

日本標準商品分類番号	87259	
	2.5mg	5mg
承認番号	30200AMX00317000	30200AMX00316000
薬価収載	2020年6月	2020年6月
販売開始	2020年6月	2020年6月

貯法：室温保存
使用期限：包装に表示

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤（ホスホジエステラーゼ5阻害剤）

タダラフィル錠 2.5mg ZA「サンド」

タダラフィル錠 5mg ZA「サンド」

Tadalafil Tablets 2.5mg・5mg ZA [SANDOZ]

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、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。（「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「4. 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（「3. 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（「3. 相互作用」の項参照）
- (4)次に掲げる心血管系障害を有する患者〔「8. その他の注意」の項参照。また、これらの患者に対する使用経験がない。〕
- 1)不安定狭心症のある患者
 - 2)心不全(NYHA分類Ⅲ度以上)のある患者
 - 3)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
 - 4)心筋梗塞の既往歴が最近3ヵ月以内にある患者
 - 5)脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者
- (5)重度の腎障害のある患者〔重度の腎障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇すること及び使用経験が限られているため。〕
- (6)重度の肝障害のある患者〔重度の肝障害のある患者における使用経験がないため。〕

【組成・性状】

販売名	タダラフィル錠 2.5mgZA「サンド」	タダラフィル錠 5mgZA「サンド」
有効成分	タダラフィル	
含量 (1錠中)	2.5mg	5mg

添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄 ^{注1)} 、黄色三二酸化鉄 ^{注2)}		
色・剤形 (又は性状)	黄色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	
外形	表		
	裏		
	側面		
大きさ	直径	長径8.8mm 短径5.5mm	長径9.9mm 短径6.2mm
	厚さ	3.5mm	4.0mm
質量	129mg	180mg	
識別コード(PTP)	STZ2.5	STZ5	

注)タダラフィル錠2.5mgZA「サンド」のみに添加

【効能又は効果】

前立腺肥大症に伴う排尿障害

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

本剤の適用にあたっては、前立腺肥大症の診断・診療に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、適切な検査により診断を確定すること。

【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5mgを経口投与する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1)中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があること及び投与経験が限られていることから、患者の状態を観察しながら1日1回2.5mgから投与を開始するなど考慮すること。
- (2)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では、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、1日1回2.5mgから投与を開始し、患者の状態を観察しながら適宜5mgへ増量すること。（「3. 相互作用」の項参照）

【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)α遮断剤を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- (2)軽度・中等度の腎障害のある患者

- (3)軽度・中等度の肝障害のある患者〔投与経験が限られている。〕
- (4)ホスホジエステラーゼ(PDE) 5 阻害剤を投与中の患者〔PDE5阻害剤との併用使用の経験がない。〕
- (5)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (6)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。〕
- (7)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
- (8)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)網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはPDEの遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)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。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。
- (2) α 遮断剤と併用する場合は、降圧作用を増強するおそれがあるため、患者背景を考慮して治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ慎重に投与すること。(「3. 相互作用」の項参照)
- (3)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。
- (4)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。(「8. その他の注意」の項参照)
- (5)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。
- (6)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、本剤の服用を中止し、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。(「4. 副作用」の項及び「8. その他の注意」の項参照)
- (7)国内において他の前立腺肥大症治療薬と併用した際の臨床効果は確認されていない。
- (8)本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。

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。 ^{1)~3)}	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 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C _{max} 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。	
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。
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。 ⁴⁾ 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 ムプロロール 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。 ⁵⁾	
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(男性勃起不全治療剤及び肺動脈性肺高血圧症治療剤としての投与を含む)、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

種類	頻度不明
循環器	動悸、ほてり、潮紅、心筋梗塞、胸痛、心突然死、失神、低血圧
感覚器	眼痛、霧視、結膜充血、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、眼瞼腫脹、視野欠損、非動脈炎性前部虚血性視神経症、突発性難聴
消化器	消化不良、胃食道逆流性疾患、下痢、胃炎、腹痛
腎臓	腎クレアチニン・クリアランス減少
筋骨格	筋肉痛、背部痛、四肢痛
精神・神経系	頭痛、浮動性めまい、片頭痛、脳卒中
泌尿・生殖器	勃起増強、自発陰茎勃起、持続勃起症、勃起の延長
呼吸器	呼吸困難、鼻出血
皮膚	多汗症
その他	CK(CPK)上昇

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、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

6. 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及び勃起不全患者に本剤100mgを反復投与した場合の副作用は、低用量で認められたものと同様であった。

(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、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

7. 適用上の注意

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。]

8. その他の注意

(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、これらの要因の組み合わ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。なお、性行為を控える必要がある心血管系障害を有する患者には、タダラフィルを勃起不全治療剤として使用することは禁忌とされている。

(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。^{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⁾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。⁹⁾

(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。^{10),11)}

(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。

(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)¹²⁾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。¹²⁾

注)本剤の承認された用法・用量は、1日1回タダラフィルとして5mgである。「用法及び用量」の項参照)

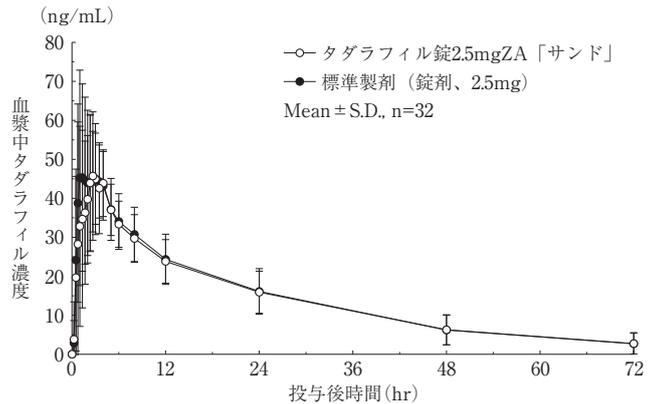
【薬物動態】

生物学的同等性試験

(1)タダラフィル錠2.5mgZA「サンド」¹³⁾

タダラフィル錠2.5mgZA「サンド」と標準製剤(錠剤、2.5mg)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2.5mg)健康成人男性に絶食下単回経口投与して血漿中タダラフィル濃度を測定した。得られたタダラフィルの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。

タダラフィル錠2.5mgZA「サンド」投与後の血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
タダラフィル錠 2.5mgZA「サンド」	997.83 ±307.64	63.91 ±15.76	2.09 ±1.17	18.1 ±5.64
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	1023.32 ±333.15	62.81 ±16.73	1.82 ±1.12	18.0 ±5.95

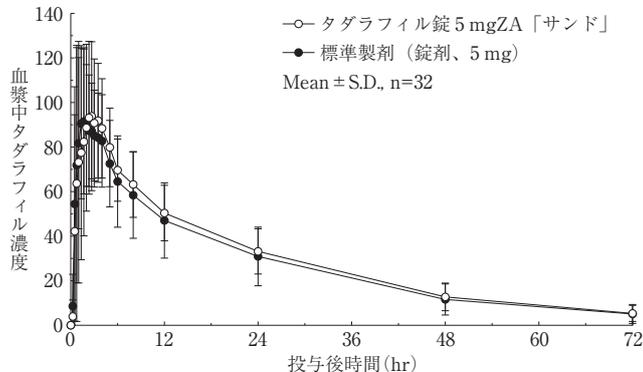
(Mean ± S.D., n=32)

なお、血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等の薬物動態パラメータは、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。

(2)タダラフィル錠 5 mgZA 「サンド」¹⁴⁾

タダラフィル錠 5 mgZA 「サンド」と標準製剤(錠剤、5 mg)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5 mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与して血漿中タダラフィル濃度を測定した。得られたタダラフィルの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)~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。

タダラフィル錠 5 mgZA 「サンド」投与後の血漿中濃度推移 (ng/mL)



薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
タダラフィル錠 5 mgZA 「サンド」	2085.48 ± 593.50	126.50 ± 31.78	2.21 ± 1.16	17.5 ± 3.98
標準製剤 (錠剤、5 mg)	1959.96 ± 716.79	118.26 ± 28.40	1.78 ± 1.10	17.4 ± 4.43

(Mean ± S.D., n=32)

なお、血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等の薬物動態パラメータは、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】

1. PDE5阻害作用 (in vitro)

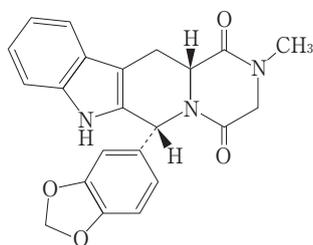
タダラフィルは選択的PDE5阻害剤であり、ヒト遺伝子組み換えPDE5の50%阻害濃度(IC₅₀)は約1 nMであった。PDE5に対する阻害作用はPDE6の約700倍、PDE11の約14倍強く、PDE5に対して高い選択性を示した。¹⁵⁾

2. 作用機序

タダラフィルは、cGMPを加水分解するPDE5を阻害し、平滑筋内cGMP濃度を上昇させることにより平滑筋を弛緩させる。¹⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



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

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、アセトニトリルに溶けにくい。

融点：301℃

【取扱い上の注意】

安定性試験^{17), 18)}

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、タダラフィル錠2.5mgZA「サンド」及びタダラフィル錠5 mgZA「サンド」は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。

【包装】

タダラフィル錠2.5mgZA「サンド」：100錠(PTP10錠×10)

タダラフィル錠5 mgZA「サンド」：100錠(PTP10錠×10)

【保険給付上の注意】

1. 本製剤の効能・効果は、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」であること。
2. 本製剤が「前立腺肥大症に伴う排尿障害」以外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。

【主要文献】

- 1) Kloner R. A. et al. : Am. J. Cardiol. 92(Suppl.), 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) Kloner R. A. et al. : J. Urol. 172(5 Pt 1), 1935(2004)
- 5) Kloner R. A. et al. : Am. J. Cardiol. 92(Suppl.), 47M(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) Campbell U. B. et al. : J. Sex. Med. 12(1), 139(2015)
- 10) Gilad R. et al. : BMJ 325(7369), 869(2002)
- 11) Striano P. et al. : BMJ 333(7572), 785(2006)
- 12) Hellstrom W. J. G. et al. : J. Urol. 170(3), 887(2003)
- 13) タダラフィル錠2.5mgZA「サンド」の生物学的同等性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 14) タダラフィル錠5 mgZA「サンド」の生物学的同等性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 15) Saenz de Tejada, I. et al. : Int. J. Impot. Res., 14(Suppl.4), S20(2002)
- 16) グッドマン・ギルマン薬理書(上)薬物治療の基礎と臨床 第12版(廣川書店)
- 17) タダラフィル錠2.5mgZA「サンド」の安定性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 18) タダラフィル錠5 mgZA「サンド」の安定性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

サンド株式会社 カスタマーケアグループ

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

☎0120-982-001

FAX 03-6257-3633

製造販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1
URL: <https://www.sandoz.jp/>