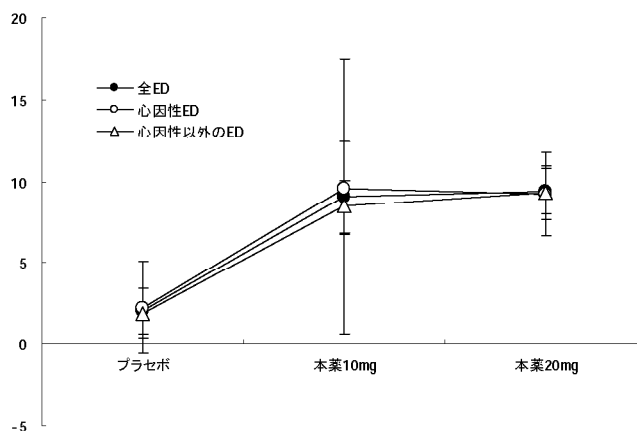


図及び表 IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースラインからの変化量 <LVDI 試験>



IIEF 勃起機能 ドメイン		全 ED			心因性 ED			心因性以外の ED		
		プラ セボ	10mg	20mg	プラ セボ	10mg	20mg	プラ セボ	10mg	20mg
ベース ライン	平均値	13.94	14.09	14.08	16.50	13.79	16.34	12.95	14.21	12.93
	標準偏差	6.58	6.16	6.50	5.99	6.80	7.29	6.57	5.95	5.80
投与後	平均値	15.95	23.09	23.29	18.46	24.71	24.72	14.98	22.47	22.56
	標準偏差	7.81	7.06	7.09	8.32	6.08	5.86	7.44	7.36	7.58
変化量	平均値	2.01	9.00	9.21	1.96	10.92	8.38	2.03	8.26	9.63
	標準偏差	6.56	7.33	8.64	8.94	7.29	10.05	5.46	7.27	7.90

機構は、LVDI 試験結果からは心因性の ED 患者での増量の意義は示されていないものの、器質性又は混合型の ED 患者では、用量に応じて反応性は上昇していると考え。その上で、心因性と器質性又は混合型の勃起機能不全患者における 20mg 投与のリスク・ベネフィットについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。心因性の ED 患者は、20mg への増量の有用性は低く、増量を積極的に考慮される患者集団ではないと考える。器質性又は混合型の ED 患者では、頭痛、消化不良等の有害事象がわずかに 10mg 群よりも 20mg 群で多く認められたが、それ以外の有害事象には用量依存的な発現率の上昇は認められなかったことから、20mg への増量のリスクは小さいと考える。一方、有効性に関しては、LVDI 試験及び LVDJ 試験共に三つの有効性評価項目すべてにおいて、用量反応性が認められたため、20mg への増量の有用性があると考え。また、申請者が本薬 20mg 投与を考慮すべき対象患者として設定した「器質性基礎疾患を有する重度 ED 患者」もその大部分 (88.6%) が器質性又は混合型の ED 患者に含まれていることは (心因性 ED : 11.4%、器質性 ED : 52.9%、混合型 ED : 35.7%)、器質性又は混合型の ED 患者に 20mg への増量が有用と考えられる患者が多く含まれていることを示すものである。さらに、器質性の ED 患者においては 20mg までの用量反応性が確認

されていること、混合型の ED 患者においては高血圧等を有する患者で 20mg 投与により 10mg よりも高い効果が得られることも、器質性又は混合型の ED 患者で 20mg への増量が有用であることを支持する結果であると考え。リスク・ベネフィットのバランスを考慮すると、10mg において安全性が確認されかつ 10mg では効果が不十分と考えられる器質性又は混合型の ED 患者に対しては、20mg の投与対象として増量を検討すべきと考える。

機構は、以上の説明を踏まえた上で、20mg への増量が有用であると考え対象の設定及び用法・用量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬 20mg への増量対象としては、申請時に設定した「器質性基礎疾患を有する重度 ED 患者」に限定するよりも、本薬 20mg への増量が有用である患者層に対して適切に増量されるように、器質性又は混合型の ED 患者の中で、10mg 投与により十分な効果が得られず、かつ安全性に問題がない患者を 20mg への増量を検討すべき患者とし、用法・用量を「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。器質性又は混合型勃起不全患者で、効果不十分かつ安全性に問題がない場合には 20mg まで増量できる。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。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、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。」と設定する。

機構は、器質性又は混合型の ED 患者のうち、LVDI 試験において十分に検討されなかった基礎疾患を有する ED 患者については、製造販売後に更なる情報収集が必要であるものの、最終的に申請者の提出した用法・用量は、おおむね妥当なものと考えている。この点に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

#### (4) 安全性

##### 1) 死亡例と用量の関係

機構は、死亡例を提示し、死亡例と用量との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。これまで行われた臨床薬理試験では死亡例は認められないこと、20■年■月■日時点で 10 試験 (LVBL、C14\*、C22\*、C2\*、C12\*、C17\*、C18\*、C31\*、C32\* 及び C33\* 試験) において 18 例の死亡例が報告され、その内訳は、本薬 5mg で 3 例、10mg で 2 例、20mg で 13 例であり、多くの試験は 20mg 投与による試験であったが、用量別の曝露を考慮すると死亡率は、5mg で 4.83 人/1000 人年、10mg で 2.14 人/1000 人年、20mg 群で 2.54 人/1000 人年となり、本薬 5mg 投与における死亡率が最も高かった。また、2(■年■月■日から 20■年■月■日までに、市販後 (市販後調査及び自発報告) に報告された死亡例について、本薬への曝露を推定し、本薬投与 100 万人あたりの死亡例数を算出した (本薬への曝露は、IMS Prescription Audit のデータ、IMS National Disease and Therapeutic Index (NDTI) のデータ及びバルク販売データから算出) 100 万人あたりの死亡例数は、10mg で 8.99 人、20mg で 5.80 人であり、死亡率に用量依存性は認められなかった。

機構は、本薬の用量と死亡との間に明確な用量依存性があるとは考えていない。ただし、

個別の症例について死亡原因を見ると、心血管系障害に関連する死亡が高頻度に認められている。その点について、申請者は、投与前に心血管系障害の既往歴／合併症等について、十分な診察を行うことにより本薬投与の安全性を確認することが不可欠と考え、使用上の注意に警告として、「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、本薬投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること」と記載し、一般的に性行為そのものが心臓へのリスクを伴うことから、「心血管系障害を有するなど性行為が不相当と考えられる患者」は禁忌として対応するとしており、機構は申請者の対応は妥当であると判断している。

## 2) 眼に関する有害事象について

機構は、2005年7月8日にFDAより、PDE5阻害薬について、非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）に関する声明が出されていることを踏まえ（<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01201.html>）、本薬とNAION発現のリスクについて説明するとともに、注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。これまでに申請者が行った臨床試験ではNAIONは発現していない。また、文献及び自発報告により20■■年■■月■■日までに本薬が処方されていた患者で15例のNAION発症例が認められ、20■■年■■月■■日までに本薬が投与された患者数は約942万人と推定されることから、約62万人の曝露に対して1例の報告率であると推定される。文献（J Neuro-Ophthalmol 14: 38-44, 1994, Am J Ophthalmol 123: 399-400, 1997, Curr Opin Ophthalmol 13(6): 357-361, 2002, J Clin Hypertension 7(2): 130-133, 2005）からNAIONは、主として50歳以上の患者に発現し、1年間あたりの発現率は、54歳以上の場合は10万人あたり2.3人から10.2人、すべての年齢の場合は10万人あたり0.54人であり、本薬投与患者におけるNAION発現率は、疫学的なNAION発現率に比べて低いものであった。NAION発現には様々なリスク、要因があり本薬との因果関係を確立するのは困難であるが、本薬との因果関係も完全には否定できない。よって、添付文書等にNAIONの危険因子に関する情報提供を行い、患者に対しては、視力低下等の症状を認めた場合は本薬の使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導する必要がある、「10.その他の注意」に「薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本薬を含むPDE5阻害薬投与中に、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。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。」という文章を加え、医療従事者に注意喚起を行い、自発報告による使用実態下での発現状況を把握すると共に、医療従事者及び患者に情報提供活動を行う予定である。

機構は、本薬を含むPDE5阻害薬とNAIONの関連について、ED患者はNAION発現の危険因子を有していることも多く、また、PDE5阻害薬投与例のNAION発現率が一般的なNAION発現率と比較して明らかに高いとも言えず、PDE5阻害薬がNAION発現に関わるのか明確に判断することは現時点では困難と考える。ただし、NAIONの既往歴やNAIONの発現リスクが高い患者にはPDE5阻害薬が悪影響を及ぼす可能性があることについて情報提供は行うべきであると考え。本薬も類薬と同様、添付文書上にNAIONに関する注意喚起が

なされ、医療従事者及び患者に対する情報提供活動についても行う予定であるとしており、現時点では申請者の対応は妥当であると考えている。この点に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

### 3) 心筋梗塞症例について

機構は、心筋梗塞発症例の詳細について説明した上で、発現状況や背景、硝酸薬使用の有無について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。20●●年●●月●●日現在、臨床試験の中で、心筋梗塞又は急性心筋梗塞と診断された症例は以下の表に示したとおりであり、全例男性で平均年齢は58.9歳（44歳～73歳）であった。因果関係が有（否定できない）と判断された5例のうち4例は、一つ以上の冠動脈疾患危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙）を有していた。発症状況が判明しているのは8例で、性行為の後が2例、就寝中2例、工作中1例、食後1例、運動中1例及び車のオイル交換中1例であった。5例において治療として硝酸剤を使用していた。20mg投与例の1例においてニトログリセリン舌下後に低血圧が認められているが、本薬を服用した時間は特定されておらず、他の4例においてはニトログリセリンの舌下投与や静脈内投与が行われたが、臨床的に問題となる血圧低下は報告されていない。

表 臨床試験で報告された心筋梗塞及び急性心筋梗塞

	症例数	本薬への曝露	発現率	転帰				因果関係			
				死亡	未回復	軽快/ 回復	不明	有	無	不明	
	26例										
用量	20mg	20	5112.53	3.9	2	2	13	3	4	16	0
	10mg	1	935.93	1.07	0	0	1	0	1	0	0
	5mg	2	621.65	3.22	0	0	1	1	0	1	1
	2.5mg	1	85.39	11.71	0	0	1	0	0	1	0
	プラセボ	2	576.84	3.47	0	0	1	1	0	2	0

単位：曝露量は「人・年」、発現率は「人/1,000人・年」、他はすべて例数

市販後臨床試験（市販後調査を含む）及び海外市販後に自発報告された（20●●年●●月●●日現在）心筋梗塞及び急性心筋梗塞は以下の表に示したとおりであり、全例男性で年齢不明の5例を除く44例の平均年齢は58.8歳（35歳～85歳）、10例のみで発症状況の情報があり、性行為中が4例、安静時が3例、運転中が1例、勃起の最中が1例、及び入浴時が1例であった。硝酸剤の使用については、10mg投与例の1例のみで硝酸剤の服用が確認されたが、服用に伴う低血圧発作は発現しなかった。

表 市販後臨床試験及び海外市販後に自発報告された心筋梗塞及び急性心筋梗塞

	症例数 49*	本薬への曝露	発現率	転帰				因果関係			
				死亡*	未回復	軽快/ 回復	不明	有	無	不明	
用量	20 mg	30	5,169,169	5.8	5	1	18	6	8	13	9
	10 mg	10	1,000,569	9.99	2	0	5	3	3	4	3
	不明	8	-	-	1	0	3	4	2	1	5

単位：曝露量は「人」、発現率は「人/100万人」、それ以外はすべて例数

\* 49例のうち1例は本薬 240 mg (12錠) を服用し、死亡したと報告された（その他詳細は不明）。

以上より、本薬服用後の性行為中又は後に発症した症例が散見されたが、それ以外に本薬に特徴的と考えられる発症状況は認められなかった。また、硝酸剤はほとんどの症例で使用されていない。

機構は、心筋梗塞の発現状況を見る限りでは、特に 20mg のみで発現しているものでもなく、明らかな用量依存性は認められないこと、及び発現状況も様々であり、必ずしも性行為中でもないことを確認した。なお、心筋梗塞等の重篤な心血管系の有害事象については、添付文書の警告及び禁忌欄において注意喚起されており、患者の状態を十分評価した上で慎重に投薬されるべきと考える。

#### 4) 背部痛及び筋痛について

機構は、臨床試験で認められている筋痛や背部痛に関して、発症機序及び臨床上問題となることはないのか、注意喚起の必要性も含めて申請者に説明を求めた。

申請者は、有効腎血漿流量及び腰臀部静脈うっ血に対する影響を評価した臨床薬理試験 (CP52\* 試験) で、各種画像診断や炎症バイオマーカーの評価から、最高用量 (20mg) の4倍に相当する 80mg まで投与した場合でも、血管拡張作用によると考えられる腰部や臀部筋肉に局限した静脈うっ血や血流増加、腎血流量の増加に伴う腎被膜の伸展等の現象は、プラセボ投与時と比較して明らかな差を認めず、筋痛の原因として考えられる炎症所見もプラセボ投与時と比較して明らかな差を認めなかったと説明した。また、安全性の評価資料とした海外 13 試験における背部痛/筋痛について、以下のように説明した。本薬投与全群における背部痛/筋痛の発現頻度はそれぞれ 5.0%/3.4%であり、プラセボ群 (2.6%/1.2%) と比較するとやや高く、用量依存的に増加している傾向が認められるが、重症度別にみると大部分が軽度から中等度で、本薬群に認められた高度の背部痛/筋痛の発現頻度はそれぞれ 0.9%/0.4%、治験中止に至った背部痛/筋痛の発現割合はそれぞれ 0.3%/0.3%と非常に少なく、背部痛/筋痛に関連する重篤な有害事象は認められなかった。LVDI 試験での背部痛/筋痛の発現割合は海外臨床試験と比較すると少なく、背部痛については、プラセボ群での発現率 3.5% (3/86) と本薬全群の発現率 2.7% (7/257) が同程度であり、用量依存性も認められなかった。本薬投与時に認められる背部痛/筋痛については、その他の PDE5 阻害薬投与時にも同様の症状が認められることから PDE5 阻害作用が関連している可能性はあるものの、その発現機序は不

明であるが、これまで得られた知見から、報告された背部痛/筋痛の多くは軽度から中等度であり、臨床的に問題となることはほとんどないと考える。

機構は、背部痛/筋痛については類薬である PDE5 阻害薬でも認められているものであり、本薬に特有のものではないと考えている。ただし、発現機序がまだ明確ではないことや、海外では用量依存的に増加する傾向にみえること、特に高齢者や肝・腎機能障害患者のように血中濃度が上昇する可能性のある状況では注意すべきとも考えられるため、市販後にも適切な情報収集は必要と考える。

##### 5) 持続時間と安全性について

本薬は、他の PDE5 阻害薬と比較して半減期が長いことから、機構は、性交時以外の時間帯、すなわちリスクのみが認められる時間帯が類薬と比較して長くなることが、本薬の安全性に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の海外で行われた連日投与試験 (C6\*、LVCZ 及び C29\* 試験) から、本薬 10mg、6 ヶ月間及び 20mg、6 ヶ月もしくは 9 ヶ月間連日継続の際の有害事象プロファイル及び投与中止率は、12 週間必要時投与の試験において認められたものとほぼ同程度であり、重大な安全上の問題は認められなかった。また、シルデナフィルと比較したクロスオーバー試験 (C23\*、C24\* 及び C30\* 試験)、並行群間試験 (C4\* 試験) において、半減期が 17.5 時間である本薬の忍容性及び安全性は、半減期が 4 時間であるシルデナフィルとも類似しており、半減期の長いことが安全性に与える影響はほとんどないものとする。循環器系に関連した安全性について、本薬の半減期の長さが循環器系に与える影響を評価するために、本薬を必要時服用、1 週間に 3 回服用、及び 1 日 1 回服用したそれぞれの患者において、治療中に発現した重篤な心血管イベントについて、これまでの臨床試験結果を事後解析した報告がある (Am J Cardiol 97: 1778–1784, 2006)。その結果、投与量 (曝露) や投与期間に関係なく、重篤な心血管系有害事象の発現率はプラセボ群と本薬群ではほぼ同程度で、シルデナフィルでの報告と類似していた。したがって、半減期の長さが安全性に与える影響については、循環器系に与える影響を含めて類薬と同程度であるとする。

機構は、申請者の説明及び臨床試験の成績からは類薬と比較しても大きな問題点は認められないとは考えるものの、本薬の半減期が長いことによるベネフィットのみが強調されることのない様に、臨床現場には情報提供すべきと考える。

機構は、本薬の投与間隔について、欧州添付文書では連日投与は推奨されないことが、米国添付文書では 36 時間後まで勃起機能が改善されることが記載されていることを踏まえ、日本において「投与間隔を 24 時間以上」とすることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。米国添付文書では、36 時間後まで勃起機能が改善されることが記載されているが、これは有効性が持続している可能性を患者に知らせることで患者個人の至適用法を指導するものであり、安全性を懸念して設定しているものではなく、投与頻度については「大部分の患者の推奨投与回数は最大 1 日 1 回である」と規定されている。日本における投与間隔の設定については、国内で実施された LVDI 試験を含むすべてのプラセボ対照二重盲検比較試験は、本薬の投与間隔として「1 日 1 回を超えて服用しない」と治