

シアリス錠 5 mg

シアリス錠 10 mg

シアリス錠 20 mg

1.8 添付文書案

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	1
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠	16
1.8.1.1 効能・効果（案）	16
1.8.1.2 設定根拠	16
1.8.1.2.1 有効性の面からの検討	16
1.8.1.2.1.1 国内プラセボ対照二重盲検比較試験〔ブリッジング試験 （LVDI 試験）〕	16
1.8.1.2.1.2 外国プラセボ対照二重盲検比較試験〔ブリッジング対象試 験（LVDJ 試験）を含む 11 試験〕	17
1.8.1.2.1.3 特別な患者集団を対象とした臨床試験	18
1.8.1.2.1.4 長期投与試験	18
1.8.1.2.1.5 実薬対照試験	19
1.8.1.2.2 安全性の面からの検討	19
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠	19
1.8.2.1 用法・用量（案）	19
1.8.2.2 設定根拠	20
1.8.2.2.1 投与量	20
1.8.2.2.2 高用量（20mg）の必要性	21
1.8.2.2.3 投与時期及び投与間隔	24
1.8.2.2.4 肝障害患者	25
1.8.2.2.5 腎障害患者	25
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	26
1.8.4 海外の用法用量及び設定の根拠	35
1.8.4.1 海外の用法用量及び設定の根拠	35

1.8 添付文書（案）

日本標準商品分類番号等：

日本標準商品分類番号
87 259

	①	②	③
承認番号			
薬価収載	薬価基準未収載 （予定）	薬価基準未収載 （予定）	薬価基準未収載 （予定）
販売開始			
国際誕生	2002年10月	2002年10月	2002年10月

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（3年）

薬効分類名：勃起不全治療剤

規制区分：指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

販売名：シアリス®錠 5 mg^①、シアリス®錠 10 mg^②、シアリス®錠 20 mg^②

欧文商標名：Cialis®

一般的名称：タダラフィル錠

【警告】

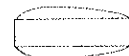
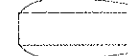
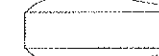
1. 本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること。〔「禁忌」の項参照〕
2. 死亡例を含む心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。〔「禁忌」の項及び「副作用」の項参照〕

【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がある患者
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。〕

【組成・性状】

販売名		シアリス錠 5 mg	シアリス錠 10 mg	シアリス錠 20 mg
成分・含量 (1 錠中)		タダラフィルとして 5 mg	タダラフィルとして 10 mg	タダラフィルとして 20 mg
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、黄色三二酸化鉄、トリアセチン、タルク		
性状・剤形		くすんだ黄色のフィルムコート錠		
外形	表面			
	裏面			
	側面			
寸法・重量		長径：約 9.7 mm 短径：約 6.0 mm 厚さ：約 4.0 mm 重量：約 0.18 g	長径：約 11.0 mm 短径：約 6.8 mm 厚さ：約 4.5 mm 重量：約 0.26 g	長径：約 12.3 mm 短径：約 7.6 mm 厚さ：約 5.0 mm 重量：約 0.36 g
識別コード		C5	C10	C20

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

【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) 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〔*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。〕
- (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ける（10 mg を投与する場合は投与間隔を 48 時間以上）など慎重に投与すること。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と考えられるため、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払うこと。
- (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ので注意すること。
- (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。

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	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

酸アミル、硝酸イソソルビド等)	1)~3)。	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。
-----------------	--------	--

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース等)	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 ⁴⁾ （「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 ⁴⁾ （「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。
α遮断剤 (ドキサゾシン、テラゾシン等)	ドキサゾシンとの併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 9.81 mmHg 及び 5.33 mmHg 下降するとの報告がある ⁶⁾ （「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 ⁷⁾ 。	
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。	

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。

シアリス錠

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。

(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、回転性眩暈、網膜静脈閉塞、非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注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	
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、咯血	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

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。

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^{8)~10)}、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^{11)~12)}。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¹³⁾。
- (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^{14)~15)}。
- (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）飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された^{16)~17)}。
- (5) 25 mg/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^{18)~19)}。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

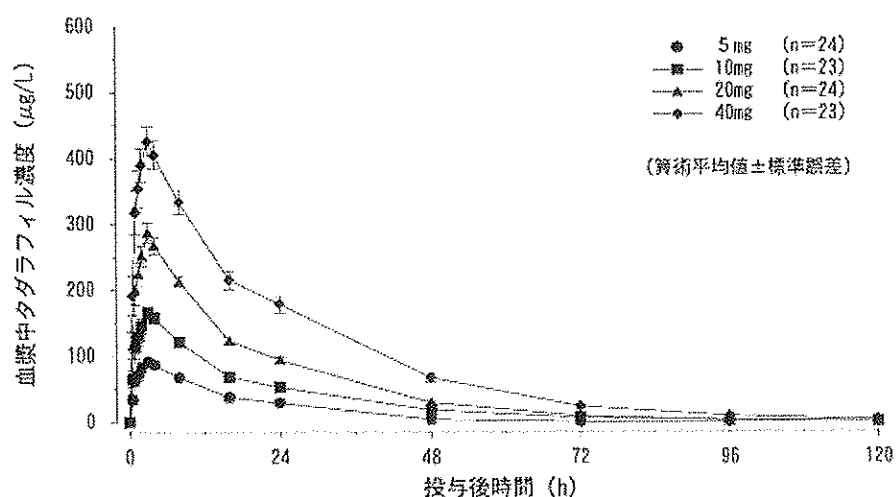
日本人健康成人 36 例にタダラフィル 5、10、20、40 mg を単回経口投与したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与 0.5～4 時間（ T_{max} の中央値、3 時間）の間にピークに達した後、消失した。消失半減期は約 14～15 時間であった²⁰⁾。

《健康成人にタダラフィル 5 mg、10 mg、20 mg、40 mg 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-∞} (μg h/L)	C _{max} (μg/L)	T _{max} ^{注1)} (h)	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）中央値（範囲）



《健康成人にタダラフィル 5 mg、10 mg、20 mg、40 mg を単回投与したときの
血漿中タダラフィル濃度推移》

（注：40 mg は国内承認用量と異なる。）

(2) 反復投与

日本人健康成人 18 例にタダラフィル 20 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与 4 日目までに定常状態に達した。定常状態でのタダラフィルの AUC 及び C_{max} は初回投与時と比べて約 40% 増加した²¹⁾。

《健康成人にタダラフィル 20 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの
血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ》

日数	n	AUC (μg・h/L) ^{注1)}	C _{max} (μg/L)	T _{max} (h) ^{注2)}	T _{1/2} (h)
1 日目	18	4478 (14.9)	339 (16.3)	3.00 (1.00～4.00)	-
10 日目	17	6430 ^{注3)} (18.7)	461 ^{注4)} (18.4)	3.00 (2.00～4.00)	14.5 (17.9)

幾何平均値（変動係数%）

注 1) 投与間隔間（24 時間）での血漿中薬物濃度下面積

注 2) 中央値（範囲）

注 3) 定常状態における投与間隔間（24 時間）での血漿中薬物濃度下面積

注 4) 定常状態における最高血漿中薬物濃度

2. 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²²⁾、主にアルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と結合する²³⁾。

3. 吸収・代謝・排泄（外国人での成績）

健康成人6例に¹⁴C-タダラフィル 100 mg 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。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²⁴⁾。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²⁵⁾。

（注：100 mg は国内承認用量と異なる。）

4. 食事の影響（外国人での成績）

健康成人 18 例にタダラフィル 20 mg 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²⁶⁾。

5. 高齢者（外国人での成績）

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 10 mg を単回経口投与したとき、 C_{max} は高齢者と若年者とでほぼ同様であったが、高齢者の $AUC_{0-\infty}$ は若年者に比べ約 25%高値であった²⁷⁾。

《高齢者及び若年者にタダラフィル 10 mg 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	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	T_{max} (h) ^{注)}	$T_{1/2}$ (h)
高齢者	12	4881 (31.7)	196 (26.9)	2.00 (1.00～4.00)	21.6 (39.0)
若年者	12	3896 (42.6)	183 (25.5)	2.50 (1.00～6.00)	16.9 (29.1)

幾何平均値（変動係数%）

注）中央値（範囲）

6. 腎障害患者（外国人での成績）

（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（ $CL_{Cr}=51\sim80\text{ mL/min}$ ）8 例、中等度腎障害患者（ $CL_{Cr}=31\sim50\text{ mL/min}$ ）8 例にタダラフィル 5 mg 及び 10 mg を単回経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 100%及び 20～30%増加した²⁷⁾。

（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 5 mg、10 mg 及び 20 mg を単回経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 109%及び 41%増加した²⁷⁾。

7. 肝障害患者（外国人での成績）

健康成人 8 例及び肝障害患者 25 例にタダラフィル 10 mg を単回経口投与したとき、軽度肝障害患者（Child-Pugh class A）と中等度肝障害患者（Child-Pugh class B）の $AUC_{0-\infty}$ は健康成人とほぼ同様であった²⁷⁾。

8. 薬物相互作用試験（外国人での成績）

(1) 経口ケトコナゾール

健康成人 12 例にケトコナゾール 400 mg（1 日 1 回経口投与、国内未発売）とタダラフィル 20 mg 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⁴⁾。

健康成人 11 例にケトコナゾール 200 mg（1 日 1 回経口投与）とタダラフィル 10 mg 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⁵⁾。

(2) リトナビル

健康成人 16 例にリトナビル 500 mg 又は 600 mg（1 日 2 回）とタダラフィル 20 mg 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²⁸⁾。

健康成人 8 例にリトナビル 200 mg（1 日 2 回）とタダラフィル 20 mg 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⁴⁾。

(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 8 mg を反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 20 mg 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 9.81 mmHg 及び 5.33 mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 3.64 mmHg 及び 2.78 mmHg であった⁶⁾。

2) タムスロシン

健康成人 18 例にタムスロシン 0.4 mg を反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 10 mg 又は 20 mg 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 2.3 mmHg 及び 2.2 mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 3.2 mmHg 及び 3.0 mmHg であり、明らかな血圧への影響は認められなかった⁶⁾。

その他、他剤（ニザチジン、制酸配合剤）又はアルコールが本剤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本剤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、本剤が他剤（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、本剤によるミダゾラム、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^{16)~17), 29)~34)}。

【臨床成績】

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

注 1) IIEF 勃起機能ドメインの質問と回答

質問番号	質問	回答選択肢（点）
1	ここ 4 週間、性的行為におよんでいる時、何回勃起を経験しましたか。	・ 性的行為一度も無し^{注 3)}(0) ・ 毎回又はほぼ毎回（10 回中 9 回以上）(5) ・ おおかた毎回（半分よりかなり上回る回数：10 回中 7 回程度）(4) ・ 時々（10 回中 5 回）(3) ・ たまに（半分よりかなり下回る回数：10 回中 3 回程度）(2) ・ 全くなし又はほとんどなし（10 回中 1 回以下）(1)
2	ここ 4 週間、性的刺激による勃起の場合、何回挿入可能な勃起の硬さになりましたか。	注 3) 質問 2 では「性的刺激一度も無し」、質問 3、4 では「性交の試み一度も無し」
3	ここ 4 週間、性交を試みた時、何回挿入することが出来ましたか。	
4	ここ 4 週間、性交中、挿入後何回勃起を維持することが出来ましたか。	・ 性交の試み一度も無し.....(0) ・ 困難でない(5) ・ やや困難(4) ・ 困難(3) ・ かなり困難(2) ・ ほとんど困難(1)
5	ここ 4 週間で、性交中に、性交を終了するまで勃起を維持するのはどれくらい困難でしたか。	
15	ここ 4 週間、勃起を維持する自信の程度はどれくらいありましたか。	・ 非常に高い(5) ・ 高い(4) ・ 普通(3) ・ 低い(2) ・ 非常に低い(1)
勃起機能ドメイン 計		30 点

注 2) SEP の質問と回答

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

1. 国内データ

国内用量反応試験において、タダラフィル 5 mg～20 mg 投与により IIEF の勃起機能ドメインスコア、SEP の質問 2 及び 3 に「はい」と回答した割合におけるベースラインからの変化量に、プラセボ投与との統計的な有意差が認められた³⁵⁾。

《国内用量反応試験における IIEF の勃起機能ドメインスコア

並びに SEP の質問 2 及び 3 に「はい」と回答した割合のベースラインからの変化量》

評価項目	統計量 ^{注)}	ベースラインからの変化量			
		プラセボ群	タダラフィル群		
			5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群
IIEF 勃起機能 ドメイン	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	2.05 (0.71) [86]	7.51 (0.72) [84]	9.10 (0.71) [86]	9.38 (0.71) [86]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001
SEP 質問 2	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	8.59 (2.99) [86]	28.50 (3.02) [84]	35.97 (2.99) [86]	36.52 (2.99) [86]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001
SEP 質問 3	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	12.29 (3.46) [86]	34.31 (3.49) [84]	47.26 (3.46) [86]	50.80 (3.45) [86]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001

注) 最小二乗平均値、標準誤差及び p 値は、施設、治療法、ベースライン値を含む共分散分析により導いた。プラセボ群と各用量の多重比較では Dunnett 法により調整を行った。

2. 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（第Ⅲ相試験）の 11 試験（2266 例）を併合解析した結果、タダラフィル 5 mg～20 mg 投与により IIEF の勃起機能ドメインスコア、SEP の質問 2 及び 3 に「はい」と回答した割合におけるベースラインからの変化量に、プラセボ投与との統計的な有意差が認められた。

《外国プラセボ対照二重盲検比較試験における IIEF の勃起機能ドメインスコア

並びに SEP の質問 2 及び 3 に「はい」と回答した割合のベースラインからの変化量》

評価項目	統計量 ^{注)}	ベースラインからの変化量			
		プラセボ群	タダラフィル群		
			5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群
IIEF 勃起機能 ドメイン	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	1.03 (0.30) [540]	5.02 (0.75) [149]	6.79 (0.57) [245]	8.94 (0.23) [1179]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001
SEP 質問 2	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	2.63 (1.19) [547]	15.37 (2.94) [149]	25.57 (2.24) [247]	31.32 (0.92) [1192]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001
SEP 質問 3	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	9.08 (1.34) [547]	26.46 (3.29) [149]	37.48 (2.51) [247]	44.26 (1.03) [1192]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001

注) 最小二乗平均値、標準誤差及び p 値は、施設、治療法、ベースライン値を含む共分散分析により導いた。プラセボ群と各用量の多重比較では Bonferroni 法により調整を行った。

【薬効薬理】

1. 作用機序

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

2. PDE5 阻害作用（*in vitro*）

タダラフィルは選択的な PDE5 阻害剤である。タダラフィルはヒト遺伝子組換え PDE5 を約 1nM の IC₅₀ 値で阻害した。タダラフィルの PDE5 に対する阻害効力は、PDE6 及び PDE11 と比較して、それぞれ 700 及び 14 倍であり、その他の PDE サブタイプとの比較では、9000 倍以上であった³⁶⁾。

3. 陰茎海綿体内 cGMP 濃度上昇作用（*in vitro*）

タダラフィル（30 nM）は、NO 供与体であるニトロプルシドナトリウム（SNP）の存在下で、ヒト摘出陰茎海綿体平滑筋中の cGMP 濃度を有意に上昇させた。

4. 陰茎動脈及び海綿体の弛緩増強作用（*in vitro*）

タダラフィルはヒト摘出陰茎動脈及び海綿体平滑筋の弛緩を誘発（EC₅₀ 値：それぞれ 34 及び 13 nM）し、また、SNP 及びアセチルコリンの弛緩作用を増強させた（30 nM）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : タダラフィル（JAN）

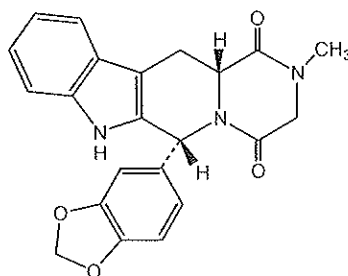
Tadalafil

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 : 白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶解やすく、アセトニトリルにやや溶解にくく、エタノール（99.5）に溶解にくく、水にほとんど溶解しない。

分配係数 : 2.89（1-オクタノール／水系）

【包装】

錠剤 5mg : 20 錠 PTP (10 錠×2)
錠剤 10mg : 20 錠 PTP (10 錠×2) 、 40 錠 PTP (10 錠×4)
錠剤 20mg : 20 錠 PTP (10 錠×2) 、 40 錠 PTP (10 錠×4)

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Kloner, R.A. et al.: Am. J. Cardiol., 92 (9A), 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) Peck, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 5) Lucas, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 6) Kloner, R.A. et al.: J. Urol., 172 (5 Pt 1), 1935 (2004)
- 7) Kloner, R.A. et al.: Am. J. Cardiol., 92(Suppl.), 47M (2003)
- 8) Carson, C.C. et al.: BJU international, 93, 1276 (2004)
- 9) Young, J.M. et al.: J. Androl., 26(3), 310 (2005)
- 10) Porst, H. et al.: Urology, 62(1), 121 (2003)
- 11) Pomeranz, H.D. et al.: J. Neuro. Ophthalmol., 25(1), 9 (2005)
- 12) McGwin, G. et al.: Br. J. Ophthalmol., 90, 154 (2006)
- 13) Lee, A.G. et al.: Am. J. Ophthalmol., 140(4), 707 (2005)
- 14) Gilad, R. et al.: BMJ., 325(7369), 869 (2002)
- 15) Striano, P. et al.: BMJ., 333(7572), 785 (2006)
- 16) Lucas, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 17) Peck, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 18) Hellstrom, W.J.G. et al.: J. Urol., 170(3), 887 (2003)
- 19) Gittelman, M.C.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 20) Lucas, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 21) Lucas, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 22) Susan Wang, L. et al.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 23) Susan Wang, L. et al.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 24) Callaghan, J.T.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 25) Roberts, E.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 26) Lucas, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 27) Fargue, S.T. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 63(1), 24 (2007)
- 28) Peck, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 29) Roberts, E.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 30) Roberts, E.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 31) Lucas, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 32) Lucas, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 33) Peck, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料

シアリス錠

- 34) Lucas, R.: 日本イーライリリー株式会社社内資料
35) Nagao, K. et al.: Urology, 68(4), 845 (2006)
36) Saenz de Tejada, I. et al.: Int. J. Impot. Res., 14 (Suppl 4), S20 (2002)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間: 月～金 8:45～17:30

®: 登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

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できない患者）

1.8.1.2 設定根拠

本剤の開発において、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（医薬審第 672 号、1998 年 8 月 11 日）を参照して、IC351 及び勃起障害（Erectile Dysfunction、以下 ED）に関する民族的要因（内因性及び外因性）の検討、日本人と外国人における IC351 の薬物動態、並びに国内及び外国プラセボ対照二重盲検比較試験成績の比較検討を行った。その結果、IC351 は民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えられ、日本人と外国人の薬物動態の比較においては、20 mg までの用量範囲において投与量の調節を必要とするような差異は認められなかった。また、ブリッジング試験（LVDI 試験）成績とブリッジング対象試験（LVDJ 試験）成績の比較において、有効性における有意な差異は認められず、類似した成績が得られており、LVDI 試験の安全性成績においても民族間差を示唆する知見は得られなかった。そこで、外国臨床試験成績の日本人患者への外挿が可能であると判断し、国内及び外国臨床試験成績に基づいて効能・効果を設定した。以下に設定根拠を述べる。

1.8.1.2.1 有効性の面からの検討

1.8.1.2.1.1 国内プラセボ対照二重盲検比較試験〔ブリッジング試験（LVDI 試験）〕

日本で実施した LVDI 試験（多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験）において、様々な重症度（軽症、中等症、重症）や病因学的分類（心因性、器質性、混合型）の ED を有する 20 歳以上の男性を対象とし、IC351 5、10、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回を超えない頻度で 12 週間必要時経口投与したときの有効性を検証した。

主要評価項目 3 項目〔国際勃起機能スコア（International Index of Erectile Function、以下、IIEF）の勃起機能ドメインスコア（質問 1～5、15）、患者日記中の性交に関する質問（Sexual Encounter Profile、以下 SEP）の質問 2「挿入の成功」に対して「はい」と回答した割合及び質問 3「性交の成功（勃起の持続）」に対して「はい」と回答した割合〕の最終観測時又は投与後におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均；以下、変化量）〕について、いずれの投与群においてもプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められた（表 1.8.1-1）。

表 1.8.1-1 LVDI 試験における主要評価項目のベースラインからの変化

評価項目	統計量	ベースラインからの変化量			
		プラセボ群	IC351 群		
			5mg 群	10mg 群	20mg 群
IIEF 勃起機能 ドメイン	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	2.05 (0.71) [86]	7.51 (0.72) [84]	9.10 (0.71) [86]	9.38 (0.71) [86]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001
SEP 質問 2	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	8.59 (2.99) [86]	28.50 (3.02) [84]	35.97 (2.99) [86]	36.52 (2.99) [86]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001
SEP 質問 3	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	12.29 (3.46) [86]	34.31 (3.49) [84]	47.26 (3.46) [86]	50.80 (3.45) [86]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001

最小二乗平均値、標準誤差及び p 値は、施設、治療法、ベースライン値を含む共分散分析により導いた。プラセボ群と各用量の多重比較では Dunnett 法により調整を行った。

1.8.1.2.1.2 外国プラセボ対照二重盲検比較試験〔ブリッジング対象試験（LV DJ 試験）を含む 11 試験〕

外国で実施した 11 試験（LVBN 試験、LVCE 試験、LVCQ 試験、XXXXXXXXXX C7*試験、LV DJ 試験、XXXXXXXXXX C8*試験、XXXXXXXXXX C9*試験、XXXXXXXXXX C10*試験、XXXXXXXXXX C11*試験、XXXXXXXXXX C12*試験及び XXXXXXXXXX C13*試験、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験）において、様々な重症度や病因学的分類の ED を有する 18 歳以上の男性を対象とし、IC351 2.5～20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回を超えない頻度で 12 週間必要時経口投与したときの有効性を検証した。11 試験を併合し、主要評価項目を用いて有効性を評価したところ、3 項目とも 5 mg 以上が投与された患者群で明らかな改善が認められた。また、各試験の結果については、いずれの試験においても 3 つの主要評価項目の変化量について、10 mg 群及び 20 mg 群においてプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められた（表 1.8.1-2）。

表 1.8.1-2 外国プラセボ対照二重盲検比較試験（11 試験の併合解析）における
主要評価項目のベースラインからの変化

評価項目	統計量	ベースラインからの変化量			
		プラセボ群	IC351 群		
			5mg 群	10mg 群	20mg 群
IIEF 勃起機能 ドメイン	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	1.03 (0.30) [540]	5.02 (0.75) [149]	6.79 (0.57) [245]	8.94 (0.23) [1179]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001
SEP 質問 2	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	2.63 (1.19) [547]	15.37 (2.94) [149]	25.57 (2.24) [247]	31.32 (0.92) [1192]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001
SEP 質問 3	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	9.08 (1.34) [547]	26.46 (3.29) [149]	37.48 (2.51) [247]	44.26 (1.03) [1192]
	p 値 (対プラセボ群)	—	<0.001	<0.001	<0.001

最小二乗平均値、標準誤差及び p 値は、施設、治療法、ベースライン値を含む共分散分析により導いた。プラセボ群と各用量の多重比較では Bonferroni 法により調整を行った。

1.8.1.2.1.3 特別な患者集団を対象とした臨床試験

LVBK 試験（多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験、スペインで実施）において、様々な重症度の ED を有する糖尿病患者を対象とし、IC351 10、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回を超えない頻度で 12 週間必要時経口投与したときの有効性を検証した。主要評価項目 3 項目の変化量について、いずれの投与群においてもプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められた。

■ C5*試験（多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験、米国等 7 カ国で実施）において、両側神経を温存する根治的前立腺切除術を受けた後 ED となった患者を対象とし、IC351 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回を超えない頻度で 12 週間必要時経口投与したときの有効性を検証した。主要評価項目 3 項目の変化量について、20 mg 群においてプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められた。

1.8.1.2.1.4 長期投与試験

LVCQ 試験（多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験、オーストラリアで実施）において、様々な重症度や病因学的分類の ED を有する 18 歳以上の男性を対象とし、IC351 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回を超えない頻度で 6 ヶ月間必要時経口投与したときの有効性を検証した。主要評価項目 3 項目の変化量について、20 mg 群においてプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められた。また、投与 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後までの変化量に差はなかったことから、効果の減弱は認められなかった。

1.8.1.2.1.5 実薬対照試験

IC351 の類薬であるクエン酸シルденаフィルに対する有効性を [] C4*試験（多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験、フランス等 4 ヶ国で実施）、[] C21*試験及び [] C22*試験（多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験、米国で実施）において様々な重症度や病因学的分類の ED を有する男性を対象として比較検討した。それぞれ、想定される性行為の約 1 時間前、30 分以上前、1～5 時間前に必要時経口投与した。IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量において、[] C4*試験では IC351 5 mg 群のクエン酸シルденаフィル 50 mg 群に対する非劣性を確認できなかった。[] C21*試験では IC351 10 mg 群のクエン酸シルденаフィル 50 mg 群に対する非劣性が、[] C22*試験では IC351 20 mg 群のクエン酸シルденаフィル 50 mg 又は 100 mg 群に対する非劣性が確認された。

1.8.1.2.2 安全性の面からの検討

臨床試験及び臨床薬理試験で報告された有害事象、重篤及び他の临床上重要な有害事象の成績から、5 mg～20 mg の用量範囲において、IC351 の忍容性及び安全性プロファイルはおおむね良好であり、他の PDE5 阻害剤と比較し、その安全性は劣るものではなかった。高齢者及び合併症を有する等、特別な患者背景を有する集団においても、IC351 投与による有害事象の発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。IC351 の短期曝露と長期曝露（6 ヶ月以上）において、有害事象の発現率及び発現傾向に特に差はなかった。

以上、様々な重症度（軽症、中等症、重症）や病因学的分類（心因性、器質性、混合型）の ED 患者、糖尿病を有する ED 患者及び両側神経を温存する根治的前立腺切除術を受けた後 ED となった患者に対して有効性及び安全性が確認されたことより、効能・効果を「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できない患者）」と設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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。

1.8.2.2 設定根拠

第 2.7.3.4 項に詳述したとおり、国内及び外国臨床試験成績に基づいて用法・用量を設定した（第 2.7.3.4 項参照）。以下に概略を示す。

なお、本項では、通常成人における用法・用量を検討する際に用いた患者集団（全解析対象例）を全勃起障害患者（以下、全 ED 患者）とし、特定の対象集団における ED 患者での用法・用量を検討する際に用いた患者集団には、特定の集団名を記した ED 患者として記載した（例、重度 ED 患者）。

1.8.2.2.1 投与量

IC351 の単回及び反復投与試験結果（単回；XXXXXXXXXX CP8*試験、反復；XXXXXXXXXX CP9*試験及びXXXXXXXXXX CP10*試験）から、IC351 5～20 mg の用量範囲において、日本人及び外国人共に線形性が維持された。また、全 ED 患者を対象とした母集団薬物動態解析〔ブリッジング試験（LVDI 試験）及びブリッジング対象試験（LVDJ 試験）の成績を併合して解析〕から、全 ED 患者と健康成人の薬物動態には差がないと考えられた。以上のことから、IC351 の曝露量は全 ED 患者において、少なくとも 20 mg までの用量では投与量の増加に伴って増大すると考えられる。

国内プラセボ対照二重盲検比較試験（LVDI 試験）では 3 つの主要有効性評価項目の変化量において、すべての投与群（5 mg、10 mg、20 mg）でプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められ（いずれも $p < 0.001$ ）、10 mg 群まで明らかに用量依存的な変化量の増加が認められた（図 1.8.2-1）。

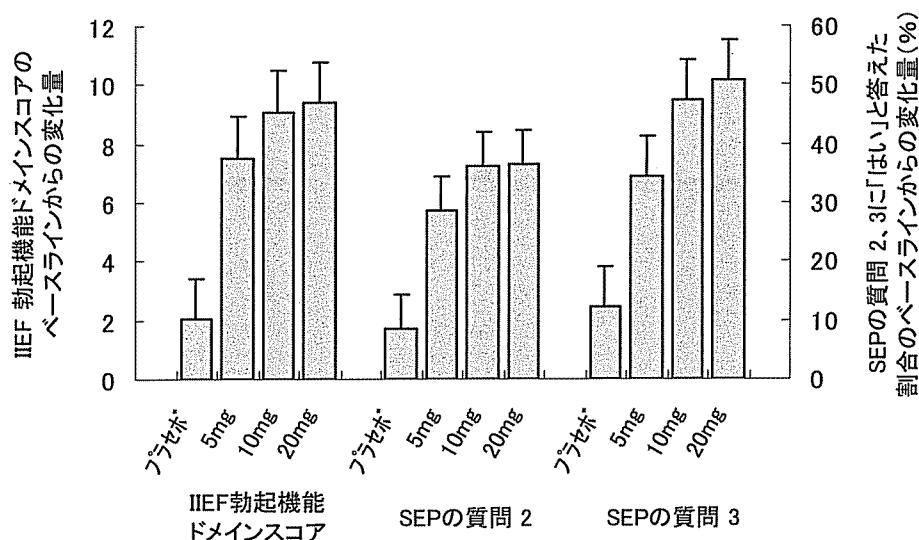


図 1.8.2-1 主要評価項目の最終観測時又は投与後のベースラインからの変化量
（最小二乗平均±95%信頼区間）〔LVDI 試験〕

また、外国プラセボ対照二重盲検比較試験 11 試験やプラセボ群と本剤 10 mg 群及び 20 mg 群を同一試験内に有する外国プラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験（LVDJ 試験、

LVCO 試験及び [REDACTED] C18*試験) の併合解析においては、すべての主要評価項目の変化量が 20 mg 群まで用量依存的に増加し、プラセボ群に比しすべての投与群で統計的な有意差が認められた (いずれも $p<0.001$)。

安全性については、LVDI 試験において、有害事象の発現率には統計学的に用量反応性が認められるものの、5 mg 群と 10 mg 群との間には大きな差は認められなかった。20 mg 群では 5 mg 群又は 10 mg 群と比較し 15%程度高い発現率であった。本剤投与群における主な有害事象は、いずれも PDE5 阻害剤で知られている予測可能な事象であり、これらの事象による投与中止例は認められなかった。また、重篤な有害事象は本剤投与群で 3 例 (1.2%) 4 件に認められたが、いずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。臨床検査値、心電図やバイタルサインにおいても、特筆すべき懸念は認められず、本剤の投与は 20 mg まで忍容性があるものと考えられた。

また、外国プラセボ対照二重盲検比較試験 13 試験 (外国 11 試験、LVBK 試験及び [REDACTED] C5*試験の併合解析) における有害事象の発現率は LVDI 試験と同程度の発現率であり、本剤投与群での主な有害事象は、LVDI 試験とほぼ同様であった。

以上、国内及び外国臨床試験成績より、有効性の側面からは、日本人の全 ED 患者においては 10 mg を通常用量とすることが妥当と考えた。また、安全性の側面からは、20 mg までの忍容性が認められるものの、LVDI 試験において、20 mg 群での有害事象の発現率は 5 mg 群及び 10 mg 群と比較し高頻度であったことから、有効性と安全性のバランスを考慮すると日本人の全 ED 患者においては、10 mg を開始用量とすることが適切であると考えたため、用法・用量を「通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 10mg を性行為の前に経口投与する。」と設定した。

1.8.2.2.2 高用量 (20mg) の必要性

LVDI 試験における全 ED 患者での IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量は、10 mg 群まで明らかな増加が認められたが、10 mg 群と 20 mg 群の差は 0.28 ($p=0.777$) と 20 mg 群での顕著な増加は認められなかった。一方、重度 ED 患者での変化量は、20 mg 群まで用量依存的な変化量の増加が認められ、重度 ED 患者における 20 mg 群での 10 mg 群からの変化量の増加は全 ED 患者に比し大きかった (10 mg 群と 20 mg 群の差: 1.92、 $p=0.355$)。また、外国 11 試験及び 3 試験の併合解析においても、LVDI 試験と同様に、重度 ED 患者では、20 mg まで用量依存的な変化量の増加が認められ、重度 ED 患者においては、20 mg 群での 10 mg 群からの変化量の増加は全 ED 患者に比し大きかった (図 1.8.2-2)。

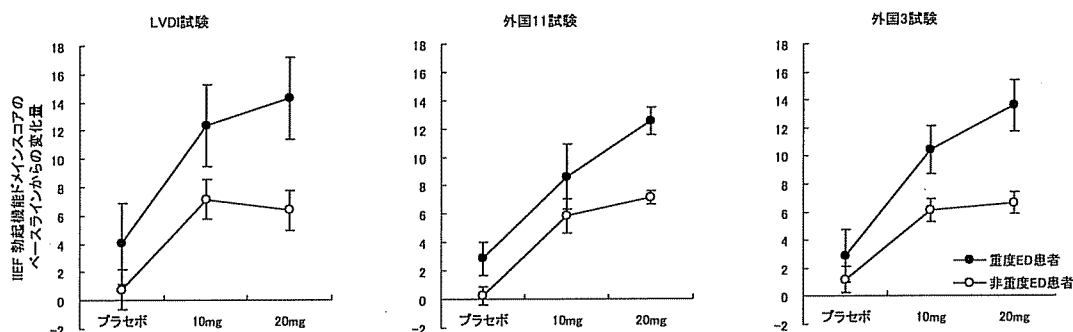


図 1.8.2-2 重度 ED 患者及び非重度 ED 患者における IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値及び 95%信頼区間）
〔LVDI 試験、外国 11 試験及び 3 試験〕

同様に、SEP の質問 2 又は質問 3 に「はい」と回答した割合（以下、割合）のベースラインからの変化量についても、LVDI 試験、11 試験の併合解析及び 3 試験の併合解析において 20 mg まで用量依存的に増加し、重度 ED 患者における 10 mg 群と 20 mg 群の差は全 ED 患者に比し大きかった。

さらに、本剤 10 mg 投与では十分な効果が期待できず、20 mg の投与により効果の増大が期待できる患者層を特定するための検討を行った。糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化関連疾患及び脊髄損傷の合併、両側神経温存前立腺切除術の既往を有する患者層を『器質性基礎疾患を有する患者』と定義し検討したところ、IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量において、器質性基礎疾患を有さない重度 ED 患者では 10 mg 群まで用量依存的な増加が認められたが、20 mg 群においてはやや低下していた。一方、器質性基礎疾患を有する重度 ED 患者においては、10 mg 群における効果は小さく、20 mg 群において明らかな改善が認められた。この傾向は器質性基礎疾患を有する患者における SEP の質問 2 及び質問 3 の変化量においても同様であった。外国試験においても、LVDI 試験と同様に糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化関連疾患等の器質性基礎疾患を有する重度 ED において、10 mg 群と 20 mg 群の間で有効性に明らかな差が認められた。

安全性については、器質性基礎疾患を有する重度 ED 患者においては、器質性基礎疾患を有さない重度 ED 患者、非重度 ED 患者及び全 ED 患者と比較して 20 mg を投与した際の有害事象の発現頻度が 10 mg 投与時と比較して増加することはなかった。また、重篤や高度な有害事象の発現についても同様に、器質性基礎疾患を有する重度 ED 患者に 20 mg を投与することの懸念は示されなかったと考える。したがって、器質性基礎疾患を有する重度 ED 患者に 20mg を投与した際のリスクが他の集団に 20 mg を投与した場合と比較して高くなる傾向は認められなかった。

以上のように、本剤 20 mg への増量を検討すべき患者層として、20 mg と 10 mg の有効性における差別化の観点から「器質性基礎疾患を有する重度 ED 患者」を同定した。次に本剤 20 mg への増量を考慮する際のリスクベネフィットバランスを更に重視し、器

質性基礎疾患を有する重度 ED 患者について得られたこれまでの知見を考慮した上で、ED の病因学的分類（心因性 ED、器質性 ED、混合型 ED）に着目し、本剤 20 mg の投与に関する検討を試みた。ED の病因学的分類に着目した理由は、器質性基礎疾患を有する重度 ED 患者の 88.6% が器質性 ED 又は混合型 ED に分類されること、更に、器質性基礎疾患を有する重度 ED 患者について確認した知見が、器質性の要因を有する患者層に本剤 20 mg を投与した際にも同様の傾向が認められるかについて検討すべきと考えたためである。検討は、病因学的分類を心因性 ED と心因性以外の ED（器質性 ED 及び混合型 ED）に分けて行った。

LVDI 試験及び LVDJ 試験における心因性 ED 患者の IIEF 勃起機能ドメインスコア、SEP の質問 2 及び SEP の質問 3 の変化量について検討した結果、LVDJ 試験において一部、用量増加に伴う有効性の増大が認められたが、本試験の心因性 ED 患者の症例数が少数例であること、両試験で一貫した用量依存的な有効性の増大は認められていないことから、心因性 ED 患者においては、20 mg 投与によって 10 mg 投与時よりもメリットを受ける可能性は高くないものと考えられた。

LVDI 試験及び LVDJ 試験における心因性以外の ED 患者の IIEF 勃起機能ドメインスコア、SEP の質問 2 及び SEP の質問 3 の変化量を図 1.8.2-3 に示した。LVDI 及び LVDJ 両試験において、IIEF 勃起機能ドメインスコア、SEP の質問 2 及び質問 3 の変化量のいずれにおいても、10 mg 群と 20 mg 群の差は顕著ではなかったが、3 つの評価項目の全てにおいて 20 mg 群の平均値は 10 mg 群より高く、20 mg 群までの用量依存的な増加が認められた。よって、心因性以外の ED 患者、つまり器質性及び混合型 ED 患者においては、20 mg 投与によって 10 mg 投与時よりもベネフィットを受ける可能性が高いものと考えられた。

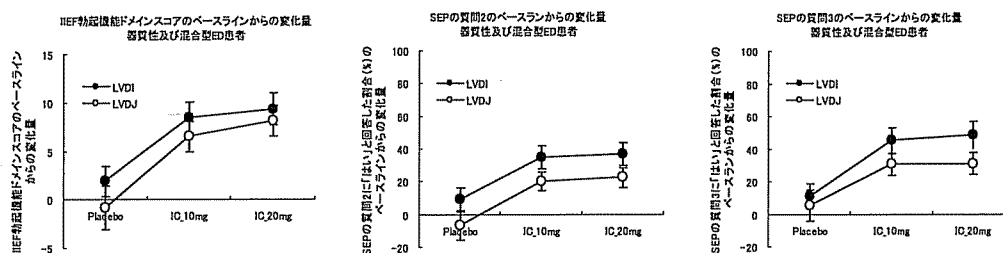


図 1.8.2-3 心因性以外の ED 患者における有効性評価項目のベースラインからの変化量
（最小二乗平均値及び 95%信頼区間）＜LVDI 試験及び LVDJ 試験＞

安全性に関しては、20 mg 群における頭痛及び消化不良のような軽微な有害事象がわずかに 10 mg 群よりも多く認められたが、それ以外の事象では用量依存的な発現率の上昇は認められなかったため、20 mg への増量に際してのリスクの増加は小さいと考えられる。

このように、心因性以外の ED、すなわち器質性及び混合型 ED の患者において、本剤 20 mg 投与によりベネフィットを得られる可能性があり、かつ 20 mg への増量に際してのリスクは小さいと考えられた。以上より、器質性 ED 及び混合型 ED の患者のうち、10 mg 投与により十分な効果が得られず、かつ安全性に問題がない患者を 20 mg への増量を検討すべき患者とし、用法・用量を設定する必要があると考えた。

1.8.2.2.3 投与時期及び投与間隔

日本人における臨床薬理試験（XXXXXXCP8*試験及び XXXXXXCP9*試験）の結果から、IC351 の $T_{1/2}$ は 14～15 時間と他の PDE5 阻害剤と比較して長いことが特徴であるが、連日投与では投与 4 日目には定常状態に達し、定常状態に達した以降の IC351 の蓄積はないと考えられた。また、食事による薬物動態への影響を検討した試験（XXXXXXCP5*試験、XXXXXXCP6*試験及び XXXXXXCP7*試験）及び本剤の投与時刻による IC351 の薬物動態への影響を検討した試験（XXXXXXCP7*試験）の結果から、食事及び投与時刻による IC351 の薬物動態への影響はほとんど認められなかった。

全 ED 患者を対象とした陰茎体積変動測定試験（LVBJ 試験）の結果、本剤 10 mg 投与後の陰茎体積は、投与 15 分後からプラセボに対する改善傾向を示し、投与 45 分後以降はプラセボとの間に統計学的な有意差を認めた。また、本剤の効果の発現時間検討試験（XXXXXXC1*試験）の結果、本剤 20 mg の勃起達成率は、投与 16 分以降でプラセボに対して統計学的に有意であった。一方、本剤 10 mg の勃起達成率は、投与 30 分後においてもプラセボとの差は統計学的に有意ではなかったが改善傾向が認められた。Cox 回帰分析を用いた解析においては、本剤 20 mg は投与 15 分以降、本剤 10 mg は投与 26 分以降で、プラセボに対する統計学的に有意な差が認められた。これらの反応時間を検討した臨床試験の結果より、本剤は投与後 30 分以内に効果を発現すると考えられた。

外国プラセボ対照二重盲検比較試験は、効果発現時間、効果持続時間を検討することを目的としてデザインされた試験ではなかったが、用法として「性的行為の前に服薬すること」のみが規定され、患者自身の判断により必要時に投与された試験であった。投与後の時間経過に対する「性交の成功」の割合を解析したところ、本剤 10 mg 及び 20 mg の投与は、投与開始直後からプラセボに対して有意な改善を示した。

以上の結果より、本剤は投与時刻を制約することなく必要時投与が可能であると考えられたが、本剤の投与時刻の目安について患者へ情報提供することは本剤の適正使用上重要であることから、用法・用量において、「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。」と設定した。

また、国内で実施された LVDI 試験を含むすべてのプラセボ対照二重盲検比較試験は投与間隔として「1 日 1 回を超えて服薬しない」と治験実施計画書に規定し実施されたが、安全性は確保されていたものと考えられるため、用法・用量においては、「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。」と規定した。

1.8.2.2.4 肝障害患者

肝障害患者に対して IC351 10 mg を単回投与したときの薬物動態を健康成人と比較した結果（XXXXCP15*試験）、肝障害の程度と $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の間に一定の傾向は認められず、健康成人と肝障害患者で有害事象発現率に差は認められなかった。

また、LVDI 試験における部分集団解析の結果、肝機能異常を有する患者〔肝ウイルス性感染症や肝代謝性障害等に分類される肝胆道系疾患を有する又は AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 2 倍を超える患者と定義〕における有害事象の発現率は、肝機能異常を有さない患者に比べて高かったが、外国 13 試験の併合解析では、発現頻度の増加は認められなかった。更に、用量別の解析の結果、肝機能異常を有する患者において、投与量の増加に伴う予測不能かつ特徴的な有害事象は認められなかった。

しかし、肝障害患者に対する本剤 20 mg の薬物動態学的検討は行われておらず、重度の肝障害患者（Child-Pugh class C）に対する本剤 10 mg 薬物動態学的検討も 1 例のみと十分ではなかった。また、国内及び外国プラセボ対照二重盲検比較試験では、臨床的に問題であると考えられる肝胆道系疾患を有する患者は除外していたため、重度の肝障害を有する患者に対しては禁忌とし、用法・用量においては、「軽度又は中等度の肝障害のある患者については、10mg を超えないこと。」と規定した。

1.8.2.2.5 腎障害患者

臨床薬理試験（XXXXCP13*試験）において、軽度〔クレアチニンクリアランス（ CL_{CR} ）：50<及び ≤ 80 mL/min〕及び中等度の腎障害患者（ CL_{CR} ：30<及び ≤ 50 mL/min）に対して本剤 5 mg 及び 10 mg を単回投与した結果、IC351 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、健康成人（ CL_{CR} ：>80 mL/min）に比べ、それぞれ約 2 倍及び 1.2 から 1.3 倍高値を示し、総メチルカテコール体の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、健康成人に比して、軽度の腎障害患者でそれぞれ約 2.2 から 2.6 倍及び 1.3 倍、中等度の腎障害患者で約 3.6 倍及び 1.6 倍高値を示した。中等度の腎障害患者に本剤 10 mg を投与したとき、健康成人及び軽度の腎障害患者と比べて疼痛及び筋痛の発現件数が多かったが、より重症な腎障害患者ではこれらの有害事象は認められず（XXXXCP14*試験）、腎障害の程度と有害事象の間に一貫した結果は認められなかった。

LVDI 試験及び外国 13 試験の併合解析における部分集団解析の結果、腎障害を有する患者と腎障害を有さない患者の間に臨床的に問題となる差は認められなかった。腎障害の重症度別の解析の結果、軽度及び中等度の腎障害を有する患者において、投与量の増加に伴う予測不能かつ特徴的な有害事象の増加は認められなかった。

以上の結果から、軽度の腎障害を有する患者に対して投与量調節は必要ではないと考えるが、臨床薬理試験において中等度腎障害患者で疼痛及び筋痛の発現件数の増加が認められたこと、また、血液透析によって IC351 及び総メチルカテコール体が除去されないことから、中等度腎障害患者、及び血液透析を必要とするような重度の腎障害患者については投与量調節が必要と考え、用法・用量においては、「中等度又は重度の腎障害のある患者では、5mg から開始し、投与間隔は 24 時間以上とすること。なお、中等度の腎障害のある患者では最高用量は 10mg を超えないこととし、10mg を投与する場合に

は投与間隔を 48 時間以上とすること。重度の腎障害のある患者では 5 mg を超えないこと。」と規定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を下表に示した。なお、設定根拠は本剤の非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づき、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、1997 年 4 月 25 日）及び「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬安第 59 号、1997 年 4 月 25 日）並びに「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 1997 年 4 月 25 日）に準拠し、本剤の類薬の添付文書及び企業中核データシート（Core Data Sheet、以下 CDS）を参考にした。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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〕	【警告】 1. 本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤との併用によって過度に血圧を下降させるおそれがあるため設定した。 2. 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ため設定した。
【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。〕	【禁忌】 1. 本剤の投与により、過敏症がごくまれに報告されているため設定した。 2. 警告と同様の理由で設定した。 3. 一般的に性行為は心臓へのリスクを伴うことから、類薬に準じて設定した。 4～8. これらの患者に対して臨床経験がないため設定した。 9. 網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められることから、類薬に準じて設定した。
【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) 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。〕	【使用上の注意】 1. 慎重投与 (1) これらの患者は性行為が困難であり痛みを伴う可能性があることから、類薬に準じて設定した。 (2) 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起が本剤及び類薬で外国にてごくまれに報告されている。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ことから、類薬に準じて設定した。 (3) これらの患者に対して臨床経験がないため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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 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〕	(4) <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ため、類薬に準じて設定した。 (5) 高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いため設定した。 (6) α遮断剤との併用により降圧作用が増強するおそれがあるため設定した。 (7) CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が上昇することが認められており、用量調節を行うなど慎重に投与する必要があるため設定した。
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と考えられるため、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。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の適正使用に対する注意を喚起するために設定した。 (2) 一般的に性行為は心臓へのリスクを伴うことから注意を喚起するために設定した。 (3) 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設定した。 (4) 4 時間以上の勃起の延長又は持続勃起が本剤及び類薬で外国にてごくまれに報告されていることから、類薬に準じて設定した。 (5) 類薬に準じて設定した。 (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ため設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
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）			3. 相互作用 (1) 併用禁忌 警告と同様の理由で設定した。
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。	

使用上の注意（案）			設定根拠
(2) 併用注意（併用に注意すること）			(2) 併用注意 これらの薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇又は低下、又は降圧作用が増強するおそれがあるため設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
CYP3A4 阻害剤 （ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース等）	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、フェノバルビタール等）	リファンピシンとの併用により、本剤の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 88% 及び 46% 低下するとの報告がある。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加。	
α 遮断剤 （ドキサゾシン、テラゾシン等）	ドキサゾシンとの併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 9.81 mmHg 及び 5.33 mmHg 下降するとの報告がある。	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。	

使用上の注意（案）			設定根拠
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。		

使用上の注意（案）	設定根拠															
4. 副作用 国内データ：承認時まで、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。 (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。 <table><tr><th>副作用分類</th><th>1%以上</th><th>0.2～1%未満</th><th>0.2%未満</th><th>頻度不明^{注1)}</th></tr><tr><td>循環器</td><td>潮紅</td><td>動悸、ほてり</td><td>血管拡張、心拍数増加、胸痛、狭心症、頻脈、高血圧、低血圧</td><td>心筋梗塞^{注2)}、心臓突然死^{注2)}、失神、起立性低血圧</td></tr><tr><td>感覚器</td><td></td><td>霧視、眼の充血、眼の異常感</td><td>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、乾性結膜炎</td><td>眼瞼腫脹、色覚変化、回転性眩暈、網膜静脈閉塞、非動脈炎性前部虚血性視神経症^{注3)}、網膜動脈閉塞</td></tr></table>	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、乾性結膜炎	眼瞼腫脹、色覚変化、回転性眩暈、網膜静脈閉塞、非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注3)} 、網膜動脈閉塞	4. 副作用 国内及び外国の主要な第Ⅲ相臨床試験の副作用データに基づき、主要な副作用を国内、外国に分け、事象、頻度を記載した。 (1) 重大な副作用 本剤の投与により Stevens-Johnson 症候群等の過敏症がごくまれに報告されていることから、注意を喚起するために重大な副作用として記載した。心筋梗塞、心臓突然死、脳梗塞は重篤な副作用であるが、発現したほとんどの症例が本剤投与前から心血管系障害など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ため、重大な副作用とはしなかった。 (2) その他の副作用 本剤の副作用として必要かつ有用な情報を提供する目的で、以下のとおり収載すべき副作用を選出し、医学的及び科学的見地から必要な検討を加えて項目及び用語を確定した。副作用の発現率は国内及び外国の主要な第Ⅲ相臨床試験成績を合算し、表示した。 ①CDS、米国の添付文書及び EU の製品特性概要（Summary of Product Characteristics）に記載されている副作用は全て、重大な副作用又はその他の副作用に記載した。国内及び外国の主要な第Ⅲ相臨床試験で発現していない副作用は、頻度不明として記載した。
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、乾性結膜炎	眼瞼腫脹、色覚変化、回転性眩暈、網膜静脈閉塞、非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注3)} 、網膜動脈閉塞												

使用上の注意（案）					設定根拠
副作用 分類	1%以上	0.2～1%未満	0.2%未満	頻度不明 ^{注1)}	②外国の副作用は、0.1%以上の副作用を表示することとし、0.1%以上0.2%未満の副作用を「0.2%未満」として記載した。0.1%未満の副作用であっても市販後に多数報告されると予想される副作用は「0.2%未満」として表示した。 ③国内で発現した副作用は、社内医学専門家が本剤の副作用である可能性が非常に低いと判断した一部を除き、全てを記載した。また、国内で発現した臨床検査値異常変動のうち、因果関係ありと判断された異常変動を記載した。
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		
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					

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 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〕	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ことが多いため設定した。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 一般的な注意として設定した。 7. 小児等への投与 一般的な注意として設定した。 8. 過量投与 (1) 徴候・症状 承認用量を超える用量を投与した外国の臨床薬理試験で発現した副作用の情報を記載した。 (2) 処置 本剤は血液透析による消失をほとんど受けないことより、CDS の記載を基に設定した。 9. 適用上の注意 (1) 「PTP の誤飲対策について」（日薬連発第 240 号 1996 年 3 月 27 日、304 号 1996 年 4 月 18 日）に基づき設定した。 (2) 本剤は投与後 36 時間まで有効性が認められるため、その期間は安全性についても配慮する必要があることから設定した。 (3) 本剤は食事の有無に影響されず必要時投与が可能であるため、本剤を投与する際の参考として設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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 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。	10. その他の注意 (1) NAION に起因すると考えられる突然の視力喪失は、PDE5 阻害剤に起因するものか、高血圧や糖尿病等他の要因に起因するものか、あるいはこれらが複合した問題なのかは、現時点では不明であり、患者に対して、視力低下等の症状を認めた場合は、本剤の使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導する必要があるため設定した。 (2) 薬剤との因果関係は不明なものの、本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に痙攣発作の発現が報告されており、注意喚起のため設定した。 (3) 類薬の記載に準じて設定した。 (4) アルコール飲用時に本剤を投与した時、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飲用した時の注意として CDS の記載を基に設定した。 (5) 非臨床試験で認められた所見について記載するとともに、臨床試験成績に基づいて設定した。

1.8.4 海外の用法用量及び設定の根拠

1.8.4.1 海外の用法用量及び設定の根拠

米国	EU
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	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。

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。	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。
---	--

推奨投与量については、有効性及び安全性を検討した臨床試験を統合して解析した結果から設定した。有効性について、IIEF EF ドメインスコア、SEP 2、SEP 3 を主要評価項目として用量反応性を検討したところ、IC351 の 2.5 mg から 20 mg の範囲で、用量の増加に伴い IIEF EF ドメインスコアの変化量が増加した（表 1.8.4-1）。さらに、IC351 20mg の IIEF EF ドメインスコアの変化量は IC351 10 mg の変化量に比べて有意に高かった。SEP 2 及び SEP 3 でも同様の結果であった。安全性に関しては、プラセボ対照二重盲検試験において 15 例の重篤な有害事象が報告された。それらの発現は投与群間で差は認められなかった。なお、IC351 投与群では 949 例中 9 例（0.9%）、プラセボ投与群では 379 例中 6 例（1.6%）であった。主に認められた有害事象として頭痛、消化不良、背部痛、鼻閉、潮紅が発現したが、これらは PDE5 阻害剤に一般的に認められるものと思われた。これらの事象の発現状況を 10 mg と 20 mg について検討したところ、両投与群間で差は認められなかった（表 1.8.4-2）。以上のように、IC351 の 20 mg の安全性のプロファイルは IC351 の 10 mg と大きく異なることはなく、有効性に関しては 10 mg に比べて 20 mg の方が優れていたことから、20 mg が最適な用量と考えられた。一方で、10 mg から投与を開始することにより有害事象を軽減できる可能性等も考慮する必要があると考えられたことから、推奨開始用量としては 10 mg を設定した。

表 1.8.4-1 プラセボ対照二重盲検比較試験（5 試験の併合解析）における主要評価項目のベースラインからの変化^a

	Placebo	2.5 mg IC351	5 mg IC351	10 mg IC351	20 mg IC351
EF Domain	0.5	3.1	4.6	6.4	8.6
SEP 2 (%)	1.0	15.6	14.0	24.7	31.4
SEP 3 (%)	5.9	21.8	23.6	34.7	40.8

^a 併合解析による最小二乗平均値. (LVBN, LVCE, LVCO, LVCQ, ████████ C3*試験)

表 1.8.4-2 プラセボ対照二重盲検比較試験（4 試験）における主な有害事象と用量との関係

有害事象	Placebo n (%)	IC351 10 mg n (%)	IC351 20 mg n (%)	All doses ^a p-value	IC351 Doses ^b p-value
頭痛	9 (3.4)	28 (8.9)	33 (10.6)	0.002	0.476
消化不良	2 (0.8)	25 (7.9)	38 (12.2)	<0.001	0.076
背部痛	5 (1.9)	15 (4.8)	16 (5.1)	0.055	0.832
筋痛	3 (1.1)	18 (5.7)	14 (4.5)	0.050	0.485
鼻炎	8 (3.1)	11 (3.5)	9 (2.9)	0.884	0.665
血管拡張	4 (1.5)	10 (3.2)	14 (4.5)	0.041	0.391

4試験：LVBK, LVCO, LVDJ, ████████ C1*試験

Notes: Logistic regression model for incidence of treatment-emergent adverse events includes a term linear in (continuous) dose as an explanatory variable. P-values presented for guidance purposes only.

^a All doses: Model includes Placebo (0 mg), IC_10mg, and IC_20mg treatment groups.

^b IC351 doses: Model includes IC_10mg and IC_20mg treatment groups only.

腎障害患者に対する投与量については、日本における設定の根拠に示したように、臨床薬理試験（██████ CP13*試験）において、軽度及び中等度の腎障害患者に対して本剤 5 mg 及び 10 mg を単回投与した結果、IC351 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、健康成人に比べ、それぞれ約 2 倍及び 1.2 から 1.3 倍高値を示し、総メチルカテコール体の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、健康成人に比して、軽度の腎障害患者でそれぞれ約 2.2 から 2.6 倍及び 1.3 倍、中等度の腎障害患者で約 3.6 倍及び 1.6 倍高値を示した。中等度の腎障害患者に本剤 10 mg を投与したとき、健康成人及び軽度の腎障害患者と比べて疼痛及び筋痛の発現件数が多かったが、より重症な腎障害患者ではこれらの有害事象は認められず（██████ CP14*試験）、腎障害の程度と有害事象の間に一貫した結果は認められなかった。これらの臨床薬理試験の結果と、腎障害を有する ED 患者における母集団薬物動態解析及び安全性の評価結果を総合的に評価し、軽度及び中等度腎障害患者において、本剤 10 mg 及び 20 mg は十分な忍容性を示していることから、投与開始量を 10 mg より低用量とする必要はないと考えられた。以上から、EU の製品特性概要では、軽度又は中等度の腎障害患者に対する用量調節を必要とせず、重度腎障害患者における最高用量を、投与間隔の制限を付けることなく 10 mg としている。一方、米国の承認申請では、腎障害患者への用法及び用量に関して、臨床試験、臨床薬理試験を含めた全体の試験成績を考慮するのではなく、腎障害患者を対象に実施した 2 つの臨床薬理試験（██████ CP13*試験及び ████████ CP14*試験）における本剤の曝露量と、安全性の結果に基づいて設定され

たため、開始用量としてより低用量が設定され、10 mg の投与間隔にも制限が設けられた。

肝障害患者に対する投与量については、肝障害患者に対して IC351 10 mg を単回投与したときの薬物動態を健康成人と比較した結果（XXXXXXXXXXCP15*試験）、肝障害の程度と $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の間に一定の傾向は認められず、健康成人と肝障害患者で有害事象発現率に差は認められなかった。しかし、肝障害患者に対する本剤 20 mg の薬物動態学的検討は行われておらず、重度の肝障害患者（Child-Pugh class C）に対する本剤 10 mg 薬物動態学的検討も 1 例のみと十分ではなかった。また、外国プラセボ対照二重盲検比較試験では、臨床的に問題であると考えられる肝胆道系疾患を有する患者は除外していたため、重度の肝障害を有する患者に対しては禁忌もしくは個々のリスクベネフィットを慎重に検討したうえでの投与とし、軽度及び中等度肝障害患者には 10 mg までの投与量とするように設定した。

シアリス錠 5 mg

シアリス錠 10 mg

シアリス錠 20 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

シアリス錠 5 mg

シアリス錠 10 mg

シアリス錠 20 mg

1.9 一般的名称に係る文書

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

1.9 一般的名称に係る文書	1
1.9.1 JAN.....	1
1.9.2 INN.....	1

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 16 年 12 月 20 日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 17 年 6 月 23 日付薬食審査発第 0623001 号により通知された。

JAN : (日本名) タダラフィル

(英 名) Tadalafil

化学名 : (日本名) (6*R*, 12*aR*)-6-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-メチル-2, 3, 6, 7, 12, 12*a*-ヘキサヒドロピラジノ[1', 2':1, 6]ピリド[3, 4-*b*]インドール-1, 4-ジオン

(英 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

1.9.2 INN

INN : tadalafil

(r-INN List 47, WHO Drug Information Vol.16, No.1, 2002)

シアリス錠 5 mg

シアリス錠 10 mg

シアリス錠 20 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本イーライリリー株式会社

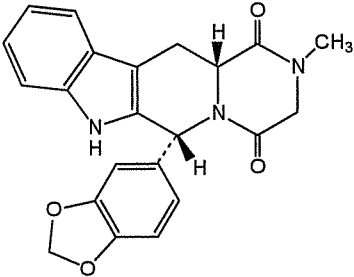
2007 年 5 月 医薬品第一部会用

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	1
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(6 <i>R</i> , 12 <i>aR</i>)-6-(1, 3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2, 3, 6, 7, 12, 12 <i>a</i> -hexahydropyrazino [1', 2':1, 6]pyrido[3, 4- <i>b</i>]indole-1, 4-dione (別名タダラフィル) 及びその製剤					
構造式						
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を性行為の前に経口投与する。重度の勃起不全のある患者については、20 mgまでの投与を可能とする。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。なお、症状により適宜増減するが、1日量は20 mgを超えないこと。軽度又は中等度の肝障害のある患者については、10 mgを超えないこと。重度の腎障害のある患者については、5 mgから開始し10 mgを超えないこととし、10 mgを投与する場合は投与間隔を48時間以上とすること。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：タダラフィル 製剤：シアリス錠5 mg（1錠中タダラフィルとして5 mg含有） シアリス錠10 mg（1錠中タダラフィルとして10 mg含有） シアリス錠20 mg（1錠中タダラフィルとして20 mg含有）					
毒 性	急性	概略の致死量		経口	静脈内	
		マウス	♂♀	LDLo>2000	LDLo>62.5	
		ラット	♂♀	LDLo>2000	37.5	
		イヌ	♂♀	LDLo>2000		
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
		マウス	3ヵ月	経口	60, 200, 400	400
		マウス	3ヵ月	経口	60, 200, 400, 800	800
		ラット	1ヵ月	経口	10, 60, 400	400
		ラット	3ヵ月	経口	60, 100, 400, 800	800
		イヌ	3ヵ月	経口	10, 60, 200	200
	主な所見 特記所見なし 肝薬物代謝酵素の誘導 肝機能検査値の軽度低下、尿中電解質の増加					
慢性	ラット	6ヵ月	経口	10, 60, 400	60	摂水量・尿量の増加、門脈周囲肝細胞の細胞質内色素沈着
	イヌ	6ヵ月	経口	10, 60, 200, 400	10	精細管上皮の変性、精巢上体精子数減少
	イヌ	1年	経口	25, 100, 400	<25	体重減少、好中球数及び血小板数減少、精巢重量低下、精細管上皮変性、精巢上体精子数減少

副作用	1) 国内臨床試験における副作用 安全性解析対象例数 257 例中 70 例 (27.2%) に因果関係を否定できない有害事象が認められた。 副作用発現率 70 例／257 例=27.2% 副作用の種類 例数 <table> <tr><td>頭痛</td><td>29</td></tr> <tr><td>潮紅</td><td>13</td></tr> <tr><td>ほてり</td><td>9</td></tr> <tr><td>消化不良</td><td>6</td></tr> <tr><td>背部痛</td><td>5</td></tr> </table> 2) 外国臨床試験における副作用 外国プラセボ試験 13 試験を併合した解析において、安全性解析対象例数 2047 例中 599 例 (29.3%) に因果関係を否定できない有害事象が認められた。 副作用発現率 599 例／2047 例=29.3% 副作用の種類 例数 <table> <tr><td>頭痛</td><td>258</td></tr> <tr><td>消化不良</td><td>139</td></tr> <tr><td>背部痛</td><td>63</td></tr> <tr><td>筋痛</td><td>57</td></tr> <tr><td>潮紅</td><td>51</td></tr> </table>	頭痛	29	潮紅	13	ほてり	9	消化不良	6	背部痛	5	頭痛	258	消化不良	139	背部痛	63	筋痛	57	潮紅	51
頭痛	29																				
潮紅	13																				
ほてり	9																				
消化不良	6																				
背部痛	5																				
頭痛	258																				
消化不良	139																				
背部痛	63																				
筋痛	57																				
潮紅	51																				
会社	日本イーライリリー株式会社 製剤：輸入																				