医薬品インタビューフォーム

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

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤
（ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤）
タダラフィル口腔内崩壊錠

タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」
タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」

TADALAFIL OD TABLETS 2.5mg ZA “TOWA” / OD TABLETS 5mg ZA “TOWA”

剤形	口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	OD 錠 2.5mg：1 錠中 タダラフィル 2.5mg 含有 OD 錠 5mg：1 錠中 タダラフィル 5mg 含有
一般名	和名：タダラフィル（JAN） 洋名：Tadalafil（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020 年 2 月 17 日 薬価基準収載年月日：2020 年 6 月 19 日 販売開始年月日：2020 年 6 月 19 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元： 東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部 DI センター TEL　0120-108-932　　FAX　06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 11 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

２．ＩＦとは

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

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

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

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

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

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

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが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を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 ……1
1．開発の経緯 ……1
2．製品の治療学的特性 ……1
3．製品の製剤学的特性 ……1
4．適正使用に関して周知すべき特性 ……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……1
6．RMP の概要 ……1

Ⅱ. 名称に関する項目 ……2
1．販売名 ……2
2．一般名 ……2
3．構造式又は示性式 ……2
4．分子式及び分子量 ……2
5．化学名（命名法）又は本質 ……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ……2

Ⅲ. 有効成分に関する項目 ……3
1．物理化学的性質 ……3
2．有効成分の各種条件下における安定性 ……3
3．有効成分の確認試験法、定量法 ……3

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……4
1．剤形 ……4
2．製剤の組成 ……4
3．添付溶解液の組成及び容量 ……5
4．力価 ……5
5．混入する可能性のある夾雑物 ……5
6．製剤の各種条件下における安定性 ……5
7．調製法及び溶解後の安定性 ……8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……9
9．溶出性 ……9
10. 容器・包装 ……15
11. 別途提供される資材類 ……15
12. その他 ……15

Ⅴ. 治療に関する項目 ……16
1．効能又は効果 ……16
2．効能又は効果に関連する注意 ……16
3．用法及び用量 ……16
4．用法及び用量に関連する注意 ……16
5．臨床成績 ……16

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……19
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……19
2．薬理作用 ……19

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……20
1．血中濃度の推移 ……20
2．薬物速度論的パラメータ ……23
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……24
4．吸収 ……24
5．分布 ……24
6．代謝 ……25
7．排泄 ……25
8．トランスポーターに関する情報 ……25
9．透析等による除去率 ……25
10. 特定の背景を有する患者 ……25
11. その他 ……26

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……27
1．警告内容とその理由 ……27
2．禁忌内容とその理由 ……27
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……27
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……27
5．重要な基本的注意とその理由 ……27
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……28
7．相互作用 ……29
8．副作用 ……30
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……31
10. 過量投与 ……31
11. 適用上の注意 ……31
12. その他の注意 ……31

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……33
1．薬理試験 ……33
2．毒性試験 ……33

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……34
1．規制区分 ……34
2．有効期間 ……34
3．包装状態での貯法 ……34
4．取扱い上の注意 ……34
5．患者向け資材 ……34
6．同一成分・同効薬 ……34
7．国際誕生年月日 ……34
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 ……34
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 ……34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……34
11. 再審査期間 ……34
12. 投薬期間制限に関する情報 ……34
13. 各種コード ……35
14. 保険給付上の注意 ……35

ⅩⅠ. 文献 ……36
1．引用文献 ……36
2．その他の参考文献 ……37

ⅩⅡ. 参考資料 ……37
1．主な外国での発売状況 ……37
2．海外における臨床支援情報 ……37

ⅩⅢ. 備考 ……38
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 ……38
2．その他の関連資料 ……39

略 語 表

略語	略語内容
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate：環状グアノシン 1 リン酸
IPSS	International prostate symptom score：国際前立腺症状スコア
LOCF	Last observation Carried Forward： 投与後のデータが欠測の場合は、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法
PDE5	Phosphodiesterase Type5：ホスホジエステラーゼ･タイプ 5

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

タダラフィルはホスホジエステラーゼ 5 阻害薬であり、前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬として本邦では 2014 年（普通錠）から製造販売されている。

東和薬品株式会社が後発医薬品として、タダラフィル OD 錠 2.5mg/5mgZA「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2020 年 2 月に承認を取得、2020 年 6 月に発売した。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は、タダラフィルを有効成分とする前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤（ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤）であり「前立腺肥大症に伴う排尿障害」の効能又は効果を有する。

（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(2) 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）

３．製品の製剤学的特性

・タダラフィル ZA 製剤初の OD 錠
・東和薬品独自の OD 錠製造技術である RACTAB 技術を採用した、水なしでも服用できるヨーグルト風味の OD 錠
・錠剤両面に製品名と含量を印刷。
・5mg 製剤に割線を付与。分割後の錠剤に「タダラ ZA5」の表示が残る

（「Ⅳ．1．(2)製剤の外観及び性状」の項参照）

・PTP シートに 1 錠ごとに服用時の注意点「ニトログリセリンなどの硝酸薬と本剤は併用できません」を表示
・PTP シートに服薬指導箋にアクセスできる QR コード※を表示
・PTP シートに 1 錠ごとに GS 1 コードを表示(裏面)。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

※QR コードは株式会社デンソーウェーブの登録商標です

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 2 年 6 月 18 日：保医発 0618 第 3 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

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

１．販売名

(1) 和　　名

タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」
タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」

(2) 洋　　名

TADALAFIL OD TABLETS 2.5mg ZA　“TOWA”
TADALAFIL OD TABLETS 5mg ZA　“TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「屋号」
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕
ZA:タダラフィルを含有する先発医薬品のうち、ザルティア錠の後発医薬品であることを示す。

２．一般名

(1) 和　　名（命名法）

タダラフィル（JAN）

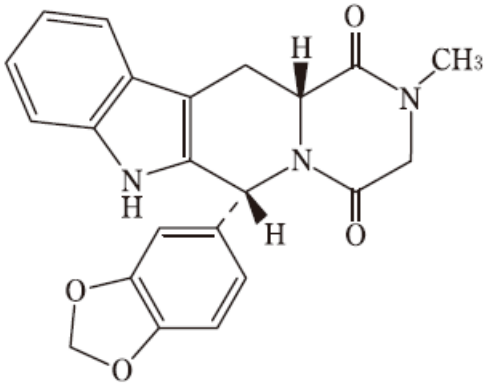
(2) 洋　　名（命名法）

Tadalafil（JAN）

(3) ステム

血管拡張作用を持つホスホジエステラーゼ PDE5 阻害薬：-afil

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{19}N_3O_4$
分子量：389.40

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
(2)液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

口腔内崩壊錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」	タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」
性状・剤形		淡黄白色の口腔内崩壊錠	淡黄白色の割線入りの 口腔内崩壊錠
本体 表示	表	2.5 タダラフィル ZA OD トーワ	タダラ ZA 5
	裏		5 タダラフィル ZA OD トーワ
外形	表		
	裏		
	側面		
直径（mm）		5.5	7.5
厚さ（mm）		2.7	3.2
質量（mg）		72	144

ヨーグルト風味の製剤である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」	タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」
摩損度	0.02%	0.05%

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」	タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」
1 錠中の 有効成分	タダラフィル…2.5mg	タダラフィル…5mg
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、ステアリン酸マグネシウム、その他 3 成分	

(2) 電解質等の濃度
該当しない

(3) 熱量
該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量
該当しない

４．力価
該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性
タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」

(1) 加速試験 [48]

包装形態：PTP 包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄白色の 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	12～20	14～21
溶出率(%)	81.7～88.6	88.4～94.8
含量(%)	98.9～101.0	99.1～101.6

(2) 長期保存試験 [49]

包装形態：PTP 包装した製品
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	2 年
性状	淡黄白色の 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	12～20	11～18
溶出率(%)	81.7～88.6	82.9～93.3
含量(%)	98.9～101.0	99.4～101.4

最終包装製品を用いた長期保存試験及び加速試験の結果、タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(3) 苛酷試験 [50)]

保存形態：ガラス瓶（アルミピロー包装）
試験条件：60℃、成り行き湿度、1 ロット(n=1*)

試験項目	開始時	3 箇月
性状	淡黄白色の 口腔内崩壊錠	同左
崩壊時間(秒)	13～15	9～13
溶出率(%)	85.0～86.7	91.4～93.7
含量(%)	100.0～101.0	100.8～100.9

＊：含量は n=3 で実施

苛酷試験の結果、タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」は上記試験条件において、すべての試験項目で規格に適合した。

(4) 無包装状態における安定性 [51)]

《試験条件》
温度：40℃、遮光、気密容器
湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）
光　：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3 箇月	3 箇月	120 万 lx・hr
外観	淡黄白色の 口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	100.9%	99.7%	101.1%	100.0%
硬度	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格（参考値）： 20N 以上	60N	61N	45N	58N
崩壊性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり （規格内）	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）以上の場合	
変化あり （規格外）	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）未満の場合	規格値外の場合

タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」

(1) 加速試験 [52]

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄白色の割線入りの口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	15～24	12～18
溶出率(%)	86.2～91.6	88.3～98.0
含量(%)	100.2～101.7	99.3～100.9

(2) 長期保存試験 [53]

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	2 年
性状	淡黄白色の割線入りの口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	15～24	11～23
溶出率(%)	86.2～91.6	87.1～95.8
含量(%)	100.2～101.7	99.2～101.4

最終包装製品を用いた長期保存試験及び加速試験の結果、タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(3) 苛酷試験 [54]

保存形態：ガラス瓶（アルミピロー包装）

試験条件：60℃、成り行き湿度、1 ロット(n=1*)

試験項目	開始時	3 箇月
性状	淡黄白色の割線入りの口腔内崩壊錠	同左
崩壊時間(秒)	16～18	13～15
溶出率(%)	86.2～91.1	92.1～95.6
含量(%)	100.4～101.4	100.0～100.3

＊：含量は n=3 で実施

苛酷試験の結果、タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」は上記試験条件において、すべての試験項目で規格に適合した。

(4) 無包装状態における安定性[55)]

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）

光　：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3 箇月	3 箇月	120 万 lx・hr
外観	淡黄白色の割線入りの口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	100.8%	101.4%	101.1%	100.5%
硬度	規格内	変化なし	変化あり*（規格内）	変化なし
規格（参考値）：20N 以上	67N	67N	42N	70N
崩壊性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

＊：67N（開始時）→35N（規格内、1 箇月）→42N（規格内、3 箇月）

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり（規格内）	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）以上の場合	
変化あり（規格外）	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）未満の場合	規格値外の場合

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（物理化学的変化）

服薬補助ゼリーとの配合変化 [56)]

タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」

■方法

(1)試験概要

タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」（1 錠）と服薬補助ゼリー（大さじ 1（およそ 15mL））を配合した。

(2)保存条件

条件：成り行き温湿度、室内散光下
保存形態：無色ガラス製容器（密栓）

■結果

服薬補助ゼリー（メーカー名）	測定項目	配合前	配合直後	3 時間後
らくらく服薬ゼリー（龍角散）	外観	試験製剤：淡黄白色の割線入りの錠剤	微黄白色のゼリーに淡黄白色の割線入りの錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨潤した淡黄白色の割線入りの錠剤が包まれていた
	におい	－	レモン様のにおい	同左
	含量（%）	試験製剤：100.6	100.2	101.0
おくすり飲めたねいちご味（龍角散）	外観	試験製剤：淡黄白色の割線入りの錠剤	紫みの赤色を帯びたゼリーに淡黄白色の割線入りの錠剤が包まれていた	紫みの赤色を帯びたゼリーに膨潤した淡黄白色の割線入りの錠剤が包まれていた
	におい	－	イチゴ様のにおい	同左
	含量（%）	試験製剤：100.6	97.5	102.3
おくすり飲めたねチョコ風味（龍角散）	外観	試験製剤：淡黄白色の割線入りの錠剤	濃褐色のゼリー	同左
	におい	－	チョコレート様のにおい	同左
	含量（%）	試験製剤：100.6	97.7	102.1

９．溶出性

(1) 規格及び試験方法

タダラフィル OD 錠 2.5mgZA/5mgZA「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方　法：日局溶出試験法(パドル法)
試験液:ポリソルベート 80 1g に溶出試験第 2 液を加えて 10L とした液 900mL(OD 錠 2.5mg)
　　ポリソルベート 80 1g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL(OD 錠 5mg)
回転数：50rpm
測定法：液体クロマトグラフィー
規　格：150 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。(OD 錠 2.5mg)
　　120 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。(OD 錠 5mg)

(2) 溶出挙動における同等性

16.8 その他

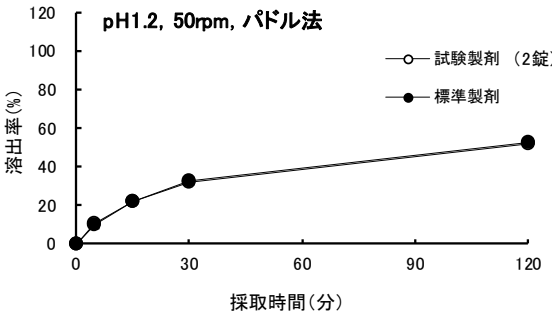
〈タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」〉

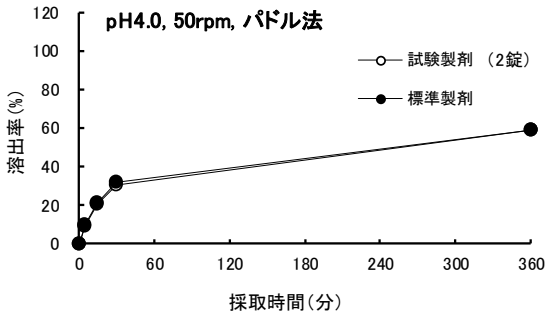
タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」は、タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。[39)]

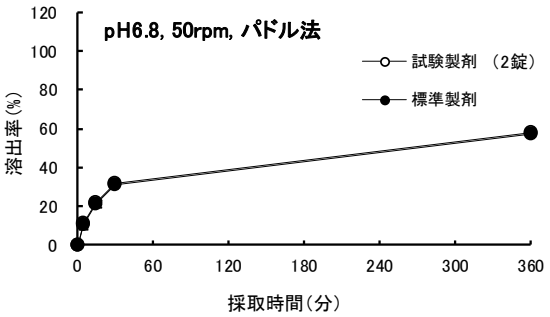
タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたタダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより A 水準に該当した。

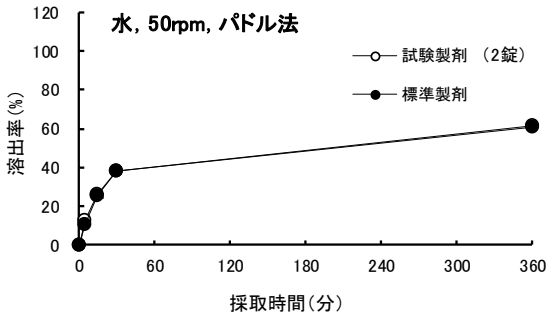
＜測定条件＞

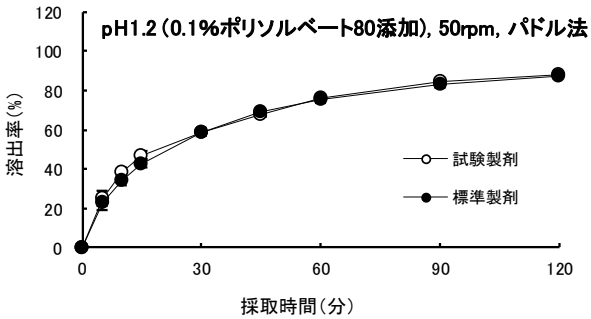
試 験 液　：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
　　pH1.2、pH4.0、pH6.8 (0.1%ポリソルベート80添加)
回 転 数　：50rpm、100rpm
試験製剤　：タダラフィルOD錠2.5mgZA「トーワ」
検 体 数　：n=12
試 験 法　：パドル法
標準製剤　：タダラフィルOD錠5mgZA「トーワ」

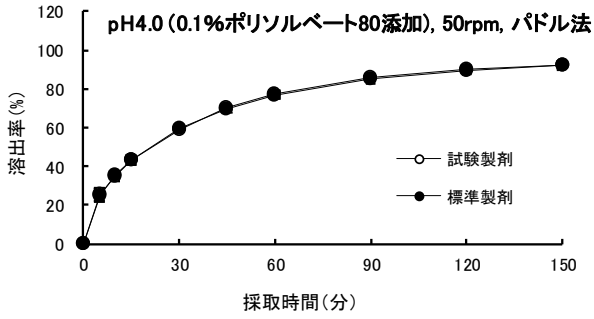




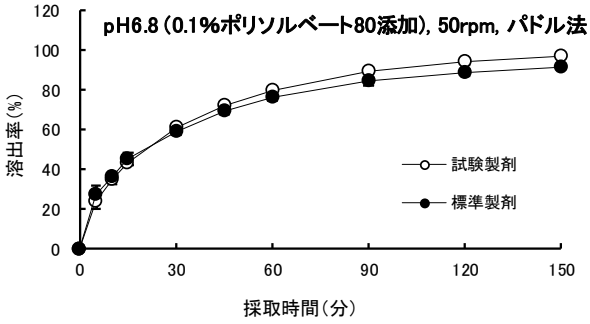


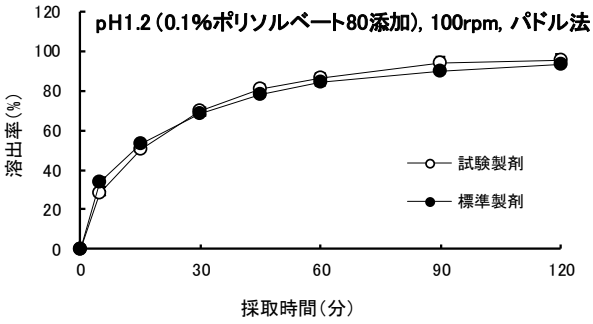






平均溶出率(%)±S.D.





平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	21.7	21.9	−0.2	標準製剤の平均溶出率の±8%以内	適
		120	52.1	52.3	−0.2		
	pH4.0	30	30.2	32.0	−1.8		適
		360	59.3	59.2	0.1		
	pH6.8	30	31.5	31.1	0.4		適
		360	57.9	57.2	0.7		
	水	15	25.9	25.1	0.8		適
		360	61.8	61.1	0.7		
	pH1.2 ＋0.1%PS*	15	47.1	42.9	4.2	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		90	84.4	83.4	1.0		
	pH4.0 ＋0.1%PS*	15	43.4	43.1	0.3		適
		90	85.8	84.9	0.9		
	pH6.8 ＋0.1%PS*	15	43.6	45.1	−1.5		適
		90	89.7	84.4	5.3		
パドル法 100rpm	pH1.2 ＋0.1%PS*	15	50.7	52.9	−2.2		適
		60	86.6	84.0	2.6		

＊PS：ポリソルベート 80

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±12%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	120	51.0～52.9	40.1～64.1	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない	適
	pH4.0	360	58.5～60.1	47.3～71.3	0		適
	pH6.8	360	57.3～58.8	45.9～69.9	0		適
	水	360	61.2～62.5	49.8～73.8	0		適

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2 ＋0.1%PS*	90	81.8～87.9	69.4～99.4	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH4.0 ＋0.1%PS*	90	82.7～88.6	70.8～100.8	0		適
	pH6.8 ＋0.1%PS*	90	86.7～92.3	74.7～104.7	0		適
パドル法 100rpm	pH1.2 ＋0.1%PS*	60	82.0～89.8	71.6～101.6	0		適

＊PS：ポリソルベート 80

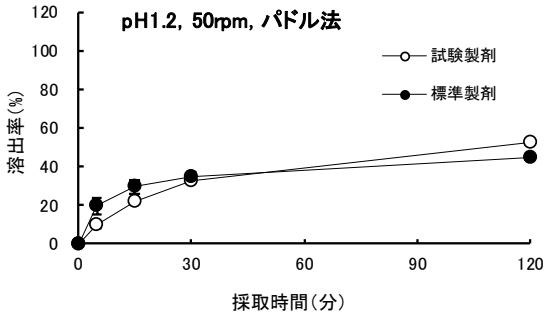
①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。
従って、タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」と、標準製剤（タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

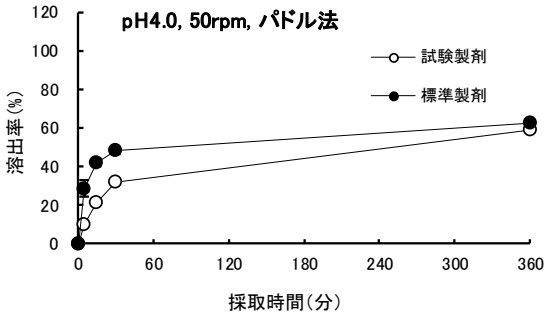
タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」[57]

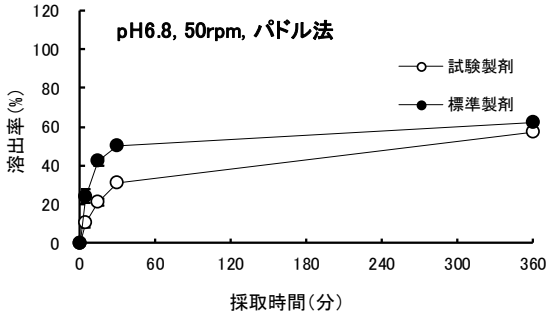
タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、溶出試験を行った。

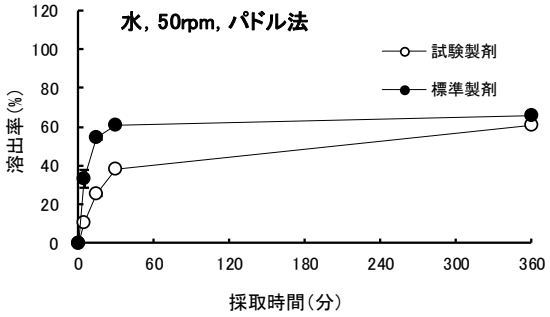
＜測定条件＞

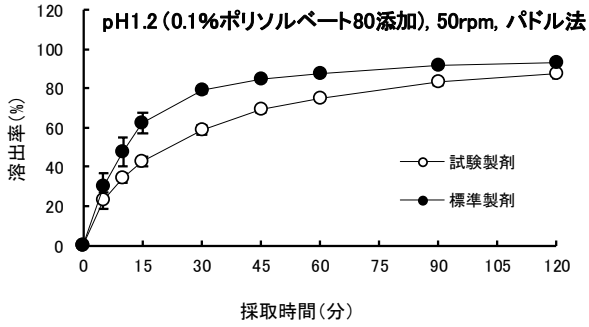
試 験 液	：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 pH1.2、pH4.0、pH6.8（0.1%ポリソルベート80添加）	検 体 数	：n=12
回 転 数	：50rpm、100rpm	試 験 法	：パドル法
試験製剤	：タダラフィルOD錠5mgZA「トーワ」	標準製剤	：ザルティア錠5mg

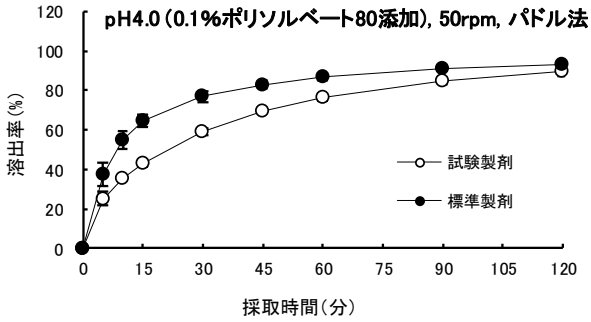




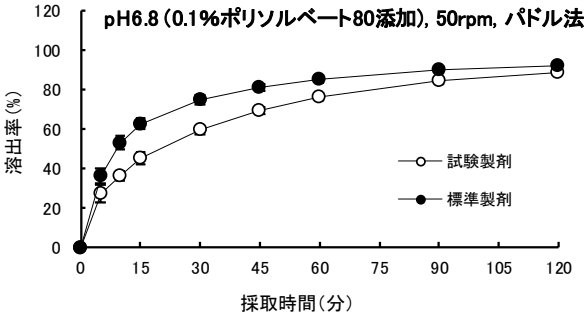


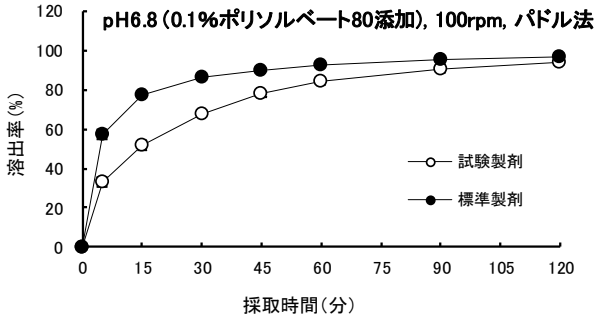






平均溶出率(%)±S.D.





平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	溶出率の差(%)	f_2 値	類似性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	21.9	29.6	−7.7		標準製剤の平均溶出率の±9%以内	適
		120	52.3	44.8	7.5			
	pH4.0	15	21.0	42.1	−21.1		標準製剤の平均溶出率の±12%以内	不適
		360	59.2	62.4	−3.2			
	pH6.8	15	21.2	42.2	−21.0			不適
		360	57.2	62.1	−4.9			
	水	15	25.1	54.3	−29.2			不適
		360	61.1	65.8	−4.7			
	pH1.2 ＋0.1%PS*	15	42.9	62.3	−19.4		標準製剤の平均溶出率の±15%以内	不適
		45	69.0	84.4	−15.4			
	pH4.0 ＋0.1%PS*	15	43.1	64.7	−21.6			不適
		60	76.5	86.8	−10.3			
	pH6.8 ＋0.1%PS*	15	45.1	62.8		42.6	f_2 値が 42 以上	適
		30	59.5	75.0				
		45	69.3	81.3				
		60	76.1	85.5				
パドル法 100rpm	pH6.8 ＋0.1%PS*	15	51.7	77.3	−25.6		標準製剤の平均溶出率の±15%以内	不適
		30	67.8	86.0	−18.2			

＊PS：ポリソルベート 80

上記の結果より、pH1.2（50rpm）及び pH6.8（0.1%ポリソルベート 80 添加）（50rpm）の試験条件を除き、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。なお、いずれの試験条件も標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」を認めなかったため、ガイドラインに基づいて、健康成人を被験者として生物学的同等性試験を行い、タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」〉

100 錠［10 錠×10：PTP］

〈タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」〉

100 錠［10 錠×10：PTP］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

4. 効能又は効果
前立腺肥大症に伴う排尿障害

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
5.1 本剤の適用にあたっては、前立腺肥大症の診断・診療に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、適切な検査により診断を確定すること。
5.2 本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、成人には１日１回タダラフィルとして 5mg を経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ．5.（3）用量反応探索試験」の項参照

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 中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあること及び投与経験が限られていることから、患者の状態を観察しながら 1 日 1 回 2.5mg から投与を開始するなども考慮すること。[9.2.2 参照]
7.2 チトクローム P450 3A4（CYP3A4）を強く阻害する薬剤を投与中の患者では、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、1 日 1 回 2.5mg から投与を開始し、患者の状態を観察しながら適宜 5mg へ増量すること。[10.2 参照]

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較臨床試験
日本人の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者（422 例）を対象にプラセボ、タダラフィル 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与した結果、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-3.8、タダラフィル 2.5mg 群で-4.5、5mg 群で-4.9 であった。変化量のプラセボ群との差は、5mg 群（-1.1）が 2.5mg 群（-0.7）に比べて 57%大きく、用量依存的な改善傾向が認められた。(試験①)
副作用発現頻度は、タダラフィル 2.5mg 群で 4.9%(7/142 例)及びタダラフィル 5mg 群で 6.4%(9/140 例)であった。主な副作用は、2.5mg 群では、ほてりが 2.1%(3/142 例)及び動悸が 1.4%(2/142 例)、5mg 群では、消化不良が 2.1%(3/140 例)及びほてりが 1.4%(2/140 例)であった。[40),41)]

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.2 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験

日本、韓国及び台湾の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者（309 例）を対象に、プラセボ又はタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与した結果、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-3.0、タダラフィル 5mg 群で-4.7 であり、5mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。5mg 群では投与 2 週後の早期から IPSS トータルスコアの改善が認められた。また、日本人患者（173 例）における IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-3.1、タダラフィル 5mg 群で-4.8 であり、5mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（プラセボ群との差:-1.7、p＝0.036）。（試験②）

副作用発現頻度は、タダラフィル 2.5mg 群で 9.9%（15/151 例）及び 5mg 群で 13.5%（21/155 例）であった。主な副作用は、2.5mg 群では、筋攣縮、筋肉痛及び頭痛が各 1.3%（2/151 例）、5mg 群では、筋肉痛が 3.2%（5/155 例）、消化不良、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び筋緊張が各 1.3%（2/155 例）であった。[42),43)]

17.1.3 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験

日本及び韓国の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者（610 例）を対象に、プラセボ又はタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与した結果、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-4.5、タダラフィル 5mg 群で-6.0 であり、5mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。5mg 群では投与 4 週後から IPSS トータルスコアの改善が認められた。また、日本人患者（449 例）における IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-4.8、タダラフィル 5mg 群で-6.0 であり、5mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（プラセボ群との差:-1.2、p＝0.017）。（試験③）

副作用発現頻度は、タダラフィル 5mg 群で 15.0%（46/306 例）であった。主な副作用は、消化不良が 3.3%（10/306 例）、頭痛が 2.6%（8/306 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2.0%（6/306 例）であった。[44)]

表 1）IPSS トータルスコアの投与前後における変化量

	投与群	n	投与前 (平均値)	投与 12 週後 (平均値)	変化量 (最小二乗 平均値)	プラセボ群 との差	p 値
第Ⅱ相[注 1)] 臨床試験 (試験①)	プラセボ	140	16.5	12.8	-3.8	-	-
	2.5mg	142	16.3	12.0	-4.5	-0.7	0.201
	5mg	140	16.4	11.7	-4.9	-1.1	0.062
第Ⅲ相[注 1)] 臨床試験 (試験②)	プラセボ	154	16.8	13.6	-3.0	-	-
	5mg	155	17.2	12.2	-4.7	-1.7	0.004
第Ⅲ相[注 2)] 臨床試験 (試験③)	プラセボ	304	18.7	13.9	-4.5	-	-
	5mg	306	18.7	12.1	-6.0	-1.5	<0.001

注 1)共分散分析モデル解析（LOCF を使用）

注 2)経時測定データの混合効果モデル解析

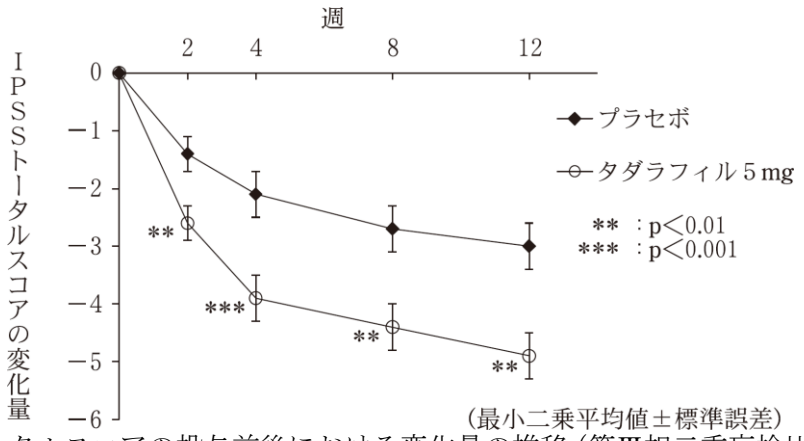


図 1) IPSS トータルスコアの投与前後における変化量の推移（第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（試験②））

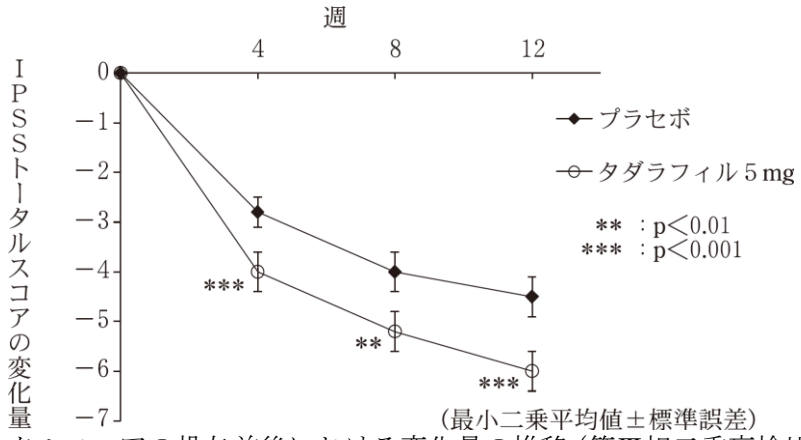


図 2) IPSS トータルスコアの投与前後における変化量の推移（第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（試験③））

2) 安全性試験

17.1.4 国内長期投与非盲検試験

第Ⅱ相試験を完了した 394 例の被験者が 42 週の長期投与非盲検試験に参加した。前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 54 週間（二重盲検期間 12 週を含む）長期継続投与した結果、IPSS トータルスコアの継続的な改善の維持が認められ、長期の安全性及び良好な忍容性が確認された。[40)]

副作用発現頻度は、タダラフィル 5mg 群で 10.7%（42/394 例）であった。主な副作用は、消化不良及び胃食道逆流性疾患が各 1.3%（5/394 例）であった。[45)]

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

タダラフィルは PDE5 を阻害することにより、前立腺及び膀胱平滑筋、並びに下部尿路血管の平滑筋内 cGMP 濃度を上昇させる。タダラフィルによる血管拡張作用を介した血流増加が前立腺肥大症に伴う排尿障害の症状緩和に寄与していると考えられる。また、前立腺及び膀胱における平滑筋弛緩が血管に対する作用を補完している可能性がある。[46)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 PDE5 阻害作用

タダラフィルは選択的 PDE5 阻害剤である。ヒト遺伝子組み換え PDE5 を約 1nM の IC_{50} 値で阻害し、PDE6 及び PDE11 と比較するとそれぞれ 700 及び 14 倍、その他の PDE サブタイプと比較すると 9000 倍以上の選択性を示した（*in vitro*）。[47)]

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人 36 例にタダラフィル 5、10、20、40mg[注1)]を単回経口投与したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与 0.5～4 時間（T_{max} の中央値、3 時間）の間にピークに達した後、消失した。消失半減期は約 14～15 時間であった。[17)]

注 1)承認最大用量は 5mg である。

表 1）健康成人にタダラフィル 5、10、20、40mg[注1)]を単回投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

用量	n	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	T_{max} (h)[注2)]	$T_{1/2}$ (h)
5mg	23	1784(35.3)	95.6(30.0)	3.00(0.500～4.00)	14.2(19.9)
10mg	23	3319(32.5)	174(26.5)	3.00(0.500～4.00)	14.6(20.9)
20mg	24	5825(23.2)	292(26.1)	3.00(1.00～4.03)	13.6(17.1)
40mg	23	10371(32.3)	446(20.2)	3.00(0.500～4.00)	14.9(20.0)

幾何平均値（変動係数%）

注 2)中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者 12 例にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。定常状態でのタダラフィルの AUC 及び C_{max} は初回投与時と比べて約 2 倍に増加した。[18)]

表 2）前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者にタダラフィル 5mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

日数	n	AUC_{0-24} (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	T_{max} (h)[注3)]	$T_{1/2}$ (h)
1 日目	12	1410(31)	102(27)	4.00(1.00～4.00)	－
10 日目	12	2710(27)	173(24)	3.00(2.00～4.00)	23.9(25)

幾何平均値（変動係数%）

注 3)中央値（範囲）

前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者を対象とした第Ⅱ相二重盲検比較臨床試験において、タダラフィル 2.5mg 又は 5mg のいずれかを 1 日 1 回反復経口投与した。5mg を投与したときの血漿中タダラフィル濃度は 2.5mg の約 2 倍となった。[19)]

16.1.3 生物学的同等性試験

〈タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」〉

タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」とザルティア錠 5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（タダラフィルとして 5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。[20)]

(1)水なしで服用（ザルティア錠 5mg は水で服用）

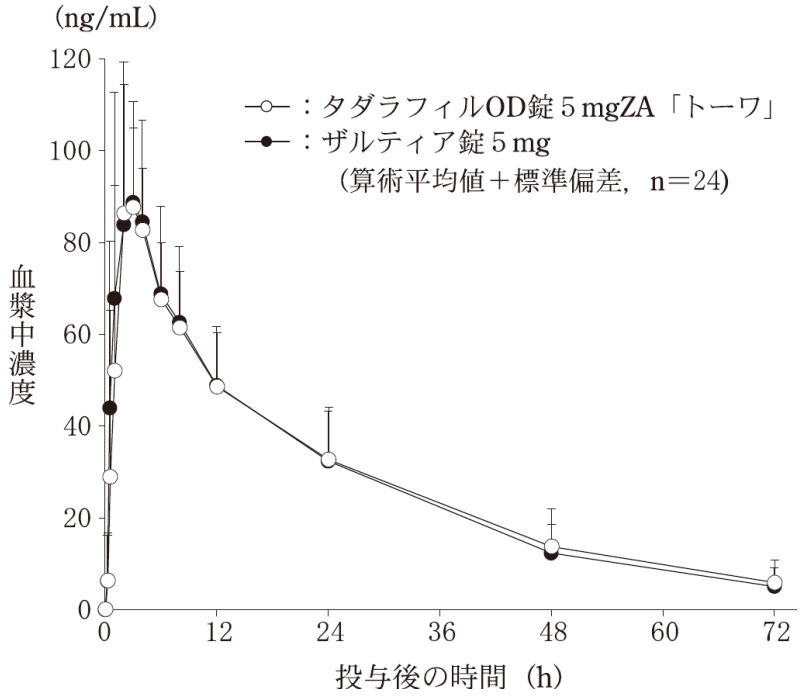


図 1）血漿中濃度推移

表 3）薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}72}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」	2047±639	99.5±18.5	2.29±1.04	18.53±5.21
ザルティア錠 5mg	2024±589	106.7±26.7	2.10±1.29	17.40±4.37

（算術平均値±標準偏差，n＝24）

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}72}$	C_{max}
平均値の差	log(1.0119)	log(0.9442)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9440)～log(1.0847)	log(0.8806)～log(1.0125)

(2) 水で服用

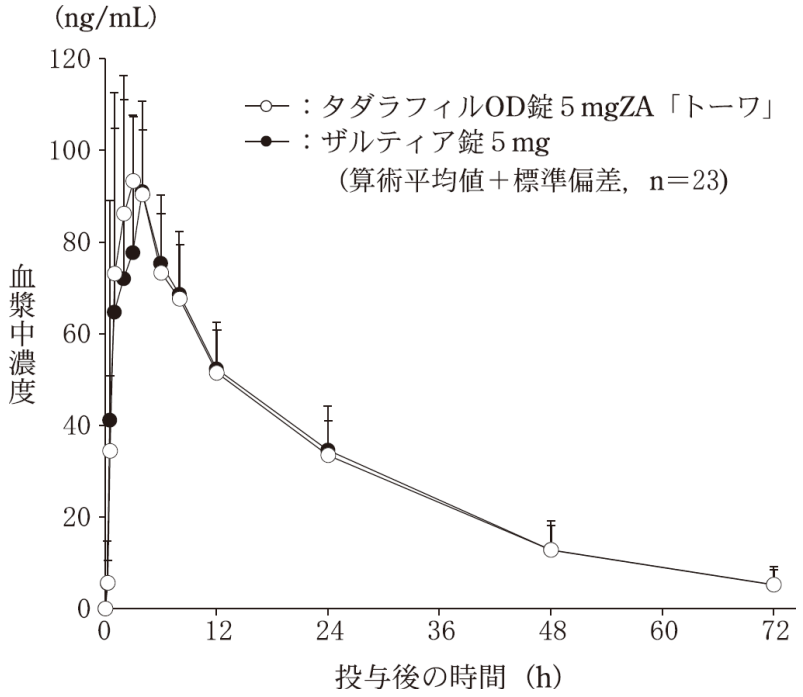


図 2）血漿中濃度推移

表 4）薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}72}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」	2115±404	102.5±16.0	2.48±1.08	17.33±4.73
ザルティア錠 5mg	2118±477	110.9±25.2	2.59±1.72	16.75±5.13

（算術平均値±標準偏差，n＝23）

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}72}$	C_{max}
平均値の差	log(1.0086)	log(0.9357)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9705)～log(1.0482)	log(0.8749)～log(1.0007)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.1 食事の影響

健康成人 18 例にタダラフィル 20mg [注 1)] を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回経口投与したとき、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} 共に食事摂取による影響は認められなかった（外国人データ）。[21)]

注 1)承認最大用量は 5mg である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 経口ケトコナゾール

健康成人12例にケトコナゾール400mg（1日1回経口投与、国内未発売）とタダラフィル20mg[注1)]を併用投与したとき、タダラフィルの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ312%及び22%増加した（外国人データ）。[4)]

健康成人11例にケトコナゾール200mg（1日1回経口投与）とタダラフィル10mg[注1)]を併用投与したとき、タダラフィルの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ107%及び15%増加した（外国人データ）。[5)]［10.2参照］

16.7.2 リトナビル

健康成人16例にリトナビル500mg又は600mg（1日2回）とタダラフィル20mg[注1)]を併用投与したとき、タダラフィルのC_{max}は30%低下したが、$AUC_{0-\infty}$は32%増加した（外国人データ）。[29)]

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[注1)]を併用投与したとき、タダラフィルのC_{max}は同程度であったが、$AUC_{0-\infty}$は124%増加した（外国人データ）。[4)]［10.2参照］

16.7.3 α遮断剤

(1) ドキサゾシン

健康成人18例にドキサゾシン8mgを反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル20mg[注1)]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（外国人データ）。[6),30)]

健康成人45例にドキサゾシン（4mgまで漸増）とタダラフィル5mgを1日1回反復経口投与したとき、ドキサゾシンの血圧降下作用に増強がみられた。この試験において、失神等の症状を伴う血圧変化に関する有害事象がみられた（外国人データ）。[31)]［10.2参照］

(2) タムスロシン

健康成人18例にタムスロシン0.4mgを反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル10mg又は20mg[注1)]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（外国人データ）。[6)]

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（外国人データ）。[32)]

16.7.4 その他の薬剤

他剤(ニザチジン、制酸配合剤)又はアルコールがタダラフィル(10又は20mg)[注1)]に及ぼす影響について検討した結果、ニザチジン、制酸配合剤又はアルコールによるタダラフィルの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、タダラフィル(10又は20mg)[注1)]が他剤(ミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン及びアムロジピン)又はアルコールに及ぼす影響について検討した結果、タダラフィルによるミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン、アムロジピン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった（外国人データ）。[13),14),33)-38)]

注1)承認最大用量は5mgである。

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」[20]

1) 水なしで服用

kel：0.03988±0.00976hr^{-1}（健康成人男子、絶食単回経口投与）

2) 水で服用

kel：0.04247±0.00978hr^{-1}（健康成人男子、絶食単回経口投与）

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当資料なし

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 血漿蛋白結合率

タダラフィルの血漿蛋白結合率は 94%（*in vitro*、平衡透析法）であり、主にアルブミン及びα$_1$酸性糖蛋白と結合する。[22),23)]

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

健康成人 6 例に ^{14}C-タダラフィル 100mg[注 1)]を単回経口投与したとき、血漿中には主にタダラフィル未変化体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。血漿中のメチルカテコール体はメチルカテコールグルクロン酸抱合体の 10%未満であった（外国人データ）。[24)]

注 1)承認最大用量は 5mg である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

「Ⅷ．７．相互作用」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

16.5 排泄

健康成人 6 例に ^{14}C-タダラフィル 100mg[注 1)]を単回経口投与したときの、投与後 312 時間までの放射能回収率は糞便中 60.5%、尿中 36.1%であった。糞便中には主にメチルカテコール体、カテコール体、尿中には主にメチルカテコールグルクロン酸抱合体及びカテコールグルクロン酸抱合体が認められた（外国人データ）。[25)]

注 1)承認最大用量は 5mg である。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

「Ⅷ．10．過量投与」の項参照

10．特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

（1）軽度及び中等度腎障害患者

健康成人 12 例、軽度腎障害患者（CLcr＝51～80mL/min）8 例、中等度腎障害患者（CLcr＝31～50mL/min）8 例にタダラフィル 5mg 及び 10mg[注 1)]を単回経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 100%及び 20～30%増加した（外国人データ）。[26),27)]［9.2.2、9.2.3 参照］

（2）血液透析を受けている末期腎不全患者

血液透析を受けている末期腎不全患者 16 例にタダラフィル 5mg、10mg 及び 20mg[注 1)]を単回経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 109%及び 41%増加した（外国人データ）。[26)]［9.2.1 参照］

16.6.2 肝障害患者

健康成人 8 例及び肝障害患者 25 例[注 4)]にタダラフィル 10mg[注 1)]を単回経口投与したとき、軽度肝障害患者（Child-Pugh class A）と中等度肝障害患者（Child-Pugh class B）の $AUC_{0-\infty}$ は健康成人とほぼ同様であった（外国人データ）。[26)]

注 4)軽微肝障害（脂肪肝が認められた患者）、n＝8：軽度肝障害（Child-Pugh class A）、n＝8：中等度肝障害（Child-Pugh class B）、n＝8：重度肝障害（Child-Pugh class C）、n＝1。

16.6.3 高齢者

健康高齢者 12 例（65～78 歳）及び健康若年者 12 例（19～45 歳）にタダラフィル 10mg 注 1)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（外国人データ）。[26),27)] ［9.8 参照］

表 5）高齢者及び若年者にタダラフィル 10mg 注 1)を単回投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	T_{max} (h)注 5)	$T_{1/2}$ (h)
高齢者	12	4881(31.7)	196(26.9)	2.00(1.00～4.00)	21.6(39.0)
若年者	12	3896(42.6)	183(25.5)	2.50(1.00～6.00)	16.9(29.1)

幾何平均値（変動係数%）

注 5)中央値（範囲）

前立腺肥大症に伴う排尿障害の高齢者 12 例（70～76 歳）及び非高齢者 12 例（42～59 歳）にタダラフィル 20mg 注 1)を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、高齢者の AUC_{0-24} と C_{max} は非高齢者に比べわずかに（約 13%）低かった。[28)]

表 6）高齢者及び非高齢者にタダラフィル 20mg 注 1)を 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

		n	AUC_{0-24} (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	T_{max} (h)注 6)	$T_{1/2}$ (h)
単回 (Day1)	高齢者	12	3900 (39)	273 (32)	4.00	－
	非高齢者	10 注 7)	4500 (26)	328 (23)	4.00	－
反復 (Day10)	高齢者	12	7360 (40)	472 (33)	3.52 (2.00～4.03)	25.7 (21)
	非高齢者	10 注 7)	8280 (41)	536 (35)	3.50 (2.00～4.00)	23.6 (20)

幾何平均値（変動係数%）

注 6)中央値（範囲）

注 7)非高齢者の要約統計量は軽度腎障害を有する被験者及び投与前サンプルに血漿中タダラフィル濃度が検出された被験者を除く 10 例（42～58 歳）から算出

注 1)承認最大用量は 5mg である。

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
1.1 本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること。[2.2、10.1 参照]
1.2 死亡例を含む心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。[2.4.1-2.4.5、8.1、11.2、15.1.1 参照]

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［1.1、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 次に掲げる心血管系障害を有する患者［これらの患者は臨床試験では除外されている。］
2.4.1 不安定狭心症のある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］
2.4.2 心不全（NYHA 分類Ⅲ度以上）のある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］
2.4.3 コントロール不良の不整脈、低血圧（血圧<90/50mmHg）又はコントロール不良の高血圧（安静時血圧>170/100mmHg）のある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］
2.4.4 心筋梗塞の既往歴が最近 3 ヵ月以内にある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］
2.4.5 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近 6 ヵ月以内にある患者［1.2、8.1、15.1.1 参照］
2.5 重度の腎障害のある患者［9.2.1 参照］
2.6 重度の肝障害のある患者［9.3.1 参照］

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 他のホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。［1.2、2.4.1-2.4.5、15.1.1 参照］
8.2 4 時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6 時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。
8.3 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、本剤の服用を中止し、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。［15.1.2 参照］
8.4 臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
8.5 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわ

れた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[11.2、15.1.4 参照]
8.6 国内において他の前立腺肥大症治療薬と併用した際の臨床効果は確認されていない。

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 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おこり、その結果陰茎に痛みを引きおこすおそれがある。
9.1.2 持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等）のある患者
9.1.3 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。
9.1.4 網膜色素変性症患者
PDE の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。
9.1.5 PDE5 阻害剤を投与中の患者
併用使用の経験がない。

(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する。また、これらの患者は本剤の曝露が増加する可能性があるため臨床試験では除外されている。[2.5、16.6.1(2)参照]
9.2.2 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]
9.2.3 軽度の腎障害患者
[16.6.1(1)参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝障害患者
投与しないこと。これらの患者は臨床試験では除外されている。[2.6 参照]
9.3.2 軽度・中等度の肝障害患者
これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(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］

7．相互作用

10. 相互作用
本剤は主に CYP3A4 により代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及び NO 供与剤 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 ［1.1、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[1)-3)]。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。
sGC 刺激剤 リオシグアト（アデムパス） ［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。

(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 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン テラプレビル グレープフルーツジュース等 ［7.2、16.7.1 参照］	強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤、国内未発売）との併用により、本剤の AUC 及び C_{max} が 312%及び 22%増加するとの報告がある[4)]。	CYP3A4 阻害によるクリアランスの減少。
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル インジナビル サキナビル ダルナビル等 ［16.7.2 参照］	リトナビルとの併用により、本剤の AUC が 124%増加するとの報告がある[4)]。	
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール等	リファンピシンとの併用により、本剤の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 88%及び 46%低下するとの報告がある[5)]。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。

α遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等 ［16.7.3(1)参照］	ドキサゾシンとの併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 9.81mmHg 及び 5.33mmHg 下降するとの報告がある[6]。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。患者背景を考慮して治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ慎重に投与すること。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
降圧剤 アムロジピン メトプロロール エナラプリル カンデサルタン等	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（単剤又は多剤）との併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 8mmHg 及び 4mmHg 下降するとの報告がある[7]。	
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。	
ベルイシグアト	症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。	細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

８．副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
循環器		動悸、ほてり、潮紅	心筋梗塞[注1)]、胸痛、心突然死[注1)]、失神、低血圧
感覚器			眼痛、霧視、結膜充血、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、眼瞼腫脹、視野欠損、非動脈炎性前部虚血性視神経症[注2)]、突発性難聴[注3)]、中心性漿液性脈絡網膜症
消化器	消化不良	胃食道逆流性疾患、下痢、胃炎	腹痛
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少	
筋骨格		筋肉痛、背部痛	四肢痛
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい	片頭痛、脳卒中[注1)]

泌尿・生殖器		勃起増強、自発陰茎勃起	持続勃起症、勃起の延長
呼吸器			呼吸困難、鼻出血
皮膚			多汗症
その他		CK 上昇	

注 1)［1.2 参照］
注 2)［15.1.2 参照］
注 3)［8.5 参照］

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 処置
特異的な解毒薬はない。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 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。
14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作等の重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。なお、性行為を控える必要がある心血管系障害を有する患者には、タダラフィルを勃起不全治療剤として使用することは禁忌とされている。［1.2、2.4.1-2.4.5、8.1 参照］
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 [8]。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 [9]。
外国において、NAION を発現した 45 歳以上の男性を対象として実施された自己対照研究では、PDE5 阻害剤の投与から消失半減期（$T_{1/2}$）の 5 倍の期間内（タダラフィルの場合約 4 日以内に相当）は、NAION 発現リスクが約 2 倍になることが報告されている [10]。［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 [11),12)]。

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。［8.5参照］

15.1.5 アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験（本剤10mg、20mg）注)において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量（0.7g/kg）飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された[13),14)]。

注)承認最大用量は5mgである。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

25mg/kg/day以上の用量でタダラフィルをイヌに3～12ヵ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった[15),16)]。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

・タダラフィルOD錠ZA「トーワ」を服用される方へ

（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

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

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
タダラフィルOD錠2.5mgZA「トーワ」	2020年2月17日	30200AMX00147000	2020年6月19日	2020年6月19日
タダラフィルOD錠5mgZA「トーワ」	2020年2月17日	30200AMX00148000	2020年6月19日	2020年6月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT（9 桁） 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
タダラフィルOD錠 2.5mgZA「トーワ」	2590016F3023	2590016F3023	127903001	622790301
タダラフィルOD錠 5mgZA「トーワ」	2590016F4020	2590016F4020	127904701	622790401

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

25. 保険給付上の注意
25.1 本製剤の効能又は効果は、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」であること。
25.2 本製剤が「前立腺肥大症に伴う排尿障害」以外の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「本剤の適用にあたっては、前立腺肥大症の診断・診療に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、適切な検査により診断を確定すること」とされており、適切な検査により前立腺肥大症と診断された場合に限り算定できること。また、診療報酬明細書の記載に当たっては、尿流測定検査、残尿検査、前立腺超音波検査等の診断に用いた主な検査について、実施年月日を摘要欄に記入すること。
なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。
（令和 2 年 6 月 18 日：保医発 0618 第 3 号）

ＸＩ．文献

１．引用文献

電子添文の主要文献

1) Kloner RA,*et al.*：Am J Cardiol. 2003；92(Suppl)：37M-46M
2) Patterson D,*et al.*：Br J Clin Pharmacol. 2005；60(5)：459-468
3) Kloner RA,*et al.*：J Am Coll Cardiol. 2003；42(10)：1855-1860
4) リトナビル及びケトコナゾールとの薬物相互作用（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
5) リファンピシン及びケトコナゾールとの薬物相互作用（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
6) Kloner RA,*et al.*：J Urol. 2004；172(5 Pt 1)：1935-1940
7) Kloner RA,*et al.*：Am J Cardiol. 2003；92(Suppl)：47M-57M
8) Pomeranz HD,*et al.*：J Neuroophthalmol. 2005；25(1)：9-13
9) Lee AG,*et al.*：Am J Ophthalmol. 2005；140(4)：707-708
10) Campbell UB,*et al.*：J Sex Med. 2015；12(1)：139-151
11) Gilad R,*et al.*：BMJ. 2002；325(7369)：869
12) Striano P,*et al.*：BMJ. 2006；333(7572)：785
13) アルコールとの薬物相互作用(タダラフィル 10mg)（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
14) アルコールとの薬物相互作用(タダラフィル 20mg)（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
15) Hellstrom WJG,*et al.*：J Urol. 2003；170(3)：887-891
16) 精液特性に及ぼす影響（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.4.4）
17) 健康成人における薬物動態(単回投与)（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
18) 日本人及び外国人患者における薬物動態(反復投与)（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.6.2）
19) 前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者における第Ⅱ相試験（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
20) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 5mg）
21) 食事の影響（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.1.1、2.7.1.2）
22) 蛋白結合(*in vitro*；ラット、イヌ及びヒト血漿)（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
23) 蛋白結合(*in vitro*;ヒト血漿蛋白)（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
24) 放射性標識体投与時の薬物動態(代謝)（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.3）
25) 放射性標識体投与時の薬物動態(排泄)（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.3）
26) Forgue ST,*et al.*：Br J Clin Pharmacol. 2007；63(1)：24-35
27) 特殊集団における薬物動態（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
28) 高齢及び非高齢患者における薬物動態(反復投与)（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.5、審査報告書）
29) リトナビルとの薬物相互作用（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
30) ドキサゾシンとの薬物相互作用（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
31) ドキサゾシンとの薬物相互作用（アドシルカ錠：2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
32) タムスロシンとの薬物相互作用（アドシルカ錠：2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.1、2.7.6.2）
33) 制酸剤及び H_2 受容体拮抗剤との薬物相互作用（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）

34) ミダゾラムとの薬物相互作用（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
35) テオフィリンとの薬物相互作用（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
36) ワルファリンとの薬物相互作用(タダラフィル 10mg)（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
37) ワルファリンとの薬物相互作用(タダラフィル 20mg)（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
38) アムロジピンとの薬物相互作用（シアリス錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
39) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 2.5mg）
40) Takeda M,*et al.*：Low Urin Tract Symptoms. 2012；4(3)：110-119
41) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における国内第Ⅱ相試験（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.3.2、2.7.6.3）
42) Yokoyama O,*et al.*：Int J Urol. 2013；20(2)：193-201
43) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における国際共同第Ⅲ相試験（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.3.2、2.7.6.3）
44) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第Ⅲ相試験（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.3.2、2.7.6.3）
45) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第Ⅱ相試験(非盲検継続期間)（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
46) 緒言（ザルティア錠：2014 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 2.6.1）
47) Saenz de Tejada I,*et al.*：Int J Impot Res. 2002；14(Suppl 4)：S20

その他の引用文献
48) 社内資料：加速試験（OD 錠 2.5mg）
49) 社内資料：長期保存試験（OD 錠 2.5mg）
50) 社内資料：苛酷試験（OD 錠 2.5mg）
51) 社内資料：無包装状態における安定性試験（OD 錠 2.5mg）
52) 社内資料：加速試験（OD 錠 5mg）
53) 社内資料：長期保存試験（OD 錠 5mg）
54) 社内資料：苛酷試験（OD 錠 5mg）
55) 社内資料：無包装状態における安定性試験（OD 錠 5mg）
56) 社内資料：配合変化試験（服薬補助ゼリーとの配合変化）（OD 錠 5mg）
57) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（OD 錠 5mg）
58) 社内資料：粉砕後の安定性試験（OD 錠 5mg）
59) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

２．その他の参考文献
該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況
該当資料なし

２．海外における臨床支援情報
該当資料なし

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。

掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その 3)」
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕 [58]

タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」

有効成分及び添加剤の組成比が同一であるタダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」の結果を参照。

タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」

■保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・散光

条件：25℃、60%RH、1000lx
（累積照度は 1 箇月時点で 40 万 lx・hr 以上、3 箇月時点で累計 120 万 lx・hr 以上）

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）
（累積照度に到達後は、遮光状態で保存した。）

■結果

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
散光	外観	淡黄白色の粉末	同左	同左
	含量(%)	103.3	103.7	101.5

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [59]

■方法

①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃）あるいは室温水を 20mL 吸い取る。
②5 分間放置後、シリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。
③崩壊しない場合は、錠剤を軽くつぶしたものについて①～②の作業を行う。
④チューブに取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

■試験器具・機器

チューブ：ニューエンテラルフィーディングチューブ（長さ：120cm）
シリンジ：ニプロカテーテル用シリンジ 50mL サイズ

■結果

販売名	試験項目	水（55℃）	室温水
タダラフィル OD 錠 2.5mgZA「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）	
	残存	ほとんどなかった	シリンジ及びチューブにわずかに認められた（目視で残留物が確認できるが微量であった）＊
	懸濁液 pH	pH7.2	pH6.6
タダラフィル OD 錠 5mgZA「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）	
	残存	ほとんどなかった	
	懸濁液 pH	pH6.9	pH7.2

＊：追加洗いこみ(20mL)1 回目終了後、残存はほとんどなかった

２．その他の関連資料

東和薬品株式会社　医療関係者向けサイト
https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号

4版－2