

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等シート

1. 候補成分に関連する事項

候補成分の 情報	成分名 (一般名)	タダラフィル
	スイッチ OTC とした際の 効能・効果	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が 出来ない人）
	OTC としての ニーズ	勃起不全（Erectile Dysfunction：ED）は多くの男性が発症する疾患である。疾患自体について国民の理解が不十分であることに加え、羞恥心や疾患のイメージからパートナー側の視点は抜け落ち、男性側だけの問題として認識されがちであるが、ED は当人の性生活満足度の低下だけではなく、そのパートナーの性生活満足度の低下、不妊問題の原因、コミュニケーションの問題に伴う夫婦／パートナーの関係性の悪化、離婚や関係解消といった問題に派生し得る影響範囲が大きいことも特徴である（図 1）。しかし、ED は十分に正しい情報がなく過小評価され、診断や治療がなされないまま放置され、その結果、治療ニーズが満たされないままとなっている^{1), 2)}。日本社会においては、ED のもつ前述の社会的な影響の大きさについて正しく認識されているとはいえない状況である。 図 1：ED 患者とパートナーが抱える問題 以下に、ED 患者が抱える問題、付随する社会的問題について詳細を述べる。

		1. ED 患者が抱える問題 ED を経験している男性、そうでない男性、時には女性においても、「ED であることは男性として不完全・障害・恥」という認知が社会に広くある。そのような認知がある ED に罹患した多くの男性は、ED によって自尊心の大きな低下を感じている。ED は自身の性生活や機能に対する自信の低下を招くだけでなく、ED がきっかけでそれ以外の側面においても自己否定感・劣等感を感じている患者は少なくない。ED は自尊心を著しく低下させ、不安感や抑うつ症状は、日常的な性行為の頻度や質、自尊心、社会不安や社会孤立とも関連しており、低い自尊心とパフォーマンスの不安は、心理社会的問題であることもわかっている³⁾。 また、ED はパートナーとの関係性の悪化につながるリスクであると ED 患者は感じている。本邦でも『「ED は夫婦関係に影響する」「この問題に対して解決策を見つけないとどこで情報を得ればよいのか分からない」との意見も比較的多く、夫婦関係改善のために ED 治療に踏み込むかどうすべきか迷っている男性の状況もうかがえた』との報告もある⁴⁾。 このように ED は、患者の感情的及び心理的健康に悪影響を及ぼし、人間関係特に夫婦／パートナーとの良好な関係を損なう可能性がある。全国の既婚男女 625 人を対象にした調査では、夫婦が理解し合うためにセックスは大切なコミュニケーションだと思いと 86.9%が回答し、夫婦お互いの理解のためにセックスは大切なコミュニケーション手段のひとつであることが示唆されている。一方、“ED を疑われる夫”を持つ妻と夫の間では、夫婦間のコミュニケーション時間が短いことが分かった。そして、“ED を疑われる夫”を持つ妻の 32.9%が、離婚を「真剣に」考えたことがあると回答している。理由として、71.6%が「コミュニケーション不足」を、61.2%が「セックスに対する不満」を挙げている⁵⁾。 これは、「性的不調和」が離婚の原因の一つである事実と一致する⁶⁾。また、“ED を疑われる夫”を持つ妻の 56.6%が「医療機関で ED 治療をして欲しい」と回答し、77.8%が「夫が ED 治療をすることをサポートしたい」と回答している。国立社会保障・人口問題研究所の第 7 回全国家庭動向調査では、妻の年齢別に妻と夫の共通行動（夕食を一緒にする、買い物に行く、旅行に出かける、その日の帰宅時間や週の予定などを話す、休日の過ごし方について話す、心配事や悩み事を相談する、夫婦だけで出かける、夫婦間のスキンシップ、
--	--	---

		夫婦間の性交渉)の有無を調査している⁷⁾。多くの項目で高い年齢層ほど共通行動が「ない」の割合が高い傾向となっている。夫婦間の性交渉の有無が夫婦間の関係性にどれだけ影響しているのか本調査では検討されていないが、高い年齢層ほど性行為が減少している原因の一つに ED があり、夫婦間のコミュニケーションにも影響している可能性があると考えられる。 また、本邦では夫婦 6 組に一組が不妊に悩んでいるといわれている。不妊の原因の半分は男性側にあると言われ、ED も含まれる。子どもを授かることを望むが、ED が原因で性行為ができずに不妊に悩む。しかし、本邦の不妊治療は女性主体であり、男性側に原因があった場合でも専門に診察できる施設は非常に少なく、患者もなかなか受診しないというのが現状である⁸⁾。国立社会保障・人口問題研究所の第 16 回出生動向基本調査では、理想とする子ども数が 1 人以上であった夫婦に、子どもを持つ理由についてたずねている。各調査回で一貫してもっとも選択されているのは「子どもがいと生活が楽しく心が豊かになるから」である。その一方で、理想的には 1 人以上の子どもを持ちたいが、予定は 0 人（子どもは持たない）と回答した夫婦の場合、「ほしいけれどもできないから」の選択率が 61.5%にのぼることが明らかになっている⁹⁾。できない理由については本調査で検討されていない。また、今後持つつもりの子どもの数の実現を阻みうる要因として「年齢や健康上の理由」を挙げる夫婦は増加していることが明らかになっている。健康上の理由については本調査で検討されていない。以上、子どもがほしいけれどもできない理由及び健康上の理由の一つに ED があり、夫婦間のコミュニケーションの低下、さらには不妊に影響している可能性があると考えられる。 さらに、夫婦間のコミュニケーションの問題から子どもに悪影響が及ぶ可能性が考えられる。夫婦間暴力（Domestic violence : DV）は身体的、性的、心理的なものが含まれるが、両親間の DV にさらされ続けてきた子どもは、攻撃的になったり、問題行動を示したり、post traumatic stress disorders（PTSD）にみられるようなさまざまな症状を示す。基本的に子どもは不安、抑うつを抱き続けており、それを身体症状（喘息、過食や拒食などの摂食障害、アレルギー疾患など）として示す¹⁰⁾。また、夫婦関係全般に不満足の人に、虐待リスクがあることが示唆されている¹¹⁾。
--	--	--

		以上、ED は患者本人又はパートナー間だけでなく、その子供のメンタルヘルス、ひいては Well-being にも大きな悪影響を与え得る疾患である。すべての年齢の男女においてセクシャルヘルス（性的に健康であること）は総体的な健康と Well-being を考える上で大切なことである。 2. 偽造薬や医薬品成分を含む健康食品の使用による健康被害リスク 2000 年に日本人一般男性 2034 人及び女性 1820 人を対象に実施した調査では、男性回答者のうち 29.9%が ED 症状を自覚しており、ED 症状を自覚する男性のうち医療機関に相談した者は 4.8%であった。受診を阻害する要因はいずれの年齢層でも「恥ずかしい」が最も多く、羞恥心による低受診率が示された¹²⁾。ED は受診に対する心理的ハードルが高い。そのため、未治療のままにいるか、個人輸入サイトを利用するなど、医療機関外での代替治療を求めるに至る。ED 治療薬等をインターネット経由で購入した人の購入背景を調査した結果によると、「時間や場所を選ばずに購入することが可能」「病院を受診することの心理的ハードルの高さ」「薬局や薬店で正規品を入手できない」等が挙げられている¹³⁾。この結果から、手軽に正規品を購入できるルートが少ないことが、個人輸入の利用の要因となっているといえる。また個人輸入の利用意向を調査したアンケート結果においては、医薬品の個人輸入サイトの利用経験者の約 4 割が個人輸入の利用に消極的であり、そのうちの 43%は「リスクを承知で使い続けるしかない」と回答していることから、病院で医薬品を処方されることに金銭的・心理的なハードルを感じており、やむを得ず個人輸入を利用している人が多い¹⁴⁾。個人輸入される医薬品の多くは国内では未承認医薬品であり、偽造薬が含まれることがある。さらに、インターネットを経由した医薬品の購入は一般的になりつつあることから、今後医薬品の個人輸入はますます増えることが予想され、それにともない偽造薬による健康被害が増加すると予測できる。このことから、医療用医薬品のスイッチ OTC 化を促進することで正規品へのアクセスルートを拡充し、未承認医薬品や偽造薬の被害から一般消費者を保護することが急務だといえる¹⁵⁾。 2016 年 3 月から 2016 年 8 月の期間において ED 治療薬の偽造薬に関する調査が行われている。この調査は製造販売元
--	--	---

		である製薬企業 4 社（ファイザー、バイエル薬品、日本イーライリリー、日本新薬）の主導で行われ、バイアグラ、シアリス、レビトラを扱うインターネットサイトから個人輸入を装って購入した医薬品のうち、約 4 割が偽造薬であった¹⁶⁾。この調査結果からも、偽造薬の流通が拡大していることが伺える。また、2002 年に大手製薬会社 14 社がワシントン D.C.に設立した Pharmaceutical Security Institute (PSI) の 2021 年の調査によれば、犯罪組織が関与しているとみられる偽造薬犯罪は全体の 60%を占めていると報告している。加えて、偽造薬の標的となりやすい疾患領域は泌尿器系であることが分かっている¹⁷⁾。また、偽造薬のほか、ED 治療の医薬品成分（未承認成分を含む）を含む健康食品が流通している¹⁸⁾。このような状況から偽造薬や医薬品成分を含む健康食品の蔓延は大きな社会問題となり得るため、早急な対応が不可欠である。 以上、タダラフィルの OTC 化は、ED 患者が抱える問題、付随する社会的問題の解消に貢献することが可能であると考ええる。タダラフィルの OTC 化は患者のニーズを満たし、その社会的意義は大きいと考えられる。
	OTC 化された際の使われ方	タダラフィルは ED 治療の第一選択薬の一つである。本邦では ED 治療薬が OTC 化されたものは現時点において存在しないことから、タダラフィルが OTC 化されれば、ED 治療に対して唯一のスイッチ OTC 医薬品となる。適正使用・適正販売のため、薬局向け情報提供資料、患者向け情報提供資料及び購入前チェックシートを用いて薬剤師が指導を行う。その販売を通じて疾患や治療等に関する正しい情報が患者に提供されることにより、必要に応じた医療機関の受診を促すことも可能となる。潜在的な ED 患者に対して ED の根本的な原因と、ED は治療できる疾患であること及びその治療が使用者の QOL の改善・向上につながることを広く啓蒙することで、躊躇することなく ED 治療にアクセスすることが可能になる。都市部だけでなく、ED 専門医が少ない地方居住者も時間的制約を受けずに薬局薬店で正規品と正しい情報にアクセスできる事は、全ての年代の男女が性的に健康である事に役立ち、誰もが活躍できる Well-being の高い社会の実現にも貢献する。 また、ED 治療薬の輸入偽造薬及び ED 治療の医薬品成分（未承認成分を含む）を含む健康食品による詐欺行為などの国

		際的な犯罪、健康被害リスクから国民を守ることが可能になる。なお、英国での ED 治療薬のスイッチ OTC 化の際の公的評価報告書によれば、ED 治療薬が OTC 化されることで意図せずインターネットを介して入手した偽造薬の使用に関連するリスクも軽減できる可能性がある」と結論付けている¹⁹⁾。
候補成分に対する医療用医薬品の情報 ²⁰⁾	販売名	シアリス錠 10mg (投与経路：経口) (剤形：フィルムコーティング錠)
	効能・効果	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者）
	用法・用量	通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 10mg を性行為の約 1 時間前に経口投与する。10mg の投与で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mg に増量することができる。軽度又は中等度の肝障害のある患者では 10mg を超えないこと。なお、いずれの場合も 1 日の投与は 1 回とし、投与間隔は 24 時間以上とすること。 中等度又は重度の腎障害のある患者では、5mg から開始し、投与間隔は 24 時間以上とすること。なお、中等度の腎障害のある患者では最高用量は 10mg を超えないこととし、10mg を投与する場合には投与間隔を 48 時間以上とすること。重度の腎障害のある患者では 5mg を超えないこと。
	会社名	日本新薬株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

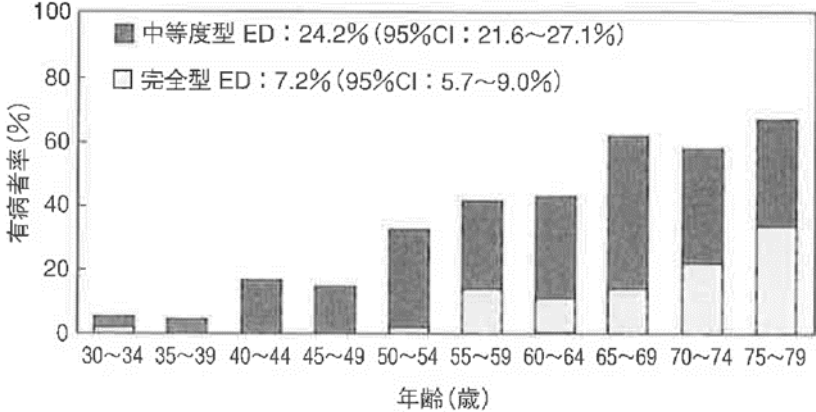
医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2007 年 7 月 31 日
	再審査期間	2007 年 7 月 31 日～2015 年 7 月 30 日
	再審査結果 通知日	2017 年 3 月 30 日
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しない ²¹⁾ 。
	開発の経緯 （インタビ ューフォー ム等より） ²²⁾	シアリス（一般名 タダラフィル）は選択的なホスホジエステラーゼ タイプ 5 (PDE5) 阻害作用を有する化合物として創薬され、1995 年から ED 治療剤としての開発が開始された。 勃起障害患者を対象とした外国における様々な臨床試験を実施した結果、ED 治療剤としての有効性と安全性が確認された。 シアリスは、薬物動態が食事の影響を受けず、かつ、有効性が 36 時間認められるという特徴を有している薬剤として、既に 112 カ国（2024 年 2 月現在）で承認されている。 まず、2002 年 10 月、オーストラリアにおいて承認され、その後、欧州連合（EU）では 2002 年 11 月に、カナダにおいては 2003 年 9 月に、米国では 2003 年 11 月に承認された。アジア各国においては、シンガポール（2003 年 1 月）、台湾（2003 年 7 月）、韓国（2003 年 7 月）、中国（2004 年 12 月）で承認された。 服薬のタイミングを計ることのわずらわしさや行動に伴う焦りやプレッシャーを軽減できる、より自然な勃起障害治療を期待し、わが国においてもブリッジング試験として用量反応試験を実施した。その結果、シアリスの薬物動態ならびに勃起障害治療における用量反応性、有効性及び安全性が日本人と外国人で類似しており、さらに種々の民族的要因を考慮し、海外臨床試験成績を日本人患者に外挿することが可能であると判断された。そこで、国内第 I 相試験及びブリッジング試験に加え、海外臨床試験成績を評価資料とし、2005 年 9 月に承認申請を行い、2007 年 7 月に ED 治療剤として承認された。シアリスは 2007 年 9 月より日本イーライリリー株式会社にて発売されていたが、2009 年 7 月 1 日から日本新薬株式会社が販売を受託し、その後、2020 年 4 月にシアリス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。

		なお、シアリスは、2022 年 4 月 1 日より「勃起不全による男性不妊」の治療目的で処方された場合にのみ保険給付の対象となった。
	治療学的・製剤学的特性 (インタビューフォーム等より)²²⁾	<u>治療学的特性</u> • 新しい構造式を持つ ED 治療剤である。 • 性的刺激により一酸化窒素 (NO) の局所的な遊離が生じる際に、タダラフィルは、cGMP 分解酵素である PDE5 を阻害することにより海綿体の cGMP 濃度を上昇させる。その結果、海綿体小柱平滑筋が弛緩し、陰茎組織への血流が増大して勃起が達成される。 • 国内プラセボ対照二重盲検比較試験において、「挿入の成功*」は 5mg で 72.1%、10mg で 81.1%、20 mg で 82.1%、「性交の成功*」は、5mg で 51.4%、10mg で 64.6%、20mg で 68.4%であった。 *患者日記中の性交に関する質問 • 有効性が 36 時間認められる。 • 食事の影響を受けない。 • 重大な副作用として、過敏症が報告されている。 <u>製剤学的特性</u> 特になし。
	臨床での使用 われ方	タダラフィルを含む PDE5 阻害剤の臨床的位置付けは ED 診療ガイドライン第 3 版にて以下のように示されている。 • ED に対する薬物治療として、本邦では 3 剤 (シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル) が使用可能であり、3 剤ともに国内外で十分な有効性・安全性のデータが報告されており、第一選択の治療法である。 • タダラフィルは内服後 30 分から効果を発揮し、36 時間持続する。この長時間持続する効果が、この薬剤と他 2 剤との大きな違いである。
	安全性に関する情報(添付文書より)	本邦では、タダラフィルは ED 治療剤としてだけでなく、前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤 (1 日 1 回 5mg 連日投与) や、男性だけでなく女性での肺動脈性肺高血圧症 (1 日 1 回 40mg 連日投与) の薬剤としても使用されている。またいずれも再審査が終了し、安全性および有効性が確認されている。

	ED 治療剤としての副作用の概要（添付文書²⁰⁾より）： <table border="1" data-bbox="600 235 1385 378"> <tr> <td>重大な副作用</td><td>その他（1%以上）の副作用</td></tr> <tr> <td>過敏症（頻度不明）</td><td>潮紅、消化不良、背部痛、筋痛、四肢痛、頭痛、鼻閉</td></tr> </table> ほとんどの副作用は重篤ではなく、自己限定的である。ED 診療ガイドライン第 3 版では以下のように示されている。 「PDE5 阻害薬に共通する注意すべき副作用の多くは PDE5（頭痛、ほてり、消化不良、鼻閉など）に対する阻害作用に基づくと思われる。いずれも軽度で一過性である。」	重大な副作用	その他（1%以上）の副作用	過敏症（頻度不明）	潮紅、消化不良、背部痛、筋痛、四肢痛、頭痛、鼻閉
重大な副作用	その他（1%以上）の副作用				
過敏症（頻度不明）	潮紅、消化不良、背部痛、筋痛、四肢痛、頭痛、鼻閉				
禁忌・注意事項（添付文書より）²⁰⁾	【警告】 1. 本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること。 2. 死亡例を含む心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。 【禁忌】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者 3. 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 4. 心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる患者 5. 不安定狭心症のある患者又は性交中に狭心症を発現したことがある患者 6. 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>170/100 mmHg）のある患者 7. 心筋梗塞の既往歴が最近 3 ヶ月以内にある患者 8. 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者				

		9. 重度の肝障害のある患者 10. 網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼ (PDE) の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。〕 【重要な基本的注意】 1. 性行為は心臓へのリスクを伴うため勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意をはらうこと。 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。 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。 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。 【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 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 性行為が困難であり痛みを伴うおそれがある。 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 1.3 PDE5 阻害剤又は他の勃起不全治療剤を投与中の患者 併用使用の経験がない。 1.4 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者 in vitro 試験でニトロプルシドナトリウム（NO 供与剤）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。 1.5 重度勃起不全患者 勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意をはらうこと。心血管系イベントの危険因子を有する割合が高いと考えられる。
--	--	---

		1.6 コントロールが十分でない高血圧患者 本剤の血管拡張作用により血圧下降を生じる可能性がある ので注意すること。 2. 肝機能障害患者 2.1 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。 3. 高齢者 一般に生理機能が低下している。 【相互作用】 1. 併用禁忌 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）、sGC 刺激剤（リ オシグアト） 2. 併用注意 CYP3A4 阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、CYP3A4 誘 導剤、α 遮断剤、降圧剤、カルペリチド、ベルイシグ アト
	習慣性、依存 性について	該当なし
	毒薬、劇薬等 への該当性 について	該当なし

推定使用者数等	30-79 歳の男性のうち完全な ED（勃起せず性交が不可能）患者数は 260 万人、中等度の ED（たまに勃起が可能で性交中の勃起を維持できる）患者数は 870 万人、軽度の ED を除いた両者だけの ED 患者数が 1,130 万人と推定されている（年齢別有病率は図 2 を参照）^{23), 24)}。また、20-79 歳の男性を対象に EHS（勃起の硬さスケール）を用いた最新の疫学調査では、挿入不可能と判定するグレード 2 以下に相当する有病率は 30.9%で推定患者数は約 1,400 万人であると報告されている²⁵⁾。  図 2：日本人の年齢別 ED 有病率
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	本邦における同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の前例はない。海外においては、シルデナフィル及びタダラフィルのスイッチ OTC 化の前例がある。海外の状況については、「3. 候補成分の欧米等での承認状況」の項を参照。
関連するガイドライン等	日本性機能学会／日本泌尿器科学会編：ED 診療ガイドライン第 3 版
その他	医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議において令和 3 年 2 月 2 日付けにてとりまとめられた「スイッチ OTC 化する上で満たすべき基本的要件」について以下のように考察しており、タダラフィルは要指導・一般用医薬品として適切と考える。 1. タダラフィルの一般毒性は低く、重篤な副作用はまれである。タダラフィルは併用薬に注意を要するが、薬剤師の指導に準じて正しく服用すれば安全性の高い医薬品である。 ・ 日本国内の市販後調査において、安全性解析対象集団の副作用発現割合は 3.43%（56/1635 例）であり、0.5%以上に発現した副作用は頭痛 1.35%（22/1635 例）、ほてり 0.98%（16/1635 例）及び潮紅 0.55%（9/1635 例）であった。 ・ 高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）の間で臨床的に問題となる差は認められていない。 ・ 相互作用に関する検討は、医療用製剤の開発時に臨床試験によって

	評価されており、薬剤師による相互作用の防止が可能である。 医療用製剤は患者背景により 5mg、10mg、20mg の 3 用量を使い分けているが、タダラフィルの通常処方用量は 10mg である。OTC 化は 10mg の一用量とし、且つ、重度の肝障害や中等度又は重度の腎障害のある人は服用禁忌とする。10mg で効果が得られない場合は服用を中止し、薬剤師は医療機関への受診勧奨を行う。よって、医師による薬剤選択や用量調整等（他剤との併用も含む）を必要としない医薬品である。 2. ED 診療ガイドライン（第 3 版）では、「ED とは、満足な性行為を行うのに十分な勃起が得られないか、または維持できない状態が持続または再発すること」と定義されており、ED の症状は自己判断が可能である。ED の診断ツールとして有効性が確認されている単一の質問を用いた使用者の購入前チェックシートの中で勃起機能に関する質問を行うことで自己の症状を確認することが可能である²⁶⁾。実臨床においても、ED の診断は主に患者への問診に基づいている。または、IIEF-5（International Index of Erectile Function-5）に基づいた自己記入式の質問票が性行為の際に勃起し、パートナーに挿入可能かどうか、挿入後も勃起を維持できるか判定するために広く用いられている。また、ED は ED 治療薬をいつ使用するか、いつ使用を中止するかを独自に判断することが可能な疾患であり、タダラフィルは必要に応じて性行為前においてのみ使用する医薬品である。 3. 心血管疾患（Cardiovascular disease : CVD）の前兆とされる ED の意義は重要である。男性は、ED の症状が CVD の兆候を示している可能性があることに必ずしも気づかないことがあり、そのために医師の診察を受けられないことがある。訓練を受けた医療専門家である薬剤師に相談すれば、OTC 薬の購入を通じて貴重な教育やアドバイスを受ける機会を得ることができる。また、薬剤師が患者向け情報提供資料を用いて使用者の状態を評価し、医師への受診勧奨をすることによって CVD とその危険因子の早期診断及びその治療のきっかけになることが期待される。既に PDE5 阻害薬が OTC 化されている英国においては、OTC の PDE5 阻害薬が入手可能になったことで ED 患者にとって CVD などの疾患認知度が高まり、CVD をチェックするための医療機関への受診など医師への相談機会が増え、結果的に重要な基礎疾患を診断する機会が増えたことが前向き観察研究の結果として報告されている²⁷⁾。 4. タダラフィルは、催淫剤又は性欲増進剤ではなく、習慣性や依存性は報告されていない。また参考情報として、英国での OTC バイアグラの発売（2018 年）以降、性犯罪の予想外な増加は認められていない。OTC バイアグラへのアクセス増加に伴う性犯罪の増加に関する出版
--	---

	物やメディアの報道もない。以上より PDE5 阻害剤が OTC で入手可能になる場合においても公衆衛生上許容可能なリスクに抑えられると考えられる。
--	---

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国 での承認状 況	一般用医薬品としての承認状況		
	☒ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容		
	英国	販売名（企業名）	Cialis Together 10mg tablets（Sanofi） ²⁸⁾
		効能・効果	<u>成人男性の勃起障害（勃起不全）</u> <u>満足のいく性行為を行うのに十分な硬さ</u> <u>の勃起が得られない、または維持できない</u> <u>状態を指す。</u>
		用法・用量	本剤は、必ずこのリーフレットに記載されている内容または薬剤師や医師の指示に従って服用すること。不明な場合は、薬剤師または医師にご確認すること。 ・ <u>必要なときに 1 錠を性行為の少なくとも 30 分前に服用する</u> ・ <u>錠剤を水で服用する</u> ・ <u>1 日 1 錠以上は服用しないこと</u> 本剤を 1 錠服用すると、性的刺激により 30 分以内に勃起し、最大 36 時間勃起状態が持続する。 本剤は、食事の有無に関わらず服用できる。本剤は、予想される性的行為の前に使用することを目的としている。毎日の継続的な使用は推奨されない。毎日本剤を服用する必要があると感じる場合は、医師に相談すること。
		備考	英国では薬局向けガイド（Pharmacy Guide）、購入者用チェックリスト（Checklist）、簡易な薬剤師向けの服薬指導ガイド（Pharmacist Checklist Quick Guide）および再購入者用のカード（Repeat Purchase/referral Card）にて販売時の対応が行われている。
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

	独 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪 州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
〔備考〕			
タダラフィル 10mg は現在、欧州の 4 市場で ED 治療薬として非処方使用が承認されている。ポーランドでは 2022 年 2 月に一般用医薬品として初めて承認され、英国では 2023 年 2 月に、アイルランドでは 2023 年 12 月に一般用医薬品として承認された。ノルウェーでもタダラフィル 10mg が非処方せん医薬品として承認されている ^{29), 30), 31)} 。			
タダラフィルと同種同効薬のシルデナフィルは、ED 治療のための OTC 薬として英国では 50mg（ジェネリック製品含む）が 2018 年から販売されている。同様にノルウェーでは 50mg が 2019 年から、ポーランドでは 25mg が 2016 年から、また同国で 50mg が 2022 年から追加され、アイルランドでは 50mg が 2021 年から販売されている。			
スイスでは、シルデナフィル（25mg）は 2020 年以来、処方箋なしで直接薬剤師が調剤できる薬剤のリストに追加されている。			
同様に、ニュージーランドでは、2014 年から、35～70 歳の ED 患者の治療のためのトレーニングプログラムを完了した薬剤師からシルデナフィル（25mg、50mg、100mg）を提供することが可能となった。薬剤師はスクリーニングプロセスを完了し、患者が投薬に適するか否かを判断する。			

- 5) 夫婦間コミュニケーションと ED に関する実態・意識調査：日本新薬株式会社. 東邦大学 名誉教授 石井延久 監修. https://www.ed-care-support.jp/trueed/good22_poll.php. (2024 年 10 月 7 日アクセス)
- 6) 令和 5 年司法統計年報（家事編）. 最高裁判所事務総局
- 7) 2022 年社会保障・人口問題基本調査, 第 7 回全国家庭動向調査：国立社会保障・人口問題研究所
- 8) 我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究：厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業. 2015 年
- 9) 2021 年社会保障・人口問題基本調査＜結婚と出産に関する全国調査＞第 16 回出生動向基本調査：国立社会保障・人口問題研究所
- 10) 中村伸一. 夫婦不和の子どもへの影響. Jpn J Psychosom Med. 2018;58:320-325.
- 11) 夫婦間の勢力関係が子どもとの関係に及ぼす影響, 第 4 回全国家族調査：日本家族社会学会
- 12) 白井将文, 滝本至得, 石井延久, 岩本晃明. 勃起障害及びその治療に関する一般市民意識調査. 日泌尿会誌. 2001;92:666-73.
- 13) 大柳賀津夫. 個人輸入されるライフスタイルドラッグの実態に関する研究-主に美容関連薬及び脳機能調整薬について-分担研究報告書「医薬品（全般）の個人輸入実態調査」2021 年 12 月 23 日
- 14) 乾陽平. 医薬品の個人輸入サイト、41%がネガティブな印象を抱く. Actually,. <https://www.actually.co.jp/blog/mens-hair/9>. (2024 年 10 月 7 日アクセス)
- 15) 偽造医薬品横行の個人輸入問題と、スイッチ OTC 医薬品推進のための 5 つの提言：日本パブリックアフェアーズ協会. 2023 年 10 月 2 日
- 16) 偽造 ED 治療薬 4 社合同調査結果：ファイザー株式会社・バイエル薬品株式会社・日本新薬株式会社・日本イーライリリー株式会社. 2016 年 11 月 24 日
- 17) Measuring Pharma Crime, Therapeutic Categories. The Pharmaceutical Security Institute. <https://www.psi-inc.org/therapeutic-categories>. (2024 年 10 月 7 日アクセス)
- 18) 消費者庁リコール情報サイト. <https://www.recall.caa.go.jp/result/index.php>. (2024 年 10 月 7 日アクセス)
- 19) MHRA UK Public Assessment Report. 2017.
- 20) シアリス錠 5mg, 10mg, 20mg 添付文書 2024 年 5 月改訂（第 3 版）
- 21) 平成 29 年 3 月 30 日付薬生薬審発 0330 第 8 号審査管理課長通知「新医薬品等の再審査結果平成 28 年度（その 4）について」
- 22) シアリス錠 5mg, 10mg, 20mg 医薬品インタビューフォーム 2024 年 5 月改訂（第 13 版）
- 23) 丸井英二. わが国における ED の疫学とリスクファクター. 医学のあゆみ 2002; 201:397-400
- 24) 白井将文. 概論：臨床統計（我が国および諸外国）. 日本臨牀 2002; 60（増刊号 6）200-2.

- 25) Akira Tsujimura, et al. Erectile Function and Sexual Activity Are Declining in the Younger Generation: Results from a National Survey in Japan. World J Mens Health Published online Aug 30, 2024. <https://doi.org/10.5534/wjmh.240137> (2024 年 10 月 7 日アクセス)
- 26) O'Donnell AB, Araujo AB, Goldstein I, et al. The validity of a single-question self-report of erectile dysfunction. Results from the Massachusetts Male Aging Study. J Gen Intern Med. 2005;20:515-519. doi:10.1111/j.1525-1497.2005.0076.x
- 27) Lee LJ, Maguire TA, Maculaitis MC, et al. Increasing access to erectile dysfunction treatment via pharmacies to improve healthcare provider visits and quality of life: Results from a prospective real-world observational study in the United Kingdom. Int J Clin Pract. 2021;75(4):e13849. doi:10.1111/ijcp.13849.
- 28) Cialis Together 10mg tablets Package leaflet revised in January 2023
- 29) [MHRA reclassifies Cialis Together tablets to a Pharmacy medicine - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/news/mhra-reclassifies-cialis-together-tablets-to-a-pharmacy-medicine) (2024 年 10 月 15 日アクセス)
- 30) [Change of product class – Tadalafil MAXON | Adamed](https://www.adamed.co.uk/news/change-of-product-class-tadalafil-maxon) (2024 年 10 月 15 日アクセス)
- 31) [Cialis for men 10 mg film-coated tablets \(hpra.ie\)](https://www.hpra.ie/en/medicines/medicines-in-use/medicines-in-use-2024/cialis-for-men-10-mg-film-coated-tablets) (2024 年 10 月 15 日アクセス)

* 2024年11月改訂（第4版）
 * 2024年5月改訂（第3版）
 貯法：室温保存
 有効期間：3年

勃起不全治療剤
 処方箋医薬品^{注)}
 タダラフィル錠

シアリス[®]錠5mg
 シアリス[®]錠10mg
 シアリス[®]錠20mg
 Cialis[®] Tablets

日本標準商品分類番号
87259

	シアリス錠5mg	シアリス錠10mg	シアリス錠20mg
承認番号	21900AMX01084000	21900AMX01085000	21900AMX01086000
販売開始	2007年9月	2007年9月	2007年9月

Z7

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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。[2.4-2.8、8.1、11.2参照]

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 心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる患者 [1.2、8.1参照]
- 2.5 不安定狭心症のある患者又は性交中に狭心症を発現したことがある患者 [1.2、8.1参照]
- 2.6 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 [1.2、8.1参照]
- 2.7 心筋梗塞の既往歴が最近3ヵ月以内にある患者 [1.2、8.1参照]
- 2.8 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、8.1参照]
- 2.9 重度の肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.10 網膜色素変性症患者 [網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼ（PDE）の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シアリス錠5mg	シアリス錠10mg	シアリス錠20mg
有効成分	1錠中 タダラフィル 5mg	1錠中 タダラフィル 10mg	1錠中 タダラフィル 20mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、トリアセチン、タルク		

3.2 製剤の性状

販売名	シアリス錠5mg	シアリス錠10mg	シアリス錠20mg
性状・剤形	くすんだ黄色のフィルムコート錠		
外形	表面		
	裏面		
	側面		
寸法・重量	長径：約9.7mm 短径：約6.0mm 厚さ：約4.0mm 重量：約0.18g	長径：約11.0mm 短径：約6.8mm 厚さ：約4.5mm 重量：約0.26g	長径：約12.3mm 短径：約7.6mm 厚さ：約5.0mm 重量：約0.36g
識別コード	C5	C10	C20

4. 効能又は効果

勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 投与に際しては、勃起不全及びその基礎疾患の診断のため、既往歴の調査や諸検査を行い、客観的な診断に基づき臨床上治療が必要とされる患者に限定すること。
- 5.2 本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。

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10mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10mgの投与で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mgに増量することができる。軽度又は中等度の肝障害のある患者では10mgを超えないこと。なお、いずれの場合も1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。

中等度又は重度の腎障害のある患者では、5mgから開始し、投与間隔は24時間以上とすること。なお、中等度の腎障害のある患者では最高用量は10mgを超えないこととし、10mgを投与する場合には投与間隔を48時間以上とすること。重度の腎障害のある患者では5mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

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、低用量（5mg）から開始し、投与間隔を十分にあける（10mgを投与する場合は投与間隔を48時間以上）など注意して投与すること。なお、投与量は10mgを超えないこと。[10.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 性行為は心臓へのリスクを伴うため勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意をはらうこと。[1.2、2.4-2.8参照]

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。[15.1.1参照]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

性行為が困難であり痛みを伴うおそれがある。

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 PDE5阻害剤又は他の勃起不全治療剤を投与中の患者併用使用の経験がない。

9.1.4 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

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

9.1.5 重度勃起不全患者

勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。心血管系イベントの危険因子を有する割合が高いと考えられる。

9.1.6 コントロールが十分でない高血圧患者

本剤の血管拡張作用により血圧下降を生じる可能性があるので注意すること。

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。[2.9参照]

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。[16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

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。

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 ケトコナゾール 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.、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。
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。	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⁾ 。	
カルベリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
ベルイシグアト	症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

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。

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。

* 11.2 その他の副作用

	1%以上	0.2～1%未満	0.2%未満	頻度不明
循環器	潮紅	動悸、ほてり	血管拡張、心拍数増加、胸痛、狭心症、頻脈、高血圧、低血圧	心筋梗塞 ^{注1)} 、心臓突然死 ^{注1)} 、失神、起立性低血圧
* 感覚器		霧視、眼の充血、眼の異常感	耳鳴、視覚障害、眼痛、流涙増加、眼刺激、結膜充血、視野欠損、結膜炎、乾性角結膜炎、眼瞼腫脹	色覚変化、回転性眩暈、網膜静脈閉塞、非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注2)} 、網膜動脈閉塞、中心性漿液性脈絡網膜症
消化器	消化不良	上腹部痛、悪心、胃食道逆流性疾患、下痢、口内乾燥、胃炎、嘔吐、腹痛、胃（胸部）不快感	便秘、腹部膨満、軟便、胃刺激症状、嚥下障害	食道炎
肝臓		肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇を含む）	ALP上昇	
腎臓			腎機能障害、尿酸値上昇	
筋骨格	背部痛、筋痛、四肢痛	関節痛、筋痙攣（筋収縮）、筋骨格痛	筋骨格硬直、頸部痛、殿部痛	
精神・神経系	頭痛	めまい、睡眠障害	錯感覚、傾眠、不安、片頭痛	脳卒中 ^{注1)} 、感覚鈍麻
泌尿・生殖器			排尿困難、勃起増強、意図しない勃起	持続勃起症、勃起の延長
呼吸器	鼻閉	鼻炎、副鼻腔うっ血	呼吸困難、喀血	鼻出血、咽頭炎
皮膚			紅斑、多汗、爪囲炎	そう痒症
その他		疲労、無力症、疼痛、体重増加、倦怠感	熱感、末梢性浮腫、粘膜浮腫、口渴	

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。[1.2参照]

注2) [15.1.1参照]

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。

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 本剤は投与後36時間まで有効性が認められていることから^{8) -10)}、その期間は安全性について十分配慮すること。

14.1.3 本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。[16.2.1参照]

14.1.4 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

* * 15.1.1 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害剤投与中に、まれに、視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。[8.3、11.2参照]

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¹⁴⁾、¹⁵⁾。

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、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。

15.1.4 アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量（0.7g/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¹⁶⁾、¹⁷⁾。

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¹⁸⁾、¹⁹⁾。

16. 薬物動態

16.1 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²⁰⁾。

注1) 承認最大用量は20mgである。

表1) 健康成人にタダラフィル5mg、10mg、20mg、40mg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-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	T _{max} (h) ^{注2)}	T _{1/2} (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2) 中央値（範囲）

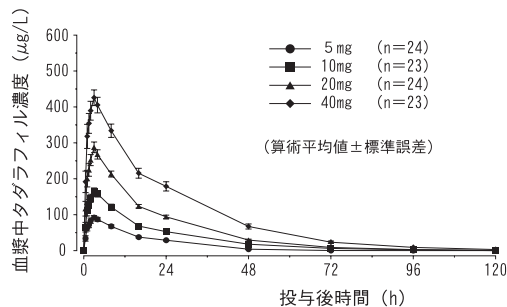


図1) 健康成人にタダラフィル5mg、10mg、20mg、40mgを単回投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移

16.1.2 反復投与

日本人健康成人18例にタダラフィル20mgを1日1回10日間反復経口投与したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与4日目までに定常状態に達した。定常状態でのタダラフィルのAUC及びC_{max}は初回投与時と比較して約40%増加した²¹⁾。

表2) 健康成人にタダラフィル20mg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 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$) ^{注3)}	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	T _{max} (h) ^{注4)}	T _{1/2} (h)
1日目	18	4478 (14.9)	339 (16.3)	3.00 (1.00~4.00)	—
10日目	17	6430 ^{注5)} (18.7)	461 ^{注6)} (18.4)	3.00 (2.00~4.00)	14.5 (17.9)

幾何平均値 (変動係数%)

注3) 投与間隔間 (24時間) での血漿中薬物濃度下面積

注4) 中央値 (範囲)

注5) 定常状態における投与間隔間 (24時間) での血漿中薬物濃度下面積

注6) 定常状態における最高血漿中薬物濃度

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人18例にタダラフィル20mg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-∞}及びC_{max}共に食事摂取による影響は認められなかった²²⁾ (外国人データ)。[14.1.3参照]

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

タダラフィルの血漿蛋白結合率は94% (*in vitro*、平衡透析法) であり²³⁾、主にアルブミン及びα₁酸性糖蛋白と結合する²⁴⁾。

16.4 代謝

健康成人6例に¹⁴C-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²⁵⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C-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²⁶⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

(1) 軽度及び中等度腎障害患者

健康成人12例、軽度腎障害患者 (CL_{cr}=51~80mL/min) 8例、中等度腎障害患者 (CL_{cr}=31~50mL/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、AUC_{0-∞}及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約100%及び20~30%増加した²⁷⁾ (外国人データ)。

(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を単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約109%及び41%増加した²⁷⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝障害患者

健康成人8例及び肝障害患者25例^{注7)}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) と中等度肝障害患者 (Child-Pugh class B) のAUC_{0-∞}は健康成人とほぼ同様であった²⁷⁾ (外国人データ)。

注7) 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を単回経口投与したとき、C_{max}は高齢者と若年者とではほぼ同様であったが、高齢者のAUC_{0-∞}は若年者に比べ約25%高値であった²⁷⁾ (外国人データ)。[9.8参照]

表3) 高齢者及び若年者にタダラフィル10mg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-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	T _{max} (h) ^{注8)}	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8) 中央値 (範囲)

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を併用投与したとき、タダラフィルのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ312%及び22%増加した⁴⁾ (外国人データ)。健康成人11例にケトコナゾール200mg (1日1回経口投与) とタダラフィル10mgを併用投与したとき、タダラフィルのAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ107%及び15%増加した⁵⁾ (外国人データ)。[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-∞}は32%増加した²⁸⁾ (外国人データ)。健康成人8例にリトナビル200mg (1日2回) とタダラフィル20mg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-∞}は124%増加した⁴⁾ (外国人データ)。[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⁶⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

(2) タムスロシン

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

16.7.4 その他の薬剤

他剤 (ニザチジン、制酸配合剤) 又はアルコールが本剤に及ぼす影響について検討した結果、ニザチジン、制酸配合剤又はアルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、本剤が他剤 (ミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン及びアムロジピン) 又はアルコールに及ぼす影響について検討した結果、本剤によるミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン、アムロジピン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった¹⁶⁾、¹⁷⁾、²⁹⁾~³⁴⁾ (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

本剤の臨床効果は、国内用量反応試験、外国第Ⅲ相試験共に同一の指標を用いて評価を行った。主な指標はIIEF (International Index of Erectile Function:国際勃起機能スコア) 質問票 (15問) における勃起機能ドメイン (6問) (表1)、SEP (Sexual Encounter Profile:患者日記中の性交に関する質問) の質問2及び質問3 (表2) に対する回答とした。

表1) IIEF勃起機能ドメインの質問と回答

質問番号	質問	回答選択肢（点）
1	ここ4週間、性的行為におよんでいる時、何回勃起を経験しましたか。	・性的行為一度も無し ^{注1)} …… (0) ・毎回又はほぼ毎回 (10回中9回以上) …… (5)
2	ここ4週間、性的刺激による勃起の場合、何回挿入可能な勃起の硬さになりましたか。	・おおかた毎回 (半分よりかなり上回る回数: 10回中7回程度) … (4) ・時々 (10回中5回) …… (3) ・たまに (半分よりかなり下回る回数: 10回中3回程度) …… (2) ・全く無し又はほとんど無し (10回中1回以下) …… (1)
3	ここ4週間、性交を試みた時、何回挿入することが出来ましたか。	注1) 質問2では「性的刺激一度も無し」、質問3、4では「性交の試み一度も無し」
4	ここ4週間、性交中、挿入後何回勃起を維持することが出来ましたか。	
5	ここ4週間で、性交中に、性交を終了するまで勃起を維持するのはどれくらい困難でしたか。	・性交の試み一度も無し …… (0) ・困難でない …… (5) ・やや困難 …… (4) ・困難 …… (3) ・かなり困難 …… (2) ・ほとんど困難 …… (1)
15	ここ4週間、勃起を維持する自信の程度はどれくらいありましたか。	・非常に高い …… (5) ・高い …… (4) ・普通 …… (3) ・低い …… (2) ・非常に低い …… (1)
勃起機能ドメイン計		30点

表2) SEPの質問と回答

質問番号	質問	回答
2	パートナーの膣への挿入ができましたか？	「はい」又は「いいえ」
3	勃起は十分に持続し、性交に成功しましたか？	

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

国内用量反応試験において、タダラフィル5～20mg投与によりIIEFの勃起機能ドメインスコア、SEPの質問2及び3に「はい」と回答した割合におけるベースラインからの変化量に、プラセボ投与との統計的な有意差が認められた³⁵⁾。

表3) 国内用量反応試験におけるIIEFの勃起機能ドメインスコア並びにSEPの質問2及び3に「はい」と回答した割合のベースラインからの変化量

評価項目	統計量 ^{注2)}	ベースラインからの変化量			
		プラセボ群	タダラフィル群		
			5mg群	10mg群	20mg群
IIEF勃起機能ドメイン	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	2.05 (0.71) [86]	7.51 (0.72) [84]	9.10 (0.71) [86]	9.38 (0.71) [86]
	p値 (対プラセボ群)	-	<0.001	<0.001	<0.001
SEP質問2	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	8.59 (2.99) [86]	28.50 (3.02) [84]	35.97 (2.99) [86]	36.52 (2.99) [86]
	p値 (対プラセボ群)	-	<0.001	<0.001	<0.001
SEP質問3	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	12.29 (3.46) [86]	34.31 (3.49) [84]	47.26 (3.46) [86]	50.80 (3.45) [86]
	p値 (対プラセボ群)	-	<0.001	<0.001	<0.001

注2) 最小二乗平均値、標準誤差及びp値は、施設、治療法、ベースライン値を含む共分散分析により導いた。プラセボ群と各用量の多重比較ではDunnnett法により調整を行った。

安全性評価対象症例257例中70例 (27.2%) に副作用が認められた。主な副作用は頭痛29例 (11.3%)、潮紅13例 (5.1%)、ほてり9例 (3.5%)、消化不良6例 (2.3%) 等であった。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験

外国で実施されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (第Ⅲ相試験) の11試験 (2266例) を併合解析した結果、タダラフィル5～20mg投与によりIIEFの勃起機能ドメインスコア、SEPの質問2及び3に「はい」と回答した割合におけるベースラインからの変化量に、プラセボ投与との統計的な有意差が認められた。

表4) 外国プラセボ対照二重盲検比較試験におけるIIEFの勃起機能ドメインスコア並びにSEPの質問2及び3に「はい」と回答した割合のベースラインからの変化量

評価項目	統計量 ^{注3)}	ベースラインからの変化量			
		プラセボ群	タダラフィル群		
			5mg群	10mg群	20mg群
IIEF勃起機能ドメイン	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	1.03 (0.30) [540]	5.02 (0.75) [149]	6.79 (0.57) [245]	8.94 (0.23) [1179]
	p値 (対プラセボ群)	-	<0.001	<0.001	<0.001
SEP質問2	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	2.63 (1.19) [547]	15.37 (2.94) [149]	25.57 (2.24) [247]	31.32 (0.92) [1192]
	p値 (対プラセボ群)	-	<0.001	<0.001	<0.001
SEP質問3	最小二乗平均値 (標準誤差) [症例数]	9.08 (1.34) [547]	26.46 (3.29) [149]	37.48 (2.51) [247]	44.26 (1.03) [1192]
	p値 (対プラセボ群)	-	<0.001	<0.001	<0.001

注3) 最小二乗平均値、標準誤差及びp値は、施設、治療法、ベースライン値を含む共分散分析により導いた。プラセボ群と各用量の多重比較ではBonferroni法により調整を行った。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

性的刺激により一酸化窒素 (NO) の局所的な遊離が生じる際に、タダラフィルは、cGMP分解酵素であるPDE5を阻害することにより海綿体のcGMP濃度を上昇させる。その結果、平滑筋が弛緩し、陰茎組織への血流が増大して勃起が達成される。

18.2 PDE5阻害作用

タダラフィルは選択的なPDE5阻害剤である。タダラフィルはヒト遺伝子組換えPDE5を約1nMのIC₅₀値で阻害した。タダラフィルのPDE5に対する阻害効力は、PDE6及びPDE11と比較して、それぞれ700及び14倍であり、その他のPDEサブタイプとの比較では、9000倍以上であった³⁶⁾ (*in vitro*)。

18.3 陰茎海綿体内cGMP濃度上昇作用

タダラフィル (30nM) は、NO供与体であるニトロプルシドナトリウム (SNP) の存在下で、ヒト摘出陰茎海綿体平滑筋中のcGMP濃度を有意に上昇させた (*in vitro*)。

18.4 陰茎動脈及び海綿体の弛緩増強作用

タダラフィルはヒト摘出陰茎動脈及び海綿体平滑筋の弛緩を誘発 (EC₅₀値:それぞれ34及び13nM) し、また、SNP及びアセチルコリンの弛緩作用を増強させた (30nM) (*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

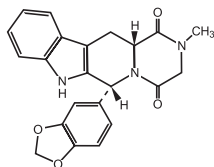
一般的名称: タダラフィル (Tadalafil) [JAN]

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

分子式: C₂₂H₁₉N₃O₄

分子量: 389.40

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
分配係数：2.89（1-オクタノール/水系）

22. 包装

医療保険適用品

〈シアリス錠5mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

〈シアリス錠10mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

〈シアリス錠20mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

薬価基準未収載品

〈シアリス錠5mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

〈シアリス錠10mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]、40錠 [10錠 (PTP) × 4]

〈シアリス錠20mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]、40錠 [10錠 (PTP) × 4]

23. 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) 社内資料:リトナビル及びベクトコナゾールとの薬物相互作用 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.2)
- 5) 社内資料:リファンピシン及びベクトコナゾールとの薬物相互作用 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.1)
- 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) Carson CC, *et al.*: BJU Int. 2004; 93 (9) : 1276-1281
- 9) Young JM, *et al.*: J Androl. 2005; 26 (3) : 310-318
- 10) Porst H, *et al.*: Urology. 2003; 62 (1) : 121-125
- 11) Pomeranz HD, *et al.*: J Neuroophthalmol. 2005; 25 (1) : 9-13
- 12) Lee AG, *et al.*: Am J Ophthalmol. 2005; 140 (4) : 707-708
- 13) Campbell UB, *et al.*: J Sex Med. 2015; 12 (1) : 139-151
- 14) Gilad R, *et al.*: BMJ. 2002; 325 (7369) : 869
- 15) Striano P, *et al.*: BMJ. 2006; 333 (7572) : 785
- 16) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.9、CTD 2.7.2.2.2.4.7)
- 17) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.9、CTD 2.7.2.2.2.4.7)
- 18) Hellstrom WJG, *et al.*: J Urol. 2003; 170 (3) : 887-891
- 19) 社内資料:精液特性に及ぼす影響 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.4.4.3)
- 20) 社内資料:健康成人における薬物動態 (単回投与) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.1)
- 21) 社内資料:健康成人における薬物動態 (反復投与) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2)
- 22) 社内資料:食事の影響 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.1.3.2)
- 23) 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、CTD 2.6.4.4.3)
- 24) 社内資料:蛋白結合 (*in vitro*; ヒト血漿蛋白) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 25) 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、CTD 2.7.2.3.1.3)
- 26) 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、CTD 2.7.2.3.1.4)

- 27) Forgue ST, *et al.*: Br J Clin Pharmacol. 2007; 63 (1) : 24-35
- 28) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.3)
- 29) 社内資料:制酸剤及びH₂受容体拮抗剤との薬物相互作用 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.8)
- 30) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.5)
- 31) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.7)
- 32) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.6)
- 33) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.6)
- 34) 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、CTD 2.7.2.2.2.3.10)
- 35) Nagao K, *et al.*: Urology. 2006; 68 (4) : 845-851
- 36) Saenz de Tejada I, *et al.*: Int J Impot Res. 2002; 14 (Suppl 4) : S20

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

25. 保険給付上の注意

本製剤が「勃起不全による男性不妊」の治療目的で処方された場合にのみ、保険給付の対象とする。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

シアリス®及びCialis®は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。