

験実施計画書に規定されており、安全性は確保されていたものと考えられ、用法・用量においては「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」と規定している。本薬の半減期が長いことから、曝露が継続した場合の安全性について、連日投与試験の成績から検討した結果、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ことから、本薬の投与間隔を24時間以上よりも延長する必要性はないと考えている。

機構は、国内臨床試験は「1日1回を超えて服用しない」との規定のもとで安全性が評価されており、海外臨床試験成績の検討からも、特に国内において本薬の投与間隔を変更する必要はないと考える。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。

6) QT 間隔延長について

機構は、本薬のQT間隔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。非臨床試験結果からはQT間隔に悪影響が及ぶ可能性を示唆する所見は得られていない。また、外国人健康成人男性を対象に行われたCP51*試験において、プラセボ及び陽性対照であるイブチリドと本薬100mg投与におけるQT間隔への影響を検討した限り、100 mgの投与はQTc間隔に臨床的に有意な影響を及ぼさないと考えられた。さらに、国内臨床試験のLVDI試験における心電図検査の結果から、本薬は必要時投与されているため、最終服薬時から最終観察時までの経過時間は症例毎に異なっており、本薬投与群のQT間隔の変化量が本薬の影響をどの程度受けているか不明な点はあるとした上で、最終観察時にQTc間隔が480ms以上の症例や、ベースラインと比較し60ms以上の延長を認めた症例が存在しないこと、全体の90%以上の症例でベースラインからの変化量が30ms未満であったこと、ベースラインから最終観察時までの平均変化量については、いずれの用量群においてもプラセボ群と比較して有意な差は認められなかったことなどから、本薬投与はQT間隔に対して臨床的に問題となる影響を与えていないと考えられる。以上、総合的に判断すると、本薬がQT間隔に与える影響はほとんどないと考える。

機構は、申請者にLVDI試験の心電図検査のQTc間隔をより詳細に検討した結果（QTcを500ms以上、480ms以上及び450ms以上、並びにQTc延長を30ms以上及び60ms以上）についても提出を求めた上で、現時点で本薬投与がQT間隔に対して、臨床上問題となる影響は与える可能性は少ないものとする。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。

7) 高齢者に対する投与について

機構は、高齢者に対する本薬投与の安全性及び注意喚起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。高齢者（65～80歳）と非高齢者（18～45歳）を対象に薬物動態を比較した臨床薬理試験（CP12*試験）の結果、高齢者と非高齢者間にAUC_{0-∞}の平均値に差が認められたが、個々の被験者のAUC_{0-∞}の分布には大きな重なりが認められ、高齢者と非高齢者間で安全性に差もなかったことから、薬物動態の差は臨床的に問題となるものではないと考える。また、日本人及び外国人勃起障害患者を対象としたプラセボ対照二

重盲検比較試験（LVDI 及び LV DJ 試験）の母集団薬物動態解析の結果、年齢は共変量ではなく、年齢による薬物動態の影響はないことが示唆されていることから、本薬の高齢者への投与に際した用量調節は必要ないと考えた。類薬（シルденаフィル及びバルденаフィル）では高齢者に対して用量調節が規定されているが、類薬と比較して本薬の年齢による薬物動態への影響の程度は明らかに小さいことも、高齢者への本薬投与について用量調節を必要としないことを支持するものとする。

機構は、国内臨床試験（LV DI 試験）での高齢者と非高齢者の安全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。有害事象発現率は、高齢者で 58.82% (30/51 例)、非高齢者で 42.23% (87/206 例) であり、高齢者において高かったが、因果関係を否定できないと判断された有害事象の発現率は、高齢者で 27.45% (14/51)、非高齢者で 27.18% (56/206) と集団間で同程度であった。重篤な有害事象及び投与中止にいたった有害事象は、いずれも非高齢者に認められた。重症度も、非高齢者における中等度有害事象は 19 例 (7.2%)、高度有害事象は 2 例 (0.8%)、高齢者における中等度有害事象は 12 例 (15.3%) であり、高齢者における高度有害事象は認められなかった。因果関係が否定されない有害事象は、非高齢者の中等度有害事象で 8 例 (3.0%)、高齢者の中等度有害事象で 4 例 (5.1%) に認められ、その多くが PDE5 阻害薬に特有の事象であった。非高齢者に比べて高齢者において発現率に大きな差が認められた有害事象は、背部痛（高齢者：5.88%、非高齢者：1.94%）及び倦怠感（高齢者：5.88%、非高齢者：1.46%）、因果関係を否定できない背部痛（高齢者：5.88%、非高齢者：0.97%）及び倦怠感（高齢者：3.92%、非高齢者：0.97%）の発現率も、高齢者において高かったが、背部痛は PDE5 阻害薬で知られた予測可能な事象であり、高齢者に認められた背部痛はいずれも軽度、また倦怠感もいずれも軽度であった。有害事象発現率に用量の増加に伴う増加傾向は認められず、高齢者における消化不良、発熱、咳嗽及び筋痛の発現率に、用量に伴う増加傾向が認められたものの、消化不良及び筋痛を発現した高齢者はわずかであり（消化不良：20mg 群に 1 例、筋痛：10mg 群に 1 例及び 20mg 群に 1 例）、報告されたすべての発熱及び咳嗽は、本薬との因果関係はないと判断された。本薬群において、背部痛及び倦怠感の発現率が高齢者において高かったものの、これらの事象に用量の増加に伴う発現率の増加傾向は認められなかった。

以上より、本薬投与に際しての薬物動態及び安全性プロファイルに高齢者と非高齢者の間で大きな差はなく、用法・用量に高齢者への投与方法を特に設定する必要はないものとする。なお、一般的に高齢者では生理機能（腎機能や肝機能）が低下するため、薬剤への感受性が高くなる可能性が考えられることから、添付文書「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載し、注意喚起をしている。

機構は、高齢者で発現率の高くなる有害事象はあるものの、特に高齢者のみで重篤又は高度な有害事象が発現しているものではないことを確認した。薬物動態も踏まえた上で、機構は、必ずしも高齢者において高用量の 20mg 投与を認めないとの判断はできないものとする。しかしながら、少なくとも非高齢者よりは $AUC_{0-\infty}$ が高値になり、 $t_{1/2}$ も延長すること、一般的に高齢者では生理機能の低下もあることから、慎重な投与は必要と考える。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。

8) 痙攣について

機構は、PDE5 阻害薬（類薬）と痙攣発作の関係についての報告（BMJ 325: 869, 2002、BMJ 333: 785, 2006）があるため、本薬についても痙攣発作の関係や発現状況、注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の非臨床試験成績からは臨床用量の60倍程度まで曝露した試験において、痙攣発作を誘発する危険性を示唆する成績は得られていない。また、臨床試験及び市販後の発現状況について、発作関連事象をMedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）Version 9.0 のpreferred term（PT）を用い、20[]年[]月[]日以前にデータベースを固定したすべての臨床薬理試験、プラセボ対照試験、実薬対照試験、非盲検試験を検討したところ、臨床薬理試験で1975例の本薬投与例を含む64試験において、関連する事象は報告されなかった。プラセボ対照試験の被験者数は、本薬群5360例（1328.58人・年）及びプラセボ群2570例（661.11人・年）であったが、関連する事象がプラセボ群で1例に認められた。実薬対照試験においても事象は報告されていない。非盲検試験では、被験者9295例のうち3例に関連した事象が認められている。また、市販の剤型とは異なる試験薬を用いた試験では1例に痙攣が報告されている。市販後においては、20[]年[]月[]日までで16件の関連する事象があるが大部分の症例で、てんかんの既往、本薬未使用時の発作の発生、あるいは発作前の抗てんかん薬の変更や中止などの交絡因子があった。これに加えて、米国FDAのAdverse Event Reaction System（AERS）データベースから発作に関連する用語を検索した上で、検索結果をシグナル検出の指標であるproportional reporting ratio（PRR）及びempirical Bayesian geometric mean（EBGM）で評価した。安全性シグナルの保証をこれらの手法に頼ることが好ましいとは考えていないが、痙攣発作に関連した有害事象はデータベース上の他の事象に比し、特段問題となるようなシグナルとしては示唆されなかった。以上の検討より、本薬使用と痙攣を含む発作との関連は示唆されていないと考え、引き続き痙攣発作にかかわる事象についても情報収集を行う予定であるが、本薬が原因で引き起こされる痙攣発作の可能性は極めて低いと考えられるため、現時点では注意喚起の必要性はないものとする。

機構は、全体として発現率が高いものではなく、市販後情報における本薬との因果関係についても、投薬からの時間的關係が不明確なものや既往歴のあるもの等も含まれ、詳細な検討ができない症例も含まれており、現時点では、本薬は適正に使用されれば、「痙攣発作」を引き起こす重大なリスクがあると結論付けることはできないと考える。しかし、「痙攣」や「大発作痙攣」及びそれらに関連した有害事象は重大な事象であり、本薬との因果関係が否定できない症例も存在することから、臨床現場への適切な情報提供は必要と考える。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。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1.1.11）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療施設において、治験実施計画書からの逸脱、症例報告書と原資料の不整合等（以上、実施医療施設）、及びこれらの事項に対する治験依頼者のモニタリング手順書の不遵守による未確認、（以上、治験依頼者）が認められたが、大きな問題はなかったことから、機構は承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、国内外臨床試験成績より、海外臨床試験成績の外挿は可能であると考え。日本人 ED 患者に対し、最大用量として 20mg を設定することに関しては、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することにより可能であると考えが、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持つ患者への本薬 20mg 投与時の安全性及び有効性については、製造販売後の調査において情報収集することが必要と考える。また、投与間隔、高齢者への投与、腎障害患者への投与、痙攣発作、NAION 発現のリスク等については、適切な注意喚起、情報提供等が必要であると考え。これらの点を中心に、専門協議による議論を踏まえて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 19 年 5 月 11 日

1. 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)

2. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) ブリッジングについて

機構は、勃起不全 (ED) の治療における内因性及び外因性要因の検討、及びブリッジング試験 (LVDI 試験) とブリッジング対象試験 (LV DJ 試験) との用量反応関係の比較に基づき、本申請における海外臨床試験成績の外挿は可能であると判断した。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

(2) 用法・用量について

機構は、LV DI 試験の 20mg 投与群と 10mg 投与群の主要評価項目の成績及び有害事象の評価に加え、20mg への増量を検討すべき対象について、病因学的分類別の評価等、詳細に検討を行った結果、器質性又は混合型の ED 患者においては、20mg への増量意義が認められると判断した。提出された臨床試験成績からみて、通常、1 日 1 回、投与間隔は 24 時間以上とする用法の設定は妥当であると判断した。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

また、専門協議において、高齢者については、得られた試験成績から、個々の患者の安全性を十分に考慮した上で 20mg へ増量することは可能であるが、腎障害患者については、中等度の患者についても重度の患者同様の用量とすべきであるとの意見が出された。また、類薬と同様に、服用時間についても情報提供することが望ましいとの意見が出された。

機構は、以上を踏まえ、用法・用量の再検討を求め、申請者は、用法・用量を以下のように変更するとともに 20mg へ増量する際の医療従事者向けの手順及び判定基準を「使用上の注意の解説」に記載すると回答した。

<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。

機構は、以上の申請者の対応を了承した。

(3) 安全性について

1) 心血管系のリスクについて

機構は、海外臨床試験において認められた死亡例（18 例）と用量との関連はないと判断したが、個別症例の死亡原因として心血管系障害が高頻度に関与していたことから、類薬同様の警告及び禁忌の設定を添付文書上で行うとの申請者の対応は妥当であると判断した。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

2) 痙攣発作について

専門協議において、痙攣発作は重大な事象であるため、海外において痙攣発作の報告がある旨の注意喚起は必要であるとの意見が出され、機構は、痙攣発作に関して、添付文書において情報提供及び注意喚起を行うよう求めた。

申請者は、添付文書「その他の注意」において、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 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されているとの注意喚起を行うと回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）及び QT 間隔延長について

製造販売後にも引き続き十分な情報収集が必要と考えるものの、現時点の申請者の対応は妥当であるとの機構の判断は、専門協議において支持された。

4) 薬物相互作用について

専門協議において、本薬の代謝に関与する CYP3A4 を介する薬物相互作用は広範囲であり、本邦の臨床現場に相応しい情報提供に改める必要があるとの意見が出された。

機構は、薬物相互作用の情報提供について検討するよう求め、申請者は、実施した相互作用試験に基づく考察を踏まえ、添付文書における CYP3A4 の阻害剤及び誘導剤並びに臨床で併用が想定される薬物との相互作用について、本邦の臨床現場に相応しい情報提供内容となるよう使用上の注意及び薬物動態欄の記載を整備した。

機構は、現時点の申請者の対応は概ね妥当と判断するが、今後、製造販売後の調査で得られる情報及び新たな相互作用試験が実施された場合等については、添付文書等を通じて適切に情報提供を行うことが重要であるとする。

5) 本薬の精巢に対する影響について

専門協議において、申請された用法・用量では精巢に対して臨床的に大きな問題となる可能性は少ないが、添付文書上で注意喚起を行うことには異論はないとの意見が出された。