

機構は、毒性試験で認められた精巣に対する影響については、現時点では十分に解明されていないことから、添付文書上での注意喚起について対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトでの精巣に対する影響を検討した臨床試験（C6*、LVCZ 及びC29* 試験）において、健康成人男性及び軽症勃起障害患者にプラセボ群を対照に本薬 10mg を 6 ヶ月間、又は 20mg を 6 ヶ月間及び 9 ヶ月間 1 日 1 回連日投与し、精子濃度、精子運動性及び精子形態を調査したところ、10mg を 6 ヶ月間、20mg を 9 ヶ月間投与した試験では、プラセボ群に比して平均精子濃度の減少が観察された。しかし、20mg を 6 ヶ月間投与した試験では変化がなく、3 試験すべてで精子運動性及び精子形態への影響は認められなかった。また、テストステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン等の生殖関連ホルモンにも変動を認めなかった。以上の臨床試験成績及び毒性試験成績を踏まえ、添付文書「その他の注意」において、本薬の精巣への影響について注意喚起を行う。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

（4）製造販売後調査について

専門協議において、日本人患者での使用実績が少ないことから、製造販売後早期の重点的な調査が必須であり、十分な調査計画を定め、適切に調査を実施する必要があるとの意見が出された。また、本薬 20mg を長期間服用した場合のデータの収集も必要であるとの意見、糖尿病患者のうち糖尿病性網膜症を合併している患者の眼に関する検査は眼科専門医、重度の腎障害患者については透析専門医等、複数の診療科が関わることへの配慮が必要であるとの意見、本薬と α 遮断薬併用時の安全性について重点的に調査すべきとの意見、本薬により ED が改善した心因性 ED 患者のうちどの程度の患者が本薬投与から離脱できるのか調査することが望ましいとの意見、及び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 患者についても幅広く情報収集すべきであるとの意見等が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、製造販売後の調査計画の提出を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ED 患者に対して、使用実態下における有効性及び安全性に関わる情報を収集し確認することを目的とした特定使用成績調査の実施を予定している。器質性又は混合型 ED 患者のうち 20mg 服用患者、及び国内臨床試験で検討不十分であった患者群（脊椎損傷患者、骨盤内手術患者等の難治性 ED 患者、重度腎障害患者）での有効性及び安全性の検討を重点調査項目とする。有効性の主要評価は IIEF 勃起機能ドメインスコアとする。眼に関する異常、また、重度の腎障害患者における本薬に起因する有害事象の適切な評価が可能となるよう、眼科及び透析専門医の見解を得た上で具体的な調査項目及び調査方法を設定する。併用薬剤の調査において、特に本薬と α 遮断薬併用時の安全性の検討が可能となるよう情報を収集する。来院しなくなった患者については、可能な限り電話等による追跡調査を行うよう調査担当医師に依頼し、本薬投与により治療から離脱できたかどうかの情報を得られるようにする。以上を含めた、製造販売後の調査計画の骨子が提出された。

機構は、本薬を長期間服用した場合のデータを収集するための観察期間の設定については更に検討する必要はあるものの、申請者が提示した製造販売後の調査計画の骨子は概ね妥当であると考えている。

(5) 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない (下線部は訂正箇所)。

- 4 頁 10 行目 攪拌する。 → 攪拌する。
- 4 頁 31 行目 赤外吸収スペクトル (IR)、質量スペクトル → 赤外吸収スペクトル (IR)、
ラマンスペクトル、質量スペクトル
- 4 頁 33 行目 液体クロマトグラフ法 → 液体クロマトグラフイー
- 4 頁 39 行目 (IR 及び HPLC 法) → (IR 及び HPLC)
- 6 頁 11 行目 XXXXXXXXXX → XXXXXXXXXX
- 9 頁 6～7 行目 が、いずれも PDE5 阻害作用の 1/780 であった → 削除
- 9 頁 12 行目 C 型ナトリウム利尿ペプチド (0.1μM)、 → 削除
- 9 頁 25 行目 雌性 → 雌雄
- 10 頁 34 行目 用量 → 濃度
- 10 頁 35 行目 低用量及び高用量 → 低濃度及び高濃度
- 10 頁 39 行目 最高用量 → 最高濃度
- 11 頁 5 行目 高用量 → 高濃度
- 11 頁 15 行目 試、験条件 → 、試験条件
- 11 頁 29～31 行目 本薬の血管拡張作用～本薬投与により血圧下降が生じる可能性があると考えられる。 → 本薬の降圧作用は正常ラットと比較して高血圧モデルラットではより顕著であったことから、コントロールが不十分な高血圧患者では、本薬投与により血圧下降が生じる可能性があると考えられる。また、臨床試験で本薬の血管拡張作用により発現したと考えられる顔面潮紅、頭痛及び鼻炎が認められた。
- 13 頁 2 行目 高速液体クロマトグラフ法 → 高速液体クロマトグラフイー
- 13 頁 38 行目 1ng-cq/g → 0.33μg-cq/g
- 16 頁 24 行目 ラット 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.6) → ラット 3 ヶ月間経口投与試験
(肝薬物代謝酵素誘導検討試験) (4.2.3.2.6)
- 16 頁 25 行目 雌 1/40 例 → 雌 1/20 例
- 17 頁 34 行目 1 ヶ月 → 3 ヶ月
- 20 頁 7 行目 2/25 例 → 2/22 例
- 32 頁 34 行目 14 時間 → 14～15 時間
- 34 頁 17 行目 軽度から中等度腎障害の腎障害患者 → 軽度から中等度の腎障害患者
- 40 頁 19 行目、41 頁 15 行目、43 頁 4 行目 患者 SEP の質問 2 の割合の変化量 → 患者 SEP
の質問 2 にはいと回答した割合の変化量
- 40 頁 20 行目、41 頁 16 行目、43 頁 5 行目 質問 3 の割合の変化量 → 質問 3 にはいと回答した割合の変化量
- 42 頁 11 行目 SEP の質問 2 の割合の変化量及び質問 3 の割合の変化量 → 患者 SEP の質問 2 及び質問 3 にはいと回答した割合の変化量
- 42 頁 16 行目 患者 SEP の質問 2 の割合の変化量及び質問 3 の割合の変化量 → 患者 SEP

の質問2及び質問3にはいと回答した割合の変化量

52頁11行目 表中 2.01 → 2.05、 9.00 → 9.10、 9.21 → 9.38、 -0.88 → -0.69、
6.60 → 6.47、 7.99 → 8.15

52頁26行目 高血圧、動脈硬化関連疾患 → 高血圧、高脂血症、動脈硬化関連疾患

53頁27行目 潮紅発熱 → 潮紅、発熱

54頁3行目 表中 変化量 平均値 → 最小二乗平均値、 標準偏差 → 標準誤差、
2.01 → 2.05、 9.00 → 9.10、 9.21 → 9.38、 1.96 → 2.27、
10.92 → 9.59、 8.38 → 9.22、 2.03 → 1.92、 8.26 → 8.47、
9.63 → 9.34、 6.56 → 0.71、 7.33 → 0.71、 8.64 → 0.71、
8.94 → 1.41、 7.29 → 1.41、 10.05 → 1.28、 5.46 → 0.81、
7.27 → 0.81、 7.90 → 0.84

56頁5行目 本薬投与の前に、 → 本剤投与の前に、

57頁8行目 20■年■月■日 → 20■年■月■日

57頁13行目 5例において治療として、 → 26例中、5例において

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は8年とすることが適当であると判断する。原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[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。