

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 販 売 名 | シアリス錠 5mg シアリス錠 10mg シアリス錠 20mg |
| 2 | 一 般 名 | タダラフィル |
| 3 | 申 請 者 名 | 日本イーライリリー株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | シアリス錠 5mg (1錠中タダラフィルとして 5mg 含有) シアリス錠 10mg (1錠中タダラフィルとして 10mg 含有) シアリス錠 20mg (1錠中タダラフィルとして 20mg 含有) |
| 5 | 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。 |
| 6 | 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) |
| 7 | 備 考 | 添付文書 (案) を別紙として添付 本剤は、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤であり、勃起不全治療に用いる。 |

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^③
欧文商標名 : Cialis®
一般的名称 : タダラフィル錠

【警告】







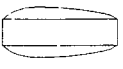
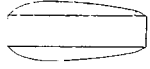

1. 本剤と硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されないよう十分注意すること。【「禁忌」の項参照】
2. 死亡例を含む心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。【「禁忌」の項及び「副作用」の項参照】

【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相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 ヶ月以内にある患者
7. 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者

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 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) 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〕

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) 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 | 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) | る。 | 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 (「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 ¹⁾ (「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 ²⁾ 。 | |
| 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。 | |

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。

| 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。

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^{3)~5)}、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^{6)~7)}。これらの患者の多くは、NAION の危険因子〔年齢（50 歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた⁸⁾。

(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^{9)~10)}。

(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) 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¹¹⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

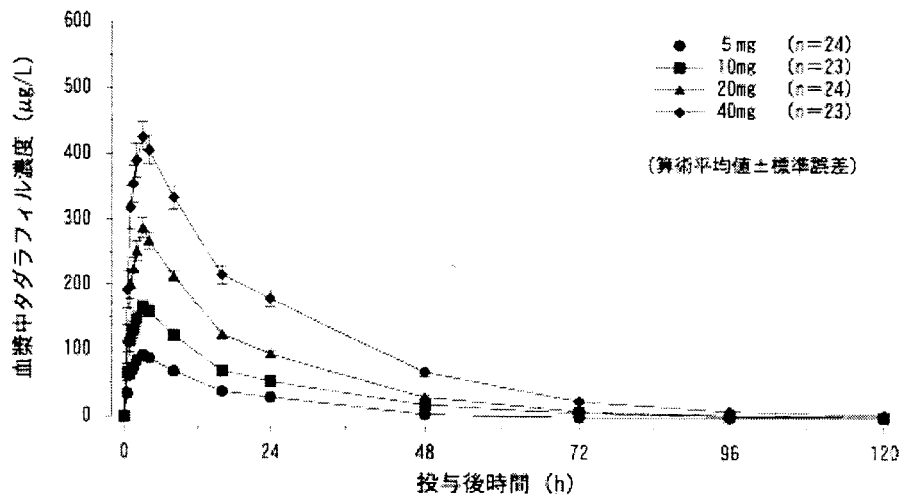
日本人健康成人 36 例にタダラフィル 5、10、20、40 mg を単回経口投与したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与 0.5～4 時間 (T_{max} の中央値、3 時間) の間にピークに達した後、消失した。消失半減期は約 14～15 時間であった。

《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 ₀₋₈ (μg h/L) | C _{max} (μg/L) | T _{max} ^{注)} (h) | T _{1/2} (h) |
|------|----|-----------------------------|-------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 5mg | 23 | 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。

《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、主にアルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と結合する。

3. 吸収・代謝・排泄 (外国人での成績)

健康成人 6 例に ^{14}C -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。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。

(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_{0-8} 及び C_{max} 共に食事摂取による影響は認められなかった。

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_{0-8} は若年者に比べ約 25%高値であった¹²⁾。

《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_{0-8} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$) | C_{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$) | T_{max} (h) 注1) | $\text{T}_{1/2}$ (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1) 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 ($\text{CL}_{\text{Cr}}=51\sim 80 \text{ mL}/\text{min}$) 8 例、中等度腎障害患者 ($\text{CL}_{\text{Cr}}=31\sim 50 \text{ mL}/\text{min}$) 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_{0-8} 及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 100%及び 20~30%増加した¹²⁾。

(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_{0-8} 及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 109%及び 41%増加した¹²⁾。

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_{0-8} は健康成人とほぼ同様であった¹²⁾。

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_{0-8} 及び C_{max} は、それぞれ 312% 及び 22% 増加した。

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_{0-8} 及び C_{max} はそれぞれ 107% 及び 15% 増加した。

(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_{0-8} は 32% 増加した。

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_{0-8} は 124% 増加した。

(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 及び 2.78 mmHg であった¹⁾。

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 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¹⁾。

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。

【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) |
| 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。 | ・ 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) |
| 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。 | ・ 全くなし又はほとんどなし（10 回中 1 回以下）(1) |
| 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。 | 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」 |
| 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。 | ・ 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) |
| 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¹³⁾。

《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。

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)

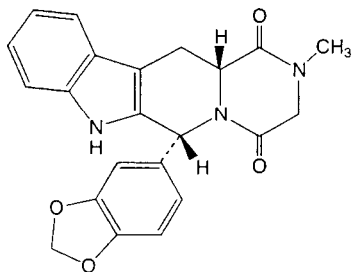
Tadalafil

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。

本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

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.: J. Urol., 172 (5 Pt 1), 1935 (2004)
- 2) Kloner, R.A. et al.: Am. J. Cardiol., 92(Suppl.), 47M (2003)
- 3) Carson, C.C. et al.: BJU international, 93, 1276 (2004)
- 4) Rosen, R.C. et al.: J. Sex. Med., 1, 193 (2004)
- 5) Porst, H. et al.: Urology, 62(1), 121 (2003)
- 6) Pomeranz, H.D. et al.: J. Neuro. Ophthalmol., 25(1), 9 (2005)
- 7) McGwin, G. et al.: Br. J. Ophthalmol., 90, 154 (2006)
- 8) Lee, A.G. et al.: Am. J. Ophthalmol., 140(4), 707 (2005)
- 9) Gilad, R. et al.: BMJ., 325(7369), 869 (2002)
- 10) Striano, P. et al.: BMJ., 333(7572), 785 (2006)
- 11) Hellstorm, W.J.G. et al.: J. Urol., 170(3), 887 (2003)
- 12) Fogue, S.T. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 63(1), 24 (2006)
- 13) Nagao, K. et al.: Urology, 68(4), 845 (2006)

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医薬情報問合せ窓口

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