

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

ホスホジエステラーゼ5阻害剤  
タダラフィル錠

タダラフィル錠 20mg AD「杏林」

TADALAFIL Tablets AD

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中、タダラフィル 20mg 含有
一般名	和名：タダラフィル (JAN) 洋名：Tadalafil (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年2月15日 薬価基準収載年月日：2021年6月18日 販売開始年月日：2021年6月18日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：キョーリンリメディオ株式会社 販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キョーリンリメディオ株式会社 学術部 TEL：0120-960189 FAX：0120-189099 受付時間：8時～22時（日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.med.kyorin-rmd.com/">https://www.med.kyorin-rmd.com/</a>

本 IF は 2024 年 5 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987060309980

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日

病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	18
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	18
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	18
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	20
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	20
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
2. 一般名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	20
3. 構造式又は示性式	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	22
5. 化学名(命名法)又は本質	2	8. 副作用	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
III. 有効成分に関する項目	3	10. 過量投与	25
1. 物理化学的性質	3	11. 適用上の注意	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	12. その他の注意	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	IX. 非臨床試験に関する項目	27
IV. 製剤に関する項目	4	1. 薬理試験	27
1. 剤形	4	2. 毒性試験	27
2. 製剤の組成	4	X. 管理的事項に関する項目	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	1. 規制区分	28
4. 力価	4	2. 有効期間	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	3. 包装状態での貯法	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	4. 取扱い上の注意	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	5. 患者向け資料	28
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	6. 同一成分・同効薬	28
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	28
10. 容器・包装	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	28
11. 別途提供される資料類	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	28
12. その他	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
V. 治療に関する項目	10	11. 再審査期間	29
1. 効能又は効果	10	12. 投薬期間制限に関する情報	29
2. 効能又は効果に関連する注意	10	13. 各種コード	29
3. 用法及び用量	10	14. 保険給付上の注意	29
4. 用法及び用量に関連する注意	10	X 文献	30
5. 臨床成績	10	1. 引用文献	30
VI. 薬効薬理に関する項目	13	2. その他の参考文献	31
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13	XI. 参考資料	32
2. 薬理作用	13	1. 主な外国での発売状況	32
VII. 薬物動態に関する項目	14	2. 海外における臨床支援情報	32
1. 血中濃度の推移	14	XII. 備考	33
2. 薬物速度論的パラメータ	17	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	33
3. 母集団(ポピュレーション)解析	17	2. その他の関連資料	34
4. 吸収	17		
5. 分布	17		
6. 代謝	18		
7. 排泄	18		

## 略語表

略語	略語内容
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
CL <sub>cr</sub>	クレアチニンクリアランス
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
CYP	チトクロム P450
IC <sub>50</sub>	50%抑制濃度
INR	国際標準比
NAION	非動脈炎性前部虚血性視神経症
NO	一酸化窒素
PDE	ホスホジエステラーゼ, リン酸ジエステル加水分解酵素
QOL	生活の質
S. D.	標準偏差
sGC	可溶性グアニル酸シクラーゼ
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間
VAS	ビジュアルアナログスケール

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤は、後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を行い承認申請し、2021 年 2 月に承認を取得、2021 年 6 月に薬価収載した。  
なお、本剤は、後発医薬品として、キョーリン リメディオ株式会社、日本ジェネリック株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

## 2. 製品の治療学的特性

- 本剤はホスホジエステラーゼ 5 阻害剤であり、肺動脈性肺高血圧症の効能又は効果を有している。  
(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- 重大な副作用として、過敏症（発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群）がある。  
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

特になし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

タダラフィル錠 20mgAD「杏林」

(2) 洋名

TADALAFIL Tablets 20mg AD “KYORIN”

(3) 名称の由来

「一般的名称」+「剤形」+「含量」+AD+「屋号」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

AD: タダラフィルを含有する先発品のうち、アドシルカ®錠 20mg の後発品であることを示す。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

タダラフィル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

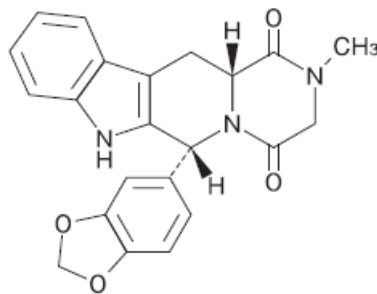
Tadalafil (JAN)

(3) ステム

血管拡張作用を持つホスホジエステラーゼ PDE5 阻害剤: -afil

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式:



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{22}H_{19}N_3O_4$

分子量: 389.40

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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 (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ : +78~+84° (乾燥物に換算したもの 0.25g、ジメチルスルホキシド、25mL、100mm)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

● 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

● 定量法

液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤形	フィルムコーティング錠
色調	赤褐色
外形	
直径(mm)	長径：12.3 短径：7.6
厚さ(mm)	5.0
質量(mg)	360

#### (3) 識別コード

識別コード	KRM240
掲載場所	錠剤、PTP シート

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

有効成分（1錠中）	タダラフィル 20mg
添加剤	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、三二酸化鉄、タルク、カルナウバロウ、マクロゴール 6000

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### 1) 加速試験<sup>1)</sup>

[保存条件]

40°C±2°C、75%RH±5%RH

[試験検体]

PTP 包装品：PTP 包装(ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン複合フィルム、アルミニウム箔)、  
紙箱

[試験項目及び規格]

試験項目		規 格
性状		赤褐色のフィルムコーティング錠
確認試験		液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液の主ピークの保持時間は一致する。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
純度試験*	類縁物質	個々の類縁物質：0.2%以下 類縁物質の合計：1.0%以下
	光学異性体	相対保持時間約 0.8、約 1.5 及び約 1.9 の光学異性体：0.2%以下
製剤均一性		判定値 15.0%以下
溶出性		ポリソルベート 80 3g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 /900mL/パドル法/毎分 50 回転/30 分間/70%以上
定量法		含量：95.0～105.0%

※承認規格には設定されていないが、弊社評価項目として実施した。

[結果]

試験項目		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		適	適	適	適
確認試験		適	適	適	適
純度試験	類縁物質	適	適	適	適
	光学異性体	適	適	適	適
製剤均一性		適			適
溶出性		適	適	適	適
定量法(含量)**		98.40%	98.55%	98.30%	99.25%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

2) 無包装状態での安定性<sup>2)</sup>

保存条件	結 果			
	性状	溶出性	定量法	硬度
温度 [40℃、35%RH、3 ヶ月、 遮光・密栓/褐色ガラス瓶]	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 [25℃、75%RH、3 ヶ月、 遮光・開放/褐色ガラス瓶]	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) <sup>※1</sup>
光 [総照射量 120 万 lx・hr、25℃、60% RH/ガラスシャーレ+パラフィルム]	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) <sup>※2</sup>
長期保存条件下 [25℃、60%RH、3 ヶ月、 遮光・開放/褐色ガラス瓶]	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) <sup>※3</sup>

[規格] 性状：赤褐色のフィルムコーティング錠、溶出性：30 分間 70%以上、定量法：95.0～105.0%  
硬度：参考値

※1 133.4N(開始時)→71.6N(1 ヶ月)、72.8N(2 ヶ月)、70.8N(3 ヶ月)

※2 133.4N(開始時)→75.2N(60 万 lx・hr)、83.3N(120 万 lx・hr)

※3 133.4N(開始時)→90.9N(1 ヶ月)、83.5N(2 ヶ月)、84.3N(3 ヶ月)

<参考>評価基準

分類	性状	溶出性	定量法	硬度
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	規格値内の場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合		含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf(≒19.6N)以上の場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf(≒19.6N)未満の場合

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価しました。本剤の安定性に関する結果であり、無包装で保存した本剤を使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

### 溶出挙動における類似性<sup>3)</sup>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じて試験を実施した。

標準製剤	アドシルカ錠 20mg			
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)			
試験条件	試験液量：900mL 試験液の温度：37℃±0.5℃			
	回転数 試験液	50rpm	pH1.2	溶出試験第1液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	溶出試験第2液
			水	水
			pH1.2<0.5(W/V)ポリソルベート80添加>	溶出試験第1液
			pH4.0<0.5(W/V)ポリソルベート80添加>	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8<0.5(W/V)ポリソルベート80添加>	溶出試験第2液
100rpm	pH4.0<0.5(W/V)ポリソルベート80添加>	薄めた McIlvaine の緩衝液		

### [判定基準]

回転数	試験液	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
50rpm	pH1.2 <sup>**</sup>	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
	pH4.0 <sup>**</sup>	
	pH6.8 <sup>**</sup>	
100rpm	pH4.0 <sup>**</sup>	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

※0.5(w/v)ポリソルベート80添加

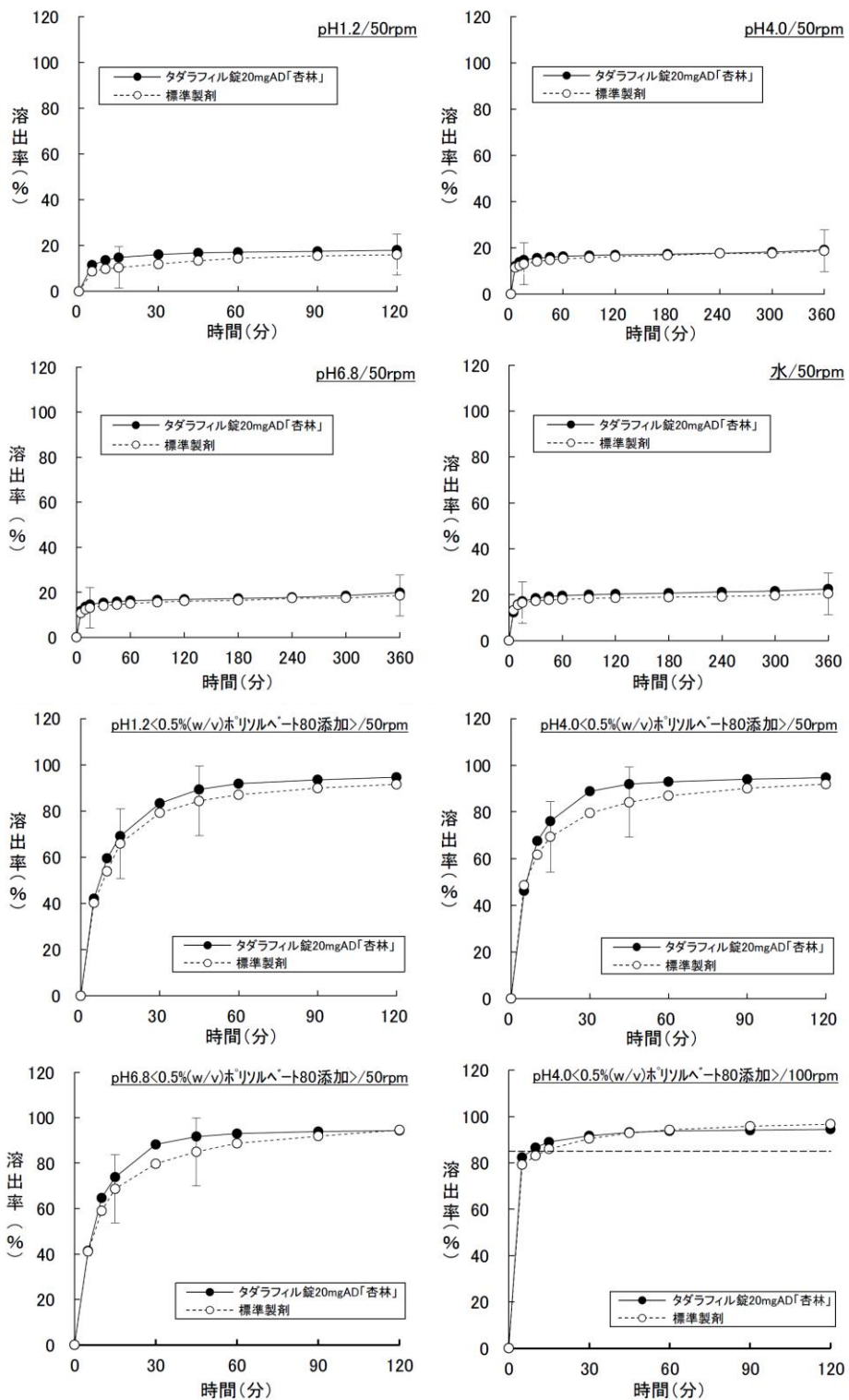
### [結果]

回転数	試験液	判定時点(分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)			判定
			タダラフィル錠 20mgAD 「杏林」	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	15 <sup>注</sup>	14.8	10.4	4.4	適合
		120	18.0	16.0	2.0	
	pH4.0	15 <sup>注</sup>	14.8	13.1	1.7	適合
		360	19.1	18.7	0.4	
	pH6.8	15 <sup>注</sup>	14.6	13.1	1.5	適合
		360	19.9	18.6	1.3	
	水	15 <sup>注</sup>	17.2	16.5	0.7	適合
		360	22.5	20.5	2.0	
	pH1.2 <sup>**</sup>	15 <sup>注</sup>	69.1	65.9	3.2	適合
		45	89.3	84.3	5.0	
	pH4.0 <sup>**</sup>	15 <sup>注</sup>	76.0	69.3	6.7	適合
		45	91.9	84.1	7.8	
pH6.8 <sup>**</sup>	15 <sup>注</sup>	73.8	68.7	5.1	適合	
	45	91.7	85.0	6.7		
100rpm	pH4.0 <sup>**</sup>	15	89.0	86.0	3.0	適合

※：0.5(w/v)ポリソルベート80添加

注：後発医薬品ガイドラインでは「比較時点が15分未満となる場合、比較時点を15分として溶出挙動の評価を行ってもよい。」としているので15分と85%付近となる適当な2時点で判定した。

以上の結果より、すべての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したため、タダラフィル錠20mgAD「杏林」は標準製剤と溶出挙動が類似していると判定された。



## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

60錠 [10錠 (PTP) ×6]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP 包装品]

PTP 包装：ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレン複合フィルム、アルミニウム箔  
箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4.効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5.効能又は効果に関連する注意

肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6.用法及び用量

通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7.用法及び用量に関連する注意

7.1 軽度又は中等度の腎障害のある患者では、1日1回20mgを投与する。[9.2.2、16.6.1(1)参照]

7.2 軽度又は中等度の肝障害のある患者では、本剤の投与経験は限られていることから、リスク・ベネフィットを考慮し、本剤を投与する際には1日1回20mgを投与する。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者（405例、日本人患者26例を含む）を対象にタダラフィル2.5mg、10mg、20mg<sup>注1)</sup>、40mg又はプラセボのいずれかを1日1回投与する18週間（16週間の投与期間）の多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。その結果、運動耐容能を評価する6分間歩行距離の投与開始前から16週間後の変化量において、タダラフィル40mg群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善した（ $p=0.0004$ ）。臨床症状の悪化（死亡、肺移植、心房中隔裂開術、肺動脈性肺高血圧症悪化による入院、肺動脈性肺高血圧症

に対する新たな治療の開始又は WHO 機能分類の悪化を臨床症状の悪化と定義した) が認められた被験者数はプラセボ群で 13 例 (15.9%) に対し、タダラフィル 40mg 群で 4 例 (5.1%) であった。また、タダラフィル 40mg 群は、一部の被験者で測定された肺血行動態パラメータの平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数、心係数及び心拍出量において、投与開始前と比べ改善が認められた。

なお、本試験では QOL を評価するため、8 項目の健康概念 [身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康] からなる SF-36v2 健康調査票、及び 5 つの質問 (移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み) と健康状態の QOL を判定するためのビジュアルアナログスケール (VAS) からなる EuroQoL 質問票を使用した。タダラフィル 40mg 群は、SF-36v2 健康調査票の 6 項目 [身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能] において、また EuroQoL 質問票の効用値 [Index Score (US) 及び Index Score (UK)] 及び VAS において、プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた ( $p < 0.05$ )<sup>4)</sup>。

表 17-1 投与開始前から 16 週後の変化量

評価項目	統計量	プラセボ群	タダラフィル 40mg 群
6 分間歩行距離 (m)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	9.21 (-4.22~22.65) [79]	41.14 (29.85~52.42) [76]
平均肺動脈圧 (mmHg)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-2.21 (-7.24~2.82) [14]	-4.27 (-7.53~-1.01) [15]
肺血管抵抗係数 (dyne·sec/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	4.13 (-101.22~109.48) [12]	-117.05 (-244.79~10.68) [14]
心係数 (L/min/m <sup>2</sup> )	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-0.01 (-0.44~0.41) [12]	0.36 (0.09~0.63) [14]
平均動脈圧 (mmHg)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-5.00 (-13.74~3.74) [14]	-2.00 (-9.64~5.64) [15]

本試験では、エンドセリン受容体拮抗剤であるボセンタンとの併用による影響を評価するため、ボセンタン治療の有無別に 6 分間歩行距離の変化量の部分集団解析を実施した (ボセンタン併用被験者: 53.3%)。その結果、タダラフィル 40mg 群ではボセンタン非併用被験者のみプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

表 17-2 投与開始前から 16 週後の変化量

評価項目	統計量	プラセボ群	タダラフィル 40mg 群
6 分間歩行距離 (m) [ボセンタン非併用]	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-2.89 (-22.84~17.06) [35]	42.18 (26.67~57.69) [37]
6 分間歩行距離 (m) [ボセンタン併用]	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	18.84 (0.50~37.19) [44]	40.15 (23.11~57.19) [39]

タダラフィル 20mg<sup>注 1)</sup> 群又は 40mg 群に割り付けられた総症例 161 例中 98 例 (60.9%) に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 (33.5%)、潮紅 (8.7%)、筋肉痛 (7.5%)、背部痛 (6.8%) 等であった。

注 1) 承認用量は 40mg である。



## 2) 安全性試験

### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（長期継続試験）

先行するプラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者（357例、日本人患者22例を含む）を対象にタダラフィル20mg<sup>注1)</sup>又は40mgを1日1回投与する52週間の長期継続試験を実施した。その結果、プラセボ対照二重盲検比較試験で認められたタダラフィル40mg投与による6分間歩行距離の改善は、52週後においても維持されていることが示された<sup>5)</sup>。

表 17-3 6分間歩行距離 (m)

統計量	タダラフィル 40mg 群				
	投与前	16 週後	28 週後	40 週後	52 週後
平均値 (95%信頼区間) [症例数]	403.31 (383.08～ 423.54) [69] <sup>注2)</sup>	404.24 (382.95～ 425.52) [66]	404.32 (381.93～ 426.71) [61]	404.90 (382.85～ 426.95) [60]	410.01 (389.74～ 430.28) [59]

注 1) 承認用量は 40mg である。

注 2) 先行試験でタダラフィル 40mg を 16 週間投与し、本試験で 40mg 群に割り付けられた被験者数  
タダラフィル群に割り付けられた総症例 357 例（日本人患者 22 例を含む）中 176 例（49.3%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛（15.1%）、潮紅（5.6%）、浮動性めまい（5.0%）等であった。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 18.1 作用機序

肺血管平滑筋における主要な cGMP 分解酵素である PDE5 を選択的に阻害することにより、肺組織中の cGMP を有意に増加させ血管弛緩反応を発現する<sup>6), 7)</sup> (*ex vivo*)。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 PDE5 阻害作用

タダラフィルは選択的 PDE5 阻害剤である。ヒト遺伝子組み換え PDE5 を約 1nM の IC<sub>50</sub> 値で阻害し、PDE6 及び PDE11 と比較するとそれぞれ 700 及び 14 倍、その他の PDE サブタイプと比較すると 9000 倍以上の選択性を示した<sup>8)</sup> (*in vitro*)。

##### 18.3 肺高血圧症モデルに対する作用

肺高血圧進展抑制作用:モノクロタリン誘発肺高血圧ラットモデルにおいて、タダラフィルは全身血圧に有意な影響を与えることなく、肺動脈圧、右心室圧を有意に抑制した<sup>6)</sup> (*in vivo*)。

延命作用:タダラフィルはモノクロタリン誘発肺高血圧ラットの生存率を有意に改善した<sup>6)</sup> (*in vivo*)。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1 血中濃度

###### 16.1.1 反復投与

日本人健康成人にタダラフィル 20mg<sup>注1)</sup> (18例) 又は 40mg (18例) 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、投与日に関係なく投与後 1~4時間 ( $T_{max}$  の中央値=3時間) にピークに達した。また、タダラフィルの血漿中濃度は、反復投与 5日目までに定常状態に達した<sup>9)、10)</sup>。血漿中濃度の消失半減期は約 14~15時間であった。タダラフィル 20mg<sup>注1)</sup> 又は 40mg を投与したときの AUC 及び  $C_{max}$  の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった。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 20mg<sup>注1)</sup> 及び 40mg でそれぞれ約 40%及び約 30%増加した。[16.1.2 参照]

注1) 承認用量は 40mg である。

表 16-1 健康成人にタダラフィル 20mg<sup>注1)</sup> 又は 40mg 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

投与量 (mg)	日数	n	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ ) <sup>注2)</sup>	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$T_{max}$ (h) <sup>注3)</sup>	$T_{1/2}$ (h)
20	1日目	18	4478 (14.9)	339 (16.3)	3.00 (1.00~4.00)	-
	10日目	17	6430 (18.7)	461 (18.4)	3.00 (2.00~4.00)	14.5 (17.9)
40	1日目	18	7570 (24.5)	557 (19.0)	3.00 (2.00~4.00)	-
	5日目	15	10300 (23.8)	732 (19.3)	3.00 (2.00~4.00)	-
	10日目	15	9630 (20.5)	688 (16.1)	3.00 (2.00~4.00)	14.3 (12.1)

幾何平均値 (変動係数%)

注2) 投与間隔 (24時間) での血漿中薬物濃度下面積

注3) 中央値 (範囲)

###### 16.1.2 母集団薬物動態解析

プラセボ対照二重盲検比較試験における母集団薬物動態解析の結果、肺動脈性肺高血圧症患者<sup>注4)</sup>に 40mg を 1日1回反復経口投与 (ボセンタン非併用時) したときの  $AUC_{SS}$  の推定値は、外国人健康成人の値と比べて約 26% 高値であったが、 $C_{max}$  に顕著な差はなかった<sup>11)</sup>。健康成人と同様に患者でもタダラフィル 20mg<sup>注1)</sup> 又は 40mg を投与したときの AUC 及び  $C_{max}$  の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった。[16.1.1 参照] また、タダラフィルとボセンタンを併用投与すると、タダラフィルの曝露量が低下した。[16.7.3 参照]

注1) 承認用量は 40mg である。

注4) 肺動脈性肺高血圧症患者 389例、日本人患者 22例を含む。

表 16-2 肺動脈性肺高血圧症患者にタダラフィル 20mg<sup>注1)</sup> 及び 40mg を 1日1回反復投与したときの曝露量の推定値

投与量 (mg)	タダラフィルの曝露量 [ $AUC_{SS}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ ) <sup>注5)</sup> ]	
	タダラフィル単独投与	タダラフィル+ボセンタン併用投与
20	11524.5(6179.6-15449.0)	6874.60(4390.0-10595.0)
40	14825.5(10017.0-26792.0)	9600.0(5906.3-17306.0)

中央値 (10-90パーセントイル)

注5) 定常状態における投与間隔 (24時間) での血漿中薬物濃度下面積

### 生物学的同等性試験<sup>12)</sup>

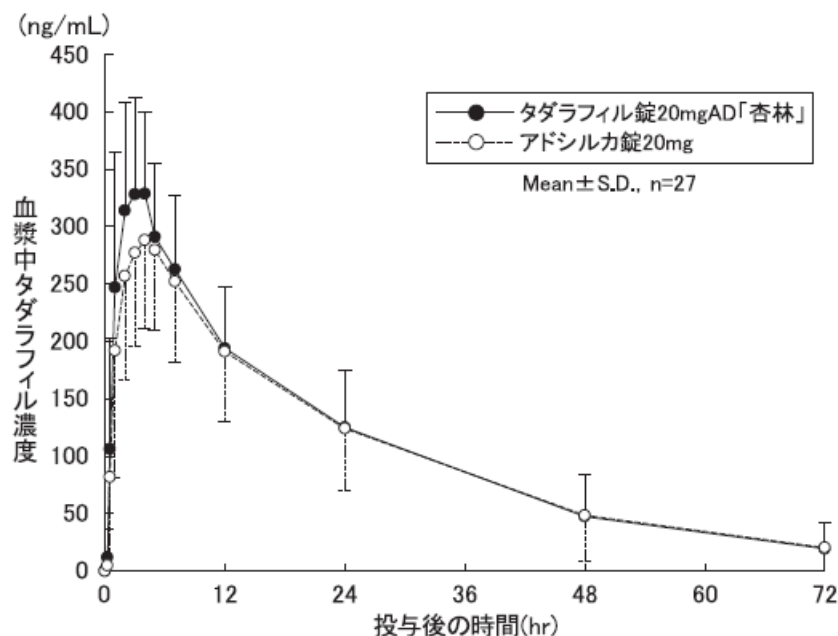
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に従い、健康成人男子を対象に生物学的同等性試験を実施した。

タダラフィル錠 20mgAD「杏林」とアドシルカ錠 20mg をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(タダラフィルとして20mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 $C_{max}$ )について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

#### 薬物動態パラメータ

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」	7827.2 ± 2943.1	359.87 ± 74.14	2.52 ± 1.12	16.2 ± 6.0
アドシルカ錠 20mg	7566.6 ± 2901.4	324.04 ± 73.59	3.56 ± 2.33	16.9 ± 6.7

(Mean ± S. D., n=27)



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

### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

「VII. 4. 吸収」の項参照

##### 2) 併用薬の影響

#### 16.7 薬物相互作用

##### 16.7.1 経口ケトコナゾール

健康成人 12 例にケトコナゾール 400mg (1 日 1 回経口投与、国内未発売) とタダラフィル 20mg<sup>注1)</sup>を併用投与したとき、タダラフィルの AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub> は、それぞれ 312%及び 22%増加した<sup>13)</sup> (外国人データ)。

健康成人 11 例にケトコナゾール 200mg (1 日 1 回経口投与) とタダラフィル 10mg<sup>注1)</sup>を併用投与したとき、タダラフィルの AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub> はそれぞれ 107%及び 15%増加した<sup>14)</sup> (外国人データ)。[10.1 参照]

##### 16.7.2 リトナビル

健康成人 16 例にリトナビル 500mg 又は 600mg (1 日 2 回) とタダラフィル 20mg<sup>注1)</sup>を併用投与したとき、タダラフィルの C<sub>max</sub> は 30%低下したが、AUC<sub>0-∞</sub>は 32%増加した<sup>15)</sup> (外国人データ)。

健康成人 8 例にリトナビル 200mg (1 日 2 回) とタダラフィル 20mg<sup>注1)</sup>を併用投与したとき、タダラフィルの C<sub>max</sub> は同程度であったが、AUC<sub>0-∞</sub>は 124%増加した<sup>13)</sup> (外国人データ)。[10.1 参照]

##### 16.7.3 ボセンタン

健康成人 15 例にタダラフィル 40mg (1 日 1 回) 及びボセンタン 125mg (1 日 2 回) を 10 日間併用投与した。投与 1 日目におけるタダラフィルの AUC 及び C<sub>max</sub> はタダラフィルを単独投与時の値と同程度であったが、投与 10 日目におけるタダラフィルの AUC 及び C<sub>max</sub> はタダラフィルを単独投与時の値と比べてそれぞれ 41.5%及び 26.6%低下した。[16.1.2 参照] 一方、タダラフィルによるボセンタンの AUC 及び C<sub>max</sub> に対する影響は認められなかった<sup>16)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

##### 16.7.4 ジゴキシシン

健康成人 20 例にジゴキシシン 0.25mg を 1 日 1 回反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 40mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した結果、タダラフィルによるジゴキシシンの AUC、C<sub>max</sub> 及び C<sub>min</sub> に対する明らかな影響は認められなかった<sup>17)</sup> (外国人データ)。

##### 16.7.5 α遮断剤

###### (1) ドキサゾシン

健康成人 18 例にドキサゾシン 8mg を反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 20mg<sup>注1)</sup>を単回経口投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 9.81mmHg 及び 5.33mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 3.64mmHg 及び 2.78mmHg であった<sup>18)、19)</sup> (外国人データ)。

健康成人 45 例にドキサゾシン (4mg まで漸増) とタダラフィル 5mg<sup>注1)</sup>を 1 日 1 回反復経口投与したとき、ドキサゾシンの血圧降下作用に増強がみられた。この試験において、失神等の症状を伴う血圧変化に関する有害事象がみられた<sup>20)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

###### (2) タムスロシン

健康成人 18 例にタムスロシン 0.4mg を反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 10mg 又は 20mg<sup>注1)</sup>を単回投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 2.3mmHg 及び 2.2mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 3.2mmHg 及び 3.0mmHg であり、明らかな血圧への影響は認められなかった<sup>18)</sup> (外国人データ)。

健康成人 39 例にタムスロシン 0.4mg とタダラフィル 5mg<sup>注1)</sup>を 1 日 1 回反復経口投与したとき、明らかな血圧への影響は認められなかった<sup>21)</sup> (外国人データ)。

##### 16.7.6 経口避妊薬

健康成人 26 例に経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg 含有製剤) とタダラフィル 40mg を 21 日間併用投与した結果、エチニルエストラジオールの AUC 及び C<sub>max</sub> は、経口避妊薬とプラセボを併用投与したときの値と比べてそれぞれ 26%及び 70%増加した。タダラフィル併用投与時とプラセボ併用投与時でレボノルゲストレルの血漿中濃度に統計学的に有意な差は認められなかった<sup>22)</sup> (外国人データ)。

##### 16.7.7 その他の薬剤

他剤 (ニザチジン、制酸配合剤) 又はアルコールがタダラフィル (10 又は 20mg<sup>注1)</sup>) に及ぼす影響について検討した結果、ニザチジン、制酸配合剤又はアルコールによるタダラフィルの薬物動態に対する明らかな影響は

認められなかった。また、タダラフィル（10 又は 20mg<sup>注1)</sup> が他剤（ミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン及びアムロジピン）又はアルコールに及ぼす影響について検討した結果、タダラフィルによるミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン、アムロジピン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった<sup>23)~30)</sup>（外国人データ）。

注 1) 承認用量は 40mg である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

健康成人男子、絶食単回経口投与：0.0472±0.0129 hr<sup>-1</sup> (Mean±S. D., n=27)

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

健康成人 15 例にタダラフィル 40mg 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。また、 $T_{max}$  は食後投与と空腹時投与で同程度であった<sup>31)</sup>（外国人データ）。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

**16.3 分布**

**16.3.1 血漿蛋白結合率**

タダラフィルの血漿蛋白結合率は 94% (*in vitro*、平衡透析法) であり<sup>32)</sup>、主にアルブミン及び $\alpha_1$ 酸性糖蛋白と結合する<sup>33)</sup>。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

**16.4 代謝**

健康成人 6 例に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィル 100mg<sup>注1)</sup>を単回経口投与したとき、血漿中には主にタダラフィル未変化体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。血漿中のメチルカテコール体はメチルカテコールグルクロン酸抱合体の 10%未満であった<sup>34)</sup> (外国人データ)。

注 1) 承認用量は 40mg である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

**16.5 排泄**

健康成人 6 例に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィル 100mg<sup>注1)</sup>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<sup>35)</sup> (外国人データ)。

注 1) 承認用量は 40mg である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

「VIII. 10. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

**16.6 特定の背景を有する患者**

**16.6.1 腎障害患者**

**(1) 軽度及び中等度腎障害患者**

健康成人 12 例、軽度腎障害患者 (CLcr=51~80mL/min) 8 例、中等度腎障害患者 (CLcr=31~50mL/min) 8 例にタダラフィル 5mg 及び 10mg<sup>注1)</sup>を単回経口投与したとき、AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub>は健康成人のそれぞれ約 100%及び 20~30%増加した<sup>36)、37)</sup> (外国人データ)。[7. 1、9. 2. 2 参照]

注 1) 承認用量は 40mg である。

**(2) 血液透析を受けている末期腎不全患者**

血液透析を受けている末期腎不全患者 16 例にタダラフィル 5mg、10mg 及び 20mg<sup>注1)</sup>を単回経口投与したとき、AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub>は健康成人のそれぞれ約 109%及び 41%増加した<sup>36)</sup> (外国人データ)。[9. 2. 1 参照]

注 1) 承認用量は 40mg である。

**16.6.2 肝障害患者**

健康成人 8 例及び肝障害患者 25 例<sup>注6)</sup>にタダラフィル 10mg<sup>注1)</sup>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<sub>0-∞</sub>は健康成人とほぼ同様であった<sup>36)</sup> (外国人データ)。

注 1) 承認用量は 40mg である。

注 6) 軽微肝障害 (脂肪肝が認められた患者)、n=8:軽度肝障害 (Child-Pugh class A)、n=8:中等度肝障害 (Child-Pugh class B)、n=8:重度肝障害 (Child-Pugh class C)、n=1。

**16.6.3 高齢者**

健康高齢者 12 例 (65~78 歳) 及び健康若年者 12 例 (19~45 歳) にタダラフィル 10mg<sup>注1)</sup>を単回経口投与したとき、C<sub>max</sub>は高齢者と若年者とではほぼ同様であったが、高齢者の AUC<sub>0-∞</sub>は若年者に比べ約 25%高値であった<sup>36)、38)</sup> (外国人データ)。[9. 8 参照]

表 16-4 高齢者及び若年者にタダラフィル 10mg<sup>注1)</sup>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 <sub>0-∞</sub> (μg·h/L)	C <sub>max</sub> (μg/L)	T <sub>max</sub> (h) <sup>注7)</sup>	T <sub>1/2</sub> (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) 承認用量は 40mg である。

注 7) 中央値 (範囲)

**11. その他**

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1.警告

本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること。[2.2、10.1 参照]

ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者 [1.、10.1 参照]

2.3 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者 [10.1 参照]

2.4 重度の腎障害のある患者 [9.2.1 参照]

2.5 重度の肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

2.6 チトクローム P450 3A4（CYP3A4）を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル含有製剤、クラリスロマイシン、テラプレビル、コビススタット含有製剤、エンシトレルビル）を投与中の患者 [10.1 参照]

2.7 CYP3A4 を強く誘導する薬剤（リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール）を長期的に投与中の患者 [10.1 参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8.重要な基本的注意

8.1 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。

8.2 臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.3 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.2 参照]

8.4 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、

速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15. 1. 4 参照]

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者

これらの患者における安全性及び有効性は確立していない。

##### 9.1.2 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

これらの患者における安全性及び有効性は確立していない。

##### 9.1.3 網膜色素変性症患者

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。

##### 9.1.4 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病等）のある患者

本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。

##### 9.1.5 持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等）のある患者

##### 9.1.6 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

*in vitro* 試験でニトロプルシドナトリウム（NO 供与剤）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。

##### 9.1.7 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。肺血管拡張剤は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していない。

##### 9.1.8 重症の左室流出路閉塞、体液減少、自律神経障害に伴う低血圧や安静時低血圧等を有する患者

他の PDE5 阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。

##### 9.1.9 出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を有する患者

出血の危険性が高まるおそれがある。[10. 2 参照]

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 重度の腎障害患者

投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇し、また透析によるクリアランスの促進は期待されない。また、これらの患者は臨床試験では除外されている。[2. 4、16. 6. 1 (2) 参照]

##### 9.2.2 軽度又は中等度の腎障害患者

本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。[7. 1、16. 6. 1 (1) 参照]

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。これらの患者は臨床試験では除外されている。[2. 5 参照]

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。[16. 6. 3 参照]

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及び NO 供与剤 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 [1.、2.2 参照]	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある <sup>39)~41)</sup> 。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。
sGC 刺激剤 リオシグアト（アデムパス） [2.3 参照]	併用により、血圧低下を起こすおそれがある。	併用により、細胞内 cGMP 濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。
CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール（イトリゾール） リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド） アタザナビル（レイアタツツ） インジナビル（クリキシバン） ネルフィナビル（ビラセプト） サキナビル（インビラーゼ） ダルナビル含有製剤（プリジスタ、プレジコビックス） クラリスロマイシン（クラリス、ク	強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（400mg/日：経口剤、国内未発売）との併用により、本剤（20mg）の AUC 及び C <sub>max</sub> が 312%及び 22%増加するとの報告がある <sup>13)</sup> 。また、リトナビル（200mg/1 日 2 回投与）との併用により、本剤（20mg）の AUC が 124%増加するとの報告がある <sup>13)</sup> 。	CYP3A4 を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、臨床試験では除外されている。

ラリシッド) テラプレビル (テラビック) コビシスタット含有製剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス) エンシトレルビル (ゾコーバ) [2. 6、16. 7. 1、16. 7. 2 参照]		
CYP3A4 を強く誘導する薬剤 リファンピシシ (リファジン) フェニトイン (アレビアチン、ヒダントール) カルバマゼピン (テグレトール) フェノバルビタール (フェノバル) [2. 7 参照]	リファンピシシ (600mg/日) との併用により、本剤 (10mg) 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 <sup>14)</sup> 。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。

## (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤 ホスアンブレナビル ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル グレープフルーツジュース等	本剤の AUC 及び $C_{max}$ が増加するおそれがある。	CYP3A4 阻害によるクリアランスの減少。
CYP3A4 を誘導する薬剤	本剤の AUC 及び $C_{max}$ が低下するおそれがある。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加。
ポセンタン [16. 7. 3 参照]	ポセンタン (125mg/1 日 2 回投与) との 10 日間併用により、本剤 (40mg) の 10 日目における AUC 及び $C_{max}$ が初日と比べてそれぞれ 41. 5%及び 26. 6%低下するとの報告がある <sup>16)</sup> 。本剤によるポセンタンの AUC 及び $C_{max}$ に対する影響はみられなかった。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下する。
$\alpha$ 遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等 [16. 7. 5 (1) 参照]	ドキサゾシン (8mg) と本剤 (20mg) 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 <sup>18)</sup> 。また、 $\alpha$ 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) と本剤 (20mg) 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 <sup>42)</sup> 。	
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。	

	れがある。	
ビタミン K 拮抗薬 ワルファリン [9.1.9 参照]	本剤（10 及び 20mg/日）との併用において、ワルファリン（25mg）の薬物動態及び抗凝固作用に対する影響は認められなかった <sup>23)</sup> 、 <sup>24)</sup> が、併用により出血の危険性が高まるおそれがある。	ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法を施行している患者では出血の危険性が高まるおそれがある。
バルイシグアト	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。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 過敏症（頻度不明）

発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群等があらわれることがある。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
循環器	潮紅	ほてり、低血圧	失神	動悸、胸痛、心不全、心筋梗塞 <sup>注1)</sup> 、心突然死 <sup>注1)</sup> 、頻脈、高血圧、レイノー現象、血腫
感覚器		霧視	眼充血、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感	回転性めまい、眼乾燥、非動脈炎性前部虚血性視神経症 <sup>注2)</sup> 、網膜静脈閉塞、視野欠損、視覚障害、中心性漿液性脈絡網膜症
消化器	悪心、消化不良	下痢、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、胃炎	鼓腸	腹部膨満、腹痛、胃不快感、口内乾燥
肝臓		AST 増加		
筋骨格	筋痛、背部痛	四肢痛、筋痙縮、関節痛、筋骨格硬直	関節炎、四肢不快感	
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、睡眠障害	うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯感覚、片頭痛	脳卒中 <sup>注1)</sup>
泌尿・生殖器		月経過多		持続勃起症、勃起延長
呼吸器		鼻閉、鼻出血、呼吸困難		副鼻腔うっ血
皮膚		発疹	そう痒症	多汗症

血液				貧血、INR 増加
その他		末梢性浮腫、疲労、挫傷、疼痛	顔面浮腫、貪食細胞性組織球症	体重増加、食欲不振、腫脹、浮腫

注 1) 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) [15.1.2 参照]

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

特異的な解毒薬はない。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作等の重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組合せ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。

15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルを含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている<sup>43)、44)</sup>。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<sup>45)</sup>。

外国において、NAION を発現した 45 歳以上の男性 (肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く) 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<sup>46)</sup>。[8.3、11.2 参照]

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている<sup>47)、48)</sup>。

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。[8.4 参照]

15.1.5 アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験 (本剤 10mg、20mg) 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<sup>25)、26)</sup>。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

25mg/kg/day 以上の用量でタダラフィルをイヌに3～12 ヶ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった<sup>49)、50)</sup>。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験  
「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照
- (2) 安全性薬理試験  
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験  
該当資料なし

### 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験  
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験  
「Ⅷ. 12. (2)非臨床試験に基づく情報」の項参照
- (3) 遺伝毒性試験  
該当資料なし
- (4) がん原性試験  
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験  
該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験  
該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性  
該当資料なし



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：タダラフィル錠 20mgAD「杏林」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：タダラフィル 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・タダラフィル錠 AD「杏林」を服用される方へ（製品封入）
  - ・タダラフィル錠 20mgAD「杏林」を服用される方へ（製品封入以外）
- （キョーリンリメディオ株式会社 医療関係者向けサイト <https://www.med.kyorin-rmd.com/> に掲載）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アドシルカ錠 20mg、シアリス錠 5mg/10mg/20mg、ザルティア錠 2.5mg/5mg

同 効 薬：イロプロスト、エポプロステノールナトリウム、シルデナフィルクエン酸塩、セレキシパグ、ト  
レプロスチニル、ベラプロストナトリウム、ボセンタン水和物、リオシグアトなど

### 7. 国際誕生年月日

2009年5月22日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」	2021年2月15日	30300AMX00063000	2021年6月18日	2021年6月18日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」	2190030F1053	2190030F1053	128506201	622850601

## 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

### 25 保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能又は効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。

25.2 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：  
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」の安定性試験に関する資料（加速試験）
- 2) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：  
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」の安定性試験に関する資料（無包装状態での安定性）
- 3) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：  
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」の溶出性に関する資料
- 4) 肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.3.2、2.7.3.6、2.7.6.3.1）
- 5) 肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.3.3）
- 6) Sawamura F, *et al.* :Eur. Heart J. 2008; 29 (Suppl 1) : 561
- 7) 作用機序（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.6.1）
- 8) Saenz de Tejada I, *et al.* :Int J Impot Res. 2002; 14 (Suppl 4) : S20
- 9) 健康成人における反復投与時薬物動態（タダラフィル 20mg）（シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.2）
- 10) 健康成人における反復投与時薬物動態（タダラフィル 40mg）（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.1）
- 11) 肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.5、2.7.2.3.1.2）
- 12) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：  
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料
- 13) リトナビル及びケトコナゾールとの薬物相互作用（シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.2）
- 14) リファンピシン及びケトコナゾールとの薬物相互作用（シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.1）
- 15) リトナビルとの薬物相互作用（シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.3）
- 16) ボセンタンとの薬物相互作用（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.3、2.7.6.2.3）
- 17) ジゴキシンの薬物相互作用（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4）
- 18) Kloner RA, *et al.* :J Urol. 2004; 172 (5 Pt 1) : 1935-1940
- 19)  $\alpha$  遮断剤との薬物相互作用①（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.2.2）
- 20)  $\alpha$  遮断剤との薬物相互作用②（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.1.1.2.5.3、2.7.6.2.9）
- 21) タムスロシンの薬物相互作用（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.1.1.2.5.3、2.7.6.2.8）
- 22) 経口避妊薬との薬物相互作用（アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.2、2.7.2.2.4）
- 23) ワルファリンとの薬物相互作用（タダラフィル 10mg）（シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.6）
- 24) ワルファリンとの薬物相互作用（タダラフィル 20mg）（シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.6）
- 25) アルコールとの薬物相互作用（タダラフィル 10mg）（シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.9、2.7.2.2.4.7）
- 26) アルコールとの薬物相互作用（タダラフィル 20mg）（シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.9、2.7.2.2.4.7）
- 27) 制酸剤及び  $H_2$  受容体拮抗剤との薬物相互作用（シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要

- 2.7.2.2.2.3.8)
- 28) ミダゾラムとの薬物相互作用 (シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.3.5)
  - 29) テオフィリンとの薬物相互作用 (シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.3.7)
  - 30) アムロジピンとの薬物相互作用 (シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.3.10)
  - 31) 食事の影響 (アドシルカ錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.2.1)
  - 32) 蛋白結合 (*in vitro*;ラット、イヌ及びヒト血漿) (シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.6.4.4.3)
  - 33) 蛋白結合 (*in vitro*;ヒト血漿蛋白) (シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.1)
  - 34) 放射性標識体投与時の薬物動態(代謝)(シアリス錠:2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1.3、2.7.2.3.1.3)
  - 35) 放射性標識体投与時の薬物動態(排泄)(シアリス錠:2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1.3、2.7.2.3.1.4)
  - 36) Fogue ST, *et al.*:Br J Clin Pharmacol. 2007; 63 (1) : 24-35
  - 37) 腎障害患者における薬物動態 (シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.2.1)
  - 38) 高齢者における薬物動態 (シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.2.1)
  - 39) Kloner RA, *et al.*:Am J Cardiol. 2003; 92 (Suppl) :37M-46M
  - 40) Patterson D, *et al.*:Br J Clin Pharmacol. 2005; 60 (5) : 459-468
  - 41) Kloner RA, *et al.*:J Am Coll Cardiol. 2003; 42 (10) : 1855-1860
  - 42) Kloner RA, *et al.*:Am J Cardiol. 2003; 92 (suppl) : 47M-57M
  - 43) Pomeranz HD, *et al.*:J Neuroophthalmol. 2005; 25 (1) : 9-13
  - 44) McGwin G, *et al.*:Br J Ophthalmol. 2006; 90 (2) : 154-157
  - 45) Lee AG, *et al.*:Am J Ophthalmol. 2005; 140 (4) : 707-708
  - 46) Campbell UB, *et al.*:J Sex Med. 2015; 12 (1) : 139-151
  - 47) Gilad R, *et al.*:BMJ. 2002; 325 (7369) : 869
  - 48) Striano P, *et al.*:BMJ. 2006; 333 (7572) : 785
  - 49) Hellstrom WJG, *et al.*:J Urol. 2003; 170 (3) : 887-891
  - 50) 精液特性に及ぼす影響 (シアリス錠：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.4.4.3)
  - 51) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：  
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」の安定性試験に関する資料 (粉碎品の安定性)
  - 52) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：  
タダラフィル錠 20mgAD「杏林」の経管投与試験に関する資料

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて（その3）」

令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

#### (1) 粉砕

〈タダラフィル錠 20mgAD「杏林」<sup>51)</sup>〉

保存条件：25±2℃、60±5%RH、遮光 保存形態：褐色ガラス瓶（開放）

試験項目	規格（参考）	開始時	2週間	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状	白色～淡黄白色の粉末で赤褐色のフィルム片が混在している。	白色～淡黄白色の粉末で赤褐色のフィルム片が混在している。	白色～淡黄白色の粉末で赤褐色のフィルム片が混在している。	白色～淡黄白色の粉末で赤褐色のフィルム片が混在している。	白色～淡黄白色の粉末で赤褐色のフィルム片が混在している。	白色～淡黄白色の粉末で赤褐色のフィルム片が混在している。
定量法	95.0～105.0%	98.26%	98.74%	99.38%	98.85%	98.51%

(n=1)

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

〈タダラフィル錠 20mgAD「杏林」<sup>52)</sup>〉

[試験方法]

##### 崩壊懸濁試験

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、注入器に55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後ディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行う。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、この方法を中止し、粉砕可能な錠剤は破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様に試験を行う。なお、破壊は薬包紙の上から乳棒で数回叩いて行う。

##### 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーから経管チューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入する。チューブは3分の2を水平にし、注入端を30cmの高さにセットする。サイズ8Fr.のチューブに注入し、通過性を観察する。薬を注入後に20mLの水を吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

##### 懸濁液のpH測定

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液のpHを測定する

[結果]

崩壊懸濁試験	通過性試験	懸濁液のpH測定
10分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過し、注射器内及びチューブ内には薬は残存しなかった。	7.03

## 2. その他の関連資料

該当資料なし