

- 貯法■：気密容器、室温保存
 ■使用期限■：外箱に表示(期限内に使用すること。)

ホスホジエステラーゼ5阻害剤

●処方箋医薬品^{注)}

日本標準商品分類番号	872190
------------	--------

承認番号	30300AMX00063000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

タダラフィル錠 20mg AD「杏林」

TADALAFIL

(タダラフィル錠)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

■警告■

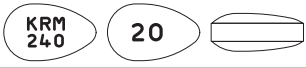
本剤と硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等)との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤が投与されないよう十分注意すること。「禁忌」の項参照)

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

■禁忌(次の患者には投与しないこと)■

- 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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(「相互作用」の項参照)
- 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(「相互作用」の項参照)
- 4.重度の腎障害のある患者[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、使用経験が限られていること及び透析によるクリアランスの促進は期待されないため。]
- 5.重度の肝障害のある患者[重度の肝障害のある患者における使用経験がないため。]
- 6.チトクロームP450 3A4(CYP3A4)を強く阻害する薬剤(イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル含有製剤、クラリスロマイシン、テラプレビル、コピシスタット含有製剤)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 7.CYP3A4を強く誘導する薬剤(リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール)を長期的に投与中の患者(「相互作用」の項参照)

■組成・性状■

成分・分量 (1錠中)	タダラフィル 20mg
添加物	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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、タルク、カルナウバロウ、マクロゴール6000
剤形	フィルムコーティング錠
色調	赤褐色
外観	
直径(mm)	長径：12.3 短径：7.6
厚さ(mm)	5.0
重量(mg)	360
識別コード	KRM240

■効能・効果■

肺動脈性肺高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

■用法・用量■

通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

■使用上の注意■

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者[これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。]
- (2)コントロール不良の不整脈、低血圧(血圧<90/50mmHg)又はコントロール不良の高血圧(安静時血圧>170/100mmHg)のある患者[これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。]
- (3)α遮断剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (4)網膜色素変性症患者[網膜色素変性症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。]
- (5)高齢者(65歳以上)(「高齢者への投与」の項参照)
- (6)陰茎の構造上欠陥(屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等)のある患者[本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。]
- (7)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
- (8)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。]

2.重要な基本的注意

- (1)肺血管拡張剤は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。
- (2)他のPDE5阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。患者が重症の左室流出路閉塞、体液減少、自律神経障害に伴う低血圧や安静時低血圧等を有する場合には、本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合があるため、十分な観察を行うこと。
- (3)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。
- (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。
- (5)出血の危険因子(ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法)を有する患者においては、出血の危険性が高まるおそれがあるため投与にあたっては注意すること。
- (6)本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。(「その他の注意」の項参照)
- (7)本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴(耳鳴り、めまいを伴うことがある)があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。(「その他の注意」の項参照)

3.相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

(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	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある ^{1)~3)} 。	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(アダムパス)	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。
CYP3A4を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール(イトリゾール) リトナビル含有製剤(ノービア、ヴィキラックス、カレトラ) アタザナビル(レイアタツツ) インジナビル(クリキシパン) ネルフィナビル(ピラセプト) サキナビル(インビラーゼ) ダルナビル含有製剤(プリジスタ、プレジコビックス) クラリスロマイシン(クラリス、クラリシッド) テラプレビル(テラビック) コピシスタット含有製剤(スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス)	強いCYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール(400mg/日：経口剤、国内未発売)との併用により、本剤(20mg)のAUC及びCmaxが312%及び22%増加するとの報告がある。また、リトナビル(200mg/1日2回投与)との併用により、本剤(20mg)のAUCが124%増加するとの報告がある。	CYP3A4を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、肺動脈性肺高血圧症患者における併用の経験が少ない。
CYP3A4を強く誘導する薬剤 リファンピシン(リファジン) フェニトイン(アレピアチン、ヒダントール) カルバマゼピン(テグレート) フェノバルビタール(フェノバル)	リファンピシン(600mg/日)との併用により、本剤(10mg)のAUC及びCmax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。

(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を阻害する薬剤 ホスアンブレナビル ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル グレープフルーツジュース等	本剤との併用により、本剤のAUC及びCmaxが増加するおそれがある。	CYP3A4阻害によるクリアランスの減少。
CYP3A4を誘導する薬剤	本剤との併用により、本剤のAUC及びCmaxが低下するおそれがある。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン	ボセンタン(125mg/1日2回投与)との10日間併用により、本剤(40mg)の10日目におけるAUC及びCmaxが初日と比べてそれぞれ41.5%及び26.6%低下するとの報告がある。本剤によるボセンタンのAUC及びCmaxに対する影響はみられなかった。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下する。
α遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等	ドキサゾシン(8mg)と本剤(20mg)の併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ9.81mmHg及び5.33mmHg下降するとの報告がある ⁴⁾ 。また、α遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
降圧剤 アムロジピン メトプロロール エナラプリル カンデサルタン等	アンジオテンシンII受容体拮抗剤(単剤又は多剤)と本剤(20mg)の併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ8mmHg及び4mmHg下降するとの報告がある ⁵⁾ 。	
カルペリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬 ワルファリン	本剤(10及び20mg/日)との併用において、ワルファリン(25mg)の薬物動態及び抗凝固作用に対する影響は認められなかったが、併用により出血の危険性が高まるおそれがある。	ビタミンK拮抗薬などの抗凝固療法を施行している患者では出血の危険性が高まるおそれがある。

4.副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

過敏症(発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群)：本剤の投与により(男性勃起不全治療剤としての投与を含む)、発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群等の過敏症が、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

	頻度不明
循環器	潮紅、ほてり、動悸、低血圧、胸痛、失神、レイノー現象、血腫、心不全、心筋梗塞 ^{注1)} 、心突然死 ^{注1)} 、頻脈、高血圧
感覚器	霧視、眼充血、視覚障害、回転性めまい、眼乾燥、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感、非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注2)} 、網膜静脈閉塞、視野欠損
消化器	下痢、悪心、消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛、腹部膨満、胃炎、口内乾燥、鼓腸、腹部不快感、胃不快感、腹痛
肝臓	AST(GOT)増加

	頻度不明
筋骨格	筋痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛、関節炎、筋骨格硬直、四肢不快感
精神・神経系	頭痛、浮動性めまい、睡眠障害、うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯感覚、脳卒中 ^{注1)} 、片頭痛
泌尿・生殖器	月経過多、持続勃起症、勃起延長
呼吸器	鼻閉、鼻出血、呼吸困難、副鼻腔うっ血
皮膚	発疹、そう痒症、多汗症
血液	貧血、INR増加
その他	末梢性浮腫、体重増加、疲労、顔面浮腫、挫傷、疼痛、腫脹、食欲不振、浮腫、貪食細胞性組織球症

注1) 心筋梗塞、心突然死、脳卒中等の重篤な有害事象がタダラフィル製剤の投与後に報告されている。しかし、これらのほとんどの症例がタダラフィル製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、これらの事象がタダラフィル製剤、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。

注2) 「その他の注意」の項参照

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]

(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

外国において、健康成人にタダラフィル製剤を500mgまで単回投与した場合及び勃起不全患者にタダラフィル製剤100mgを反復投与した場合の副作用は、低用量で認められたものと同様であった。

(2) 処置

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、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

(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、一過性脳虚血発作など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。

(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製剤を含む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^{6), 7)}。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⁸⁾。

外国において、NAIONを発現した45歳以上の男性(肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く)を対象として実施された自己対照研究では、PDE5阻害剤の投与から消失半減期(T_{1/2})の5倍の期間内(タダラフィルの場合約4日以内に相当)は、NAION発現リスクが約2倍になることが報告されている⁹⁾。

(3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国においてタダラフィル製剤を含む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^{10), 11)}。

(4) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国においてタダラフィル製剤を含む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。

(5) アルコール飲用時にタダラフィル製剤を投与した外国の臨床薬理試験(タダラフィル製剤10mg、20mg)において、アルコール血中濃度、タダラフィル製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。

(6) 25mg/kg/day以上の用量でタダラフィルをイヌに3~12か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¹²⁾。

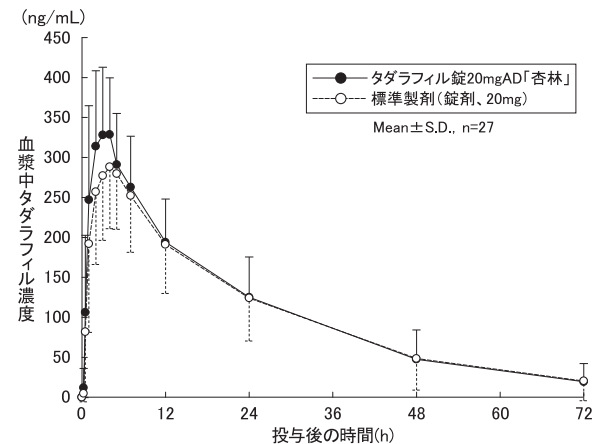
■薬物動態■

生物学的同等性試験¹³⁾

タダラフィル錠20mgAD「杏林」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(タダラフィルとして20mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})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。

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」	7827.2 ±2943.1	359.87 ±74.14	2.52 ±1.12	16.2 ±6.0
標準製剤 (錠剤、20mg)	7566.6 ±2901.4	324.04 ±73.59	3.56 ±2.33	16.9 ±6.7

(Mean±S.D., n=27)



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

■薬効薬理■

平滑筋細胞から産生される一酸化窒素は、可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリックGMP濃度を上昇させ、そのサイクリックGMPはホスホジエステラーゼ5(PDE5)によって5'GMPへ加水分解される。平滑筋において、PDE5阻害薬であるタダラフィルはサイクリックGMPの加水分解を抑制することにより、平滑筋弛緩作用を延長・増強させる。したがって、タダラフィルは肺血管においてPDE5阻害作用により血管拡張を引き起こすと考えられる。¹⁴⁾

■有効成分に関する理化学的知見■

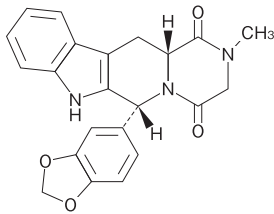
一般名：タダラフィル (Tadalafil)

化学名：(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

分子式：C₂₂H₁₉N₃O₄

分子量：389.40

構造式：



性状：タダラフィルは白色の粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
旋光度(α)_D²⁰: +78~+84°(乾燥物に換算したもの0.25g、ジメチルスルホキシド、25mL、100mm)。

■取扱い上の注意■

安定性試験¹⁵⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度75%、6ヶ月)の結果、タダラフィル錠20mgAD「杏林」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

■承認条件■

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

■包装■

PTP：60錠(10錠×6)

■保険給付上の注意■

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

■主要文献■

- 1)Kloner, R. A. et al.: Am. J. Cardiol., 92(Suppl.), 37M (2003)
- 2)Patterson, D. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 60(5), 459 (2005)
- 3)Kloner, R. A. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., 42(10), 1855 (2003)
- 4)Kloner, R. A. et al.: J. Urol., 172(5 Pt1), 1935 (2004)
- 5)Kloner, R. A. et al.: Am. J. Cardiol., 92(Suppl.), 47M (2003)
- 6)Pomeranz, H. D. et al.: J. Neuro. Ophthalmol., 25(1), 9 (2005)
- 7)McGwin, G. et al.: Br. J. Ophthalmol., 90, 154 (2006)
- 8)Lee, A. G. et al.: Am. J. Ophthalmol., 140(4), 707 (2005)
- 9)Campbell, U. B. et al.: J. Sex. Med., 12(1), 139 (2015)
- 10)Gilad, R. et al.: BMJ, 325(7369), 869 (2002)
- 11)Striano, P. et al.: BMJ, 333(7572), 785 (2006)
- 12)Hellstrom, W. J. G. et al.: J. Urol., 170(3), 887 (2003)
- 13)キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料
- 14)高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書(上)薬物治療の基礎と臨床 第12版, 廣川書店, 1359, 2013
- 15)キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」の安定性試験に関する資料

■文献請求先■

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。
株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305

販売元
 株式会社 三和化学研究所
名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

製造販売元
キョーリンリメディオ株式会社
富山県南砺市井波885番地

UB-1
2102A-2