

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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

# アドシルカ<sup>®</sup>錠20mg

## Adcirca<sup>®</sup> Tablets

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| 剤形                                | フィルムコート錠   |
| 製剤の規制区分                           | 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  |
| 規格・含量                             | 1錠中にタダラフィルとして20mg含有  |
| 一般名                               | 和名：タダラフィル（JAN）<br>洋名：Tadalafil（JAN）  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載年月日<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2009年10月16日<br>薬価基準収載年月日：2009年12月11日<br>販売開始年月日：2009年12月11日  |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名             | 製造販売元：日本新薬株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                       |  |
| 問い合わせ窓口                           | 日本新薬株式会社 製品情報担当<br>TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://med.nippon-shinyaku.co.jp/">https://med.nippon-shinyaku.co.jp/</a> |

本 I F は 2023 年 3 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、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。

## 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（<https://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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IFを利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

|                          |   |                                 |    |
|--------------------------|---|---------------------------------|----|
| <b>I. 概要に関する項目</b>       |   | <b>V. 治療に関する項目</b>              |    |
| 1. 開発の経緯.....            | 1 | 1. 効能又は効果 .....                 | 10 |
| 2. 製品の治療学的特性 .....       | 1 | 2. 効能又は効果に関連する注意 .....          | 10 |
| 3. 製品の製剤学的特性 .....       | 2 | 3. 用法及び用量 .....                 | 10 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 ..... | 2 | 4. 用法及び用量に関連する注意 .....          | 10 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項     | 2 | 5. 臨床成績.....                    | 12 |
| 6. RMP の概要 .....         | 3 |                                 |    |
| <b>II. 名称に関する項目</b>      |   | <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>           |    |
| 1. 販売名 .....             | 4 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....      | 24 |
| 2. 一般名 .....             | 4 | 2. 薬理作用 .....                   | 24 |
| 3. 構造式又は示性式.....         | 4 |                                 |    |
| 4. 分子式及び分子量.....         | 4 | <b>VII. 薬物動態に関する項目</b>          |    |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 .....    | 4 | 1. 血中濃度の推移.....                 | 28 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....  | 4 | 2. 薬物速度論的パラメータ .....            | 38 |
|                          |   | 4. 吸収 .....                     | 41 |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b>   |   | 5. 分布 .....                     | 41 |
| 1. 物理化学的性質 .....         | 5 | 6. 代謝 .....                     | 42 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性     | 5 | 7. 排泄 .....                     | 43 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....  | 6 | 8. トランスポーターに関する情報.....          | 44 |
|                          |   | 9. 透析等による除去率.....               | 44 |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b>      |   | 10. 特定の背景を有する患者 .....           | 44 |
| 1. 剤形 .....              | 7 | 11. その他 .....                   | 46 |
| 2. 製剤の組成.....            | 7 |                                 |    |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 .....    | 7 | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> |    |
| 4. 力価 .....              | 7 | 1. 警告内容とその理由.....               | 47 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物.....    | 8 | 2. 禁忌内容とその理由.....               | 48 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 ..... | 8 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....     | 49 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 .....    | 8 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....     | 49 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）     | 8 | 5. 重要な基本的注意とその理由 .....          | 49 |
| 9. 溶出性.....              | 8 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....      | 50 |
| 10. 容器・包装 .....          | 8 | 7. 相互作用.....                    | 53 |
| 11. 別途提供される資材類 .....     | 9 | 8. 副作用 .....                    | 56 |
| 12. その他 .....            | 9 |                                 |    |

|   |    |  |    |
|---|----|--|----|
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....                          | 61 | XII. 参考資料                                |    |
| 10. 過量投与.....                                 | 62 | 1. 主な外国での発売状況.....                       | 73 |
| 11. 適用上の注意.....                               | 62 | 2. 海外における臨床支援情報.....                     | 74 |
| 12. その他の注意.....                               | 62 |  |    |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>                        |    | <b>XIII 備考</b>                           |    |
| 1. 薬理試験.....                                  | 65 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う<br>にあたっての参考情報..... | 76 |
| 2. 毒性試験.....                                  | 66 | 2. その他の関連資料.....                         | 76 |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                         |    |  |    |
| 1. 規制区分.....                                  | 69 |  |    |
| 2. 有効期間.....                                  | 69 |  |    |
| 3. 包装状態での貯法.....                              | 69 |  |    |
| 4. 取扱い上の注意.....                               | 69 |  |    |
| 5. 患者向け資材.....                                | 69 |  |    |
| 6. 同一成分・同効薬.....                              | 69 |  |    |
| 7. 国際誕生年月日.....                               | 69 |  |    |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価<br>基準収載年月日、販売開始年月日..... | 69 |  |    |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追<br>加等の年月日及びその内容.....    | 69 |  |    |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び<br>その内容.....           | 69 |  |    |
| 11. 再審査期間.....                                | 70 |  |    |
| 12. 投薬期間制限に関する情報.....                         | 70 |  |    |
| 13. 各種コード.....                                | 70 |  |    |
| 14. 保険給付上の注意.....                             | 70 |  |    |
| <b>XI. 文献</b>                                 |    |  |    |
| 1. 引用文献.....                                  | 71 |  |    |
| 2. その他の参考文献.....                              | 72 |  |    |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

タダラフィルはイーライリリー社により開発が開始された経口の選択的ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害剤である。すでに勃起不全 (ED) 治療薬として 114 カ国で承認、107 カ国で販売されており、2007 年 7 月には日本でも承認を取得している (国内販売名: シアリス®錠)。

PDE5 は生体内で海綿体と肺動脈の平滑筋に多く分布する。タダラフィルはその選択的 PDE5 阻害作用により、肺動脈平滑筋細胞内の cGMP レベルを高く維持する。その結果、内因性 NO による血管拡張が増強されるため、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) における肺血行動態の改善が期待される。

加えて、タダラフィルは有効血中濃度が長時間持続することから、1 日 1 回投与による有効性が期待されるとともに、食事の影響を受けないため、利便性やコンプライアンスの向上が図られる経口 PAH 治療薬であると考えられた。

このような観点から、タダラフィル製剤のアドシルカ®錠は、新しい経口 PAH 治療薬としてイーライリリー社によりグローバル開発が進められ、国際共同無作為化二重盲検試験により、その有効性と安全性が確認された。これを受け、同社は 2008 年に米国、欧州、日本で承認申請を行い、米国では 2009 年 5 月、日本では 2009 年 10 月、欧州では 2009 年 12 月に承認された (日本での開発、申請は日本イーライリリー社)。

2020 年 4 月に本剤の製造販売承認が日本イーライリリー株式会社から日本新薬株式会社に承継された。

市販後に 1,676 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2021 年 6 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

1. PDE5 阻害作用を有する、1 日 1 回・経口投与の肺動脈性肺高血圧症治療薬である。  
タダラフィルは PDE5 活性を選択的に阻害し、肺動脈平滑筋内の cGMP の分解を阻害することにより、肺動脈平滑筋を弛緩させ、肺循環を改善させる。血中濃度半減期は約 14~15 時間で 1 日 1 回の経口投与が可能である。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
2. 肺動脈性肺高血圧症患者の運動耐容能 (6 分間歩行距離) をプラセボと比べて改善した。臨床症状悪化までの期間、WHO 機能分類<sup>\*1</sup>についても改善又は維持された。(国際共同第 III 相試験) 肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第 III 相試験<sup>\*2</sup> で、6 分間歩行距離の変化量におけるタダラフィル群とプラセボ群との差は 32.8m で有意差が認められた。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
3. 肺血行動態パラメータを改善した。(国際共同第 III 相試験)  
肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第 III 相試験<sup>\*2</sup> で、タダラフィル投与により平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数及び心係数が有意に改善した。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
4. 肺動脈性肺高血圧症患者の QOL をプラセボ群と比較し改善した。(国際共同第 III 相試験)  
肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第 III 相試験<sup>\*2</sup> で、SF-36v2 健康調査票および EuroQOL 質問票による QOL 評価でプラセボ群に比較して有意な改善が認められた。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
5. 長期投与において有効性が維持された。(国際共同第 III 相試験)  
プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた 6 分間歩行距離の改善効果は、52 週後においても維持された。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

6. 食事の影響を受けない。

外国人健康成人 15 例（男性 9 例、女性 6 例）に、タダラフィルを夕食後（高脂肪食）または空腹時（朝または夕）に経口投与したとき、食事摂取による薬物動態への影響は認められなかった。（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

7. 重大な副作用として過敏症が報告されている。（「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

<肺高血圧症機能分類>

| NYHA 心機能分類    |  |
|---------------|--|
| I 度           | 通常の身体活動では無症状   |
| II 度          | 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される  |
| III 度         | 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される   |
| IV 度          | どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現   |
| WHO 肺高血圧症機能分類 |  |
| I 度           | 身体活動に制限のない肺高血圧症患者<br>普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神など生じない。   |
| II 度          | 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者<br>安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。                            |
| III 度         | 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者<br>安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。                       |
| IV 度          | どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者<br>これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。 |

\*1：WHO 機能分類：本資料では、WHO 肺高血圧症機能分類を WHO 機能分類と、I 度、II 度、III 度、IV 度の分類をクラス I～IV と記載する。

\*2：特発性、膠原病、食欲減退薬使用、HIV 感染、心房中隔欠損症、先天性シャント性心疾患の外科的修復術後 1 年以上経過の肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有<br>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料      | 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                 | 有      | 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成 21 年 12 月 11 日保医発 1211 第 4 号）（「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照） |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2009 年 10 月 16 日製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により 1,676 症例のデータを集積したことから、2021 年 6 月に承認条件が解除された。（「Ⅴ.

5. (6) 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」の項参照)

承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**(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

アドシルカ<sup>®</sup>錠 20mg

#### (2) 洋名

Adcirca<sup>®</sup> Tablets

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

タダラフィル (JAN)

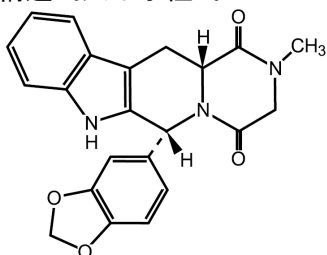
#### (2) 洋名 (命名法)

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



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

分子量 : 389.40

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(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

コード名 : IC351

記号番号 : LY450190

CAS 登録番号 : 171596-29-5



### 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

(25°C)

| 溶媒名         | 溶解濃度 (mg/mL) | 日局の表示    |
|-------------|--------------|----------|
| ジメチルスルホキシド  | >141         | 溶けやすい    |
| アセトニトリル     | 11.1         | やや溶けにくい  |
| エタノール(99.5) | 1.5          | 溶けにくい    |
| 水           | <0.001       | ほとんど溶けない |

##### (3) 吸湿性

吸湿性を認めなかった。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：303～306°C

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

2.89 (1-オクタノール/水系)

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度： $\alpha_{589}=81.29^\circ$ 、 $\alpha_{365}=-64.4^\circ$  (1%ジメチルスルホキシド溶液、20°C)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験       |   | 保存条件 |        |             | 保存形態                            | 保存期間           | 結果               |
|----------|---|------|--------|-------------|---------------------------------|----------------|------------------|
|          |   | 温度   | 湿度     | 光           |                                 |                |                  |
| 長期保存試験   |   | 30°C | 60% RH | 暗所          | ポリエチレン袋<br>(乾燥剤入り) <sup>1</sup> | 48 ヶ月          | 規格内 <sup>3</sup> |
| 加速試験     |   | 40°C | 75% RH | 暗所          | ポリエチレン袋<br>(乾燥剤入り) <sup>1</sup> | 6 ヶ月           | 規格内 <sup>3</sup> |
| 苛酷<br>試験 | 光 | 室温   | —      | キセノン<br>ランプ | ステンレス容器 <sup>2</sup>            | 130 万<br>lx・hr | 規格内 <sup>4</sup> |

1 原薬を直鎖状低密度ポリエチレン袋に入れ、ヒートシールして閉じ、更にアルミラミネートした袋に入れ、乾燥剤(シリカゲル)を入れて紐で口を閉じ、ファイバードラムに入れる。

2 ステンレス容器を減光フィルターで覆った。

3 測定項目：性状、確認試験、類縁物質、立体異性体、粒子径分布、含量

4 測定項目：性状、類縁物質、立体異性体、含量

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 赤外吸収スペクトル測定法による。  
(2) 液体クロマトグラフィーによる。

定量法：液体クロマトグラフィーによる。



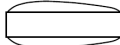
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤：フィルムコート錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| 販売名   | アドシルカ®錠 20mg  |   |   |
| 性状・剤形 | 赤褐色のフィルムコート錠  |   |   |
| 外形    |  |  |  |
| 寸法・重量 | 長径：約 12.3 mm 短径：約 7.6 mm 厚さ：約 5.0 mm 重量：約 0.36 g                                  |   |   |

#### (3) 識別コード

表示部位：PTP シート

表示内容：4467

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

|      |  |
|------|--|
| 販売名  | アドシルカ錠 20mg  |
| 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、黄色三酸化鉄、トリアセチン、三二酸化鉄、タルク |

#### (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

製剤製造工程中に認められた不純物はすべて原薬に由来するものであり、製剤化に伴う新たな分解生成物は認められなかった。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件  |       |       | 保存形態                | 保存期間              | 結果 <sup>3</sup> |     |
|--------|-------|-------|-------|---------------------|-------------------|-----------------|-----|
|        | 温度    | 湿度    | 光     |                     |                   |                 |     |
| 長期保存試験 | 25°C  | 60%RH | 暗所    | PTP 包装 <sup>1</sup> | 36 ヶ月             | 規格内             |     |
| 加速試験   | 40°C  | 75%RH | 暗所    | PTP 包装 <sup>1</sup> | 6 ヶ月              | 規格内             |     |
| 苛酷試験   | 光     | 室温    | —     | キセノンランプ             | シャーレ <sup>2</sup> | 120 万 lx・hr 以上  | 規格内 |
|        | 温度・湿度 | 40°C  | 75%RH | 暗所                  | シャーレ (開放)         | 6 ヶ月            | 規格内 |

長期保存試験、加速試験：シアリス錠 20mg の安定性試験成績を引用

苛酷試験（温度・湿度）：シアリス錠 5、10mg の結果を引用

1 ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ三フッ化塩化エチレンから構成される三層のラミネートフィルムとアルミニウム箔で PTP 包装する。

2 ポリエチレンフィルムで覆う。

3 測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量

## 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

方法：日局一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行う。

結果：30 分間の溶出率は、80%以上であった。

## 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：ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ三フッ化塩化エチレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類  
特になし

12. その他  
該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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。

<解説>

国際共同試験に参加した WHO（世界保健機構）機能分類クラス I の症例数は少数であり、有効性や安全性に関する情報が限られていることから、効能・効果に関連する使用上の注意として設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

肺動脈性肺高血圧症患者（405 例、日本人患者 26 例を含む）を対象に本剤 2.5mg、10mg、20mg、40 mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与する 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、本剤 40mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善した（ $p=0.0004$ ）。また、試験中に認められた有害事象は、全投与群を通じて軽度又は中等度が多く、本剤 2.5mg から 40mg の 1 日 1 回経口投与は安全かつ忍容性が良好であることが示された。

以上より、肺動脈性肺高血圧症患者における通常用量は 1 日 1 回 40mg とすることが妥当と考え、用法及び用量を「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。」と設定した。

### 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。

<解説>

7.1 臨床試験成績より、腎障害を有する PAH 患者ではタダラフィルの AUC が増加する可能性が推察されたこと、及び腎障害を有する PAH 患者に対するタダラフィルの投与経験は限られており、特に軽度及び中等度の腎障害を有する PAH 患者に 40mg を投与した経験は少ないことから、軽度又は中等度の腎障害のある患者に関しては、用法・用量に関連する使用上の注意として「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。」と設定した。

腎障害患者を対象とした臨床薬理試験において、腎障害患者にタダラフィル 5mg 及び 10mg を単回経口投与したときの薬物動態を健康成人 [クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ):  $> 80\text{mL/min}$ ] と比較したところ、軽度 [ $CL_{CR}$ :  $51\sim 80\text{mL/min}$ ] 又は中等度 [ $CL_{CR}$ :  $31\sim 50\text{mL/min}$ ] の腎障害患者ではタダラフィルの代謝物である総メチルカテコール体の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  が顕著に増加した。腎障害患者におけるタダラフィルの  $AUC_{0-\infty}$  は健康成人の値と比べて約 2 倍、 $C_{max}$  は約 1.2 倍であり、タダラフィルの  $AUC_{0-\infty}$  が増加する可能性が推察された。

なお、国際共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験における有害事象発現率を腎障害の重

症度別に解析したところ、腎障害のない患者、軽度の腎障害患者、中等度の腎障害患者の有害事象発現状況は同様であった。

7.2 肝障害患者を対象とした臨床薬理試験において、肝障害患者にタダラフィルを 10mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態を健康成人と比較した。その結果、Child-Pugh 分類<sup>注)</sup>における軽度、及び中等度の肝障害患者にタダラフィルを 10mg の用量で単回経口投与したときの曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ) は、同年齢の健康成人における値と同程度であった。

一方、タダラフィルの吸収・分布・代謝及び排泄の検討結果から、タダラフィルは主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されること、及び投与量の約 60%に相当するタダラフィル及びその代謝物は糞中排泄されることが示されているため、肝細胞障害や胆汁うっ滞を伴うような病態時において、タダラフィル 20mg 及び 40mg 投与時の AUC が増加する可能性を否定できないと考えた。

また、国際共同プラセボ対照二重盲検試験においては、重度の肝障害 (Child-Pugh 分類 グレード C) を有する患者を除外しており、また、肝機能検査値に異常が認められた患者はわずかであったことから、肝障害を有する PAH 患者におけるタダラフィルの有効性及び安全性に関する情報は限られている。

これらを考慮し、軽度又は中等度の肝障害のある患者に関しては、用法・用量に関連する使用上の注意として「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、1日1回 20mg を投与する。」と設定した。

注) Child-Pugh 分類は肝障害の一般化された定義であり、3段階の重症度に分類される。

| 項目                  | スコア <sup>a</sup> |                |            |
|---------------------|------------------|----------------|------------|
|                     | 1                | 2              | 3          |
| ビリルビン (mg/dL)       | <2               | 2-3            | >3         |
| アルブミン (g/dL)        | >3.5             | 2.8-3.5        | <2.8       |
| プロトロンビン時間<br>又は INR | <4<br><1.7       | 4-6<br>1.7-2.3 | >6<br>>2.3 |
| 腹水 <sup>b</sup>     | なし               | 軽度             | 中等度        |
| 肝性脳症 <sup>c</sup>   | なし               | 軽度             | 重度         |

a グレード A : 5~6 点、B : 7~9 点、C : 10~15 点

b 腹水 なし=腹水なし、軽度：薬物療法によりコントロール可、中等度：薬物療法でもコントロールが困難

c 肝性脳症 なし=精神神経症状は正常、軽度=昼夜逆転、又は通常の作業での混乱、重度=無感覚状態から昏睡状態

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

| 試験区分       | 日本<br>(割付例数)  | 外挿 | 海外<br>(割付例数)   |
|------------|---|----|--|
| 第Ⅰ相        | LVCS 試験<単回投与試験><br>[プラセボ、タダラフィル 5mg、10mg、20mg、40mg]<br>日本と海外において同一プロトコルにより実施<br>(日本人 36 例、外国人 36 例) |    |  |
|            | LVCT 試験<反復投与試験><br>[プラセボ、タダラフィル 20mg]<br>(24 例)   |    | LVDK 試験<反復投与試験><br>[プラセボ、タダラフィル 10mg、20mg]<br>(80 例)   |
|            | LVHC 試験<反復投与試験><br>[プラセボ、タダラフィル 40mg]<br>(24 例)   |    | LVGZ 試験<br>[プラセボ、タダラフィル 40mg、ホセタン 125mg (1日2回)]<br>(15 例)  |
| 薬物<br>相互作用 |   | 外挿 | 経口避妊剤<br>ジゴキシン<br>食事の影響  |
|            |   | 外挿 | CYP3A4 阻害剤 (LVAZ 試験、LVEV 試験)<br>プロテアーゼ阻害剤 (LVEV 試験、LVFV 試験)<br>CYP3A4 基質薬剤 (LVDM 試験、LVAF 試験)<br>抗凝固剤 (LVAQ 試験、LVEX 試験)<br>抗血小板剤 (LVBV 試験、LVEY 試験)<br>カルシウム拮抗剤 (LVAV 試験、LVDP 試験)<br>硝酸剤 (LVAB 試験、LVCM 試験、LVBY 試験、<br>LVCP 試験、LVDN 試験)<br>利尿剤 (LVAX 試験)<br>経口避妊薬剤 (LVAG 試験)<br>性差の影響 (LVAD 試験)<br>食事の影響 (LVDQ 試験、LVAL 試験、LVAI 試験)<br>生物学的利用率 (LVAH 試験、LVCA 試験) |
| 特殊集団       |   | 外挿 | 腎障害患者 (LVAJ 試験、LVDT 試験)<br>肝障害患者 (LVAK 試験)<br>高齢者 (LVBW 試験)  |
| 第Ⅲ相        | LVGY 試験<用量反応試験><br>[プラセボ、タダラフィル 2.5mg、10mg、20mg、40mg]<br>国際共同臨床試験<br>(405 例、日本人 26 例を含む)            |    |  |
| 長期投与<br>試験 | LVGX 試験<1年投与試験><br>[タダラフィル 20mg、40mg]<br>国際共同臨床試験<br>(357 例、日本人 22 例含む)                             |    |  |

注)  内は勃起不全の適応における承認時申請資料

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与試験 (LVCS 試験、(勃起不全の適応における承認時申請資料より))

日本人健康成人男性 36 例を対象に、プラセボ及びタダラフィル 5、10、20、40mg を単回経口投与した。因果関係を否定できない有害事象について、タダラフィル群で最も多く認められた有害事象は頭痛であり、次いで背部痛が多く認められた。有害事象の発現件数は 5mg (8 件) 及び 10mg (9 件) 投与に比して、20mg (18 件) 及び 40mg (14 件) 投与で増加した。有害事象による中止は認められず、健康成人男性において、タダラフィル 40mg までの単回経口投与時の忍容性は良好であった。



## 2) 反復投与試験 (LVHC 試験)

日本人健康成人 24 例 (男性 13 例、女性 11 例) を対象に、プラセボあるいはタダラフィル 40mg の 1 日 1 回 10 日間反復経口投与を行った。タダラフィル群 18 例中 17 例、プラセボ群 6 例中 2 例に有害事象が認められた。タダラフィル群で最も多く認められた有害事象は頭痛 23 件 (16 例) であり、次いで四肢痛 6 件 (6 例)、背部痛 4 件 (4 例) が認められた。有害事象の発現率は、プラセボ群に比べて、タダラフィル群で高かったが、重症度は軽度又は中等度であり、重度な事象は認められず、健康成人においてタダラフィルの反復投与時の忍容性は良好であった。

## (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

国際共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較第Ⅲ相試験 (LVGY 試験)<sup>1)</sup>

本試験は、国際共同試験として、米国、欧州、及び日本において実施した。本試験の主要目的は、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者においてタダラフィル 2.5mg、10mg、20mg 及び 40mg を 1 日 1 回 16 週間投与した際の有効性及び安全性を検討することである。副次的目的は、タダラフィルの母集団薬物動態解析を実施し、更にタダラフィルの推定曝露量と 6 分間歩行距離を用いて薬物動態/薬力学 (PK/PD) 相関を検討することである。

|        |  |
|--------|--|
| 試験デザイン | 第Ⅲ相<br>多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験  |
| 対 象    | PAH 患者 (405 例、日本人患者 26 例を含む)   |
| 主な登録基準 | <p>(1) 年齢が 12 歳以上である (スクリーニング時)。</p> <p>(2) 体重が 40kg 以上である (スクリーニング時)。</p> <p>(3) 以下のいずれかに診断されている。<br/>特発性 PAH、膠原病に伴って起こる PAH、食欲減退薬使用に伴って起こる PAH、HIV 感染に伴って起こる PAH、心房中隔欠損症に伴って起こる PAH、先天性シャント性心疾患の外科的修復術後 1 年以上経過した PAH</p> <p>(4) 以下に示す項目によってこれまでに PAH と診断されている患者<br/>右心カテーテル検査による安静時平均肺動脈圧が 25mmHg 以上、肺動脈楔入圧 15 mmHg 以下、かつ肺血管抵抗 (PVR) が 3 Wood unit 以上。ただし、右心カテーテル検査により肺動脈楔入圧が得られていない場合、左室拡張末期圧 (LVEDP) が 15mmHg 未満で心機能が正常であり、かつ心エコー検査で僧帽弁狭窄が認められない場合は、組み入れ可能である。</p> <p>(5) ボセンタン投与中の場合、スクリーニングの 12 週前より維持用量が 125mg の 1 日 2 回投与を超えず、かつスクリーニング時の AST/SGOT あるいは ALT/SGPT が基準値の上限の 3 倍未満である。<br/>ベラプロスト投与中の場合 (日本の被験者にのみ適用)、治験開始前の少なくとも 9 ヶ月間投与しており、維持用量は 1 日 180µg を超えず、かつスクリーニング前の少なくとも 12 週間は投与量の変更がない。</p> <p>(6) スクリーニング前 6 ヶ月以内に行われた胸部 X 線検査において、鮮明な肺野が認められているか、軽度の斑紋状 (非広範性) 間質浸潤影が認められる程度である。</p> <p>(7) スクリーニング前 6 ヶ月以内に行われた肺機能検査において、%肺活量が 60%以上であることが確認されており、有意な肺実質疾患が認められない。</p> <p>(8) スクリーニング時の 6 分間歩行距離が 150m 以上、450m 以下である。</p> <p>(9) 世界保健機構 (WHO) 機能分類でクラス I、II、III 又は IV である。</p> <p>(10) 妊娠の可能性のある女性患者の場合、スクリーニングの血清妊娠検査の結果が陰性であり、治験終了まで医学的に確実な 2 種類の避妊法 (殺精子剤やホルモン避妊法等) を使用することに合意した患者。</p> <p>(11) 治験開始前に同意文書 (加えて、未成年の患者はアセント文書) に署名した患者。</p> |

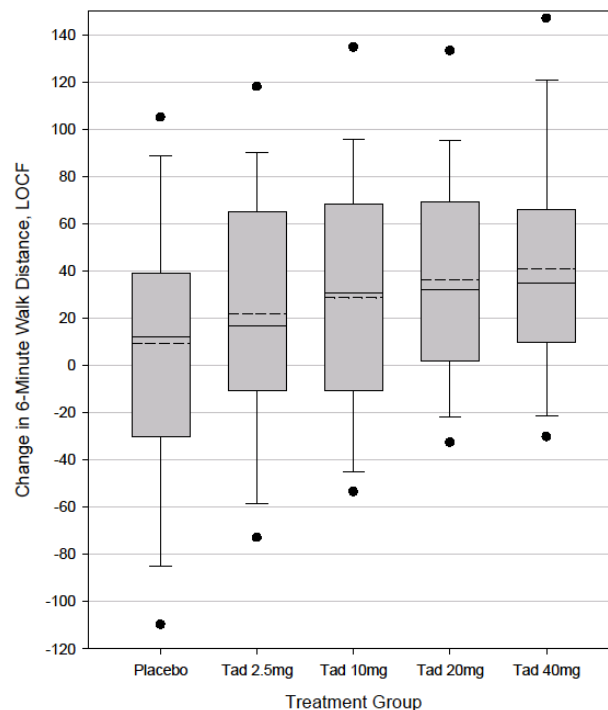
|               |  |
|---------------|--|
| <p>主な除外基準</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 妊娠中又は授乳中の患者。</li> <li>(2) 慢性肺血栓塞栓症、門脈圧亢進症又は左心系疾患に伴って起こる PAH 等、選択基準に示したものの以外の PAH 患者。</li> <li>(3) 心房中隔欠損を有し、スクリーニング時における安静時動脈血酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>) が酸素吸入のない状態で 88%未満である患者。</li> <li>(4) 以下のいずれかを含む左心系疾患の既往のある患者。<br/>臨床的に有意な大動脈弁疾患又は僧帽弁疾患、収縮性心外膜炎、拘束型心筋症又はうっ血性心筋症、左心室駆出率が 40%未満、心エコー検査による左心室短径短縮率が 22%未満、生命を脅かす不整脈、症候性の冠動脈疾患</li> <li>(5) 同意取得前 3 ヶ月以内に心房中隔裂開術の既往を有する患者。</li> <li>(6) 重度の肝障害 (Child-Pugh 分類グレード C) を有する患者。</li> <li>(7) スクリーニング時点で腎透析を受けている、又はクレアチニンクリアランス (CC) が測定値もしくは推定値で 30mL/min 未満である重度の腎機能障害を有する患者</li> <li>(8) スクリーニング時における収縮期血圧が 160mmHg 超又は 90mmHg 未満であるか、拡張期血圧が 100mmHg 超又は 50mmHg 未満である患者。</li> <li>(9) 治験薬投与開始前 12 週以内に、狭心症又はその他の疾患のため短時間作用型もしくは長時間作用型の硝酸剤による治療を受けた患者。</li> <li>(10) 筋骨格系の疾患等、PAH 以外で歩行を著しく制限する疾患を有する患者。</li> <li>(11) 治験薬投与開始前 4 週以内に新たに PAH の継続的な薬剤治療を開始した患者。</li> <li>(12) 治験薬投与開始前 4 週以内にプロスタサイクリン及びその誘導体、L-アルギニン、PDE5 阻害剤又はほかの治験薬の投与を受けた患者。ただし、日本においては、ベラプロスト投与中の患者は組み入れ可能とする。</li> <li>(13) 治験薬投与開始前 4 週以内に抗凝固剤を除く PAH の継続的な薬剤治療を中止した患者。</li> <li>(14) 抗レトロウイルス剤、ケトコナゾール又はイトラコナゾールを全身投与中の患者。</li> </ol> |
| <p>試験方法</p>   | <p style="text-align: center;"><b>LVGY 試験の試験デザイン</b></p> <p>本試験は、PAH 患者を対象にタダラフィルを 1 日 1 回経口投与する 18 週間 (16 週間の投与期間) のプラセボ対照二重盲検比較試験であった。被験者を 5 つの投与群 (タダラフィル 2.5mg、10mg、20mg、40mg、プラセボのいずれかを 1 日 1 回投与) に均等に無作為割付し 16 週間投与した。16 週間の投与期間終了後、基準を満たす被験者は長期継続試験 (LVGX 試験) に参加することができた。</p>   |
| <p>主要評価項目</p> | <p>6 分間歩行距離の投与開始前から 16 週間後の変化量</p>   |
| <p>副次評価項目</p> | <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ WHO 機能分類の投与開始前から 16 週間後の変化</li> <li>・ Borg 呼吸困難指数の投与開始前から 16 週間後の変化量</li> <li>・ 臨床症状の悪化が最初に認められるまでの期間</li> <li>・ 心肺血行動態 (平均肺動脈圧、肺血管抵抗、心係数、心拍出量、平均動脈圧等) の投与開始前から 16 週間後の変化量</li> <li>・ Short-Form-36v2 健康調査票 (SF-36v2) 及び EuroQol を用いた QOL スコアの投与開始前から 16 週間後の変化量</li> </ul> <p>安全性</p> <p>有害事象、身体検査、心電図及び臨床検査値</p>   |

有効性の主要評価  
 6分間歩行距離の変化量  
 PAH患者においてタダラフィル 40mg 群とプラセボ群の間で6分間歩行距離に統計学的有意差が認められた (p=0.0004)。6分間歩行距離の変化量におけるタダラフィル 40mg 群とプラセボ群との差は 32.8m であった (共分散分析、95%信頼区間：15.2~50.3m)。  
 タダラフィル 40mg 群の6分間歩行距離は、投与8週以降プラセボ群に比べ有意な改善が認められた (p<0.05)。  
 タダラフィル 20mg 群は事前に規定した統計学的有意水準 0.01 を満たさなかった (p=0.0278)。6分間歩行距離の変化量におけるタダラフィル 20mg 群とプラセボ群との差は 27.5m であった (95%信頼区間：10.6~44.3m)。  
 本試験では、すべてのタダラフィル群でプラセボ群に比べ、6分間歩行距離の変化量の平均値が改善傾向を示した。6分間歩行距離の変化量の改善は、タダラフィルの用量の増加とともに大きくなる傾向が認められた。しかしながら、全投与群にわたって分布に重複が認められた。

|                         | プラセボ群        | タダラフィル        |               |               |               |
|-------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                         |              | 2.5mg         | 10mg          | 20mg          | 40mg          |
| n                       | 79           | 79            | 78            | 80            | 76            |
| ベースラインからの平均変化量 (SD) [m] | 9.21 (59.96) | 21.79 (60.83) | 28.60 (62.17) | 36.23 (47.53) | 41.14 (49.39) |
| 95%信頼区間                 | -4.22, 22.65 | 8.17, 35.42   | 14.58, 42.61  | 25.65, 46.81  | 29.85, 52.42  |
| p 値 (vs プラセボ群)          | —            | 0.4023        | 0.0466        | 0.0278        | 0.0004        |

結 果

LOCF を用いたベースラインから投与終了時 (投与 16 週後) までの 6分間歩行距離の変化



Boxplots display 5th (dot), 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th (dot) percentile.  
 Mean represented by dotted line.  
 Abbreviations: ITT = intent to treat;  
 LOCF = last observation carried forward; Tad = tadalafil.

有効性の副次評価

WHO 機能分類

WHO 機能分類が改善した割合、変化しなかった割合、悪化した割合について、タダラフィル 40mg 群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.3630$ )。

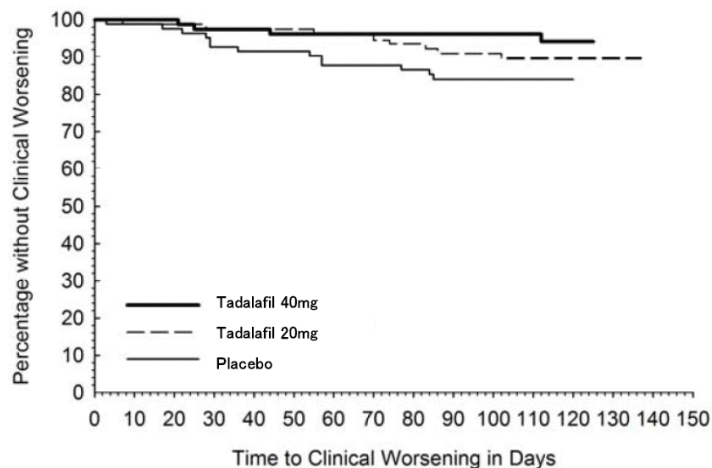
Borg 呼吸困難指数

タダラフィル 2.5mg 群を除いて、タダラフィル群とプラセボ群との間に Borg 呼吸困難指数の変化で有意差は認められなかった (2.5mg 群:  $p=0.0103$ 、10mg 群:  $p=0.1483$ 、20mg 群:  $p=0.1581$  及び 40mg 群:  $p=0.0679$ )。しかしながら、Borg 呼吸困難指数はすべてのタダラフィル群で改善傾向がみられ (6 分間歩行試験中の呼吸困難が低減)、タダラフィル 40mg 群では大幅な減少 (改善) が認められた。

臨床症状の悪化が認められるまでの期間

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、本剤 40mg 群で 4 例 (5.1%) であった。臨床症状の悪化が認められるまでの期間に関して、タダラフィル 40mg 群とプラセボ群との間の検定の  $p$  値は 0.041 であり、改善が示唆された。Kaplan-Meier 法による推定の結果、投与 16 週後に臨床症状が悪化しなかった被験者はプラセボ群 84% (95%信頼区間: 74%~90%) に対し、タダラフィル 40mg 群は 94% (95%信頼区間: 85%~98%) であった。

臨床症状の悪化が認められるまでの期間



肺血行動態

タダラフィル 40mg 群では、平均肺動脈圧 (mPAP)、肺血管抵抗 (PVR)、心係数 (CI) 及び心拍出量 (CO) がベースラインから統計学的に有意に改善した (t 検定、いずれも  $p < 0.05$ )。

しかしながら、事後解析の結果、ベースラインからの肺血行動態パラメータの変化量に関して、タダラフィル 40mg 群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。タダラフィル 40mg 群では、心拍数及び血圧はベースラインから有意な変化はなかったことから、心拍出量の増加は左室充満の改善によるもので、心刺激 (心拍数増加) や全身血管拡張 (血圧低下) によるものではないと考えられる。

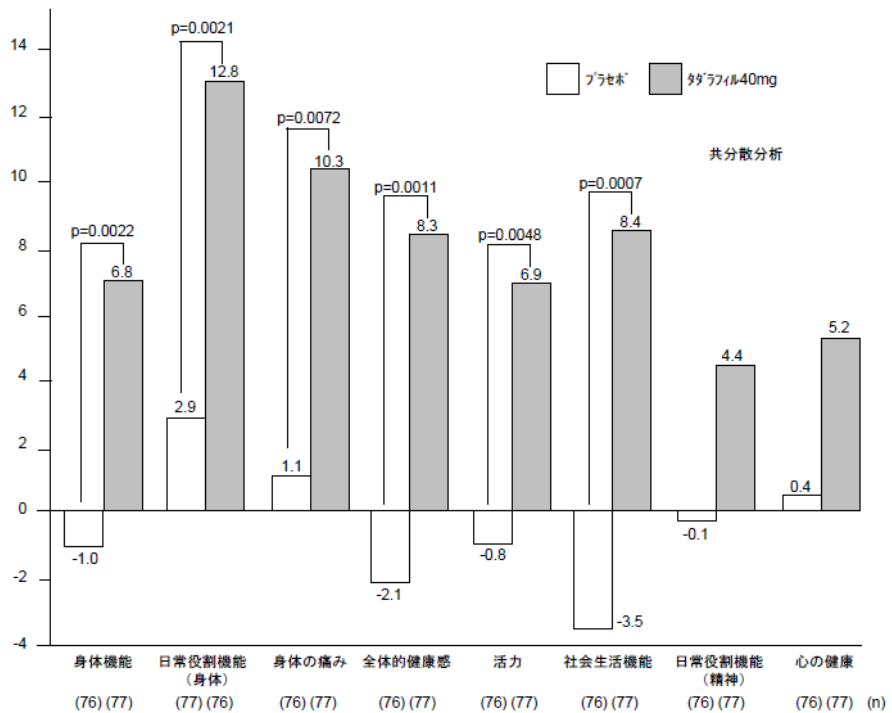
肺血行動態パラメータの変化 (投与開始から16週後の変化量)

| 評価項目  | 統計量       | プラセボ             | 40mg 群           |
|---|-----------|------------------|------------------|
| 平均肺動脈圧 (mmHg)                                     | 平均値       | -2.21            | -4.27            |
|   | (95%信頼区間) | (-7.24~2.82)     | (-7.53~-1.01)    |
|   | P 値       | 0.3589           | 0.0140           |
| 肺血管抵抗 (dyne·sec/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> ) | 平均値       | 11.00            | -209.2           |
|   | (95%信頼区間) | (-159.68~181.69) | (-405.55~-12.88) |
|   | P 値       | 0.8897           | 0.0385           |
| 心係数 (L/min/m <sup>2</sup> )                       | 平均値       | -0.01            | 0.36             |
|   | (95%信頼区間) | (-0.44~0.41)     | (0.09~0.63)      |
|   | P 値       | 0.9436           | 0.0126           |
| 心拍出量 (L/min)                                      | 平均値       | -0.04            | 0.61             |
|   | (95%信頼区間) | (-0.77~0.70)     | (0.08~1.14)      |
|   | P 値       | 0.9103           | 0.0282           |

QOL 評価

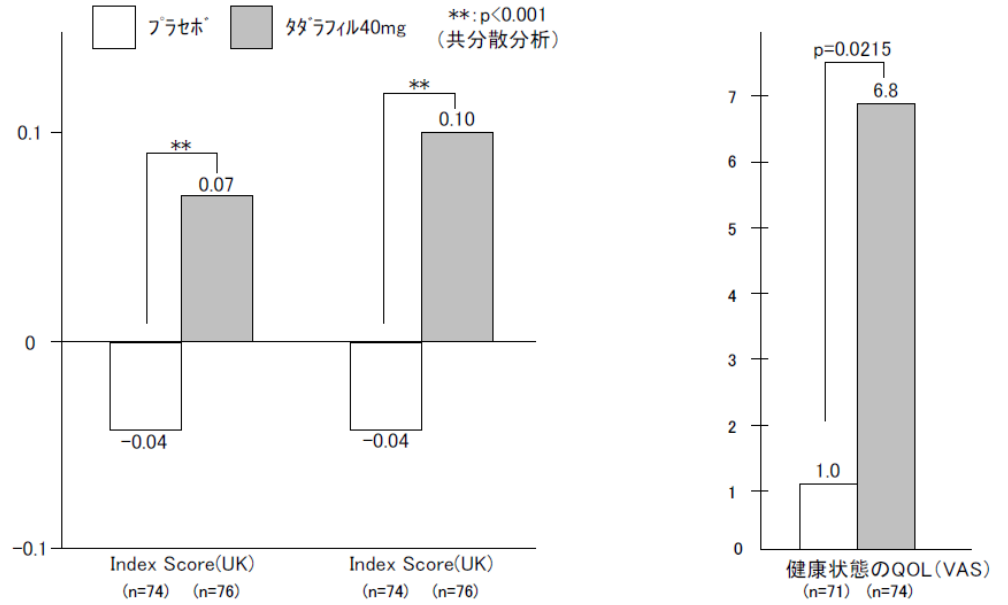
すべてのタダラフィル群でプラセボ群に比べていずれの QOL 質問票 (SF-36v2 健康調査票及び EuroQOL 質問票) においても改善を示した。タダラフィル 40mg 群では SF-36v2 健康調査票の 8 項目の健康概念のうち 6 項目 [身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能] でプラセボ群との間に統計学的に有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

ベースラインからの投与終了時 (投与 16 週後) までの QOL 変化 (SF-36v2 健康調査票)



EuroQOL 質問票に関して、タダラフィル 40 mg 群では、ビジュアルアナログスケール (VAS) 及び効用値 [Index Score (US) 及び Index Score (UK)] において、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められた (共分散分析、VAS :  $p=0.0215$ 、効用値 :  $p<0.001$ )。

ベースラインからの投与終了時 (投与 16 週後) までの QOL 変化 (EuroQOL 質問票)



結 果

| 結<br>果  | <p>主要評価項目の部分集団解析</p> <p>ボセンタンの併用の有無別、PAHの病因別、ベースラインの6分間歩行距離別、男女別、年齢別及びベースラインのWHO機能分類別に6分間歩行距離の結果を下記に示す。</p> <p>タダラフィル40mg群のみで、ほとんどの部分集団において、プラセボ群の間で、投与終了時（投与16週後）の6分間歩行距離の変化量に一貫して有意差が認められた（<math>p &lt; 0.05</math>）。[ボセンタンの使用（非併用被験者）：<math>p = 0.0027</math>、PAHの病因（特発性PAHの被験者：<math>p = 0.0252</math>、及び膠原病に伴って起こるPAHの被験者：<math>p = 0.04</math>）、ベースラインの6分間歩行距離（325mを超えた被験者：<math>p = 0.0182</math>及び325m以下の被験者：<math>p = 0.0216</math>）、男女別（女性被験者：<math>p = 0.0003</math>）、年齢（中央値未満の被験者：<math>p = 0.0446</math>、及び中央値以上の被験者：<math>p = 0.0186</math>）並びにベースラインのWHO機能分類（クラスI又はIIの被験者：<math>p = 0.0384</math>、及びクラスIII又はIVの被験者：<math>p = 0.0195</math>）]。</p> <p>検討した部分集団のうち、ボセンタン併用被験者、男性被験者、被験者数が少なかった2つのPAHの病因（外科的修復術後の先天性シャント性心疾患及びその他）はプラセボに比べて有意差は認められなかった。しかしながら、これらの部分集団における6分間歩行距離の変化量のプラセボとの差の点推定値はすべて0m以上であり、全被験者で認められた結果と一致していた。</p>   |            |              |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
|---|---|------------|--------------|------|------------|--|--|-----------------|--|--|-----|----|----|------------|----------|--|--|--|---|----|----|------------|---|----|----|------------|------|--|--|--|-----|----|----|-----------|-----|----|----|------------|---------|---|---|--------------|-----|---|---|--------------|----------|--|--|--|--------|----|----|------------|--------|----|----|----------|-----|--|--|--|----|----|----|-----------|----|----|----|-------------|-----|--|--|--|-----------|----|----|-----------|-----------|----|----|-----------|-------------------|--|--|--|---------|----|----|-----------|-----------|----|----|
|   | <p style="text-align: center;"><b>部分集団別の6分間歩行距離のベースラインからの変化量におけるタダラフィル40mg群のプラセボ群との差（平均値及び95%信頼区間）</b></p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ</th> <th>タダラフィル40mg</th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="2">No. of Subjects</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全症例</td> <td>79</td> <td>76</td> <td>33 (15,50)</td> </tr> <tr> <td>ボセンタン併用:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  無</td> <td>35</td> <td>37</td> <td>44 (20,69)</td> </tr> <tr> <td>  有</td> <td>44</td> <td>39</td> <td>23 (-2,48)</td> </tr> <tr> <td>病因別:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  特発性</td> <td>51</td> <td>46</td> <td>24 (1,47)</td> </tr> <tr> <td>  膠原病</td> <td>16</td> <td>17</td> <td>49 (15,83)</td> </tr> <tr> <td>  S-Pシャント</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>51 (-88,191)</td> </tr> <tr> <td>  その他</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>44 (-25,113)</td> </tr> <tr> <td>6分間歩行距離:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt;325 m</td> <td>28</td> <td>25</td> <td>49 (17,82)</td> </tr> <tr> <td>  ≥325 m</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>26(5,46)</td> </tr> <tr> <td>性別:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  女性</td> <td>62</td> <td>57</td> <td>34 (8,60)</td> </tr> <tr> <td>  男性</td> <td>17</td> <td>19</td> <td>25 (-18,67)</td> </tr> <tr> <td>年齢:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt;中央値(54歳)</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>34 (8,60)</td> </tr> <tr> <td>  ≥中央値(54歳)</td> <td>39</td> <td>35</td> <td>28 (4,52)</td> </tr> <tr> <td>Baseline WHO機能分類:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  I or II</td> <td>23</td> <td>28</td> <td>24 (0,48)</td> </tr> <tr> <td>  III or IV</td> <td>56</td> <td>48</td> <td>36 (11,60)</td> </tr> </tbody> </table> </div> |            |              | プラセボ | タダラフィル40mg |  |  | No. of Subjects |  |  | 全症例 | 79 | 76 | 33 (15,50) | ボセンタン併用: |  |  |  | 無 | 35 | 37 | 44 (20,69) | 有 | 44 | 39 | 23 (-2,48) | 病因別: |  |  |  | 特発性 | 51 | 46 | 24 (1,47) | 膠原病 | 16 | 17 | 49 (15,83) | S-Pシャント | 3 | 5 | 51 (-88,191) | その他 | 9 | 8 | 44 (-25,113) | 6分間歩行距離: |  |  |  | <325 m | 28 | 25 | 49 (17,82) | ≥325 m | 51 | 51 | 26(5,46) | 性別: |  |  |  | 女性 | 62 | 57 | 34 (8,60) | 男性 | 17 | 19 | 25 (-18,67) | 年齢: |  |  |  | <中央値(54歳) | 40 | 41 | 34 (8,60) | ≥中央値(54歳) | 39 | 35 | 28 (4,52) | Baseline WHO機能分類: |  |  |  | I or II | 23 | 28 | 24 (0,48) | III or IV | 56 | 48 |
|   | プラセボ  | タダラフィル40mg |              |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
|   | No. of Subjects   |            |              |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 全症例   | 79  | 76         | 33 (15,50)   |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| ボセンタン併用:  |   |            |              |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 無   | 35  | 37         | 44 (20,69)   |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 有   | 44  | 39         | 23 (-2,48)   |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 病因別:  |   |            |              |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 特発性   | 51  | 46         | 24 (1,47)    |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 膠原病   | 16  | 17         | 49 (15,83)   |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| S-Pシャント   | 3   | 5          | 51 (-88,191) |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| その他   | 9   | 8          | 44 (-25,113) |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 6分間歩行距離:  |   |            |              |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| <325 m  | 28  | 25         | 49 (17,82)   |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| ≥325 m  | 51  | 51         | 26(5,46)     |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 性別:   |   |            |              |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 女性  | 62  | 57         | 34 (8,60)    |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 男性  | 17  | 19         | 25 (-18,67)  |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| 年齢:   |   |            |              |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| <中央値(54歳)   | 40  | 41         | 34 (8,60)    |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| ≥中央値(54歳)   | 39  | 35         | 28 (4,52)    |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| Baseline WHO機能分類:   |   |            |              |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| I or II   | 23  | 28         | 24 (0,48)    |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| III or IV   | 56  | 48         | 36 (11,60)   |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |
| <p>安全性</p> <p>本試験において、タダラフィル2.5～40mg群に割り付けられた総症例323例（日本人患者23例を含む）中185例（57.3%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は頭痛（27.6%）、潮紅（6.2%）、浮動性めまい（5.3%）、筋肉痛（5.0%）であった。</p> <p>以上の結果から、PAH患者へのタダラフィル2.5mgから40mgの1日1回投与は安全であり、忍容性は良好であった。</p> <p>本試験における副作用一覧表は、「VIII. 8. 副作用」の項参照。</p> |   |            |              |      |            |  |  |                 |  |  |     |    |    |            |          |  |  |  |   |    |    |            |   |    |    |            |      |  |  |  |     |    |    |           |     |    |    |            |         |   |   |              |     |   |   |              |          |  |  |  |        |    |    |            |        |    |    |          |     |  |  |  |    |    |    |           |    |    |    |             |     |  |  |  |           |    |    |           |           |    |    |           |                   |  |  |  |         |    |    |           |           |    |    |

## 2) 安全性試験

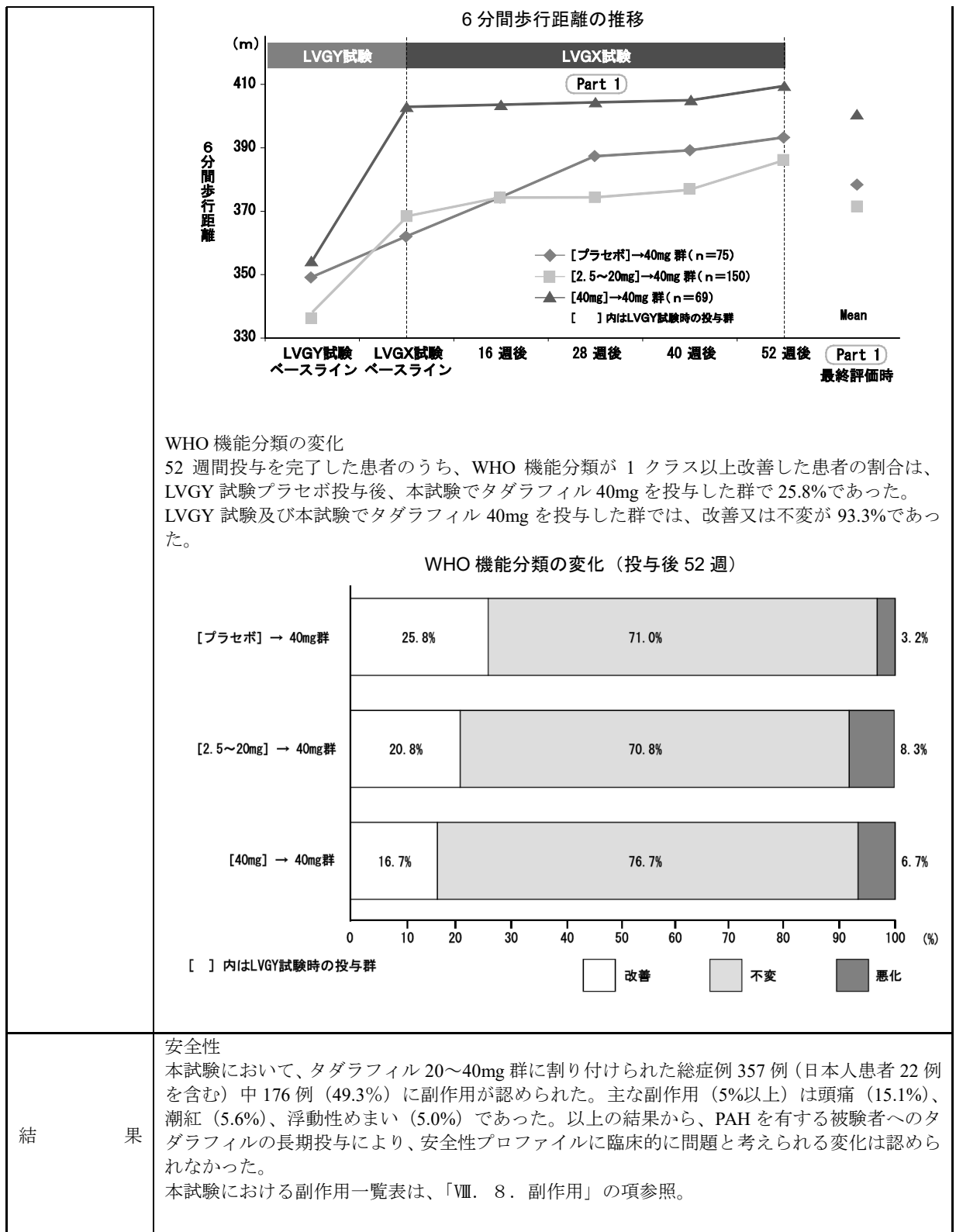
### 国際共同長期継続試験 (LVGX 試験) <sup>2)</sup>

本試験は、先行するプラセボ対照二重盲検試験 (LVGY 試験) に参加した被験者を対象として、52 週間の二重盲検試験期間 (Part 1) 及びオープン試験期間 (Part 2) の 2 つの試験期間からなる長期継続試験として実施した。本試験の主な目的は Part 1 において、本剤の長期安全性を評価することであり、副次的目的は有効性の持続性を評価することである。

|        |   |
|--------|---|
| 試験デザイン | 第Ⅲ相<br>多施設共同、二重盲検試験 (Part 1)、オープン試験 (Part 2)  |
| 対 象    | 先行する LVGY 試験に参加した PAH 患者 (357 例、日本人患者 22 例を含む)  |
| 主な登録基準 | <p>(1) 本試験組み入れのため、臨床症状の悪化を WHO 機能分類の悪化とし、かつその臨床症状の悪化が記録された場合と定義する。以下の基準を満たす患者は本試験に参加することができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ LVGY 試験の途中で臨床症状の悪化で治験中止となったが、プラセボ、タダラフィル 2.5mg、10mg、20mg の投与を受けていた患者。</li> <li>・ LVGY 試験を Week 16 まで完了し、以下のいずれかに該当する患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>－臨床症状の悪化が認められない。</li> <li>－Week 16 において臨床症状の悪化が認められたが、プラセボ、タダラフィル 2.5 mg、10mg 又は 20mg の投与を受けていた。</li> </ul> </li> </ul> <p>(2) 妊娠の可能性のある女性患者の場合、スクリーニング時の妊娠尿検査の結果が陰性であり、治験終了まで医学的に確実な 2 種類の避妊法 (殺精子剤やホルモン避妊法等) を使用することに合意した患者。</p>                |
| 主な除外基準 | <p>(1) 授乳中、もしくは妊娠中の患者。</p> <p>(2) 以下のいずれかを含む左心系疾患の既往のある患者。<br/>臨床的に有意な大動脈弁疾患もしくは僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、拘束性心筋症もしくはうっ血性心筋症、左心室駆出率が 40%未満、心エコー検査法による左心室内径短縮率が 22%未満、生命を脅かす不整脈、症候性の冠動脈疾患</p> <p>(3) スクリーニング時における収縮期血圧が 90mmHg 未満又は拡張期血圧が 50mmHg 未満である患者。</p> <p>(4) 治験薬投与開始前 12 週以内に、狭心症又はその他の疾患のため、短時間作用型もしくは長時間作用型の硝酸剤による治療を受けた患者。</p> <p>(5) 筋骨格系の疾患 (関節炎、義足等) 等、PAH 以外で歩行を著しく制限する疾患を有する患者。</p> <p>(6) 抗レトロウイルス剤、ケトコナゾール又はイトラコナゾールを全身投与中の患者</p> <p>(7) プロスタサイクリン及びその誘導体、L-アルギニン、PDE5 阻害剤又は治験薬の投与を受けている患者。ただし、LVGY 試験においてベラプロストが投与されていた患者 (日本の被験者にのみ適用) は組み入れ可能とする。</p> |



| LVGX 試験の試験デザイン |  |
|----------------|--|
| 試験方法           | <p>1. 治験薬<br/> Part 1 : タダラフィル 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回経口投与した。<br/> Part 2 : タダラフィル 40mg を 1 日 1 回経口投与した。</p> <p>2. 投与期間<br/> Part 1 : 52 週間<br/> Part 2 : Part 1 完了後、タダラフィルが PAH 治療に対する適応を取得し市販されるか、もしくは治験依頼者が本試験を終了するまで。</p> <p>3. 試験デザイン<br/> 本試験は、Part 1 及び Part 2 の 2 つの試験期間からなる。Part 1 は、PAH 患者を対象とし、タダラフィルを経口投与する二重盲検試験期間であった。先行する LVGY 試験における治験薬の投与群と治療に対する反応に基づいて、被験者をタダラフィル 20mg 又は 40 mg に割り付けた。<br/> 以下に示す被験者にはタダラフィル 40mg が投与された。<br/> ・ LVGY 試験において臨床症状の悪化のため治験中止となり、かつタダラフィル 2.5 mg、10mg、20mg 又はプラセボの投与を受けていた。<br/> ・ LVGY 試験の投与 16 週後において臨床症状の悪化が認められ、かつタダラフィル 2.5 mg、10mg、20mg 又はプラセボの投与を受けていた。<br/> ・ 臨床症状の悪化を認めることなく LVGY 試験を完了し、かつタダラフィル 2.5mg、10 mg、40mg 又はプラセボの投与を受けていた。<br/> 以下に示す被験者には Part 1 において、タダラフィル 20mg が投与された。<br/> ・ 臨床症状の悪化を認めることなく LVGY 試験を完了し、かつタダラフィル 20mg の投与を受けていた。<br/> Part 2 では、Part 1 を完了した患者を対象とし、タダラフィル 40mg を投与した。</p> |
| 主要評価項目         | タダラフィルの長期安全性を評価する。<br>Part 1 : 有害事象、身体検査、心電図、バイタルサイン、臨床検査値<br>Part 2 : 有害事象  |
| 副次評価項目         | 有効性の持続性を評価する。<br>Part 1 : 6 分間歩行距離、WHO 機能分類、Borg 呼吸困難指数  |
| 結 果            | 有効性<br>6 分間歩行距離の推移<br>LVGY 試験及び本試験で、用量の変更なくタダラフィル 40mg の投与を受けた患者の 6 分間歩行距離は、本試験ベースラインでは 403.31m、投与 52 週後では 410.01m と減少せず、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た。また、LVGY 試験でタダラフィル 2.5、10、20mg 又はプラセボの投与を受け、その後 40mg に増量した群においても 6 分間歩行距離の改善が維持されていた。   |



(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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)  
 (「V. 5. (6) 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」の項参照)

## 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

### 使用成績調査

|        |   |
|--------|---|
| 主目的    | 肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）に対する本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する  |
| 調査方法   | 全例調査方式  |
| 対象患者   | PAH の患者   |
| 収集症例数  | 1,704 例（目標症例数 1,650 例）  |
| 実施期間   | 平成 21 年 12 月～平成 26 年 8 月  |
| 観察期間   | 平成 24 年 8 月までに本剤の投与を開始した症例では、本剤の投与開始から 2 年間<br>平成 24 年 9 月～平成 25 年 8 月に本剤の投与を開始した症例では、本剤投与開始から 1 年間<br>平成 25 年 9 月～平成 26 年 2 月に本剤の投与を開始した症例では、本剤投与開始から 3 ヶ月間                                  |
| 主な試験結果 | 安全性解析対象 1,676 例のうち、523 例に 878 件の副作用が認められ、主な副作用は頭痛 118 件（7.0%）等であった。<br>副作用発現割合は 31.2%（523/1,676 例）で、承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続試験）における副作用発現割合（53.1%（361/680 例））より高くなく、発現した副作用事象にも特に異なる傾向は無かった。 |

### (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

ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) は、ヒトの肺動脈平滑筋に多く存在し、一酸化窒素 (NO) や心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 等によって増加する cGMP を分解する。タダラフィルは、PDE5 活性を選択的に阻害することにより肺動脈平滑筋内の cGMP の分解を阻害し、cGMP を高レベルに維持する。その結果、肺動脈平滑筋が弛緩し、肺血行動態を改善させると考えられている<sup>3)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) PDE5 阻害作用 (*in vitro*)<sup>4)</sup>

タダラフィルの PDE5 阻害作用を *in vitro* で評価した結果、タダラフィルの PDE5 に対する IC<sub>50</sub> 値は約 1nM であった。タダラフィルの PDE5 に対する阻害作用は、PDE6 に対する阻害作用と比較して 700 倍以上、また、PDE11 に対する阻害作用より 14 倍強く、他の PDE アイソザイムとの比較では、PDE5 に対する阻害作用は少なくとも 9000 倍強かった。

以上のことから、タダラフィルはヒト PDE5 の選択的な阻害剤であることが示された。

ヒト PDE アイソザイムに対するタダラフィルの選択性

| PDE <sup>1</sup> | N <sup>2</sup> | IC <sub>50</sub> 値 <sup>3</sup> (μM) | 選択比 <sup>4</sup> |
|------------------|----------------|--------------------------------------|------------------|
| 1A               | 4              | 19±4                                 | 20000            |
| 1B               | 4              | 20±4                                 | 21000            |
| 1C               | 4              | 10±2                                 | 10500            |
| 2                | 4              | 46±8                                 | 49000            |
| 3A               | 8              | 40±9                                 | 38000            |
| 3B               | 8              | 19±5                                 | 20000            |
| 4A               | 5              | 28±5                                 | 29500            |
| 4B               | 5              | 21±4                                 | 22000            |
| 4C               | 5              | 22±4                                 | 23000            |
| 4D               | 5              | 12±3                                 | 12700            |
| 5                | 8              | 0.00094±0.00012                      | 1                |
| 6                | 10             | 0.73±0.12                            | 780              |
| 7                | 4              | 44±7                                 | 47000            |
| 8                | 4              | 28±4                                 | 30000            |
| 9                | 4              | 18±2                                 | 19000            |
| 10               | 4              | 8.5±1                                | 9000             |
| 11               | 4              | 0.015±0.002                          | 14               |

1 ヒト遺伝子組替え PDE (PDE6 のみ、ヒト網膜由来)

2 複数の独立したデータセットから解析

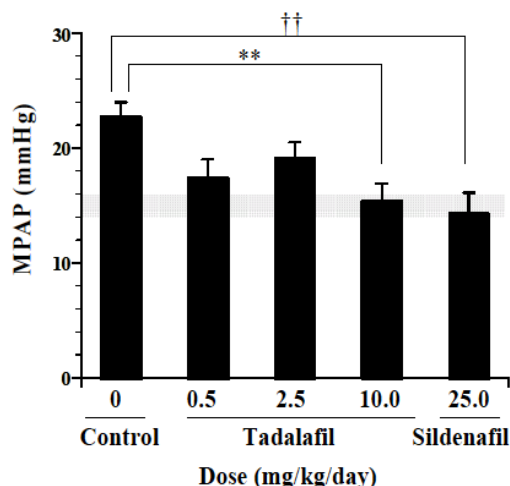
3 平均値±標準誤差

4 PDE5 阻害作用に対する比

2) 肺高血圧進展抑制作用<sup>3)</sup>

モノクロタリン (MCT) 誘発肺高血圧ラットにタダラフィル (0.5、2.5、10mg/kg/day) を1日1回 (q.d.)、MCT 投与日から3週間連日経口投与し、肺高血圧形成期におけるタダラフィルの肺高血圧進展抑制作用を評価した。タダラフィルは、いずれの用量も MCT 対照群で認められた平均肺動脈圧 (MPAP) 及び SRVP (収縮期右心室圧) の上昇を抑制し、最高用量で有意差が認められた。また、タダラフィル 10mg/kg/day 群の MPAP (15.4mmHg) は、正常群 (15.1mmHg) と同様の正常値を維持していた。以上の結果から、タダラフィルによる肺高血圧進展抑制作用が示された。

MCT 誘発肺高血圧ラット MPAP に対するタダラフィルの作用



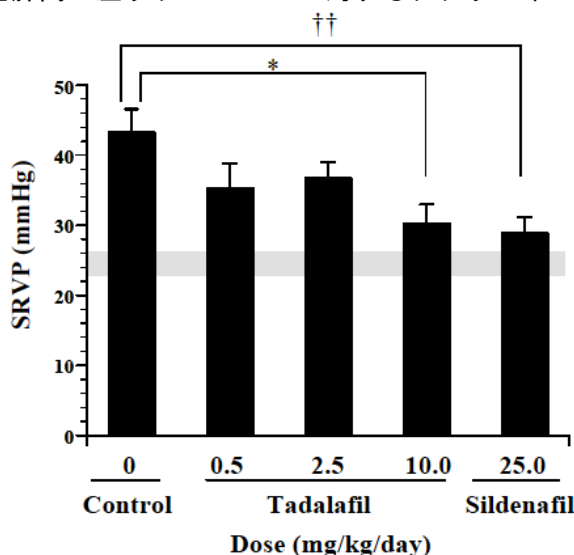
図の棒グラフは平均値±標準誤差 (n=5/群) を示す。

図中の影帯は、正常群の MPAP (平均±標準誤差、n=5/群) を示す。

††: p<0.01; MCT 対照群と陽性対照薬であるシルデナフィルの2群間比較、Student's t-test

\*\* : p<0.01; MCT 対照群とタダラフィル3用量の4群間比較、Dunnett's test

MCT 誘発肺高血圧ラット SRVP に対するタダラフィルの作用



図の棒グラフは平均値±標準誤差 (n=5/群) を示す。

図中の影帯は、正常群の SRVP (平均±標準誤差) を示す。

††: p<0.01; MCT 対照群とシルデナフィルの2群間比較、Student's t-test

\* : p<0.05; MCT 対照群とタダラフィル3用量の4群間比較、Dunnett's test

### 3) 延命作用<sup>3)</sup>

MCT 誘発肺高血圧ラットにタダラフィル (0.5、2.5、10mg/kg/day、q.d.) を MCT 投与 3 週後 (肺高血圧症発症後) から 6 週後まで連日経口投与し、肺高血圧成熟期におけるタダラフィルの延命作用を評価した。MCT 対照群で 40%であった生存率は、タダラフィル (0.5、2.5、10mg/kg/day) 投与群ではそれぞれ 55、60、70%を示し、用量に依存した生存率の改善が認められた。タダラフィル投与群での死亡率は 50%に達しなかったため、対数ロジスティック分布を当てはめることによって 50%生存期間の中央値を推定し、タダラフィルの延命作用を評価した。MCT 対照群の 50%生存期間の中央値は、薬物投与開始日 (MCT 投与後 21 日) から 16 日 (MCT 投与後 36 日)であったが、タダラフィル (0.5、2.5、10mg/kg/day) 投与群では、それぞれ 22 日 (MCT 投与後 42 日)、24 日 (MCT 投与後 44 日)、27 日 (MCT 投与後 47 日) を示し、タダラフィルの最高用量で有意な生存期間の延長 (延命作用) が認められた。

MCT 投与ラットに対するタダラフィルの延命作用

| 項目                        | MCT 対照群            | タダラフィル群  |          |                   | シルデナフィル群 25mg/kg  |
|---------------------------|--------------------|----------|----------|-------------------|-------------------|
|                           |                    | 0.5mg/kg | 2.5mg/kg | 10mg/kg           |                   |
| 動物数                       | 30                 | 20       | 20       | 20                | 20                |
| 生存率                       | 40%                | 55%      | 60%      | 70%               | 75%               |
| 50%生存期間の中央値 <sup>1)</sup> | 16 日 <sup>##</sup> | 22 日     | 24 日     | 27 日 <sup>*</sup> | 30 日 <sup>†</sup> |

<sup>1)</sup> 薬剤投与開始日 (MCT 投与後 21 日) からの 50%生存日数の中央値を示した。

<sup>##</sup>: p<0.01; MCT 対照群 vs 正常群 (n=10) の 2 群間比較、Log-Rank test

<sup>†</sup>: p<0.05; MCT 対照群 vs シルデナフィル群の 2 群間比較、Log-Rank test

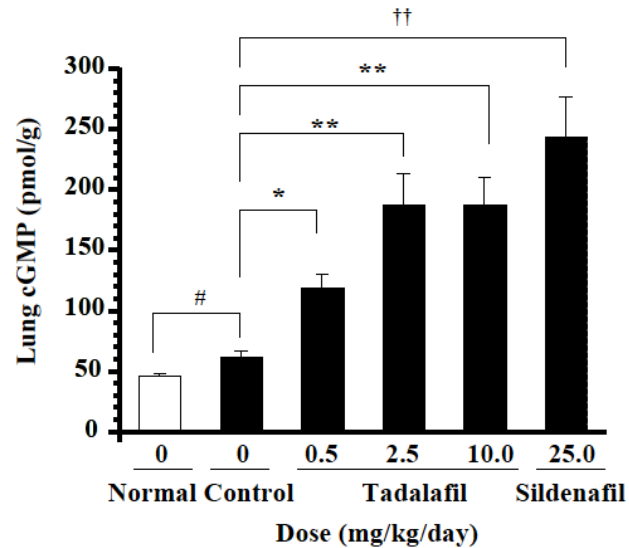
<sup>\*</sup>: p<0.05; MCT 対照群 vs タダラフィル 3 用量の 4 群間比較、Log-Rank test (Bonferroni analysis により多重性を調整)

#### 4) PDE5 阻害作用 (*ex vivo*)<sup>3)</sup>

タダラフィルが肺組織中の PDE5 を阻害し cGMP を増加させるか否かを MCT 誘発肺高血圧ラット肺組織中の cGMP レベルを測定することにより検証した。

肺高血圧形成期におけるタダラフィル (0.5、2.5、10mg/kg/day、q.d.) は、肺組織中の cGMP レベルを用量依存的に増加させ、10mg/kg/day で有意であった。一方、肺高血圧成熟期におけるタダラフィルは、いずれの用量も肺組織中の cGMP を MCT 対照群に比し有意に増加させ、最大約 200%増加させた。これらの結果から、タダラフィルが肺組織中に存在する PDE5 を選択的に阻害していることが示唆された。

MCT 投与 6 週後の肺 cGMP レベルに対するタダラフィルの作用



図は平均値±標準誤差 (n=10-15/群) を示す。

#: p<0.05; MCT 対照群と正常群の 2 群間比較 (Aspin-Welch's t-test)

††: p<0.01; MCT 対照群とシルデナフィルの 2 群間比較 (Aspin-Welch's t-test)

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01; MCT 対照群、タダラフィル 3 用量の 4 群間比較 (Dunnett type mean rank test)

#### (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

##### 1) 単回経口投与（空腹時）<sup>5)</sup>

日本人健康成人 36 例にタダラフィル 5、10、20、40mg を空腹時に単回経口投与したとき、速やかに吸収され、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。

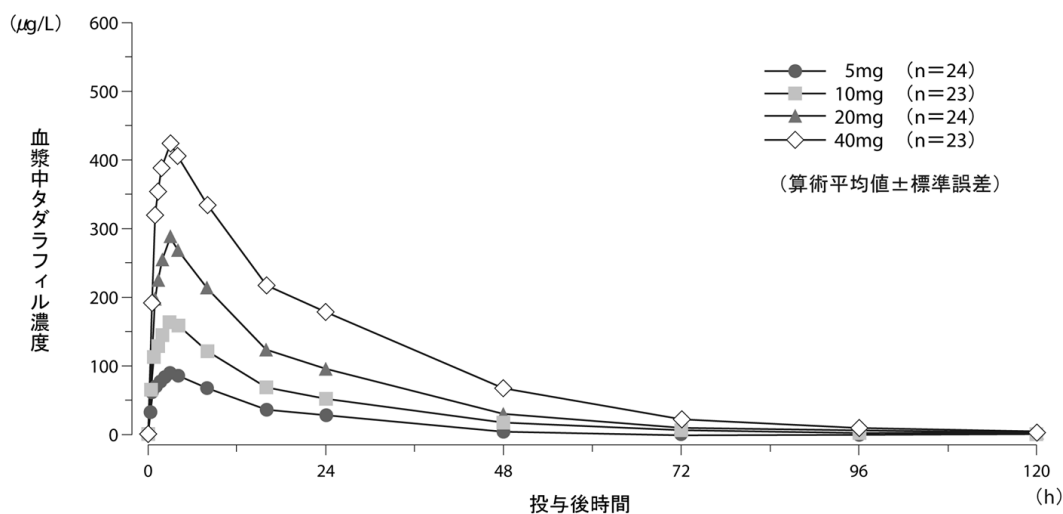
消失半減期は約 14～15 時間であった。

健康成人にタダラフィル 5、10、20、40mg を単回経口投与したときの  
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 <sub>0-∞</sub> (μg·h/L) | C <sub>max</sub> (μg/L) | T <sub>max</sub> (h) 注) | T <sub>1/2</sub> (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）



##### 2) 反復投与<sup>6), 7)</sup>

日本人健康成人にタダラフィル 20 mg（18 例）又は 40 mg（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。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 20 mg 又は 40 mg を投与したときの AUC 及び C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> は、初回投与時と比べて 20 mg 及び 40 mg でそれぞれ約 40%及び約 30%増加した。



健康成人にタダラフィル 20mg 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

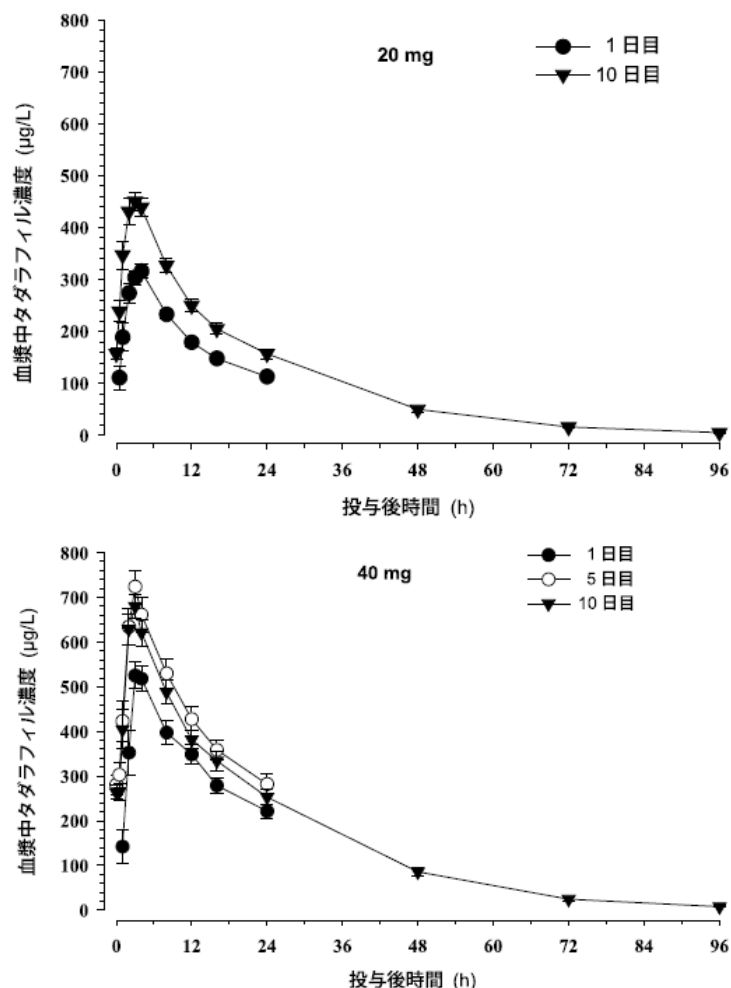
| 用量   | 日数    | n  | AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ ) 注1) | $C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/L}$ ) | $T_{\text{max}}$ (h) 注2) | $T_{1/2}$ (h) |
|------|-------|----|--|--------------------------------------|--------------------------|---------------|
| 20mg | 1 日目  | 18 | 4478 (14.9)                              | 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)   |
| 40mg | 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 1) 投与間隔 (24 時間) での血漿中薬物濃度下面積

注 2) 中央値 (範囲)

健康成人にタダラフィル 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの  
血漿中タダラフィル濃度推移



3) 肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析<sup>8)</sup>

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  $AUC_{\text{SS}}$  の推定値は、外国人健康成人の値<sup>9)</sup> と比べて約 26% 高値であったが、 $C_{\text{max}}$  に顕著な差はなかった。健康成人と同様に患者でもタダラフィル 20mg 又は 40mg を投与したときの AUC 及び  $C_{\text{max}}$  の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった。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。(「VIII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」の項参照)

肺動脈性肺高血圧症患者にタダラフィル 2.5、10、20 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 <sub>ss</sub> (µg·h/L) 注] |                             |
|----------|---|-----------------------------|
|          | 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            |
| 2.5      | 1950.4<br>(913.4-3737.6)                  | 1092.1<br>(680.46-2128.0)   |
| 10       | 6936.9<br>(2870.4-10898.0)                | 2902.8<br>(2193.5-4279.0)   |
| 20       | 11524.5<br>(6179.6-15449.0)               | 6874.60<br>(4390.0-10595.0) |
| 40       | 14825.5<br>(10017.0-26792.0)              | 9600.0<br>(5906.3-17306.0)  |

中央値 (10-90 パーセンタイル)

注) 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

(注: 国内承認用量は 40mg である。)

(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<sup>10)</sup>

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<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> 共に食事摂取による影響は認められなかった。また、T<sub>max</sub> は食後投与と空腹時投与で同程度であった (外国人データ)。

健康成人にタダラフィル 40mg を空腹時及び食後 (高脂肪食) に単回経口投与したときの  
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

| 薬物動態パラメータ                   | 幾何平均値 (変動係数%)    |                  | 最小二乗幾何平均値の比<br>(食後/空腹時) (90%信頼区間) |
|-----------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|
|                             | 食後 (N=13)        | 空腹時 (N=14)       |                                   |
| AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/L) | 17386 (41.9)     | 15404 (36.8)     | 1.14 (1.05, 1.22)                 |
| C <sub>max</sub> (µg/L)     | 586 (18.0)       | 553 (22.3)       | 1.07 (0.994, 1.15)                |
| T <sub>max</sub> (h) *      | 3.00 (1.00~6.00) | 2.00 (1.00~6.00) | —                                 |
| T <sub>1/2</sub> (h)        | 20.7 (38.6)      | 20.2 (34.3)      | —                                 |

\* 中央値 (範囲)

2) 併用薬の影響

① ケトコナゾールとの相互作用 (外国人データ)

健康成人男性 12 例を対象にケトコナゾール 400mg (1 日 1 回反復経口投与、国内未発売) とタダラフィル 20 mg を併用投与した結果、タダラフィルの AUC<sub>0-∞</sub> は 312%、C<sub>max</sub> は 22% 上昇し、みかけのクリアランスは約 76% 低下した<sup>11)</sup>。

健康成人男性 11 例を対象にケトコナゾール 200mg (1 日 1 回反復経口投与) とタダラフィル 10mg を併用投与した結果、タダラフィルの AUC<sub>0-∞</sub> は 107%、C<sub>max</sub> は 15% 上昇した<sup>12)</sup>。

② リトナビルとの相互作用 (外国人データ)

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 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>13)</sup>。

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 を併用投与した結果、タダ

ラフィルの  $C_{max}$  は同程度であったが、 $AUC_{0-\infty}$  は 124% 上昇した<sup>11)</sup>。

③ リファンピシンの相互作用 (外国人データ)<sup>12)</sup>

健康成人男性 18 例 (19~58 歳) を対象に、タダラフィル単剤投与とリファンピシンを併用したときの本剤の薬物動態を比較した結果、リファンピシンの併用により、本剤の血漿中濃度が低下した。また、みかけのクリアランスは約 8.5 倍増加し、 $AUC_{0-\infty}$  (88% 減少) 及び  $C_{max}$  (46% 低下) に臨床的に有意な低下が認められた。

④ ボセンタンとの相互作用 (外国人データ)<sup>9)</sup>

健康成人男性 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 日間併用で反復経口投与した。投与 1 日目におけるタダラフィルの  $AUC$  及び  $C_{max}$  は本剤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  $C_{max}$  は本剤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。一方、本剤によるボセンタンの  $AUC$  及び  $C_{max}$  に対する影響は認められなかった。

健康成人男性にタダラフィル (40mg) を単独又はボセンタン (125mg、1 日 2 回) と併用投与したときのタダラフィルの薬物動態パラメータの統計解析結果

| 投与日             | パラメータ                     | 処置 | N    | 幾何最小<br>二乗平均値 | 幾何最小二乗<br>平均値の 95%CI | 処置間の比較 |               |                |        |
|-----------------|---------------------------|----|------|---------------|----------------------|--------|---------------|----------------|--------|
|                 |                           |    |      |               |                      | 比較     | 比             | 比の 90%CI       | p 値    |
| 1               | $AUC_{\tau}$<br>(ng·h/mL) | A  | 14   | 8550          | (7770, 9400)         | C/A    | 1.013         | (0.917, 1.118) | 0.8218 |
|                 |                           | C  | 14   | 8660          | (7870, 9520)         |        |               |                |        |
|                 | $C_{max}$<br>(ng/mL)      | A  | 14   | 609           | (549, 676)           | C/A    | 1.061         | (0.938, 1.201) | 0.4080 |
|                 |                           | C  | 14   | 647           | (583, 717)           |        |               |                |        |
| $t_{max}$ (h) * | A                         | 14 | 4.00 | (3.00, 4.03)  | C-A                  | -0.03  | (-1.00, 0.00) | 0.6445         |        |
|                 | C                         | 14 | 4.00 | (3.00, 4.03)  |                      |        |               |                |        |
| 10              | $AUC_{\tau}$<br>(ng·h/mL) | A  | 13   | 12000         | (10800, 13400)       | C/A    | 0.585         | (0.553, 0.620) | <.0001 |
|                 |                           | C  | 14   | 7050          | (6330, 7850)         |        |               |                |        |
|                 | $C_{max}$<br>(ng/mL)      | A  | 13   | 819           | (738, 909)           | C/A    | 0.734         | (0.680, 0.793) | <.0001 |
|                 |                           | C  | 14   | 601           | (543, 666)           |        |               |                |        |
| $t_{max}$ (h) * | A                         | 13 | 4.00 | (3.00, 4.02)  | C-A                  | -0.02  | (-1.00, 0.00) | 0.3789         |        |
|                 | C                         | 14 | 3.00 | (3.00, 4.00)  |                      |        |               |                |        |

注：処置 A = タダラフィル 40mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与

処置 C = タダラフィル 40mg を 1 日 1 回 + ボセンタン 125mg を 1 日 2 回を 10 日間投与

\*  $t_{max}$  は、中央値と信頼区間の推定値 (Hahn and Meeker 1991) 及び p-値 (Wilcoxon Sign Rank 検定) を表示した。推定値は、投与順序、投与期及び処置の固定効果並びに被験者の変量効果を含む混合効果モデルに基づいて算出した。

$AUC_{\tau} = AUC_{0-24}$

健康成人男性にボセンタン（125mg、1日2回）を単独又はタダラフィル（40mg、1日1回）と併用投与したときのボセンタンの薬物動態パラメータ統計解析結果

| 投与日 | パラメータ                         | 処置 | N  | 幾何最小二乗平均値 | 幾何最小二乗平均値の95%CI | 処置間の比較 |       |                |        |
|-----|-------------------------------|----|----|-----------|-----------------|--------|-------|----------------|--------|
|     |                               |    |    |           |                 | 比較     | 比     | 比の90%CI        | p値     |
| 1   | AUC <sub>τ</sub><br>(ng·h/mL) | B  | 14 | 7460      | (5960, 9330)    | C/B    | 1.084 | (0.923, 1.272) | 0.3867 |
|     |                               | C  | 14 | 8080      | (6460, 10100)   |        |       |                |        |
|     | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | B  | 14 | 1870      | (1500, 2330)    | C/B    | 1.075 | (0.925, 1.250) | 0.4065 |
|     |                               | C  | 14 | 2010      | (1610, 2500)    |        |       |                |        |
|     | t <sub>max</sub> (h) *        | B  | 14 | 3.50      | (3.00, 4.05)    | C-B    | 0.00  | (-1.00, 0.00)  | 0.5898 |
|     |                               | C  | 14 | 3.00      | (2.02, 5.00)    |        |       |                |        |
| 10  | AUC <sub>τ</sub><br>(ng·h/mL) | B  | 14 | 4670      | (3770, 5780)    | C/B    | 1.126 | (1.020, 1.243) | 0.0546 |
|     |                               | C  | 14 | 5260      | (4250, 6510)    |        |       |                |        |
|     | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | B  | 14 | 1180      | (918, 1520)     | C/B    | 1.195 | (1.054, 1.356) | 0.0275 |
|     |                               | C  | 14 | 1410      | (1100, 1820)    |        |       |                |        |
|     | t <sub>max</sub> (h) *        | B  | 14 | 4.02      | (3.00, 5.00)    | C-B    | -0.99 | (-1.03, 0.00)  | 0.2041 |
|     |                               | C  | 14 | 3.00      | (3.00, 4.02)    |        |       |                |        |

注：処置 B = ボセンタン 125mg を 1日2回 10日間投与

処置 C = タダラフィル 40mg を 1日1回+ボセンタン 125mg を 1日2回 10日間併用投与

\* t<sub>max</sub> は、中央値と信頼区間の推定値 (Hahn and Meeker 1991) 及び p-値 (Wilcoxon Sign Rank 検定) を表示した。推定値は、投与順序、投与期及び処置の固定効果並びに被験者の変量効果を含む混合効果モデルに基づいて算出した。

AUC<sub>τ</sub> = AUC<sub>0-12</sub>

⑤ ジゴキシンの相互作用 (外国人データ) <sup>14)</sup>

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。

健康成人にジゴキシシンを単独又はジゴキシシンとタダラフィル (40mg) を併用で反復経口投与したときのジゴキシシンの薬物動態パラメータ

| パラメータ                                 | 処置                  |                             |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
|                                       | ジゴキシシン単独投与<br>(7日目) | ジゴキシシン+タダラフィル併用投与<br>(17日目) |
| N                                     | 20                  | 19                          |
| AUC <sub>τ, ss</sub> (ng·h/mL)        | 16.5 (23.8)         | 15.1 (20.3)                 |
| C <sub>max, ss</sub> (ng/mL)          | 1.48 (26.1)         | 1.40 (20.4)                 |
| t <sub>max, ss</sub> (h) <sup>a</sup> | 1.30 (0.500-4.00)   | 1.50 (0.500-3.00)           |
| C <sub>min, ss</sub> (ng/mL)          | 0.512 (25.7)        | 0.445 (23.0)                |
| CL <sub>ss/F</sub> (L/h)              | 15.1 (23.8)         | 16.6 (20.3)                 |

幾何平均値 (変動係数%)

a 中央値 (範囲: 最小値-最大値)

健康成人にジゴキシシンを単独又はジゴキシシンとタダラフィル (40mg) を併用で反復経口投与したときのジゴキシシンの薬物動態パラメータの統計比較結果

| パラメータ                                 | 処置                        |                       |
|---------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
|                                       | 幾何最小二乗平均値の比<br>(17日目/7日目) | 比の90%CI<br>(17日目/7日目) |
| N                                     | 20                        | 19                    |
| AUC <sub>τ, ss</sub> (ng·h/mL)        | 0.905                     | 0.856, 0.957          |
| C <sub>max, ss</sub> (ng/mL)          | 0.949                     | 0.863, 1.04           |
| t <sub>max, ss</sub> (h) <sup>a</sup> | 0.200                     | -0.250, 0.450         |
| C <sub>min, ss</sub> (ng/mL)          | 0.860                     | 0.811, 0.912          |

a 中央値の差 [(ジゴキシシン+タダラフィル併用) -ジゴキシシン単独] 及びその差の90%CI

⑥ 経口避妊薬との相互作用（外国人データ）<sup>15)</sup>

健康成人女性 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。

経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30µg 及びレボノルゲストレル 150µg を含有する製剤）とタダラフィル（40mg）又はプラセボを併用で 21 日間反復経口投与したときの投与初日及び 21 日目におけるエチニルエストラジオールの薬物動態パラメータの統計比較

| エチニルエストラジオールのパラメータ                         | 投与日 | 幾何最小二乗平均値の比<br>(タダラフィル/プラセボ) | 比の 90%CI<br>(タダラフィル/プラセボ) |
|--|-----|------------------------------|---------------------------|
| AUC <sub>0-24</sub> (pg.h/mL)              | 1   | 1.54                         | 1.44, 1.65                |
|  | 21  | 1.26                         | 1.18, 1.34                |
| AUC <sub>0-24</sub> <sup>a</sup> (pg.h/mL) | 1   | 1.53                         | 1.43, 1.64                |
|  | 21  | 1.25                         | 1.17, 1.33                |
| AUC <sub>0-8</sub> (pg.h/mL)               | 1   | 1.66                         | 1.54, 1.79                |
|  | 21  | 1.39                         | 1.30, 1.49                |
| AUC <sub>0-8</sub> <sup>a</sup> (pg.h/mL)  | 1   | 1.65                         | 1.53, 1.79                |
|  | 21  | 1.39                         | 1.30, 1.48                |
| C <sub>max</sub> (pg/mL)                   | 1   | 1.90                         | 1.71, 2.10                |
|  | 21  | 1.70                         | 1.58, 1.82                |
| C <sub>min</sub> (pg/mL)                   | 1   | 1.29                         | 1.18, 1.41                |
|  | 21  | 1.07                         | 1.00, 1.15                |
| t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>          | 1   | 0                            | -0.500, 0.525             |
|  | 21  | -0.500                       | -1.00, -0.0500            |

a 被験者番号 2 の値を除く

b 中央値の差（タダラフィル-プラセボ）及び差の 90%CI を表示した。

経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30µg 及びレボノルゲストレル 150µg を含有する製剤）とタダラフィル（40mg）又はプラセボを併用で 21 日間反復経口投与したときの投与初日及び 21 日目におけるレボノルゲストレルの薬物動態パラメータの統計比較

| レボノルゲストレルのパラメータ                   | 投与日 | 幾何最小二乗平均値の比<br>(タダラフィル/プラセボ) | 比の 90%CI<br>(タダラフィル/プラセボ) |
|-----------------------------------|-----|------------------------------|---------------------------|
| AUC <sub>0-24</sub> (pg.h/mL)     | 1   | 0.890                        | 0.820, 0.967              |
|                                   | 21  | 1.02                         | 0.961, 1.08               |
| C <sub>max</sub> (pg/mL)          | 1   | 0.828                        | 0.752, 0.912              |
|                                   | 21  | 1.02                         | 0.969, 1.08               |
| C <sub>min</sub> (pg/mL)          | 1   | 0.916                        | 0.823, 1.02               |
|                                   | 21  | 0.994                        | 0.925, 1.07               |
| t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup> | 1   | 0.250                        | -0.250, 0.750             |
|                                   | 21  | -0.00833                     | -0.417, 0.250             |

a 中央値の差（タダラフィル-プラセボ）及び差の 90%CI を表示した。

- ⑦ H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤（ニザチジン）、制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤）との相互作用（外国人データ）<sup>16)</sup>

健康成人 12 例（男性 6 例、女性 6 例、22～40 歳）を対象とし、タダラフィル 10mg 単剤、制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤、以下制酸配合剤とする）とタダラフィル 10mg の併用及び H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤（ニザチジン）とタダラフィル 10mg の併用の 3 回の単回経口投与を行った。その結果、ニザチジンによる胃内 pH の上昇によって、タダラフィルの薬物動態はほとんど影響を受けなかった。制酸配合剤とタダラフィル 10mg との併用では、C<sub>max</sub> が 30%低下し、吸収速度が低下するものの、曝露量に差は認められなかった。

健康成人にタダラフィル 10mg 単剤及びニザチジン 300mg あるいは制酸配合剤 20mL を併用したときのタダラフィルの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）

| 薬物動態パラメータ                    | 幾何平均値（変動係数%）                          |                                      |                       |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
|                              | タダラフィル 10mg<br>+ニザチジン 300mg<br>(N=12) | タダラフィル 10mg<br>+制酸配合剤 20mL<br>(N=11) | タダラフィル 10mg<br>(N=12) |
| AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/L)  | 4088 (23.3)                           | 3900 (29.6)                          | 4096 (30.8)           |
| AUC <sub>0-1h</sub> (µg·h/L) | 4050 (23.0)                           | 3863 (29.6)                          | 4066 (30.6)           |
| AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/L) | 2401 (14.3)                           | 2199 (25.7)                          | 2557 (22.8)           |
| C <sub>max</sub> (µg/L)      | 170 (20.9)                            | 139 (24.9)                           | 196 (21.9)            |
| T <sub>max</sub> (h) *       | 2.00 (0.500～6.00)                     | 4.00 (0.500～6.00)                    | 2.00 (1.00～4.00)      |
| T <sub>1/2</sub> (h)         | 17.2 (24.4)                           | 17.7 (27.6)                          | 16.7 (25.6)           |

\* 中央値（範囲）

- ⑧ ミダゾラムとの相互作用（外国人データ）<sup>17)</sup>

健康成人 12 例（24～58 歳）を対象として、タダラフィル 10mg を単回及び反復経口投与し、CYP3A4 の基質薬剤であるミダゾラム 15mg との併用について検討した。その結果、タダラフィルはミダゾラムの薬物動態に明らかな影響を示さなかった。

試験 15、28、42 日目におけるベースライン値（1 日目及び 8 日目の平均）とミダゾラムの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）

| 薬物動態パラメータ                   | 幾何平均値の比（90%信頼区間）*     |                       |                       |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                             | 15 日/ベースライン<br>(N=10) | 28 日/ベースライン<br>(N=10) | 42 日/ベースライン<br>(N=10) |
| AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/L) | 1.10 (0.96, 1.25)     | 0.87 (0.76, 0.99)     | 1.02 (0.90, 1.16)     |
| C <sub>max</sub> (µg/L)     | 1.02 (0.85, 1.23)     | 1.05 (0.87, 1.26)     | 1.13 (0.94, 1.36)     |
| T <sub>1/2</sub> (h)        | 1.08 (0.93, 1.25)     | 0.94 (0.81, 1.08)     | 1.12 (0.97, 1.30)     |
| CL/F (L/h)                  | 0.91 (0.80, 1.04)     | 1.15 (1.02, 1.31)     | 0.98 (0.86, 1.12)     |

\*対数変換値の平均値の差と、その 90%信頼区間を逆変換して、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

試験 1 日目及び 8 日目=ミダゾラム 15mg 単剤を経口投与

試験 15 日目及び 28 日目はミダゾラム 15mg+タダラフィル 10mg(タダラフィル反復投与 1 日目及び 14 日目)

試験 42 日目はミダゾラム単剤を経口投与（タダラフィル最終投与から 14 日後）

⑨ テオフィリンとの相互作用（外国人データ）<sup>18)</sup>

健康成人男性 17 例（19～45 歳）を対象とし、タダラフィル 10mg 及び CYP1A2/PDE 非選択的阻害剤であるテオフィリンを 7 日間併用投与した結果、タダラフィルはテオフィリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、健康成人において、タダラフィル 10mg を非選択的 PDE 阻害作用を有するテオフィリンと併用時に、心拍数増加が認められたが、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

健康成人にタダラフィル 10mg またはタダラフィルプラセボとテオフィリンを併用したときのテオフィリンの定常状態（7 日目）における薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）及びその比（90%信頼区間）

| テオフィリン<br>薬物動態パラメータ                  | 幾何平均値の比（変動係数%）                   |                                 | 幾何平均値の比<br>（タダラフィル 10mg+テオフィリン/<br>タダラフィルプラセボ+テオフィリン）<br>（90%信頼区間） <sup>a</sup> （N=14） |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--|
|                                      | タダラフィル 10mg<br>+テオフィリン<br>（N=14） | タダラフィルプラセボ<br>+テオフィリン<br>（N=14） |  |
| AUC <sub>τ,ss</sub> (mg·h/L)         | 175 (13.7)                       | 177 (22.4)                      | 0.978 (0.915, 1.05)  |
| C <sub>max,ss</sub> (mg/L)           | 16.6 (14.2)                      | 16.7 (22.8)                     | 0.982 (0.915, 1.05)  |
| T <sub>max,ss</sub> (h) <sup>b</sup> | 4.00 (1.00～10.0)                 | 4.00 (1.00～6.02)                | -  |
| C <sub>av,ss</sub> (mg/L)            | 14.6 (13.7)                      | 14.8 (22.4)                     | 0.978 (0.915, 1.05)  |
| CL/F <sub>ss</sub> (L/h)             | 3.12 (26.7)                      | 3.09 (31.8)                     | -  |

AUC<sub>τ,ss</sub>=投与時間間隔（12 時間）での血漿中薬物濃度下面積

C<sub>av,ss</sub>=定常状態における平均血漿中濃度

a 対数変換値の平均値の差と、その 90%信頼区間を逆変換して、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

b 中央値（範囲）

健康成人にテオフィリンまたはテオフィリンプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、タダラフィル 10mg またはタダラフィルプラセボを 1 日 1 回朝のみ反復経口投与により併用したときの投与 7 日目の投与 8 時間後までの臥位心拍数の差

| 比較                     |                |     | 各群の差（投与 1－投与 2）<br>（95%信頼区間） |
|------------------------|----------------|-----|------------------------------|
| 投与 1                   | 投与 2           |     |                              |
| テオフィリンのみ               | プラセボのみ         | 平均値 | 6 (4, 9)                     |
|                        |                | 最小値 | 6 (4, 9)                     |
|                        |                | 最大値 | 7 (2, 12)                    |
| タダラフィル 10mg のみ         | プラセボのみ         | 平均値 | 3 (1, 6)                     |
|                        |                | 最小値 | 4 (2, 6)                     |
|                        |                | 最大値 | 3 (-2, 8)                    |
| タダラフィル 10mg<br>+テオフィリン | プラセボのみ         | 平均値 | 10 (8, 12)                   |
|                        |                | 最小値 | 8 (6, 11)                    |
|                        |                | 最大値 | 12 (8, 17)                   |
| タダラフィル 10mg<br>+テオフィリン | テオフィリンのみ       | 平均値 | 3 (1, 6)                     |
|                        |                | 最小値 | 2 (-1, 4)                    |
|                        |                | 最大値 | 5 (0, 10)                    |
| タダラフィル 10mg<br>+テオフィリン | タダラフィル 10mg のみ | 平均値 | 7 (5, 9)                     |
|                        |                | 最小値 | 4 (2, 7)                     |
|                        |                | 最大値 | 9 (5, 14)                    |

タダラフィル 10mg のみ： タダラフィル 10mg+テオフィリンプラセボ投与

テオフィリンのみ： タダラフィルプラセボ+テオフィリン投与

プラセボのみ： タダラフィルプラセボ+テオフィリンプラセボ投与

⑩ ワルファリンとの相互作用（外国人データ）<sup>19), 20)</sup>

健康成人 14 例（19～54 歳）を対象としてタダラフィル 10mg を、健康成人 16 例（31～59 歳）を対象としてタダラフィル 20mg を反復経口投与し、ワルファリン併用について検討を行った。その結果、タダラフィルはワルファリンの薬物動態に臨床上有意な影響を示さなかった。

健康成人にタダラフィル 10mg, 20mg 又はタダラフィルプラセボとワルファリン 25mg を併用したときの定常状態における（R）-及び（S）-ワルファリンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）

|                                     | 幾何平均値の比<br>(タダラフィル+ワルファリン25mg/タダラフィルプラセボ+ワルファリン25mg)<br>(90%信頼区間) <sup>a</sup> (N=12) |                      |
|-------------------------------------|---|----------------------|
| タダラフィル 10mg 併用時の<br>ワルファリン薬物動態パラメータ | (R) - ワルファリン  | (S) - ワルファリン         |
| AUC <sub>0-∞</sub> (mg・h/L)         | 0.89 (0.85, 0.93)   | 0.87 (0.80, 0.94)    |
| C <sub>max</sub> (mg/L)             | 0.82 (0.72, 0.92)   | 0.80 (0.69, 0.92)    |
| タダラフィル 20mg 併用時の<br>ワルファリン薬物動態パラメータ | (R) - ワルファリン  | (S) - ワルファリン         |
| AUC <sub>0-∞</sub> (mg・h/L)         | 0.930 (0.887, 0.974)  | 0.917 (0.880, 0.956) |
| C <sub>max</sub> (mg/L)             | 0.963 (0.921, 1.01)   | 0.961 (0.923, 1.00)  |

a 対数変換値の平均値の差と、その 90%信頼区間を逆変換して、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

また、タダラフィル 10mg, 20mg 反復経口投与時にワルファリン 25mg を単回経口投与したときのプロトロンビン時間に及ぼす影響について検討した結果、タダラフィル 10mg, 20mg ともプラセボと比較して、ワルファリンによるプロトロンビン時間の延長に統計学的に有意な差は認められなかった。

健康成人にタダラフィル 10mg 又はプラセボを反復経口投与し、7 日目にワルファリン 25mg を単回経口投与により併用したときのプロトロンビン時間の平均パラメータ（変動係数%）

| パラメータ                                | タダラフィル 10 mg<br>+ワルファリン<br>(N=12) | プラセボ<br>+ワルファリン<br>(N=12) | 比 <sup>a</sup><br>(95%信頼区間) |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| AUC <sub>PT</sub> (s・h)              | 2238 (7.67)                       | 2271 (6.31)               | 0.984 (0.966, 1.00)         |
| C <sub>max,PT</sub> (s)              | 19.2 (16.0)                       | 19.2 (8.44)               | 0.991 (0.952, 1.03)         |
| T <sub>max,PT</sub> (h) <sup>b</sup> | 36.0 (23.9～48.0)                  | 36.0 (23.9～48.0)          | 0.0125 (-5.98, 6.00)        |

a (タダラフィル 10mg+ワルファリン) / (プラセボ+ワルファリン)

b 中央値（最小値－最大値）

健康成人にタダラフィル 20mg 又はプラセボを反復経口投与し、7 日目にワルファリン 25mg を単回経口投与により併用したときのプロトロンビン時間の平均パラメータ（変動係数%）

| パラメータ                                | タダラフィル 20 mg<br>+ワルファリン<br>(N=12) | プラセボ<br>+ワルファリン<br>(N=12) | 比 <sup>a</sup><br>(90%信頼区間) |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| AUC <sub>0-tlast,PT</sub> (%・h)      | 11294 (9)                         | 11421 (10)                | 0.993 (0.965, 1.02)         |
| C <sub>min,PT</sub> (%)              | 53 (19)                           | 54 (27)                   | 0.977 (0.913, 1.04)         |
| T <sub>min,PT</sub> (h) <sup>b</sup> | 36.00 (24.00～36.02)               | 36.00 (8.00～48.00)        | 0 (0, 6.00)                 |

a (タダラフィル 20mg+ワルファリン) / (プラセボ+ワルファリン)

b 中央値（最小値－最大値）



⑪ アムロジピンとの相互作用（外国人データ）<sup>21)</sup>

健康成人 18 例（男性 15 例、女性 3 例、25～73 歳）を対象に、アムロジピン 5mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後、タダラフィル 10mg あるいはプラセボを単回経口投与し、アムロジピンの定常状態の薬物動態に対するタダラフィルの影響を評価した。その結果、タダラフィル単回経口投与はアムロジピンの定常状態の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

健康成人にタダラフィル 10mg 又はタダラフィルプラセボとアムロジピン 5mg を併用投与したときの定常状態におけるアムロジピンの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）及びその比（90%信頼区間）

| アムロジピン<br>薬物動態パラメータ                                    | 幾何平均値（変動係数%）                     |                                 | 幾何平均値の比<br>（タダラフィル 10mg+アムロジピン/<br>タダラフィルプラセボ+アムロジピン）<br>（90%信頼区間） <sup>a</sup> |
|--|----------------------------------|---------------------------------|---|
|  | タダラフィル 10mg<br>+アムロジピン<br>（N=18） | タダラフィルプラセボ<br>+アムロジピン<br>（N=17） |   |
| AUC <sub>0-24</sub> （ $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ ） | 174（37.8）                        | 163（34.2）                       | 1.04（0.994, 1.09）   |
| C <sub>max</sub> （ $\mu\text{g/L}$ ）                   | 9.34（36.6）                       | 8.57（31.3）                      | 1.06（1.02, 1.10）  |
| T <sub>max</sub> （h） <sup>b</sup>                      | 8.00（2.00～10.0）                  | 8.00（6.00～12.0）                 | -   |

a 対数変換値の平均値の差と、その 90%信頼区間を逆変換して、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

b 中央値（範囲）

健康成人を対象にタダラフィル 10mg 又は 20mg とアムロジピンを併用したときの血圧及び心拍数に及ぼす影響について検討を行った。タダラフィル又はプラセボ投与の 14 日前から 1 日 1 回アムロジピン 5mg を投与した。各期にタダラフィル 10mg、20mg 又はプラセボをアムロジピンと同時に単回経口投与し、タダラフィル又はプラセボ投与 48 時間後までの自由行動下血圧及び心拍数を測定した。

その結果、タダラフィル 10mg 投与時の血圧下降及び心拍数増加はわずかであり、臨床的に有意な薬学的相互作用は認められなかった。

健康成人アムロジピンを反復経口投与し、タダラフィル 10mg 又はプラセボを単回経口投与により併用したときの投与 8 時間後までの自由行動下血圧及び心拍数

| 薬力学パラメータ    | タダラフィル 10mg<br>+アムロジピン<br>（N=17） | プラセボ<br>+アムロジピン<br>（N=17） | 差*<br>（95%信頼区間） |
|-------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------|
| 収縮期血圧（mmHg） | 116                              | 119                       | -3（-5, -1）      |
| 拡張期血圧（mmHg） | 72                               | 74                        | -2（-3, 0）       |
| 心拍数（bpm）    | 70                               | 66                        | 4（3, 6）         |

\*（タダラフィル 10mg+アムロジピン）－（プラセボ+アムロジピン）

また、タダラフィル 20mg 投与時の収縮期及び拡張期血圧の最大変化量にプラセボ投与時と差はほとんどなく、また、心拍数の差はわずかであった。

健康成人にアムロジピンを反復経口投与し、タダラフィル 20mg 又はプラセボを単回経口投与により併用したときの投与 24 時間後までの自由行動下血圧及び心拍数の最大変化量

| 薬力学パラメータ          | タダラフィル 20mg<br>+アムロジピン<br>（N=19） | プラセボ<br>+アムロジピン<br>（N=19） | 差*<br>（95%信頼区間） |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------|
| 収縮期血圧の最大変化量（mmHg） | -22                              | -22                       | -1（-5, 4）       |
| 拡張期血圧の最大変化量（mmHg） | -19                              | -20                       | 1（-2, 4）        |
| 心拍数の最大変化量（bpm）    | 22                               | 18                        | 4（0, 8）         |

\*（タダラフィル 20mg+アムロジピン）－（プラセボ+アムロジピン）

⑫ アルコールとの相互作用（外国人データ）<sup>22), 23)</sup>

健康成人を対象として、タダラフィル 10mg あるいは 20mg とアルコールを併用したときのアルコールの AUC、C<sub>max</sub> は、アルコール単独投与と比べて差は認められなかった。また、タダラフィル 20mg とアルコールを併用したときのタダラフィルの AUC、C<sub>max</sub> は、タダラフィル単独投与と比べて差は認められなかった。

健康成人にタダラフィル 10mg、20mg 又はタダラフィルプラセボとアルコールを併用したときのアルコールの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）

| アルコール<br>薬物動態パラメータ                          | 幾何平均値（変動係数%）                         |                                     |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|
|   | タダラフィル 10mg<br>+アルコール 0.7g/kg (N=16) | タダラフィルプラセボ<br>+アルコール 0.7g/kg (N=16) |
| AUC <sub>0-3</sub> (mg・h/mL)                | 160 (12.7)                           | 158 (9.46)                          |
| AUC <sub>0-t<sub>m</sub></sub> (mg・h/dL)    | 185 (20.2)                           | 162 (40.6)                          |
| C <sub>max</sub> (mg/dL)                    | 79.3 (15.1)                          | 76.6 (19.7)                         |
| アルコール<br>薬物動態パラメータ                          | 幾何平均値（CV%）                           |                                     |
|   | タダラフィル 20mg<br>+アルコール 0.7g/kg (N=53) | タダラフィルプラセボ<br>+アルコール 0.7g/kg (N=51) |
| AUC <sub>0-t<sub>last</sub></sub> (mg・h/dL) | 131 (12.8)                           | 126 (13.9)                          |
| AUC <sub>0-2</sub> (mg・h/dL)                | 127 (12.2)                           | 121 (14.4)                          |
| C <sub>max</sub> (mg/dL)                    | 84 (15)                              | 81 (15)                             |

AUC<sub>0-t<sub>last</sub></sub> : 0 から最終定量可能ポイントにおける AUC

健康成人にタダラフィル 20mg とアルコール又はアルコールプラセボを併用したときのタダラフィルの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）

| タダラフィル<br>薬物動態パラメータ                        | 幾何平均値（変動係数%）                         |                                  |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|
|  | タダラフィル 20mg<br>+アルコール 0.7g/kg (N=54) | タダラフィル 20mg<br>+アルコールプラセボ (N=54) |
| AUC <sub>0-t<sub>last</sub></sub> (μg・h/L) | 5107 (23.2)                          | 5157 (29.2)                      |
| AUC <sub>0-24</sub> (μg・h/L)               | 5092 (23.2)                          | 5143 (29.2)                      |
| C <sub>max</sub> (μg/L)                    | 349 (25.8)                           | 356 (29.4)                       |

AUC<sub>0-t<sub>last</sub></sub> : 0 から最終定量可能ポイントにおける AUC

健康成人を対象にタダラフィル 10mg 又は 20mg 単回投与とアルコール 0.6g/kg 又は 0.7g/kg 併用による血圧下降への影響を検討した結果、4 試験中タダラフィル 10mg とアルコール 0.7g/kg を併用した 1 試験で血圧下降に増強が認められたが、一過性のわずかな増強であり、臨床的に問題はないと考えられた。タダラフィル 20mg とアルコール 0.7g/kg を併用した他の 1 試験において、タダラフィルとアルコール併用群で浮動性めまいが 12 例の被験者から 14 件（プラセボとアルコール併用群では 2 例から 2 件）、及び起立性低血圧が 3 例の被験者から 3 件（プラセボとアルコール併用群では認められなかった）認められた。しかし、本試験と同用量のタダラフィル及びアルコール併用の試験を行ったところ、同様の有害事象は認められなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ<sup>7)</sup>

(1) 解析方法

外国人健康成人男性 13 名にタダラフィル 40mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの Day10 の血漿中濃度からノンコンパートメント法より算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

外国人健康成人男性にタダラフィルを 40mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中タダラフィル濃度の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 15.8 h (11.3~26.9 h) \*であった。

\* 幾何平均値 (範囲: 最小値~最大値)

(4) クリアランス

外国人健康成人男性にタダラフィルを 40mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中タダラフィル濃度のみかけの血漿クリアランス (CL/F) は 3.39 L/h (2.32~5.17 L/h) \*であった。

\* 幾何平均値 (範囲: 最小値~最大値)

(5) 分布容積

外国人健康成人男性にタダラフィルを 40mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき、みかけの分布容積 ( $V_z/F$ ) は 77.1 L (44.3~103L) \*であった。

\* 幾何平均値 (範囲: 最小値~最大値)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析<sup>8)</sup>

(1) 解析方法

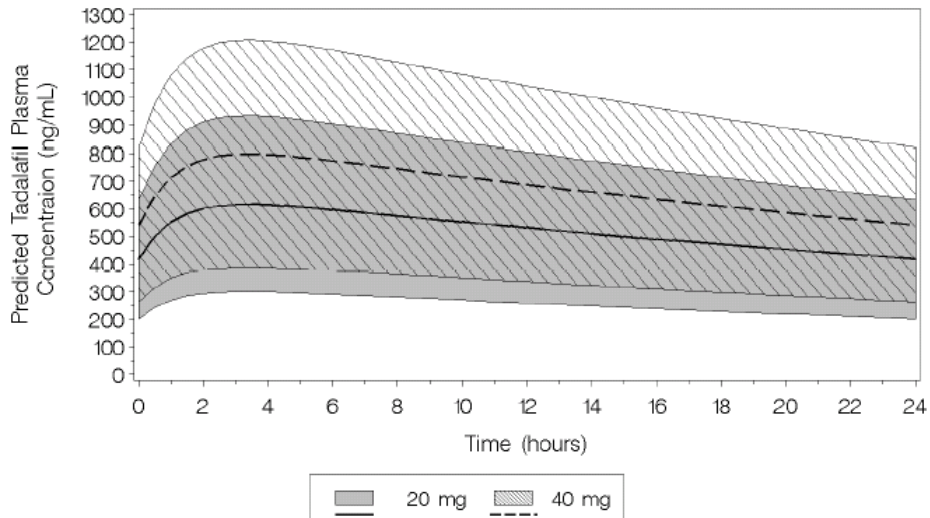
外国人及び日本人 PAH 患者を対象にタダラフィル (2.5、10、20、又は 40mg) を 1 日 1 回投与した第Ⅲ相試験において被験者 305 例から得たタダラフィル血漿中濃度 1102 点を用いて速やかな 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルにて母集団薬物動態解析を行った。

(2) パラメータ変動要因

外国人及び日本人 PAH 患者を対象にタダラフィル (2.5、10、20、又は 40mg) を 1 日 1 回投与した第Ⅲ相試験において被験者 305 例から得た血漿中タダラフィル濃度測定値を用いて母集団薬物動態解析を行った。タダラフィルの曝露量は、心血管系疾患、性別、民族、PAH の原疾患又は罹患期間、クレアチニンクリアランス、血清総蛋白、体重、ワルファリン又はジゴキシン投与の影響を受けず、タダラフィルはこれら因子を考慮することなく投与可能であることが示唆された。タダラフィルの投与量 (40mg) だけがバイオアベイラビリティの予測に対する有意な因子であり、ボセンタンの併用投与は、タダラフィルのみかけの血漿クリアランス (CL/F) に対する有意な因子であった。

外国人及び日本人 PAH 患者にタダラフィルを 40mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティの推定値は 0.65 であり、本試験で検討した低用量 (2.5、10 及び 20mg) を投与した場合と比較し、バイオアベイラビリティは 35% [95%信頼区間 (CI) : 28.6%、42.0%] 低下した。ボセンタンの併用の有無で層別化して 40mg と 20mg を反復経口投与時の AUC の幾何平均値の比較を行った場合も同様の結果が得られた。タダラフィルの 40mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの推定曝露量の分布の大半 (81%) は、20mg を同様に反復投与したときの推定曝露量の 5~95 パーセントイルの範囲内に含まれ、血漿中濃度推移は大きく重なり合うと推定された。

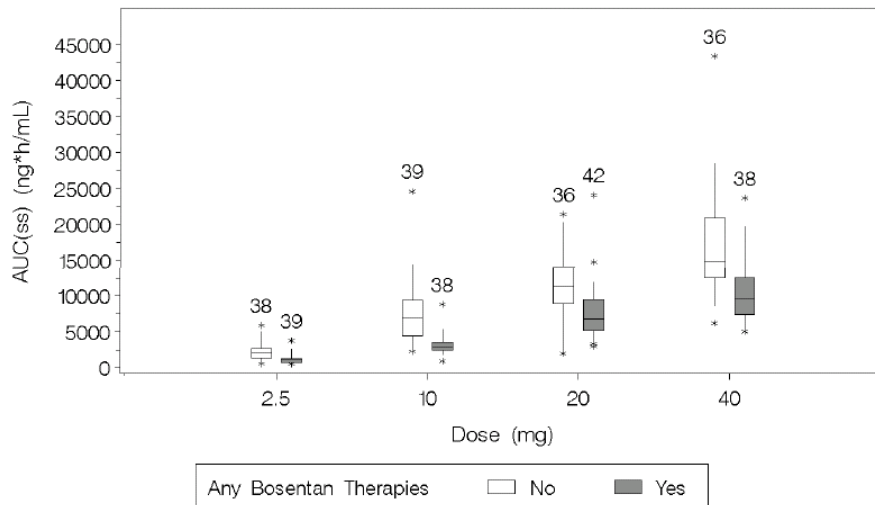
外国人及び日本人 PAH 患者にタダラフィルを 20mg 又は 40mg の用量で 1 日 1 回 反復経口投与したときの定常状態の推定血漿中濃度推移（網掛け部は 95%信頼区間を示す）



The shaded regions represent the 95% confidence interval calculated using residual variability. The solid and dashed lines represent the steady-state typical concentrations.

ボセンタンを併用投与した PAH 患者におけるタダラフィルのクリアランスは 2.79L/h であり、ボセンタンを併用投与していない PAH 患者の値 (1.59L/h) と比べて増加した。この結果、ボセンタンを併用投与するとタダラフィルの曝露量が約 35% 低下すると推定された。このことから、タダラフィルの 40mg をボセンタンと併用投与したときとタダラフィルの 20mg を単独投与したときで、PAH 患者におけるタダラフィルの曝露量は類似していることが示唆された。母集団薬物動態解析の結果、PAH 患者におけるタダラフィルの曝露量は同じ用量のタダラフィルを 1 日 1 回反復経口投与した勃起不全 (ED) 患者の曝露量と基本的に同様であることが示唆された。ボセンタンを投与していない PAH 患者において、タダラフィルを 40mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量の推定値は、外国人健康成人の値と比べて 26% 高値を示したが、概してタダラフィルの曝露量は、PAH 患者と健康成人で同程度であった。このことから、健康成人で認められたタダラフィルの薬物動態プロファイルが PAH 患者にも外挿できると考えられた。

外国人及び日本人 PAH 患者にタダラフィルを投与したときのタダラフィルの AUC の個別別推定値（投与量及びボセンタン併用の有無で層別化した）



Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are 5th to 95th percentiles. Asterisks show data points outside this range. The number of observations is above each box.

また、母集団薬物動態解析にて得られたパラメータを下記に示す。

**外国人及び日本人 PAH 患者を対象とした母集団薬物動態解析における  
最終モデルによるタダラフィルの母集団パラメータ**

| パラメータ                              | 母集団の推定値<br>(%SEE) | 個体間変動<br>(%SEE) |
|------------------------------------|-------------------|-----------------|
| 吸収速度<br>ka (h <sup>-1</sup> )      | 0.84 (12.6)       | —               |
| クリアランス <sup>a</sup><br>CL/F (L/h)  | 1.59 (5.0)        | 48.6% (12.1)    |
| ボセンタン併用時の CL/F の増加 (L/h)           | 1.20 (10.8)       |                 |
| 分布容積<br>V/F (L)                    | 79.7 (6.7)        | 51.7% (21.9)    |
| バイオアベイラビリティ <sup>b</sup><br>F      | 1 (固定)            | —               |
| 40 mg 投与時の F                       | 0.65 (5.3)        | —               |
| 残差誤差 (比例誤差に対する等誤差の比 <sup>c</sup> ) | 25.5 (41.6)       |                 |
| 残差誤差 (比例誤差)                        | 0.0685 (8.7)      |                 |

CL/F=みかけのクリアランス、F=バイオアベイラビリティ、ka=吸収速度定数、%SEE=推定値の標準誤差(%)、V/F=みかけの分布容積

<sup>a</sup> 個別の CL/F=1.59+1.2 (BOS)、ただしボセンタン非併用時を BOS=0、ボセンタン併用時を BOS=1 とする。

<sup>b</sup> バイオアベイラビリティ、ただしタダラフィルの投与量が 2.5、10 又は 20 mg のとき F=1、投与量が 40mg のときは F=0.65 とする。

<sup>c</sup> 残差変動 (CV%) は、予測される濃度範囲 (10~2000ng/mL) で 71.7%~26.2%と推定された。

#### 4. 吸収

吸収率 (外国人) : 36%以上

外国人の健康成人 6 例に <sup>14</sup>C-タダラフィル 100mg<sup>注)</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。このことから、吸収率は投与量の 36%以上と推察された<sup>24)</sup>。

(注 : 100mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」参照。) タダラフィルは不溶性かつ非イオン化合物であるため、ヒトへの静注投与製剤を開発していない。このため、絶対的バイオアベイラビリティは得られていない。

<参考>

ラットにおけるバイオアベイラビリティは、雄で 53%、雌で 34%であった。イヌにおけるバイオアベイラビリティは、雄で 18%、雌で 10%であった。

#### 5. 分布

タダラフィル 40mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき、みかけの分布容積 (V<sub>d</sub>/F) は 77.1L (44.3~103L) であった。これまでに得られている結果もあわせると、2.5~40mg の用量範囲において、タダラフィルは組織に広範に分布することが示唆された<sup>7)</sup>。

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

マウスにタダラフィル 15mg/kg を経口投与し、投与 90 分後に血清中及び脳内のタダラフィルの濃度を測定したところ、血中濃度のおよそ 12%のタダラフィルが脳内へ移行したことから、タダラフィルの血液-脳関門通過性が示唆された<sup>25)</sup>。

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠 18 日目の Fischer344 ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10mg/kg の用量で単回経口投与したところ、胎盤で放射活性物質が検出され、また、胎児組織（副腎、血液、脳、目、腎臓、肝臓及び心筋）にも低から中等度の放射活性物質が検出されたことから、タダラフィルあるいはその代謝物の胎盤移行性が示唆された。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

授乳中の Fischer344 ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10mg/kg の用量で単回経口投与したところ、乳汁中の放射活性物質濃度は、血漿中濃度と比較して 2 倍程度高かった。投与した放射活性物質の総量に対する乳汁中の放射活性物質量は、投与 3、6 及び 24 時間後で、それぞれ約 0.102%、0.086%及び 0.004%と微量であった。

### (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

外国人健康成人に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィル 100mg<sup>注)</sup> を単回経口投与したときの投与 5 時間後の精液中タダラフィル濃度は、血漿中タダラフィル濃度の約 10%で、投与量に対する精液中への移行量は約 0.0005%であった<sup>24)</sup>。

〈参考〉

雄の Fischer344 ラットに  $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを 10mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 0.5、1、3、6、12、24、48 及び 96 時間後の放射活性物質の分布を組織摘出法により検討した。放射活性物質は広く組織に分布し、概して、血液より組織中へ高い分布を示した。最も高い放射活性物質が認められたのは消化管とその内容物であった。次いで、肝臓及び副腎で高い分布が認められた。中枢神経系への分布はほとんど見られなかった。放射活性物質濃度は、ほとんどの組織で投与 6 時間後に最高となった。投与 96 時間後ではほとんどの組織で放射活性物質は検出されなかった。

血球移行性について、 $^{14}\text{C}$ -タダラフィルを Han Wistar ラット、ビーグル犬及びヒトの血液中で検討したところ、タダラフィルは血球に選択的に移行しないことが示された。

(注：100mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」参照。)

### (6) 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>26)</sup>、主にアルブミン及び  $\alpha_1$  酸性糖蛋白と結合する<sup>27)</sup>。これらのヒト血漿蛋白質との結合率は、*in vitro* 試験において 10~10,000 $\mu\text{g/L}$  の濃度範囲で 94%と一定であり、飽和は認められなかった。

## 6. 代謝

健康成人 6 例に  $^{14}\text{C}$ -タダラフィル 100 mg<sup>注)</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<sup>24)</sup>。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>28)</sup> (外国人データ)。

(注：100mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」参照。)

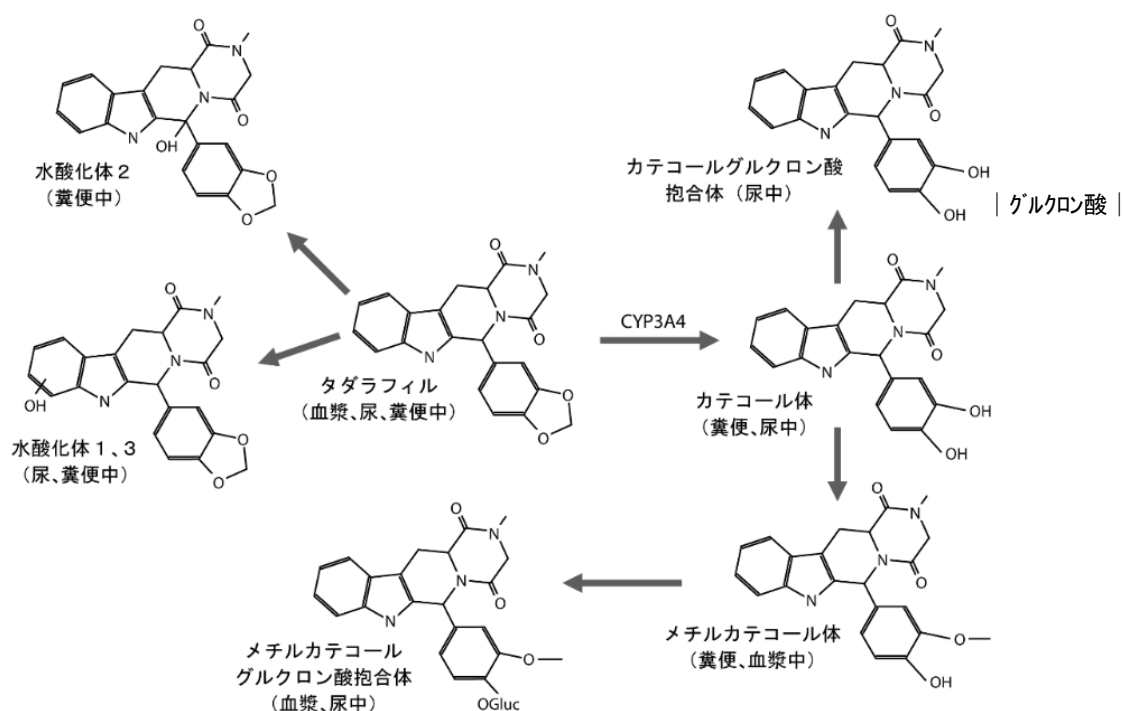
### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓で代謝されると考えられる。

代謝経路：ヒト生体内ではタダラフィルは、主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) によりカテコール体へ代謝された後、更にメチル化、グルクロン酸抱合を受け、カテコールグルクロン酸抱合体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体へと代謝されると考

えられる。糞便中では主にカテコール体及びメチルカテコール体（糞便中の細菌によるグルクロン酸の脱抱合を受けて生成）、尿中で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<sup>24)</sup>。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>28)</sup>。

### 健康成人におけるタダラフィル推定代謝経路



#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率

主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝されると考えられる。

#### (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

血漿中の主要代謝物であるメチルカテコールグルクロン酸抱合体の PDE 阻害作用は、PDE5 に特異的ではなく、PDE5 に対する効力はタダラフィルの方が少なくとも 13,000 倍強いことから、臨床的に血漿中総メチルカテコール体による薬効への寄与は非常に低いと考えられた。

## 7. 排泄

健康成人 6 例に <sup>14</sup>C-タダラフィル 100 mg<sup>注)</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。糞便中に排泄された代謝物の大部分はメチルカテコール体及びカテコール体であったことから、タダラフィル及び代謝物のグルクロン酸抱合体は胆汁排泄され、糞便中の細菌による脱抱合を受けると考えられた。このことから、胆汁排泄はタダラフィル及びその代謝物の主な排泄経路であると考えられる。一方、尿中放射能にはタダラフィル未変化体及び代謝物が含まれており、尿中放射能の大部分は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占めていた。腎臓はタダラフィル未変化体だけでなく、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の重要な排泄経路

であると考えられる。なお、呼気中への排泄は認められなかった<sup>24)</sup>。(外国人データ)  
 (注：100mg は国内承認用量と異なる。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」参照。)

## 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

血液透析により除去されない。「VII. 10. (1) 2) 血液透析を受けている末期腎不全患者」の項参照)

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎障害患者への投与 (外国人データ)

#### 1) 軽度及び中等度腎障害患者<sup>28), 29)</sup>

健康成人 12 例、軽度腎障害患者 (CLcr=51~80 mL/min) 8 例、中等度腎障害患者 (CLcr=31~50 mL/min) 8 例にタダラフィル 5mg 及び 10mg を単回経口投与したとき、血漿中タダラフィルの 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。

軽度および中等度の腎障害患者にタダラフィル 5mg を単回経口投与したときの  
 血漿中タダラフィルの薬物動態パラメータ

|                | AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/L) | C <sub>max</sub> (μg/L) | T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup> | T <sub>1/2</sub> (h) | CL/F(L/h)   |
|----------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------|
| 健康成人 (N=4)     | 1472 (25.1)                 | 101 (31.2)              | 1.00 (0.500-2.00)                 | 18 (18.3)            | 3.40 (25.1) |
| 軽度腎障害患者 (N=3)  | 3119 (62.3)                 | 111 (17.4)              | 2.00 (1.00-3.00)                  | 25 (66.9)            | 1.60 (62.3) |
| 中等度腎障害患者 (N=6) | 3135 (37.5)                 | 136 (13.2)              | 0.500 (0.500-1.00)                | 26 (41.7)            | 1.59 (37.5) |

a 中央値 (範囲)

軽度および中等度の腎障害患者にタダラフィル 10mg を単回経口投与した時の  
 血漿中タダラフィルの薬物動態パラメータ

|                | AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/L) | C <sub>max</sub> (μg/L) | T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup> | T <sub>1/2</sub> (h) | CL/F(L/h)   |
|----------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------|
| 健康成人 (N=8)     | 2868 (44.2)                 | 183 (31.2)              | 1.00 (0.500-3.00)                 | 14 (45.8)            | 3.49 (44.2) |
| 軽度腎障害患者 (N=5)  | 6280 (46.1)                 | 217 (21.0)              | 2.00 (2.00-4.00)                  | 26 (32.7)            | 1.59 (46.1) |
| 中等度腎障害患者 (N=6) | 4911 (50.1)                 | 220 (22.2)              | 2.00 (0.500-3.00)                 | 22 (43.0)            | 2.04 (50.1) |

a 中央値 (範囲)

(CLcr : クレアチニンクリアランス CL/F : 全身クリアランス)

#### 2) 血液透析を受けている末期腎不全患者<sup>29)</sup>

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 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。  
 また、血液透析前後でタダラフィル及び総メチルカテコール体濃度に明らかな変化は認められなかった。

タダラフィル 5、10、20mg を単回経口投与したときの血液透析前後における  
 タダラフィル及び総メチルカテコール体の血漿中濃度の比較

|            | 血液透析 後/前 (90%信頼区間) |
|------------|--------------------|
| タダラフィル     | 0.91 (0.85, 0.96)  |
| 総メチルカテコール体 | 1.18 (1.11, 1.25)  |



(2) 肝障害患者への投与（外国人データ）<sup>29)</sup>

健康成人 8 例及び肝障害患者 25 例にタダラフィル 10mg を単回経口投与したとき、軽度肝障害患者（Child-Pugh class A：5～6 ポイント）と中等度肝障害患者（Child-Pugh class B：7～9 ポイント）の  $AUC_{0-\infty}$  は健康成人とほぼ同様であった。

健康成人並びに軽微、軽度及び中等度の肝障害患者にタダラフィル 10mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

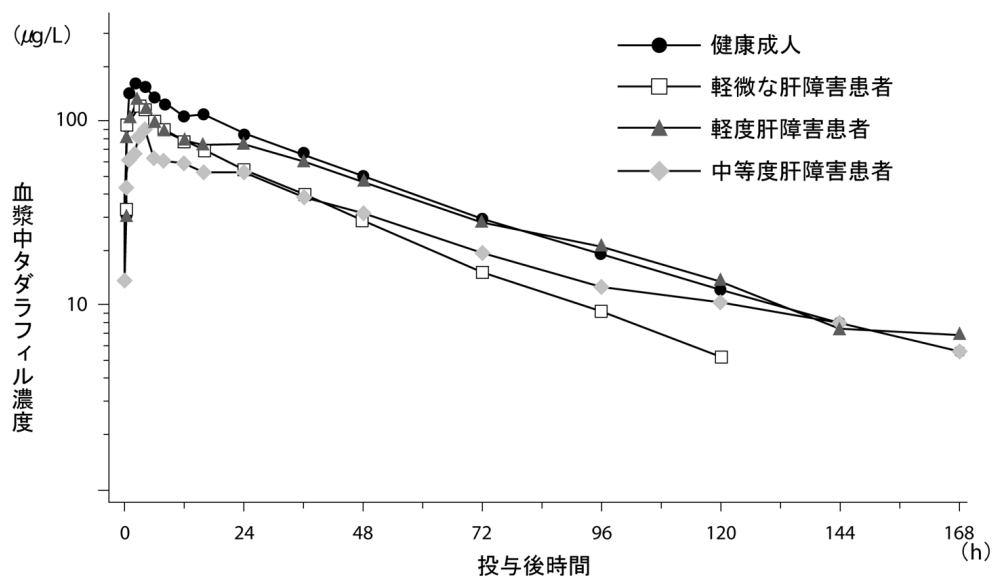
|                             | $AUC_{0-\infty}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ ) | $C_{\text{max}}$<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | $T_{\text{max}}$<br>(h) <sup>a</sup> | $T_{1/2}$<br>(h) | CL/F<br>(L/h)  | V/F<br>(L)     |
|-----------------------------|--|---|--------------------------------------|------------------|----------------|----------------|
| 健康成人 (N=8)                  | 5823 (74.4)  | 180 (38.1)                              | 2.50<br>(0.500–4.00)                 | 24.2<br>(52.6)   | 1.72<br>(74.4) | 59.9<br>(30.0) |
| 軽微な肝障害患者 <sup>b</sup> (N=8) | 3961 (34.3)  | 133 (20.8)                              | 3.01<br>(0.500–4.00)                 | 24.7<br>(42.6)   | 2.52<br>(34.3) | 90.1<br>(19.3) |
| 軽度肝障害患者 (N=8)               | 5760 (51.7)  | 146 (22.8)                              | 2.00<br>(0.500–6.00)                 | 34.9<br>(48.4)   | 1.74<br>(51.7) | 87.5<br>(24.9) |
| 中等度肝障害患者 (N=8)              | 4049 (55.5)  | 101 (39.4)                              | 2.50<br>(0.500–4.00)                 | 37.8<br>(62.0)   | 2.47<br>(55.5) | 135<br>(55.0)  |

幾何平均値（変動係数%）

a 中央値（範囲）

b 脂肪肝が認められた患者

健康成人並びに軽微、軽度及び中等度の肝障害患者にタダラフィル 10mg を単回経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移（片対数プロット）



(3) 高齢者への投与（外国人データ）<sup>29)</sup>

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 を単回経口投与したとき、 $C_{\text{max}}$  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。

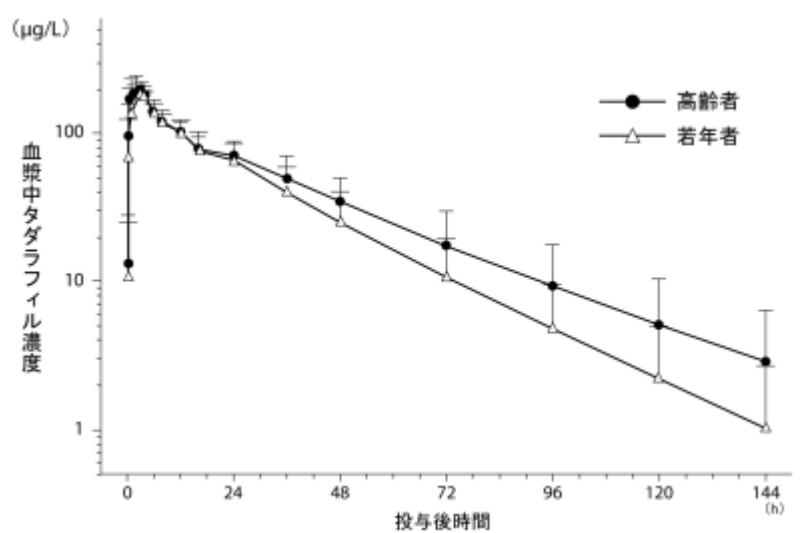
高齢者及び若年者にタダラフィル 10mg を単回経口投与したときの  
血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

|     | n  | AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/L) | C <sub>max</sub> (μg/L) | T <sub>max</sub> (h) 注) | 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) 中央値 (範囲)

高齢者及び若年者にタダラフィル 10mg を単回経口投与したときの  
血漿中タダラフィル濃度推移



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。

#### <解説>

本剤は cGMP 分解酵素である特異的 PDE5 の選択的な阻害剤であり、一酸化窒素（NO）の存在下で細胞内の cGMP 濃度を上昇させ、平滑筋の弛緩を増強させることが示されている。したがって、本剤を硝酸剤又は NO 供与剤と併用することにより、血管平滑筋の弛緩による降圧作用が増強され、過度の血圧下降を生じる可能性があるため<sup>30)-32)</sup>、本剤と硝酸剤又は NO 供与剤との併用は禁忌とし、警告にも記載した。

外国人健康成人、慢性安定狭心症患者、安定冠動脈疾患患者、糖尿病患者を対象に、タダラフィルと硝酸剤（ニトログリセリン及び一硝酸イソソルビド）との薬物相互作用を検討した臨床薬理試験において、硝酸剤と本剤との併用時に、硝酸剤とプラセボとの併用時に比べ心血管系の有害事象発現率の増加が認められた。更に、硝酸剤と本剤との併用時に、硝酸剤とプラセボとの併用時に比べて血圧下降の増強及び臨床的に問題となる血圧下降<sup>注)</sup>の発現症例数の増加が認められた。

NO 吸入療法は肺血管選択的であり、肺動脈性肺高血圧症の治療法として肺高血圧症治療ガイドラインにも記載されている。また、NO 吸入療法は右心カテーテル時に肺血管の反応性の確認や病態の悪化した患者を緊急に安定させる目的で使用され、NO の吸入を急激に中止すると、肺高血圧症が増悪する可能性があることも知られている。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。

注) 血圧下降の基準として、①収縮期血圧が 85mmHg 未満、②拡張期血圧が 45mmHg 未満、③収縮期血圧の下降が投与前に比べて 30mmHg よりも大きい、④拡張期血圧の下降が投与前に比べて 20mmHg よりも大きい、場合を臨床的に問題があると定義した。

## 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]

### <解説>

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者には投与しないこと。  
本剤の投与により、過敏症がごくまれに報告されている（「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照）。本剤の成分に対する既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症が発現する可能性があるため禁忌に設定した。
- 2.2 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照。
- 2.3 リオシグアトは、cGMP の増加により血管を拡張させ、血圧を低下させる作用がある。PDE5 阻害剤も cGMP を増加させる作用があるため、併用により全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。
- 2.4 勃起不全に対する臨床薬理試験において、血液透析によって本剤が除去されないことが示されている。また、PAH に対する国際共同試験において、スクリーニング時点で腎透析を受けている、又はクレアチニンクリアランスが測定値もしくは推定値で 30mL/min 未満である重度の腎機能障害を有する患者は除外していた。よって、重度の腎障害のある患者に対しては禁忌に設定した。軽度又は中等度の腎障害のある患者については、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。
- 2.5 肝障害患者に対して本剤 10mg を単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した結果、肝障害の程度と AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub> 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。一方、肝障害患者に対する本剤 20mg の薬物動態学的検討は行われていない。また、国際共同プラセボ対照二重盲検試験において、重度の肝障害（Child-Pugh 分類 グレード C）を有する患者を除外していたため、重度の肝障害を有する PAH 患者におけるタダラフィルの有効性及び安全性を評価できなかった。また、慢性肝硬変患者に対する 10mg を超える用量でのタダラフィルの臨床使用経験は極めて限られていることから、重度の肝障害のある患者に対しては禁忌と設定した。軽度又は中等度の肝障害のある患者については、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。
- 2.6 本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。ケトコナゾール等の 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おそれがあるため、禁忌に設定した。相互作用試験において、ケトコナゾール等の強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の曝露量が増加することが示されている（「Ⅶ. 1.（4）2）併用薬の影響」の項参照）。CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用でタダラフィルの AUC 及び C<sub>max</sub> は顕著に増加すると推定されたが、臨床薬理試験及び臨床試験では、これら CYP3A4 を強く阻害する薬剤とタダラフィルを併用時の安全性上の懸念は特定されなかった。しかし、PAH の治療にはタダラフィルを連日投与する必要があること及び PAH 治療のためのタダラフィルの製剤は 20mg 錠のみであることをふまえ、CYP3A4 を強く阻害する薬剤を投与している PAH 患者に対しては、禁忌に設定した。  
なお、CYP3A4 を阻害する薬剤の分類は、FDA による薬物相互作用検討のためのガイダンス<sup>注</sup>より、阻害する強さにより 3 つに分類し、その中で強い阻害剤に分類された薬剤を禁忌に設定した。

CYP3A4 を阻害する薬剤の分類

|        |  |
|--------|--|
| 強い阻害   | 影響を受けやすい薬剤では、AUC を 5 倍以上増加させる                |
| 中等度の阻害 | 影響を受けやすい薬剤では、AUC を 2 倍以上から 5 倍未満まで増加させる      |
| 弱い阻害   | 影響を受けやすい薬剤では、AUC を 1.25 倍以上増加させるがその増加は 2 倍未満 |

注) Draft Guidance for Industry (September 2006) regarding Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis and Implication for Dosing and Labeling

2.7 本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。リファンピシン等の CYP3A4 を強く誘導する薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがあるので、禁忌に設定した(「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照)。

また、国際共同プラセボ対照二重盲検試験における PK/PD 解析の結果、CYP3A4 の誘導能が強い薬剤であるリファンピシンとタダラフィル 40mg を併用投与したときのタダラフィルの AUC 及び C<sub>max</sub> は、タダラフィル単剤投与時の 5mg 以下の AUC 及び C<sub>max</sub> にしか到達しないと推定され、CYP3A4 の誘導能が強い薬剤を長期的に投与中の患者にタダラフィルを投与しても、十分な有効性が期待できないと考えられる。

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. 用法又は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

|  |
|--|
| <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p> |
|--|

<解説>

8.1 持続勃起症とは、性欲と無関係に有痛性の勃起が持続する疾患である。具体的には 4~6 時間勃起が持続し、陰茎海綿体内圧が 50mmHg を超えるものと定義されている。PAH に対する国際共同プラセボ対照二重盲検試験では、重篤な持続勃起が 1 例報告された。また、タダラフィルの外国市販後自発報告において、他の PDE5 阻害剤と同様に、持続勃起症が報告されている。したがって、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。持続勃起に対する処置は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見られた場合は直ちに医師の診断を受けるように指導すること。

8.2 勃起不全、及び PAH に対する国内外臨床試験において、視覚障害 (眼の異常感等)、また、外国の臨床試験において、めまいや視覚障害 (眼の異常感、霧視等) が認められているので、高所での作業、あるいは自動車の運転等危険を伴う作業を行う可能性のある患者に対する注意を記載した。

### 8.3 「Ⅷ. 1 2. その他の注意」の項参照

PAH に対する国際共同治験において、非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION：Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy）の報告はなかった。しかし、PAH に対する治療においては、40mg の長期投与となるため、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。

### 8.4 「Ⅷ. 1 2. その他の注意」の項参照

なお、PAH に対する国際共同治験において、聴力低下と突発性難聴の発現はなかった。しかし、PAH に対する治療においては、40mg の長期投与となるため、急激な聴力低下又は突発性難聴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。

## 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<90/50 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

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]

#### <解説>

9.1.1-2 本剤は PDE5 を阻害することにより、細胞内 cGMP 濃度の上昇に伴う平滑筋弛緩作用を亢進させるため、血管拡張により血圧が下降し、心血管系変化を生じる可能性があるため、再発防止に血圧コントロールが重要となる脳梗塞、脳出血後の患者や低血圧患者には注意を要する。

なお、勃起不全に対する国内及び外国プラセボ対照二重盲検比較試験では、これらの患者は除外されていたが、PAH での国際共同試験においては、除外されていない。

9.1.3 網膜色素変性症は、先天性進行性夜盲症をきたす遺伝性の網膜疾患であり、その患者の一部に PDE6（ホスホジエステラーゼ 6）の  $\beta$  サブユニット遺伝子異常を有することが知られている。本剤の PDE6 に対する阻害作用は PDE5 に対する阻害作用の約 1/700 であることが確認されているが、わずかながらも PDE6 に対する親和性を有しているため、PDE6 の遺伝

子異常が原因のひとつと考えられる網膜色素変性症の患者に対しては慎重投与に設定した。

9.1.4 Peyronie 病（形成性陰茎硬化症）は陰茎海綿体の白膜に瘢痕ができることにより、勃起時に海綿体の伸展が制限されて、陰茎が屈曲する疾患である。本剤は薬理作用により勃起が起こる可能性があり、陰茎の構造上欠陥のある患者では、勃起時に痛みを伴う可能性があることから慎重投与に設定した。

9.1.5 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

9.1.6 一酸化窒素（NO）は、血小板内の cGMP を増加させて、血小板凝集を抑制する。PDE5 阻害剤は、cGMP の分解を抑制することから、NO の血小板凝集抑制作用を増強すると考えられる。In vitro 試験においては、本剤が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用量依存的に増強することが認められた。また、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ため、慎重に投与する必要がある。

9.1.7 肺血管拡張剤は肺動脈を拡張する一方、肺静脈は拡張しないために肺毛細血管の静水圧が上昇し、一過性の肺水腫が出現すると考えられており、肺静脈閉塞性疾患を有する患者に肺血管拡張剤を投与した際に、肺水腫が発現したことが報告されている。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ため、本剤を投与しないことが望ましいと考えられる。

なお、肺静脈閉塞性疾患に伴う肺高血圧症患者に対する臨床試験は実施していない。

9.1.8 タダラフィル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。国際共同プラセボ対照二重盲検試験では 1.2%（4/323）、国際共同長期継続試験では 0.8%（3/357）で血圧低下、低血圧が発現した。患者が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場合には、本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合があるため、十分な観察を行うこと。

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）を有する患者においては、出血の危険性が高まるおそれがあるので、投与にあたっては注意すること。なお、国際共同プラセボ対照二重盲検試験の被験者のうち 60.7%（246/323）がワルファリンを併用していたが、ワルファリン併用群と非併用群で有害事象の発現傾向に明らかな差は認められなかった。

国際共同プラセボ対照二重盲検試験において、最もよく見られた出血関連の副作用は鼻出血 3.1%（10/323）であった。重篤な副作用として出血が発現したのは 2 例で、食道静脈瘤出血が発現したタダラフィル 10mg 群の 1 例（1.3%）及び月経過多が発現したタダラフィル 20mg 群の 1 例（1.2%）であり、いずれもワルファリンを併用していた。月経過多が発現した症例は、本事象により試験を中止したが、出血関連の副作用によるその他の試験中止はなかった。

国際共同長期継続試験においても、最もよく見られた出血関連の副作用は鼻出血 2.8%（10/357）であった。子宮出血に関連する副作用として月経過多が 3 例（0.8%）、眼出血に関連する副作用として網膜出血 1 例（0.3%）、及び眼出血 1 例（0.3%）が報告されたが、いずれも重篤ではなかった。

## （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]

<解説>

9.2.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.2.2 「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

(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]

<解説>

9.3.1「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(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。

<解説>

妊娠ラット及び授乳中のラットを用いた試験にて、タダラフィルあるいはその代謝物の胎盤移行性及び乳汁移行性が示唆されている。妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立されていないため、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。

<解説>

妊娠ラット及び授乳中のラットを用いた試験にて、タダラフィルあるいはその代謝物の胎盤移行性及び乳汁移行性が示唆されている。ヒトにおいて本剤の母乳中への移行は不明であるので、授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせるようにすること。

(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。

<解説>

小児等に対する臨床データはなく、安全性は確立されていない。

(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]

<解説>

一般的に高齢者では生理機能（代謝や排泄機能）が低下していることが多いため、注意を喚起するために設定した。海外臨床薬理試験において、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 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。高齢者ではクリアランスが低かったものの、両群の間で有害事象発現率に差はなく、特異的な有害事象は認められなかった。（「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）



## 7. 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<br>ニトログリセリン<br>亜硝酸アミル<br>硝酸イソソルビド<br>ニコランジル等<br>[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>30)-32)</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<br>リオシグアト(アデムパス)<br>[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<br>イトラコナゾール（イトリゾール）<br>リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド）<br>アタザナビル（レイアタツ）<br>インジナビル（クリキシバン）<br>ネルフィナビル（ピラセプト）<br>サキナビル（インビラーゼ）<br>ダルナビル含有製剤（ブリジスタ、プレジコビックス）<br>クラリスロマイシン（クラリス、クラリシッド）<br>テラプレビル（テラビック）<br>コビススタット含有製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）<br>エンシトレルビル（ゾコーバ）<br>[2.6、16.7.1、16.7.2 参照] | 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>11)</sup> 。<br>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>11)</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。          |
| CYP3A4 を強く誘導する薬剤<br>リファンピシン（リファジン）<br>フェニトイン（アレビアチン、ヒダントール）<br>カルバマゼピン（テグレトール）<br>フェノバルビタール（フェノバル）<br>[2.7 参照]  | リファンピシン（600mg/日）との併用により、本剤（10mg）の AUC 及び C <sub>max</sub> がそれぞれ 88%及び 46%低下するとの報告がある <sup>12)</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。                          |

<解説>

「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

(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<br>ホスアンプレナビル<br>ジルチアゼム<br>エリスロマイシン<br>フルコナゾール<br>ベラパミル<br>グレープフルーツジュース等 | 本剤の AUC 及び C <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> 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。                        |
| ボセンタン<br>[16.7.3 参照]   | ボセンタン（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 <sub>max</sub> 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>9)</sup> 。<br>本剤によるボセンタンの AUC 及び C <sub>max</sub> 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。        |
| α 遮断剤<br>ドキサゾシン<br>テラゾシン等<br>[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>33)</sup> 。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<br>アムロジピン<br>メトプロロール<br>エナラプリル<br>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>34)</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。   |   |
| ビタミン K 拮抗薬<br>ワルファリン<br>[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>19),20)</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。 |
| ベルイングアト  | 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。              |

<解説>

【CYP3A4 阻害剤】

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。CYP3A4 を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おそれがある。CYP3A4 に対する阻害能が中等度又は弱い薬剤との併用では、CYP3A4 を強く阻害する薬剤と比べてタダラフィルの AUC 及び C<sub>max</sub> に対する影響が小さいと予測されるが、併用投与の際は注意すること。CYP3A4 を強く阻害する薬剤については、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

#### 【CYP3A4 誘導剤】

国際共同プラセボ対照二重盲検試験における PK/PD 解析の結果、CYP3A4 の誘導能が中程度又は弱い薬剤とタダラフィルとの併用では、タダラフィルの曝露量の低下の程度は 50%未満であると推察され、この曝露量はタダラフィルを 20mg の用量で単独投与したときに得られる曝露量にほぼ相当すると考えられた。よって、CYP3A4 の誘導能が中程度又は弱い薬剤との併用では、CYP3A4 を強く誘導する薬剤と比べてタダラフィルの AUC 及び Cmax に対する影響が小さいと考えられるが、併用投与の際は注意すること。

また、CYP3A4 を誘導する薬剤との併用の際には、用法・用量に記載されている「1 日 1 回 40mg」を超えての投与は行わないこと。

#### 【ボセンタン】

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。CYP3A4 誘導剤であるボセンタンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）。

国際共同プラセボ対照二重盲検試験において、ボセンタンを併用した被験者（ボセンタン併用部分集団）及び併用しなかった被験者（ボセンタン非併用部分集団）において、有害事象の発現状況及び肝機能検査項目によりタダラフィルの安全性を評価した。プラセボ群における頭痛の発現率、タダラフィル 20mg 及び 40mg 群における消化不良の発現率はボセンタン非併用部分集団よりもボセンタン併用部分集団において高かったものの、臨床的に問題となるものではないと考えられた。また、肝機能検査項目に関して、ボセンタン併用部分集団では血清 ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍を超えた症例は認められなかった。ボセンタン非併用部分集団においては血清 ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍を超えた症例は少なく、その割合はプラセボ群と同程度であった。

#### 【α 遮断剤】

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、本剤 20mg 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>33)</sup>。また、健康成人 45 例を対象とした本剤（5mg/日）とドキサゾシン（1mg/日から漸増）併用時における血圧への影響を調べた試験において、ドキサゾシン 4mg/日を最初に服用した 2 時間後（本剤とドキサゾシンの併用を開始してから 15 日後）に、失神を伴う血圧低下を認めた症例が報告された<sup>35)</sup>。

一方、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、本剤 10mg 又は 20mg 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>33)</sup>。また、健康成人 39 例にタムスロシン 0.4mg とタダラフィル 5mg 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>36)</sup>。

同じ α 遮断剤に分類されている薬剤であっても、本剤との併用による血圧に対する影響の程度は異なるが、ドキサゾシンは本剤と併用することにより、血圧下降を増強する恐れがある。以上のことから、本剤と α 遮断剤との併用を行う場合は、個々の患者が使用している α 遮断剤の種類や患者の症状に十分注意すること。

#### 【降圧剤】

本剤は血管拡張作用を有している。臨床薬理試験より、本剤 10mg 又は 20mg と種々の降圧剤を単剤で併用した場合には、臨床上問題となる所見は得られていない。しかし、複数の降圧剤を使用している場合や、血圧のコントロールが悪い患者に本剤を投与する場合には、降圧剤による血圧下降を増強するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること。

〈降圧剤との相互作用試験<sup>34)</sup>〉

- ・外国人健康成人 18 例を対象に、カルシウム拮抗剤のアムロジピン 5mg (1 日 1 回反復経口投与) を本剤 10mg と併用した結果、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 3mmHg 及び 2mmHg 下降した。
- ・外国人健康成人 20 例を対象に、カルシウム拮抗剤のアムロジピン 5mg (1 日 1 回反復経口投与) を本剤 20mg と併用した結果、自由行動下収縮期血圧、拡張期血圧及び臨床的に有意な差はなかった。
- ・外国人高血圧患者 18 例を対象に、β 遮断剤のメトプロロール 25～200mg (1 日 1 回反復経口投与) を本剤 10mg と併用した結果、臥位及び立位共に収縮期及び拡張期血圧はわずかに下降した。しかし、その差は 10mmHg 程度であった。
- ・外国人高血圧患者 16 例を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害剤のエナラプリル 10～20mg (分割して 1 日 2 回反復経口投与) を本剤 10mg と併用した結果、プラセボ投与時に比べて、臥位及び立位血圧はやや低かったが、その差はわずか (5mmHg) であり、臨床的に有意な差ではなかった。
- ・外国人高血圧患者 18 例を対象に、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (カンデサルタン等) (反復経口投与) を本剤 20mg と併用した結果、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 下降した。

#### 【カルペリチド】

急性心不全治療剤であるカルペリチドは、ヒト α 型心房性ナトリウム利尿ペプチドであり、血管平滑筋の膜結合型グアニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内 cGMP レベルを上昇させることにより血管を弛緩させる。一方、本剤は、血管及び陰茎海綿体などの平滑筋における主要な cGMP 加水分解酵素である PDE5 を阻害し、細胞内 cGMP 濃度を上昇させて平滑筋弛緩作用を亢進する。現在のところ、本剤とカルペリチドとの相互作用に関する基礎実験並びに臨床データは得られていないが、併用により血圧下降を増強するおそれがあるので、併用投与の際は注意すること。

#### 【ビタミン K 拮抗薬】

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照。

#### 【ベルイシグアト】

ベルイシグアト (sGC 刺激薬) と PDE5 阻害剤はいずれも血圧低下作用を有している。併用により血圧低下の増強が想定されること、併用に関する臨床データが極めて限られていることから、治療上やむを得ないと判断された場合のみ投与すること。

## 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。

〈解説〉

PAH に対する国際共同プラセボ対照二重盲検試験及び国際共同長期継続試験の副作用データに基づき、主要な副作用とその発現頻度を記載した。

#### (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。

〈解説〉

勃起不全に対する国内臨床試験では発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症

候群の報告はなかったが、外国の臨床試験及び市販後において、これら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。

## (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           |
| 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]

<解説>

承認時までの第Ⅲ相臨床試験における副作用の発現状況、及び外国での市販後自発報告のデータに基づき記載した。以下に、5%以上の頻度で認められた副作用の一部を解説する。

### 潮紅

国際共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験では 6.2% (20/323)、国際共同長期継続試験では 5.6% (20/357) に潮紅が報告された。

### 筋痛

国際共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験では 5.0% (16/323)、国際共同長期継続試験では 2.2% (8/357) に筋痛が報告された。筋痛の多くは、足又は背中の疼痛として報告された。

### 頭痛

国際共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験では 27.6% (89/323)、国際共同長期継続試験では 15.1% (54/357) に頭痛が報告された。頭痛の発現率が最も高かったのは投与開始後 4 週間で、その後の発現者数は経時的に減少した。

### 浮動性めまい

国際共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験では 5.3% (17/323) に浮動性めまいが報告されたが、タダラフィル群全体の方がプラセボ群よりも発現率が低い (プラセボ群 6.1%) という結果であった。また、国際共同長期継続試験では 5.0% (18/357) に浮動性めまいが報告された。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（承認時まで）

|           | プラセボ対照<br>二重盲検比較試験 | 長期継続試験 |
|-----------|--------------------|--------|
| 安全性評価対象例数 | 323 例              | 357 例  |
| 副作用発現例数   | 185 例              | 176 例  |
| 副作用発現率    | 57.3%              | 49.3%  |

プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）

| 有害事象               | 件数 | 発現(%)  |
|--------------------|----|--------|
| <b>血液およびリンパ系障害</b> | 3  | (0.9)  |
| 貧血                 | 1  | (0.3)  |
| 好中球減少症             | 1  | (0.3)  |
| 血小板減少症             | 1  | (0.3)  |
| <b>心臓障害</b>        | 7  | (2.2)  |
| 心房細動               | 1  | (0.3)  |
| 心不全                | 2  | (0.6)  |
| 動悸                 | 4  | (1.2)  |
| <b>耳および迷路障害</b>    | 3  | (0.9)  |
| メニエール病             | 1  | (0.3)  |
| 乗物酔い               | 1  | (0.3)  |
| 回転性めまい             | 1  | (0.3)  |
| <b>眼障害</b>         | 16 | (5.0)  |
| 眼の異常感              | 2  | (0.6)  |
| 緑視症                | 1  | (0.3)  |
| 結膜出血               | 2  | (0.6)  |
| 結膜充血               | 1  | (0.3)  |
| 青視症                | 1  | (0.3)  |
| 眼乾燥                | 1  | (0.3)  |
| 眼刺激                | 1  | (0.3)  |
| 眼痛                 | 2  | (0.6)  |
| 眼そう痒症              | 1  | (0.3)  |
| 眼瞼浮腫               | 1  | (0.3)  |
| 流涙増加               | 1  | (0.3)  |
| 眼充血                | 3  | (0.9)  |
| 網膜出血               | 1  | (0.3)  |
| 霧視                 | 5  | (1.5)  |
| 視力低下               | 2  | (0.6)  |
| <b>胃腸障害</b>        | 63 | (19.5) |
| 腹部不快感              | 2  | (0.6)  |
| 腹部膨満               | 3  | (0.9)  |
| 上腹部痛               | 5  | (1.5)  |
| 便秘                 | 1  | (0.3)  |
| 下痢                 | 15 | (4.6)  |
| 口内乾燥               | 2  | (0.6)  |
| 消化不良               | 14 | (4.3)  |
| 鼓腸                 | 2  | (0.6)  |
| 胃炎                 | 2  | (0.6)  |
| 胃食道逆流性疾患           | 7  | (2.2)  |
| メレナ                | 1  | (0.3)  |
| 悪心                 | 14 | (4.3)  |
| 食道痙攣               | 1  | (0.3)  |
| 食道静脈瘤出血            | 1  | (0.3)  |
| 胃不快感               | 1  | (0.3)  |
| 嘔吐                 | 7  | (2.2)  |

| 有害事象                                       | 件数  | 発現(%)  |
|--|-----|--------|
| <b>全身障害および投与局所様態</b>                       | 32  | (9.9)  |
| 胸部不快感                                      | 1   | (0.3)  |
| 胸痛   | 2   | (0.6)  |
| 悪寒   | 1   | (0.3)  |
| 運動耐性低下                                     | 1   | (0.3)  |
| 顔面浮腫                                       | 3   | (0.9)  |
| 疲労   | 4   | (1.2)  |
| 冷感   | 1   | (0.3)  |
| 熱感   | 1   | (0.3)  |
| 全身性浮腫                                      | 1   | (0.3)  |
| インフルエンザ様疾患                                 | 1   | (0.3)  |
| 浮腫   | 2   | (0.6)  |
| 末梢性浮腫                                      | 8   | (2.5)  |
| 疼痛   | 3   | (0.9)  |
| 発熱   | 1   | (0.3)  |
| 予想外の治療反応                                   | 4   | (1.2)  |
| 潰瘍性出血                                      | 1   | (0.3)  |
| <b>免疫系障害</b>                               | 1   | (0.3)  |
| 薬物過敏症                                      | 1   | (0.3)  |
| <b>感染症および寄生虫症</b>                          | 2   | (0.6)  |
| 急性副鼻腔炎                                     | 1   | (0.3)  |
| 副鼻腔炎                                       | 1   | (0.3)  |
| 外陰腔真菌感染                                    | 1   | (0.3)  |
| <b>傷害、中毒および処置合併症</b>                       | 3   | (0.9)  |
| 挫傷   | 3   | (0.9)  |
| <b>臨床検査</b>                                | 9   | (2.8)  |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加                        | 1   | (0.3)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加                      | 2   | (0.6)  |
| 血圧低下                                       | 1   | (0.3)  |
| 尿中血陽性                                      | 1   | (0.3)  |
| ヘモグロビン減少                                   | 1   | (0.3)  |
| INR 増加                                     | 1   | (0.3)  |
| 血小板数減少                                     | 1   | (0.3)  |
| プロトロンビン時間延長                                | 1   | (0.3)  |
| 体重増加                                       | 1   | (0.3)  |
| <b>代謝および栄養障害</b>                           | 3   | (0.9)  |
| 食欲不振                                       | 1   | (0.3)  |
| 体液貯留                                       | 1   | (0.3)  |
| 痛風   | 1   | (0.3)  |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b>                       | 44  | (13.6) |
| 関節痛  | 5   | (1.5)  |
| 関節炎  | 1   | (0.3)  |
| 背部痛  | 15  | (4.6)  |
| 四肢不快感                                      | 1   | (0.3)  |
| 筋肉疲労                                       | 1   | (0.3)  |
| 筋痙縮  | 8   | (2.5)  |
| 筋骨格痛                                       | 1   | (0.3)  |
| 筋骨格硬直                                      | 2   | (0.6)  |
| 筋痛   | 16  | (5.0)  |
| 四肢痛  | 9   | (2.8)  |
| 重感   | 1   | (0.3)  |
| 全身性エリテマトーデス                                | 1   | (0.3)  |
| <b>良性、悪性および詳細不明の新生物<br/>(嚢胞およびポリープを含む)</b> | 1   | (0.3)  |
| 貪食細胞性組織球症                                  | 1   | (0.3)  |
| <b>神経系障害</b>                               | 108 | (33.4) |

| 有害事象                 | 件数 | 発現(%)  |
|----------------------|----|--------|
| 浮動性めまい               | 17 | (5.3)  |
| 頭痛                   | 89 | (27.6) |
| 感覚鈍麻                 | 2  | (0.6)  |
| 記憶障害                 | 1  | (0.3)  |
| 片頭痛                  | 1  | (0.3)  |
| 神経痛                  | 1  | (0.3)  |
| 錯感覚                  | 2  | (0.6)  |
| 下肢静止不能症候群            | 2  | (0.6)  |
| 失神                   | 1  | (0.3)  |
| 緊張性頭痛                | 1  | (0.3)  |
| <b>精神障害</b>          | 6  | (1.9)  |
| 不安                   | 1  | (0.3)  |
| うつ病                  | 2  | (0.6)  |
| 不眠症                  | 3  | (0.9)  |
| <b>生殖系および乳房障害</b>    | 6  | (1.9)  |
| 無月経                  | 1  | (0.3)  |
| 月経過多                 | 4  | (1.2)  |
| 乳頭痛                  | 1  | (0.3)  |
| 持続勃起症                | 1  | (0.3)  |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b> | 33 | (10.2) |
| 咳嗽                   | 1  | (0.3)  |
| 発声障害                 | 1  | (0.3)  |
| 呼吸困難                 | 5  | (1.5)  |
| 鼻出血                  | 10 | (3.1)  |
| 上気道分泌増加              | 1  | (0.3)  |
| 鼻閉                   | 10 | (3.1)  |
| 胸膜炎                  | 1  | (0.3)  |
| 肺動脈性肺高血圧症            | 3  | (0.9)  |
| 肺水腫                  | 1  | (0.3)  |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>   | 12 | (3.7)  |
| アレルギー性皮膚炎            | 1  | (0.3)  |
| 毛髪成長異常               | 1  | (0.3)  |
| 手掌紅斑                 | 1  | (0.3)  |
| そう痒症                 | 3  | (0.9)  |
| 発疹                   | 6  | (1.9)  |
| 皮膚病変                 | 1  | (0.3)  |
| <b>血管障害</b>          | 32 | (9.9)  |
| 潮紅                   | 20 | (6.2)  |
| ほてり                  | 9  | (2.8)  |
| 低血圧                  | 3  | (0.9)  |
| 起立性低血圧               | 1  | (0.3)  |

MedDRA Version 10.0

(承認時)



長期継続試験（国際共同第Ⅲ相試験）

[3 例以上の被験者に認められた因果関係を否定できない有害事象]

| 有害事象                           | 発現件数 | (%)    |
|--------------------------------|------|--------|
| 1 例以上の因果関係を否定できない有害事象の認められた患者数 | 176  | (49.3) |
| 頭痛                             | 54   | (15.1) |
| 潮紅                             | 20   | (5.6)  |
| 浮動性めまい                         | 18   | (5.0)  |
| 下痢                             | 13   | (3.6)  |
| 消化不良                           | 13   | (3.6)  |
| 鼻閉                             | 13   | (3.6)  |
| 背部痛                            | 12   | (3.4)  |
| 悪心                             | 11   | (3.1)  |
| 鼻出血                            | 10   | (2.8)  |
| 筋痛                             | 8    | (2.2)  |
| 霧視                             | 8    | (2.2)  |
| 末梢性浮腫                          | 7    | (2.0)  |
| 筋痙縮                            | 6    | (1.7)  |
| 貧血                             | 5    | (1.4)  |
| 疲労                             | 5    | (1.4)  |
| 動悸                             | 5    | (1.4)  |
| 発疹                             | 5    | (1.4)  |
| 体重増加                           | 5    | (1.4)  |
| 胃食道逆流性疾患                       | 4    | (1.1)  |
| ほてり                            | 4    | (1.1)  |
| 上腹部痛                           | 3    | (0.8)  |
| 胸痛                             | 3    | (0.8)  |
| 月経過多                           | 3    | (0.8)  |
| 四肢痛                            | 3    | (0.8)  |
| そう痒症                           | 3    | (0.8)  |
| 肺動脈性肺高血圧症                      | 3    | (0.8)  |
| 腫脹                             | 3    | (0.8)  |
| 失神                             | 3    | (0.8)  |
| 視覚障害                           | 3    | (0.8)  |

MedDRA Version 10.0

(承認時)

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。

<解説>

#### 13.1 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、血液透析を受けている外国人末期腎不全患者 16 例（男性 11 例、女性 5 例、28～74 歳）を対象に、本剤を単回投与したときの本剤及び代謝物の薬物動態を検討した試験において、血液透析前後で本剤及び代謝物の血漿中濃度に明らかな変化は認められず、本剤は血液透析による消失をほとんど受けないと考えられた。したがって、過量投与の際は、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。（「VII. 10.（1）2）血液透析を受けている末期腎不全患者」の項参照）

## 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. その他の注意

##### 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>37), 38)</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>39)</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>40)</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>41), 42)</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 10 mg、20 mg）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<sup>22), 23)</sup>。

<解説>

- 15.1.1 勃起不全に対する国内臨床試験においては死亡例の報告はないが、外国の臨床試験で、本剤投与後に心血管系の有害事象が発現し、死亡した症例が報告されている。
- 15.1.2 2005年7月8日付けのFDA (米国食品医薬品局) Statementにおいて、PDE5阻害剤の米国添付文書の改訂が承認された。この中で、FDAは、眼に関する問題がPDE5阻害剤に起因するものか、高血圧や糖尿病等の要因に起因するものか、あるいはこれらの要因の組み合わせによるものかは、現時点では不明としながらも、PDE5阻害剤服用者に対し、突発的な視力低下又は視力喪失を認めた場合は、服用を中止し、直ちに医師等に相談するように注意を促している。日本国内で実施された勃起不全に対する臨床試験においては、本剤投与後にNAIONを発現した症例は報告されていないが、外国において、本剤を含むPDE5阻害剤の投与中にNAIONの発現が報告されている<sup>37)-39)</sup>。NAION発現と本剤との因果関係は明らかではないが、注意を喚起するために設定した。
- その後、外国において、タダラフィルと同様の作用機序を持つ薬剤 (PDE5阻害剤) を服薬し、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の結果<sup>40)</sup>をもとに企業中核データシート (CCDS) にNAIONに対する注意喚起が追記された。そのため、国内添付文書においても同様に注意喚起を追記した。
- 15.1.3 他のPDE5阻害剤において、痙攣発作との関連が報告されている<sup>41), 42)</sup>。本剤の非臨床の安全性薬理試験では、本剤が痙攣発作を誘発する危険性を示唆するような成績は得られていないが、外国の臨床試験及び市販後において、痙攣発作がまれに報告されていることから、注意を喚起するために記載した。
- 15.1.4 PDE5阻害剤と突発性難聴について、これまでにFDAから2回 (2007年10月18日、2007年11月14日) プレスリリースが発出された。この中でFDAは、現時点では突発性難聴とPDE5阻害剤及び他のリスクファクターとの関連性を判断することは困難としながらも、潜在的なリスクを提示する目的で米国添付文書の改訂を実施すること、突発性難聴はすべてのPDE5阻害剤の臨床試験及び市販後において認められたこと等を公開した。
- 日本国内で実施された臨床試験において、耳鳴りが1例報告されているが、突発性難聴を発現した症例の報告はない。PDE5阻害剤と突発性難聴との因果関係は明らかではないが、突発性難聴に関する注意喚起をするために設定した。
- 15.1.5 本剤とアルコールとの薬物相互作用を検討するために、外国人健康成人を対象に本剤10mg又は20mg単回投与とアルコール0.6g/kg又は0.7g/kg併用の試験 (4試験) を実施した。アルコール飲用時に本剤を投与した際、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。しかし、アルコール高用量 (0.7g/kg) の試験において、アルコールあるいは本剤単剤時と比較して、本剤 (10mg又は20mg) とアルコール併用時に浮動性めまい及び起立性低血圧の発現の増加が認められた<sup>22), 23)</sup>。

(2) 非臨床使用に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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<sup>43), 44)</sup>。

<解説>

- 15.2 非臨床試験で認められた所見並びに臨床試験成績を記載した。
- イヌにおける3 ヶ月間経口投与毒性試験の200mg/kg/day 群、6 ヶ月間経口投与毒性試験の60mg/kg/day 以上の群、12 ヶ月間経口投与毒性試験の25mg/kg/day 以上の群において、精細管上皮の変性が認められた。これに関連して、6及び12 ヶ月間投与試験では精巣重量の低下及び精巣上体の精子数減少も観察された。
- 一方、最長2年間連日、最大400mg/kg/dayの経口投与を行ったマウス及びラットの試験では、

精巣に対する影響は認められていない。さらに、最大 400mg/kg/day を連日経口投与したラットにおける生殖発生毒性試験においても、精子検査、授（受）胎能、胚の初期発生に対する影響はなかった。タダラフィル投与によりイヌで認められた精巣の変化の発現機序は現在のところ明らかになっていない。

ヒトでの精巣に対する影響を検討するために、3つの臨床試験を実施した。健康成人男性及び軽症勃起障害患者に本剤 10mg を6ヵ月間、あるいは20mg を6ヵ月間及び9ヵ月間1日1回連日投与し、精子濃度、精子運動性及び精子形態を調査した。10mg を6ヵ月間、20mg を9ヵ月間投与した試験では、対照群と比較した場合の平均精子濃度の減少が観察されたが、20mg を6ヵ月間投与した試験ではこのような影響は認められなかった。3試験とも、精子運動性、精子形態に影響を認めなかった。また、テストステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモンといった生殖ホルモン濃度に影響を認めなかった<sup>43), 44)</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

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

タダラフィルの中枢神経系に及ぼす影響をラットで評価したところ、200mg/kg の経口投与で軽度から中等度の眼瞼下垂と耳介反射運動のわずかな減少が認められたが、イヌへの 200mg/kg までの経口投与では中枢神経系に対する明らかな影響はみられなかった。マウスへの 100 mg/kg までの経口投与ではペントバルビタール誘発性の睡眠時間に対する明らかな影響は認められなかった。

##### 2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

イヌにおいて 20 及び 200mg/kg の経口投与時に平均動脈圧がわずかに下降した他は、最大 200mg/kg までの経口投与で、心拍数、呼吸数及び心電図波形リズムに影響は認められなかった。麻酔イヌにタダラフィルを 3mg/kg の用量で静脈内投与したところ、タダラフィルは心拍出量に影響を及ぼさずに血圧を下降させたが、これは血管抵抗を減少させるためと考えられた。また、タダラフィルはヒト Ikr チャンネル (HERG) 電流を阻害したが、その強さは 100 $\mu$ M でも 51%程度であり、HERG 電流阻害作用は弱いことが明らかとなった (*in vitro*)。

##### 3) 循環器系に及ぼす影響

高血圧モデル動物を用いて、タダラフィルの循環器系への影響を評価したところ、1 及び 5mg/kg の単回経口投与で心拍数は影響を受けなかったが、血圧が 7 時間以上にわたり下降した。

##### 4) 胃腸管系に及ぼす影響

マウスの炭末輸送率で評価したところ、800mg/kg までの経口投与において、炭末輸送率に明らかな影響は認められなかった。

##### 5) 腎泌尿器系に及ぼす影響

ラットにタダラフィルを 0.3mg/kg の用量で静脈内投与したところ、カリウムの尿排泄量には影響を及ぼさなかったが、尿量及びナトリウム尿排泄量が増加した。また、0.1mg/kg の静脈内投与により、心房性ナトリウム利尿因子による利尿作用及びナトリウム排泄量の増加作用が増強された。

##### 6) 受容体結合

各種受容体 (ベンゾジアゼピン、GABA<sub>A</sub>、ムスカリン、ヒスタミン H<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、ドパミン D<sub>1</sub>、ドパミン D<sub>2</sub>、 $\alpha_1$ -アドレナリン、 $\alpha_2$ -アドレナリン及び  $\beta$ -アドレナリン受容体) に対する親和性は低かった (*in vitro*)。

#### (3) その他の薬理試験

##### 1) 培養細胞の cGMP 濃度に及ぼす影響

ラットに大動脈平滑筋細胞を用いた検討で、タダラフィル (10 $\mu$ M) は cGMP 濃度を 4 倍上昇させ、心房性ナトリウム利尿因子 (0.1 $\mu$ M)、C 型ナトリウム利尿ペプチド (0.1 $\mu$ M)、SNP (0.5 $\mu$ M) 等のグアニル酸シクラーゼ活性化因子の共存下では、cGMP 濃度を 200 倍程度まで上昇させた。一方、ラット心筋細胞及び心線維芽細胞内の cGMP 濃度には、タダラフィルはグアニル酸シクラーゼ活性化因子の共存下でも影響を及ぼさなかった。

また、いずれの培養細胞中でも cAMP 濃度はタダラフィルにより影響を受けなかった。

## 2) ラット大動脈の収縮性に及ぼす影響

フェニレフリン(1 $\mu$ M)で前処理したラット大動脈リング標本に対するタダラフィル(0.01~1 $\mu$ M)の弛緩作用を、内皮型 NO 合成酵素を除去(内皮剥離)した大動脈リング標本及び無損傷内皮大動脈リング標本を用いて *in vitro* で評価した。タダラフィルは内皮剥離動脈リングを弛緩させなかったが、内皮存在下では、最大 55%に達する用量依存的な弛緩作用を示した。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

| 動物種 | 投与量 (mg/kg/日)          | 概略の致死量 (mg/kg) |
|-----|------------------------|----------------|
| マウス | 400、650、1000、1600、2000 | >2000          |
| ラット | 400、650、1000、1600、2000 | >2000          |
| イヌ  | 400、800、1200、1600、2000 | >2000          |

経口投与によるタダラフィルの単回投与毒性を、マウス及びラットを用いて評価した結果、2000mg/kg の用量まで死亡及び投与に関連した特記すべき所見はみられなかった。イヌを用いた経口投与試験では、全群で糞の異常、800mg/kg 以上で嘔吐が認められたが、2000mg/kg まで死亡はなかった。

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) ラットにおける試験

<ラット 1 ヶ月間投与>

雌雄ラットにタダラフィルを 10、60、400mg/kg/日を 1 ヶ月間経口投与した結果、400mg/kg/日群で体重の増加、病理組織学的変化を伴わない胸腺重量の低下、適応性変化と考えられる血液生化学的検査及び血液学的検査値の変動、軽度のリンパ球増加、病理組織学的変化を伴わない腎重量の低下及び電解質排泄増加等の尿検査値の変動が認められたが、いずれも毒性学的に重要な変化ではなく、良好な忍容性が認められたことから、無毒性量は 400mg/kg/日とした。

<ラット 6 ヶ月間投与>

雌雄ラットに 10、60、400mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与した結果、60mg/kg/日の雌 1/19 例、400mg/kg/日の雌 4/19 例において、門脈周囲の肝細胞細胞質内に軽微~高度の色素沈着が認められた。その他に、用量依存性のない軽度の血液生化学的検査値の変動、腎臓の病理組織学的変化を伴わない尿量の増加が観察されたが、毒性学的に重要とは考えられなかった。60mg/kg/日で認められた色素沈着は軽微かつ低頻度であったことから、無毒性量は 60mg/kg/日とした。

#### 2) イヌにおける試験

<イヌ 3 ヶ月間投与>

雄イヌにタダラフィル 10、60、200mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した結果、200mg/kg/日でストレス性の胸腺萎縮及び副腎重量増加、精細管上皮の変性、精子形成の低下~欠如、胆管上皮の色素沈着が認められ、無毒性量は 60mg/kg/日と考えられた。

<イヌ 6 ヶ月間投与>

雌雄イヌに 10、60、200、400mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与した結果、400mg/kg/日で異常便の発現率の増加、60mg/kg/日以上タダラフィル投与群で精巣上体の精子数減少、無精子症、精巣における精細管上皮の退行(多核化細胞、生殖細胞の脱落、精子細胞の核濃縮、細胞層の菲薄化あるいは喪失、精細管上皮の剥離及び巨大精子細胞を特徴とする変化)、萎縮(セルトリ細胞と精祖細胞だけが管腔に並んでいる状態、まれにセルトリ細胞だけが精細管の管腔内に並んでいる状態)及び空胞化が認められた。精細管基底部に近い細胞への影響に比べて内腔側の変化が強く、精子形成過程の進んだ段階の細胞が枯渇する傾向がみられたが、線維化や精巣の組織構造の崩壊といった非可逆的变化を伴う広範な精細管上皮の喪失等はみられなかった。回復群の動

物においても同様の影響が認められたが、この動物を含み、影響の認められた動物でも精母細胞及び精子細胞を有する精細管が確認された。雄の無影響量は 10mg/kg/日、雌の無毒性量は 400mg/kg/日であった。

#### <イヌ 12 ヶ月間投与>

雌雄イヌに 25、100、400mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与した結果、全投与群で先の 6 ヶ月間投与試験と質的に同様な精巣所見が観察され、400mg/kg/日群の所見の発現率と重症度は 12 ヶ月間投与により増強していることが示された。精巣所見の程度が重篤でなかったイヌでは精子形成機能が活動している徴候が認められた。一方、精細管上皮の広範な細胞喪失がみられるなどの重篤な変化を示したイヌでは回復の可能性は低いと考えられた。

また、12 ヶ月間投与試験の投与開始後 3 ヶ月から 5 ヶ月に、100 及び 400mg/kg/日群の雌各 1 匹において、中等度～高度の好中球数減少及び軽度～中等度の血小板数減少が観察された。タダラフィル投与を中止するとこれらは正常に戻ることから、骨髄の血球産生能は維持されていることが示唆された。投与を再開すると血球数は再び減少したが、投与再開と血球減少の間に約 2 週間の時間差が認められたことから、抗体が介在する反応ではないと考えられた。また、骨髄検査の結果、直接的な骨髄毒性を示唆する結果は得られなかった。以上より、2 例のみで認められた血球数の減少は直接的な骨髄毒性によるものではなく、タダラフィル投与に関連した特異体質性の可逆性変化と考えられた。

### (3) 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験を代謝活性化系の非存在下及び存在下にて実施した。タダラフィルは、一連の *in vitro* 試験において代謝活性化系の非存在下及び存在下ともに陰性であった。

*in vivo* 試験としてはラットを用いた小核試験を実施し、最大 2000mg/kg までのタダラフィルを経口投与した。タダラフィルは染色体異常を誘発せず、赤芽球の増殖に対して細胞毒性や染色体異常誘発作用は認められなかった。

### (4) がん原性試験

タダラフィルのがん原性をマウス及びラットを用いて評価した。マウス及びラットの両試験とも一群あたり雌雄各 50 匹とし、10、60、400mg/kg/日の用量で 24 ヶ月間連日経口投与した。マウスでは、400mg/kg/日群の雄で肝細胞腺腫の発現率の増加が確認されたが、統計学的有意差はなく、加齢マウスで高頻度に認められる自然発生腫瘍である可能性とともに、CYP2B 誘導によるタダラフィル投与の二次的影響である可能性が考えられた。

ラットでは、体重、摂餌量、臨床検査項目及び病理組織学的検査における非腫瘍性変化において投与に関連した影響は認められず、腫瘍発現頻度にも影響はなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 授(受)胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラットには交配前 28 日間及び交配期間中、雌ラットには交配前 14 日間及び交配期間から妊娠 7 日まで、10、60、400mg/kg/日のタダラフィルを投与し、授(受)胎能に対する影響を検討した。雌は妊娠 13 日に剖検し、妊娠状況の評価した。雄は交配期間が終了した後に剖検し、精巣上体の精子検査及び精巣の病理組織学検査を行った。高用量群の雌における体重増加抑制及び摂餌量低下を除き、親動物に対する毒性は認められなかった。雌雄の授(受)胎能と同様、雌の生殖評価項目に影響は認められなかった。

イヌではタダラフィル投与による精巣病変が観察されたが、ラットを用いた本試験では精子数、精子運動性及び精子形態に影響は認められず、精巣においても投与に関連した病理組織学的所見は観察されなかった。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児発生毒性試験はマウス及びラットを用いて実施した。

60、200、1000mg/kg/日のタダラフィルをマウスに投与した結果、生殖パラメータに影響はなく、催奇形性も示唆されなかった。

ラットでは、母動物に対する毒性として体重増加量及び摂餌量の減少が高用量群で認められたが、胚・胎児に対する影響は認められなかった。

## 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットにおける出生前及び出生後発育試験を、胚・胎児発生毒性試験と同じ用量（60、200、1000mg/kg/日）で実施した。妊娠 6 日から分娩後 21 日までの間、雌（F<sub>0</sub> 世代）に連日投与し、全動物を自然分娩させ、出生児の成長、発達及び行動に関する検査を実施した。F<sub>1</sub> 世代の動物の一部を交配に供し、F<sub>2</sub> 世代が生後 7 日になるまで哺育させた後、剖検した。F<sub>0</sub> 世代の高用量群で体重増加量及び摂餌量の低下が観察されたが、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代の生殖毒性並びに F<sub>2</sub> 世代の発育に関する毒性は認められなかった。F<sub>1</sub> 世代では 4 日生存率の低下が全タダラフィル投与群で認められたことから、用量を 3、10、30、200mg/kg/日に下げて、生後の発育及び生存率を検討する試験を追加実施した結果、生存率の低下は認められなかった。しかしながら、最初の試験で 4 日生存率の低下が認められたことから、F<sub>1</sub> 世代の発育に関する無影響量は 30mg/kg/日とした。

## (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：アドシルカ錠 20 mg 処方箋医薬品（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

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：有り  
くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：シアリス錠 5mg、10mg、20mg、ザルテピア錠 2.5mg、5mg  
同効薬：シルデナフィルクエン酸塩、ボセンタン水和物、ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム、セレキシパグ

### 7. 国際誕生年月日

2002年10月15日（オーストラリア）

### 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     |
|--------------|-------------|---------------|-------------|-------------|
| アドシルカ錠 20mg  | 2009年10月16日 | 22100AMX02266 | 2009年12月11日 | 2009年12月11日 |
| 製造販売承認<br>承継 | 〃           | 〃             | 〃           | 2020年4月2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

再審査結果通知年月日 2021年6月30日（薬生薬審発 0630 第1号）

カテゴリー I（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）

11. 再審査期間

10年：2009年10月16日から2019年10月15日（終了）

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<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| アドシルカ錠 20mg | 2190030F1029          | 2190030F1029        | 119543901 | 621954301            |

14. 保険給付上の注意

- ①本製剤の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。
- 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) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）（2009年10月16日承認、CTD2.7.3.2）
- 2) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験（長期継続試験）（2009年10月16日承認、CTD2.7.6.3.3）
- 3) Sawamura, F. *et al.* : Eur. Heart J., 29 (Suppl) , 561 (2008)
- 4) Saenz de Tejada, I. *et al.* : Int. J. Impot. Res., 14 (Suppl 4) , S20 (2002)
- 5) 社内資料：健康成人における単回投与時薬物動態（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）
- 6) 社内資料：健康成人における反復投与時薬物動態（タダラフィル 20mg）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2）
- 7) 社内資料：健康成人における反復投与時薬物動態（タダラフィル 40mg）（2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1）
- 8) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析（2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2.2.5）
- 9) 社内資料：ボセンタンとの薬物相互作用（2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2.2.3）
- 10) 社内資料：食事の影響（2009年10月16日承認、CTD2.7.6.2.1）
- 11) 社内資料：リトナビル及びケトコナゾールとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2）
- 12) 社内資料：リファンピシン及びケトコナゾールとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1）
- 13) 社内資料：リトナビルとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.3）
- 14) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用（2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2.2.4）
- 15) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用（2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2.2.2、CTD2.7.2.2.2.4）
- 16) 社内資料：制酸剤及び H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤との薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.8）
- 17) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.5）
- 18) 社内資料：テオフィリンとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.7）
- 19) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用（タダラフィル 10mg）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.6）
- 20) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用（タダラフィル 20mg）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.6）
- 21) 社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.10）
- 22) 社内資料：アルコールとの薬物相互作用（タダラフィル 10mg）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.9、CTD2.7.2.2.2.4.7）
- 23) 社内資料：アルコールとの薬物相互作用（タダラフィル 20mg）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.2.3.9、CTD2.7.2.2.2.4.7）
- 24) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態（代謝）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.3.1.3）
- 25) Garcia-Barroso C. *et al.* : Neuropharmacology, 64, 114 (2013) (PMID: 22776546)
- 26) 社内資料：蛋白結合 (*in vitro*; ラット、イヌ及びヒト血漿) (2007年7月31日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 27) 社内資料：蛋白結合 (*in vitro*; ヒト血漿蛋白) (2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 28) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態（排泄）（2007年7月31日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
- 29) Fogue, S. T. *et al.* : Br. J. Clin. Pharmacol. Jan ; 63 (1) : 24 (2007) (PMID: 16869816)
- 30) Kloner, R. A. *et al.* : Am. J. Cardiol., 92 (9A) , 37M (2003) (PMID: 14609622)
- 31) Patterson, D. *et al.* : Br. J. Clin. Pharmacol., 60 (5) , 459 (2005) (PMID: 16236035)
- 32) Kloner, R. A. *et al.* : J. Am. Coll. Cardiol., 42 (10) , 1855 (2003) (PMID: 14642699)
- 33) Kloner, R. A. *et al.* : J. Urol., 172 (5 Pt 1) , 1935 (2004) (PMID: 15540759)
- 34) Kloner, R. A. *et al.* : Am. J. Cardiol., 92 (Suppl.) , 47M (2003) (PMID: 14609623)

- 35) Guillaume M, *et al.*: *J. Clin. Pharmacol.*, 47, 1303 (2007) (PMID: 17906163)
- 36) 社内資料：タムスロシンとの薬物相互作用 (2009年10月16日承認、CTD2.7.2.1.1.2.5.3)
- 37) Pomeranz, H. D. *et al.* : *J Neuroophthalmol.*, 25 (1) , 9 (2005) (PMID: 15756125)
- 38) McGwin, G. *et al.* : *Br. J. Ophthalmol.*, 90, 154 (2006) (PMID: 16424524)
- 39) Lee, A. G. *et al.* : *Am. J. Ophthalmol.*, 140 (4) , 707 (2005) (PMID: 16226524)
- 40) Campbell, U. B. *et al.* : *J. Sex. Med.*, 12(1) ,139 (2015) (PMID: 25358826)
- 41) Gilad, R. *et al.* : *BMJ.*, 325 (7369) , 869 (2002) (PMID: 12386039)
- 42) Striano, P. *et al.* : *BMJ.*, 333 (7572) , 785 (2006) (PMID: 17038735)
- 43) Hellstrom, W. J. G. *et al.* : *J Urol.*, 170 (3) , 887 (2003) (PMID: 12913723)
- 44) 社内資料：精液特性に及ぼす影響 (2007年7月31日承認、CTD2.7.4.4.3)

## 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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】 肺動脈性肺高血圧症

【用法・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。

アメリカの添付文書（2020年9月）における効能・効果及び用法・用量は下表のとおりである。

|               |  |
|---------------|--|
| 国名            | 米国   |
| 商品名           | ADCIRCA  |
| 発売会社          | Eli Lilly  |
| 剤形・規格         | 錠剤 20mg  |
| 効能・効果         | 肺動脈性肺高血圧症（PAH）<br>アドシルカは運動耐容能の改善を目的に PAH（WHO Group 1）の治療に適応される。アドシルカは主に NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅲの症状を有し、病因として特発性または遺伝性 PAH [61%]、膠原病性 PAH [23%] のタイプの患者において効果が立証されている。   |
| 用法・用量<br>（抜粋） | アドシルカの推奨用量・用法は 40mg（20mg 錠×2）を1日1回、食事の有無にかかわらず服用する。<br><腎障害患者><br>・軽度（クレアチニンクリアランス：51～80mL/min）または中等度（クレアチニンクリアランス：31～50mL/min）の腎障害患者：開始用量は 20mg を1日1回服用する。個々の患者における忍容性に基づき1日1回 40mg に増量する。<br>・重度（クレアチニンクリアランス：<30mL/min 及び血液透析）の腎障害患者：タダラフィルの曝露量（AUC）が増加すること、臨床経験が限られていること、透析によりタダラフィルは除去されないことから、アドシルカを服用すべきでない。<br><肝障害患者><br>・軽度または中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 A または B）：臨床経験が限られていることから、開始用量・用法は 20mg を1日1回投与とする。<br>・重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）：重度の肝硬変患者に対して臨床経験が十分得られていないことから、アドシルカを投与すべきでない。<br><リトナビルとの併用><br>・リトナビル服用患者でのアドシルカの併用<br>少なくとも1週間以上リトナビルを服用している患者は、アドシルカ1日1回 20mg より服用を開始する。患者個々の忍容性に基づき1日1回 40mg まで増量する。<br>・アドシルカ服用患者でのリトナビルの併用<br>リトナビル服用開始前のアドシルカの服用は避ける。リトナビル服用開始の少なくとも24時間前には、アドシルカの服用を中止する。リトナビル服用開始の少なくとも1週間後よりアドシルカ 20mg の1日1回の服用を再開する。患者個々の忍容性に基づき1日1回 40mg まで増量する。 |

2020年12月現在、米国、欧州、オーストラリア等で販売されている。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、外国とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

#### 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。

#### 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。

| 出典  | 記載内容  |
|---|---|
| 米国の添付文書<br>(2020年9月)(抜粋)  | <p><b>8.1 Pregnancy</b><br/><u>Risk Summary</u><br/>Limited data from case series with tadalafil use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed with oral administration of tadalafil to pregnant rats or mice during organogenesis at exposures 7 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 40 mg/day based on AUC (see Data).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15- 20%, respectively.</p> <p><b>8.2 Lactation</b><br/><u>Risk Summary</u><br/>There are no data on the presence of tadalafil and/or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Tadalafil and/or its metabolites are present in the milk of lactating rats at concentrations approximately 2.4-times that found in the plasma. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for ADCIRCA and any potential adverse effects on the breastfed child from ADCIRCA or from the underlying maternal condition.</p> |
| オーストラリアの分類<br>(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B1 (2020年9月)  |

参考：オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

### (2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSPCとは異なる。

<本邦における使用上の注意>

### 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。

| 出典                   | 記載内容  |
|----------------------|---|
| 米国の添付文書<br>(2020年9月) | <b>Pediatric Use</b><br>Safety and effectiveness ADCIRCA in pediatric patients have not been established.   |
| 欧州のSPC<br>(2017年5月)  | <b>Paediatric population</b><br>The safety and efficacy of ADCIRCA in the paediatric population has not yet been established. Currently available data are described in section 5.1.. |

## XIII. 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。

#### (1) 粉砕

アドシルカ錠 20 mg を粉砕し、通常条件下、光条件下における安定性試験を行った。結果は以下の通りである。

|    |   | 条件                        | 保管条件 | 結果  |
|----|---|---------------------------|------|-----|
| 通常 |   | 30°C/60%RH,36 ヶ月          | 乾燥剤有 | 規格内 |
|    |   | 30°C/60%RH,36 ヶ月          | 乾燥剤無 | 規格内 |
| 苛酷 | 光 | 130 万 lux・hr<br>(キセノンランプ) |      | 規格内 |

測定項目：外観、類縁物質、含量

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

条件：アドシルカ錠を約 55°C の温湯 20mL に入れ、5 分または 10 分放置後に攪拌

結果：10 分以内に崩壊した。崩壊した懸濁液は、8Fr 経管チューブを通過し、流路を洗浄後の注入器内・チューブ内に残存物はなかった。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



