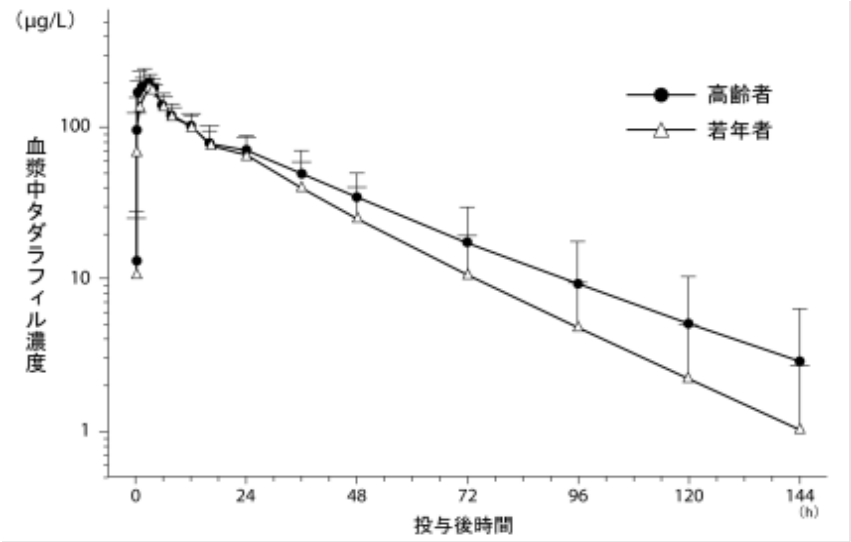
健康高齢者 12 例（65～78 歳）及び健康若年者 12 例（19～45 歳）にタダラフィル 10mg を単回経口投与したとき、C_{max}は高齢者と若年者とでほぼ同様であったが、高齢者の $AUC_{0-\infty}$は若年者に比べ約 25%高値であった[23]。

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	$AUC_{0-\infty}$(μg･h/L)	C_{max}(μg/L)	T_{max}(h)[注)]	$T_{1/2}$(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%)
注）中央値(範囲)

高齢者及び若年者にタダラフィル 10mg 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



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。[2.4-2.8、8.1、11.2 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[注)] の発現症例数の増加が認められた[24)~26)]。

注) 血圧下降の基準として、① 収縮期血圧が 85mmHg 未満、② 拡張期血圧が 45mmHg 未満、③ 収縮期血圧の下降が投与前に比べて 30mmHg よりも大きい、④ 拡張期血圧の下降が投与前に比べて 20mmHg よりも大きい、場合を臨床的に問題があると定義した。

1.2 国内臨床試験において死亡例の報告はないが、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。一般的に性行為はそれ自体が心臓に負担をかけるため、心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる患者には本剤を投与しない。本剤の治療を開始する前に、患者の心血管系の状態を注意して確認すること。

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 心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる患者［1.2、8.1 参照］

2.5 不安定狭心症のある患者又は性交中に狭心症を発現したことのある患者［1.2、8.1 参照］

2.6 コントロール不良の不整脈、低血圧（血圧<90/50 mmHg）又はコントロール不良の高血圧（安静時血圧>170/100 mmHg）のある患者［1.2、8.1 参照］

2.7 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 参照］

2.8 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 参照］

2.9 重度の肝障害のある患者［9.3.1 参照］

2.10 網膜色素変性症患者［網膜色素変性症の患者には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。］

〈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」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ため、禁忌に設定した。

2.4 一般的に性行為はそれ自体が心臓に負担をかけるため、心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる患者には本剤の投与を避ける。

2.5-8 性行為は血圧、心拍数、心筋酸素消費量を増加させることが知られており、高リスクの心血管系障害を有する患者は性行為そのものを控える必要がある。また、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、心血管系変化を生じる可能性があるため、低血圧患者や再発防止に血圧コントロールが重要となる脳梗塞、脳出血後の患者には注意を要する。

以上より、国内及び外国プラセボ対照二重盲検比較試験では、これらの患者は除外しており、安全性が確立されていないため、禁忌に設定した。

2.9 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、国内及び外国プラセボ対照二重盲検比較試験では、重度の肝障害のある患者は除外された。したがって、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。

2.10 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、網膜色素変性症の患者は禁忌に設定した。

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 性行為は心臓へのリスクを伴うため勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意をはらうこと。［1.2、2.4-2.8 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。［15.1.1 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。

〈解説〉

8.1 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。一般的に性行為はそれ自体が心臓に負担をかけるため、心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる患者には本剤の投与を避ける（「Ⅷ．２．禁忌内容とその理由」の項を参照）。

8.2 持続勃起症とは、性欲と無関係に有痛性の勃起が持続する疾患である。具体的には 4～6 時間

勃起が持続し、陰茎海綿体内圧が 50mmHg を超えるものと定義されている。国内外の臨床試験では、持続勃起症は報告されていないが、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ことから、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。

8.3 2005 年 7 月 8 日付けの FDA（米国食品医薬品局）Statement において、本剤を含む PDE5 阻害剤（3 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においては、本剤投与後に NAION（Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy）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 [27-30]。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（PDF5 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。

8.4 国内臨床試験において視覚障害（眼の異常感等）、また外国の臨床試験においてめまいや視覚障害（眼の異常感、霧視等）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。

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

性行為が困難であり痛みを伴うおそれがある。

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 PDE5 阻害剤又は他の勃起不全治療剤を投与中の患者

併用使用の経験がない。

9.1.4 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。

9.1.5 重度勃起不全患者

勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意をはらうこと。心血管系イベントの危険因子を有する割合が高いと考えられる。

9.1.6 コントロールが十分でない高血圧患者

本剤の血管拡張作用により血圧下降を生じる可能性があるので注意すること。

〈解説〉

9.1.1Peyronie 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。その際痛みを伴い、性交に支障を来たす場合がある。陰茎の構造上欠陥のある患者では、性行為そのものが困難であり、更に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 持続勃起症とは、性欲と無関係に有痛性の勃起が持続する疾患である。具体的には 4～6 時間勃起が持続し、陰茎海綿体内圧が 50mmHg を超えるものと定義されている。国内外の臨床試験では、持続勃起症は報告されていないが、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ことから、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。

9.1.3 本剤と PDE5 阻害剤又は他の勃起不全治療剤との併用使用の経験はない。PDE5 阻害剤又は他の勃起不全治療剤を投与中の患者に対しては、慎重に投与する必要がある。

9.1.4 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、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ため、慎重に投与する必要がある。

9.1.5 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。一般的に性行為はそれ自体が心臓に負担をかけるため、心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる患者には本剤の投与を避ける。

9.1.6 国内外の臨床薬理試験及び臨床試験結果より、血圧コントロールが不良な患者群において、本剤服用後に平均血圧の低下を認めた。したがって、コントロールが十分でない高血圧患者に対する注意を喚起するため記載した。

（２）腎機能障害患者

設定されていない

（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。［2.9 参照］

〈解説〉

「Ⅷ．２．禁忌内容とその理由」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。［16.3.3 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。（「Ⅶ．１０．（３）高齢者への投与」の項を参照）

7．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。	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〉

【硝酸剤及び NO 供与剤】

「Ⅷ．１．警告内容とその理由」の項参照

【sGC 刺激剤】

「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 ケトコナゾール 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.、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。	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。	
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。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加。
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9.81 mmHg及び5.33 mmHg下降するとの報告がある。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8 mmHg及び4 mmHg下降するとの報告がある。	
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、低用量（5mg）から開始し、投与間隔を十分にあける（10mg を投与する場合は投与間隔を 48 時間以上）など、慎重に投与する必要がある。なお、安全性を考慮し、投与量は 10mg を超えないこととした。

＜ケトコナゾールとの相互作用試験＞

- 外国人健康成人男性 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）と本剤 20mg を併用投与した結果、本剤の $AUC_{0-\infty}$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 [7]。
- 外国人健康成人男性 18 例を対象に、ケトコナゾール 200mg（1 日 1 回反復経口投与）と本剤 10mg を併用投与した結果、本剤の $AUC_{0-\infty}$は 107%、C_{max} は 15%上昇した [8]。

【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。

＜リトナビルとの相互作用試験＞

- 外国人健康成人男性 8 例を対象に、リトナビル 200mg（1 日 2 回）と本剤 20mg を併用投与した結果、本剤の C_{max} は同程度であったが、$AUC_{0-\infty}$は 124%増加した [7]。
- 外国人健康成人 16 例を対象に、リトナビル 500mg 又は 600mg（1 日 2 回投与）と本剤 20mg を併用投与した結果、本剤の C_{max} はいずれも約 30%低下したが、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 48%及び 18%（統合すると 32%）増加した [9]。

【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。

＜リファンピシンとの相互作用試験＞

- 外国人健康成人男性 18 例を対象に、本剤とリファンピシンを併用投与した結果、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 [8]。

【α 遮断剤】

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。ドキサゾシンは本剤と併用することにより、血圧下降を引き起こす可能性がある。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 [31]。したがって、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。

＜ドキサゾシンとの相互作用試験＞

- 健康成人 18 例を対象に、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結果、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 9.81 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 3.64 及び 2.78mmHg であった [32]。

＜タムスロシンとの相互作用試験＞

- 健康成人 18 例を対象に、タムスロシン 0.4mg を反復経口投与時の定常状態で、本剤 20mg を単回投与した結果、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 2.3 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 3.2 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[32)]。

【降圧剤】

本剤 10mg 又は 20mg と種々の降圧剤単剤との併用においては、臨床薬理試験において臨床上問題となる所見は得られていない。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ため、併用投与の際は注意すること。

＜降圧剤との相互作用試験[33)]＞

- 外国人健康成人 18 例を対象に、カルシウム拮抗剤のアムロジピン 5mg（1 日 1 回反復経口投与）を本剤 10 mg と併用した結果、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 3mmHg 及び 2mmHg 下降した。
- 外国人健康成人 20 例を対象に、カルシウム拮抗剤のアムロジピン 5mg（1 日 1 回反復経口投与）を本剤 20 mg と併用した結果、自由行動下収縮期血圧、拡張期血圧及に臨床的に有意な差はなかった。
- 外国人高血圧患者 18 例を対象に、β遮断剤のメトプロロール 25～200mg（1 日 1 回反復経口投与）を本剤 10mg と併用した結果、臥位及び立位共に収縮期及び拡張期血圧はわずかに下降した。しかし、その差は 10mmHg 程度であった。
- 外国人高血圧患者 16 例を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害剤のエナラプリル 10～20mg（分割して 1 日 2 回反復経口投与）を本剤 10mg と併用した結果、プラセボ投与時に比べて、臥位及び立位血圧はやや低かったが、その差はわずか（5mmHg）であり、臨床的に有意な差ではなかった。
- 外国人高血圧患者 18 例を対象に、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（カンデサルタン等）（反復経口投与）を本剤 20mg と併用した結果、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 4 mmHg 下降した。

【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並びに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ため、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〉

国内臨床試験では発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群は報告されなかったが、外国の臨床試験及び市販後において、これらの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

副作用分類	1%以上	0.2～1%未満	0.2%未満	頻度不明
循環器	潮紅	動悸、ほてり	血管拡張、心拍数増加、胸痛、狭心症、頻脈、高血圧、低血圧	心筋梗塞[注1)]、心臓突然死[注1)]、失神、起立性低血圧
感覚器		霧視、眼の充血、眼の異常感	耳鳴、視覚障害、眼痛、流涙増加、眼刺激、結膜充血、視野欠損、結膜炎、乾性角結膜炎、眼瞼腫脹	色覚変化、回転性眩暈、網膜静脈閉塞、非動脈炎性前部虚血性視神経症[注2)]、網膜動脈閉塞
消化器	消化不良	上腹部痛、悪心、胃食道逆流性疾患、下痢、口内乾燥、胃炎、嘔吐、腹痛、胃(胸部)不快感	便秘、腹部膨満、軟便、胃刺激症状、嚥下障害	食道炎
肝臓		肝機能異常(AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇を含む)	ALP 上昇	
腎臓			腎機能障害、尿酸値上昇	
筋骨格	背部痛、筋痛、四肢痛	関節痛、筋痙攣(筋収縮)、筋骨格痛	筋骨格硬直、頚部痛、殿部痛	
精神・神経系	頭痛	めまい、睡眠障害	錯感覚、傾眠、不安、片頭痛	脳卒中[注1)]、感覚鈍麻
泌尿・生殖器			排尿困難、勃起増強、意図しない勃起	持続勃起症、勃起の延長
呼吸器	鼻閉	鼻炎、副鼻腔うっ血	呼吸困難、喀血	鼻出血、咽頭炎
皮膚			紅斑、多汗、爪囲炎	そう痒症
その他		疲労、無力症、疼痛、体重増加、倦怠感	熱感、末梢性浮腫、粘膜浮腫、口渇	

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。[1.2 参照]

注 2）[15.1.1 参照]

＜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

国内臨床試験において認められた副作用一覧表（承認時）

器官別大分類 基本語	対照群 プラセボ N=86		タダラフィル群 5 mg N=85		10 mg N=86		20 mg N=86		合計 N=257	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
動悸	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(2.3)	3	(1.2)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	2	(0.8)
眼の異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害	1	(1.2)	1	(1.2)	4	(4.7)	5	(5.8)	10	(3.9)
消化不良	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	4	(4.7)	6	(2.3)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(0.8)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
腹痛	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	2	(2.4)	4	(4.7)	2	(2.3)	8	(3.1)
倦怠感	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(3.5)	0	(0.0)	4	(1.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.2)	3	(1.2)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.4)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(0.8)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.4)
糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	3	(3.5)	5	(5.9)	3	(3.5)	2	(2.3)	10	(3.9)
背部痛	3	(3.5)	3	(3.5)	1	(1.2)	1	(1.2)	5	(1.9)
関節痛	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
筋痛	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(0.8)
殿部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格硬直	1	(1.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害	5	(5.8)	6	(7.1)	9	(10.5)	15	(17.4)	30	(11.7)
頭痛	5	(5.8)	5	(5.9)	9	(10.5)	15	(17.4)	29	(11.3)
傾眠	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(0.8)
不快気分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.4)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(0.8)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精巣上体炎	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(2.3)	4	(1.6)
鼻閉	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(2.3)	3	(1.2)
喀血	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害	2	(2.3)	4	(4.7)	10	(11.6)	8	(9.3)	22	(8.6)
潮紅	1	(1.2)	4	(4.7)	4	(4.7)	5	(5.8)	13	(5.1)
ほてり	1	(1.2)	0	(0.0)	6	(7.0)	3	(3.5)	9	(3.5)

副作用の用語は MedDRA/J バージョン 7.0 を使用して記載した。

国内臨床試験において認められた臨床検査値異常変動一覧表（承認時）

副作用の用語は MedDRA/J バージョン 7.0 を使用して記載した。

特定使用成績調査における副作用の発現状況一覧表

	最大投与量		全体
	20mg未満	20mg	
調査施設数	132	198	250
調査症例数	524	1,111	1,635
副作用等の発現症例数	24	32	56
副作用等の発現件数	31	35	66
副作用等の発現症例率	4.58%	2.88%	3.43%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
神経系障害	12 (2.29)	11 (0.99)	23 (1.41)
頭部不快感	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.06)
頭痛	12 (2.29)	10 (0.90)	22 (1.35)
眼障害	3 (0.57)	2 (0.18)	5 (0.31)
眼痛	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.06)
眼充血	1 (0.19)	2 (0.18)	3 (0.18)
結膜充血	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.06)
心臓障害	3 (0.57)	0 (0.00)	3 (0.18)
動悸	3 (0.57)	0 (0.00)	3 (0.18)
血管障害	10 (1.91)	15 (1.35)	25 (1.53)
潮紅	5 (0.95)	4 (0.36)	9 (0.55)
ほてり	5 (0.95)	11 (0.99)	16 (0.98)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	2 (0.18)	2 (0.12)
鼻閉	0 (0.00)	2 (0.18)	2 (0.12)
胃腸障害	0 (0.00)	2 (0.18)	2 (0.12)
消化不良	0 (0.00)	2 (0.18)	2 (0.12)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.06)
背部痛	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.38)	2 (0.18)	4 (0.24)
胸部不快感	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.06)
疲労	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.06)
異常感	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.06)
口渇	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.06)
臨床検査	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.06)
精液量減少	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.06)

副作用の用語は MedDRA/J バージョン14.0を使用して記載した。

外国で実施されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（13試験）において認められた副作用

器官別大分類	対照群 プラセボ N=738		タダラフィル群 2.5 mg N=74		5 mg N=151		10 mg N=329		20 mg N=1493		合計 N=2047	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	10	(0.7)	13	(0.6)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	4	(0.3)	7	(0.3)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)
狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
心停止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
耳閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
耳痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	6	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.3)	6	(1.8)	32	(2.1)	40	(2.0)
霧視	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.3)
眼の充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)	5	(0.2)
眼の異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.1)	4	(0.2)
眼刺激	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.2)	4	(0.2)
乾性角結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)
視覚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.1)
眼精疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	2	(0.1)
眼痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
眼そう痒症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)
流涙増加	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	2	(0.1)
羞明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
結膜充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
複視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
眼の障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
眼球浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
角膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
眼窩浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
胃腸障害	16	(2.2)	1	(1.4)	3	(2.0)	35	(10.6)	185	(12.4)	224	(10.9)
消化不良	5	(0.7)	1	(1.4)	2	(1.3)	24	(7.3)	112	(7.5)	139	(6.8)
上腹部痛	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.6)	16	(1.1)	19	(0.9)
悪心	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	12	(0.8)	16	(0.8)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	10	(0.7)	11	(0.5)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	7	(0.5)	10	(0.5)
口内乾燥	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	6	(0.4)	8	(0.4)
胃炎	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.5)	8	(0.4)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	4	(0.3)	7	(0.3)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.3)	6	(0.3)
胃刺激症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
胃不快感	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
軟便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
鼓腸	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
胃出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
胃腸不快感	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
過酸症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
胃酸過多	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
口唇乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)

（注：2.5mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目」参照。）

外国で実施されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（13試験）において認められた副作用（続き）

器官別大分類	対照群 プラセボ N=738		タダラフィル群 2.5 mg N=74		5 mg N=151		10 mg N=329		20 mg N=1493		合計 N=2047	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身障害および投与局所様態	2	(0.3)	1	(1.4)	1	(0.7)	5	(1.5)	35	(2.3)	42	(2.1)
疲労	1	(0.1)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.5)	9	(0.4)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	4	(0.3)	6	(0.3)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)	5	(0.2)
予想外の薬剤治療効果	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)	5	(0.2)
熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.2)	4	(0.2)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
粘膜浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
倦怠感	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
びくびく感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
ゆったり感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
宿酔	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)	4	(0.3)	8	(0.4)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.6)	2	(0.1)	5	(0.2)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
迷路炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
背部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
臨床検査	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	10	(0.7)	11	(0.5)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)	5	(0.2)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
眼圧検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
肝機能検査値異常	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	10	(1.4)	3	(4.1)	2	(1.3)	20	(6.1)	129	(8.6)	154	(7.5)
背部痛	6	(0.8)	1	(1.4)	1	(0.7)	4	(1.2)	57	(3.8)	63	(3.1)
筋痛	4	(0.5)	2	(2.7)	1	(0.7)	9	(2.7)	45	(3.0)	57	(2.8)
四肢痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	30	(2.0)	34	(1.7)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	7	(0.5)	10	(0.5)
筋痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.5)	7	(0.3)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	5	(0.2)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	2	(0.1)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	2	(0.1)
骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
鼡径部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
筋攣縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
重感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
神経系障害	27	(3.7)	4	(5.4)	11	(7.3)	39	(11.9)	221	(14.8)	275	(13.4)
頭痛	23	(3.1)	4	(5.4)	10	(6.6)	34	(10.3)	210	(14.1)	258	(12.6)
浮動性めまい	2	(0.3)	1	(1.4)	2	(1.3)	3	(0.9)	10	(0.7)	16	(0.8)
嗜眠	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	2	(0.1)
錯感覚	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
筋緊張低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
前兆を伴わない片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
坐骨神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
振戦	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
視野欠損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)

（注：2.5mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目」参照。）

外国で実施されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（13試験）において認められた副作用（続き）

器官別大分類	対照群 プラセボ N=738		タダラフィル群 2.5 mg N=74		5 mg N=151		10 mg N=329		20 mg N=1493		合計 N=2047	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	3	(0.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(0.9)	6	(0.4)	10	(0.5)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)	3	(0.1)
異常な夢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
解離	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
多幸気分	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
悪夢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
無オルガスム症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
情動障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経過敏	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.6)	9	(0.4)
自発陰茎勃起	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)
射精遅延	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
勃起増強	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
ペイロニー病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
陰嚢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
精巣痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.1)	3	(4.1)	1	(0.7)	8	(2.4)	33	(2.2)	45	(2.2)
鼻閉	1	(0.1)	2	(2.7)	0	(0.0)	7	(2.1)	26	(1.7)	35	(1.7)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.6)	2	(0.1)	5	(0.2)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)
咽喉頭疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
咽喉刺激感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
過換気	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
鼻浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
副鼻腔痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	10	(0.7)	11	(0.5)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
顔面浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
光線過敏性反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
斑状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
瘢痕痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
皮膚異常臭	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外科および内科処置	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
血管拡張術	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)
血管障害	5	(0.7)	1	(1.4)	1	(0.7)	9	(2.7)	48	(3.2)	59	(2.9)
潮紅	4	(0.5)	1	(1.4)	1	(0.7)	9	(2.7)	40	(2.7)	51	(2.5)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)
ほてり	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
血管拡張	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)

副作用の用語は MedDRA/J バージョン 7.0 を使用して記載した。

（注：2.5mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目」参照。）

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 血液透析を受けている外国人末期腎不全患者 16 例を対象に、本剤を単回投与した結果、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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は投与後 36 時間まで有効性が認められていることから、その期間は安全性について十分配慮すること。

14.1.3 本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。［16.2.1 参照］

14.1.4 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

〈解説〉

14.1.1 PTP 包装の誤飲食防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り設定した。

14.1.2 本剤は投与後 36 時間まで有効性が確認されている[34-36]。臨床試験及び臨床薬理試験では、本剤の作用時間の長さが安全性に何らかの影響を与えるとの結果は得られていないが、本剤投与後 36 時間の期間は、副作用の発現状況や患者の状態に十分配慮すること。

14.1.3 「Ⅶ. １．（４）食事・併用薬の影響」の項参照。

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 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 阻害剤投与中に、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。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。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（T1/2）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。［8.3、11.2 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。

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、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。

15.1.4 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（0.7 g/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。

〈解説〉

15.1.1 2005 年 7 月 8 日付けの FDA（米国食品医薬品局）Statement において、本剤を含む PDE5 阻害剤（3 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においては、本剤投与後に NAION（Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy）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[27-30]。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（PDF5 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[37]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。

15.1.2 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[38)39)]。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設定した。

15.1.3 PDE5 阻害剤と突発性難聴について、これまで 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。日本国内で実施された本剤の臨床試験において、耳鳴りが 1 例報告されているが、突発性難聴を発現した症例の報告はない。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、2008 年 1 月、日本国内においても PDE5 阻害剤の添付文書を改訂し、突発性難聴に関する注意喚起を行った。

15.1.4 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 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（「Ⅶ. １.（４）２）併用薬の影響」の項参照）。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独投与時と比較して、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[16) 17)]。

15.1.4「Ⅶ. １.（４）２）⑨アルコールとの相互作用」の項参照

（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

25 mg/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。

〈解説〉

イヌにおける毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性及び精巣上体の精子数減少が認められた。一方、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なかった。また、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。その結果、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[40) 41)]。

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

１）中枢神経系に及ぼす影響

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*）。
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。

３）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。

４）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。

５）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、$5\text{-}HT_2$、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：シアリス錠 5mg、10mg、20mg 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：アドシルカ錠 20mg、ザルティア錠 2.5mg、ザルティア錠 5mg
同効薬：シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物

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

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
シアリス錠 5mg	2007 年 7 月 31 日	21900AMX01084	薬価基準未収載	2007 年 9 月 12 日
（製造販売承認承継）	〃	〃	〃	2020 年 4 月 2 日
（薬価基準収載）	〃	〃	2022 年 4 月 1 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
シアリス錠 10mg	2007 年 7 月 31 日	21900AMX01085	薬価基準未収載	2007 年 9 月 12 日
（製造販売承認承継）	〃	〃	〃	2020 年 4 月 2 日
（薬価基準収載）	〃	〃	2022 年 4 月 1 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
シアリス錠 20mg	2007 年 7 月 31 日	21900AMX01086	薬価基準未収載	2007 年 9 月 12 日
（製造販売承認承継）	〃	〃	〃	2020 年 4 月 2 日
（薬価基準収載）	〃	〃	2022 年 4 月 1 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

再審査申請を行った結果、2017 年 3 月 30 日に医薬品、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（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

2007 年 7 月 31 日から 2015 年 7 月 30 日（終了）

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

医療保険適用品

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
シアリス錠 5mg	2590016F5026	2590016F5026	187108102	628710802
シアリス錠 10mg	2590016F6022	2590016F6022	187109802	628710902
シアリス錠 20mg	2590016F7029	2590016F7029	187110402	628711002

薬価基準未収載品

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
シアリス錠 5mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	187108103	薬価基準未収載
シアリス錠 10mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	187109803	薬価基準未収載
シアリス錠 20mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	187110403	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

不妊治療で使用される医薬品の保険給付上の取扱いについて（令和 4 年 3 月 25 日　保医発 0325 第 7 号）抜粋

本製剤について、保険適用の対象となるのは、勃起不全による男性不妊の治療を目的として一般不妊治療におけるタイミング法において用いる場合であることから、以下１）～７）の全ての要件を満たした場合に限り算定できる。なお、本製剤は、「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号。以下「掲示事項等告示」という。）第十第二号（一）に規定する新医薬品に係る投薬期間制限（14 日間を限度とする。）は適用されないものである。

１）本製剤の投与を行う医師は、原則として、泌尿器科について５年以上の経験を有すること。ただし、特段の理由（例えば、近隣に要件を満たす医師がおらず、投与可能な他の保険医療機関に患者を紹介できない等）がある場合には、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「B001」の「32」一般不妊治療管理料に係る施設の届出を行っている保険医療機関に限り、投与しても差し支えない。その場合、当該理由を診療録に記載すること。

　また、診療報酬明細書の摘要欄に、以下の事項を記載すること。

① 投与を行う医師に係る要件として次に掲げるもののうち、該当するもの（「投与医要件ア」又は「投与医要件イ」と記載）

　ア 泌尿器科について５年以上の経験を有する医師

　イ ア以外で、特段の理由がある場合

② 上記①イに該当する場合、当該理由

２）他の医療機関において不妊症に係る診療が行われている患者に対し、当該保険医療機関から紹介を受けて本製剤を投与する場合は、紹介元の施設と連携し、必要な情報共有を行える体制

を有すること。
3）本製剤の投与に際して、関連学会が作成した勃起不全に関するガイドラインの診断アルゴリズムに従い、勃起不全と診断された患者であること。なお、その旨を診療録に記載すること。
4）本製剤を投与される患者又はそのパートナーのいずれかが、本製剤の投与日から遡って６か月以内に、医科点数表区分番号「B001」の「32」一般不妊治療管理料又は医科点数表区分番号「B001」の「33」生殖補助医療管理料に係る医学的管理を受けていること。
また、診療録及び診療報酬明細書の摘要欄に、以下の事項を記載すること。
① 上記の管理料に係る医学的管理を受けているのが、本製剤を投与する患者又はそのパートナーのいずれであるか
② 上記の管理料に係る医学的管理を行っている保険医療機関名（投与する保険医療機関と同一である場合には省略しても差し支えない。）
③ 上記の管理料の算定が行われた年月（投与日から遡って６か月以内に限る。）
5）本製剤の投与にあたっては、その数量は、１回の診療につき、タイミング法における１周期分に限り、かつ、４錠以下であること。
6）本製剤を繰り返し投与する場合は、投与の継続期間は６か月間を目安とすること。６か月を超えて投与を継続する場合は、継続の必要性を改めて検討し、必要と判断した理由及び初回投与の年月を診療録及び診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、６か月を超えて投与を継続する場合も、その継続期間は原則として初回投与から１年以内とする。
7）本製剤を保険診療において処方する場合、処方箋の備考欄に、保険診療である旨を記載すること。

XI．文献

１．引用文献

1）Nagao, K. *et al*.: Urology, 68, 4, 845, 2006（PMID: 17070365）
2）西馬信一ほか：日本性機能学会雑誌 27(1)15, 2012
3）Saenz de Tejada, I. *et al*.: Int. J. Impot. Res., 14, Suppl 4, S20, 2002
4）社内資料：健康成人における薬物動態（単回投与）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）
5）社内資料：健康成人における薬物動態（反復投与）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2）
6）社内資料：食事の影響（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.1.3.2）
7）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）
8）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）
9）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）
10）社内資料：制酸剤及び H_2 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）
11）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）
12）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）
13）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）
14）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）
15）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）
16）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）
17）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）
18）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、CTD 2.7.2.2.2.1.3、2.7.2.3.1.4）
19）Garcia-Barroso C, *et al*.: Neuropharmacology, 64, 114, 2013（PMID: 22776546）
20）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）
21）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）
22）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）
23）Forgue, S.T. *et al*.: Br. J. Clin.Pharmacol., 63, 1, 24, 2007（PMID: 16869816）
24）Kloner, R.A. *et al*.: Am. J. Cardil., 92, 9A, 37M, 2003（PMID: 14609622）
25）Patterson, D. *et al*.: Br. J. Clin. Pharmacol. 60, 5, 459, 2005（PMID: 16236035）
26）Kloner, R.A. *et al*.: J. Am. Coll. Cardiol.., 42, 10, 1855, 2003（PMID: 14642699）
27）Pomeranz, H.D. *et al*.:J. Neuro. Ophthalmol., 25, 1, 9, 2005（PMID: 15756125）
28）McGwin, G. *et al*: Br. J. Ophthalmol., 90, 154, 2006（PMID: 16424524）
29）Bollinger, K. *et al*.: Archives of Ophthalmology 123, 3, 400, 2005（PMID: 15767488）
30）Lee, A. G. *et al*.: Am. J. Ophthalmol., 140(4), 707, 2005（PMID: 16226524）
31）Guillaume M, *et al*.: J. Clin. Pharmacol., 47, 1303, 2007（PMID: 17906163）
32）Kloner, R.A. *et al*.: J. Urol., 172, 1935, 2004（PMID: 15540759）
33）Kloner, R.A. *et al*.: Am. J. Cardiol., 92, Suppl., 47M, 2003（PMID: 14609623）
34）Carson, C.C. *et al*.: BJU international, 93, 1276, 2004（PMID: 15180622）
35）Young, J.M. *et al*.: J. Androl., 26, 3, 310, 2005（PMID: 15866997）
36）Porst, H. *et al*.: Urology, 62, 1, 121, 2003（PMID: 12837435）
37）Campbell, U. B. *et al*.: J. Sex. Med., 12(1), 139, 2015（PMID: 25358826）
38）Gilad, R. *et al*.: BMJ., 325, 7369, 869, 2002（PMID: 12386039）
39）Striano, P. *et al*.: BMJ., 333, 7572, 785, 2006（PMID: 17038735）
40）Hellstrom, W.J.G. *et al*.: J. Urol., 170, 3, 887, 2003（PMID: 12913723）

41）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

1. 主な外国での発売状況

本邦での効能･効果、用法･用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

【効能･効果】

勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者）

【用法･用量】

通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 10mg を性行為の約 1 時間前に経口投与する。10mg の投与で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mg に増量することができる。軽度又は中等度の肝障害のある患者では 10mg を超えないこと。なお、いずれの場合も 1 日の投与は 1 回とし、投与間隔は 24 時間以上とすること。

中等度又は重度の腎障害のある患者では、5mg から開始し、投与間隔は 24 時間以上とすること。なお、中等度の腎障害のある患者では最高用量は 10mg を超えないこととし、10mg を投与する場合には投与間隔を 48 時間以上とすること。重度の腎障害のある患者では 5mg を超えないこと。

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（2018 年 2 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、最大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、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** 腎障害 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 勃起不全 ・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。 前立腺肥大症及び勃起不全/前立腺肥大症 ・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。 肝障害 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** 硝酸剤 硝酸剤との併用投与は剤形の種類を問わず禁忌である。 α遮断剤 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。 CYP3A4阻害剤 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（2021 年 10 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（Child-Pugh Class C）の肝障害患者における 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英国の SPC とは異なる。

出　典	記載内容
米国の添付文書 （2018 年 2 月）	**Pediatric Use** CIALIS is not indicated for use in pediatric patients. Safety and efficacy in patients below the age of 18 years has not been established.
英国の SPC （2021 年 2 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

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

シアリス錠 5、10、20 mg を粉砕し、下記条件下における安定性試験を行った。結果は以下のとおりである。

		条件	保管条件	結果
通常		30℃/60%RH、36 ヵ月	ポリエチレン袋	シアリス 5mg、10mg、20mg：規格内
苛酷	湿度	40℃/75%RH、6 ヵ月	ポリエチレン袋	シアリス 5mg、10mg、20mg：規格内
	光	130 万 lux・hr （キセノンランプ、室温）	ステンレス容器	シアリス 5mg、10mg、20mg：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

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

シアリス®及び Cialis®は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。