2024 年 10 月改訂（第 5 版）

日本標準商品分類番号：87259

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤
（ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤）
タダラフィル錠
タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」
タダラフィル錠 5mgZA「日医工」
Tadalafil Tablets ZA

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	2.5mg：1 錠中タダラフィル 2.5mg 含有 5mg：1 錠中タダラフィル 5mg 含有
一般名	和　名：タダラフィル 洋　名：Tadalafil
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：2020 年 2 月 17 日 薬価基準収載：2020 年 6 月 19 日 販 売 開 始：2020 年 6 月 19 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 5 月改訂（第 2 版）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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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

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……2

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……3

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……4

1．剤形……4
2．製剤の組成……4
3．添付溶解液の組成及び容量……5
4．力価……5
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……10
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……10
9．溶出性……10
10．容器・包装……13
11．別途提供される資材類……14
12．その他……14

Ⅴ．治療に関する項目……15

1．効能又は効果……15
2．効能又は効果に関連する注意……15
3．用法及び用量……15
4．用法及び用量に関連する注意……15
5．臨床成績……16

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……20

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……21

1．血中濃度の推移……21
2．薬物速度論的パラメータ……24
3．母集団（ポピュレーション）解析……24
4．吸収……24
5．分布……24
6．代謝……24
7．排泄……25
8．トランスポーターに関する情報……25
9．透析等による除去率……25
10．特定の背景を有する患者……25
11．その他……26

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……27

1．警告内容とその理由……27
2．禁忌内容とその理由……27
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……28
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……28
5．重要な基本的注意とその理由……28
6．特定の背景を有する患者に関する注意……29
7．相互作用……31
8．副作用……33
9．臨床検査結果に及ぼす影響……34
10．過量投与……34
11．適用上の注意……35
12．その他の注意……35

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……37

1．薬理試験……37
2．毒性試験……37

Ⅹ．管理的事項に関する項目……38

1．規制区分……38
2．有効期間……38
3．包装状態での貯法……38
4．取扱い上の注意点……38
5．患者向け資材……38

６．同一成分・同効薬 38
７．国際誕生年月日 38
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 38
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 38
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 38
11．再審査期間 38
12．投薬期間制限に関する情報 38
13．各種コード 39
14．保険給付上の注意 39

ＸＩ．文献 40

１．引用文献 40
２．その他の参考文献 41

ＸⅡ．参考資料 42

１．主な外国での発売状況 42
２．海外における臨床支援情報 44

ＸⅢ．備考 45

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 45
２．その他の関連資料 48

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差
Vd	分布容積
CLcr	クレアチニン・クリアランス

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、タダラフィルを有効成分とする前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤（ホスホジエステラーゼ5阻害剤）である。

「タダラフィル錠2.5mgZA「日医工」」及び「タダラフィル錠5mgZA「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2020年2月17日に承認を取得し、2020年6月19日に販売を開始した。（薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請）

本剤は、後発医薬品として、日医工株式会社、富士化学工業株式会社の2社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て販売を開始した。

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、タダラフィルを有効成分とする前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤（ホスホジエステラーゼ5阻害剤）である。

（２）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

（１）添加物は、標準製剤と同一成分を使用した。

（２）2.5mgは直径6.0mm 厚さ2.8mm、5mgは直径7.5mm 厚さ3.6mmの円形の錠剤である。

（３）識別性を高めるため、錠剤のオモテ面に成分名、含量、社名をインクジェット印字した。また、ウラ面は社名表示を除くことで、「ZA」の文字と含量をオモテ面に比べて大きく印字した。

（４）個装箱は、販売名、使用期限、製造番号、GS1データバーを記載した切り取りタグ付きである。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について （令和2年6月18日　保医発0618第3号） （「Ⅹ．14．保険給付上の注意」の項参照）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」

タダラフィル錠 5mgZA「日医工」

（２）洋名

Tadalafil Tablets ZA

（３）名称の由来

一般名より

（ZA：タダラフィルを含有する先発品のうち、ザルティア錠の後発品であることを示す。）

２．一般名

（１）和名（命名法）

タダラフィル（JAN）

（２）洋名（命名法）

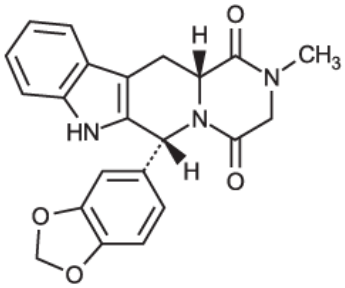
Tadalafil（JAN）

（３）ステム（stem）

ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬：-afil

３．構造式又は示性式

化学構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{19}N_3O_4$

分子量：389.40

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール（99.5）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

該当資料なし

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

旋光度［α］$^{20}_{D}$ ：＋79.0～＋83.5°（乾燥物に換算したもの 0.25g、ジメチルスルホキシド、25mL、100mm）

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）紫外可視吸光度測定法

本品のジメチルスルホキシド溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は定量用タダラフィルについて得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

２）赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は定量用タダラフィルのスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：トリフルオロ酢酸、アセトニトリル混液

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

フィルムコーティング錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名		タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」	タダラフィル錠 5mgZA「日医工」
剤形		フィルムコーティング錠	
色調		うすい赤みの黄色～ごくうすい赤みの黄色	白色
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径（mm）		6.0	7.5
厚さ（mm）		2.8	3.6
質量（mg）		91	180
本体表示		タダラフィル ZA 2.5 日医工	タダラフィル ZA 5 日医工

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」	タダラフィル錠 5mgZA「日医工」
有効成分	1 錠中 タダラフィル 2.5mg	1 錠中 タダラフィル 5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、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、タルク、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	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、タルク、トリアセチン

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性 [1)]

（１）加速試験

試験実施期間：2018/7/6～2019/2/6

◇タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜うすい赤みの黄色～ごくうすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠＞	ZTB8F01 ZTB8F02 ZTB8F03	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	ZTB8F01 ZTB8F02 ZTB8F03	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）　n=18 ＜60 分、70%以上＞	ZTB8F01 ZTB8F02 ZTB8F03	82.46～85.16 82.79～87.59 81.55～85.80	82.43～86.11 83.59～86.69 81.91～85.64	81.87～85.67 82.84～85.49 79.81～84.54	81.68～85.55 83.06～85.84 81.33～84.54
含量（%）[※2]　n=3 ＜95.0～105.0%＞	ZTB8F01 ZTB8F02 ZTB8F03	100.19～100.85 101.06～102.78 100.69～101.65	100.47～100.78 100.41～101.52 100.40～101.56	100.40～101.03 100.27～100.85 100.92～101.12	100.75～101.32 100.68～102.52 101.84～102.00

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8)、類縁物質 B（RRT 約 1.4)、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下
　(2) その他の類縁物質：0.2%以下　　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇タダラフィル錠 5mgZA「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	ZTA8F01 ZTA8F02 ZTA8F03	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	ZTA8F01 ZTA8F02 ZTA8F03	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）　n=18 ＜30 分、70%以上＞	ZTA8F01 ZTA8F02 ZTA8F03	86.38～89.79 85.88～89.22 86.09～89.47	86.67～90.23 86.52～89.82 85.97～89.40	85.12～87.94 84.02～88.61 84.32～87.39	85.08～91.14 84.90～88.79 84.27～87.41
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	ZTA8F01 ZTA8F02 ZTA8F03	100.17～101.39 100.22～100.51 99.10～100.66	100.37～101.06 99.89～100.37 99.84～100.49	100.71～100.79 99.12～100.07 99.51～ 99.89	99.09～100.41 98.56～100.27 99.43～ 99.97

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8)、類縁物質 B（RRT 約 1.4)、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下
(2) その他の類縁物質：0.2%以下　　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

（２）曝光下の安定性試験

試験実施期間：2018/9/27～2019/1/29

◇タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」　曝光、25℃［シャーレ開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx･hr 100W･h/m²	120 万 Lx･hr 200W･h /m²
性状 n=1 ＜うすい赤みの黄色～ごくうすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠＞	ZTB8F01	適合	適合	適合
純度試験　n=1 ＜※1＞	ZTB8F01	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜60 分、70%以上＞	ZTB8F01	82.57～85.16	78.04～80.54	77.26～80.06
含量（%）※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	ZTB8F01	100.76	101.81	100.36

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8)、類縁物質 B（RRT 約 1.4)、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下
(2) その他の類縁物質：0.2%以下　　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2018/9/27～2019/1/29

◇タダラフィル錠 5mgZA「日医工」　曝光，25℃［シャーレ開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx･hr 100W･h/m²	120 万 Lx･hr 200W･h /m²
性状 n=1 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	ZTA8F01	適合	適合	適合
純度試験　n=1 ＜※1＞	ZTA8F01	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜30 分、70%以上＞	ZTA8F01	87.63～89.79	86.93～88.64	86.26～88.99
含量（%）※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	ZTA8F01	100.17	100.00	100.67

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8)、類縁物質 B（RRT 約 1.4)、類縁物質 C（RRT 約 1.6)：0.20%以下
(2) その他の類縁物質：0.2%以下　　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

（３）無包装状態の安定性

試験実施期間：2019/11/8～2020/3/2

◇タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=1 ＜うすい赤み～ごくうすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠＞	909010	うすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠	うすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠	うすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）　n=1 ＜※1＞	909010	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜60 分、70%以上＞	909010	85.39～90.50	92.02～94.01	83.83～86.34
含量（%）※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	909010	101.38	100.80	100.33
（参考値） 硬度（N）　n=20	909010	97～114	98～113	98～111

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8)、類縁物質 B（RRT 約 1.4)、類縁物質 C（RRT 約 1.6)：0.20%以下
(2) その他の類縁物質：0.2%以下　　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間		
		開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状 n=1 ＜うすい赤み～ごくうすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠＞	909010	うすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠	うすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠	うすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC） n=1 ＜※1＞	909010	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜60 分、70%以上＞	909010	85.39～90.50	90.02～93.40	83.85～85.73
含量（%）※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	909010	101.38	101.01	101.59
（参考値） 硬度（N） n=20	909010	97～114	82～93	80～96

※1：（1）類縁物質 A（RRT 約 0.8）、類縁物質 B（RRT 約 1.4）、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下
（2）その他の類縁物質：0.2%以下　　（3）（1）（2）の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」　無包装　温湿度なりゆき、曝光［シャーレ（開放）］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 n=1 ＜うすい赤み～ごくうすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠＞	909010	うすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠	うすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠	うすい赤みの黄色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC） n=1 ＜※1＞	909010	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜60 分、70%以上＞	909010	85.39～90.50	91.95～95.41	85.01～88.16
含量（%）※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	909010	101.38	100.50	101.54
（参考値） 硬度（N） n=20	909010	97～114	93～104	89～107

※1：（1）類縁物質 A（RRT 約 0.8）、類縁物質 B（RRT 約 1.4）、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下
（2）その他の類縁物質：0.2%以下　　（3）（1）（2）の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2019/11/8～2020/3/2

◇タダラフィル錠 5mgZA「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状 n=1 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	909010	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
純度試験（HPLC） n=1 ＜※1＞	909010	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜30 分、70%以上＞	909010	90.34～93.47	94.03～96.98	86.03～88.69
含量（%）※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	909010	100.53	101.14	99.22
（参考値） 硬度（N） n=20	909010	114～137	117～135	111～134

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8）、類縁物質 B（RRT 約 1.4）、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下
(2) その他の類縁物質：0.2%以下　　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇タダラフィル錠 5mgZA「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状 n=1 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	909010	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
純度試験（HPLC） n=1 ＜※1＞	909010	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜30 分、70%以上＞	909010	90.34～93.47	90.17～95.72	87.48～90.50
含量（%）※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	909010	100.53	99.18	98.93
（参考値） 硬度（N） n=20	909010	114～137	95～113	82～103

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8）、類縁物質 B（RRT 約 1.4）、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下
(2) その他の類縁物質：0.2%以下　　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇タダラフィル錠 5mgZA「日医工」　無包装　温湿度なりゆき、曝光［シャーレ（開放）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 n=1 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	909010	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
純度試験（HPLC） n=1 ＜※1＞	909010	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜30 分、70%以上＞	909010	90.34～93.47	91.77～92.92	90.09～94.50
含量（%）※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	909010	100.53	100.74	99.67
（参考値） 硬度（N） n=20	909010	114～137	107～122	102～123

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8）、類縁物質 B（RRT 約 1.4）、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下
(2) その他の類縁物質：0.2%以下　　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

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）

該当しない

９．溶出性

（１）溶出試験[2)]

＜タダラフィル錠 5mgZA「日医工」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）

50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8 ポリソルベート 80：0.1%添加）

100rpm（pH6.8 ポリソルベート 80：0.1%添加）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲になかった。

・pH4.0（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。

・pH6.8（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。

・水（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。

・pH1.2（50rpm ポリソルベート 80：0.1%添加）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

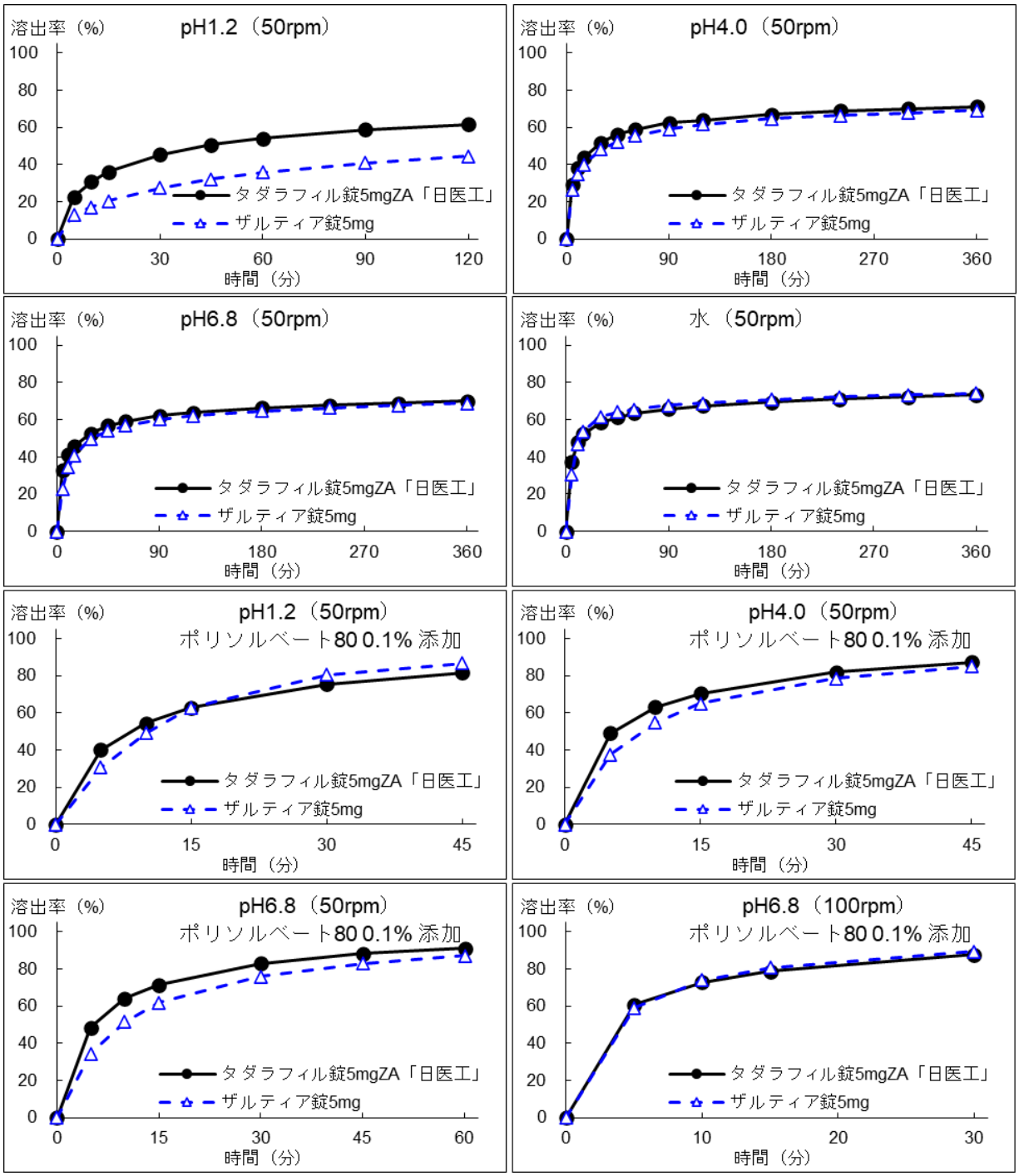
・pH4.0（50rpm ポリソルベート 80：0.1%添加）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

・pH6.8（50rpm ポリソルベート 80：0.1%添加）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

・pH6.8（100rpm ポリソルベート 80：0.1%添加）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ザルティア錠 5mg）と比較した結果、pH1.2（50rpm）の条件を除く試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）


溶出率（%）
pH1.2（50rpm）
pH4.0（50rpm）
pH6.8（50rpm）
水（50rpm）
pH1.2（50rpm）
ポリソルベート80 0.1% 添加
pH4.0（50rpm）
ポリソルベート80 0.1% 添加
pH6.8（50rpm）
ポリソルベート80 0.1% 添加
pH6.8（100rpm）
ポリソルベート80 0.1% 添加
タダラフィル錠5mgZA「日医工」
ザルティア錠5mg
時間（分）

（n=12）

（2）含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験 3)

＜タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」＞

タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、タダラフィル錠 5mgZA「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）

50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8　ポリソルベート 80：0.1%添加）

100rpm（pH1.2　ポリソルベート 80：0.1%添加）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点（120 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

・pH4.0（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点（360 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

・pH6.8（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点（360 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

・水（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点（360 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

・pH1.2（50rpm　ポリソルベート 80：0.1%添加）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（60 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

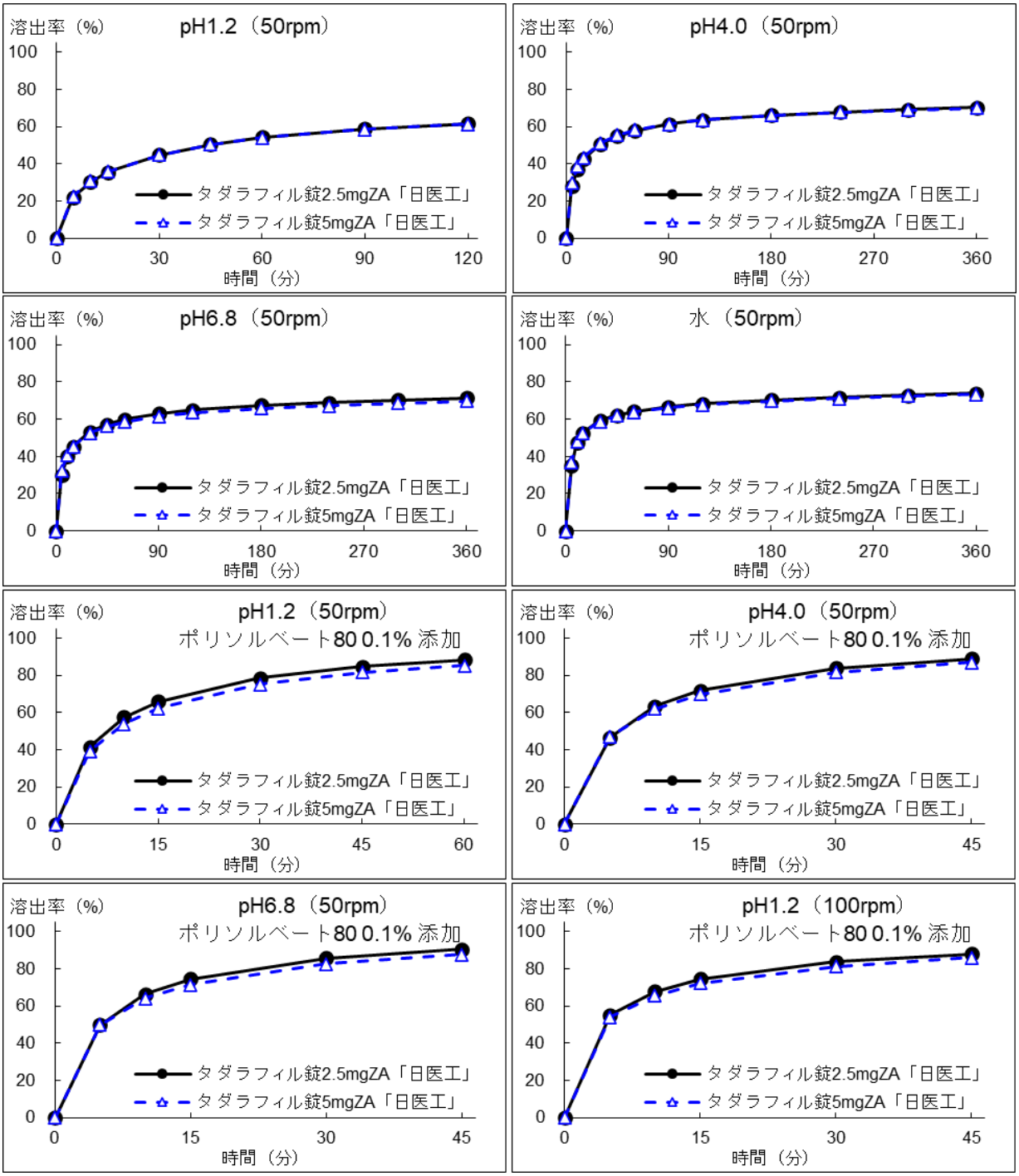
・pH4.0（50rpm　ポリソルベート 80：0.1%添加）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（45 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH6.8（50rpm　ポリソルベート 80：0.1%添加）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（30 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH1.2（100rpm　ポリソルベート 80：0.1%添加）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（45 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（タダラフィル錠 5mgZA「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

（溶出曲線）



（n=12）

10. 容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（２）包装

＜タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」＞

100 錠［10 錠×10；PTP］

＜タダラフィル錠 5mgZA「日医工」＞

100 錠［10 錠×10；PTP］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

２．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

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

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

（解説）

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

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

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 5mg 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 中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあること及び投与経験が限られていることから、患者の状態を観察しながら 1 日 1 回 2.5mg から投与を開始するなども考慮すること。［9.2.2 参照］

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

（解説）

7.1 腎障害患者に本剤 5mg 及び 10mg を単回経口投与した臨床薬理試験、並びに健康成人を対象に本剤 20mg を単回経口投与した臨床薬理試験の血漿中濃度推移のデータを基に、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者の用法及び用量である 5mg 1 日 1 回投与の定常状態の血漿中濃度を推定した。その結果、健康成人と比較して、軽度腎障害患者の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）は、それぞれ 48%及び 43%高値、中等度腎障害患者の AUC 及び Cmax は、それぞれ 11%及び 18%高値と推定された。薬物動態の結果から、軽度腎障害を有する患者ではタダラフィルの曝露量が正常な腎機能を有する患者より上昇している可能性が考えられた。

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

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

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較臨床試験

日本人の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者（422 例）を対象にプラセボ、タダラフィル 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与した結果、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-3.8、タダラフィル 2.5mg 群で-4.5、5mg 群で-4.9 であった。変化量のプラセボ群との差は、5mg 群（-1.1）が 2.5mg 群（-0.7）に比べて 57%大きく、用量依存的な改善傾向が認められた[4)、5)]。（試験①）

副作用発現頻度は、タダラフィル 2.5mg 群で 4.9%（7/142 例）及びタダラフィル 5mg 群で 6.4%（9/140 例）であった。主な副作用は、2.5mg 群では、ほてりが 2.1%（3/142 例）及び動悸が 1.4%（2/142 例）、5mg 群では、消化不良が 2.1%（3/140 例）及びほてりが 1.4%（2/140 例）であった。

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

17.1.2 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験

日本、韓国及び台湾の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者（309 例）を対象に、プラセボ又はタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与した結果、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-3.0、タダラフィル 5mg 群で-4.7 であり、5mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。5mg 群では投与 2 週後の早期から IPSS トータルスコアの改善が認められた。また、日本人患者（173 例）における IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-3.1、タダラフィル 5mg 群で-4.8 であり、5mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（プラセボ群との差：-1.7、p=0.036）[6),7)]。（試験②）

副作用発現頻度は、タダラフィル 2.5mg 群で 9.9%（15/151 例）及び 5mg 群で 13.5%（21/155 例）であった。主な副作用は、2.5mg 群では、筋攣縮、筋肉痛及び頭痛が各 1.3%（2/151 例）、5mg 群では、筋肉痛が 3.2%（5/155 例）、消化不良、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び筋緊張が各 1.3%（2/155 例）であった。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験

日本及び韓国の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者（610 例）を対象に、プラセボ又はタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与した結果、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-4.5、タダラフィル 5mg 群で-6.0 であり、5mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。5mg 群では投与 4 週後から IPSS トータルスコアの改善が認められた。また、日本人患者（449 例）における IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-4.8、タダラフィル 5mg 群で-6.0 であり、5mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（プラセボ群との差：-1.2、p=0.017）[8)]。（試験③）

副作用発現頻度は、タダラフィル 5mg 群で 15.0%（46/306 例）であった。主な副作用は、消化不良が 3.3%（10/306 例）、頭痛が 2.6%（8/306 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2.0%（6/306 例）であった。

表 1）IPSS トータルスコアの投与前後における変化量

	投与群	n	投与前（平均値）	投与 12 週後（平均値）	変化量（最小二乗平均値）	プラセボ群との差	p 値
第Ⅱ相[注1)] 臨床試験（試験①）	プラセボ	140	16.5	12.8	-3.8	-	-
	2.5mg	142	16.3	12.0	-4.5	-0.7	0.201
	5mg	140	16.4	11.7	-4.9	-1.1	0.062
第Ⅲ相[注1)] 臨床試験（試験②）	プラセボ	154	16.8	13.6	-3.0	-	-
	5mg	155	17.2	12.2	-4.7	-1.7	0.004
第Ⅲ相[注1)] 臨床試験（試験③）	プラセボ	304	18.7	13.9	-4.5	-	-
	5mg	306	18.7	12.1	-6.0	-1.5	<0.001

注 1）共分散分析モデル解析（LOCF を使用）

注 2）経時測定データの混合効果モデル解析

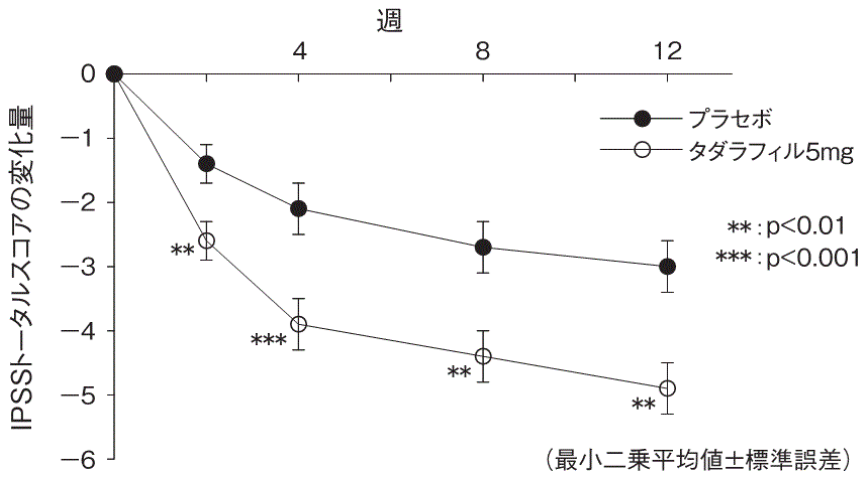


図 1）IPSS トータルスコアの投与前後における変化量の推移（第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（試験②））

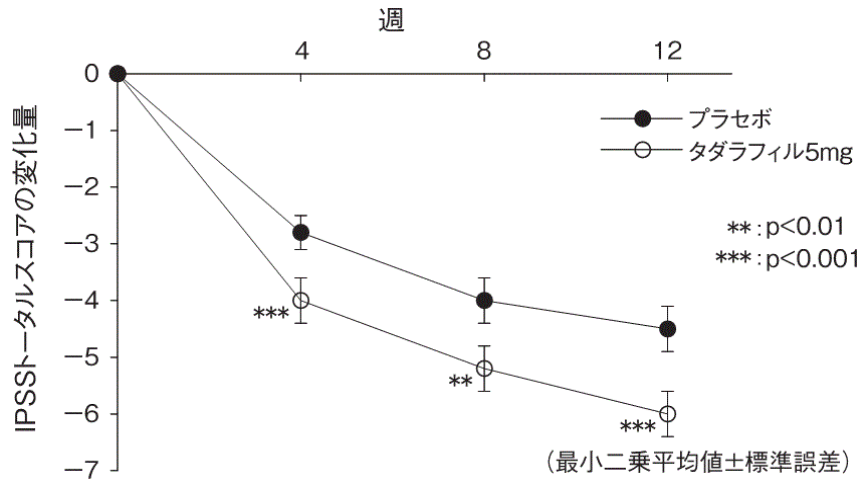


図 2）IPSS トータルスコアの投与前後における変化量の推移（第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（試験③）

２）安全性試験

17.1.4 国内長期投与非盲検試験

第Ⅱ相試験を完了した 394 例の被験者が 42 週の長期投与非盲検試験に参加した。前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 54 週間（二重盲検期間 12 週を含む）長期継続投与した結果、IPSS トータルスコアの継続的な改善の維持が認められ、長期の安全性及び良好な忍容性が確認された[4)、9)]。

副作用発現頻度は、タダラフィル 5mg 群で 10.7%（42/394 例）であった。主な副作用は、消化不良及び胃食道逆流性疾患が各 1.3%（5/394 例）であった。

（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

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

該当しない

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

タダラフィルは PDE5 を阻害することにより、前立腺及び膀胱平滑筋、並びに下部尿路血管の平滑筋内 cGMP 濃度を上昇させる。タダラフィルによる血管拡張作用を介した血流増加が前立腺肥大症に伴う排尿障害の症状緩和に寄与していると考えられる。また、前立腺及び膀胱における平滑筋弛緩が血管に対する作用を補完している可能性がある[10]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 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 IC_{50} 値で阻害し、PDE6 及び PDE11 と比較するとそれぞれ 700 及び 14 倍、その他の PDE サブタイプと比較すると 9000 倍以上の選択性を示した[11]（*in vitro*）。

（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

16.1.1 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1）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 [12]。

注 1）最大承認用量は 5mg である。

表 1）健康成人にタダラフィル 5、10、20、40mg 注1）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）注2）	$T_{1/2}$ （h）
5mg	23	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%）

注 2）中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者 12 例にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。定常状態でのタダラフィルの AUC 及び C_{max} は初回投与時と比べて約 2 倍に増加した [13]。

表 2）前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

日数	n	AUC_{0-24} （μg・h/L）	C_{max} （μg/L）	T_{max} （h）注3）	$T_{1/2}$ （h）
1 日目	12	1410（31）	102（27）	4.00（1.00～4.00）	－
10 日目	12	2710（27）	173（24）	3.00（2.00～4.00）	23.9（25）

幾何平均値（変動係数%）

注 3）中央値（範囲）

前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者を対象とした第Ⅱ相二重盲検比較臨床試験において、タダラフィル 2.5mg 又は 5mg のいずれかを 1 日 1 回反復経口投与した。5mg を投与したときの血漿中タダラフィル濃度は 2.5mg の約 2 倍となった [14]。

16.1.3 生物学的同等性試験

＜タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」＞

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」は、タダラフィル錠 5mgZA「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた [3)]。

＜タダラフィル錠 5mgZA「日医工」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

タダラフィル錠 5mgZA「日医工」及びザルティア錠 5mg 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 5mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中タダラフィル濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された [15)]。

表 3）薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to120}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
タダラフィル錠 5mgZA「日医工」	1959.60±540.30	97.83±16.06	2.8±1.3	15.99±4.32
ザルティア錠 5mg	1952.64±537.41	104.12±19.69	2.3±1.3	16.08±4.03

（1 錠投与, Mean±S.D., n=35）

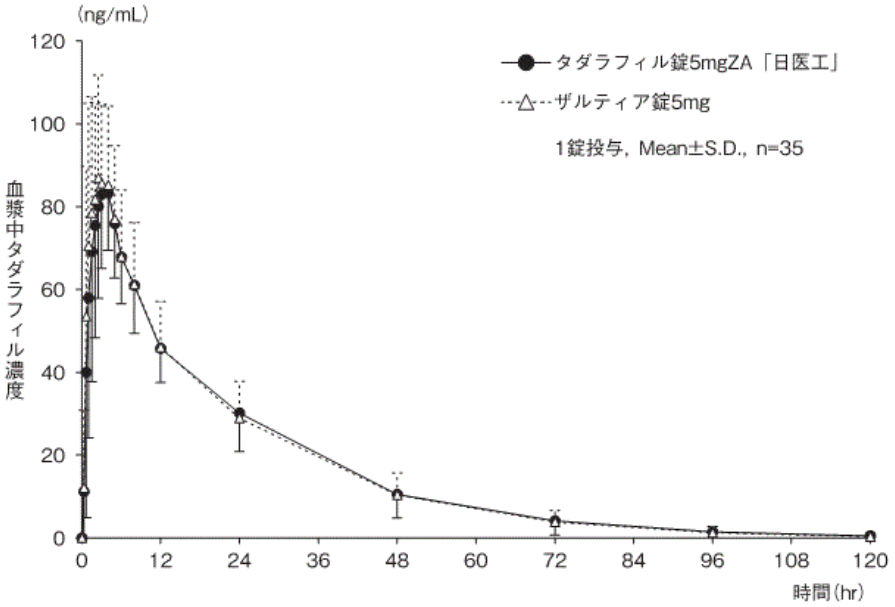


図 1）血漿中薬物濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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

16.2.1 食事の影響

健康成人 18 例にタダラフィル 20mg [注1)] 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 [16)]（外国人データ）。

２）併用薬の影響

16.7.1 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 [注1)] を併用投与したとき、タダラフィルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 312%及び 22%増加した [17)]（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 [注1)] を併用投与したとき、タダラフィルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ 107%及び 15%増加した [18)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 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 [注1)] 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 [19)]（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 [注1)] 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、$AUC_{0-\infty}$は 124%増加した [17)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 α遮断剤

（1）ドキサゾシン

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 [注1)] 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 [20)、21)]（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 [22)]（外国人データ）。［10.2 参照］

（2）タムスロシン

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 [注1)] 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 [20)]（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 [23)]（外国人データ）。

16.7.4 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）[注1)] 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）[注1)] 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 [24)-31)]（外国人データ）。

注 1）最大承認用量は 5mg である。

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

（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

（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

（６）血漿蛋白結合率

16.3.1 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、主にアルブミン及びα_1酸性糖蛋白と結合する[32)、33)]。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。

（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

健康成人 6 例に ^{14}C-タダラフィル 100mg [注1)] 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 [34)]。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 [35)]（外国人データ）。

注 1）最大承認用量は 5mg である。

７．排泄

健康成人 6 例に ^{14}C-タダラフィル 100mg [注1)] 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 [34)、36)]（外国人データ）。

注 1）最大承認用量は 5mg である。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

（「Ⅷ．10．過量投与」の項参照）

10．特定の背景を有する患者

16.6.1 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 [注1)] を単回経口投与したとき、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 100%及び 20～30%増加した [37)、38)]（外国人データ）。［9.2.2、9.2.3 参照］

（2）血液透析を受けている末期腎不全患者

血液透析を受けている末期腎不全患者 16 例にタダラフィル 5mg、10mg 及び 20mg [注1)] を単回経口投与したとき、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 109%及び 41%増加した [37)]（外国人データ）。［9.2.1 参照］

16.6.2 肝障害患者

健康成人 8 例及び肝障害患者 25 例[注4)] にタダラフィル 10mg [注1)] 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 $AUC_{0\text{-}\infty}$は健康成人とほぼ同様であった [37)]（外国人データ）。

16.6.3 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 [注1)] 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 $AUC_{0\text{-}\infty}$は若年者に比べ約 25%高値であった [37)、39)]（外国人データ）。［9.8 参照］

注 1）最大承認用量は 5mg である。

注 4）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。

表 4）高齢者及び若年者にタダラフィル 10mg [注1] 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5]	$T_{1/2}$（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%）

前立腺肥大症に伴う排尿障害の高齢者 12 例（70～76 歳）及び非高齢者 12 例（42～60 歳）にタダラフィル 20mg [注1] を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、高齢者の AUC_{0-24} と C_{max} は非高齢者に比べわずかに（約 13%）低かった [40)、41)]。

表 5）高齢者及び非高齢者にタダラフィル 20mg [注1] を 10 日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

		n	AUC_{0-24}（μg・h/L）	C_{max}（μg/L）	T_{max}（h）[注6]	$T_{1/2}$（h）
単回（Day1）	高齢者	12	3900（39）	273（32）	4.00	－
	非高齢者	10 [注7]	4500（26）	328（23）	4.00	－
反復（Day10）	高齢者	12	7360（40）	472（33）	3.52（2.00～4.03）	25.7（21）
	非高齢者	10 [注7]	8280（41）	536（35）	3.50（2.00～4.00）	23.6（20）

幾何平均値（変動係数%）

注 1）最大承認用量は 5mg である。

注 5）中央値（範囲）

注 6）中央値（範囲）

注 7）非高齢者の要約統計量は軽度腎障害を有する被験者及び投与前サンプルに血漿中タダラフィル濃度が検出された被験者を除く 10 例（42～58 歳）から算出

11. その他

該当記載事項なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

1.警告

1.1 本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること。［2.2、10.1 参照］

1.2 死亡例を含む心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。［2.4.1-2.4.5、8.1、11.2、15.1.1 参照］

（解説）

1.1 本剤は選択的な cGMP 特異的 PDE5 の阻害剤であり、一酸化窒素（NO）の存在下で細胞内の cGMP 濃度を上昇させ、平滑筋の弛緩を増強させることが示されている。したがって、本剤を硝酸剤又は NO 供与剤と併用することにより、血管平滑筋の弛緩による降圧作用が増強され、過度の血圧下降を生じる可能性があるため、本剤と硝酸剤又は NO 供与剤との併用は禁忌とし、警告にも記載した。

外国人健康成人、慢性安定狭心症患者、安定冠動脈疾患患者、糖尿病患者を対象に、本剤と硝酸剤（ニトログリセリン及び一硝酸イソソルビド）との薬物相互作用を検討した臨床薬理試験において、硝酸剤と本剤との併用時に、硝酸剤とプラセボとの併用時に比べ心血管系の有害事象発現率の増加が認められた。更に、硝酸剤と本剤との併用時に、硝酸剤とプラセボとの併用時に比べて血圧下降の増強及び臨床的に問題となる血圧下降の発現症例数の増加が認められた[42)-44)]。

2．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者［1.1、10.1 参照］

2.3 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者［10.1 参照］

2.4 次に掲げる心血管系障害を有する患者［これらの患者は臨床試験では除外されている。］

2.4.1 不安定狭心症のある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］

2.4.2 心不全（NYHA 分類Ⅲ度以上）のある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］

2.4.3 コントロール不良の不整脈、低血圧（血圧＜90/50mmHg）又はコントロール不良の高血圧（安静時血圧＞170/100mmHg）のある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］

2.4.4 心筋梗塞の既往歴が最近 3 ヵ月以内にある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］

2.4.5 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近 6 ヵ月以内にある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］

2.5 重度の腎障害のある患者［9.2.1 参照］

2.6 重度の肝障害のある患者［9.3.1 参照］

（解説）

2.3 リオシグアトは、cGMP の増加により血管を拡張させ、血圧を低下させる作用がある。PDE5 阻害剤も cGMP を増加させる作用があるため、併用により全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

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

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

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

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

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

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

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

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

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

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

（解説）

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

8.2 （「Ⅷ．6．（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

8.3 本剤の勃起不全、肺動脈性肺高血圧症及び前立腺肥大症に伴う排尿障害の申請時までのいずれの臨床試験においても、非動脈炎性前部虚血性視神経症（nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy：NAION）、あるいは NAION と疑われる事象は認められていない。しかし、外国の自発報告で、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる NAION の発現が報告されている。PDE5 阻害剤と NAION との因果関係は明らかではないが、急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

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

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

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病等）のある患者

本剤の薬理作用により勃起がおこり、その結果陰茎に痛みを引きおこすおそれがある。

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

9.1.3 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

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

9.1.4 網膜色素変性症患者

PDE の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。

9.1.5 PDE5 阻害剤を投与中の患者

併用使用の経験がない。

（解説）

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

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

9.1.3 一酸化窒素（NO）は、血小板内の cGMP を増加させて、血小板凝集を抑制する。PDE5 阻害剤は、cGMP の分解を抑制することから、NO の血小板凝集抑制作用を増強すると考えられる。*In vitro* 試験においては、本剤がニトロプルシドナトリウム（NO 供与剤）の血小板凝集抑制作用を用量依存的に増強することが認められた。また、出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していないため、慎重に投与する必要がある。

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

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

（２）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害患者

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

9.2.2 中等度の腎障害患者

本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。［7.1、16.6.1 参照］

9.2.3 軽度の腎障害患者

［16.6.1 参照］

（解説）

9.2.2、9.2.3 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験及びアジアで実施された 2 つの第Ⅲ相臨床試験において、本剤 5mg 投与は良好な忍容性を示した。しかし、外国で実施された臨床薬理試験において、軽度及び中等度の腎障害を有する被験者におけるタダラフィル血漿中濃度が正常な腎機能を有する被験者より上昇したことから、軽度及び中等度の腎障害を有する患者に対しては、慎重に投与すること。

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。これらの患者は臨床試験では除外されている。［2.6 参照］

9.3.2 軽度・中等度の肝障害患者

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

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

設定されていない

（６）授乳婦

設定されていない

（７）小児等

設定されていない

（８）高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。［16.6.3 参照］

７．相互作用

10.相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。

（１）併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及び NO 供与剤 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 ［1.1、2.2 参照］	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある[42)-44)]。	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。

（２）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン テラプレビル グレープフルーツジュース等 ［7.2、16.7.1 参照］	強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤、国内未発売）との併用により、本剤の AUC 及び C_{max} が 312%及び 22%増加するとの報告がある[17)]。	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[17)]。	CYP3A4 阻害によるクリアランスの減少。
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[18)]。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
α遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等 ［16.7.3 参照］	ドキサゾシンとの併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 9.81mmHg 及び 5.33mmHg 下降するとの報告がある[20]。また、α遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。患者背景を考慮して治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ慎重に投与すること。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
降圧剤 アムロジピン メトプロロール エナラプリル カンデサルタン等	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（単剤又は多剤）との併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 8mmHg 及び 4mmHg 下降するとの報告がある[45]。	
カルペリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
ベルイシグアト	症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。	細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

（解説）

【CYP3A4 阻害剤】

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

【HIV プロテアーゼ阻害剤】

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

【CYP3A4 誘導剤】

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。リファンピシン等の CYP3A4 誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること。

【α遮断剤】

健康成人 18 例にドキサゾシン 8mg を反復経口投与時の定常状態で、本剤 20mg を単回経口投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 9.81mmHg 及び 5.33mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 3.64mmHg 及び 2.78mmHg であった[20]。

また、健康成人 45 例を対象とした本剤（5mg/日）とドキサゾシン（1mg/日から漸増）併用時における血圧への影響を調べた試験において、ドキサゾシン 4mg/日を最初に服用した 2 時間後（本剤とドキサゾシンの併用を開始してから 15 日後）に、失神を伴う血圧低下を認めた症例が報告された。一方、健康成人 18 例にタムスロシン 0.4mg を反復経口投与時の定常状態で、本剤 10mg 又は 20mg を単回投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 2.3mmHg 及び 2.2mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 3.2mmHg 及び 3.0mmHg であり、明らかな血圧への影響は認められなかった[20]。

同じα遮断剤に分類されている薬剤であっても、本剤との併用による血圧に対する影響の程度は異なるが、ドキサゾシンは本剤と併用することにより、血圧下降を増強する恐れがある。本剤とα遮断剤との併用を行う場合は、個々の患者が使用しているα遮断剤の種類や患者の症状に十分注意すること。

【降圧剤】

本剤は血管拡張作用を有している。臨床薬理試験より、本剤 10mg 又は 20mg と種々の降圧剤を単剤で併用した場合には、臨床上問題となる所見は得られていない[45]。しかし、複数の降圧剤を使用している場合や、血圧のコントロールが悪い患者に本剤を投与する場合には、降圧剤による血圧降下を増強するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること。

【カルペリチド】

急性心不全治療剤であるカルペリチドは、ヒトα型心房性ナトリウム利尿ペプチドであり、血管平滑筋の膜結合型グアニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内 cGMP レベルを上昇させることにより血管を弛緩させる。一方、本剤は、血管及び陰茎海綿体などの平滑筋における主要な cGMP 加水分解酵素である PDE5 を阻害し、細胞内 cGMP 濃度を上昇させて平滑筋弛緩作用を亢進する。現在のところ、本剤とカルペリチドとの相互作用に関する基礎実験及び臨床データは得られていないが、併用により血圧降下を増強するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること。

【ベルイシグアト】

ベルイシグアト（sGC 刺激薬）と PDE5 阻害剤はいずれも血圧低下作用を有している。併用により血圧降下の増強が想定されること、併用に関する臨床データが極めて限られていることから、治療上やむを得ないと判断された場合のみ投与すること。

８．副作用

11.副作用

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

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

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

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

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

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10．過量投与

13.過量投与

13.1 処置

特異的な解毒薬はない。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

（解説）

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

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作等の重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。なお、性行為を控える必要がある心血管系障害を有する患者には、タダラフィルを勃起不全治療剤として使用することは禁忌とされている。［1.2、2.4.1-2.4.5、8.1 参照］

15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルを含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている[46)、47)]。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[48)]。

外国において、NAION を発現した 45 歳以上の男性を対象として実施された自己対照研究では、PDE5 阻害剤の投与から消失半減期（$T_{1/2}$）の 5 倍の期間内（タダラフィルの場合約 4 日以内に相当）は、NAION 発現リスクが約 2 倍になることが報告されている[49)]。［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[50)、51)]。

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

15.1.5 アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験（本剤 10mg、20mg）[注)] において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量（0.7g/kg）飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された[24)、25)]。

注）最大承認用量は 5mg である。

（解説）

15.1.1 外国で実施された勃起不全に対する臨床試験では、本剤投与後に心血管系の有害事象が発現し、死亡した症例が報告されている。

15.1.2 2005 年 7 月 8 日付けの FDA（米国食品医薬品局）Statement において、PDE5 阻害剤の米国添付文書の改訂が承認された。この中で、FDA は眼に関する問題が PDE5 阻害剤に起因するものか、高血圧や糖尿病等の要因に起因するものか、あるいはこれらの要因の組み合わせによるものかは、現時点では不明としながらも、PDE5 阻害剤服用者に対し、突発的な視力低下又は視力喪失を認めた場合は、服用を中止し、直ちに医師等に相談するように注意を促している。日本国内で実施された臨床試験及び国内自発報告において、本剤投与後に NAION を発現した症例は報告されていないが、外国において、本剤を含む PDE5 阻害剤の投与中に NAION の発現が報告されている[46)-48)]。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[49)]をもとに企業中核データシート（CCDS）に NAION に対する注意喚起が追記された。そのため、国内添付文書においても同様に注意喚起を追記した。

15.1.3 他の PDE5 阻害剤において、痙攣発作との関連が報告されている[50)、51)]。本剤の非臨床の安全性薬理試験では、本剤が痙攣発作を誘発する危険性を示唆するような成績は得られていないが、外国の臨床試験及び市販後において、痙攣発作がまれに報告されていることから、注意を喚起するために記載した。

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

日本で実施された非盲検長期継続投与試験（LVIA 試験の非盲検継続投与期間）において、高度な突発性難聴が 1 例報告されている。また、外国で実施された臨床試験においても難聴が 2 件報告されている。PDE5 阻害剤と突発性難聴との因果関係は明らかではないが、突発性難聴に関する注意喚起をするために設定した。

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

注）最大承認用量は 5mg である。

（２）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

25mg/kg/day 以上の用量でタダラフィルをイヌに 3～12 ヵ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった[52)、53)]。

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

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」 タダラフィル錠 5mgZA「日医工」	処方箋医薬品[注)] 注）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

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

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
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：有（「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：ザルティア錠 2.5mg、ザルティア錠 5mg、アドシルカ錠 20mg
シアリス錠 5mg、シアリス錠 10mg、シアリス錠 20mg

７．国際誕生年月日

不明

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 2.5mgZA「日医工」	2020 年 2 月 17 日	30200AMX00253000	2020 年 6 月 19 日	2020 年 6 月 19 日
タダラフィル錠 5mgZA「日医工」	2020 年 2 月 17 日	30200AMX00254000	2020 年 6 月 19 日	2020 年 6 月 19 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11．再審査期間

該当しない

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
タダラフィル錠2.5mgZA「日医工」	2590016F1080	2590016F1080	127907801	622790701
タダラフィル錠5mgZA「日医工」	2590016F2086	2590016F2086	127908501	622790801

14. 保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能又は効果は、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」であること。

25.2 本製剤が「前立腺肥大症に伴う排尿障害」以外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。

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1） 社内資料：安定性試験
2） 社内資料：溶出試験
3） 社内資料：生物学的同等性試験（錠 2.5mg）
4） Takeda M., et al.：Low Urin. Tract Symptoms. 2012；4（3）：110-119（PMID：26676616）
5） H6D-JE-LVIA 試験（二重盲検期間）（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1）
6） Yokoyama O., et al.：Int. J. Urol. 2013；20（2）：193-201（PMID：22958078）
7） H6D-MC-LVHB 試験（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.3.2.1.2、2.7.6.3.2）
8） 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第Ⅲ相試験（プラセボ及び実薬対照）（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.3.2.1.3、2.7.6.3.3）
9） 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第Ⅱ相試験（非盲検継続期間）（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.13）
10） 緒言（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.6.1）
11） Saenz de Tejada I., et al.：Int. J. Impot. Res. 2002；14（Suppl 4）：S20
12） 健康成人における薬物動態（単回投与）（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1.1）
13） 日本人及び外国人患者における薬物動態（反復投与）（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2、2.7.6.2.1）
14） 前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者における第Ⅱ相試験（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1）
15） 社内資料：生物学的同等性試験（錠 5mg）
16） 食事の影響（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.1.3.2）
17） 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 2.7.2.2.2.3.2）
18） 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 2.7.2.2.2.3.1）
19） 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 2.7.2.2.2.3.3）
20） Kloner R. A., et al.：J. Urol. 2004；172（5 Pt 1）：1935-1940（PMID：15540759）
21） α遮断剤との薬物相互作用①（アドシルカ錠：2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.4.2.2）
22） α遮断剤との薬物相互作用②（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、2.7.6.2.9）
23） 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、2.7.6.2.8）
24） 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 2.7.2.2.2.3.9、2.7.2.2.2.4.7）
25） 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 2.7.2.2.2.3.9、2.7.2.2.2.4.7）
26） 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 2.7.2.2.2.3.8）
27） 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 2.7.2.2.2.3.5）
28） 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 2.7.2.2.2.3.7）
29） 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 2.7.2.2.2.3.6）

30）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 2.7.2.2.2.3.6）
31）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）
32）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）
33）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）
34）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）
35）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）
36）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）
37）Forgue S. T., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2007；63（1）：24-35（PMID：16869816）
38）軽度及び中等度の腎障害患者（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.2.2.1）
39）高齢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 2.7.2.2.2.2.1）
40）高齢及び非高齢患者における薬物動態（反復投与）（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3、2.7.2.5、2.7.6.2.2）
41）LVHN 試験（ザルティア錠：2014 年 01 月 17 日承認、審査報告書）
42）Kloner R. A., et al.：Am. J. Cardiol. 2003；92（Suppl）：37M-46M（PMID：14609622）
43）Patterson D., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2005；60（5）：459-468（PMID：16236035）
44）Kloner R. A., et al.：J. Am. Coll. Cardiol. 2003；42（10）：1855-1860（PMID：14642699）
45）Kloner R. A., et al.：Am. J. Cardiol. 2003；92（Suppl）：47M-57M（PMID：14609623）
46）Pomeranz H. D., et al.：J. Neuroophthalmol. 2005；25（1）：9-13（PMID：15756125）
47）McGwin G., et al.：Br. J. Ophthalmol. 2006；90（2）：154-157（PMID：16424524）
48）Lee A. G., et al.：Am. J. Ophthalmol. 2005；140（4）：707-708（PMID：16226524）
49）Campbell U. B., et al.：J. Sex Med. 2015；12（1）：139-151（PMID：25358826）
50）Gilad R., et al.：BMJ. 2002；325（7369）：869（PMID：12386039）
51）Striano P., et al.：BMJ. 2006；333（7572）：785（PMID：17038735）
52）Hellstrom W. J. G., et al.：J. Urol. 2003；170（3）：887-891（PMID：12913723）
53）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）

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
前立腺肥大症に伴う排尿障害	通常、成人には1日1回タダラフィルとして5mgを経口投与する。

＜DailyMed（USA）、2024 年 5 月検索＞

国　名	米国
会社名	ANI Pharmaceuticals, Inc.
販売名	TADALAFIL tablet
剤形・規格	5mg、10mg

INDICATIONS AND USAGE

1.1 Erectile Dysfunction

Tadalafil Tablets are indicated for the treatment of erectile dysfunction (ED).

1.2 Benign Prostatic Hyperplasia

Tadalafil Tablets are indicated for the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH).

1.3 Erectile Dysfunction and Benign Prostatic Hyperplasia

Tadalafil Tablets are indicated for the treatment of ED and the signs and symptoms of BPH (ED/BPH).

1.4 Limitation of Use

If Tadalafil Tablets are used with finasteride to initiate BPH treatment, such use is recommended for up to 26 weeks because the incremental benefit of Tadalafil Tablets decreases from 4 weeks until 26 weeks, and the incremental benefit of Tadalafil Tablets beyond 26 weeks is unknown.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Do not split Tadalafil Tablets; entire dose should be taken.

2.1 Tadalafil Tablets for Use as Needed for Erectile Dysfunction

・The recommended starting dose of Tadalafil Tablets for use as needed in most patients is 10 mg, taken prior to anticipated sexual activity.
・The dose may be increased to 20 mg or decreased to 5 mg, based on individual efficacy and tolerability. The maximum recommended dosing frequency is once per day in most patients.
・Tadalafil Tablets for use as needed was shown to improve erectile function compared to placebo up to 36 hours following dosing. Therefore, when advising patients on optimal use of Tadalafil Tablets, this should be taken into consideration.

2.2 Tadalafil Tablets for Once Daily Use for Erectile Dysfunction

・The recommended starting dose of Tadalafil Tablets for once daily use is 2.5 mg, taken at approximately the same time every day, without regard to timing of sexual activity.
・The Tadalafil Tablets dose for once daily use may be increased to 5 mg, based on individual efficacy and tolerability.

2.3 Tadalafil Tablets for Once Daily Use for Benign Prostatic Hyperplasia

・The recommended dose of Tadalafil Tablets for once daily use is 5 mg, taken at approximately the same time every day.
・When therapy for BPH is initiated with Tadalafil Tablets and finasteride, the recommended dose of Tadalafil Tablets for once daily use is 5 mg, taken at approximately the same time every day for up to 26 weeks.

2.4 Tadalafil Tablets for Once Daily Use for Erectile Dysfunction and Benign Prostatic Hyperplasia
The recommended dose of Tadalafil Tablets for once daily use is 5 mg, taken at approximately the same time every day, without regard to timing of sexual activity.

2.5 Use with Food
Tadalafil Tablets may be taken without regard to food.

2.6 Use in Specific Populations
Renal Impairment

Tadalafil Tablets for Use as Needed

- Creatinine clearance 30 to 50 mL/min: A starting dose of 5 mg not more than once per day is recommended, and the maximum dose is 10 mg not more than once in every 48 hours.
- Creatinine clearance less than 30 mL/min or on hemodialysis: The maximum dose is 5 mg not more than once in every 72 hours.

Tadalafil Tablets for Once Daily Use

Erectile Dysfunction

- Creatinine clearance less than 30 mL/min or on hemodialysis: Tadalafil Tablets for once daily use is not recommended.

Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction/Benign Prostatic Hyperplasia

- Creatinine clearance 30 to 50 mL/min: A starting dose of 2.5 mg is recommended. An increase to 5 mg may be considered based on individual response.
- Creatinine clearance less than 30 mL/min or on hemodialysis: Tadalafil Tablets for once daily use is not recommended.

Hepatic Impairment

Tadalafil Tablets for Use as Needed

- Mild or moderate (Child Pugh Class A or B): The dose should not exceed 10 mg once per day. The use of Tadalafil Tablets once per day has not been extensively evaluated in patients with hepatic impairment and therefore, caution is advised.
- Severe (Child Pugh Class C): The use of Tadalafil Tablets is not recommended.

Tadalafil Tablets for Once Daily Use

- Mild or moderate (Child Pugh Class A or B): Tadalafil Tablets for once daily use has not been extensively evaluated in patients with hepatic impairment. Therefore, caution is advised if ・ Tadalafil Tablets for once daily use is prescribed to these patients.
- Severe (Child Pugh Class C): The use of Tadalafil Tablets is not recommended.

2.7 Concomitant Medications
Nitrates

Concomitant use of nitrates in any form is contraindicated.

Alpha-Blockers

ED — When Tadalafil Tablets are coadministered with an alpha-blocker in patients being treated for ED, patients should be stable on alpha-blocker therapy prior to initiating treatment, and Tadalafil Tablets should be initiated at the lowest recommended dose.

BPH — Tadalafil Tablets are not recommended for use in combination with alpha-blockers for the treatment of BPH.

CYP3A4 Inhibitors *Tadalafil Tablets for Use as Needed* — For patients taking concomitant potent inhibitors of CYP3A4, such as ketoconazole or ritonavir, the maximum recommended dose of Tadalafil Tablets is 10 mg, not to exceed once every 72 hours. *Tadalafil Tablets for Once Daily Use* — For patients taking concomitant potent inhibitors of CYP3A4, such as ketoconazole or ritonavir, the maximum recommended dose is 2.5 mg.

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）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	tadalafil	B1

（2024 年 10 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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.

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

粉砕物の安定性

＜タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」＞

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は素錠部では白色の粉末・フィルムコーティング部ではごくうすい赤みの黄色の粉末であり、純度試験及び含量は規格内であった。曝光下の保存条件で検討した結果、開始時の性状（素錠部）は白色の粉末、60 万 Lx･hr で赤みを帯びた黄みの白色の粉末であった。性状（フィルムコーティング部）はごくうすい赤みの黄色の粉末であった。また、純度試験は規格内であり、含量は 120 万 Lx･hr で規格外であった。

試験実施期間：2019/11/8～2020/3/2

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間		
			開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=1	素錠部	909010	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	フィルムコーティング部	909010	ごくうすい赤みの黄色の粉末	ごくうすい赤みの黄色の粉末	ごくうすい赤みの黄色の粉末
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞		909010	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞		909010	100.19	100.76	99.95
（参考値） 重量変化（%）		909010	—	+0.7	+0.6

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8）、類縁物質 B（RRT 約 1.4）、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下　(2) その他の類縁物質：0.2%以下　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　温湿度なりゆき・曝光量 120 万 Lx･hr［シャーレ（開放）］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	総曝光量		
			開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 n=1	素錠部	909010	白色の粉末	赤みを帯びた黄みの白色の粉末	赤みを帯びた黄みの白色の粉末
	フィルムコーティング部	909010	ごくうすい赤みの黄色の粉末	ごくうすい赤みの黄色の粉末	ごくうすい赤みの黄色の粉末
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞		909010	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞		909010	100.19	96.69	**93.23**
（参考値） 重量変化（%）		909010	—	-0.1	0.0

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8）、類縁物質 B（RRT 約 1.4）、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下　(2) その他の類縁物質：0.2%以下　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下
※2：表示量に対する含有率（%）　　規格外：太字

＜タダラフィル錠 5mgZA「日医工」＞

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は素錠部・フィルムコーティング部共に白色の粉末であり、純度試験及び含量は規格内であった。曝光下の保存条件で検討した結果、開始時の性状（素錠部）は白色の粉末、60 万 Lx･hr で赤みを帯びた黄みの白色の粉末であった。性状（フィルムコーティング部）は白色の粉末であった。また、純度試験及び含量は規格内であった。

試験実施期間：2019/11/8～2020/3/2

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間		
			開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=1	素錠部	909010	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	フィルムコーティング部	909010	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞		909010	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞		909010	100.55	99.81	99.03
（参考値） 重量変化（%）		909010	―	+1.0	+1.0

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8）、類縁物質 B（RRT 約 1.4）、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下　(2) その他の類縁物質：0.2%以下　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　温湿度なりゆき・曝光量 120 万 Lx･hr［シャーレ（開放）］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	総曝光量		
			開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 n=1	素錠部	909010	白色の粉末	赤みを帯びた黄みの白色の粉末	赤みを帯びた黄みの白色の粉末
	フィルムコーティング部	909010	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞		909010	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞		909010	100.55	96.58	95.04
（参考値） 重量変化（%）		909010	―	-0.2	+0.4

※1：(1) 類縁物質 A（RRT 約 0.8）、類縁物質 B（RRT 約 1.4）、類縁物質 C（RRT 約 1.6）：0.20%以下　(2) その他の類縁物質：0.2%以下　(3) (1) (2) の合計：0.3%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

＜タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」＞

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体１個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体１個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2019/11/8～2020/3/2

ロット番号：909010

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
タダラフィル錠 2.5mgZA「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

＜タダラフィル錠 5mgZA「日医工」＞

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2019/11/8～2020/3/2

ロット番号：909010

2）試験結果

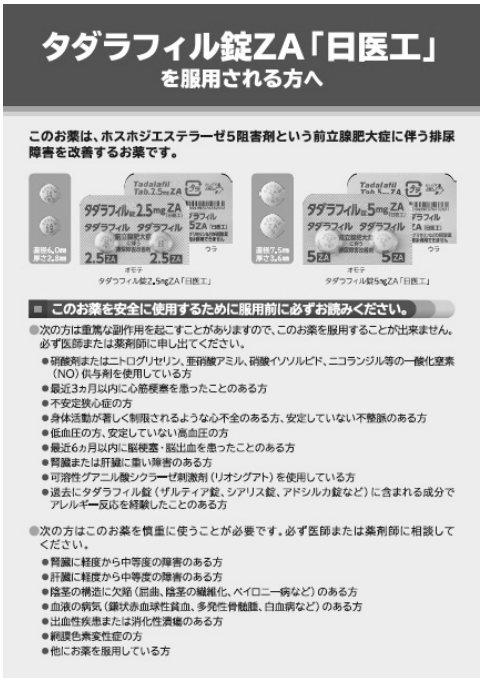
	崩壊懸濁試験	通過性試験
タダラフィル錠 5mgZA「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

2．その他の関連資料

患者向け指導箋

タダラフィル錠 ZA「日医工」を服用される方へ



タダラフィル錠ZA「日医工」
を服用される方へ

このお薬は、ホスホジエステラーゼ5阻害剤という前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善するお薬です。

タダラフィル錠2.5mgZA「日医工」

タダラフィル錠5mgZA「日医工」

このお薬を安全に使用するために服用前に必ずお読みください。

●次の方は重篤な副作用を起こすことがありますので、このお薬を服用することが出来ません。必ず医師または薬剤師に申し出てください。

- 硝酸剤またはニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等の一酸化窒素（NO）供与剤を使用している方
- 最近3ヵ月以内に心筋梗塞を患ったことのある方
- 不安定狭心症の方
- 身体活動が著しく制限されるような心不全のある方、安定していない不整脈のある方
- 低血圧の方、安定していない高血圧の方
- 最近6ヵ月以内に脳梗塞・脳出血を患ったことのある方
- 腎臓または肝臓に重い障害のある方
- 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤（リオシグアト）を使用している方
- 過去にタダラフィル錠（ザルティア錠、シアリス錠、アドシルカ錠など）に含まれる成分でアレルギー反応を経験したことのある方

●次の方はこのお薬を慎重に使うことが必要です。必ず医師または薬剤師に相談してください。

- 腎臓に軽度から中等度の障害のある方
- 肝臓に軽度から中等度の障害のある方
- 陰茎の構造に欠陥（屈曲、陰茎の繊維化、ペイロニー病など）のある方
- 血液の病気（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病など）のある方
- 出血性疾患または消化性潰瘍のある方
- 網膜色素変性症の方
- 他にお薬を服用している方