

貯 法：室温保存
有効期間：3年

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
処方箋医薬品^{注)}

タダラフィル錠 2.5mgZA 「ニプロ」

タダラフィル錠 5mgZA 「ニプロ」

Tadalafil Tablets ZA

	錠 2.5mg	錠 5mg
承認番号	30200AMX00063	30200AMX00064
販売開始	2020年6月	2020年6月

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
タダラフィル錠 2.5mgZA 「ニプロ」	1錠中 タダラフィル 2.5mg	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、カルナウバロウ
タダラフィル錠 5mgZA 「ニプロ」	1錠中 タダラフィル 5mg	黄色三酸化鉄、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形・大きさ		
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
タダラフィル錠 2.5mgZA 「ニプロ」	淡橙黄色のティアドロップ形のフィルムコーティング錠			
		(長径)8.7 (短径)5.4	3.4	129.8
タダラフィル錠 5mgZA 「ニプロ」	白色のティアドロップ形のフィルムコーティング錠			
		(長径)9.8 (短径)6.1	4.0	180

錠剤印字は2通りある。

4. 効能・効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

5. 効能・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。

6. 用法・用量

通常、成人には1日1回タダラフィルとして5mgを経口投与する。

7. 用法・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]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。

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 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。

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 ⁴⁾ 。	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 ⁴⁾ 。	
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 ⁵⁾ 。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。
α 遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等 [16.7.3 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 ⁶⁾ 。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 ⁷⁾ 。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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。

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。

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。

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		腎クリアチニン・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]

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。

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。

15. その他の注意

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⁸⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。[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^{11)、12)}。

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^{13)、14)}。

注) 承認最大用量は 5mg である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

25mg/kg/day 以上の用量でタダラフィルをイヌに 3~12 ヶ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった^{15)、16)}。

16. 薬物動態

16.1 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¹⁷⁾。
注 1) 承認最大用量は 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-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	T _{max} (h) ^{注2)}	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%)

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^{18)、19)}。

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 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	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²⁰⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

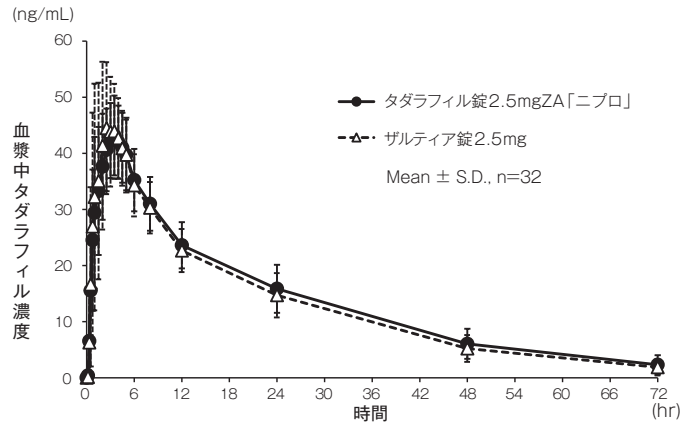
〈タダラフィル錠 2.5mgZA「ニプロ」〉

タダラフィル錠 2.5mgZA「ニプロ」とザルティア錠 2.5mg のそれぞれ 1 錠(タダラフィルとして 2.5mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子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た。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0-72hr}、C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²¹⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} ($\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
タダラフィル錠 2.5mgZA「ニプロ」	984.77 ±218.97	46.19 ±6.98	3.12 ±1.22	17.11 ±4.03
ザルティア錠 2.5mg	936.06 ±207.17	51.50 ±9.18	2.23 ±1.20	16.13 ±3.30

(Mean ± S.D., n=32)



血漿中タダラフィル濃度推移

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。

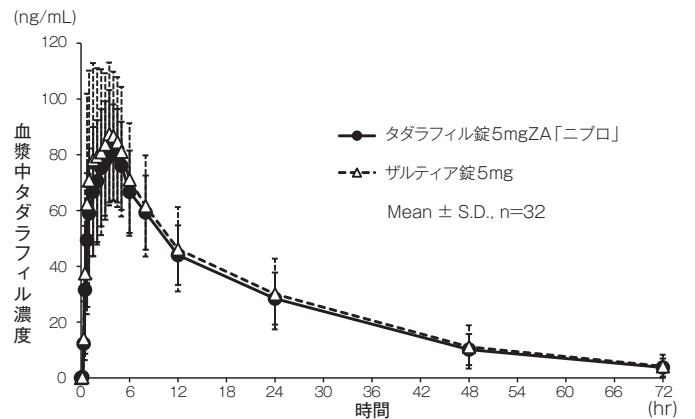
〈タダラフィル錠 5mgZA「ニプロ」〉

タダラフィル錠 5mgZA「ニプロ」とザルティア錠 5mg のそれぞれ 1 錠(タダラフィルとして 5mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子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た。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0-72hr}、C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²²⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} ($\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
タダラフィル錠 5mgZA「ニプロ」	1798.43 ±500.33	88.00 ±17.28	2.92 ±1.13	15.56 ±4.19
ザルティア錠 5mg	1923.01 ±695.71	102.91 ±23.10	2.31 ±1.41	15.77 ±4.44

(Mean ± S.D., n=32)



血漿中タダラフィル濃度推移

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。

16.2 吸収

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-∞}及び C_{max} 共に食事摂取による影響は認められなかった^{23)、24)} (外国人データ)。

16.3 分布

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²⁵⁾、主にアルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と結合する²⁶⁾。

16.4 代謝

健康成人6例に¹⁴C-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。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²⁷⁾、²⁸⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C-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²⁸⁾、²⁹⁾ (外国人データ)。

16.6 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-∞}及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約100%及び20~30%増加した³⁰⁾、³¹⁾ (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-∞}及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約109%及び41%増加した³⁰⁾ (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-∞}は健康成人とほぼ同様であった³⁰⁾ (外国人データ)。

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。

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はほぼ同様であったが、高齢者のAUC_{0-∞}は若年者に比べ約25%高値であった³⁰⁾、³²⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

表3) 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-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	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%)

注5) 中央値 (範囲)

前立腺肥大症に伴う排尿障害の高齢者12例 (70~76歳) 及び非高齢者12例 (42~59歳) にタダラフィル 20mg^{注1)}を1日1回10日間反復経口投与したとき、高齢者のAUC₀₋₂₄とC_{max}は非高齢者に比べわずかに (約13%) 低かった³³⁾、³⁶⁾。

表4) 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 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	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

16.7 薬物相互作用

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-∞}及びC_{max}は、それぞれ312%及び22%増加した⁴⁾ (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-∞}及びC_{max}はそれぞれ107%及び15%増加した⁵⁾ (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-∞}は32%増加した³⁷⁾ (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-∞}は124%増加した⁴⁾ (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⁶⁾、³⁸⁾ (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³⁹⁾、⁴⁰⁾ (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⁶⁾ (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³⁹⁾、⁴¹⁾ (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^{13)、14)、42)-47)}(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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⁴⁸⁾。(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。

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⁴⁹⁾。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)。(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^{50)、51)}。

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⁵²⁾。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)。(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⁵³⁾。

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2)} 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

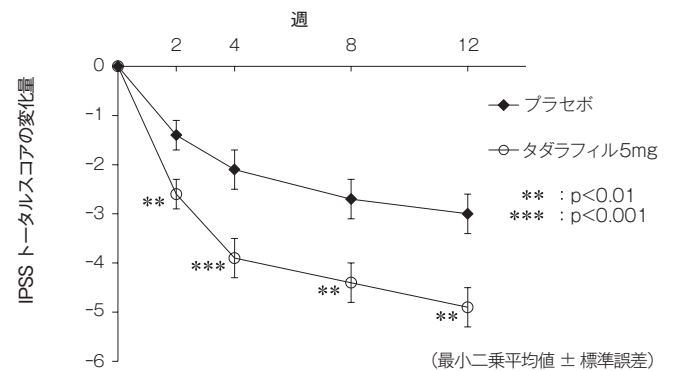


図1) IPSS トータルスコアの投与前後における変化量の推移(第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験(試験②))

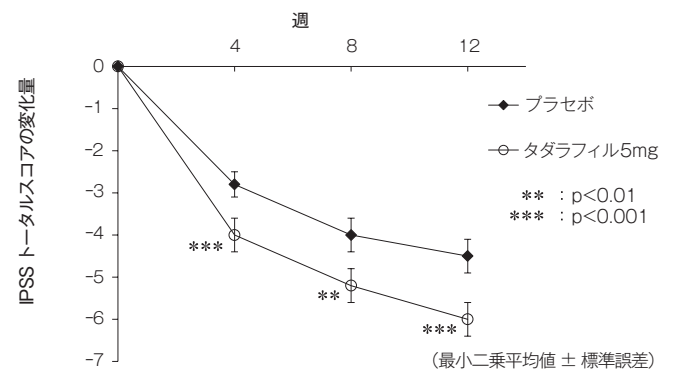


図2) IPSS トータルスコアの投与前後における変化量の推移(第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験(試験③))

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⁵⁴⁾。

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。

18. 薬効薬理

18.1 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⁵⁵⁾。

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 IC₅₀ 値で阻害し、PDE6 及び PDE11 と比較するとそれぞれ 700 及び 14 倍、その他の PDE サブタイプと比較すると 9000 倍以上の選択性を示した⁵⁶⁾ (*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

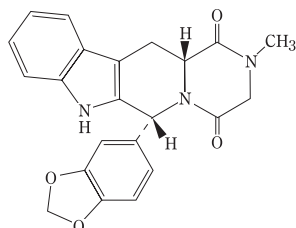
一般名：タダラフィル(Tadalafil)

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

分子式：C₂₂H₁₉N₃O₄

分子量：389.40

構造式：



性状：・白色の結晶又は粉末である。
・ジメチルスルホキシドに溶けやすく、ジクロロメタンに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

22. 包装

〈タダラフィル錠 2.5mgZA〔ニプロ〕〉

100 錠〔10 錠(PTP) × 10〕

〈タダラフィル錠 5mgZA〔ニプロ〕〉

100 錠〔10 錠(PTP) × 10〕

23. 主要文献

- 1) Kloner RA, et al.:Am J Cardiol. 2003; 92(Suppl): 37M-46M (L20201439)
- 2) Patterson D, et al.:Br J Clin Pharmacol. 2005; 60(5): 459-468 (L20201440)
- 3) Kloner RA, et al.:J Am Coll Cardiol. 2003; 42(10): 1855-1860 (L20201441)
- 4) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.2) (L20201442)
- 5) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.1) (L20201763)
- 6) Kloner RA, et al.:J Urol. 2004; 172(5 Pt 1): 1935-1940 (L20201443)
- 7) Kloner RA, et al.:Am J Cardiol. 2003; 92(Suppl): 47M-57M (L20201444)
- 8) Pomeranz HD, et al.:J Neuroophthalmol. 2005; 25(1): 9-13 (L20201445)
- 9) Lee AG, et al.:Am J Ophthalmol. 2005; 140(4): 707-708 (L20201447)
- 10) Campbell UB, et al.:J Sex Med. 2015; 12(1): 139-151 (L20201448)
- 11) Gilad R, et al.:BMJ. 2002; 325(7369): 869 (L20201449)
- 12) Striano P, et al.:BMJ. 2006; 333(7572): 785 (L20201450)
- 13) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.9、2.7.2.2.2.4.7) (L20230932)
- 14) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.9、2.7.2.2.2.4.7) (L20230933)
- 15) Hellstrom WJG, et al.:J Urol. 2003; 170(3): 887-891 (L20201451)
- 16) 精液特性に及ぼす影響(シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、CTD 2.7.4.4.3) (L20201452)
- 17) 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、CTD 2.7.2.2.2.1.1) (L20201766)
- 18) 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、CTD 2.7.2.2.2) (L20201453)
- 19) H6D-MC-LVIY 試験(ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.6.2.1) (L20230934)
- 20) 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、CTD 2.7.2.2.1) (L20201775)
- 21) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 2.5mg)
- 22) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 5mg)
- 23) 食事の影響(シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、CTD 2.7.1.1.3) (L20201454)
- 24) 個々の試験の概要(シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、CTD 2.7.6.2) (L20230935)
- 25) 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、CTD 2.6.4.4.3) (L20201455)
- 26) 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、CTD 2.7.2.2.1.1) (L20201767)
- 27) 放射性標識体投与時の薬物動態(シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.3) (L20201768)
- 28) 個々の試験の概要(シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、CTD 2.7.6.2) (L20230936)
- 29) 腎機能障害患者における薬物動態(シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、CTD 2.7.2.3.5.2) (L20201718)
- 30) Fogue ST, et al.:Br J Clin Pharmacol. 2007; 63(1): 24-35 (L20201456)
- 31) 腎障害(シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、CTD 2.5.3.2.3) (L20230937)
- 32) 高齢者(シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.1) (L20230938)
- 33) 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、CTD 2.7.2.2.3) (L20201776)
- 34) LVHN 試験(ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、審査報告書) (L20230939)
- 35) 前立腺肥大症に伴う排尿障害適応症を申請するための臨床試験の要約(ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.2.5) (L20230940)
- 36) 年齢(ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.2.3.2.1) (L20230941)
- 37) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.3) (L20201769)
- 38) ドキサゾシン(シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.2) (L20230954)
- 39) タダラフィルと alpha 遮断剤との薬力学的相互作用試験(アドシルカ錠：2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.2.1.1.2.5.3) (L20201457)
- 40) H6D-EW-LVGT(a) (アドシルカ錠：2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.2.9) (L20230942)
- 41) H6D-EW-LVGN (アドシルカ錠：2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.2.8) (L20230943)
- 42) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.8) (L20201770)

- 43)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、CTD 2.7.2.2.2.3.5) (L20201771)
- 44)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、CTD 2.7.2.2.2.3.7) (L20201772)
- 45)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、CTD 2.7.2.2.2.3.6) (L20230944)
- 46)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、CTD 2.7.2.2.2.3.6) (L20230945)
- 47)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、CTD 2.7.2.2.2.3.10) (L20201774)
- 48)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、CTD 2.7.6.3.1) (L20230946)
- 49)Yokoyama O, et al.:Int J Urol. 2013; 20(2): 193-201 (L20201458)
- 50)H6D-MC-LVHB 試験(ザルティア錠：2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.3.2) (L20230947)
- 51)日本人部分集団解析の結果(ザルティア錠：2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2.1.2.3) (L20230948)
- 52)前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第Ⅲ相試験(ザルティア錠：2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2.1.3) (L20201459)
- 53)H6D-JE-LVJF 試験(ザルティア錠：2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.3.3) (L20230949)
- 54)H6D-JE-LVIA 試験(非盲検継続期間)(ザルティア錠：2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.3.13) (L20230955)
- 55)薬理試験の概要文、考察及び結論(ザルティア錠：2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.6) (L20230950)
- 56)Saenz de Tejada I, et al.:Int J Impot Res. 2002; 14(Suppl 4): S20(L20201460)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL 0120-226-898
FAX 050-3535-8939

25. 保険給付上の注意

- 25.1 本製剤の効能・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。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号