

勃起不全治療剤

処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号

87259

タダラフィル錠10mgCI「サワイ」 タダラフィル錠20mgCI「サワイ」

TADALAFIL

タダラフィル錠

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

| | 錠10mg | 錠20mg |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 30200AMX00413000 | 30200AMX00414000 |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 | 薬価基準未収載 |
| 販売開始 | 2020年3月 | 2020年3月 |

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【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、ニコランジル等)との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下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、ニコランジル等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 3)可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤(リオシグアト)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 4)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
- 5)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
- 6)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
- 7)心筋梗塞の既往歴が最近3ヵ月以内にある患者
- 8)脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者
- 9)重度の肝障害のある患者
- 10)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】

・組成

| 品名 | タダラフィル錠10mgCI「サワイ」 | タダラフィル錠20mgCI「サワイ」 |
|---------------|---|--------------------|
| 有効成分 [1錠中] | タダラフィル | |
| | 10mg | 20mg |
| 添加剤 | カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、結晶セルロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、ラウリル硫酸Na | |

・製剤の性状

| 品名 | タダラフィル錠10mgCI「サワイ」 | タダラフィル錠20mgCI「サワイ」 |
|--------|--|---|
| 外形 |  |  |
| 剤形 | フィルムコーティング錠 | |
| 性状 | うすい黄色 | |
| 直径(mm) | 8.1 | 9.1 |
| 厚さ(mm) | 3.8 | 4.0 |
| 重量(mg) | 約208 | 約281 |
| 識別コード | SW CI 10 | SW CI 20 |

【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10mg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10mg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5mg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)PDE5阻害剤又は他の勃起不全治療剤を投与中の患者〔これらの薬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(5mg)から開始し、投与間隔を十分にあげる(10mg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10mg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) 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。〔その他の注意〕の項参照)
- 7) 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 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル 等 | 併用により、降圧作用を増強するとの報告がある。 | 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) | 併用により、血圧低下を起こすおそれがある。 | 併用により、細胞内cGMP濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。 |

2) 併用注意(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 テラプレビル 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Cmaxが312%及び22%増加するとの報告がある。 | 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 | 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。 | |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| 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Cmaxがそれぞれ88%及び46%低下するとの報告がある。 | CYP3A4誘導によるクリアランスの増加。 |
| 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9.81mmHg及び5.33mmHg下降するとの報告がある。また、 α 遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。 | 本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。 |
| 降圧剤 アムロジピン メトプロロール エナラプリル カンデサルタン 等 | アンジオテンシンII受容体拮抗剤(単剤又は多剤)との併用により、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。 | |
| カルベリチド | 併用により降圧作用が増強するおそれがある。 | |
| ** ベルイシグアト | 症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。 | 細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

過敏症(発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群)：本剤の投与により発疹、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。

| | 頻度不明 |
|-----|--|
| 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1) 、心臓突然死 ^(注1) 、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2) 、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)、Al-P上昇 |
| 腎臓 | 腎機能障害、尿酸値上昇 |

| | |
|--------|--|
| | 頻度不明 |
| 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、錯感覚、傾眠、不安、脳卒中 ^{注1)} 、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、口渴 |

注1)心筋梗塞、心臓突然死、脳卒中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2)「その他の注意」の項参照

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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500mgまで単回投与した場合の副作用は、20mg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、更には穿孔をお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。

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。

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。

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) 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。

4) 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

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。

6) 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。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

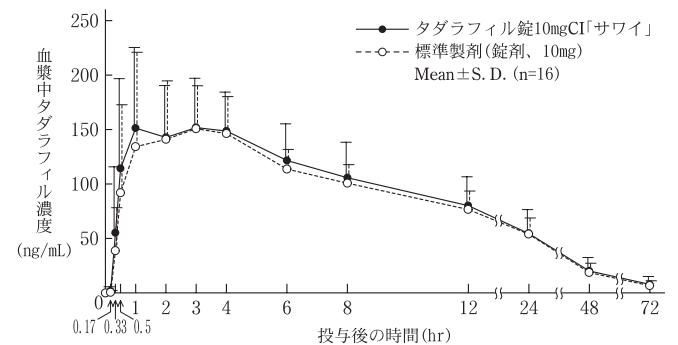
○タダラフィル錠10mgCI「サワイ」

タダラフィル錠10mgCI「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(タダラフィルとして10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、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、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL) |
|------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|-------------------------------------|
| タダラフィル錠 10mgCI「サワイ」 | 192.7 ± 51.4 | 1.9 ± 1.5 | 16.4 ± 4.8 | 3437 ± 1153 |
| 標準製剤 (錠剤、10mg) | 187.0 ± 55.3 | 2.5 ± 1.9 | 15.5 ± 3.4 | 3286 ± 724 |

(Mean ± S. D., n = 16)



○タダラフィル錠20mgCI「サワイ」

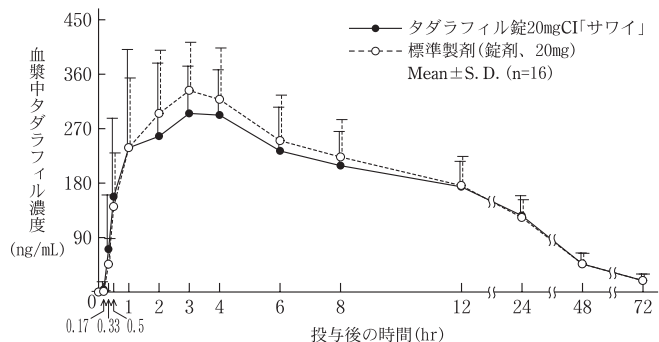
タダラフィル錠20mgCI「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(タダラフィルとして20mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中タダラフィル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL) |
|------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|-------------------------------------|
| タダラフィル錠 20mgCI「サワイ」 | 333.1 ± 106.7 | 2.6 ± 1.3 | 17.0 ± 4.0 | 7329 ± 1963 |
| 標準製剤 (錠剤、20mg) | 359.3 ± 86.1 | 2.8 ± 0.9 | 17.3 ± 4.6 | 7464 ± 1768 |

(Mean ± S. D., n = 16)





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

【薬効薬理】

陰茎海綿体の細胞は、性的刺激により一酸化窒素(NO)を産生する。NOはサイクリックGMP(cGMP)の産生を促進し、これにより陰茎海綿体及び陰茎動脈の平滑筋の弛緩が起り、陰茎海綿体の充血と勃起がもたらされる。タダラフィルは、cGMPを分解するホスホジエステラーゼ5(PDE5)を阻害することにより、cGMPの蓄積を増強し、勃起能力を改善させる。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

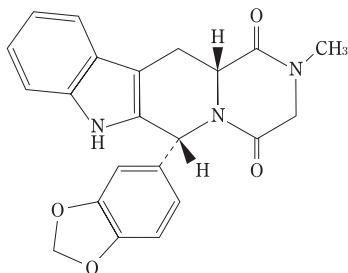
一般名：タダラフィル(Tadalafil)

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

分子式：C₂₂H₁₉N₃O₄

分子量：389.40

構造式：



性状：白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装したものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。^{3), 4)}

【包装】

タダラフィル錠10mgCI「サワイ」:

PTP: 20錠(10錠×2)、40錠(10錠×4)

タダラフィル錠20mgCI「サワイ」:

PTP: 20錠(10錠×2)、40錠(10錠×4)

【主要文献及び文献請求先】

*・主要文献

- 1) 中川美聡他, 診療と新薬, 57(2), 65(2020).
- 2) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 954.
- 3), 4) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

**・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL: 0120-381-999 FAX: 06-7708-8966

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

D03 A220404