

再審査報告書

平成 29 年 2 月 15 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① シアリス錠 5 mg ② シアリス錠 10 mg ③ シアリス錠 20 mg
有効成分名	タダラフィル
申請者名	日本イーライリリー株式会社
承認の 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患者）
承認の 用法・用量	通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 10 mg を性行為の約 1 時間前に経口投与する。10 mg 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、20 mg 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 10 mg 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、5 mg 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 10 mg を超えないこととし、10 mg 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 5 mg を超えないこと。
承認年月日	平成 19 年 7 月 31 日
再審査期間	8 年

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、シアリス錠 5 mg、同錠 10 mg 及び同錠 20 mg（以下、「本剤」という。）の使用実態下における安全性及び有効性の確認を目的に、中央登録方式にて平成 19 年 10 月から平成 23 年 12 月までに、調査予定症例数を 20 mg 投与例 1000 例（総症例数 2000 例）、標準観察期間を投与開始から 3 カ月間（20 mg 投与例は最長 9 カ月間）として実施され、260 施設から 2095 例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されなかった。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 2095 例から、460 例（契約期間外：6 例、初回処方後来院せず：449 例、本剤投与せず：5 例）を除外した 1635 例が安全性解析対象集団とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 3.4%（56/1635 例）であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現率 27.2%（70/257 例）より高くなかった。主な器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、血管障害 1.5%（25 例、内訳：ほてり 16 件及び潮紅 9 件）、神経系障害 1.4%（23 例、頭痛 22 件、頭部不快感 1 件）、眼障害 0.3%（5 例、眼充血 3 件、眼痛 1 件及び結膜充血 1 件）であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、Erectile Dysfunction（以下、「ED」という。）病歴（病因学的分類、重症度及び罹病期間）、本剤の最大投与量、アレルギー歴の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、前治療薬の有無、併用薬の有無、 α 遮断薬（併用）の有無、脊髄損傷の有無、骨盤内手術既往の有無、重度の腎機能障害の有無が検討された。その結果、年齢及び重度の腎機能障害の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響

について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、20歳未満で33.3%（1/3例）、20歳以上30歳未満で6.7%（4/60例）、30歳以上40歳未満で6.1%（14/230例）、40歳以上50歳未満で3.7%（13/351例）、50歳以上60歳未満で2.6%（11/428例）、60歳以上70歳未満で2.5%（10/395例）、70歳以上80歳未満で1.9%（3/154例）、80歳以上で0.0%（0/14例）であった。年齢が低いほど副作用発現率が高くなる傾向が認められたものの、発現した副作用は、20歳未満では潮紅1件、20歳以上30歳未満では頭痛3件及び潮紅1件、30歳以上40歳未満では頭痛10件、潮紅及び動悸各2件、ほてり、結膜充血及び精液減少各1件であり、いずれも非重篤であった。重度の腎機能障害については、当該患者は3例と少なく、認められた副作用はほてり1件（非重篤）のみであった。以上より、現時点で安全性に重大な影響を及ぼす特定の要因は認められていないと考える。

なお、承認時に、製造販売後調査において併用時の安全性について重点的に調査すべきとされた α 遮断薬の併用例121例で認められた副作用はほてり（非重篤）1件であった。

以上より、申請者は、本調査にて得られた結果から、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はないと判断したと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）はこれを了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象とされた1635例から有効性に関する調査項目である国際勃起機能スコア（以下、「IIEF」という。）の勃起機能ドメインスコアと総括効果（以下、「GAQ」という。）のいずれの結果も得られていない188例を除外した1447例が有効性解析対象集団とされた。IIEF勃起機能ドメインスコア（6つの質問¹における点数の合計）については、本剤の処方開始時及び処方開始後3カ月時（又は中止時）（20mg処方例のみ、20mg処方開始時、20mg処方開始後3カ月時及び6カ月時）の変化量が算出され、処方開始時から最終評価時までのスコア改善の変化量（平均値±標準偏差）は、 10.6 ± 7.43 であった。また、処方開始時のスコアは 13.5 ± 6.26 （平均値±標準偏差、以下同様）、最終評価時のスコアは 24.2 ± 6.44 であり、処方開始時より有意な改善が認められた。なお、IIEF勃起機能ドメインスコア改善の変化量は、承認時の国内後期第II相試験の20mg群における変化量（ 9.21 ± 8.64 ）及び海外第III相試験の20mg群における変化量（ 7.99 ± 7.49 ）と比べて劣る結果ではなかった。GAQは、勃起の改善に関する2つの質問への回答で評価され、Q1「あなたが受けたシアリス錠での治療により、あなたの勃起は改善しましたか？」の質問に対して「はい」と回答した症例は89.1%（1289/1447例）、このうちQ2「この治療により、性行動（性的行為）を行う能力は改善しましたか？」に「はい」と回答した症例は98.4%（1269/1289例）であった。

有効性（IIEF勃起機能ドメインスコア改善の変化量）に影響を及ぼす背景因子として、ED病歴（病因学的分類、重症度及び罹病期間）、合併症の有無、合併症の種類、前治療薬の有無、本剤の

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。（0～5、高い程勃起機能が高い（以下同様））
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。（0～5）
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。（0～5）
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。（0～5）
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。（0～5）
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。（1～5）

最大投与量、年齢、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、脊髄損傷の有無、骨盤内手術既往の有無が検討された。その結果、いずれの因子ごとの解析においても処方開始時より有意な改善が認められた。スコア改善の変化量に差が認められた背景因子は、ED 病歴（病因学的分類、重症度及び罹病期間）、年齢、前治療薬の有無、脊髄損傷の有無、骨盤内手術既往の有無であり、それぞれについて申請者は以下のように説明した（ED 病歴の病因学的分類、脊髄損傷の有無、骨盤内手術既往の有無については、「2-3 重点調査項目」の項参照）。ED の重症度別のスコア改善の変化量は、軽症 9.2 ± 7.60 、中等症 10.2 ± 6.38 、重症 13.7 ± 8.33 であり、軽症群で変化量が小さかった。罹病期間別のスコア改善の変化量は、3 カ月未満 12.0 ± 7.64 、3 カ月以上 6 カ月未満 12.1 ± 6.34 、6 カ月以上 1 年未満 10.7 ± 6.78 、1 年以上 10.4 ± 7.69 であり、6 カ月以上の場合、変化量が小さかった。年齢別のスコア改善の変化量は、65 歳以上の高齢者で 9.1 ± 8.41 であり、非高齢者 (11.0 ± 7.10) と比較して小さかった。前治療薬の有無別のスコア改善の変化量は、「あり」で 9.1 ± 8.05 であり、「なし」(11.5 ± 6.91) と比較して小さかった。しかしながら、いずれの背景因子についても、承認時の国内後期第Ⅱ相試験の 20 mg 群における変化量 (9.21 ± 8.64) 及び海外第Ⅲ相試験の 20 mg 群における変化量 (7.99 ± 7.49) と比べて劣る結果ではなかった。また、GAQ において、Q1 に「いいえ」と回答した症例に特定の背景は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の有効性について現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断したと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 重点調査項目

器質性又は混合型勃起不全患者における有効性及び安全性、特に 20 mg 服用時の心血管系有害事象の発現状況の検討

承認時の国内臨床試験において十分検討されていない器質性又は混合型 ED 患者について検討がなされた。安全性については、本剤の添付文書に、警告として、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ことが記載されていることから、特に 20 mg 服用時の心血管系有害事象の発現状況が検討された。

安全性解析対象集団における ED 病歴の病因学的分類別の有害事象発現症例率（以下、「有害事象発現率」という）は、心因性 5.2% (42/807 例)、器質性 3.6% (12/333 例)、混合型 2.2% (11/493 例) であり、病因学的分類別の有害事象発現率に有意な差は認められなかった。また、各病因学的分類において発現した主な有害事象及びその発現率は、心因性では、頭痛 2.4% (19/807 例、19 件)、ほてり 1.0% (8/807 例、8 件) 及び潮紅 0.7% (6/807 例、6 件)、器質性では、頭痛 0.9% (3/333 例、3 件)、潮紅 0.9% (3/333 例、3 件) 及び眼充血 0.6% (2/333 例、2 件)、混合型では、ほてり 1.4% (7/493 例、7 件) であり、病因学的分類別の有害事象の発現状況に大きな差異はなかった。

最大投与量別の有害事象発現率は、20 mg で 3.5% (39/1111 例)、20 mg 未満で 5.0% (26/524 例) であった。20 mg の症例で発現した主な有害事象は、ほてり 1.0% (11/1111 例、11 件)、頭痛 0.9% (10/1111 例、10 件) 及び潮紅 0.4% (4/1111 例、4 件) であり、心血管系有害事象として、ほてり、潮紅及び高血圧が認められた。20 mg 未満の症例で認められた心血管系有害事象は、潮紅及びほてり各 1.0% (いずれも 5/524 例、5 件)、動悸 0.6% (3/524 例、3 件) であり、最大投与量別の心血管系有害事象の発現状況に差は認められなかった。また、ED 病歴の病因学的分類が器質性又は混合型で、かつ最大投与量が 20 mg である症例 564 例に発現した心血管系有害事象は、ほてり 5

件、潮紅及び高血圧の各 1 件で、いずれも非重篤であった。

ED 病歴の病因学的分類別の IIEF 勃起機能ドメインスコアは表 1 のとおりであり、混合型におけるスコア改善の変化量 (9.6 ± 7.32) は、心因性 (11.2 ± 7.14) 及び器質性 (10.8 ± 8.06) より小さかったものの、いずれの病因学的分類においても最終評価時のスコアは処方開始時より有意に改善し、変化量についても承認時の国内後期第 II 相試験の 20 mg 群における変化量 (9.21 ± 8.64) 及び海外第 III 相試験の 20 mg 群における変化量 (7.99 ± 7.49) と比較して劣る結果ではなかった。

表 1 ED 病歴の病因学的分類別の IIEF の勃起機能ドメインスコア

病因学的分類 (例数)	心因性	器質性	混合型
IIEF の勃起機能ドメインスコア (平均値±標準偏差)			
処方開始時	13.8±5.98 (672 例)	12.2±6.66 (277 例)	14.0±6.31 (409 例)
最終評価時	25.2±5.61 (634 例)	23.1±8.05 (274 例)	23.3±6.20 (385 例)
変化量	11.2±7.14 (612 例)	10.8±8.06 (265 例)	9.6±7.32 (379 例)

機構は、本調査において、承認用法・用量では 20 mg への増量が認められていない心因性勃起不全患者に 20 mg が投与された症例が 546 例収集されていたことから、申請者に、当該患者における安全性について説明するとともに、適正使用の方策を検討するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。本調査における心因性勃起不全患者で認められた有害事象のうち、20 mg 未満の投与例で発現がなく、20 mg 投与例で複数例発現した事象は鼻閉 (2 例) のみであり、用量の違いにより発現した有害事象の種類及びその発現頻度、重篤度に大きな差はなく、安全性上の問題は特になかったと考える。しかしながら、本調査の状況を踏まえて、用法・用量の遵守に関する資材を医療関係者へ配布するとともに、Web 上に公開することで、適正使用の徹底を図る。なお、この他、ED 病歴の病因学的分類別の安全性及び有効性、並びに 20 mg 服用時の心血管系有害事象の発現状況については、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

機構は、適正使用の方策を含めて申請者の説明を了承した。

国内臨床試験で不足している患者集団 (脊髄損傷患者、骨盤内手術既往の難治性勃起不全患者、重度腎障害患者) での有効性及び安全性の検討

本調査では脊髄損傷を合併する患者が 10 例、骨盤内手術の既往歴のある患者が 31 例、重度腎障害患者が 3 例収集され、当該患者における有効性及び安全性について検討を行った。

安全性について、各患者における有害事象発現率は、脊髄損傷を合併する患者 0% (0/10 例)、骨盤内手術の既往のある患者 6.5% (2/31 例)、重度腎障害患者 33.3% (1/3 例) であった。発現した事象は頭痛 (骨盤内手術既往の難治性勃起不全患者 2 例、いずれも非重篤)、ほてり (重度腎障害患者、非重篤) であり、転帰は回復及び軽快であった。いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

有効性について、脊髄損傷の合併の有無別、骨盤内手術既往の有無別の IIEF の勃起機能ドメインスコアは表 2 のとおりであった。脊髄損傷の合併及び骨盤内手術の既往の有無により、スコア改善の変化量に統計学的に有意な差が認められた。

表 2 脊髄損傷の合併及び骨盤内手術既往の有無別の IIEF の勃起機能ドメインスコア

背景因子	脊髄損傷の合併		骨盤内手術の既往	
	あり	なし	あり	なし
IIEF の勃起機能ドメインスコア (平均値±標準偏差)				
処方開始時	2.9±2.41 (7 例)	13.6±6.22 (1352 例)	7.7±6.87 (23 例)	13.6±6.20 (1336 例)
最終評価時	20.8±10.93 (6 例)	24.2±6.42 (1288 例)	15.3±9.16 (23 例)	24.3±6.27 (1271 例)
変化量	18.5±9.85 (6 例)	10.6±7.40 (1251 例)	7.6±7.73 (23 例)	10.7±7.41 (1234 例)

有効性解析対象集団における重度腎機能障害患者 2 例の IIEF 勃起機能ドメインスコアは、それぞれ「7、21」（「処方開始時、最終評価時」、以下同様）、「6、24」であり、処方開始時から改善傾向が認められた。

脊髄損傷の合併及び骨盤内手術の既往の有無によりスコア改善の変化量に差が認められたことについて、申請者は、脊髄損傷の合併を有する患者で変化量が高値であった原因は、処方開始時のスコアが低値であったために改善幅が大きくなったことが考えられ、また、骨盤内手術の既往を有する患者で変化量が低値であったことについては、骨盤内手術の詳細を収集していないため原因は不明であるが、骨盤内神経叢に手術による影響が残っている可能性が考えられるが、いずれの患者集団においても IIEF ドメインスコアの有意な上昇が認められており、一定の改善は認められていると考えることを説明した。

以上より、申請者は、国内臨床試験で不足している患者集団（脊髄損傷、骨盤内手術既往の難治性勃起不全、重度腎障害患者）について、安全性について特段の懸念は認められず、一定の有効性が確認されたことから、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断したと説明し、機構はこれを了承した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）における安全性及び有効性について、特定使用成績調査で収集された安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団より、該当する症例が抽出され、それぞれ検討された。

高齢者（65 歳以上）：安全性について、年齢別の副作用発現率は、65 歳未満 3.8%（50/1299 例）、65 歳以上 1.8%（6/336 例）であり、有意差は認められなかった。65 歳以上の症例に発現した副作用は、頭痛、ほてり（各 2 件）、背部痛、胸部不快感（各 1 件）であった。また、高齢者で特に多く報告された副作用は認められなかった。有効性について、年齢別の IIEF 勃起機能ドメインスコア改善の最終評価時における処方開始時からの変化量（平均値±標準偏差）は、65 歳未満 11.0±7.10、65 歳以上 9.1±8.41 であり、年齢にかかわらず改善が認められた。

腎機能障害を有する患者：安全性について、腎機能障害の有無別の副作用発現率は、腎機能障害ありの症例で 10.0%（1/10 例）、なしの症例で 3.4%（55/1625 例）であり、有意差は認められなかった。腎機能障害ありの症例で発現した副作用はほてり 1 件であり、非重篤であった。有効性について、腎機能障害の有無別の IIEF 勃起機能ドメインスコア改善の最終評価時における処方開始時からの変化量（平均値±標準偏差）は、腎機能障害ありの症例で 11.3±6.65、なしの症例で 10.6±7.43 であり、腎機能障害の有無にかかわらず改善が認められた。

肝機能障害を有する患者：安全性について、肝機能障害の有無別の副作用発現率は、肝機能障害ありの症例で 5.6%（2/36 例）、なしの症例で 3.4%（54/1599 例）であり、有意差は認められな

った。肝機能障害ありの症例で発現した副作用は、動悸及びほてり各 1 件であった。有効性について、肝機能障害の有無別の IIEF 勃起機能ドメインスコア改善の最終評価時における処方開始時からの変化量（平均値±標準偏差）は、肝機能障害ありの症例で 8.6 ± 6.76 、なしの症例で 10.7 ± 7.44 であり、肝機能障害の有無にかかわらず改善が認められた。

以上より、現時点で特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）に特有の対応が必要な問題点はないと判断したと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は 12 例 12 件（自発報告 11 例 11 件及び文献・学会情報 1 例 1 件）であった。このうち、再審査申請時の使用上の注意から予測できる副作用は、脳出血、失神、視力障害、心筋梗塞の 4 例 4 件、予測できない副作用は 8 例 8 件であった。予測できない副作用のうち、転帰死亡の症例は脳幹出血 1 例 1 件で、その詳細について、申請者は以下のように説明した。当該症例（4■歳男性）は合併症として高血圧症を有していたが、既往歴及び併用薬の情報は得られず、司法解剖の結果、血中から本剤が検出されたが、詳細な経過などは明らかになっていない。その他の使用上の注意から予測できない副作用は、意識消失、代謝性脳症、一過性失明、うっ血性心筋症、大動脈解離、循環虚脱及び陰茎折症各 1 例であり、申請者は、これらの副作用について以下のように説明した。意識消失、一過性失明、うっ血性心筋症、大動脈解離の症例は、詳細な情報が得られず、本剤との因果関係を判断するのは困難であった。また、代謝性脳症の症例は、合併症、既往歴及び併用薬の情報が得られず、本剤の正規品ではない偽造医薬品を使用していた可能性も考えられた。循環虚脱の症例は、飲酒が影響している可能性があり、陰茎折症の症例は、自転車で転倒したことにより発現した可能性が高い。以上より、いずれの事象も発現数は 1 件と少数であり、本剤以外の要因による可能性も考えられることから、現時点で特に対応は不要と判断するが、今後も類似の報告に留意する。

また、使用上の注意から予測できない副作用のうち非重篤とされた副作用は 75 例 80 件で、主な副作用は、異常感 10 例 10 件、射精不能 5 例 5 件、不整脈 3 例 3 件、しゃっくり 3 例 3 件、射精障害 3 例 3 件であった。申請者は、これらの副作用について以下のように説明した。異常感については、既に添付文書で注意喚起されている「倦怠感」、「悪心」、「めまい」等に医学的に含意される症状であると考え。また、「低血圧」に起因する症状とも考えられる。射精不能、不整脈、射精障害については、殆どが患者本人からの報告であり、医学的判断を伴った診断ではなく、治療の有無、転帰、併用薬及び本剤の投与状況などに関する情報も少なかつたため、本剤との関連性の評価は困難であった。しゃっくりについては、3 例中 2 例は、患者とその友人に同事象が発現した情報であり、患者自身は転帰回復、もう 1 例は患者がその後来院しなかつたため、詳細な情報は得られていない。以上より、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

再審査期間中に、本剤による感染症の報告はなかつた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に薬物相互作用として、薬剤師からの報告が1例1件集積された。当該症例（50歳代男性）はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を併用後、本剤の効果が現れなくなり、薬効欠如と報告された。原疾患、合併症及び既往歴の情報、並びにアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の一般的名称、投与量及び投与期間の情報は得られず、転帰は不明である。

申請者は、現時点において詳細な情報は得られていないため相互作用の有無の判断は困難であり、特別な対応は不要と判断したと説明し、機構はこれを了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成27年8月時点で、世界132カ国で承認を取得し、128カ国で販売されている。

再審査期間中に、海外の添付文書改訂3件、企業中核データシート（以下、「CDS」という。）の改訂2件が報告された。また、再審査期間終了後、再審査申請までにCDSの改訂が1件報告された。

添付文書の改訂に係る報告3件は、いずれも Phosphodiesterase Type 5（以下、「PDE5」という。）阻害薬服用後の突発性難聴に関するもので、詳細は以下のとおりである。

1件は、米国食品医薬品局（以下、「FDA」という。）による措置についての報告であり、2007年4月にシルデナフィル製剤服用後に突発性難聴を発現した症例が文献報告（*J Laryngol Otol.* 121(4):395-397, 2007）されたため、FDAが Adverse Event Reporting System（AERS）を検索した結果、PDE5阻害薬について、29例の突発性難聴に関する市販後の報告が検出された。耳鳴、回転性めまい、浮動性めまいを伴う症例があり、多くが片耳に発現し、更に約1/3の症例で症状は一過性であった。残りの症例は、報告時点で症状が継続又は転帰が得られていなかった。因果関係は確立されていないが、報告された症例においてPDE5阻害薬服用と突発性難聴発現の関連性が強く示唆されるため、本剤を含むPDE5阻害薬の米国添付文書（以下、「USPI」という。）に突発性難聴が記載されることがFDAより発表されたことに伴いUSPIが改訂され、突発性難聴に関する注意が追記された。

1件は、上記のFDAによる措置後、本剤を含むPDE5阻害薬について、突発性難聴に関する注意喚起が医師向けにWeb上に公開され、さらに、FDAが発行する Drug Safety Newsletter にPDE5阻害薬での突発性難聴について掲載されたことについての報告であった。

1件は、欧州の Summary of Product Characteristics の“Undesirable effects”の項に、痙攣、一過性健忘及び突発性難聴が追記されたことについての報告であった。

申請者は、以上の海外における措置への本邦での対応について、以下のように説明した。国内では、2015年7月30日現在で一過性健忘及び突発性難聴の報告はなく、痙攣が1例報告されている。痙攣については既に添付文書に記載済みで、突発性難聴については2008年1月に、添付文書の「使用上の注意」のその他の注意に、本剤との関連性は不明であるが外国においてPDE5阻害薬投与後に突発性難聴が報告されている旨を追記した。なお、一過性健忘については、海外で製造販売後に22例の健忘の報告があったが、これらの症例では、事象発現前の健忘又は性交等の因子があり、本剤との関連性は認められないと考え、添付文書の改訂は不要と判断した。

CDSの改訂に係る報告のうち1件は、 α 遮断薬との相互作用試験の結果に基づく改訂であり、失神の症例は認められなかったとの記載が削除され、臨床薬理試験において失神を含め血圧低下に関連する症状が認められたことが追記されたとの報告であった。

1 件は、本剤と可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬との併用は作用機序を踏まえると症候性低血圧を引き起こすおそれがあるため注意喚起を行ったとの報告であった。

再審査期間終了後、再審査申請までに報告された 1 件は、突発性難聴が“Special Warnings and Special Precautions for Use”に追記されたこと、非動脈炎性前部虚血性視神経症（以下、「NAION」という。）について、ED 患者を対象とした観察研究 (*J Sex Med.*12(1):139-51, 2015) に基づき、PDE5 阻害薬服用によるリスク増加に関する記載が追記されたことの報告であった。

申請者は、上記の CDS 改訂に関する報告への本邦での対応について、以下のように説明した。α 遮断薬との相互作用については、国内では既に添付文書の相互作用の項にて注意喚起を行っている。可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬との併用については、2015 年 2 月に本剤の添付文書の改訂を行い、追記している。突発性難聴については、上述のとおり、「使用上の注意」のその他の注意に外国において突発性難聴が報告されている旨を追記している。NAION のリスクについては、2016 年 4 月に「使用上の注意」のその他の注意に、PDE5 阻害薬服用による NAION リスク増加に関する報告があることを記載した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に安全性に関する研究報告 2 報が報告された。当該報告について、申請者は以下のように説明した。

1 報は、勃起機能が正常な男性不妊患者 18 例を対象にタダラフィル（以下、「本薬」）及びシルデナフィル投与後の精液パラメータを検討した結果、シルデナフィル投与では精子運動率が増加したが、本薬投与においては精子運動率が減少したとの報告であった (*Fertil Steril.* 88(4):860-5, 2007)。本研究の被験者は 18 例と少なく、本研究のみをもって本薬が精子運動率の低下に影響するとは判断できないこと、また、精液サンプル採取が各薬剤投与後 1 時間及び 2 時間後であり、各薬剤の体内薬物動態の差を考慮すると本研究での結果を単純に比較して結論づけることは困難であることから、本研究報告に基づく添付文書改訂は不要と判断した。

1 報は、スウェーデンの全国規模のデータベースを用いて ED 治療薬としての PDE5 阻害薬の使用と悪性黒色腫の関連を評価した結果、PDE5 阻害薬服用患者に悪性黒色腫の発現リスク増加が認められたとの報告であった (*JAMA.* 313(24):2449-55, 2015)。最も高いリスクが認められたのは、PDE5 阻害薬を 1 回のみ処方された集団で、複数回処方された集団では、統計学上有意なリスク増加は認められなかった。また、悪性黒色腫の stage 0 及び 1 では PDE5 阻害薬による発現リスクが高まる傾向が認められ、stage 2~4 ではそのような傾向は認められなかった。リスクに用量依存性がないこと及びステージが低い腫瘍のみリスクが高い傾向が見られたことは、PDE5 阻害薬服用と悪性黒色腫のリスク増加に因果関係がなく、生活様式という交絡因子の影響が考えられた。本剤の添付文書には悪性黒色腫に関する記載はないが、本研究報告に基づく添付文書改訂は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（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。) と判断した。

以上