

審議結果報告書

平成 19 年 6 月 12 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] シアリス錠 5mg、同錠 10mg、同錠 20mg

[一 般 名] タダラフィル

[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 9 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 5 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

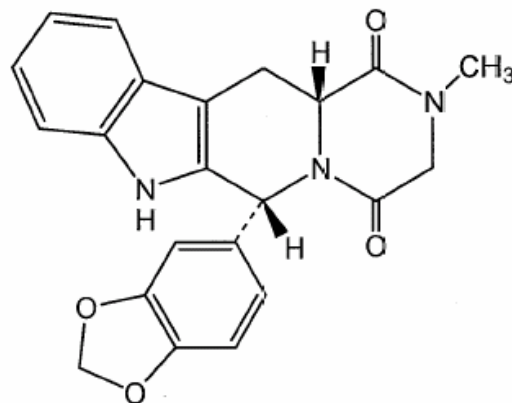
平成 19 年 5 月 11 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] シアリス錠 5mg、同 10mg、同 20mg
[一般名] タダラフィル
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 9 月 28 日（製造販売承認申請）
[剤型・含量] 1 錠中、タダラフィルを 5mg、10mg 又は 20mg 含有するフィルムコート錠
[化学構造]



分子式：C₂₂H₁₉N₃O₄

分子量：389.40

[化学名] 日本名：(6R,12aR)-6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-メチル-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロピラジノ[1',2':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン

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

- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 5 月 11 日

[販 売 名] シアリス錠 5mg、同 10mg、同 20mg
[一 般 名] タダラフィル
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 9 月 28 日（製造販売承認申請）

〔審査結果〕

国内後期第Ⅱ相試験（ブリッジング試験）と海外第Ⅲ相試験（ブリッジング対象試験）の評価に基づき、本薬の有効性はプラセボに優り、国内においても用量反応関係が認められ、安全性に関して、有害事象発現頻度は、用量依存的に増加していると判断した。

以上より、海外臨床試験成績の国内への外挿は妥当であると判断するが、リスク・ベネフィットの観点から、用法・用量については、器質性又は混合型の勃起不全（ED）患者の中で、10mg の投与で十分な効果が得られず、かつ忍容性が良好と判断された患者に対してのみ最大用量を 20mg とすることが妥当であると判断した。また、臨床試験での日本人患者のデータが限られていることから、器質性又は混合型 ED 患者のうち、国内臨床試験において十分検討されていない基礎疾患を有する患者への 20mg 投与時の検討等、製造販売後の調査において、本薬の有効性及び安全性に関する十分な情報収集が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[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。

審査報告 (1)

平成 19 年 4 月 10 日

I. 申請品目

- [販 売 名] シアリス錠 5mg、同 10mg、同 20mg
- [一 般 名] タダラフィル
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 9 月 28 日 (製造販売承認申請)
- [剤型・含量] 1 錠中、タダラフィルを 5mg、10mg 又は 20mg 含有するフィルムコート錠
- [申請時効能・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)
- [申請時用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 10mg を性行為の前に経口投与する。重度の勃起不全のある患者については、20mg までの投与を可能とする。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。なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 20mg を超えないこと。軽度又は中等度の肝障害のある患者については、10mg を超えないこと。重度の腎障害のある患者については、5mg から開始し 10mg を超えないこととし、10mg を投与する場合は投与間隔を 48 時間以上とすること。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

タダラフィル (以下「本薬」) は、XXXXXXXXXX で創薬されたホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬で、当初は降圧薬としての開発が行われ、19XXXX 年から XXXXXXXXXX により、19XXXX 年以降は Lilly ICOS 社により勃起不全 (ED) 治療薬として開発された。本薬は PDE5 に対する選択性が類薬に比較して高く、薬物動態が食事の影響を受けず、効果の持続時間が長いという特徴を有するとされている。

国内第 I 相試験は、中外リリークリニカルリサーチ株式会社により 20XXXX 年に実施され、引き続き日本イーライリリー株式会社により、20XXXX 年に第 II 相試験 (ブリッジング試験) が実施された。今般、国内外の薬物動態並びに有効性及び安全性の類似性の検討に基づき、外国臨床試験成績を外挿した臨床データパッケージにより、ED 治療薬としての承認申請がなされた。

海外では、2002 年 10 月、オーストラリアにおいて承認され、2007 年 3 月現在、米国並びに英国、ドイツ及びフランス他の欧州各国を含む 107 カ国で承認されている。本邦では同種同効薬として、クエン酸シルデナフィル (XXXXXXXXXX) 及び塩酸バルデナフィル水和物 (XXXXXXXXXX) が承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬の製造工程の概略は以下のとおりである。合成工程は [REDACTED] で行う。 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] を [REDACTED]
 させる。混合物を [REDACTED] する。反応終了後、 [REDACTED]
 [REDACTED]
 する (第一工程)。 [REDACTED]
 [REDACTED] を [REDACTED]
 [REDACTED] する。 [REDACTED] する。混合液を [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] を集め、 [REDACTED]
 [REDACTED] する (第二工程)。 [REDACTED]
 [REDACTED] を加え、 [REDACTED] 攪拌する。反応終
 了後、 [REDACTED] し、反応液を [REDACTED] を加
 える。 [REDACTED] 濃縮した後、 [REDACTED] を加え、反応液を [REDACTED] し、 [REDACTED]
 [REDACTED] を集め、 [REDACTED] で洗浄後、 [REDACTED] 乾燥し、 [REDACTED] タダラフィルを
 得る (第三工程)。 [REDACTED] を [REDACTED] し、原薬であるタダラフィルを
 得る (第四工程)。タダラフィル原薬をポリエチレン袋に入れ、 [REDACTED]
 [REDACTED] を入れる (第五工程)。各工程において得られた中
 間体は、 [REDACTED]
 [REDACTED] 使用される。特に、 [REDACTED]
 [REDACTED] の場合、 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] し、タダラフィルを得る。第 [REDACTED] 工程を
 重要工程とし、化合物 [REDACTED] を重要中間体とし、各工程における工程管理方法及び中間体
 の管理値を設定した。なお、開発の過程で、重要工程における [REDACTED] の変更を行い、 [REDACTED]
 [REDACTED] を短縮し、 [REDACTED] を低減した。

原薬の構造は、元素分析、水素及び炭素核磁気共鳴スペクトル (^1H -及び ^{13}C -NMR)、赤外
 吸収スペクトル (IR)、質量スペクトル (MS)、紫外可視吸収スペクトル (UV) 及びX線結
 晶構造解析の結果により確認された。

規格及び試験方法として、性状 (肉眼観察)、確認試験 (IR及び液体クロマトグラフ法
 (HPLC))、純度試験 (重金属、立体異性体、立体異性体以外の類縁物質、残留溶媒及び [REDACTED]
 [REDACTED])、乾燥減量、強熱残分、 [REDACTED] 及び含量が設定された。

標準物質は、一次及び常用標準物質を設定した。一次標準物質は通常の実生産の原薬から
 再結晶により精製して製する。常用標準物質は実生産の原薬であり、そのまま常用標準物質
 として使用するのに十分な純度を有している。両標準物質の規格及び試験方法は、性状 (外
 観)、確認試験 (IR及びHPLC法)、純度試験 (立体異性体以外の類縁物質及び立体異性体)、

乾燥減量、強熱残分 [REDACTED]、純度 [REDACTED] 及び含量（HPLC、[REDACTED]）である。

安定性試験は、実生産スケールで製造した原薬3ロットを用いて、ポリエチレン袋保存下における長期保存試験（30℃、60%RH、暗所、50ヵ月（乾燥剤なし）、同48ヵ月（乾燥剤あり））及び加速試験（40℃、75%RH、暗所、6ヵ月（乾燥剤なし/あり））、ステンレス容器保存下における光に対する苛酷試験（キセノンランプ、総照度：130万lx・hr、総近紫外放射エネルギー：520W・hr/m²、遮光した試料を対照）が実施された。試験項目は、性状（肉眼観察）、確認試験（IR及びHPLC）、純度試験（立体異性体以外の類縁物質及び立体異性体）、[REDACTED]、含量、水分、[REDACTED]及び結晶形（粉末X線回折）であり、長期保存試験（乾燥剤なし）はすべての項目、加速試験（乾燥剤なし）は確認試験を除いた項目、長期保存試験及び加速試験（乾燥剤あり）は[REDACTED]、水分及び[REDACTED]、苛酷試験では性状、純度試験、含量及び[REDACTED]が測定された。長期保存試験（乾燥剤なし）の結果、[REDACTED]の[REDACTED]及び[REDACTED]の[REDACTED]が認められた。その他の試験項目についてはほとんど変化を認めなかった。長期保存試験（乾燥剤あり）においても、[REDACTED]の[REDACTED]及び[REDACTED]の[REDACTED]を認めたが、その変化の程度は乾燥剤なしの場合より小さかった。水分についてはほとんど変化を認めなかった。加速試験の結果は、長期保存試験の場合と同様の傾向を示した。苛酷試験（光）の結果、原薬はすべての試験項目において、遮光した対照試料と比較してほとんど変化を認めず、光に対して安定であった。以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れ、[REDACTED]乾燥剤を入れて保管した状態で室温保存したとき、[REDACTED]年と設定した。

(2) 製剤

製剤は、原薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、[REDACTED]、コーティング剤及び光沢化剤を添加して製したフィルムコート錠（くすんだ黄色）であり、大きさの異なる5mg錠、10mg錠及び20mg錠からなる。容器は、[REDACTED]フィルム（[REDACTED]）とアルミ箔によるPTP包装である。

開発当初、原薬の結晶の[REDACTED]が低かったことから、[REDACTED]して調製したA処方製剤*が用いられたが、A処方*は[REDACTED]に変化することが懸念されたので、この製剤の開発を断念し、[REDACTED]のB処方*製剤の開発を行い、初期の臨床薬理試験及び臨床第Ⅱ相試験ではその錠剤（以下、「B処方*錠剤」）を使用した。このB処方*製剤は[REDACTED]を示したが、その[REDACTED]を必要とし、[REDACTED]に乏しかったことから、原薬の結晶を[REDACTED]したD処方製剤*、及びC処方*錠剤（以下、「C処方*錠剤」）を開発したが、投与後2～6時間の血漿中薬物濃度の変動は、C処方*錠剤がD処方製剤*より小さかったので、C処方*錠剤を臨床第Ⅲ相試験用製剤及び市販製剤として選択した。

製造工程の概略は以下のとおりである。[REDACTED]

[REDACTED]（第一工程、練合液調製工程）。タダラフィル及び[REDACTED]

に仕込む（第二工程、仕込み工程）。前工程の で混合する（第三工程、混合工程）。 造粒する。 （第四工程、 造粒工程）。 で整粒する（第五工程、整粒工程）。 乾燥する（第六工程、乾燥工程）。 する（第七工程、整粒工程） 混合する（第八工程、混合工程） 打錠する（第九工程、打錠工程） を調製する（第十工程、 調製工程）。 コーティング機を用い、コーティング懸濁液を素錠に噴霧してコーティングする（第十一工程、コーティング工程）。フィルムコート終了後、 つや出しする（第十二工程、光沢化工程）。PTP 包装機を用い、 フィルム を加熱成型後、錠剤を充てんし、アルミニウム箔で加熱シールする。シール品を裁断して PTP シートとし、紙函 に入れる（第十三工程、包装工程）。なお、第 工程を重要工程とし、各工程における工程管理方法及び管理値を設定した。

製剤の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（IR）、純度試験（個々の類縁物質及び合計量）、水分、含量均一性、溶出性及び含量が設定された。

安定性試験は、実生産ロットである 5mg 錠 3 ロット、10mg 錠 3 ロット及び 20mg 錠 1 ロット並びにパイロットスケールである 20mg 錠 2 ロットを用いて（苛酷試験は実生産ロットの各 1 ロット）、長期保存試験（暗所、25℃、60%RH、PTP 包装、36 ヶ月）、加速試験（暗所、40℃、75%RH、PTP 包装、6 ヶ月）及び苛酷試験〔温度・湿度（暗所、40℃、75%RH、シャーレ（開放）、6 ヶ月、5mg 錠及び 10mg 錠）、光（室温、湿度は成り行き、キセノンランプ、シャーレ（開放）又はシャーレ（遮光）、301 万 lx・hr、 W・hr/m²〕が行われた。試験項目は、性状（肉眼観察）、純度試験（HPLC、個々の類縁物質及び合計量）、水分、溶出性及び含量であり、長期保存試験及び加速試験はすべての項目、苛酷試験は性状（肉眼観察）、純度試験（類縁物質合計量）、水分、溶出性及び含量が測定された。長期保存試験では、5mg 錠、10mg 錠及び 20mg 錠のいずれの製剤についても水分の を認めたが、その他の試験項目（性状、類縁物質、溶出性及び含量）についてはほとんど変化を認めなかった。加速試験では、いずれの製剤についても水分の を認め、10mg 錠及び 20mg 錠については 溶出率の を認めたが、5mg 錠についてはほとんど変化を認めなかった。 分間の溶出率、及びその他の試験項目（性状、類縁物質及び含量）については、いずれの製剤においてもほとんど変化を認めなかった。苛酷試験（光に対する安定性）では、いずれの製剤においても、試験したすべての項目（性状、類縁物質、水分、溶出性及び含量）でほとんど変化を認めなかった。苛酷試験（温度・湿度に対する安定性）では、い

ずれの製剤においても、水分の[]を認めたが、その他の試験項目（性状、類縁物質、溶出性及び含量）についてはほとんど変化を認めなかった。以上の安定性試験成績から、PTP包装での製剤の有効期間を室温で3年とした。

<審査の概要>

機構は、原薬の性状として、具体的な形状を記載するよう求め、申請者は、「白色の固体」を「白色の粉末」に変更すると回答した。

機構は、原薬及び製剤の含量規格を実測値に基づいて設定することを求め、申請者は、原薬及び製剤の含量規格をそれぞれ「[]～[]%」及び「[]～[]%」に変更すると回答した。

機構は、本薬の医薬品製造販売承認申請書（以下、「申請書」）において、標準物質を一次標準物質及び常用標準物質として規定した理由、並びに常用標準物質として[]を用いたことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。一次標準物質及び常用標準物質を設定した理由は、①一次標準物質は常用標準物質の設定・更新のみに使用が限定され、[]

[]となっていること、②一次標準物質の貯法を[]℃以下としているため、輸送・通関時の温度管理が非常に困難であること、③米国をはじめとする海外の施設では、常用標準物質が使用されていることである。また、実生産における原薬のすべてのロットでは、立体異性体以外の類縁物質の合計量は[]%以下、各立体異性体は[]%未満、及び含量は[]%を超えており、通常の常用標準物質に必要な高い純度を満たしているばかりでなく、一次標準物質に匹敵する極めて高い純度水準にあるので、原薬を更に精製することなく、そのまま常用標準物質として使用することは妥当と判断した。

常用標準物質を純度試験及び定量法に用いるためには、測定値から真の値へのトレーサビリティを担保する必要があることから、機構は、一次標準物質の純度として、[]に加え、類縁物質等のすべての不純物と完全に分離し、十分に検出可能な条件での HPLC 純度も規定した上で、常用標準物質の純度を一次標準物質にできる限り近づけることを求めた。

申請者は、一次標準物質の純度については適切に対応した。常用標準物質については、以下のように回答した。含量規格に適合したものを純度 100%と見なすのではなく、一次標準物質に対して得られた定量値を用いて純度補正している。したがって、一次標準物質～常用標準物質～原薬・製剤の測定値間のトレーサビリティは完全に確保されていることから、常用標準物質の含量規格を一次標準物質と同じ「[]%以上」とする必要はないと考える。しかしながら、最近製造された実生産ロットは高純度であることから、常用標準物質の含量規格は「[]～[]%」から「[]%以上」に変更する。なお、常用標準物質の規格にも HPLC 純度の規定「[]%以上」を追加する。

機構は、標準物質の確認試験には¹H-NMRも設定することを求め、申請者は適切に対応した。

機構は、B処方*錠剤とC処方*錠剤との薬物動態*の差異を踏まえて、第Ⅱ相試験成績と第Ⅲ