

シアリス錠 5 mg

シアリス錠 10 mg

シアリス錠 20 mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

2007 年 5 月 医薬品第一部会用

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料	1
1.6.1	外国における承認状況	1
1.6.2	米国及び EU の添付文書	1

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

IC351 は勃起不全治療を適応として 2007 年 3 月現在で 107 カ国〔欧州連合（European Union、以下 EU）25 カ国を含む〕において承認されている。販売名はすべての国において CIALIS[®]である。主な外国における IC351 の承認状況を表 1.6-1 に示した。

表 1.6-1 外国における IC351 の承認状況（2007 年 3 月調査）

国名	承認日	含量（錠剤）
メキシコ	2002 年 4 月 15 日	20 mg
オーストラリア	2002 年 10 月 15 日	10 mg、20 mg
EU ¹⁾	2002 年 11 月 12 日	10 mg、20 mg
ロシア	2003 年 2 月 17 日	20 mg
アルゼンチン	2003 年 4 月 15 日	10 mg ²⁾ 、20 mg
シンガポール	2003 年 1 月 31 日	20 mg
イスラエル	2003 年 4 月 29 日	10 mg、20 mg
台湾	2003 年 7 月 21 日	20 mg
	2003 年 9 月 4 日	10 mg
韓国	2003 年 7 月 29 日	10 mg、20 mg
カナダ	2003 年 9 月 17 日	10 mg、20 mg
米国	2003 年 11 月 21 日	5 mg、10 mg、20 mg
中国	2004 年 12 月 28 日	10 mg ²⁾ 、20 mg
トルコ	2005 年 3 月 28 日	20 mg
エジプト	2005 年 4 月 5 日	20 mg

1) 中央審査方式による認可

2) 未発売

1.6.2 米国及び EU の添付文書

米国及び EU における添付文書の概略（剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意）を表 1.6-2 に示し、米国の添付文書、EU の製品特性概要（Summary of Product Characteristics）及び企業中核データシート〔Core Data Sheet（CDS）〕を添付した。

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
（2007 年 3 月調査）

	米国	EU
販売名	CIALIS [®]	CIALIS [®]
剤型・含量	錠剤 5 mg、10 mg、20 mg	錠剤 10 mg、20 mg
効能・効果	勃起不全治療	勃起不全治療 CIALIS が効果を発現するには、性的刺激が必要である。 女性に対する適応はない。

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
	用法・用量	用量・用量
用法・ 用量	大部分の患者の CIALIS の推奨開始用量は 10 mg 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 20 mg まで増量又は 5 mg 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。 CIALIS は食事の有無にかかわらず服用することができる。 腎障害：軽度の腎障害患者に対する用量調節の必要はない。中等度（クレアチニン・クリアランス 31～50 mL/分）の腎障害患者に対する推奨開始用量は 5 mg で 1 日 1 回を超えないこととし、最高用量は 10 mg で 48 時間に 1 回を超えないこととする。血液透析を行っている重度（クレアチニン・クリアランス＜30 mL/分）の腎障害患者に対して推奨最高用量は 5 mg である（「使用上の注意」の「一般」及び「腎障害患者」並びに「臨床薬理」の「特殊集団における薬物動態」参照）。 肝障害：軽度又は中等度（Child-Pugh Class A 又は B）の肝障害患者に対する CIALIS の投与量は 1 日 1 回 10 mg を超えてはならない。重度（Child-Pugh Class C）の肝障害患者に CIALIS を投与することは推奨しない（「使用上の注意」の「肝障害患者」並びに「臨床薬理」の「特殊集団における薬物動態」参照）。 併用薬：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 投与を開始すべきである（「使用上の注意」参照）。 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 10 mg とし、72 時間に 1 回を超えて投与しないこと（「使用上の注意」参照）。 硝酸剤の併用は種類を問わず禁忌である（「禁忌」参照）。 高齢者：65 歳を超える患者に用量調節の必要はない。	経口投与 成人男性への使用 推奨用量は 10 mg 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。 タダラフィル 10 mg で十分な効果が得られない場合には、20 mg 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 1 回である。 タダラフィル 10 mg 及び 20 mg 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。 高齢男性への使用 高齢患者に対する用量調節の必要はない。 腎障害男性への使用 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。重度の腎障害のある患者に対する推奨最高用量は 10 mg である。 肝障害男性への使用 推奨用量は 10 mg 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 10 mg 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。（「特別な警告及び特別な使用上の注意」及び「薬物動態学的特性」参照）。 糖尿病男性への使用 糖尿病患者に対する用量調節の必要はない。 小児及び青少年への投与 18 歳未満の小児及び青少年に CIALIS を投与してはならない。

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
	禁忌 硝酸剤：CIALISは、種類を問わず硝酸剤を定期的及び／又は間欠的に使用している患者に対して禁忌である。複数の臨床薬理試験において、タダラフィルは硝酸剤の降圧作用を増強することが示された。これは、硝酸剤とタダラフィルがNO-cGMP系に及ぼす協調的な作用によるものと考えられる（「臨床薬理」の「硝酸剤併用時の血圧への薬力学的影響」参照）。 過敏症：CIALIS は、タダラフィル又は本錠剤のいずれかの成分に対し過敏症の既往のある患者に対して禁忌である。 警告 心血管 一般：性行為にはある程度の心臓へのリスクが伴うため、医師は患者の心血管系の状態を考慮すべきである。したがって、基礎的な心血管系の状態から判断して性行為が勧められない男性に対しては、CIALIS を含む勃起不全治療は使用すべきではない。 左室流出路閉塞：左室流出路閉塞（大動脈狭窄、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症など）を有する患者は、PDE5 阻害剤を含む血管拡張剤の作用に対する感受性が高い場合がある。 臨床試験において検討していない患者 次の心血管系障害を有する患者群は、CIALIS の安全性及び有効性を検討した臨床試験において除外されたため、更なる情報が得られるまでは、CIALIS の投与を推奨しない。 － 心筋梗塞の既往歴が最近 90 日以内にある患者 － 不安定狭心症又は性交中に狭心症を発現した患者 － New York Heart Association (NYHA) 分類によるクラス 2 以上の心不全の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者 － コントロール不良の不整脈、低血圧 (< 90/50 mmHg)、又はコントロール不良の高血圧 (> 170/100 mmHg) を有する患者 － 脳梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者 更に、網膜色素変性症を含む遺伝的な網膜変性障害のある患者も臨床試験のから除外されていたため、このような患者への投与は推奨しない。	禁忌 複数の臨床試験において、タダラフィルは硝酸剤の降圧作用を増強することが示された。これは、硝酸剤とタダラフィルが NO-cGMP 系に及ぼす協調的な作用によるものと考えられる。したがって、種類を問わず硝酸剤を使用している患者への CIALIS 投与は禁忌である（「他剤との相互作用及びその他の相互作用」参照）。 性行為が勧められない心血管系障害を有する患者に対して CIALIS を含む勃起不全治療剤を投与してはならない。医師は、心血管系障害の既往歴のある患者では、性行為の心臓へのリスクの可能性を検討する必要がある。 次の心血管系障害を有する患者群は、CIALIS の臨床試験において除外されたため、タダラフィルの使用が禁忌である。 － 心筋梗塞の既往歴が最近 90 日以内にある患者 － 不安定狭心症又は性交中に狭心症を発現した患者 － New York Heart Association (NYHA) 分類によるクラス 2 以上の心不全の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者 － コントロール不良の不整脈、低血圧 (< 90/50 mmHg)、又はコントロール不良の高血圧を有する患者 － 脳梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者 CIALIS はこれまでの PDE5 阻害剤の曝露との関連性の有無を問わず、非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) のために、片目を失明している患者において禁忌である。 タダラフィル又は本剤のいずれかの成分に対し過敏症の既往のある患者には CIALIS を投与してはならない。 特別な警告及び特別な使用上の注意 薬理学的治療を検討する前に病歴聴取と身体検査を実施し、勃起不全を診断すると共に原因として考えられる基礎疾患を特定する必要がある。 性行為にはある程度の心臓へのリスクが伴うため、あらゆる勃起不全治療の開始に先立ち、医師は患者の心血管系の状態を考慮すべきである。タダラフィルは血管拡張作用を有しており、これにより軽度かつ一過性の血圧下降を生じると共に（「薬力学的作用」参照）、硝酸剤の降圧作用を増強す

使用上の注意

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	勃起の延長 類薬において、4 時間以上の勃起の延長及び持続勃起症（6 時間以上持続する痛みを伴う勃起）がまれに報告されている。持続勃起症は速やかに治療を行わないと陰茎組織に不可逆的な損傷をきたす可能性がある。痛みの有無にかかわらず、勃起が 4 時間以上持続している患者は直ちに医師の診察を受けるべきである。 使用上の注意 勃起障害の評価には治療選択肢のほか、原因として考えられる基礎疾患を特定できる適切な医学的評価を含めるべきである。CIALIS を処方する前に、以下の点に注意することが重要である。 α遮断剤 PDE5 阻害剤とα遮断剤を併用する場合には注意すべきである。CIALIS を含む PDE5 阻害剤とα遮断剤はいずれも、降圧作用を有する血管拡張剤である。複数の血管拡張剤を併用すると、血圧に対する相加作用を生じることが予測される。一部の患者では、これらの 2 種類の薬剤を併用することにより、血圧が有意に下降する（「使用上の注意 薬物相互作用」参照）ため、症候性低血圧（失神など）をきたすこともある。次の事項について考慮すべきである。 - 患者は PDE5 阻害剤の投与開始前にα遮断剤の治療で安定した状態にあること。α遮断剤治療のみで血行動態不安定を呈する患者では、PDE5 阻害剤を併用することにより症候性低血圧を発現するリスクが高まる。 - α遮断剤の治療で安定した状態にある患者に対して PDE5 阻害剤を投与する場合には、最低推奨用量から開始すること。 - 既に至適用量の PDE5 阻害剤を服用中の患者に対してα遮断剤による治療を開始する場合には、最低用量から開始すること。PDE5 阻害剤を服用中にα遮断剤の投与量を漸増すると、血圧が更に下降することがある。 - PDE5 阻害剤とα遮断剤併用の安全性は、血管内血液量減少症、他の降圧剤など、その他の因子の影響を受けると考えられる。 腎障害 重度の腎障害又は末期腎障害患者に対して CIALIS を投与する場合には、投与量は 5 mg とし 1 日 1 回を超えないこと。中等度	る（「禁忌」参照）。 市販後及び/又は臨床試験の期間において心筋梗塞、心臓突然死、不安定狭心症、心室性不整脈、脳梗塞、一過性脳虚血発作、胸痛、動悸、頻脈を含む重篤な心血管系の有害事象が報告されている。患者の大多数には、心血管系の危険因子が既に存在していた。しかし、これらの事象が患者が有していた危険因子、CIALIS、性行為のいずれに起因して発現したものなのか、又はこれらの要因の組み合わせによるものか、あるいはその他の要因によるものなのかを特定することはできない。 CIALIS や他の PDE5 阻害剤の服用と関連して、視覚障害や非動脈炎性前部虚血性視神経症の症例が報告されている。突然の視覚障害を発症した患者には CIALIS の服用を中止し、直ちに医師に相談するよう勧めるべきである。 重度（Child-Pugh ClassC）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。 勃起が 4 時間以上持続している患者は直ちに医師の診察を受けるべきである。持続勃起症は速やかに治療を行わないと陰茎組織の損傷をきたし、勃起機能を永続的に損なう可能性がある。 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の繊維化、Peyronie 病等）を有する患者、又は持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病等）を有する患者に対しては、CIALIS を含む勃起不全治療剤を慎重に投与しなければならない。 勃起障害の評価には、原因として考えられる基礎疾患を特定するほか、適切な医学的評価の後に適切な治療を決定しなければならない。脊髄損傷を有する患者及び陰茎外科手術又は非神経温存根治的前立腺切除術を受けた患者に対して CIALIS が有効かどうかは不明である。 ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はブドウ糖・ガラクトース吸収不全症といった遺伝的障害を有する患者に対して CIALIS を投与してはならない。 α₁ 遮断剤（ドキサゾシンなど）を服用中の患者に対して CIALIS を併用投与すると、

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	の腎障害患者については、CIALIS の開始用量は 5 mg で 1 日 1 回を超えないこととし、最高用量は 10 mg とし 48 時間に 1 回を超えないこととする。軽度の腎障害患者に対する用量調節は必要ない（「臨床薬理」の「特殊集団における薬物動態」）。 肝障害 軽度又は中等度の肝障害患者に対する CIALIS の投与量は 10 mg を超えてはならない。重度の肝障害患者については、十分な情報が得られていないため、CIALIS を投与することを推奨しない（「臨床薬理」の「特殊集団における薬物動態」）。 強力なチトクロム P450 3A4 (CYP3A4) 阻害剤の併用 CIALIS は主として肝臓の CYP3A4 で代謝される。リトナビルやケトコナゾール、イトラコナゾールのように強力な CYP3A4 阻害剤を服用中の患者に対する CIALIS の投与量は 10 mg までとし 72 時間に 1 回を超えないこととする（「薬物相互作用」の「他の薬剤が CIALIS に及ぼす作用」参照）。 一般 他の PDE5 阻害剤と同様に、タダラフィルは弱い全身血管拡張作用を有しており、これにより一過性の血圧下降をきたす可能性がある。臨床薬理試験において健康成人に対しタダラフィル 20 mg を投与した結果、プラセボとの比較による臥位血圧の平均最大下降量は 1.6/0.8 mmHg であった（「臨床薬理」の「薬力学的作用」）。この血圧下降作用は大多数の患者にとって臨床的に問題となるものではなかったが、医師は心血管系の基礎疾患を有する患者に対して CIALIS を処方する前に、血管拡張作用が悪影響を及ぼす可能性について注意深く検討する必要がある。重大な左室流出路閉塞又は重度の自律神経血圧制御機能障害を有する患者は、血管拡張剤の作用に対する感受性が特に高い場合がある。 CIALIS と他の勃起不全治療を併用した場合の安全性及び有効性は検討していない。したがって、CIALIS と他の勃起不全治療の併用は推奨しない。 持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病等）を有する患者、又は陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の繊維化、Peyronie 病等）を有する患者に対しては、慎重に使用しなければならない。	一部の患者で症候性低血圧をきたすことがある（「他剤との相互作用及びその他の相互作用」参照）。したがって、タダラフィルとα遮断剤の併用は推奨しない。 強力な CYP3A4 阻害剤（リトナビル、サキナビル、ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン）との併用時にタダラフィルの曝露量（AUC）の増加が認められているため、強力な CYP3A4 阻害剤を服用中の患者に対して CIALIS を処方する際には注意しなければならない（「他剤との相互作用及びその他の相互作用」参照）。 CIALIS と他の勃起不全治療を併用した場合の安全性及び有効性は検討していない。したがって、CIALIS と他の勃起不全治療の併用は推奨しない。 他剤との相互作用及びその他の相互作用 相互作用試験は、以下に示すように、タダラフィル 10 mg 及び 20 mg のいずれか一方又は両用量について実施した。タダラフィル 10 mg のみを検討した相互作用試験結果から、10 mg より高用量で臨床的に関連のある相互作用が生じる可能性を完全には否定できない。 他剤がタダラフィルに及ぼす作用 タダラフィルは主として CYP3A4 で代謝される。タダラフィル単剤投与時の AUC 及び C_{max} と比較して、CYP3A4 の選択的な阻害剤であるケトコナゾール（200 mg/日）との併用により、タダラフィル（10 mg）の曝露量（AUC）は 2 倍、C_{max} は 15%増加した。ケトコナゾール（400 mg/日）との併用により、タダラフィル（20 mg）の曝露量（AUC）は 4 倍、C_{max} は 22%増加した。CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP2D6 の阻害剤である HIV プロテアーゼ阻害剤リトナビル（200 mg、1 日 2 回）との併用により、タダラフィル（20 mg）の曝露量（AUC）は 2 倍増加したが、C_{max} に変化はなかった。試験は実施していないが、他の HIV プロテアーゼ阻害剤（サキナビルなど）及び他の CYP3A4 阻害剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、グレープフルーツジュースなど）との併用により、血漿中タダラフィル濃度が上昇する可能性があるため、併用には注意が必要である。併用によって、後述の好ましくない作用の発現率が高まる可能性がある。 タダラフィルの薬物動態におけるトランス

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	アスピリンとの併用では、タダラフィル 20 mg を投与してもアスピリン単剤投与時と比較して出血時間は延長しなかった。CIALIS は出血性疾患又は重大な活動性消化性潰瘍を有する患者には投与されていない。健康成人では CIALIS を投与しても出血時間は延長しなかったが、出血性疾患又は重大な活動性消化性潰瘍を有する患者については、十分なリスク・ベネフィット評価を行ったうえで慎重に投与しなければならない。 患者のための情報 医師は CIALIS と硝酸剤の定期的及び／又は間欠的併用については禁忌であることを患者と話し合うこと。CIALIS と硝酸剤を併用すると、血圧が危険なレベルにまで突然に下降することがあり、めまい、失神、さらには心臓発作や脳梗塞の原因が起こる可能性があることを患者に説明すること。 医師は CIALIS 服用後にニトログリセリンを必要とする狭心症の胸痛を発現した場合に講じるべき適切な措置について、患者と話し合うこと。CIALIS を既に服用していた患者がこのような生命を脅かす状況に陥り、硝酸剤投与が医学的に必要と判断される場合には、硝酸剤投与を検討する前に少なくとも CIALIS の最終投与後 48 時間以上経過しているべきである。このような状況における硝酸剤投与は必ず医師の厳密な監督下で適切な血行動態モニタリングを行いながら実施しなければならない。したがって、CIALIS 服用後に狭心症の胸痛を発現した患者は直ちに医師の診察を受けるべきである。 医師は患者に、片眼又は両眼に突然の視力喪失を認めた場合には、シアリスを含むすべての PDE5 阻害剤の使用を中止し、医師の診察を受けるように助言すべきである。このような事象は永続的な視力喪失を含む視力低下の原因の一つである非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の兆候の可能性があり、すべての PDE5 阻害剤の使用と時間的に関連した事象として市販後に稀に報告されている。これらの事象が PDE5 阻害剤の使用に直接起因にしたものか、その他の要因によるものなのかを特定することはできない。医師はまた片眼に NAION を経験したことのある個々の患者においては、PDE5 阻害剤などの血管拡張剤の使用が個々の患者に悪影響を与える可能性を含め、NAION のリスクが上昇することについて患者と話し合うべきである。(「副作用市販後調査」の「眼」参照)	ポーター (P 糖タンパク質など) の役割は不明である。したがって、トランスポーターの阻害による薬物相互作用が生じる可能性は否定できない。 CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、タダラフィル (10 mg) 単剤投与時の AUC と比較して、タダラフィルの AUC は 88% 減少した。他の CYP3A4 誘導剤 (フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンなど) との併用により、血漿中タダラフィル濃度が低下する可能性がある。 タダラフィルが他剤に及ぼす作用 複数の臨床試験において、タダラフィル (10 及び 20 mg) は硝酸剤の降圧作用を増強することが示された。したがって、種類を問わず硝酸剤を使用している患者への CIALIS 投与は禁忌である (「禁忌」参照)。被験者 150 例にタダラフィル 20 mg の 7 日間反復投与中に、ニトログリセリン 0.4 mg を舌下投与した臨床試験の結果、タダラフィルとニトログリセリンの相互作用はタダラフィル最終投与後 24 時間以上持続したが、48 時間後は認められなかった。したがって、CIALIS を処方された患者が生命を脅かす状況に陥り、硝酸剤投与が医学的に必要と判断される場合には、硝酸剤投与を検討する前に少なくとも CIALIS の最終投与後 48 時間以上経過しているべきである。このような状況における硝酸剤投与は必ず医師の厳密な監督下で適切な血行動態モニタリングを行いながら実施しなければならない。 タダラフィルは、CYP450 によって代謝される薬剤のクリアランスに、臨床的に問題となる阻害作用又は誘導作用は引き起こさないと考えられる。いくつかの試験において、タダラフィルは CYP450 (CYP3A4、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9、及び CYP2C19 を含む) に対して酵素阻害又は酵素誘導を起こさないことが確認されている。 タダラフィル (10 及び 20 mg) は S-ワルファリン及び R-ワルファリン (CYP2C9 基質薬剤) の曝露量 (AUC) に対して臨床的に問題となる影響を与えず、また、ワルファリンによるプロトロンビン時間の延長にも影響を及ぼさなかった。 タダラフィル (10 及び 20 mg) は、アセチルサリチル酸による出血時間の延長を増強しなかった。

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	医師は CIALIS はα遮断剤及び降圧剤の降圧作用を増強する可能性があることについて、患者と話し合うべきである。 アルコール及び PDE5 阻害剤である CIALIS の両方が、弱い血管拡張剤として作用することを、患者に説明する必要がある。弱い血管拡張剤を複数組み合わせると、個々の血管拡張剤の降圧作用が増強される可能性がある。したがって、医師は高用量のアルコール摂取（例えば 5 単位以上）と CIALIS の併用において、心拍数増加、立位血圧下降、浮動性めまい、頭痛をはじめとする起立性の徴候及び症状を生じる可能性が高まることを患者に知らせておくべきである。 医師は、心血管系障害が既に存在する患者の性行為には潜在的な心臓へのリスクが伴うことを考慮すべきである。性行為を開始した直後に症状が現れた場合には、それ以上の性行為を控え、速やかに医師の診察を受けるよう患者に助言する必要がある。 類薬において、4 時間以上の勃起の延長及び持続勃起症（6 時間以上持続する痛みを伴う勃起）がまれに報告されている。持続勃起症は速やかに治療を行わないと陰茎組織に不可逆的な損傷をきたす可能性がある。痛みの有無にかかわらず、勃起が 4 時間以上持続している患者は直ちに医師の診察を受けるべきである。 CIALIS を使用しても性行為感染症を防ぐ効果はない。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）などの性行為感染症に罹患しないために必要な防御策について患者と話し合うことを検討すべきである。 患者は CIALIS による治療を開始する前に、また、処方の変更又は補充される度に患者向けリーフレット「患者のための情報」を読まなければならない。 薬物相互作用 他の薬剤が CIALIS に及ぼす作用 チトクロム P450 阻害剤 CIALIS は CYP3A4 の基質薬剤であり、主として CYP3A4 で代謝される。CYP3A4 を阻害する薬剤はタダラフィルの曝露量を増加させることが複数の試験で示された（「使用上の注意」及び「用法・用量」参照）。 ケトコナゾール：選択的かつ強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（400 mg/日）との併用により、タダラ	複数の臨床薬理試験において、タダラフィルが降圧剤の降圧作用を増強する可能性について検討した。カルシウムチャンネル拮抗剤（アムロジピン）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤（エナラプリル）、β遮断剤（メトプロロール）、チアジド系利尿剤（ベンドロフルアジド）、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤（さまざまな種類及び用量で、単剤又はチアジド系利尿剤、カルシウム拮抗剤、β遮断剤、α遮断剤のいずれか又は複数との併用）など、主な降圧剤について検討した。タダラフィル（10 mg、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤及びアムロジピンを用いた数試験は例外的に 20 mg を使用）は、上記のいずれの降圧剤とも臨床的に問題となる相互作用を示さなかった。別の臨床薬理試験では、タダラフィル（20 mg）を最高 4 種類の降圧剤と組み合わせて検討した。複数の降圧剤を服用中の患者では、自由行動下血圧の変化量は血圧コントロールの程度に関係しているようであった。つまり、血圧コントロールが十分な被験者の血圧下降量はわずかであり、健康成人で認められたものと同程度であった。血圧コントロール不良の被験者の血圧下降量はより大きかったが、低血圧症状を伴わない例が大多数を占めた。降圧剤治療を受けている患者にタダラフィル 20 mg を併用した場合、血圧下降を引き起こす可能性があるが、この血圧下降（α遮断剤を除く、下記を参照）は一般に軽微であり、臨床的に重要とは考えられない。第Ⅲ相臨床試験のデータを解析した結果、タダラフィル服用患者において、降圧剤併用の有無による有害事象の差はなかった。ただし、降圧剤を併用すると血圧が下降する可能性があることについて、患者に適切な臨床的助言をする必要がある。 タダラフィル（20 mg）とα_1遮断剤ドキサゾシン（8 mg/日）の併用投与を受けた被験者において、ドキサゾシンの降圧作用の増強が認められた。この作用は投与 12 時間後でも認められ、24 時間後にはほとんど消失していた。臨床的に問題となる立位血圧下降が認められた被験者数は、ドキサゾシン単剤時よりも併用時の方が多かった。一部の被験者が浮動性めまいを発現したが、失神の報告は 1 例もなかった。8 mg/日より低用量のドキサゾシンについては検討していない。したがって、タダラフィルとα遮断剤の併用を推奨しない。健康成人 18 例を対象とした 1 試験において、タダラフィル（10 及び 20 mg）は、選択的α_1遮断剤のタムスロシンによる血圧下降に対して臨床的に問題となる影響を与えなかった。

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	イル 20 mg の単剤投与時と比較して、タダラフィルの曝露量 (AUC) は 312%増加し、C_{max} は 22%上昇した。ケトコナゾール (200 mg/日) との併用により、タダラフィル 10 mg の単剤投与時と比較して、タダラフィルの曝露量 (AUC) は 107%増加し、C_{max} は 15%上昇した。 HIV プロテアーゼ阻害剤：CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP2D6 の阻害剤であるリトナビル (500 mg 又は 600 mg、1 日 2 回) との併用により、タダラフィル 20 mg 単剤投与時と比較して、タダラフィルの曝露量 (AUC) は 32%増加し、C_{max} は 30%減少した。リトナビル (200 mg、1 日 2 回) との併用により、タダラフィル 20 mg 単剤投与時と比較して、タダラフィルの曝露量 (AUC) は 124%増加したが、C_{max} に変化はなかった。具体的な相互作用について検討していないが、他の HIV プロテアーゼ阻害剤との併用により、タダラフィルの曝露量が増加する可能性は高いと考えられる (「用法・用量」参照)。 以上の結果から、強力な CYP3A4 阻害剤を服用中の患者に対しては、CIALIS の投与量は 10 mg を超えないこととし、72 時間に 1 回を超えて投与してはならない (「用法・用量」参照)。 他のチトクロム P450 阻害剤：具体的な相互作用については検討していないが、エリスロマイシン、イトラコナゾール、グレープフルーツジュースなどの他の CYP3A4 阻害剤との併用により、タダラフィルの曝露量が増加する可能性は高いと考えられる。 チトクロム P450 誘導剤 CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により、タダラフィルの曝露量が減少することが示された。 リファンピシン：CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン (600 mg/日) との併用により、タダラフィル 10 mg 単剤投与時と比較して、タダラフィルの曝露量 (AUC) は 88%、C_{max} は 46%減少した。具体的な相互作用については検討していないが、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールなどの他の CYP3A4 誘導剤との併用により、タダラフィルの曝露量が減少する可能性は高いと考えられる。用量調節は必要ない。	この結果が他の α_1 遮断剤についてどこまで外挿可能か不明である。 アルコール濃度 (平均最高血中濃度 0.08%) は、タダラフィル (10 又は 20 mg) との併用によって影響を受けなかった。更に、アルコール投与 3 時間後において、タダラフィル濃度の変化は認められなかった。アルコール投与は、アルコールの吸収速度を最大限に高める方法 (前夜からアルコール摂取 2 時間後まで絶食) で行った。タダラフィル (20mg) を投与しても、アルコール (0.7 g/kg、体重 80 kg の男性における 40%のアルコール [ウォッカ] 約 180 mL に相当) による平均血圧下降量は増加しなかったが、一部の被験者において体位性めまい及び起立性低血圧が認められた。低用量のアルコール (0.6 g/kg) をタダラフィルと併用した結果、低血圧は認められず、浮動性めまいはアルコール単独投与時と同程度の発現頻度であった。アルコールが認知機能に及ぼす作用はタダラフィル (10 mg) によって増強されなかった。 タダラフィルとエチニルエストラジオールとの併用により、エチニルエストラジオールのバイオアベイラビリティが増加することが示された。テルブタリン経口投与との併用でも同様にテルブタリンのバイオアベイラビリティが増加する可能性があるが、その臨床意義は不明である。 臨床薬理試験において、タダラフィル 10 mg とテオフィリン (非特異的 PDE 阻害剤) と併用した結果、薬物動態学的相互作用は認められなかった。薬力学的作用としてわずかに心拍数増加 (3.5 bpm) が認められた。本試験においてこの作用は軽微で臨床的に重要ではなかったが、これらの薬剤を併用する際には考慮すべきである。 糖尿病治療薬との併用を検討した相互作用試験は実施していない。 妊婦及び授乳婦 女性に対する適応はない。妊婦を対象としたタダラフィルの試験は行っていない。 最高 1000 mg/kg/日 を投与したラット又はマウスにおいて、催奇形性、胚毒性、及び胎児毒性の証拠は得られなかった。 自動車の運転及び機械操作能への影響 自動車の運転及び機械操作能への影響はな

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU																																								
使用上の注意	胃腸薬 H₂ 受容体拮抗剤：ニザチジン投与による胃内 pH 上昇によって、タダラフィルの薬物動態に対する有意な影響は認められなかった。 制酸剤：制酸配合剤（水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム配合剤）とタダラフィルとの併用により、タダラフィルの吸収速度は低下したが、タダラフィルの曝露量（AUC）に変化は認められなかった。 <u>CIALIS が他の薬剤に及ぼす作用</u> チトクロム P450 で代謝される薬剤 CIALIS は、チトクロム P450 (CYP) で代謝される薬剤のクリアランスに臨床的に問題となる阻害作用又は誘導作用を引き起こさないと考えられる。複数の試験において、タダラフィルは CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP2E1 を阻害又は誘導しないことが明らかになっている。 CYP1A2 基質薬剤：タダラフィルはテオフィリンの薬物動態に対して臨床的に問題となる影響を与えなかった。テオフィリンを服用中の被験者にタダラフィルを投与したところ、テオフィリンによる心拍数増加はわずかに増強された（3 拍/分）。 CYP3A4 基質薬剤：タダラフィルはミダゾラム及びロバスタチンの曝露量（AUC）に対して臨床的に問題となる影響を与えなかった。 CYP2C9 基質薬剤：タダラフィルは S-ワルファリン及び R-ワルファリンの曝露量（AUC）に対して臨床的に問題となる影響を与えず、また、ワルファリンによるプロトロンビン時間の延長にも影響を及ぼさなかった。 アルコール アルコール及びタダラフィルを含む PDE5 阻害剤は、弱い血管拡張剤である。臨床薬理試験 3 試験において、タダラフィルとアルコールの相互作用を検討した。このうち 2 試験ではアルコール 0.7 g/kg（体重 80 kg の男性における 80 度のウォッカ約 6 オンスに相当）を投与した。この 2 試験ではタダラフィル 10 mg、20 mg をそれぞれ投与した。両試験において、すべての被験者がアルコールを 10 分以内に全量摂取した。このうち 1 試験では、血中アルコール濃度が 0.08% であった。この両試験では、タダラフィルとアルコール併用において、アル	いか、わずかであると予測される。潜在的な影響を評価するために具体的な試験は実施していない。臨床試験のプラセボ群とタダラフィル群における浮動性めまいの報告頻度は同程度であったが、自動車の運転又は機械操作の前に、患者は自分が CIALIS に対してどのように反応するかを知っておくべきである。 好ましくない作用 最も高頻度に報告された副作用は頭痛及び消化不良である（下表参照） <table><tr><th colspan="4">表 非常によく認められる副作用 (>1/10)</th></tr><tr><th>器官分類</th><th>副作用</th><th>CIALIS 10-20mg (%) N=724</th><th>Placebo (%) N=379</th></tr><tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>14.5</td><td>5.5</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>消化不良</td><td>12.3</td><td>1.8</td></tr></table> <table><tr><th colspan="4">表 よく認められる副作用 (>1/100、<1/10)</th></tr><tr><th>器官分類</th><th>副作用</th><th>CIALIS 10-20mg (%) N=724</th><th>Placebo (%) N=379</th></tr><tr><td>神経系</td><td>浮動性めまい</td><td>2.3</td><td>1.8</td></tr><tr><td>血管</td><td>潮紅</td><td>4.1</td><td>1.6</td></tr><tr><td>呼吸器・胸部及び縦隔障害</td><td>鼻閉</td><td>4.3</td><td>3.2</td></tr><tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>背部痛 筋痛</td><td>6.5 5.7</td><td>4.2 1.8</td></tr></table> 眼瞼腫脹、眼痛として記載されていた異常感、結膜充血はまれな副作用である。 タダラフィルで報告された有害事象は一過性であり、概して軽度又は中等度であった。 75 歳を超える患者における有害事象データは少ない。 市販後調査において、タダラフィルを服用している患者でごくまれに認められた有害事象／副作用は以下のとおりである。： 神経系：片頭痛 全身：発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、Stevens-Johnson 症候群及び剥脱性皮膚炎を含む過敏症 心血管及び脳血管：市販後及び/又は臨床試験の期間において心筋梗塞、心臓突然死、不安定狭心症、心室性不整脈、脳梗	表 非常によく認められる副作用 (>1/10)				器官分類	副作用	CIALIS 10-20mg (%) N=724	Placebo (%) N=379	神経系	頭痛	14.5	5.5	胃腸障害	消化不良	12.3	1.8	表 よく認められる副作用 (>1/100、<1/10)				器官分類	副作用	CIALIS 10-20mg (%) N=724	Placebo (%) N=379	神経系	浮動性めまい	2.3	1.8	血管	潮紅	4.1	1.6	呼吸器・胸部及び縦隔障害	鼻閉	4.3	3.2	筋骨格系及び結合組織障害	背部痛 筋痛	6.5 5.7	4.2 1.8
	表 非常によく認められる副作用 (>1/10)																																									
	器官分類	副作用	CIALIS 10-20mg (%) N=724	Placebo (%) N=379																																						
	神経系	頭痛	14.5	5.5																																						
	胃腸障害	消化不良	12.3	1.8																																						
	表 よく認められる副作用 (>1/100、<1/10)																																									
	器官分類	副作用	CIALIS 10-20mg (%) N=724	Placebo (%) N=379																																						
	神経系	浮動性めまい	2.3	1.8																																						
	血管	潮紅	4.1	1.6																																						
	呼吸器・胸部及び縦隔障害	鼻閉	4.3	3.2																																						
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛 筋痛	6.5 5.7	4.2 1.8																																							

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	コール単独投与時と比較して臨床的に問題となる血圧下降が認められた患者数が多かった。一部の被験者において体位性めまいや、起立性低血圧が認められた。低用量のアルコール (0.6 g/kg、80 度のウォッカ約 4 オンスに相当する量を 10 分以内に摂取) とタダラフィル 20 mg を併用した結果、起立性低血圧は認められなかった。浮動性めまいの発現頻度はアルコール単独投与時と同程度であり、アルコールの降圧作用の増強は認められなかった。タダラフィルは血中アルコールの濃度に影響を及ぼさず、また、アルコールも血漿中タダラフィル濃度に影響を与えなかった。 アルコール及び PDE5 阻害剤である CIALIS の両方が、弱い血管拡張剤として作用する。弱い血管拡張剤を複数組み合わせると、個々の血管拡張剤の降圧作用が増強される可能性がある。高用量のアルコール摂取 (例えば 5 単位以上) と CIALIS の併用において、心拍数増加、立位血圧下降、浮動性めまい、頭痛をはじめとする起立性の徴候及び症状を生じる可能性が高まる。 降圧剤 タダラフィルを含む PDE5 阻害剤は、弱い血管拡張剤として作用する。降圧剤による降圧作用の増強に対するタダラフィルの影響を検討するため、複数の降圧剤との併用について臨床薬理試験を実施した。 α遮断剤 タダラフィルとα遮断剤の相互作用について検討するため、複数の臨床薬理試験を実施した。これらの試験では、健康成人にα遮断剤を少なくとも 7 日間反復投与後、タダラフィルを単回投与をした。本試験は無作為化、二重盲検、クロスオーバーにより実施した。 タムスロシン：健康成人 (N=18) に対し、選択的α_{1A} 遮断剤であるタムスロシン 0.4 mg 1 日 1 回投与を少なくとも 7 日間反復投与後、タダラフィル 10、20 mg 又はプラセボの単回経口投与をタムスロシン投与 2 時間後に行った。本試験は 3 期、クロスオーバーデザインにより実施した。	塞、一過性脳虚血発作、胸痛、動悸、頻脈を含む重篤な心血管系の有害事象が報告されている。患者の大多数には、心血管系の危険因子が既に存在していた。 低血圧 (すでに降圧剤を投与されている患者に対するタダラフィル投与時によく見られる)、高血圧、失神眼；霧視、視野欠損、網膜血管閉塞、非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) 呼吸器：鼻出血 皮膚及び皮下組織：多汗症 (発汗) 胃腸：腹部痛及び胃食道逆流性 (疾患) 泌尿器：持続勃起症、勃起の延長 過量投与 健康成人に 500 mg までの単回投与、患者に 100 mg までの反復投与を行った。有害事象は低用量で認められたものと同様であった。過量投与の際には、必要に応じて標準的な対症療法を行うべきである。血液透析によってタダラフィルはほとんど除去されない。

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

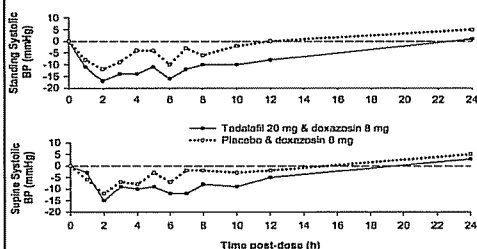
	米国	EU									
使用上の注意	表　タムスロシンとの相互作用試験： 収縮期血圧の平均最大下降量（95%信頼区間）										
	<table><tr><th>収縮期血圧のベースラインからの平均最大下降量（mmHg）</th><th>タダラフィ ル 10 mg</th><th>タダラフィ ル 20 mg</th></tr><tr><td>臥位</td><td>3.2 (-2.3, 8.6)</td><td>3.2 (-2.3, 8.7)</td></tr><tr><td>立位</td><td>1.7 (-4.7, 8.1)</td><td>2.3 (-4.1, 8.7)</td></tr></table>		収縮期血圧のベースラインからの平均最大下降量（mmHg）	タダラフィ ル 10 mg	タダラフィ ル 20 mg	臥位	3.2 (-2.3, 8.6)	3.2 (-2.3, 8.7)	立位	1.7 (-4.7, 8.1)	2.3 (-4.1, 8.7)
	収縮期血圧のベースラインからの平均最大下降量（mmHg）	タダラフィ ル 10 mg	タダラフィ ル 20 mg								
	臥位	3.2 (-2.3, 8.6)	3.2 (-2.3, 8.7)								
	立位	1.7 (-4.7, 8.1)	2.3 (-4.1, 8.7)								
	血圧は、タダラフィル又はプラセボ投与の 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 及び 24 時間後に測定した。1 時点以上において立位収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg を超えて下降が認められた場合、その被験者を外れ値として取り扱った。タダラフィル 10 mg、20 mg、及びプラセボ投与後の、それぞれ、2 例、2 例、及び 1 例を、外れ値とした。立位収縮期血圧が 85 mmHg 未満となった被験者はいなかった。血圧への影響に関連した高度な有害事象は認められなかった。失神は認められなかった。										
	ドキサゾシン：タダラフィルとα_1遮断剤のドキサゾシンとの相互作用を検討した臨床薬理試験 2 試験を実施した。										
	1 試験目のドキサゾシンとの相互作用試験では、健康成人（N=18）にドキサゾシン 8 mg を少なくとも 7 日間反復経口投与後、タダラフィル 20 mg 又はプラセボをドキサゾシンと同時に単回投与した。試験は 2 期、クロスオーバーにより実施した。										
	表　ドキサゾシンとの相互作用試験（1 試験目）：収縮期血圧の平均最大下降量（95%信頼区間）										
	<table><tr><th>収縮期血圧のベースラインからの平均最大下降量（mmHg）</th><th>タダラフィル 20 mg</th></tr><tr><td>臥位</td><td>3.6 (-1.5, 8.8)</td></tr><tr><td>立位</td><td>9.8 (4.1, 15.5)</td></tr></table>		収縮期血圧のベースラインからの平均最大下降量（mmHg）	タダラフィル 20 mg	臥位	3.6 (-1.5, 8.8)	立位	9.8 (4.1, 15.5)			
収縮期血圧のベースラインからの平均最大下降量（mmHg）	タダラフィル 20 mg										
臥位	3.6 (-1.5, 8.8)										
立位	9.8 (4.1, 15.5)										
											
図　ドキサゾシンとの相互作用試験（1 試験目）：収縮期血圧のベースラインからの平均変化量											

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	血圧は、タダラフィル又はプラセボ投与の 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 及び 24 時間後に測定した。1 時点以上において立位収縮期血圧が 85 mmHg 未満に下降、もしくは立位収縮期血圧のベースラインからの下降量が 30 mmHg を超えた場合は、その被験者を外れ値として取り扱った。タダラフィル 20 mg 及びプラセボ投与後の、それぞれ 9 例及び 3 例を、外れ値とした。タダラフィル及びプラセボ投与後に立位収縮期血圧のベースラインからの下降量が 30 mmHg を超えた、それぞれ 5 例及び 2 例を、外れ値とした。また、タダラフィル及びプラセボ投与後に立位収縮期血圧が 85 mmHg 未満となった、それぞれ 5 例及び 1 例を、外れ値とした。血圧への影響に関連した高度の有害事象について評価したところ、プラセボ投与後には血圧への影響に関連した高度の有害事象は認められず、タダラフィル投与後には 2 件認められた。1 例で回転性眩暈が認められ、投与 7 時間後から約 5 日間持続した。同被験者は以前にもドキサゾシンとプラセボの投与後に 1 件の軽度の回転性眩暈を発現していた。別の 1 例において浮動性めまいが認められ、投与 25 分後から 1 日間持続した。失神は認められなかった。 2 試験目のドキサゾシンとの相互作用試験では、健康成人に対し、ドキサゾシン 4 又は 8 mg/日のいずれかを反復経口投与後、ドキサゾシンと同時にタダラフィル 20 mg の単回経口投与した。本試験 (N=72) は 3 つのパートから成り、3 期クロスオーバーにより実施した。 パート A (N=24) の被験者には、漸増法によりドキサゾシン 4 mg を午前 8 時に投与した。タダラフィルは午前 8 時、午後 4 時、又は午後 8 時のいずれかに投与した。本パートはプラセボ対照をおこななかった。 パート B (N=24) の被験者には、漸増法によりドキサゾシン 4 mg を午後 8 時に投与した。タダラフィルは午前 8 時、午後 4 時、又は午後 8 時のいずれかに投与した。本パートはプラセボ対照をおこななかった。 パート C (N=24) の被験者には、漸増法によりドキサゾシン 8 mg を午前 8 時に投与した。このパートでは、タダラフィル又はプラセボを午前 8 時又は午後 8 時のいずれかに投与した。本パートではプラセボ対照により実施した。	

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

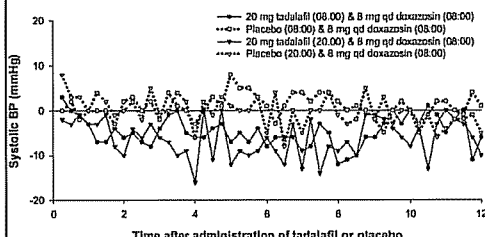
	米国	EU						
使用上の注意	プラセボ対照により実施したパート（パート C）について、投与 12 時間後までの収縮期血圧について、前日（プラセボ投与）からの平均最大下降量を下の表に示す。 表　ドキサゾシンとの相互作用試験（2 試験目：パート C）：収縮期血圧の平均最大下降量 <table><tr><td>収縮期血圧の前日（プラセボ投与）からの平均最大下降量（mmHg）</td><td>タダラフィル 20 mg 午前 8 時 投与</td><td>タダラフィル 20 mg 午後 8 時 投与</td></tr><tr><td>自由行動下血圧</td><td>7</td><td>8</td></tr></table>		収縮期血圧の前日（プラセボ投与）からの平均最大下降量（mmHg）	タダラフィル 20 mg 午前 8 時 投与	タダラフィル 20 mg 午後 8 時 投与	自由行動下血圧	7	8
	収縮期血圧の前日（プラセボ投与）からの平均最大下降量（mmHg）	タダラフィル 20 mg 午前 8 時 投与	タダラフィル 20 mg 午後 8 時 投与					
	自由行動下血圧	7	8					
								
	図　ドキサゾシンとの相互作用試験（2 試験目：パート C）：収縮期血圧の時間を一致させたベースラインからの平均変化量							
血圧は、タダラフィル又はプラセボ投与 36 時間後まで 15～30 分ごとに携帯型自動血圧測定計により測定した。投与 36 時間後までの測定時間において、収縮期血圧が 1 回以上 85 mmHg 未満となった場合、又は収縮期血圧の時間を一致させたベースライン（前日のプラセボ投与）からの下降量が 1 回以上 30 mmHg を超えた場合には、当該被験者を外れ値とした。 パートCでは、タダラフィル又はプラセボを午前8時に投与し、その24時間後までに、24例中16例がタダラフィル投与後に、6例がプラセボ投与後に外れ値となった。このうち、タダラフィル及びプラセボ投与後の収縮期血圧が85 mmHg 未満となった外れ値は、それぞれ5例及び2例であり、収縮期血圧のベースラインからの下降量が 30 mmHg を超えた外れ値は、それぞれ15例及び4例であった。 午後 8 時に投与し、その 24 時間後までに、17 例がタダラフィル投与後に、7 例がプラセボ投与後に外れ値となった。このうち、タダラフィル及びプラセボ投与後の収縮期血圧が 85 mmHg 未満となった外れ値は、それぞれ 10 例及び 2 例であり、収縮期血圧のベースラインからの下降量が								

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU						
使用上の注意	30 mmHgを超えた外れ値はそれぞれ15例及び5例であった。 24時間以降には、タダラフィル及びプラセボ両群において、更に数例が外れ値として分類された。 血圧への影響に関連した可能性のある高度の有害事象について評価したところ、本試験（N=72）では、タダラフィル投与後に血圧への影響に関連した可能性のある高度の有害事象が2件認められた（投与10時間後から約1時間持続した症候性低血圧1例、別の1例で投与11時間後から2分間持続した浮動性めまい）。プラセボ投与後にはこのような有害事象は認められなかった。タダラフィル投与前のドキサゾシンの反復投与期間中に高度の有害事象（浮動性めまい）が1例の被験者に1件認められた。 アルフゾシン：健康成人（N=17）に対し、α_1 遮断剤である塩酸アルフゾシン徐放剤 10 mg 1 日 1 回投与を少なくとも 7 日間反復投与後、タダラフィル 20 mg 又はプラセボの単回経口投与をアルフゾシン投与 2 時間後に行った。本試験は 2 期、クロスオーバーデザインにより実施した。 表 アルフゾシンとの相互作用試験： 収縮期血圧の平均最大下降量（95%信頼区間） <table><tr><th>収縮期血圧のベースラインからの平均最大下降量（mmHg）</th><th>タダラフィル 20 mg</th></tr><tr><td>臥位</td><td>2.2 (-0.9, 5.2)</td></tr><tr><td>立位</td><td>4.4 (-0.2, 8.9)</td></tr></table> 血圧は、タダラフィル又はプラセボ投与の 1、2、3、4、6、8、10、20 及び 24 時間後に測定した。1 時点以上において立位収縮期血圧が 85 mmHg 未満に下降したタダラフィル 20 mg 投与後の 1 例を外れ値とした。立位収縮期血圧のベースラインからの下降量が 30 mmHg を超えた被験者はいなかった。血圧への影響に関連した高度な有害事象は認められなかった。失神は認められなかった 他の降圧剤 アムロジピン：アムロジピン（5 mg/日）とタダラフィル 10 mg との相互作用試験を実施した。その結果、タダラフィルは血漿中アムロジピン濃度に影響を与えなかった。	収縮期血圧のベースラインからの平均最大下降量（mmHg）	タダラフィル 20 mg	臥位	2.2 (-0.9, 5.2)	立位	4.4 (-0.2, 8.9)	
	収縮期血圧のベースラインからの平均最大下降量（mmHg）	タダラフィル 20 mg						
	臥位	2.2 (-0.9, 5.2)						
	立位	4.4 (-0.2, 8.9)						

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	また、アムロジピンも血漿中タダラフィル濃度に影響を与えなかった。アムロジピン投与を受けている被験者では、プラセボと比較し、タダラフィル10 mgによる臥位収縮期血圧/拡張期血圧の平均下降量は3/2 mmHgであった。タダラフィル20 mgを用いて実施した同様の試験では、アムロジピン投与を受けている被験者では、タダラフィルとプラセボの間に臨床的に問題となるような差は見られなかった。 メトプロロール：徐放剤（25～200 mg/日）とタダラフィル10 mgとの相互作用試験を実施した。その結果、メトプロロール投与を受けている被験者では、プラセボと比較し、タダラフィル10 mgによる臥位収縮期血圧/拡張期血圧の平均下降量は5/3 mmHgであった。 ベンドロフルアジド：ベンドロフルアジド（2.5 mg/日）とタダラフィル 10 mg との相互作用試験を実施した。その結果、ベンドロフルアジド投与を受けている被験者では、プラセボと比較し、タダラフィル 10 mg による臥位収縮期血圧/拡張期血圧の平均下降量は 6/4 mmHg であった。 エナラプリル：エナラプリル（10～20 mg/日）とタダラフィル 10 mg との相互作用試験を実施した。その結果、エナラプリル投与を受けている被験者において、プラセボと比較し、タダラフィル 10 mg による臥位収縮期血圧/拡張期血圧の平均下降量は 4/1 mmHg であった。 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤（及び他の降圧剤）：アンジオテンシン II 受容体拮抗剤とタダラフィル 20 mg の相互作用試験を実施した。本試験では、被験者は市販のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を単剤、もしくは配合剤の 1 成分として、あるいは降圧剤による多剤併用の一部として服用していた。タダラフィル及びプラセボ投与の自由行動下血圧の収縮期血圧/拡張期血圧の差は 8/4 mmHg であった。 アスピリン タダラフィルはアスピリンによる出血時間の延長を増強しなかった。	

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	がん原性、変異原性、受胎能障害 タダラフィルはラット及びマウスに対し最高 400 mg/kg/日の用量で 2 年間投与しても、がん原性は認められなかった。非結合型（遊離）タダラフィルの AUC による全身薬物曝露量は、ヒトの最高推奨用量（Maximum Recommended Human Dose、MRHD）である 20 mg を投与した男性の曝露量と比較し、マウスでは約 10 倍、雄ラットでは約 14 倍、雌ラットでは約 26 倍となった。 <i>in vitro</i> の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験において、タダラフィルは変異原性を示さなかった。また、<i>in vitro</i> のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び <i>in vivo</i> のラットを用いた小核試験において、タダラフィルは染色体異常誘発性を示さなかった。 最高 400 mg/kg/日までのタダラフィルを経口投与した雄雌ラットにおいて、受胎能、生殖機能及び生殖器の形態に対する影響は見られなかった。400 mg/kg/日投与時の非結合型タダラフィルの AUC は MRHD である 20 mg を投与した男性で観察された曝露量と比較すると、雄ラットでは約 14 倍、雌ラットでは約 26 倍であった。タダラフィルを 3～12 ヶ月間連日投与したビーグル犬では、10 mg/kg/日以上で 20～100%のイヌの精巣において投与に関連した不可逆的な精細管上皮の変性及び萎縮が認められ、その結果 40～75%のイヌの精子形成が抑制された。無毒性量（NOAEL）（10 mg/kg/日）における非結合型タダラフィルの全身曝露量（AUC より算出）は、MRHD である 20 mg におけるヒトの推定全身曝露量とに近いレベルであった。 最高 400 mg/kg/日を 2 年間投与したラット及びマウスにおいて、投与に関連した精巣所見は認められなかった。 動物における毒性試験 動物試験の結果、タダラフィルを投与したマウス、ラット、及びイヌにおいて血管炎が認められた。マウス及びラットでは、MRHD である 20 mg でのヒトの曝露量（AUC）の 2～33 倍に相当する非結合タダラフィルの曝露量において、脾臓、胸腺、及び腸間膜リンパ節のリンパ壊死及び出血が見られた。イヌの 1 及び 6 ヶ月試験では、MRHD である 20 mg でのヒトの曝露量（AUC）の 1～54 倍に相当する非結合型タ	

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
	ダラフィルの曝露量において、播種性動脈炎の発現率が上昇した。イヌの 12 ヶ月試験では、MRHD である 20 mg でのヒトの曝露量の約 14～18 倍に相当する非結合型タダラフィルの曝露量において、播種性動脈炎は観察されなかったが、イヌ 2 例は炎症の徴候を伴う顕著な白血球（好中球）減少と中等度の血小板減少を呈した。血球の異常所見は可逆性で、本剤投与中止後 2 週間以内に回復した。 妊婦、授乳婦、及び小児への投与 新生児、小児、及び女性に対する適応はない。 タダラフィル及び/又はその代謝物はラットの胎盤を通過し、その結果として胎児は曝露を受ける。授乳中のラットでは、タダラフィル及び/又はその代謝物が乳汁中に移行し、その濃度は血漿中濃度の約 2.4 倍であった。10 mg/kg の単回経口投与後 3 時間以内に全放射能の約 0.1%が乳汁中に移行した。タダラフィル及び/又はその代謝物のヒトの乳汁中への移行性については不明である。授乳婦へのタダラフィル投与は推奨しない。	
使用上の注意	妊娠カテゴリーB：主要器官の発生段階において最高 1000 mg/kg/日を投与したラット又はマウスの胎児において、催奇形性、胚毒性、及び胎児毒性の証拠は得られなかった。同用量での血漿中曝露量は、MRHD である 20 mg を投与でのヒトにおける非結合タダラフィルの AUC 値の約 11 倍以上に相当する。ラットの出生前及び出生後の発達に関する試験では 60、200、及び 1000 mg/kg の用量において、出生児の生存率が低下した。母動物毒性及び発生毒性の無影響量 (NOEL) はそれぞれ、200 及び 30 mg/kg/日 (MRHD である 20 mg でのヒトの AUC の約 16 及び 10 倍に相当する曝露量となる用量) であった。妊婦を対象にしたよく管理された適切な試験は実施していない。 高齢者への投与 タダラフィルの有効性及び安全性を検討した主要な試験に参加した患者の約 25%は 65 歳を超えていた。有効性及び安全性において高齢者と非高齢者の間で全体的に差は見られなかった。そのため、年齢のみに基づく用量調節は妥当ではない。しかし、一部の高齢者では薬剤に対する感受性が高い可能性があることを考慮すべきである（「臨床薬理」の「特殊集団における薬物動態」）。	

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU																																													
使用上の注意	副作用																																														
	タダラフィルは世界各国の臨床試験期間中に 5700 例（平均年齢 59 歳、19 歳～87 歳）を超える男性に投与された。1000 例を超える患者が 1 年以上、1300 例を超える患者が 6 ヶ月以上の期間にわたり投与を受けた。																																														
	第Ⅲ相のプラセボ対照臨床試験において有害事象による試験中止率は、タダラフィル 10 又は 20 mg 投与患者で 3.1%に対して、プラセボ投与患者では 1.4%であった。																																														
	プラセボ対照臨床試験において規定されたとおりにタダラフィルを服用したとき、次の有害事象が報告された（下表参照）。																																														
	表 主要な第Ⅲ相プラセボ対照試験 8 試験（糖尿病患者を対象とした 1 試験を含む）におけるタダラフィル（10 又は 20 mg）投与患者で 2%以上報告された有害事象（TEAE）及びプラセボより高い頻度で報告された有害事象（TEAE）																																														
	<table><tr><td></td><td>プラセボ</td><td>タダラフィル 5 mg</td><td>タダラフィル 10 mg</td><td>タダラフィル 20 mg</td></tr><tr><td>有害事象</td><td>(N=476)</td><td>(N=151)</td><td>(N=394)</td><td>(N=635)</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>5%</td><td>11%</td><td>11%</td><td>15%</td></tr><tr><td>消化不良</td><td>1%</td><td>4%</td><td>8%</td><td>10%</td></tr><tr><td>背部痛</td><td>3%</td><td>3%</td><td>5%</td><td>6%</td></tr><tr><td>筋痛</td><td>1%</td><td>1%</td><td>4%</td><td>3%</td></tr><tr><td>鼻閉</td><td>1%</td><td>2%</td><td>3%</td><td>3%</td></tr><tr><td>潮紅*</td><td>1%</td><td>2%</td><td>3%</td><td>3%</td></tr><tr><td>四肢痛</td><td>1%</td><td>1%</td><td>3%</td><td>3%</td></tr></table>		プラセボ	タダラフィル 5 mg	タダラフィル 10 mg	タダラフィル 20 mg	有害事象	(N=476)	(N=151)	(N=394)	(N=635)	頭痛	5%	11%	11%	15%	消化不良	1%	4%	8%	10%	背部痛	3%	3%	5%	6%	筋痛	1%	1%	4%	3%	鼻閉	1%	2%	3%	3%	潮紅*	1%	2%	3%	3%	四肢痛	1%	1%	3%	3%	
	プラセボ	タダラフィル 5 mg	タダラフィル 10 mg	タダラフィル 20 mg																																											
有害事象	(N=476)	(N=151)	(N=394)	(N=635)																																											
頭痛	5%	11%	11%	15%																																											
消化不良	1%	4%	8%	10%																																											
背部痛	3%	3%	5%	6%																																											
筋痛	1%	1%	4%	3%																																											
鼻閉	1%	2%	3%	3%																																											
潮紅*	1%	2%	3%	3%																																											
四肢痛	1%	1%	3%	3%																																											
	*潮紅は顔面潮紅を含む。																																														
	背部痛又は筋痛は、上記の表に示した発現率で報告された。タダラフィルの臨床薬理試験では一般に投与 12～24 時間後に背部痛又は筋痛が発現し、通常は 48 時間以内に消失した。タダラフィル投与に関連した背部痛/筋痛は、下部腰椎、臀部、大腿部、又は胸腰部のびまん性両側性筋不快感を特徴とし、横臥により増悪した。背部痛/筋痛は概して軽度又は中等度と報告され、治療を受けずに消失したが、低頻度（全報告の 5%未満）ながら高度の背部痛も報告された。治療が必要な場合には、アセトアミノフェン又は非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）がおおむね有効であった。ただし、治療を必要とした被験者の一部には弱い麻薬（コデインなど）が用いら																																														

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	れた。全体的に見れば、タダラフィルを投与したすべての被験者の約 0.5%は背部痛/筋痛により投与を中止した。炎症、筋損傷、又は腎障害に関する検査の結果、医学的に重要な病理学的変化は認められなかった。 全試験を通じて、いずれのタダラフィル投与量においても色覚変化の報告はまれであった（患者の 0.1%未満）。 次の項では、上記以外にも同時対照を置いた臨床試験で報告された比較的低頻度の有害事象（2%未満）を挙げるが、これらの事象と CIALIS との因果関係は不明である。頻度が低く重要でない事象、薬剤使用との因果関係が妥当と考えられない事象、極めて不正確で重要と考えられない報告は、本一覧から除外した。 全身；無力症、顔面浮腫、疲労、疼痛 神経系；片頭痛 心血管；狭心症、胸痛、低血圧、高血圧、心筋梗塞、体位性低血圧、動悸、失神、頻脈 消化器；肝機能検査異常、下痢、口渇、嚥下障害、食道炎、胃食道逆流、胃炎、γ-GTP 上昇、軟便、悪心、上腹部痛、嘔吐 筋骨格；関節痛、頸部痛 神経；浮動性めまい、感覚鈍麻、不眠症、錯感覚、傾眠、回転性眩暈 呼吸器；呼吸困難、鼻出血、咽頭炎 皮膚及び皮膚付属器；そう痒症、発疹、発汗 眼；霧視、色覚変化、結膜炎（結膜充血を含む）、眼痛、流涙増加、眼瞼腫脹 泌尿生殖器；勃起増強、自発陰茎勃起 市販後調査 心血管及び脳血管；市販後において心筋梗塞、心臓突然死、脳梗塞、胸痛、動悸、頻脈を含む重篤な心血管系の有害事象がタダラフィルの投与後に報告されている。これらの患者の全例ではないが大多数には、心血管系の危険因子が既に存在していた。これらの事象の多くは性行為中又はその直後に発現したと報告されており、性行為はとらず CIALIS 使用直後に発現したとの報告も少数例あった。それ以外の事象は、CIALIS 使用と性行為から数時間～数日後に発現したと報告された。これらの事象が CIALIS、性行為、又は患者が有していた心血管系の基礎疾患のいずれに起因して発現したものなのか、又はこれらの要因の組み合わせによるものか、あるいはその他の要因によるものなのかを特定することはでき	

表 1.6-2 米国及び EU における剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意
(2007 年 3 月調査) (続き)

	米国	EU
使用上の注意	ない（詳細情報については「警告」参照）。 その他の有害事象；市販後、CIALIS の使用中に確認されたその他の有害事象を次に挙げる。臨床試験で報告されている有害事象と本項の別の場所に記載している有害事象は、本一覧から除外する。これらの事象は、重篤度、報告頻度、他の要因との明確な因果関係の欠如のいずれか又はこれらの組み合わせを理由として本一覧にあげる事象として選出された。これらの副作用は患者数が不明の集団から自発報告されたものであるため、信頼性の高い発現頻度を推定することや薬剤との因果関係を確定することは不可能である。 全身；過敏症反応（蕁麻疹を含む）、Stevens-Johnson 症候群、剥脱性皮膚炎 眼；視野欠損、網膜静脈閉塞 非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）は、永続的な視力喪失を含む視力低下の原因の一つであり、シアリスを含むすべての PDE5 阻害剤の使用と時間的に関連した事象として市販後にまれに報告されている。これらの患者の全例ではないが大部分では、必ずしもこれらに限定されたものではないが、以下の因子を含む NAION の発症に寄与する解剖学的又は血管系の危険因子が既に存在していた。危険因子は次のとおり：low cup to disc ratio ("crowded disc")、年齢 50 歳以上、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、高脂血症及び喫煙。これらの事象が PDE5 阻害剤の使用に直接起因にしたものか、患者が基礎疾患として有していた血管系の危険因子又は解剖学的因子に起因したものなのか、又はこれらの要因の組み合わせによるものか、あるいはその他の要因によるものなのかを特定することはできない。（「使用上の注意」の「患者のための情報」参照）。 泌尿生殖器；持続勃起症（「警告」参照） 過量投与 健康成人に 500 mg までの単回投与、患者に 100 mg までの反復投与を行った。有害事象は低用量で認められたものと同様であった。過量投与の際には、必要に応じて標準的な対症療法を行うべきである。血液透析によってタダラフィルはほとんど除去されない。	
作成	2007 年 1 月 22 日改訂 (PV5214AMP)	2006 年 7 月 28 日改訂

シアリス錠 5 mg

シアリス錠 10 mg

シアリス錠 20 mg

1.7 同種同効品一覧表

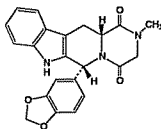
日本イーライリリー株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表1

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
販売名	シアリス錠 5 mg シアリス錠 10 mg シアリス錠 20 mg		
会社名	日本イーライリリー株式会社		
承認年 月日	—		
規制区 分	未定		
化学構 造式			
剤型・ 含量	錠剤 5 mg、10 mg、20 mg		
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10 mgを性行 為の約1時間前に経口投与す る。10 mg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、 20 mg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10 mg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、5 mg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10 mgを超えないことと し、10 mg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5 mgを超えない こと。		
使用上 の注意	【警告】 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 等）との併用により降圧 作用が増強し、過度に血		

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
	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〕 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。〔「禁忌」の項及び「副作用」の項参照〕		
	【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、硝酸イソソルビド等）を投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕 3. 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 4. 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 5. 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 6. 心筋梗塞の既往歴が最近3ヵ月以内にある患者 7. 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者 8. 重度の肝障害のある患者 9. 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。〕		

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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可能性がある。〕 (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 (3) 他の勃起不全治療剤を投与中の患者〔他の勃起不全治療剤との併用使用の経験がない。〕 (4) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者〔<i>in vitro</i> 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。〕 (5) 高齢者（65 歳以上） 〔「高齢者への投与」の項参照〕 (6) α 遮断剤を投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕 (7) 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 〔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（5 mg）から開始し投与間隔を十分にあげる（10 mg を投与する場合は投与間隔を 48		

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
	時間以上) など慎重に投与すること。なお、投与量は 10 mg を超えないこと。「相互作用」の項参照]		
	2. 重要な基本的注意 (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。 (2) 性行為は心臓へのリスクを伴うため、また、重度勃起不全患者においては心血管系イベントの危険因子を有する割合が高いため、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。 (3) コントロールが十分でない高血圧患者においては、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ため注意すること。 (4) 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		

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
	受けるよう指導すること。 (5) 本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。 (6) 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。		

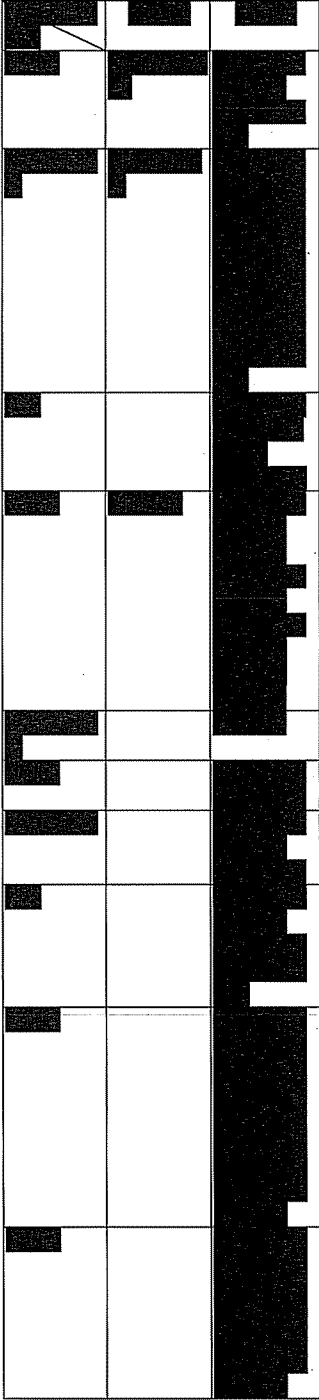
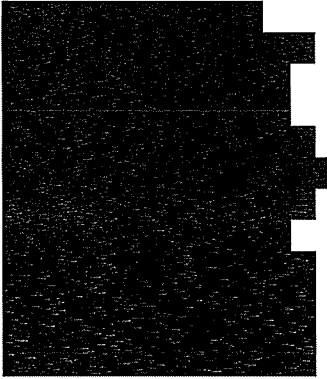
一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物			
	3. 相互作用 本剤は主に CYP3A4 により代謝される。					
	(1) 併用禁忌（併用しないこと）					
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>硝酸剤及び NO 供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）</td><td>併用により、降圧作用を増強するとの報告がある。</td><td>NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、硝酸イソソルビド等）	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。				

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
(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 ソトラコナ ゾール、クラ リス、ロマイ シン、フル ニジューズ 等)	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 (「薬物動 態」の項参 照)。	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 等)	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 (「薬物動 態」の項参 照)。		
CYP3A4 誘 導剤 (リファン ピシン、フ ェニトイ ン、フェノ バルビタ 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 ン、テラ ゾシン等)	ドキサゾン 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 (「薬物動 態」の項参 照)。	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。		

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
	4. 副作用 国内データ：承認時までに、国内用量反応試験において本剤 5 mg～20 mg 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。 外国データ：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、本剤 2.5 mg～20 mg 群に割り付けられた総症例 2047 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%）、鼻閉 35 例（1.7%）、四肢痛 34 例（1.7%）等であった。 (1) 重大な副作用 過敏症（発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群） （頻度不明）：本剤の投与により発疹、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。		

一般的 名称	タダラフィル					クエン酸シルデナフィル					塩酸バルデナフィル水和物				
	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。														
	副作用 分類	1% 以上	0.2～ 1% 未満	0.2% 未満	頻度不 明 ^(注1)										
	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2) 、心臓突然死 ^(注2) 、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、回視性眩暈、網膜静脈閉塞、非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^(注3) 、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(GOT)上昇、ALT(GPT)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、頸部痛、殿部痛											

一般的 名称	タダラフィル					クエン酸シルデナフィル					塩酸バルデナフィル水和物				
	副作用 分類	1% 以上	0.2～ 1% 未満	0.2% 未満	頻度不 明 ^{注1)}										
	精神・ 神経系	頭痛	めま い、睡 眠障害	錯覚 感、傾 眠、不 安	脳梗塞 ^{注2)} 、感 覚鈍 麻、片 頭痛										
	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) 自発報告等を含む情報であるため、頻度不明。															
注 2) 心筋梗塞、心臓突然死、脳梗塞等の重篤な有害事象が本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。															
注 3) 「その他の注意」の項参照															

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
			
			

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
	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。[「薬物動態」の項参照]		
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 女性に対する適応はない。		
	7. 小児等への投与 小児等に対する適応はない。		
	8. 過量投与 (1) 徴候・症状 外国において、健康成人に本剤を 500 mg まで単回投与した場合の副作用は、20 mg 以下の用量で認められた副作用の種類（頭痛、背部痛、消化不良、潮紅、筋痛等）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、腎透析によりクリアランスは促進されない。		

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
	9. 適用上の注意 (1) 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。〕 (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。 (3) 本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。 〔「薬物動態」の項参照〕		
	10. その他の注意 (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。 (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。 (3) 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。 (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		

一般的 名称	タダラフィル	クエン酸シルデナフィル	塩酸バルデナフィル水和物
	者において、めまいや起立性低血圧が報告された。 (5) 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。		
改訂年 月日	—		