

審議結果報告書

平成 25 年 12 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ザルティア錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一般名] タダラフィル
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 25 日

[審議結果]

平成 25 年 11 月 29 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、本品目の再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 25 年 11 月 18 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]	①ザルティア錠 2.5 mg、②同錠 5 mg
[一 般 名]	タダラフィル
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中にタダラフィルを 2.5 mg 又は 5 mg 含有するフィルムコート錠
[申 請 区 分]	①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの) ②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの)
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 11 月 18 日

[販 売 名] ザルティア錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] タダラフィル
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ザルティア錠 2.5 mg、同錠 5 mg（以下、「本剤」）の前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、ホスホジエステラーゼ 5 阻害に起因する副作用、既承認薬との併用時の安全性等の情報を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 前立腺肥大症に伴う排尿障害
[用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 5 mg を経口投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 10 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ザルティア錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	タダラフィル
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中、タダラフィルを 2.5 mg 又は 5 mg 含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果]	前立腺肥大症に伴う排尿障害
[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 5 mg を経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであり、剤形追加のための「品質に関する資料」も提出されているが、機構において追加される剤形の品質について審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。本報告書では新効能及び新用量の審査に係る事項のみを記載する。

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、米国 Lilly ICOS 社（現米国 Eli Lilly and company 社）によって開発されたホスホジエステラーゼ（以下、「PDE」）5 の選択的阻害薬である。本薬は、勃起不全治療薬として 2002 年に欧州で 10 及び 20 mg 錠が承認され（2007 年に 2.5 及び 5 mg 錠が追加承認）、本邦では 2007 年にシアリス錠として 5、10 及び 20 mg 錠が承認されている。その後、肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）治療薬として 2009 年 5 月に米国で 20 mg 錠が承認され、本邦では 2009 年 10 月にアドシルカ錠として 20 mg 錠が承認されている。2012 年 10 月現在、本薬は勃起不全治療薬又は PAH 治療薬として本邦を含む 124 カ国で承認されている。

本薬の PDE5 阻害作用によって下部尿路組織における血流及び酸素供給が増加し、前立腺肥大症に伴う排尿障害の症状が緩和されることを期待して、欧米において本薬の前立腺肥大症に伴う排尿障害に関する開発が開始され、2011 年 10 月に米国において「前立腺肥大症の徴候及び症状の治療」及び「勃起不全並びに前立腺肥大症の徴候及び症状の治療」を効能・効果として 2.5 及び 5 mg 錠が、2012 年 10 月に欧州において「成人男性における前立腺肥大症の徴候及び症状の治療」を効能・効果として 5 mg 錠が承認された。国内では ■■■ 年より日本イーライリリー株式会社によりザルティア錠（以下、「本剤」）の開発が進められ、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、前立腺肥大症に伴う排尿障害の効能・効果を取得する製造販売承認申請がなされた。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) ヒト下部尿路組織におけるPDE5の発現と本薬の阻害作用 (添付資料4.2.1.1.1)

前立腺全摘除術時に採取したヒト膀胱-精管動脈を用い、PDE5の発現量及び*in vitro*における本薬のcGMP分解活性に対する阻害作用を評価した。

ヒト膀胱-精管動脈におけるPDE5 mRNAの発現量 (平均値±標準誤差、n=3/組織以上) は $2.9\pm 0.9\times 10^7$ copies/ μg total RNAであった。一方、陰茎海綿体、膀胱、前立腺、尿道、精巣、精巣上体及び輸精管におけるPDE5 mRNAの発現量は、 $2.2\pm 0.5\times 10^7$ 、 $8.5\pm 6.2\times 10^6$ 、 $2.3\pm 0.7\times 10^6$ 、 $7.2\pm 3.6\times 10^6$ 、 $3.3\pm 0.7\times 10^6$ 、 $1.8\pm 1.1\times 10^6$ 及び $4.2\pm 2.0\times 10^6$ copies/ μg total RNAであった。

免疫組織化学的にPDE5発現を評価したところ、ヒト膀胱-精管動脈切片において、PDE5発現は内皮細胞と平滑筋細胞に局在していた。また、ヒト陰茎海綿体及び前立腺切片でも、主に血管の内皮細胞及び平滑筋細胞でPDE5に対する免疫反応性がみられたが、前立腺の間質ではほとんどみられなかった。

本薬は、ヒト膀胱-精管動脈から調製したホモジネートにおけるcGMP分解活性を阻害し (50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) 値: 6.3 ± 2.1 nM)、陰茎海綿体での阻害作用も同程度であった。

2) 本薬のヒト膀胱-精管動脈に対する血管弛緩作用 (添付資料4.2.1.1.1)

本薬のヒト膀胱-精管動脈に対する血管弛緩作用を検討した。ノルアドレナリンで前収縮させたヒト膀胱-精管動脈リング標本において、NO供与体のニトロプルシドナトリウム (以下、「SNP」、1 nM~100 μM) により濃度依存的な弛緩がみられた (IC₅₀= 29.3 ± 0.7 nM、最大阻害率 (以下、「I_{max}」) = $76.3\pm 11.8\%$)。本薬 (100 nM) の前処理により、このSNP誘発弛緩作用が増強した (IC₅₀= 4.5 ± 0.8 nM、I_{max}= $97.12\pm 1.6\%$)。

3) 本薬の前立腺酸素レベルに及ぼす作用 (添付資料4.2.1.1.1)

SHRを用いて、本薬が前立腺酸素レベルに及ぼす作用を評価した。雄性SHR (14週齢、n=3又は4/群) に本薬2 mg/kg/日を単回投与、又は7日間若しくは4週間反復経口投与した本薬投与SHR群、本薬非投与SHR群、及び対照群とした雄性WKYラット群 (14週齢) の各試験群に、屠殺1時間前に低酸素領域のマーカーであるpimonidazole hydrochloride (Hypoxyprobe-1、60 mg/kg) を投与した。屠殺後、各群の前立腺組織切片を作成し、pimonidazoleの結合量、並びにエンドセリンB受容体及びHypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α) の蛋白発現量を免疫組織染色法により評価した。その結果、本薬非投与SHR群の前立腺切片では、前立腺管の上皮層でpimonidazole、エンドセリンB受容体及びHIF-1 α に対する強い免疫染色性がみられたが、WKYラット群の前立腺切片ではほとんどみられなかった。本薬投与SHR群の前立腺切片ではpimonidazole、エンドセリンB受容体及びHIF-1 α に対する免疫染色性は本薬非投与SHR群と比較して低く、pimonidazoleについては、本薬の7日間及び4週間の反復投与後、エンドセリンB受容体及びHIF-1 α については、本薬の単回投与時、7日間及び4週間の反復投与後に、WKYラット群と同程度の免疫染色性を示した。また、本薬非投与SHR群の前立腺切片では、低酸素状態にある腺房の拡張及び間質領域の減少といった、WKYラット群では認められなかった形態学的変化が認められていたが、本薬投与SHR群では変化の程度が小さかった。

HIF-1 α 及び虚血関連タンパクであるBCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3 (以下、「BNIP3」) の前立腺におけるmRNA発現量がリアルタイムRT-PCR法により評価された。その結果、BNIP3のmRNA

発現量については、本薬非投与SHR及び本薬の単回投与時のSHRでは、いずれもWKYラットと比較し、有意に高かったが、本薬7日間及び4週間の反復投与後のSHRでは減少し、WKYラットでの発現量との間に有意差は認められなかった。HIF-1 α のmRNA発現量に関しては、いずれの本薬投与SHR群についてもWKYラット群との間に有意差は認められなかった。

被験薬投与前と各投与期間終了時に平均動脈圧を測定した結果、いずれの測定時点でも本薬非投与SHR及び本薬投与SHRの全身血圧（平均動脈圧）はWKYラットより有意に高かった（表1）。本薬の4週間反復投与後のSHRでは、本薬非投与SHRと比較し平均動脈圧が有意に低かった。

表1 ラットの平均動脈圧に対する本薬の作用

	mmHg (平均±標準誤差、n=7)		mmHg (平均±標準誤差、n=7)		mmHg (平均±標準誤差、n=10)	
	投与前値	投与1日後	投与前値	投与7日後	投与前値	投与4週間後
WKY	109±4.3	109±6.9	105±4.2	111±4.4	102±2.6	106±4.1
SHR	170±2.8	172±6.4*	169±7.4	169±7.9*	173±4.8	178±5.8*
SHR+本薬	172±3.5	174±3.1*	180±5.7	180±6.5*	178±5.9	152±6.2*°

*: p<0.001: 各々のWKYラットとの比較

°: p<0.05: 投与前値及びSHR（投与4週間後）との比較

(one-way analysis of variance test followed by Tukey-Kramer post hoc analysis)

4) 正常ラットの排尿機能に対する本薬の作用（添付資料4.2.1.1.2、参考資料）

雄性 CrI: CD (SD) ラット（6又は7週齢、n=10/群）を用いて、本薬及びタムスロシンの排尿機能に及ぼす影響をシストメトリー法（膀胱内圧測定）にて検討した。

膀胱内に留置したカニューレを介して膀胱内に生理食塩液を持続的に注入し（3 mL/hr）、膀胱内圧を連続記録した。溶媒、本薬（0.3、1、3及び10 mg/kg）又はタムスロシン（0.03、0.1、及び0.3 mg/kg）を強制経口投与し、投与約20分後から約2時間、膀胱内圧（静止時及び排尿時）、排尿間隔、1回排尿量、平均尿流率（ Q_{ave} ）、最大尿流率（ Q_{max} ）、残尿量を測定した。その結果、本薬群、タムスロシン群ともに、いずれの投与量でも、溶媒群と比較し、評価した全ての項目で有意差は認められなかった（Dunnettの多重比較検定）。

5) 前立腺肥大に伴う排尿機能障害ラットモデルにおける本薬の作用（添付資料4.2.1.1.3、参考資料）

雄性 SHR（7週齢、n=5/群）に、前立腺の内側への肥大を導き尿道を圧迫する目的で前立腺を覆う特殊メッシュを装着し、その翌日から testosterone propionate（1 mg/body）及び β -estradiol 3-benzoate（0.01 mg/body）を4週間連日皮下投与し、前立腺を肥大させた。試験群として、Sham群、前立腺肥大群、本薬投与群の3群を設定した。本薬群においては、前立腺を肥大させた後、本薬3 mg/kgを7日間1日1回反復経口投与し、Sham群及び前立腺肥大群には、同一投与スケジュールで、溶媒を経口投与した。初回投与日と最終投与日に、膀胱内に留置したカニューレを介して膀胱内に生理食塩液を持続的に注入し（3 mL/hr）、膀胱内圧を投与後約2時間まで連続記録した。解析には投与1時間後から2時間後までのデータを用い、膀胱内圧（静止時及び排尿時）、排尿間隔、1回排尿量、排尿を伴わない膀胱収縮、平均尿流率（ Q_{ave} ）及び最大尿流率（ Q_{max} ）を評価した。前立腺肥大群では、排尿間隔の短縮及び1回排尿量の減少が認められたが、本薬投与群と前立腺肥大群の間にはいずれのパラメータについても有意差は認められなかった（Student's t-検定）。

(2) 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、本薬の前立腺肥大に伴う排尿障害に対する作用機序について、申請者は、前立腺血管平滑筋及び前立腺に血液を供給する血管の平滑筋において、NO/cGMP を介する血管拡張作用により血流及び酸素レベルを増加させ、その結果、障害を受けた組織構造を修復することが、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する本薬の効果に寄与している可能性が想定される旨説明していることから、その根拠及び具体的な作用の経路を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PDE5 は、前立腺、膀胱及びこれらの組織に血液を供給する血管に存在しており、PDE5 阻害により上記の組織における NO/cGMP シグナル伝達が増強し、血流が増加することが報告されている (*J Urol* 171: 425-426, 2004、*Int J Impot Res* 19: 110-3, 2007、*Radiol Med* 114: 1106-14, 2009、*J Sex Med* 7: 107-120, 2010、*Neurourol Urodyn* 30: 292-301, 2011、*J Sex Med* 8: 2746-60, 2011、*Eur Urol* 63: 506-16, 2013)。一方で、前立腺や膀胱等での血流改善が、下部尿路組織の障害を改善することを示唆するデータは限られているものの、下部尿路閉塞モデルマウスを用いた試験では、下部尿路閉塞施行時から PDE5 阻害剤（シルデナフィル）を 6 週間反復経口投与したところ、排尿時圧に影響を及ぼすことなく、排尿筋過活動、排尿筋肥大及びコラーゲン沈着が抑制されたことが報告されている (*BJU Int* 104: 252-56, 2008)。また、慢性的下部尿路閉塞モデルでは排尿筋の血流及び酸素レベルが低下しており (*BJU Int* 85: 1109-14, 2000)、閉塞による膀胱壁の虚血は、血管や線維芽細胞でのミトコンドリア障害を誘導することが示唆されていることから (*J Urol* 163: 1349-1356, 2000)、上記のモデルでみられた排尿筋の構造的変化に対するシルデナフィルの作用には膀胱血流改善が一部寄与している可能性がある。以上を踏まえると、本薬が下部尿路組織の血流及び酸素レベルを増加させることにより、慢性的な虚血に伴う下部尿路組織の線維化等の変化を修復する可能性があり、この作用が前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する本薬の効果に部分的に寄与している可能性が想定される。

機構は、以下のように考える。ラットにおいて、PDE5 阻害により前立腺での虚血状態が改善する可能性は、効力を裏付ける試験で示されているものと考えるが、前立腺における虚血状態の改善が、前立腺肥大に伴う排尿障害に対してどのように作用するのかは明確になっているとは判断できない。一方で、前立腺の虚血状態により排尿障害を示す動物モデルは確立しておらず、また、本申請にあたり実施された臨床試験において、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者における本薬の有効性が示されたこと（「3. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>」の項参照）、及び海外においては、既に前立腺肥大症に伴う排尿障害に使用する薬剤として本薬が承認されていることを踏まえると、本薬の承認前に、非臨床試験に立ち戻って更なる検討を行う必要まではないものと考ええる。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血漿中の本薬、並びに本薬の代謝物であるメチルカテコール体及び総メチルカテコール体（メチルカテコール体とメチルカテコールグルクロン酸抱合体の和）の濃度は、バリデートされた LCMSMS 法により測定され、定量下限は本薬で 0.500 ng/mL、メチルカテコール体及び総メチルカテコール体で 1.000 ng/mL であった。なお、ヒト血漿中の主要代謝物であるメチルカテコールグルクロン酸抱合体の PDE5 阻害作用は、本薬の 1/13000 未満であり、他の PDE アイソザイムに対する作用も弱かった。中間代謝物であるカテコール体及びメチルカテコール体にも選択的な PDE5 阻害作用が認められ、それぞれの阻害作用は本薬の 1/45 及び 1/230 であった（既承認時資料）。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は幾何平均値（幾何変動係数（%））で示した。

(1) 生物学的同等性

本申請にあたり提出された臨床試験では、シアリス錠 2.5 mg の海外市販処方製剤、及びシアリス錠又はアドシルカ錠 5、10 及び 20 mg 錠の国内市販処方製剤が用いられた。

本剤 2.5 mg の市販予定製剤は、シアリス錠 2.5 mg の海外市販処方製剤と素錠及びフィルムコーティング層が同一で、刻印のみが異なる。シアリス錠 2.5、5、10 mg（2.5 mg 錠は国内未承認）の国内外市販処方製剤の製剤間の生物学的同等性は既承認時に確認されている（既承認時資料）。

また、本剤 5 mg 錠の市販予定製剤は、シアリス錠 5 mg と同一の素錠を用い、シアリス錠 5 mg のフィルムコーティング剤から色調及び刻印を変更した錠剤であり、処方変更水準は「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号）の別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」（以下、「処方変更 BE ガイドライン」）における A 水準に該当する。処方変更 BE ガイドラインに従って、規格及び試験方法の溶出試験条件下で本剤 5 mg 及びシアリス錠 5 mg の溶出挙動を比較したところ、両製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

<審査の概略>

機構は、申請者の上記の説明から本剤 2.5 mg 錠及び 5 mg 錠の市販予定製剤について生物学的に同等とみなすことに問題はないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者における薬物動態、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する外国人の高齢及び非高齢被験者における薬物動態の成績が新たに提出された。これらの資料並びに既承認時に提出された腎機能障害者及び肝機能障害者における薬物動態試験、及び薬物相互作用試験の成績を以下に示す。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(2) 健康成人における薬物動態

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(3) 患者における薬物動態

1) LVIA 試験 (添付資料 5.3.5.1.1、評価資料)

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者に本薬 2.5 mg (141 例)、5 mg (134 例) を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したときの投与 4、8 及び 12 週時の血漿中本薬濃度が測定された。本薬 2.5 mg の投与 4~12 週時の血漿中本薬濃度 (幾何変動係数 (%))、定量可能採血ポイント数、以下同様) は、投与 0~6 時間後 86.0 ng/mL (44.0%、225 点)、6~12 時間後 68.7 ng/mL (37.6%、72 点)、12~24 時間後 57.5 ng/mL (49.1%、102 点)、24~48 時間後 43.5 ng/mL (89.7%、11 点) であった。本薬 5 mg の投与 4~12 週時の血漿中本薬濃度は、0~6 時間後 169 ng/mL (41.2%、200 点)、6~12 時間後 140 ng/mL (51.3%、72 点)、12~24 時間後 93.6 ng/mL (55.6%、106 点)、24~48 時間後 75.2 ng/mL (56.0%、8 点) であった。

2) LVIIY 試験 (添付資料 5.3.3.3.1、評価資料)

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者 (12 例) 及び外国人患者 (12 例) に本薬 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、血漿中本薬濃度の最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) は投与 1 日目で 102 ng/mL (27%) 及び 104 ng/mL (19%) (日本人及び外国人患者、以下同順)、投与 10 日目で 173 ng/mL (24%) 及び 215 ng/mL (36%) であり、投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{τ} 」) は投与 1 日目で 1410 ng/mL (31%) 及び 1340 ng•h/mL (17%)、投与 10 日目で 2710 ng/mL (27%) 及び 3410 ng•h/mL (51%) であった。最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 T_{max} 」) の中央値は投与 1 日目で 4.00 及び 2.00 時間、投与 10 日目で 3.00 及び 2.53 時間であった。

血漿中総メチルカテコール体濃度の C_{max} は投与 1 日目で 32.1 ng/mL (25%) 及び 24.0 ng/mL (26%)、投与 10 日目で 105 ng/mL (31%) 及び 102 ng/mL (47%) であり、 AUC_{τ} は投与 1 日目で 525 ng/mL (27%) 及び 399 ng•h/mL (23%)、投与 10 日目で 2270 ng/mL (30%) 及び 2290 ng•h/mL (48%) であった。 T_{max} の中央値は投与 1 日目で 23.83 及び 24.00 時間、投与 10 日目で 4.00 及び 8.00 時間であった。

3) LVHN 試験 (添付資料 5.3.3.3.2、参考資料)

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する外国人高齢患者 (70~76 歳、12 例) 及び外国人非高齢被験者 (42~58 歳、10 例) に本薬 20 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、血漿中本薬濃度の C_{max} は投与

1 日目で 273 ng/mL (32%) 及び 328 ng/mL (23%) (高齢被験者及び非高齢被験者、以下同順)、投与 10 日目で 472 ng/mL (33%) 及び 536 ng/mL (35%) であり、 AUC_{τ} は投与 1 日目で 3900 ng·h/mL (39%) 及び 4500 ng·h/mL (26%)、投与 10 日目で 7360 ng/mL (40%) 及び 8280 ng·h/mL (41%) であった。 T_{max} の中央値は投与 1 日目で 4.00 及び 4.00 時間、投与 10 日目で 3.52 及び 3.50 時間であった。

血漿中総メチルカテコール体濃度の C_{max} は投与 1 日目で 198 ng/mL (52%) 及び 151 ng/mL (27%)、投与 10 日目で 488 ng/mL (32%) 及び 445 ng/mL (34%)、 AUC_{τ} は投与 1 日目で 3020 ng/mL (54%) 及び 2150 ng·h/mL (30%)、投与 10 日目で 10300 ng/mL (32%) 及び 9780 ng·h/mL (33%) であった。 T_{max} の中央値は投与 1 日目で 23.93 及び 23.92 時間、投与 10 日目で 4.00 及び 4.00 時間であった。

(4) 腎機能障害者における薬物動態 (LVAJ 試験、既承認時資料)

外国人健康成人 12 例並びに軽度 (8 例、 $50 < CL_{CR} \leq 80$ mL/min) 及び中等度 (8 例、 $30 < CL_{CR} \leq 50$ mL/min) の腎機能障害を有する外国人被験者を対象として、本薬 5 及び 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態が評価された。本薬 5 mg を単回投与したときの健康成人 (4 例)、腎機能障害が軽度 (3 例) 及び中等度 (6 例) の被験者における本薬の投与開始から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」) は 1472 ng·h/mL (25.1%)、3119 ng·h/mL (62.3%) 及び 3135 ng·h/mL (37.5%)、 C_{max} は 101 ng/mL (31.2%)、111 ng/mL (17.4%) 及び 136 ng/mL (13.2%) であった。本薬 10 mg を単回経口投与したときの健康成人 (8 例)、腎機能障害が軽度 (5 例) 及び中等度 (6 例) の被験者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ は 2868 ng·h/mL (44.2%)、6280 ng·h/mL (46.1%) 及び 4911 ng·h/mL (50.1%)、 C_{max} は 183 ng/mL (31.2%)、217 ng/mL (21.0%) 及び 220 ng/mL (22.2%) であった。

本薬 5 mg を単回投与したときの健康成人 (4 例)、腎機能障害が軽度 (3 例) 及び中等度 (6 例) の被験者における総メチルカテコール体の $AUC_{0-\infty}$ は 2238 ng·h/mL (29.3%)、4955 ng·h/mL (51.3%) 及び 8123 ng·h/mL (32.1%)、 C_{max} は 41.3 ng/mL (31.0%)、53.3 ng/mL (7.97%) 及び 65.7 ng/mL (25.5%) であった。本薬 10 mg を単回経口投与したときの健康成人 (8 例)、腎機能障害が軽度 (5 例) 及び中等度 (6 例) 被験者における総メチルカテコール体の $AUC_{0-\infty}$ は 4823 ng·h/mL (66.7%)、12657 ng·h/mL (35.3%) 及び 17502 ng·h/mL (45.1%)、 C_{max} は 86.5 ng/mL (53.4%)、113 ng/mL (43.7%) 及び 142 ng/mL (26.3%) であった。

(5) 肝機能障害者における薬物動態 (LVAK 試験、既承認時資料)

外国人健康成人 8 例並びに軽微 (8 例、脂肪肝が認められた患者で Child-Pugh 分類で 5 ポイント未満)、軽度 (8 例、Child-Pugh 分類 Class A : 5~6 ポイント) 及び中等度 (8 例、Child-Pugh 分類 Class B : 7~9 ポイント) の肝機能障害を有する被験者に本薬 10 mg を空腹時単回経口投与したとき、本薬の $AUC_{0-\infty}$ は、5823 ng·h/mL (74.4%)、3961 ng·h/mL (34.3%)、5760 ng·h/mL (51.7%) 及び 4049 ng·h/mL (55.5%)、本薬の C_{max} は、180 ng/mL (38.1%)、133 ng/mL (20.8%)、146 ng/mL (22.8%) 及び 101 ng/mL (39.4%) であった。

(6) 薬物相互作用試験

1) CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用試験 (LVEV 試験、LVAZ 試験、既承認時資料)

外国人健康成人に本薬 20 mg のみを単回経口投与し、10~14 日間の休薬期間の後、リトナビル 200 又は 600 mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した際の 3 日目に本薬 20 mg が単回併用投与された。本薬単独投与時 (16 例) に対するリトナビル 200 mg 併用投与時 (8 例) の本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値

の比 (90%信頼区間) は 2.24 (1.86, 2.71) 及び 0.980 (0.822, 1.17) であった。一方、リトナビル 600 mg と本薬 20 mg との併用群については、リトナビル投与による有害事象のため 8 例中 5 例が脱落したため本薬 20 mg 単独投与との薬物動態の比較は行われなかった。

外国人健康成人に本薬 20 mg のみを単回経口投与し、10~14 日間の休薬期間の後、ケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 3 日目に本薬 20 mg が単回併用投与された。本薬単独投与時 (12 例) に対するケトコナゾール併用投与時 (12 例) の本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は 4.12 (3.70, 4.58) 及び 1.22 (1.11, 1.35) であった。

外国人健康成人に本薬 10 mg のみを単回経口投与し、10 日間の休薬期間の後、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の 3 日目に本薬 10 mg が単回併用投与された。本薬単独投与時 (12 例) に対するケトコナゾール 200 mg 併用投与時 (11 例) の本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は 2.07 (1.71, 2.51) 及び 1.15 (1.06, 1.25) であった。

2) CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用試験 (LVAZ 試験、既承認時資料)

外国人健康成人に本薬 10 mg のみを単回経口投与し、10 日間の休薬期間の後、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与した際の 8 日目に本薬 10 mg が単回併用投与された。本薬単独投与時 (12 例) に対するリファンピシン併用投与時 (11 例) の本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} 幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は 0.12 (0.10, 0.14) 及び 0.54 (0.49, 0.58) であった。

<審査の概略>

(1) 薬物動態の国内外差について

機構は、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした第Ⅲ相試験である LVHB 試験が日本、韓国及び台湾の国際共同治験、LVJF 試験が日本及び韓国の国際共同治験として実施されていたことから、日本人と 2 試験に参加した他の地域の患者における薬物動態の異同について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。前立腺肥大症に伴う排尿障害患者の日本人以外のアジア人における薬物動態のデータは得ていない。しかしながら、日本人及び台湾人勃起不全患者を対象とした臨床試験 (LVDI 及び LVCO 試験) において、本薬 10 mg (日本人 86 例、台湾人 23 例) 及び 20 mg (日本人 83 例、台湾人 23 例) を投与したとき、それぞれの初回投与 4、8 及び 12 週後の血漿中本薬濃度の分布は大部分で重なっていた。なお、韓国人における本薬の薬物動態は検討していない。

中国人健康成人に本薬 10 mg (20 例) 及び 20 mg (23 例) を単回経口投与した臨床薬理試験 (LVFU 試験) の結果と、日本人健康成人に本薬 10 mg (23 例) 及び 20 mg (24 例) を単回投与した臨床薬理試験 (LVCS 試験) の結果を比較したところ、AUC は中国人に比べ日本人でやや小さかったものの臨床問題となる差ではないと考えた。さらに、肺動脈性肺高血圧症患者を対象として本薬 2.5、10、20 及び 40 mg の 1 日 1 回投与における有効性及び安全性を検討した臨床試験 (LVGY 試験) に組み入れられた日本人及び他のアジア人の薬物動態を比較した。母集団薬物動態解析のために初回投与 4、8、12 及び 16 週後に薬物動態検討用検体を採取し、定常状態での本薬の曝露量個体別推定値 (AUC 、 C_{max} 及び C_{min}) を最終モデルからベイジアン法により推定した。用量補正した曝露量推定値を日本人 (18 例) と他のアジア人 (4 例) とで比較した結果、日本人と他のアジア人における本薬の曝露量推定値の分布には重なりが認められたことから、症例数は少ないものの、日本人と他のアジア人の本薬の薬物動態パラメータに顕著な違いはないと考える。なお、これまでに勃起不全患者及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内外の臨床試験で、母集団薬物動態解析の手法を用いて本薬の薬物動態を検討した結果、用量調整

を必要とする、臨床的に重要な患者因子は同定されていない（既承認時資料）。また、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に実施した臨床薬理試験（LVJY 試験）の結果からも、日本人及び白人の薬物動態の類似性が確認されていることから、遺伝的背景が類似しているアジア人の中で薬物動態に本質的な差があるとは考え難い。以上のことから、LVHB 及び LVJF 試験に参加した国及び地域の患者（日本人、韓国人及び台湾人）の間で本薬の薬物動態に顕著な差はないと考える。

機構は、以下のように考える。前立腺肥大症に伴う排尿障害患者の日本人以外のアジア人における薬物動態のデータは得られておらず、上記の申請者の説明における日本人と日本人以外のアジア人における薬物動態の比較に基づく考察は、少数例での検討結果も含まれており評価に限界はあるものの、既承認時の臨床試験成績から、健康成人、勃起不全患者及び肺動脈性肺高血圧症患者における本薬の薬物動態に民族差は認められていないことも踏まえ、薬物動態の観点からは、LVHB 及び LVJF 試験の 2 試験に参加した各地域の患者集団の成績を一纏めに評価することに大きな問題点はないと判断した。

(2) 腎機能障害者への投与について

機構は、LVJY 試験において、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者での本薬の血漿中濃度が健康成人の約 2 倍であったこと、シアリス錠では、中等度以上の腎機能障害を有する患者の用量は腎機能が正常の患者の半量とされていること、及び海外の本薬の添付文書において中等度の腎機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者での開始用量は 2.5 mg とされていることを踏まえ、中等度の腎機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者での開始用量を 2.5 mg とすることを検討するよう求めた。また、軽度の腎機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における用量についても 2.5 mg とする必要があるか、LVIA、LVHB 及び LVJF 試験における軽度の腎機能障害を有する患者での安全性情報、及び用量増加に伴うリスク増大の程度も踏まえ検討するよう求めた。さらに、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者の大半は高齢者であり、腎機能が低下している患者にも投与されることが想定されることから、腎機能障害を有する患者を慎重投与とすることを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。LVJY 試験の 5 mg 投与群（健康成人、軽度の腎機能障害を有する被験者、及び中等度の腎機能障害を有する被験者）の成績に基づき、本薬 5 mg を反復経口投与したときの血漿中濃度を推定した結果、サンプルサイズが小さいものの、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者では健康成人と比較して AUC がそれぞれ約 94 及び 108% 高値となると推定され、 C_{max} がそれぞれ約 50 及び 79% 高値となると推定された。安全性について、LVIA、LVHB 及び LVJF 試験を併合した全被験者集団において、3.7% (55/1492 例) の患者が中等度の腎機能障害を有しており、このうち本薬 2.5 又は 5 mg の投与を受けた患者は 2.5% (38/1492 例) と少数であった。当該患者の有害事象¹の種類及び重症度を個別に検討した結果、忍容性は良好であり、本薬投与による新たな安全性上の問題は認められなかったものの、中等度の腎機能障害を有する患者については、投与経験が限られていること、及び本薬の血漿中濃度が上昇する可能性を加味し、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意の項に、患者の状態を観察しながら 1 日 1 回 2.5 mg から投与を開始する等も考慮するとの注意喚起を行うとともに、「慎重投与」とすることとした。

一方、軽度の腎機能障害を有する患者は、LVIA、LVHB 及び LVJF 試験を併合した全被験者集団のプラセボ群及び本薬群（2.5 mg 群及び 5 mg 群）のうち 53.2% (794/1492 例) を占めていた。プラセボ群及

¹ 本報告書では Treatment emergent adverse event（治験薬投与開始後に発現若しくは重症度が悪化した事象）を「有害事象」と記載する。

び本薬 5 mg 群で有害事象を発現した患者の割合は、正常な腎機能を有する患者で 25.4% (67/264 例) 及び 31.7% (85/268 例)、軽度の腎機能障害を有する患者で 27.8% (88/317 例) 及び 31.9% (99/310 例) であり、本薬 5 mg 群での有害事象の発現割合はプラセボ群よりも高かった。2%以上に認められた有害事象は、正常な腎機能を有する患者では、下痢がプラセボ群 0.8% (2/264 例) 及び本薬 5 mg 群 2.2% (6/268 例) (以下同順)、消化不良が 0.4% (1/264 例) 及び 2.2% (6/268 例)、鼻咽頭炎が 4.5% (12/264 例) 及び 4.9% (13/268 例)、背部痛が 1.1% (3/264 例) 及び 2.2% (6/268 例)、頭痛が 0.8% (2/264 例) 及び 2.6% (7/268 例) であった。軽度の腎機能障害を有する患者では、消化不良が 0.3% (1/317 例) 及び 3.9% (12/310 例)、頭痛が 2.5% (8/317 例) 及び 2.6% (8/310 例) であった。軽度の腎機能障害を有する患者における本薬 2.5 及び 5 mg 群での有害事象の発現割合は、33.5% (56/167 例) 及び 31.9% (99/310 例) であり、両投与群で 2%以上に認められた有害事象は既知の事象 (消化不良及び頭痛) であり、かつ、有害事象の重症度別の発現割合は 2.5 mg 群と 5 mg 群で違いは認められなかった。また、軽度の腎機能障害を有する患者での重症度が高度であった有害事象は、本薬 2.5 mg 群では損傷、結腸癌及び転移性肝癌が各 1 件、本薬 5 mg では胆嚢炎が 1 件、プラセボ群では腸閉塞及びリンパ腫が各 1 件であった。軽度の腎機能障害を有する患者では、正常な腎機能を有する患者に比べ本薬の曝露量が上昇する可能性が考えられるものの、以上の検討結果より、正常な腎機能を有する患者と軽度の腎機能障害を有する患者における安全性プロファイルはほぼ同様であること、及び軽度の腎機能障害を有する患者の 5 mg 投与群の安全性プロファイル及び忍容性は 2.5 mg 投与群とほぼ同様であり、用量増加に伴う安全性のリスク増大は認められなかったことから、軽度の腎機能障害を有する患者について、低用量からの投与及び「慎重投与」の項への追加は必要ないとする。

機構は、以下のように考える。中等度の腎機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者について、本薬の薬物動態等を踏まえ、患者の状態を観察しながら開始用量を 2.5 mg とすること等を考慮するよう規定すること、及び当該患者を慎重投与とすることは妥当と考える。一方、軽度の腎機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者については、臨床試験における一定の投与経験の下で临床上懸念となるような安全性の成績は認められていないことを踏まえると、低用量からの投与を規定する必要まではないものとするが、本薬の対象患者の大半は高齢者であり生理機能が落ちていることも想定されること及び曝露量の増加自体は懸念されることから、慎重投与とすることが適切と考える。なお、重度の腎機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者について、臨床試験における当該患者での投与経験がないこと等を踏まえ禁忌とするとした申請者の案は妥当と考える。

以上の腎機能障害患者における用量調節及び注意喚起の妥当性については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

(3) 肝機能障害者への投与について

申請者は、肝機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対する本薬投与時の注意喚起について、以下のように説明した。LVAK 試験成績に基づいた重ね合わせ法により肝機能障害を有する被験者に本薬 5 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中濃度推移を推定した結果、定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC は、軽度肝機能障害被験者では正常肝機能被験者に投与したときと同程度、中等度肝機能障害被験者では約 33% 低下すると推定され、正常肝機能被験者と比べて顕著な差が認められなかったことから、薬物動態の観点から軽度及び中等度肝機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者において用量調整の必要はないと考える。ただし、軽度及び中等度肝機能障害を有する前立腺肥大症に伴

う排尿障害患者での投与経験は限られているため、「慎重投与」とする。また、重度肝障害患者については、本薬の臨床試験では使用経験がないことから、禁忌とすることが適切と考える。

機構は、LVAK 試験成績に基づいた本薬 5 mg 反復投与時の血漿中濃度推移の推定結果や、シアリス錠の添付文書において「重度の肝障害のある患者」が禁忌に設定されていることを踏まえ、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者において、軽度及び中等度の肝機能障害患者を慎重投与とすること、及び重度の肝機能障害患者を禁忌とすることは妥当と考える。

(4) 薬物相互作用について

1) CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤との併用について

機構は、LVEV 試験において、強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 400 mg と本薬 20 mg との併用により本薬単独投与に比して本薬の $AUC_{0-\infty}$ が約 4 倍に上昇することが示されており、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における本薬 1 日 5 mg 連日投与時に強力な CYP3A4 阻害剤を併用した際の安全性は確認されていないこと、及び米国の添付文書においても強力な CYP3A4 阻害剤服用中の患者における本薬（1 日 1 回投与）の推奨最高用量は 2.5 mg とされており、本邦のシアリス錠における強力な CYP3A4 阻害剤併用時の開始用量も通常用量の半量とするよう注意喚起されていることから、強力な CYP3A4 阻害剤服用中の患者における開始用量を 2.5 mg とすることを検討するよう求めた。

申請者は、添付文書（案）「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、強力な CYP3A4 阻害剤服用中の患者に対して 1 日 1 回 2.5 mg から投与を開始し、患者の状態を観察しながら適宜 5 mg へ増量する旨注意喚起するよう変更する旨回答し、機構は、申請者の対応を了承した。

また、申請者は、LVAZ 試験において CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン（600 mg、1 日 1 回反復投与）と本薬 10 mg を単回併用投与したとき、本薬の AUC 及び C_{max} は 88 及び 46% 低下しており、リファンピシン等の CYP3A4 誘導剤との併用時には、本薬の曝露量が減少し効果が減弱する可能性があることから、添付文書（案）「相互作用 併用注意」の項において注意喚起を行う旨説明し、機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

2) 5 α 還元酵素阻害薬との併用について

機構は、本薬と 5 α 還元酵素阻害薬（以下、「5-ARI」）の薬物相互作用について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。これまでに本薬と 5-ARI との薬物相互作用を検討した臨床薬理試験は実施していないが、本薬及び 5-ARI の既知の薬物動態及び薬力学的特徴から顕著な薬物相互作用が起こるとは考え難い。本薬は主に CYP3A4 で代謝されるが、本薬自身が CYP3A4、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9 及び CYP2C19 を含む CYP 分子種を誘導及び阻害しないことが既承認時に確認されている。また、5-ARI であるデュタステリドも肝における代謝が主な消失経路であり、主に CYP3A4 及び CYP3A5 がその過程に関わっているが、デュタステリドが CYP 分子種に顕著な誘導及び阻害作用を及ぼさず、デュタステリドと他剤との間で臨床的に重要と考えられる薬物相互作用を引き起こすとの報告もない（アボルブカプセル 0.5 mg 審査報告書、同錠添付文書（2012 年 9 月））。

本薬及び 5-ARI の併用における安全性データは、2 つの第Ⅲ相臨床試験から得られている。 α 遮断剤による治療を行っている前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する外国人被験者を対象とした LVHS 試験では、59 例（被験者全体の 18.6%）が 5-ARI（フィナステリド 30 例及びデュタステリド 29 例）を併用していた。また LVIW 試験では、フィナステリド 5 mg 1 日 1 回投与中の前立腺肥大症に伴う排尿障害及び前立腺腫大を有する外国人被験者 695 例のうち 345 例で本薬とフィナステリドの併用投与が行われた。

これら試験の結果からは、本薬及び5-ARIの併用投与に伴う新たな安全性上の問題がないことが示唆された。本薬のもたらす薬力学的効果としては、血管拡張作用が想定されるが、5-ARIには同様の効果はないものと考えられる。LVHS及びLVIW試験の結果でも本薬及び5-ARIの併用で低血圧による有害事象に関連した臨床上問題となる有害な薬物相互作用は認められなかった。以上より、本薬及び5-ARIの併用で顕著な薬物相互作用は想定されないものとする。

機構は、以下のように考える。本薬と5-ARIとの薬物相互作用試験は実施されていないものの、薬物動態の観点から両薬剤の併用により大きな問題となることは現時点で示唆されていないとした申請者の説明は妥当と判断した。ただし、日本人患者において本薬と5-ARIとの併用時の安全性は確認されていないことから、併用時の安全性については引き続き臨床の項で議論する（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (1) 本薬の臨床的位置付けについて」の項参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として第I相試験1試験、第II相試験1試験、第III相試験2試験が提出され、参考資料として、第I相試験1試験、第II相試験3試験、第II/III相試験1試験、第III相試験5試験が提出された。それらのうち、主な試験成績を以下に示す。

(1) 第I相試験 (H6D-MC-LVIY 試験、添付資料 5.3.3.3.1、実施期間 2010年7月～2011年4月、評価資料)

本薬の安全性及び忍容性を評価する目的で、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人及び外国人患者を対象に、本薬5mg (2.5mg錠を2錠) を1日1回10日間反復経口投与する非盲検試験が国内外3施設で実施された。

主な選択基準は、Visit 1 (無作為化の6週間前) において前立腺肥大症に伴う排尿障害の罹患期間が6ヵ月を超えていると診断されている45歳以上の男性で、国際前立腺症状スコア (以下、「IPSS」) トータルスコアが13点以上の中等症から重症の前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者とされた。先行して日本人男性患者 (45歳以上) 12例が組み入れられ、日本人被験者の治験手順の完了後、日本人被験者に年齢 (±10歳) 及び体重 (±20kg) を可能な限り一致させた外国人被験者12例が組み入れられた。被験者24例全例が試験を完了した。

有害事象は、日本人被験者12例全例では認められなかったが、外国人被験者12例全例で認められ、その内訳は、頭痛、四肢痛及び筋肉痛各4例、消化不良3例、浮動性めまい、鼓腸、腹痛、関節痛、便秘不規則及び下痢各2例、背部痛、胸痛、食欲減退、口内乾燥、発声障害、多汗症、筋骨格痛、鼻閉、寝汗及び頻尿各1例であった。これらの有害事象のうち頭痛2例、筋肉痛及び発声障害各1例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。試験期間中に発現した有害事象は全て試験終了時には回復した。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(2) 第II相試験

1) 国内第II相試験 (H6D-JE-LVIA 試験 (二重盲検期間)、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2008年11月～2009年6月、評価資料)

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者に本薬を1日1回12週間及び54週間投与したとき

の安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験が、国内 19 施設で実施された。本試験では、12 週間の無作為化二重盲検並行群間比較期間（計画被験者数：各群 140 例、計 420 例）と、それに続く 42 週間の非盲検継続期間が設定された。以降には、無作為化二重盲検並行群間比較期間（以下、「二重盲検期間」）のデザイン及び成績を示す（非盲検継続期間の成績については 2）を参照）。

単盲検下でプラセボ錠が 1 日 1 回 4 週間経口投与された（プラセボ導入期）後、二重盲検期間への組入れ基準を満たした被験者は無作為化²され、本薬 2.5 及び 5 mg 又はプラセボが 1 日 1 回 12 週間経口投与された（二重盲検期間）。治験期間中、 α 遮断剤及び 5-ARI は併用禁止薬とされた。

主な選択基準は、Visit 1（無作為化の 6 週間前）において前立腺肥大症に伴う排尿障害の罹患期間が 6 ヶ月を超えていると診断されている 45 歳以上の日本人男性で、Visit 2（無作為化の 4 週間前）において IPSS トータルスコアが 13 点以上、 Q_{max} が 4 mL/秒以上、15 mL/秒以下（ただし、その際の排尿前総膀胱容量が 150 mL 以上、550 mL 以下で、排尿量が 125 mL 以上とする）であり、Visit 1 において経直腸的又は経腹壁的超音波断層法による測定で推定前立腺体積が 20 mL 以上の患者とされた。

無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた 422 例（プラセボ群 140 例、本薬 2.5 mg 群 142 例、5 mg 群 140 例、以下同順）全例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされた。本試験では FAS が安全性及び有効性の主要解析対象集団とされた。なお、二重盲検期間での中止例は 28 例（9 例、7 例、12 例）であり、中止理由は、有害事象 14 例（5 例、4 例、5 例）、被験者の意思 5 例（2 例、2 例、1 例）、プロトコル違反 4 例（1 例、1 例、2 例）、有効性欠如 3 例（1 例、0 例、2 例）、治験担当医師の判断 2 例（0 例、0 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目は IPSS トータルスコアとされ、投与 12 週時のベースライン（プラセボ導入期の終了時）からの変化量を本薬群とプラセボ群で比較することが主要目的とされた。投与 12 週時の IPSS トータルスコアのベースライン（プラセボ導入期の終了時）からの変化量は表 2 のとおりであり、本薬 5 mg 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

表 2 投与 12 週時の IPSS トータルスコアのベースライン（プラセボ導入期の終了時）からの変化量 (FAS)

	プラセボ群 (N=140)	本薬 2.5 mg 群 (N=142)	本薬 5 mg 群 (N=140)
ベースライン ¹	16.5±5.4	16.3±6.5	16.4±5.9
投与 12 週時 ¹	12.8±6.7	12.0±7.0	11.7±6.0
ベースラインからの変化量 ^{2,3}	-3.8±0.4	-4.5±0.4	-4.9±0.4
ベースラインからの変化量の プラセボ群との差 [95%信頼区間] ³	—	-0.7 [-1.8, 0.4]	-1.1 [-2.2, 0.1]
p 値 ^{3,4}	—	0.201	0.062

1：平均値±標準偏差

2：最小二乗平均値±標準誤差

3：投与群及び α 遮断剤使用経験の有無を固定効果、IPSS トータルスコアのベースライン値を共変量とした共分散分析。二重盲検期間を完了する前に治験を中止した被験者については、二重盲検期間における治験薬初回投与以降で最終の非欠測値を用いた（Last Observation Carried Forward：LOCF）。

4：検定の多重性を調整するために、初めに本薬 5 mg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合に、本薬 2.5 mg 群とプラセボ群の比較を行うこととされた。本薬 2.5 mg 群とプラセボ群の比較における p 値は、参考値として記載した。

安全性について、二重盲検期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 37.9%（53/140 例）、本

² ベースラインの前立腺肥大症の重症度（IPSS トータルスコア < 20 点、 \geq 20 点）及び 12 ヶ月以内の α 遮断剤使用経験の有無を因子とした層別割付け

薬 2.5 mg 群 39.4% (56/142 例)、本薬 5 mg 群 40.7% (57/140 例) であり、いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表 3 のとおりであった。重篤な有害事象は、プラセボ群で腸閉塞 1 例、本薬 2.5 mg 群で虫垂炎、膀胱移行上皮癌各 1 例、本薬 5 mg で大腿骨骨折、心房細動・心不全各 1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験の中止を要した有害事象の発現割合はプラセボ群 3.6% (5/140 例)、本薬 2.5 mg 群 2.8% (4/142 例)、本薬 5 mg 群 3.6% (5/140 例) であり、いずれの群においても 2 例以上に発現した治験中止に至った有害事象は認められなかった。死亡は認められなかった。

表 3 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (N=140)	本薬 2.5 mg 群 (N=142)	本薬 5 mg 群 (N=140)
鼻咽頭炎	12.9 (18)	8.5 (12)	10.0 (14)
下痢	3.6 (5)	2.1 (3)	1.4 (2)
消化不良	0 (0)	1.4 (2)	2.9 (4)
頭痛	2.1 (3)	1.4 (2)	2.1 (3)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	2.1 (3)	1.4 (2)
ほてり	0 (0)	2.1 (3)	1.4 (2)
白内障	0 (0)	0.7 (1)	2.1 (3)
歯肉炎	0 (0)	2.1 (3)	0 (0)
動悸	0 (0)	2.1 (3)	0 (0)
湿疹	2.1 (3)	0 (0)	0 (0)

値は% (例数) を示す。

2) 国内第Ⅱ相試験 (H6D-JE-LVIA 試験 (非盲検継続期間)、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 2008 年 11 月～2010 年 4 月、評価資料)

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者に本薬を 1 日 1 回 12 週間及び 54 週間投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験が、国内 19 施設で実施された。本試験では、12 週間の無作為化二重盲検並行群間比較期間 (前項 1) を参照) と、それに続く 42 週間の非盲検継続期間が設定された。二重盲検期間を完了した被験者が引き続き非盲検継続期間に組み入れられ、本薬 5 mg が 1 日 1 回 42 週間 (二重盲検期間の治験薬投与開始後 54 週間) 経口投与された。二重盲検期間に引き続き、 α 遮断剤及び 5-ARI は併用禁止薬とされた。以降には、非盲検継続期間の成績を示す。

二重盲検期間を完了した 394 例 (二重盲検期間の投与群 (以下、「先行投与群」) 毎の内訳: 本薬 2.5 mg 群 135 例、本薬 5 mg 群 128 例、プラセボ群 131 例、以下同順) が非盲検継続期間に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。このうち投与を中止された 71 例 (内訳: 有害事象 35 例、プロトコル違反 16 例、治験担当医師の判断 9 例、被験者の意思 5 例、有効性欠如 5 例及び死亡 1 例) を除く 323 例 (113 例、109 例、101 例) が非盲検継続期間を完了した。

有効性について、二重盲検期間に本薬 5 mg が投与された 128 例のベースライン (二重盲検期間の 0 週目)、投与 12 週後及び投与 54 週後の IPSS トータルスコア (平均値±標準偏差) は、16.5±5.8、11.4±5.7 及び 11.1±6.8 であり、ベースライン (二重盲検期間の 0 週目) から非盲検継続期間の最終評価時 (54 週目、LOCF) までの IPSS トータルスコアの変化量 (平均値±標準偏差 [95%信頼区間]) は、-5.4±6.3 [-6.5, -4.2] であった。

安全性について、二重盲検期間に本薬 5 mg に割り付けられた被験者 140 例におけるベースライン (二重盲検期間の 0 週目) から最終評価時 (54 週目) までの有害事象の発現割合は 67.1% (94/140 例) であ

り、2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は、鼻咽頭炎 17.9% (25/140 例)、下痢 7.9% (11/140 例)、背部痛 5.0% (7/140 例)、消化不良 4.3% (6/140 例)、頭痛 3.6% (5/140 例)、上腹部痛、皮膚炎、転倒、胃食道逆流性疾患、血尿、関節周囲炎 2.9% (4/140 例)、腹部膨満、白内障、結膜炎、便秘、排尿困難、湿疹、筋骨格痛、悪心、前立腺炎 2.1% (3/140 例) であった。また、非盲検継続期間開始時 (12 週目) から最終評価時 (54 週目) までの有害事象の発現割合は 58.9% (232/394 例) であり、先行投与群毎の内訳は、本薬 2.5 mg 群 55.6% (75/135 例)、本薬 5 mg 群 57.0% (73/128 例)、プラセボ群 64.1% (84/131 例) であった。この間、2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合及び先行投与群毎の内訳は表 4 のとおりであった。

表 4 非盲検継続期に 2%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	二重盲検期間の投与群			全体 (N=394)
	プラセボ群 (N=131)	本薬 2.5 mg 群 (N=135)	本薬 5 mg 群 (N=128)	
鼻咽頭炎	7.6 (10)	15.6 (21)	8.6 (11)	10.7 (42)
下痢	6.1 (8)	5.2 (7)	7.0 (9)	6.1 (24)
背部痛	5.3 (7)	3.7 (5)	3.9 (5)	4.3 (17)
頭痛	6.1 (8)	1.5 (2)	1.6 (2)	3.0 (12)
消化不良	3.8 (5)	2.2 (3)	1.6 (2)	2.5 (10)
湿疹	3.1 (4)	1.5 (2)	2.3 (3)	2.3 (9)
胃食道逆流性疾患	3.1 (4)	1.5 (2)	1.6 (2)	2.3 (9)
不眠症	3.1 (4)	2.2 (3)	0.8 (1)	2.0 (8)

値は% (例数) を示す。

非盲検継続期間中に先行投与群がプラセボ群であった 1 例がくも膜下出血により死亡した。本事象は治験担当医師により合併症である高血圧によるものであると判断され、治験薬又は治験手順との因果関係は否定された。死亡例を除く重篤な有害事象の先行投与群毎の発現例数は、プラセボ群 3 例 (胆汁うっ滞性黄疸・膵癌、結腸ポリープ、脳梗塞)、本薬 2.5 mg 群 3 例 (網膜剥離、急性胆嚢炎、突発難聴)、本薬 5 mg 群 4 例 (顎の骨折、尿閉、外傷性関節炎、背部痛) であり、尿閉及び突発難聴を除き治験薬との因果関係は否定された。尿閉及び突発難聴の転帰はいずれも未回復であった。なお、閉塞性黄疸及び膵癌の 1 例は非盲検継続期間中止後 (約 7 ヶ月後) に膵頭部癌により死亡したが、治験担当医師により重篤な有害事象として報告された事象と治験薬との因果関係は否定された。治験の中止を要した有害事象 (死亡例を含む) の先行投与群毎の発現割合はプラセボ群 13.0% (17/131 例)、本薬 2.5 mg 群 8.9% (12/135 例)、本薬 5 mg 群 5.5% (7/128 例) であり、主な有害事象は背部痛、動悸及び前立腺炎 (各 2 例、0.5%) であった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) アジア共同第Ⅲ相試験 (H6D-MC-LVHB 試験、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 2009 年 3 月～2010 年 6 月、評価資料)

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する有効性及び安全性を検討することを目的として、本薬 2.5 及び 5 mg、タムスロシン 0.2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験 (計画被験者数: 各群 140 例、計 560 例) が、日本、韓国及び台湾の 34 施設で実施された。

単盲検下でプラセボ錠が 1 日 1 回 4 週間経口投与され (プラセボ導入期)、その後、二重盲検期間へ

の組入れ基準を満たした被験者が無作為化³され、本薬 2.5 及び 5 mg、タムスロシン 0.2 mg 又はプラセボが 1 日 1 回 12 週間経口投与された（二重盲検期間）。治験期間中、 α 遮断剤及び 5-ARI は併用禁止薬とされた。

主な選択基準は、Visit 1（無作為化の 6 週間前）において前立腺肥大症に伴う排尿障害の罹患期間が 6 ヶ月を超えていると診断されている 45 歳以上の男性で、Visit 2（無作為化の 4 週間前）において IPSS トータルスコアが 13 点以上、 Q_{max} が 4 mL/秒以上、15 mL/秒以下（ただし、その際の排尿前総膀胱容量が 150 mL 以上、550 mL 以下で、排尿量が 125 mL 以上とする）で、Visit 1 において経直腸的又は経腹壁的超音波断層法による測定で推定前立腺体積が 20 mL 以上の患者とされた。

無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた 612 例⁴（プラセボ群 154 例、本薬 2.5 mg 群 151 例、5 mg 群 155 例、タムスロシン 0.2 mg 群 152 例、以下同順）全例が FAS とされた。本試験では FAS が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。なお、二重盲検期間での中止例は 51 例（9 例、15 例、18 例、9 例）であり、中止理由は有害事象 15 例（1 例、5 例、7 例、2 例）、被験者の意思 13 例（1 例、5 例、5 例、2 例）、プロトコル違反 9 例（2 例、2 例、4 例、1 例）、組入れ基準に合致せず 5 例（1 例、2 例、1 例、1 例）、有効性欠如 5 例（3 例、1 例、0 例、1 例）、追跡不能 3 例（1 例、0 例、1 例、1 例）、治験担当医師の判断 1 例（0 例、0 例、0 例、1 例）であった。

実施国又は地域別の FAS の被験者数の内訳は、日本 342 例（86 例、84 例、87 例、85 例）、韓国 180 例（44 例、44 例、47 例、45 例）及び台湾 90 例（24 例、23 例、21 例、22 例）であった。

有効性について、主要評価項目は IPSS トータルスコアとされ、投与 12 週時のベースライン（プラセボ導入期の終了時）からの変化量を本薬群とプラセボ群で比較することが主要目的とされた。投与 12 週時の IPSS トータルスコアのベースライン（プラセボ導入期の終了時）からの変化量は表 5 のとおりであり、本薬 5 mg 群とプラセボ群の比較において群間に有意差が認められた。

表 5 投与 12 週時の IPSS トータルスコアのベースライン（プラセボ導入期の終了時）からの変化量 (FAS)

	プラセボ群 (N=154)	本薬 2.5 mg 群 (N=151)	本薬 5 mg 群 (N=155)	タムスロシン 0.2 mg 群 (N=152)
ベースライン ¹	16.8±6.1	16.6±6.5	17.2±6.0	16.6±6.4
投与 12 週時 ¹	13.6±7.0	11.7±6.6	12.2±7.1	11.0±6.2
ベースラインからの変化量 ^{2,3}	-3.0±0.4	-4.8±0.4	-4.7±0.4	-5.5±0.4
ベースラインからの変化量の プラセボ群との差 [95%信頼区間] ³	—	-1.8 [-3.0, -0.6]	-1.7 [-2.9, -0.6]	-2.5 [-3.7, -1.3]
p 値 ^{3,4}	—	0.003	0.004	<0.001

1：平均値±標準偏差

2：最小二乗平均値±標準誤差

3：投与群、 α 遮断剤使用経験の有無及び実施国（日本、韓国、台湾）を固定効果、IPSS トータルスコアのベースライン値を共変量とした共分散分析（LOCF）

4：本薬 5 mg 群とプラセボ群の比較が主要な比較とされたため、その他の群間比較における検定の多重性は調整されていない

安全性について、二重盲検期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 19.5%（30/154 例）、本

³ ベースラインの前立腺肥大症の重症度（IPSS トータルスコア < 20 点、 \geq 20 点）、12 ヶ月以内の α 遮断剤使用経験の有無、国（日本、韓国、台湾）を因子とした層別割付け

⁴ GCP 違反が認められた 17 例を除外した症例数。本試験では 1 施設において重大な GCP 違反（治験実施医療機関における原資料の紛失）が認められたため、当該施設で組み入れられた 17 例全例のデータが全ての有効性及び安全性の解析から除外された。

薬 2.5 mg 群 29.8% (45/151 例)、本薬 5 mg 群 30.3% (47/155 例)、タムスロシン 0.2 mg 群 24.3% (37/152 例) であり、いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表 6 のとおりであった。重篤な有害事象は、プラセボ群でリンパ腫 1 例、本薬 2.5 mg 群で結腸癌・転移性肝癌、損傷、高血圧、腰部脊椎管狭窄症各 1 例が認められ、本薬 2.5 mg 群で認められた損傷を除いて治験薬との因果関係は否定された。損傷の転帰は未回復であった。治験の中止を要した有害事象の発現割合はプラセボ群 0.6% (1/154 例)、本薬 2.5 mg 群 3.3% (5/151 例)、本薬 5 mg 群 4.5% (7/155 例)、タムスロシン 0.2 mg 群 1.3% (2/152 例) であった。死亡は認められなかった。

表 6 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (N=154)	本薬 2.5 mg 群 (N=151)	本薬 5 mg 群 (N=155)	タムスロシン 0.2 mg 群 (N=152)
筋肉痛	0 (0)	2.0 (3)	3.9 (6)	0 (0)
鼻咽頭炎	2.6 (4)	2.0 (3)	1.3 (2)	0.7 (1)
背部痛	0.6 (1)	0.7 (1)	2.6 (4)	0.7 (1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2.6 (4)	0.7 (1)	0 (0)	0.7 (1)
肝機能異常	2.6 (4)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)

値は% (例数) を示す。

日本人部分集団の成績は、以下のとおりであった。二重盲検期間での中止例は 21 例 (プラセボ群 4 例、本薬 2.5 mg 群 8 例、本薬 5 mg 群 9 例、以下同順) であり、主な中止理由は有害事象 9 例 (1 例、3 例、5 例)、被験者の意思 7 例 (0 例、3 例、4 例)、有効性欠如 4 例 (3 例、1 例、0 例)、プロトコル違反 1 例 (0 例、1 例、0 例) であった。

有効性について、投与 12 週時の IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量の結果は表 7 のとおりであった。

表 7 投与 12 週時の IPSS トータルスコアのベースライン (プラセボ導入期の終了時) からの変化量 (FAS : 日本人部分集団)

	プラセボ群 (N=86)	本薬 2.5 mg 群 (N=84)	本薬 5 mg 群 (N=87)	タムスロシン 0.2 mg 群 (N=85)
ベースライン ¹	17.4±6.4	16.3±6.8	17.0±6.2	17.0±6.6
投与 12 週時 ¹	14.1±7.5	11.1±6.7	12.2±7.2	11.1±6.8
ベースラインからの変化量 ^{2,3}	-3.1±0.6	-5.3±0.6	-4.8±0.6	-5.8±0.6
ベースラインからの変化量の プラセボ群との差 [95%信頼区間] ³	—	-2.2 [-3.8, -0.7]	-1.7 [-3.2, -0.1]	-2.7 [-4.3, -1.2]

1 : 平均値±標準偏差 2 : 最小二乗平均値±標準誤差

3 : 投与群、α遮断剤使用経験の有無、実施国 (日本、韓国、台湾)、投与群と実施国の交互作用項を固定効果、IPSS トータルスコアのベースライン値を共変量とした共分散分析 (LOCF)

安全性について、二重盲検期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 29.1% (25/86 例)、本薬 2.5 mg 群 38.1% (32/84 例)、本薬 5 mg 群 36.8% (32/87 例)、タムスロシン 0.2 mg 群 23.5% (20/85 例) であり、いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表 8 のとおりであった。重篤な有害事象は、プラセボ群でリンパ腫 1 例、本薬 2.5 mg 群で結腸癌・転移性肝癌、損傷各 1 例が認められ、本薬 2.5 mg 群で認められた損傷を除いて治験薬との因果関係は否定された。損傷の転帰は未回復であった。治験の中止を要した有害事象の発現割合はプラセボ群 1.2% (1/86 例)、本薬 2.5 mg 群 3.6% (3/84 例)、本薬 5 mg 群 5.7% (5/87 例)、タムスロシン 0.2 mg 群 2.4% (2/85 例) であった。

死亡は認められなかった。

表 8 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団：日本人部分集団）

	プラセボ群 (N=86)	本薬 2.5 mg 群 (N=84)	本薬 5 mg 群 (N=87)	タムスロシン 0.2 mg 群 (N=85)
鼻咽頭炎	4.7 (4)	3.6 (3)	1.1 (1)	1.2 (1)
筋肉痛	0 (0)	3.6 (3)	4.6 (4)	0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4.7 (4)	1.2 (1)	0 (0)	1.2 (1)
肝機能異常	4.7 (4)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)
背部痛	1.2 (1)	0 (0)	4.6 (4)	0 (0)
頭痛	1.2 (1)	3.6 (3)	2.3 (2)	1.2 (1)
悪心	0 (0)	0 (0)	3.4 (3)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.3 (2)	0 (0)	2.3 (2)	2.4 (2)
ほてり	1.2 (1)	0 (0)	2.3 (2)	1.2 (1)
下痢	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)	1.2 (1)
胃炎	0 (0)	1.2 (1)	1.1 (1)	2.4 (2)
尿中ブドウ糖陽性	1.2 (1)	1.2 (1)	1.1 (1)	2.4 (2)
筋痙縮	1.2 (1)	2.4 (2)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)	1.2 (1)
関節痛	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)	0 (0)
消化不良	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)	0 (0)
前立腺特異性抗原増加	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)	0 (0)
筋骨格痛	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)	0 (0)
筋緊張	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)	0 (0)

値は% (例数) を示す。

2) アジア共同第Ⅲ相試験 (H6D-JE-LVJF 試験、添付資料 5.3.5.1.3、実施期間 2011 年 12 月～2012 年 10 月、評価資料)

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、本薬 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験（計画被験者数：各群 267 例、計 534 例）が、日本及び韓国の 39 施設で実施された。

単盲検下でプラセボ錠が 1 日 1 回 4 週間経口投与され（プラセボ導入期）、その後、二重盲検期間への組入れ基準を満たした被験者が無作為化⁵され、本薬 5 mg 又はプラセボが 1 日 1 回 12 週間経口投与された（二重盲検期間）。治験期間中、α遮断剤及び 5-ARI は併用禁止薬とされた。

主な選択基準は、Visit 1（無作為化の 8 週間前）において前立腺肥大症に伴う排尿障害の罹患期間が 6 ヶ月を超えていると診断されている 45 歳以上の男性で、Visit 2（無作為化の 4 週間前）において IPSS トータルスコアが 13 点以上、 Q_{max} が 4 mL/秒以上、15 mL/秒以下（ただし、その際の排尿前総膀胱容量が 150 mL 以上、550 mL 以下で、排尿量が 125 mL 以上とする）で、Visit 1 において経直腸的又は経腹壁の超音波断層法による測定で推定前立腺体積が 20 mL 以上の患者とされた。

無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた 610 例（プラセボ群 304 例、本薬 5 mg 群 306 例、以下同順）全例が FAS とされた。本試験では FAS が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。なお、二重盲検期間での中止例は 25 例（11 例、14 例）であり、中止理由は有害事象 9 例（5 例、4 例）、被験者の意思 7 例（3 例、4 例）、治験担当医師の判断 4 例（1 例、3 例）、追跡不能 3 例（1 例、2 例）、プロトコル違反 1 例（0 例、1 例）、有効性欠如 1 例（1 例、0 例）であった。

⁵ ベースラインの前立腺肥大症の重症度（IPSS トータルスコア < 20 点、≥ 20 点）、プラセボ導入期間中の IPSS トータルスコアの変化量（≤ -2 点、> -2 点）、12 ヶ月以内の α 遮断剤使用経験の有無を因子とした層別割付け

実施国別の FAS の被験者数の内訳は、日本 449 例（222 例、227 例）、韓国 161 例（82 例、79 例）であった。

有効性について、主要評価項目は IPSS トータルスコアとされ、投与 12 週時のベースラインからの変化量を本薬群とプラセボ群で比較することが主要目的とされた。投与 12 週時の IPSS トータルスコアのベースライン（プラセボ導入期の終了時）からの変化量は表 9 のとおりであり、本薬 5 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

表 9 投与 4、8 及び 12 週時の IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

		プラセボ群		本薬 5 mg 群		p 値 ^{1,2}
		症例数		症例数		
ベースライン (平均値±標準偏差)		304	18.7±5.2	306	18.7±6.0	—
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ¹	投与 4 週時	301	-2.8±0.3	305	-4.0±0.4	—
	投与 8 週時	299	-4.0±0.4	301	-5.2±0.4	—
	投与 12 週時	294	-4.5±0.4	292	-6.0±0.4	—
ベースラインからの変化量の プラセボ群との差 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) ¹	投与 4 週時	301	—	305	-1.3 [-2.0, -0.5]	—
	投与 8 週時	299	—	301	-1.2 [-2.0, -0.4]	—
	投与 12 週時	294	—	292	-1.5 [-2.4, -0.6]	<0.001

1: 投与群、α 遮断剤の使用経験の有無、実施国（日本、韓国）、評価時期（4、8、12 週）、投与群と評価時期の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果、IPSS トータルスコアのベースライン値及び IPSS トータルスコアのプラセボ導入期の変化量を共変量とした経時測定データの混合効果モデル（MMRM、欠測値のデータ補完なし）

2: 本薬 5 mg 群とプラセボ群の群間比較結果

安全性について、二重盲検期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 25.0%（76/304 例）、本薬 5 mg 群 28.4%（87/306 例）であり、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表 10 のとおりであった。重篤な有害事象は、プラセボ群で頸椎部脊髄損傷・心肺停止 1 例、本薬 5 mg 群で背部痛、胆嚢炎各 1 例が認められ、このうちプラセボ群の頸椎部脊髄損傷・心肺停止については治験薬との因果関係を否定できないと判断された。治験の中止を要した有害事象の発現割合はプラセボ群 1.6%（5/304 例）、本薬 5 mg 群 1.3%（4/306 例）であった。プラセボ導入期及び二重盲検期間に死亡は認められなかったが、頸椎部脊髄損傷・心肺停止の 1 例が試験中止後に死亡した。

表 10 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (N=304)	本薬 5 mg 群 (N=306)
頭痛	2.0 (6)	2.9 (9)
鼻咽頭炎	3.3 (10)	4.2 (13)
消化不良	0.7 (2)	3.9 (12)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.3 (7)	2.3 (7)

値は%（例数）を示す。

日本人部分集団の成績は、以下のとおりであった。二重盲検期間での中止例は 18 例（プラセボ群 9 例、本薬 5 mg 群 9 例、以下同順）であり、主な中止理由は有害事象 9 例（5 例、4 例）、被験者の意思 4 例（2 例、2 例）、医師の判断 3 例（1 例、2 例）、有効性欠如 1 例（1 例、0 例）、プロトコル違反 1 例（0 例、1 例）であった。

有効性について、日本人被験者集団における IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量の結果は表 11 のとおりであった。

表 11 12 週時の IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量 (FAS : 日本人部分集団)

	プラセボ群		本薬 5 mg 群		
	症例数		症例数		
ベースライン (平均値±標準偏差)	222	18.5±4.8	227	18.7±5.8	
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ¹	投与 4 週時	220	-2.9±0.3	226	-3.8±0.3
	投与 8 週時	219	-3.9±0.4	224	-5.2±0.4
	投与 12 週時	214	-5.0±0.4	218	-6.3±0.4
ベースラインからの変化量の プラセボ群との差 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) ¹	投与 4 週時	220	—	226	-0.9 [-1.7, -0.1]
	投与 8 週時	219	—	224	-1.3 [-2.2, -0.4]
	投与 12 週時	214	—	218	-1.3 [-2.3, -0.3]

1: 投与群、 α 遮断剤の使用経験の有無、評価時期 (4、8、12 週)、投与群と評価時期の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果、IPSS トータルスコアのベースライン値及び IPSS トータルスコアのプラセボ導入期の変化量を共変量とした経時測定データの混合効果モデル (MMRM、欠測値のデータ補完なし)

安全性について、二重盲検期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 30.2% (67/222 例)、本薬 5 mg 群 36.1% (82/227 例) であり、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表 12 のとおりであった。重篤な有害事象は、プラセボ群で頸椎部脊髄損傷・心肺停止 1 例、本薬 5 mg 群で背部痛、胆嚢炎各 1 例が認められ、このうちプラセボ群の頸椎部脊髄損傷・心肺停止については治験薬との因果関係を否定できないと判断された。治験の中止を要した有害事象の発現割合はプラセボ群 2.3% (5/222 例)、本薬 5 mg 群 1.8% (4/227 例) であった。プラセボ導入期及び二重盲検期間に死亡は認められなかったが、頸椎部脊髄損傷・心肺停止の 1 例が試験中止後に死亡した。

表 12 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象 (日本人部分集団)

	プラセボ群 (N=222)	本薬 5 mg 群 (N=227)
鼻咽頭炎	4.1 (9)	5.7 (13)
消化不良	0.9 (2)	5.3 (12)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.2 (7)	3.1 (7)
頭痛	2.7 (6)	3.1 (7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2.7 (6)	0.4 (1)
下痢	0.5 (1)	2.2 (5)

値は% (例数) を示す。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、本薬と本邦での既承認薬 (α 遮断剤及び 5 α 還元酵素阻害薬 (以下、「5-ARI」) 等) との使い分けと併用の可否について説明するよう求めた。

申請者は、以下 1) 及び 2) のように回答した。

1) 既承認薬との使い分けについて

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する代表的な治療薬である α 遮断剤や 5-ARI の有効性は十分に確立されている。 α 遮断剤は前立腺と膀胱頸部の平滑筋緊張に関係する α_1 アドレナリン受容体を阻害して前立腺による閉塞の機能的要素を減少させ、前立腺肥大症に伴う排尿障害の症状を軽減させる (前立腺肥大症診療ガイドライン 2011)。しかしながら、 α 遮断剤の服用時には起立性低血圧、めまい、手術時の術中虹彩緊張低下症候群、又は射精障害や性欲減退等の性機能障害に関連した副作用が懸念され、これらの薬剤を服用している患者の QOL 全般に好ましくない影響を及ぼす可能性がある (ハルナール D 錠

添付文書: 2013年1月改訂、ユリーフ錠添付文書: 2009年6月改訂、*Urology* 64: 1081-1088, 2004、*Urology* 74: 15-21, 2009、*BJU Int* 98: 1019-1024, 2006)。また、5-ARI について、本邦で前立腺肥大症の効能・効果で承認されているデュタステリドは 5 α 還元酵素 I 型及び II 型を阻害しジヒドロテストステロンの産生をほぼ完全に抑制し（前立腺肥大症診療ガイドライン 2011）、前立腺肥大症による閉塞の機械的要因を減少させ、排尿症状を緩和すると考えられている。一方、5-ARI の服用においても性機能障害関連の有害事象（勃起不全、リビドー減退及び射精障害）が比較的多く報告され、これらの副作用は治療効果の発現より先に報告されることが多い（*J Sex Med* 5: 2917-2924, 2008、*J Sex Med* 8: 872-884, 2011、アボルブカプセル添付文書: 2012年9月改訂）。これらの有害事象によって、治療を受けるべき排尿障害の症状があるにもかかわらず、 α 遮断剤や 5-ARI の治療を開始又は継続できない患者が存在する。

本薬投与により低血圧、出血、非動脈炎性前部虚血性視神経症（以下、「NAION」）、突発難聴、背部痛及び筋痛のリスクが考えられるが、本薬は既存の前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬とは異なる作用機序をもつ薬剤であり、既承認薬と比較しても遜色ない有効性が示されている。本薬投与による有害事象の発現割合及び重症度は全般的に低く、本薬投与による安全性上の大きな懸念はないものと考えられ、また、 α 遮断剤及び 5-ARI で報告されているような性機能障害関連の有害事象は本薬では極めて少ない。前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた LVIA、LVHB 及び LVJF 試験等の結果より、本薬は、前治療の有無や原疾患の重症度、年齢に関わらず、幅広い患者層に投与することが可能であると考えられる。以上を踏まえると、これまでに前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する治療を行ったことがない患者のみならず、 α 遮断剤及び 5-ARI 投与に伴う副作用が臨床問題となり、治療薬の切り替えを考慮する必要がある患者に対しても、本薬は有用な治療選択肢の一つになり得ると考える。

2) 本薬と既承認薬の併用について

① α 遮断剤との併用について

本薬と α 遮断剤の併用時の有効性について、国内外のガイドライン（前立腺肥大症診療ガイドライン 2011、欧州泌尿器科学会 2013 年版 EAU LUTS ガイドライン）における記載、公表論文（*Eur Urol* 61: 994-1003, 2012、*Nat Rev Urol*, 2013）及び本薬の臨床試験の結果を踏まえると、前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療において、本薬と α 遮断剤の併用は、各薬剤の単剤投与に比べてより大きな治療効果をもたらす可能性が示唆されるものの、現時点では十分なデータが得られていない。安全性に関しては、ドキサゾシンのように組織特異的ではない α 遮断剤と本薬の併用によって降圧作用が増強する可能性があることが示唆されている一方、タムスロシンのように前立腺に特異的に作用する α 遮断剤を併用した際の血行動態における相互作用は小さく、安全で良好な忍容性が認められた（*J Urol* 172: 1935-1940, 2004、*J Clin Pharmacol* 47: 1303-1310, 2007）。本薬と α 遮断剤の併用時の安全性の検討を目的として、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に α 遮断剤（ドキサゾシン、テラゾシン、アルフゾシン、シロドシン又はタムスロシン）服用下で本薬 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した海外臨床試験（LVHS 試験）では、主要評価項目とされためまいの発現割合は、プラセボ群 5.7% (9/159 例)、本薬 5 mg 群 7.0% (11/158 例)、副次的評価項目とされた低血圧との関連が疑われる有害事象（頭痛、無力症、疲労等）の発現割合は、プラセボ群 9.4% (15/160 例)、本薬 5 mg 群 10.1% (16/158 例) であり、プラセボ群と本薬 5 mg 群で同様であった。LVHS 試験において、組織特異的ではない α 遮断剤（ドキサゾシン又はテラゾシン）を投与していた被験者群と、前立腺に特異的に作用する α 遮断剤（アルフゾシン、シロドシン又はタムスロシン）を投与していた被験者群で、少なくとも 1 件以上発現した低血圧との関連が疑われる有害事

象の発現割合は、組織特異的でない α 遮断剤投与下において本薬群 19.2% (10/52 例)、プラセボ群 15.1% (8/53 例)、前立腺に特異的に作用する α 遮断剤投与下において本薬群 5.7% (6/106 例)、プラセボ群 6.5% (7/108 例)であり、本薬又はプラセボのいずれと併用しているかに関わらず、組織特異的ではない α 遮断剤投与下の方が前立腺に特異的に作用する α 遮断剤投与下比べて高く、組織特異的ではない α 遮断剤投与下では本薬群がプラセボ群に比べて高かった。以上より、前立腺肥大症の治療に使用される、前立腺に特異的に作用する α 遮断剤と本薬の併用に関しては、安全性上の問題が起こる可能性は少ないものとする。また、日本人勃起不全患者を対象に実施した LVDI 試験での α 遮断剤併用例から得られた安全性データ、及び国内外の製造販売後の安全性情報からも、本薬と α 遮断剤の併用による新たな安全性上の懸念は認められなかった。しかしながら、本薬と α 遮断剤の両薬剤が血管拡張作用を有し、作用機序の観点から併用によって降圧作用が増強する可能性があることから、積極的に併用を推奨するものではなく、添付文書(案)では α 遮断剤投与中の患者を慎重投与とし、 α 遮断剤は「3. 相互作用」の項で併用注意としている。さらに、「薬物動態」の項にて α 遮断剤との併用に関する臨床薬理試験の結果を記載し、相互作用について注意喚起を行っている。本薬又は α 遮断剤の各々の単剤投与により十分な治療効果が得られない場合には、両薬剤の併用によって低血圧に関する副作用の発現や他のリスクの増大の可能性が少ないと考えられる患者において、両薬剤の併用によるベネフィットがリスクを上回る可能性があると考えられる。

②5-ARI との併用について

前立腺肥大症に伴う排尿障害及び前立腺腫大を有する患者を対象に本薬 5 mg と 5-ARI のフィナステリド 5 mg を 1 日 1 回 26 週間併用投与した海外臨床試験 (LVIW 試験) において、有害事象の発現割合は、フィナステリド群 27.1% (95/350 例)、本薬 5 mg とフィナステリド併用群 31.3% (108/345 例)であり、有害事象のために試験を中止した被験者の割合は、フィナステリド群 3.1% (11/350 例)、本薬 5 mg とフィナステリド併用群 1.4% (5/345 例)であったことから、本薬とフィナステリドの併用による安全性及び忍容性が示された。また、ベースラインからの IPSS トータルスコアの変化量は、本薬 5 mg とフィナステリド併用群では、投与 4 週後からフィナステリドの単剤投与群に比較し有意に大きく、その改善は投与 26 週後まで維持したことから、本薬とフィナステリドの併用により、前立腺腫大を有する患者でも早期の症状改善がもたらされると考えられた。本薬とフィナステリドの併用群では性欲減退は認められず、有害事象により中止した症例の割合も低かったことから、本薬とフィナステリドの併用により、勃起不全及び性欲減退等の 5-ARI に関連する性機能障害に関連する有害事象の発現割合やその重症度が低下し、服薬遵守率が改善される可能性があると考えられる。

本邦で前立腺肥大症を効能・効果として承認されている 5-ARI であるデュタステリドとの併用による臨床試験は、国内外のいずれにおいても実施されていないものの、本薬と α 遮断剤の併用時の安全性を検討した海外臨床試験 (LVHS 試験) において、29 例(本薬 5 mg 群 16 例、プラセボ群 13 例)の被験者がデュタステリドを併用していた。当該症例において死亡例の報告はなく、また重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象も認められず、デュタステリド併用例で認められた有害事象は、本薬群 25.0% (4/16 例) 5 件、プラセボ群 46.2% (6/13 例) 11 件であった。本薬群の 4 例で認められた 5 件の事象は下痢(軽度)、胃食道逆流性疾患(中等度)、関節痛(軽度)、浮動性めまい(中等度)及び腎結石症(中等度)であり、重症度が高度の事象は認められなかった。海外における 〇〇年〇月〇日から 〇〇年〇月〇日の期間に蓄積された製造販売後の安全性情報を検索した結果、自発報告データに基づく評価には限界があるものの、本薬とデュタステリドの併用による新たな安全性上の懸念は示されなかった。

機構は、以下のように考える。本薬投与により低血圧、出血、心血管障害、NAION、突発難聴等のリスクがあること、及び硝酸剤又は一酸化窒素供与剤を投与されている患者、不安定狭心症等の心血管系障害を有する患者等では本薬が投与禁忌とされていることを踏まえると、一概に本薬が既承認の前立腺肥大症治療薬に比べ有用とまでは判断できず、本薬の特徴と患者背景及び個々の患者のリスクとベネフィットのバランスを考慮した上で本薬の投与の是非を判断する必要があるものの、提出された臨床試験成績から前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する本薬の有効性が示され安全性も許容可能であると判断できることから（「(4) 有効性について」及び「(5) 安全性について」の項参照）、新たな作用機序である PDE5 阻害作用を持つ本薬を、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対する治療薬の選択肢の 1 つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあるものと考ええる。

本薬と α 遮断剤の併用には、現在得られている情報からは併用禁忌とするまでの安全性上の懸念は認められていないと考えられるものの、作用機序からは、併用により過度な降圧作用が発現する可能性が否定できないこと、及び前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた臨床試験（LVIA、LVHB 及び LVJF 試験）では、いずれにおいても α 遮断剤の併用は禁止されていたことを踏まえると、患者背景を考慮して治療上のベネフィットがリスクを上回ると判断される患者でのみ慎重に併用するよう注意喚起する必要があると考える。また、本薬と 5-ARI の併用については、本邦での既承認薬であるデュタステリドと本薬を併用したときの安全性及び有効性を検討した臨床試験成績はないものの、フィナステリドを併用した海外の臨床試験結果及び海外臨床試験におけるデュタステリド併用例の情報からは臨床上問題となるような安全性の懸念は認められていないことから、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者においても両薬剤を併用することは可能と考える。なお、日本人患者における本薬と既承認薬との併用時の安全性及び有効性については製造販売後調査において情報収集を行い、併用の是非や併用時の注意事項について検討する必要があるものと考ええる。

以上の本薬の臨床的位置付け、既承認薬との使い分け及び併用の可否等については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

(2) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における内因性及び外因性民族的要因の異同について

機構は、LVHB 及び LVJF 試験に参加した地域間の、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の異同を示した上で、当該 2 試験をアジアでの国際共同治験としたことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本、台湾及び韓国を含むアジア 9 ヶ国とオーストラリアにおいて、40 歳から 79 歳の男性 7588 例を対象に、前立腺肥大症に伴う排尿障害の有病率及び重症度の評価を目的とした、International Prostate Symptom Score（国際前立腺症状スコア、以下、「IPSS」）と IPSS QOL の質問票を用いた大規模調査が実施された（*Int J Urol* 4: 40-46, 1997）。その結果、日本、台湾及び韓国を含むアジア諸国の間では、前立腺肥大症に伴う排尿障害の有病率や、IPSS、IPSS QOL スコアの平均値等において、明らかな差がないことが示されたことから、前立腺肥大症に伴う排尿障害の一般的な有病率や重症度は、日本人、韓国人及び台湾人の間で明らかな差はないと考える。

LVHB 試験において、日本、韓国及び台湾における被験者の人口統計学的特性を比較したところ、喫煙率やアルコール摂取の割合に多少の違いは認められるものの、年齢、BMI、重症度（ベースラインの IPSS トータルスコア平均値）、前立腺体積等は国及び地域間で大きな違いは認められないと考えた。LVJF 試験において、日本及び韓国における被験者の人口統計学的特性を比較したところ、2 国間で大きな違いは認められなかった。したがって、LVHB 及び LVJF 試験では人口統計学的特性が比較的類似した集団が組み入れられたと考えられる。また、本薬の薬物動態における民族差は小さいと考えられた（「(ii)

臨床薬理試験の概要 <審査の概略> (1) 薬物動態の国内外差について」の項参照)。

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する診断方法及び治療アルゴリズムの異同について、LVHB 試験を計画した 年 から 年 には、日本には前立腺肥大症の診療ガイドライン (EBM に基づく前立腺肥大症ガイドライン 2001) が存在していたが、韓国及び台湾には独自に作成された診療ガイドラインはなかった。韓国の医療現場では、前立腺肥大症に伴う排尿障害診療の実情を検討する際に、代表的な欧米のガイドライン (The American Urological Association guideline on management of benign prostatic hyperplasia 及び European Association of Urology Guidelines on benign prostatic hyperplasia) を参考にしている (Yonsei Medical J 48: 281-288, 2007)。これら欧米のガイドラインと日本の前立腺肥大症診療ガイドラインを比較した結果、両者の間に診断方法に明らかな差は認められず、治療方法についても使用可能な薬剤に多少の違いはあるものの、ほぼ同様の治療アルゴリズムであると考えた。また、台湾では 2008 年に前立腺肥大症の診療ガイドラインが発行されたが、診断方法や治療アルゴリズムは韓国と同様、欧米のガイドラインと類似していた (Clinical Practice Guideline for Benign Prostatic Hyperplasia in Taiwan 2008)。薬物療法について、LVHB 試験開始時 (2009 年 3 月)、本邦で未承認であった 5-ARI (デュタステリド及びフィナステリド) が韓国及び台湾では承認されていたものの、LVJF 試験実施時には全ての参加国及び地域で α 遮断剤及び 5-ARI (日本ではデュタステリドのみ) が承認されていた。国や地域で使用されている前治療薬にこのような違いがあったとしても、LVHB 及び LVJF 試験のいずれの試験でも、考える前治療薬等について、ウォッシュアウト期間や選択・除外基準の設定により、適切に切替えや試験への組入れからの除外を行ったため、実質的に問題はなかったと考える。以上より、日本、韓国及び台湾において、試験の実施時期によって使用可能な薬剤に違いはあるものの、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する診断方法及び治療方法に大きな違いは認められないと考える。したがって、LVHB 及び LVJF 試験をアジアでの国際共同試験として実施したことは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因に関しては、国際共同試験実施前の情報から明らかな国内外差は認められておらず、実施した LVHB 及び LVJF 試験における全集団及び日本人部分集団の特徴も、試験内で一般的に類似しており (「(6) アジア共同試験での全集団と日本人集団の結果の一貫性について」の項参照)、国際共同試験を実施する上で大きな問題となるほどの相違点はないと判断した。また、前立腺肥大症の治療実態に関しては、5-ARI の承認時期に違いがあるものの大きな差異はなく、また、実施した臨床試験では、ウォッシュアウト期間、併用薬剤、選択・除外基準を設定していたことから、外因性民族的要因に関して、既承認薬が本薬の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響も含め、地域間に国際共同試験を実施する上で大きな問題となるほどの相違点はないものと判断した。以上より、今回提出されたアジアでの国際共同試験の結果を基に本薬の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

(3) 臨床試験のデザインについて

本申請にあたり、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として、国内第Ⅱ相試験 1 試験 (LVIA 試験)、アジア共同第Ⅲ相試験 (LVHB 試験) が実施され、LVIA 試験における有効性の成績が十分なものではなかったことから、アジア共同第Ⅲ相試験 (LVJF 試験) が実施された。

1) 主要評価項目及び対照薬の設定について

申請者は、主要評価項目及び対照薬の設定について以下のように説明した。

LVIA 試験の二重盲検期間、LVHB 及び LVJF 試験では IPSS 質問票を用い、有効性の主要評価項目は IPSS トータルスコアとした。IPSS 質問票は、排尿症状、蓄尿症状及び夜間頻尿症状に関する 7 つの質問から構成される質問票であり、前立腺肥大症に伴う排尿障害の重症度や治療反応性を評価した過去の臨床試験で使用され (*BMJ* 323: 1042-1046, 2001、日泌尿会誌 94: 560-569, 2003)、前立腺肥大症ガイドライン 2011 においても重症度判定、治療方針の決定及び治療効果の評価に有用とされている。IPSS トータルスコアの最低スコアは 0 点、最高スコアは 35 点であり、スコアが高いほど前立腺肥大症に伴う症状がより重度であることを示す。本薬の臨床的ベネフィットは IPSS トータルスコアの改善により評価されることから、3 試験全てにおいて本薬の投与 12 週時のベースラインからの変化量を評価し、対照群としてプラセボ群を設定し、本薬のプラセボに対する優越性を検討することとした。さらに、LVHB 試験では本薬の臨床的位置付けを検討するために実薬対照群としてタムスロシン 0.2 mg を設定し、本薬とタムスロシン 0.2 mg との間の統計学的な比較は目的としないものの、群間で有効性及び安全性を比較検討することとした。

機構は、以下のように考える。これまでの前立腺肥大症治療薬の有効性評価において IPSS トータルスコアが用いられていること及び先行実施された海外第Ⅱ相試験 (LVHG 試験) において IPSS トータルスコアの改善が投与 12 週時にはプラトーに達していたことも踏まえると、LVIA 試験の二重盲検期間、LVHB 及び LVJF 試験のいずれにおいても、IPSS トータルスコアを主要評価項目とし、本薬の投与 12 週時のベースラインからの変化量についてプラセボを対照として本薬の有効性を検討するデザインとして実施したことは妥当と判断する。また、本薬の臨床的位置付けの検討に資する情報を得る目的で既存の前立腺肥大症に伴う排尿障害の代表的治療薬の一つであるタムスロシン 0.2 mg を実薬対照群として設定したことは妥当と考える。なお、本薬と既承認薬の有効性を直接比較した成績は重要ではあるものの、本薬とタムスロシンの作用機序は異なることも考慮すると、LVHB 試験のタムスロシン 0.2 mg 群を統計学的な比較の対象としない参照群としたデザインは妥当なものであると判断した。

2) 追加実施された第Ⅲ相試験のデザインについて

申請者は、LVIA 及び LVHB 試験結果を踏まえて追加実施されたアジア共同第Ⅲ相試験 (LVJF 試験) のデザインの根拠について以下のように説明した。

LVIA 試験と LVHB 試験では、組入れ基準、試験実施期間、被験薬の投与量及び症例数設定根拠等の試験デザインがほぼ同様であったが、有効性の主要評価項目である IPSS トータルスコアについて、投与 12 週時のベースラインからの変化量をプラセボと比較した結果、LVHB 試験では本薬 2.5 mg 及び 5 mg 群でプラセボ群に対する優越性が示された一方で、LVIA 試験では本薬 2.5 mg 及び 5 mg 群でプラセボ群に対する優越性が示されず、両試験で同様の結果は得られなかった。

LVIA 試験で優越性が示されなかった理由として、以下の 2 点が考えられた。まず 1 点目として、試験計画時の治療効果の想定値が過大であったことが考えられた。LVIA 及び LVHB 試験では、試験計画時に得られていた海外第Ⅱ相試験 (LVHG 試験) の結果に基づき、治療効果の想定値として IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量の本薬 5 mg 群とプラセボ群との群間差 (本薬 5mg 群-プラセボ群) を -2.36 と設定した。しかしながら、海外第Ⅱ相試験 (LVHG 試験) 後に実施された国内外の臨床試験 (LVIA、LVHB、LVHT、LVHJ、LVHR 及び LVID 試験) で認められた、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量における本薬 5 mg 群とプラセボ群との群間差は -2.3~-1.1 であり、特に、LVIA

試験で得られた群間差-1.1は群間差の想定値-2.36を大きく下回っていたことを踏まえると、LVIA試験の群間比較における統計学的検出力が十分ではなかったと考えられる。次に、2点目として、無作為化前に設けられた単盲検プラセボ導入期間における、IPSS トータルスコアの変化量に関する群間の偏りが偶発的に起こったことが考えられた。国内外の臨床試験（LVIA、LVHB、LVHG、LVHJ、LVHR 及び LVID 試験）における、プラセボ導入期間と二重盲検期間の IPSS トータルスコアの変化量の関係を検討した結果、本薬 5 mg 群とプラセボ群のいずれにおいても、プラセボ導入期間の変化量が大きいほど二重盲検期の変化量が小さくなる傾向が認められた。上記の国内外の臨床試験のうち、LVIA 試験では、単盲検プラセボ導入期間における IPSS トータルスコアの変化量が小さい被験者がプラセボ群に多く組み入れられ、単盲検プラセボ導入期間における IPSS トータルスコアの変化量が大きい被験者が本薬 5 mg 群に多く組み入れられたため、LVIA 試験の二重盲検期間における IPSS トータルスコアの変化量の群間差が他試験よりも小さくなり統計学的有意差が認められなかった可能性が考えられた。なお、LVIA 試験の主解析のモデルに単盲検プラセボ導入期間の IPSS トータルスコアの変化量を共変量として加えてその影響を調整した結果、二重盲検期間の IPSS トータルスコアの変化量の本薬 5 mg 群とプラセボ群との群間差は、調整前の-1.07から調整後に-1.22となり、統計学的有意差が認められた（追加解析）。

以上の考察を踏まえ、追加実施することとなった第Ⅲ相試験（LVJF 試験）では、LVIA 及び LVHB 試験から以下の①～③の変更を行った。

①本薬 5 mg 群及びプラセボ群の 2 群比較とすること

有効性について、LVIA 試験では主要評価項目の主解析における本薬 5 mg 群とプラセボ群の比較において統計学的有意差は認められなかったものの、本薬 2.5 mg と本薬 5 mg の間で用量反応傾向が認められた。また、本薬 5 mg 群では主要評価項目の副次的解析（MMRM）や複数の副次的評価項目においてプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた一方、本薬 2.5 mg 群ではいずれの有効性評価項目においてもプラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかった。LVHB 試験では、主要評価項目において本薬 2.5 mg 群及び 5 mg 群はともにプラセボ群との間に統計学的有意差を示し、IPSS トータルスコアの変化量は同程度であったものの、副次的評価項目の結果を含めると、本薬 5 mg 群において一貫して安定した有効性が認められた。安全性について、LVIA 及び LVHB 試験ともに有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に関して、本薬 2.5 mg 群と 5 mg 群との間に明らかな差は認められなかった。これらの本薬 5 mg におけるベネフィットとリスクのバランスは海外臨床試験における本薬 5 mg の有効性及び安全性の成績とも矛盾しない。以上より、LVJF 試験の検討用量として 5 mg が妥当と考え、プラセボ群との 2 群比較を実施することとした。

②単盲検プラセボ導入期間の IPSS トータルスコア変化量を割付因子に追加すること

上記のように、国内外の臨床試験において、単盲検プラセボ導入期間における IPSS トータルスコア変化量（以下、「導入期間変化量」）が大きいほど二重盲検期間の IPSS トータルスコアの変化量が小さくなる傾向が認められたことから、LVJF 試験では導入期間変化量の群間の偏りを避けるために、単盲検プラセボ導入期間における IPSS トータルスコア変化量を無作為化時の割付因子に追加した。

③症例数設定における IPSS トータルスコアの変化量の本薬 5 mg 群とプラセボ群との群間差を-1.5 と想定すること

国内外で実施された各試験における IPSS トータルスコアのベースライン（二重盲検期間開始時）から

の変化量の本薬5 mg 群とプラセボ群との群間差が-2.6~-1.1であり、そのうちアジアで実施されたLVHT、LVIA 及びLVHB 試験の群間差-1.7~-1.1、さらにLVHT、LVIA 及びLVHB 試験の統合解析結果における群間差が-1.5 (95%信頼区間: -2.2~-0.7) であったことを踏まえ、LVJF 試験での群間差を-1.5 と想定し症例数を設定した。

機構は、以下のように考える。申請者による本薬の開発戦略として、第Ⅱ相試験であるLVIA 試験の結果を得る前に第Ⅲ相試験のLVHB 試験が開始されたが、結果的には、LVHB 試験を検証試験と位置付けることが困難となった。本来であれば、LVIA 試験において日本人患者における本薬の臨床用量及び治療効果に関する情報を得た後に、適切な計画の下でLVHB 試験を実施するべきであり、申請者が検討したLVHB 試験からLVJF 試験への改善点を踏まえると、LVHB 試験で本薬5 mg の有効性が示されたことは偶然の結果であったものとも考えられる。以上の状況から、LVHB 試験では本薬群でプラセボ群に対する優越性が示されたものの、LVIA 試験において本薬のプラセボに対する優越性が示されなかったことから、本申請にあたっては、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者における本薬の臨床推奨用量の妥当性及び本薬の有効性を検証するためにLVJF 試験を追加実施することが必要となった。

本開発における検証試験と位置付けられるLVJF 試験のデザインについて、申請者がLVIA 及びLVHB 試験における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果並びに安全性の成績を勘案して、LVJF 試験での本薬の検討用量として5 mg を設定したこと、それまでの試験成績を精査した上で単盲検プラセボ導入期間のIPSS トータルスコア変化量を割付因子に追加したこと、並びに日本、韓国及び台湾で実施された本薬の臨床試験 (LVIA、LVHB 及びLVHT 試験) の成績を基に、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量の本薬5 mg 群とプラセボ群の群間差を-1.5 と想定して試験を計画したことは妥当と判断した。

LVIA、LVHB 及びLVJF 試験の結果を踏まえた本薬の有効性については引き続き次項で議論する。

(4) 有効性について

機構は、LVIA 試験の二重盲検期間、LVHB 及びLVJF 試験で認められたIPSS トータルスコアのベースラインからの変化量について、本薬群とプラセボ群の差の臨床的意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量について、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた臨床試験 (LVIA 試験の二重盲検期間、LVHB 及びLVJF 試験)、海外第Ⅱ相試験 (LVHG 試験の二重盲検期間) 及び海外第Ⅲ相試験 (LVHJ、LVHR 及びLVID 試験) において認められた本薬5 mg 群とプラセボ群との群間差は-1.1~-2.6であり、これらの試験のうち、LVIA 試験の二重盲検期間を除いた臨床試験では、一貫して本薬5 mg 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が認められた。日本人が参加した3 試験 (LVIA 試験の二重盲検期間、LVHB 及びLVJF 試験) で認められたIPSS トータルスコアのベースラインからの変化量の本薬5 mg 群とプラセボ群との群間差は-1.1~-1.7であった。これらの群間差は、国内外の臨床試験 (LVHB、LVHT 及びLVID 試験) 及び文献報告 (*BJU Int* 98: 1019-1024, 2006) におけるタムスロシン群とプラセボ群との群間差 (12 週での評価: -1.2~-2.5) 及びデュタステリドとプラセボとの差 (52 週での評価: -1.6) (*Int J Urol* 16: 745-750, 2009) と同程度であった。なお、LVHB 及びLVJF 試験において、副次的評価項目として患者が自身の症状の改善度又は悪化度を7段階で評価する指標である「改善における患者の全般的印象」 (Patient Global Impression of Improvement: 以下、「PGI-I」) による有効性評価が行われ、その結果、本薬5 mg 群のうちIPSS トータルスコアのベースラインからの変化量がプラセボ群より-1又は-2点

改善した患者層において PGI-I が改善し、最終評価時点での PGI-I レスポンダー（「多少改善されている」、「かなり改善されている」又は「非常に改善されている」と回答した被験者）の割合がプラセボ群に比べて高かった。

以上を総合的に勘案し、LVIA 試験の二重盲検期間、LVHB 及び LVJF 試験で認められた IPSS トータルスコアの変化量の本薬 5 mg 群とプラセボ群の群間差は臨床的に意味のあるものであると考える。

機構は、以下のように考える。LVIA 試験（二重盲検期間）及び LVHB 試験のうち、LVHB 試験では本薬 5 mg のプラセボ群に対する優越性が認められた一方で、LVIA 試験の二重盲検期間では、本薬 5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されなかったが、これらの試験結果等を踏まえて追加で実施された LVJF 試験では、本薬 5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことを踏まえると、本薬の一連の開発において、本薬 5 mg のプラセボに対する優越性は再現性を以って示されたものと判断できる。各臨床試験で認められた IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量の群間差に関しては、申請者の主張には異なる試験間の成績の比較も含まれており評価に限界はあるものの、日本人患者が参加した LVIA 試験の二重盲検期間、LVHB 及び LVJF 試験で認められた IPSS トータルスコアの変化量の本薬 5 mg 群とプラセボ群の群間差と、既承認薬の臨床試験における実薬群とプラセボ群の群間差との間に、著しく異なる傾向は認められていないものと判断した。また、LVHB 試験では、本薬 5 mg 群とプラセボ群の群間差がタムスロシン 0.2 mg 群とプラセボ群の群間差と比べ小さい傾向ではあったものの、本薬 5 mg とタムスロシン 0.2 mg との間の統計学的な比較を想定した症例数設定はなされていないため比較には限界があり、本薬 5 mg の効果が、既承認薬のタムスロシン 0.2 mg の効果に比べて大きく劣るとはいえないものと判断した。したがって、本薬 5 mg による IPSS トータルスコアのベースラインからの変化には臨床的意義があるものと判断した。なお、LVJF 試験の主解析において適用された解析手法（繰り返し測定値に関する混合効果モデル (MMRM)) は先に実施された 2 試験 (LVIA 試験の二重盲検期間及び LVHB 試験) の主解析において適用された解析手法 (共分散分析モデル) と異なっていたが、それぞれの試験において、いずれの解析手法によっても本薬 5 mg 群とプラセボ群との比較結果として大きな齟齬のない結果が得られているため、今回の開発においては、解析手法の違いが本薬の有効性の評価に大きな影響を及ぼしてはいないものとする。

(5) 安全性について

1) PDE5 阻害剤に認められる有害事象について

申請者は、PDE5 阻害剤である本薬で懸念される事象として、低血圧との関連性が疑われる事象、出血との関連性が疑われる事象、心臓障害及び心血管障害、耳及び迷路障害、眼障害、痙攣との関連性が疑われる事象、一過性全健忘との関連性が疑われる事象並びに筋骨格系及び結合組織障害を挙げ、本薬 5 mg 投与時におけるこれらの事象の発現リスクについて、日本人が組み入れられた 3 試験 (LVIA 試験の二重盲検期間、LVHB 及び LVJF 試験) の全被験者集団、及び海外で実施した 4 試験 (LVHG 試験の二重盲検期間、LVHJ、LVHR 及び LVID 試験) を対象に集計し、以下①から⑧のように説明した。

①低血圧

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた 3 試験 (LVIA 試験の二重盲検期間、LVHB 及び LVJF 試験) の併合解析の結果、低血圧と関連性が疑われる有害事象として、本薬 5 mg 群及びプラセボ群における日本人患者で浮動性めまいが認められたものの、発現割合は本薬 5 mg 群 0.5%

(3/601 例) 及びプラセボ群 0.3% (2/598 例) と低く、両群間に大きな差は認められなかった。さらに、本薬 5 mg 群における低血圧と関連性が疑われる有害事象の発現割合は、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する外国人患者が組み入れられた海外の 4 試験 (LVHG 試験の二重盲検期間、LVHJ、LVHR 及び LVID 試験) の併合解析の結果 (本薬 5 mg 群 1.6% (12/752 例)、プラセボ群 1.1% (8/747 例)) と比較して低かった。また、上記の日本人患者及び外国人患者を対象とした臨床試験の併合解析において、年齢別 (65 歳未満、65 歳以上)、降圧剤の併用の有無別、並びに過去 12 ヶ月以内の α 遮断剤服用歴の有無別に集計した結果、各部分集団における発現割合に大きな差はなかった。これらの結果から、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者において、低血圧に関連する有害事象の発現が、本薬 5 mg の 1 日 1 回投与により増加する可能性は低いと考えられた。

②出血

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた 3 試験の併合解析の結果、出血と関連性が疑われる有害事象の発現割合は本薬 5 mg 群 0.3% (2/601 例) 及びプラセボ群 0.8% (5/598 例) であり、両群間に大きな差は認められなかった。本薬 5 mg 群で認められた有害事象は日本人患者における歯肉出血及び便潜血陽性各 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。海外で実施した 4 試験の併合解析の結果、出血と関連性が疑われる有害事象は、本薬 5 mg 群 1.1% (8/752 例) 及びプラセボ群 0% (0/747 例) であり、本薬 5 mg 1 日 1 回を投与された患者のうち 1 件 (出血性膵炎) のみが重篤な有害事象と判断され、試験中止に至ったが、本薬との因果関係は否定された。これらの結果から、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者において、出血に関連する有害事象の発現が、本薬 5 mg の 1 日 1 回投与により増加する可能性は低いと考えられた。

③心臓障害及び心血管障害

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた 3 試験の併合解析の結果、心臓障害及び心血管障害 (脳血管系を含む) と関連性が疑われる有害事象の発現割合は本薬 5 mg 群 1.0% (6/601 例) とプラセボ群 0.7% (4/598 例) であり、両群間に大きな差は認められなかった。本薬 5 mg 群で認められた有害事象は、心房細動、心不全、動悸、上室性期外収縮及び頸動脈硬化症各 1 例、末梢性浮腫 2 例であり、いずれも日本人患者で認められた。このうち動悸及び末梢性浮腫の各 1 例を除き、本薬との因果関係は否定された。海外で実施した 4 試験の併合解析の結果、心臓障害及び心血管障害との関連性が疑われる有害事象発現割合は、本薬 5 mg 群 2.8% (21/752 例) 及びプラセボ群 1.7% (13/747 例) であり、本薬群とプラセボ群の間に大きな差は認められず、本薬の心血管系への有害な作用は示唆されなかった。これらの結果から、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者において、心臓障害及び心血管障害に関連する有害事象の発現が、本薬 5 mg の 1 日 1 回投与により増加する可能性は低いと考えられた。

④耳及び迷路障害

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた 3 試験の併合解析の結果、耳及び迷路障害と関連性が疑われる有害事象の発現割合は、本薬 5 mg 群 0.3% (2/601 例)、プラセボ群 0.5% (3/598 例) であり、両群間に大きな差は認められなかった。本薬 5 mg 群における有害事象は、台湾人患者における耳鳴 1 例及び日本人患者における頭位性回転性めまい 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。なお、耳及び迷路障害に関連する重篤な有害事象として、LVIA 試験の非盲検継続期間にお

いて突発難聴が1例認められた。当該症例は6■歳の日本人男性で、本薬5mg投与81日目に突発難聴を発症し、重症度は高度と判断され、内服中止、転帰は未回復であった。当該事象に関しては、他の原因が不明であること、これまでに本薬投与患者で難聴が報告されていることから、因果関係が否定できないと判断された。海外で実施した4試験の併合解析の結果、本薬5mg群0.3% (2/752例) 及びプラセボ群0.7% (5/747例) の被験者に耳及び迷路障害の有害事象が認められ、両群での発現割合に大きな差は認められなかった。海外試験では有害事象として本薬5mg投与群で2例の難聴が報告された (LVHG試験の非盲検継続期間の1例を含む)、このうち1例は治療によって回復し、因果関係は否定されたが、もう1例は被験者にあった難聴の病歴の影響が考えられたものの、当該有害事象により試験中止に至り、因果関係は否定されなかった。なお、突発難聴は、世界各国の本薬の全ての適応症においても極めて稀にしか報告されていない。また、PDE5阻害剤と突発難聴の因果関係は、現時点では明らかでない。以上の結果から、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者において、耳及び迷路障害と関連する有害事象の発現が、本薬5mgの1日1回投与により増加する可能性は低いと考えられた。

⑤眼障害

PDE5阻害剤の投与とNAIONの発症の因果関係は現時点で明らかになっていない。前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた3試験の併合解析の結果、眼障害と関連性が疑われる有害事象の発現割合は、本薬5mg群0.2% (1/601例) 及びプラセボ群0.3% (2/598例) であり、両群間に大きな差は認められなかった。本薬5mg群で報告された事象は、日本人患者1例における硝子体剥離及び硝子体浮遊物の2件であり、本薬との因果関係は否定された。海外で実施した4試験の併合解析の結果、眼障害と関連性が疑われる事象の有害事象発現割合は、本薬5mg群0.7% (5/752例) 及びプラセボ群0.3% (2/747例) であり、両群間で大きな差は認められず、最も多く報告された有害事象は霧視であった。なお、これまで実施された本薬の他の適応症も含めたいずれの臨床試験においても、NAIONの症例又はNAIONと疑われる事象は認められていない。本薬が承認されている世界各国の全ての適応症における市販後の使用経験においても、NAIONは極めて稀にしか報告されていない。以上の結果から、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者において、眼障害と関連する有害事象の発現が、本薬5mgの1日1回投与により増加する可能性は低いと考えられた。

⑥痙攣

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた3試験における併合解析の結果、本薬5mg群で痙攣と関連が疑われる有害事象は認められなかった。海外で実施した4試験の併合解析の結果においても、痙攣と関連が疑われる有害事象は認められなかった。以上の結果から、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者において、痙攣と関連する有害事象の発現が、本薬5mgの1日1回投与により増加する可能性は低いと考えられた。

⑦一過性全健忘

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた3試験における併合解析の結果、本薬5mg群で一過性全健忘と関連が疑われる有害事象は認められなかった。海外で実施した4試験の併合解析の結果においても、一過性全健忘と関連が疑われる有害事象は認められなかった。なお、LVHG試験の非盲検継続期間で一過性全健忘及び記憶障害が各1例認められた。うち一過性全健忘を発現した患者は家族歴を有しており、姉(又は妹)が一度同様の症状を報告していた。以上の結果から、前立腺

肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者において、一過性全健忘と関連する有害事象の発現が、本薬 5 mg の 1 日 1 回投与により増加する可能性は低いと考えられた。

⑧筋骨格系及び結合組織障害

日本人が組み入れられた 3 試験の併合解析の結果、筋骨格系及び結合組織障害と関連性が疑われる有害事象の発現割合は、本薬 5 mg 群 5.2% (31/601 例)、プラセボ群 2.2% (13/598 例) であった。本薬 5 mg 群ではプラセボ群に比べて筋肉痛、背部痛（関節痛、四肢痛を含む）の発現割合が高かった。また、本薬群において、重篤な有害事象として背部痛が 1 例、試験中止に至った有害事象として背部痛が 2 例及び筋肉痛が 5 例に認められた。海外で実施した 4 試験の併合解析の結果、筋骨格系及び結合組織障害を発現した被験者の割合は本薬 5 mg 群 5.9% (43/752 例)、プラセボ群 2.7% (20/747 例) であり、本薬 5 mg 群の方が発現割合が高かった。重篤な有害事象として報告された筋肉痛又は背部痛はなく、試験中止に至った有害事象として報告された背部痛又は筋肉痛が 6 例に認められた。背部痛及び筋肉痛は、本薬の既存の適応症においても比較的好く見られる有害事象の一つであり、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者における本薬 5 mg 投与の安全性は、これまでに得られている本薬の安全性プロファイルと同様であった。

機構は以下のように考える。臨床試験における上記の副作用発現状況を適切に情報提供することに加え、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者において本薬投与により因果関係が否定できない突発難聴が報告されていることから、既承認効能・効果での添付文書と同様に、本薬投与後に急激な聴力低下又は突発難聴があらわれた場合には速やかに耳鼻科専門医の診察を受ける必要がある旨添付文書の「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行う必要がある。なお、PDE5 阻害剤である本薬で懸念される上記①から⑧の有害事象のうち突発難聴以外の事象については、申請者が示した国内外の臨床試験の併合解析の結果において発現割合はいずれも低く、プラセボ群と本薬群で大きな差を認めなかったこと及び日本人患者で特筆すべき事象は認められなかったことを踏まえ、現時点では、既承認効能・効果での添付文書に記載されている上記の事象に関する注意喚起と同様の注意喚起を行うことは妥当と判断した。

今回の効能・効果で必要な PDE5 阻害剤投与による有害事象に関する注意喚起の妥当性については、専門協議も踏まえ最終的に判断したい。

2) 性機能障害について

機構は、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした国内外の臨床試験における本薬投与時の性機能障害に関連する有害事象の発現状況を示した上で、本薬では、 α 遮断剤及び 5-ARI に比べて性機能障害の発現リスクの低減が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた 3 試験（LVIA 試験の二重盲検期間、LVHB 及び LVJF 試験）の併合結果において、本薬群で認められた性機能障害に関連する有害事象は、勃起増強（5 mg 群 0.2% (1/601 例)）、乳頭障害（5 mg 群 0.2% (1/601 例)）、前立腺炎（2.5 mg 群 0.3% (1/293 例)）、自発陰茎勃起（5 mg 群 0.3% (2/601 例)）、会陰痛（2.5 mg 群 0.3% (1/293 例)）であり、いずれもプラセボ群との間に臨床的に重要な差は認められなかった。これらのうち、因果関係が否定できない有害事象は勃起増強、乳頭障害、自発陰茎勃起、会陰痛であった。また、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する外国人患者が組み入れられた 4 試験（LVHG

試験の二重盲検期間、LVHJ、LVHR 及び LVID 試験) の併合結果において、本薬群で認められた性機能障害に関連する有害事象は、リビドー減退 (2.5 mg 群 0.2% (1/406 例))、亀頭炎 (5 mg 群 0.1% (1/752 例))、乳房痛 (10 mg 群 0.5% (1/216 例))、精巣上体炎 (2.5 mg 群 0.2% (1/406 例))、血精液症 (5 mg 群 0.1% (1/752 例))、陰茎痛 (2.5 mg 群 0.2% (1/406 例))、持続勃起症 (5 mg 群 0.1% (1/752 例))、前立腺炎 (2.5 mg 群 0.2% (1/406 例))、精巣痛 (2.5 mg 群 0.2% (1/406 例))、勃起時疼痛 (2.5 mg 群 0.2% (1/406 例))、勃起不全 (5 mg 群 0.1% (1/752 例)) であり、いずれもプラセボ群との間に臨床的に重要な差は認められなかった。これらのうち、因果関係が否定できない有害事象はリビドー減退、持続勃起症、勃起時疼痛であった。なお、PDE5 阻害剤での性機能に関連した重要な特定リスクとして持続勃起症があり、日本人患者が組み入れられた試験では発現は認められなかったが、海外第Ⅲ相試験 (LVHR 試験) の本薬 5 mg 群で 0.1% (1/752 例) に認められたことから、医薬品リスク管理計画 (案) において重要な特定されたリスクとした上、添付文書 (案) の「重要な基本的注意」の項に記載し、適切な対応を行う予定である。

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者において、選択的 α_1 遮断剤の服用による射精障害が報告されており、シロドシンの国内第Ⅲ相臨床試験では、シロドシン群の 22.3%、タムスロシン群の 1.6% で射精障害が認められた (BJU 98: 1019-1024, 2006)。日本人の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 40 例を対象にした試験では、タムスロシン 0.2 mg の 1 日 1 回服用により、30% の患者で射精障害が認められたとの報告もあり、患者の QOL を低下させる可能性がある (泌尿紀要 51: 763-766, 2005)。前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者 195 例がシロドシンを服用したところ、合計 28.7% の患者で副作用が認められ、そのうち 10.8% が射精障害であった (Jpn J. Urol 101: 13-17, 2010)。シロドシンの添付文書においても射精障害 (逆行性射精等) 17.2% が副作用として挙げられている (ユリーフ錠添付文書: 2009 年 6 月改訂)。5-ARI の服用によっても勃起不全、リビドー減退、射精障害等の性機能障害関連の有害事象が 2.1~38% 報告されており (J Sex Med 5: 2917-2924, 2008)、添付文書においても勃起不全 (3.2%)、リビドー減退 (1.7%)、乳房障害 (1.5%) が副作用として挙げられている (アボルブカプセル添付文書: 2012 年 9 月改訂)。

以上より、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした本薬の国内外の臨床試験で認められた性機能障害関連の有害事象の種類は、 α 遮断剤や 5-ARI の服用で報告されている射精障害 (逆行性射精)、リビドー減退、勃起不全及び乳房障害等とは異なり、また、発現頻度も稀であったことから、本薬では α 遮断剤及び 5-ARI で報告されている性機能障害関連の有害事象が発現するリスクは非常に低いものと考えられる。

機構は、以下のように考える。これまでの臨床試験成績を踏まえると、本薬の投与下では、 α 遮断剤及び 5-ARI で問題とされている性機能障害関連の有害事象の発現割合がこれら 2 種の薬剤の投与下よりも低い可能性はあるものの、本薬を含む PDE5 阻害剤での有害事象として知られている持続勃起症等の性機能障害関連の有害事象の発現にも留意する必要がある。本薬を臨床使用するにあたっては、性機能障害関連の副作用の発現プロファイルも考慮して、適切に使い分け等を行う必要があるものと考えられる。また、申請者が説明しているように既承認効能・効果での添付文書と同様に注意喚起を行い、リスク管理を適切に行うことが重要と考える。

3) 臨床試験で認められたその他の有害事象について

申請者は、上記 1) 及び 2) 以外の有害事象の発現状況について以下のように説明した。

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた3試験(LVIA試験の二重盲検期間、LVHB及びLVJF試験)において認められた有害事象の種類及び発現割合は、シアリス錠の添付文書に記載されている事象と同様であった。また、本薬5mg1日1回投与時の有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。上記の3試験において、試験期間中に死亡例は報告されず、その他の重篤な有害事象の発現状況は、本薬5mg群0.7%(4/601例)、本薬2.5mg群2.0%例(6/293例)及びプラセボ群0.5%(3/598例)であり、これら3群で同程度であった。本薬5mg群の4例は、大腿骨骨折、心房細動と心不全、胆嚢炎、背部痛の各1例、本薬2.5mg群の6例は虫垂炎、膀胱移行上皮癌、結腸癌と転移性肝癌、損傷、高血圧、腰部脊柱管狭窄症の各1例で、損傷以外は因果関係が否定された。損傷の患者は、6歳の男性で、LVHB試験の二重盲検期間において、本薬2.5mgが投与開始された約7週後に、治験薬の投与が中止された(中止理由不明)。治験薬投与中止の4日後に、損傷(詳細不明)で入院し、約3ヵ月後に退院した。治験担当医師は退院日を損傷の終了日とした。後日、有害事象に関する詳細情報について問い合わせたが、本被験者が拒否したため、入手できなかったことから、治験担当医師は、損傷と治験薬の因果関係は否定できないと判断した。

長期投与時の安全性に関して、LVIA試験の二重盲検期間で本薬5mg群に割り付けられた被験者140例における、二重盲検期間及び非盲検継続投与期間の計54週での発現割合が2%以上であった有害事象の種類は、二重盲検期間に本薬2.5mg又は5mg群で2%以上の被験者に認められた有害事象と類似していた。非盲検継続期間において、バイタルサイン、臨床検査、前立腺特異抗原(PSA)及び排尿後残尿量(PVR)に関する安全性の所見も、二重盲検期間と同様であり、安全性に関する新たな問題は認められなかった。さらに、LVIA試験に先行して海外で実施された長期継続試験(LVHG試験)の安全性プロファイルとも大きな違いは認められなかった。以上より、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者に本薬5mgを長期連日投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の問題は認められないと考える。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績を見る限り、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者に本薬を投与した際に、プラセボ群及びタムスロシン群と比較し、本薬群において発現頻度の増加及び事象の重篤化が懸念される有害事象は認められておらず、また、長期投与試験の結果から投与期間が長くなることに伴い発現頻度の増加及び事象の重篤化が懸念される有害事象は示唆されていない。また、上述のように、PDE5阻害によると考えられる有害事象及び性機能障害に関連する有害事象に係る安全性についても、既承認薬での情報と比較して特段劣る成績は認められなかったことから、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者に本薬を投与した際の安全性は、臨床的に許容可能であると判断できる。また、有害事象の内容を精査したところ、既承認効能・効果に関する臨床試験で認められた有害事象と比べて新しく注意しなければならないような有害事象の発現状況も認められないことから、シアリス錠の添付文書と同様の項目で注意喚起を記載した添付文書(案)は妥当である。なお、本薬は、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者に対して長年にわたり投与されることが想定されるため、製造販売後調査において1年を超える長期投与時の安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。

注意喚起の記載の妥当性及び安全性に関する製販後調査における情報収集内容の妥当性は、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

4) 高齢者における投与について

機構は、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者を対象とした臨床試験では75歳以上の被験者が極めて少数であったこと、及び実臨床では本薬が多くの高齢患者にも投与されることが想定されることを踏まえ、高齢者に対する注意喚起の必要性を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。LVIA試験の二重盲検期間、LVHB及びLVJF試験の併合データにおいて、本薬5mgを投与された75歳以上の被験者は35例と少なく、その安全性プロファイルの解釈は限定的であるが、本薬5mg群の75歳未満及び75歳以上の被験者集団における有害事象の発現割合は、31.6% (179/566例) 及び34.3% (12/35例) と、大きな差は認められなかった。また、海外で実施した主な4つの臨床試験 (LVHG、LVHJ、LVHR 及び LVID 試験) の併合データで、本薬5mg群の75歳未満及び75歳以上の被験者集団における有害事象の発現割合は、26.6% (182/684例) 及び32.4% (22/68例) と、大きな差は認められなかった。前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者を対象としたLVIA試験の非盲検継続期間における有害事象の発現割合は、75歳以上で62.8% (27/43例)、75歳未満で65.5% (230/351例) と、大きな差は認められなかった。前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する外国人患者を対象としたLVHG試験の非盲検継続期間での有害事象の発現割合は、75歳以上で60.6% (20/33例)、75歳未満で57.4% (226/394例) と、大きな差は認められなかった。これら2試験の非盲検継続期間の結果から、75歳以上の被験者集団に本薬5mgを長期投与した際に、75歳未満の被験者に比べ新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上の国内外の臨床試験の結果より、現段階での高齢者における注意喚起としては、添付文書で「高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら投与する」旨記載することが妥当と考える。なお、実臨床下では多くの75歳以上の高齢者にも投与されることが想定され、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした本薬の国内臨床試験では、75歳以上の被験者数が少数であったことを踏まえ、特定使用成績調査によって安全性プロファイルを確認する計画である。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり提出された国内外の臨床試験結果からは、高齢者について特段の安全性の懸念は認められていないものの、75歳以上の高齢者の被験者が極めて少数であった臨床試験の結果から当該患者での安全性を評価することには限界があり、さらに本薬の安全性プロファイルを踏まえると、心臓障害等の発症リスクが高くなる高齢者への投与は注意が必要と考えられることから（「1) PDE5阻害剤に認められる有害事象について」の項参照）、添付文書においては、高齢者を慎重投与とすることが適切であり、製造販売後における適切な情報収集が必要と考える。注意喚起の記載及び製造販売後の情報収集計画の妥当性は、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(6) アジア共同試験での全集団と日本人集団の結果の一貫性について

機構は、アジア共同試験であるLVHB及びLVJF試験について、全集団及び日本人集団で本薬の有効性及び安全性に一貫性があるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。LVHB及びLVJF試験において、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目におけるプラセボ群と実薬群の群間差並びに安全性の有害事象発現割合のプラセボ群と実薬群のリスク比等を全集団と日本人集団で比較することにより、総合的に結果の一貫性を評価した。

LVHB試験における主要評価項目であるIPSSトータルスコアについて、ベースラインから投与12週後までの変化量（共分散分析により求めた最小二乗平均値（以下、「最小二乗平均値」））のプラセボ群との差は、全集団及び日本人集団でそれぞれ本薬2.5mg群で-1.8及び-2.2、本薬5mg群で-1.7及び-1.7、

タムスロシン 0.2 mg 群で-2.5 及び-2.7 であり、本薬 2.5 mg 群では全集団と比べて日本人集団の方がプラセボ群との差が若干大きかったものの、本薬 5 mg 群及びタムスロシン 0.2 mg 群では全集団と日本人集団の変化量のプラセボ群との差は同程度であった。また、副次的評価項目について、IPSS 排尿症状スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、全集団及び日本人集団で本薬 2.5 mg 群で-1.4 及び-1.8、本薬 5 mg 群で-1.1 及び-1.4、タムスロシン 0.2 mg 群で-1.9 及び-2.1 であり、全集団と比べて日本人集団の方が若干大きかったものの、タムスロシン 0.2 mg 群では全集団と日本人集団の変化量のプラセボ群との差は同程度であり、全体として類似していた。IPSS 蓄尿症状スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、全集団及び日本人集団でそれぞれ本薬 2.5 mg 群でともに-0.5、本薬 5 mg 群で-0.6 及び-0.4、タムスロシン 0.2 mg 群で-0.6 及び-0.7 であり、本薬群、タムスロシン 0.2 mg 群ともに両集団で同程度であった。IPSS QOL スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、全集団及び日本人集団でそれぞれ本薬 2.5 mg 群でともに-0.3、本薬 5 mg 群で-0.3 及び-0.2、タムスロシン 0.2 mg 群でともに-0.6 であり、本薬群、タムスロシン 0.2 mg 群ともに両集団で同程度であった。また、最大尿流率（以下、「 Q_{max} 」）のベースラインから投与 12 週後までの変化量のプラセボ群との差は、全集団及び日本人集団でそれぞれ本薬 2.5 mg 群で-0.5 及び-0.6、本薬 5 mg 群で-0.8 及び-1.5、タムスロシン 0.2 mg 群で-0.0 及び-0.7 であり、本薬 5 mg 群及びタムスロシン 0.2 mg 群で両集団での違いは認められたものの、投与前と比較して Q_{max} が増加した傾向は両集団で同様であった。なお、上記の有効性評価項目について、各実薬群とプラセボ群との群間差の、日本人集団の全集団に対する比を事後的に評価した結果、 Q_{max} を除く全ての評価項目で 0.7~1.3 の範囲であったことから、両集団で一貫性が認められたと考える。安全性について、試験期間中に有害事象を発現した被験者の割合は、全集団及び日本人集団でそれぞれ本薬 2.5 mg 群で 29.8%（45/151 例）及び 38.1%（32/84 例）、本薬 5 mg 群で 30.3%（47/155 例）及び 36.8%（32/87 例）、タムスロシン 0.2 mg 群で 24.3%（37/152 例）及び 23.5%（20/85 例）、プラセボ群で 19.5%（30/154 例）及び 29.1%（25/86 例）であり、日本人集団ではプラセボ群及び本薬群で発現割合が高かった。プラセボ群に対する各本薬群のリスク比の、日本人集団の全集団に対する比を求めたところ、本薬 2.5 mg 群で 0.86、5 mg 群で 0.81 であり、全集団に比べて日本人集団でプラセボ群に対するリスク比は若干小さかった。全集団及び日本人集団の両集団において本薬 2.5 mg 群又は 5 mg 群で 2%以上の発現割合で認められた有害事象は、筋肉痛、背部痛及び鼻咽頭炎であり、これらの有害事象についても全集団と比べて日本人集団の発現割合が高い傾向が認められたが、個々の有害事象のプラセボ群に対する各本薬群のリスク比の、日本人集団の全集団に対する比は 0~1.00 であり、日本人集団でプラセボと比較してリスクが増加する傾向は見られなかった。

LVJF 試験の主要評価項目である IPSS トータルスコアについて、ベースラインから投与 12 週後までの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群と本薬 5 mg 群の差は、全集団及び日本人集団でそれぞれ-1.4 及び-1.2 であり、両集団で同程度であった。全集団及び日本人集団における IPSS 排尿症状スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群と本薬 5 mg 群の差は全集団及び日本人集団で-0.9 及び-0.8 であり、両集団で同程度であった。IPSS 蓄尿症状スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群と本薬 5 mg 群の差は、全集団及び日本人集団でそれぞれ-0.5 及び-0.4 であり、両集団で同程度であった。IPSS QOL スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群と本薬 5 mg 群の差は全集団及び日本人集団ともに-0.2 であり、両集団で同じであった。なお、上記の有効性評価項目について、各実薬群とプラセボ群との群間差の、日本人集団の全集団に対する比を事後的に評価した結果、全ての評価項目で 0.8~1.0

の範囲であったことから、両集団で一貫性が認められたと考える。安全性について、試験期間中に有害事象を発現した被験者の割合は、全集団及び日本人集団でそれぞれ本薬 5 mg 群で 28.4% (87/306 例) 及び 36.1% (82/227 例)、プラセボ群で 25.0% (76/304 例) 及び 30.2% (67/222 例) であり、全集団と比べて日本人集団ではプラセボ群及び本薬群で発現割合が高かった。全集団及び日本人集団において本薬 5 mg 群で 2% 以上に認められた有害事象は、消化不良、鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛であり、これらの有害事象についても全集団と比べて日本人集団の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、個々の有害事象のプラセボ群に対する本薬 5 mg 群のリスク比の、日本人集団の全集団に対する比を求めたところ、0.79~1.09 であり、日本人集団でプラセボと比較したリスクが増加する傾向は見られなかった。

以上のように LVHB 及び LVJF 試験の有効性の主要評価項目及び副次的評価項目、並びに安全性の評価項目について、全集団と日本人集団で一貫性が認められており、各試験の全集団での結果に基づいて日本人での有効性と安全性の評価が可能と考える。

機構は、以下のように考える。アジアでの国際共同治験として実施された LVHB 及び LVJF 試験の全集団と日本人集団における有効性の主要評価項目は、いずれの試験でも同様の傾向を示しており、副次的評価項目でもそれらの傾向を支持していると判断できることから、両試験における全集団と日本人集団の有効性は一貫していると判断した。また、安全性についても、両試験において、全集団と日本人集団の間に明らかな差異は認められないと判断した。さらに、各地域における内因性及び外因性の民族的要因の類似性の検討も踏まえ（「(2) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における内因性及び外因性民族的要因の異同について」の項参照）、LVHB 及び LVJF 試験の全集団での結果に基づいて日本人集団での有効性及び安全性を評価することは妥当と判断した。

以上の検討及び「(4) 有効性について」及び「(5) 安全性について」の項での検討を踏まえ、機構は、LVHB 及び LVJF 試験で示された臨床的に意義のある本薬の有効性は、日本人においても期待でき、安全性についても許容可能と判断できることから、本薬を本邦の臨床現場に提供することが妥当と判断できる臨床試験成績は得られているものと判断した。

(7) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者を対象とした LVHB 及び LVJF 試験の結果から本薬 5 mg の有効性が検証されたこと、及び本薬 5 mg 投与による安全性は臨床上許容可能と判断できることから、本薬の用法・用量を以下のとおりとすることが適切であると判断した。

[用法・用量]

通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 5 mg を経口投与する。

なお、中等度の腎機能障害のある患者及び CYP3A4 を強く阻害する薬剤を投与中の患者では、本薬の血中濃度の上昇の程度を考慮し、中等度の腎機能障害を有する患者に対しては、患者の状態を観察しながら 2.5 mg から投与を開始する等を考慮すること、強力な CYP3A4 阻害剤服用中の患者に対しては 1 日 1 回 2.5 mg から投与を開始し患者の状態を観察しながら適宜 5 mg へ増量する旨を添付文書上で規定することが適切と考える（「3.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験の概要 <審査の概略> (2) 腎

機能障害者への投与について、(4) 薬物相互作用について 1) CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤との併用について」の項参照)。

(8) 効能・効果について

機構は、「(4) 有効性について」及び「(5) 安全性について」の項で述べたように、提出された臨床試験成績や、既承認の前立腺肥大症治療薬の有効性及び安全性を踏まえると、本薬の前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する臨床的に意義のある有効性及び臨床許容できる安全性が示されていると判断できることから、臨床試験で評価された有効性の評価項目も考慮して、本剤の効能・効果は以下のとおりとすることが適切であると判断した。

[効能・効果]

前立腺肥大症に伴う排尿障害

(9) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。日常診療下において、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対し本薬を長期投与した際の安全性プロファイルの検討を主目的とし、さらに 75 歳以上の高齢者における有害事象発現状況についても評価する目的で、特定使用成績調査を実施する。観察期間は 12 ヶ月間、予定症例数は 1000 例 (75 歳以上の高齢者: 300 例程度) とする。また、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成 24 年 4 月 11 日付、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号) に沿って「重要な特定されたリスク」と判断した硝酸剤併用時の血圧低下作用の増強、低血圧及び血圧低下作用の増強並びに持続勃起症の発現状況について情報収集するとともに、「重要な潜在的リスク」と判断した NAION 及び突発難聴の発現状況を情報収集する。また、「重要な不足情報」として設定した 75 歳以上の高齢者における有害事象発現状況について、重点調査項目に設定した上で情報収集する。

機構は、以下のように考える。突発難聴について、本薬の既承認効能・効果の添付文書で注意喚起がなされていることに加え、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (LVIA 試験) において本薬投与により因果関係が否定できない突発難聴が報告されていることから、「重要な特定されたリスク」として設定する必要がある。また、心筋梗塞等の重篤な心血管系障害について、本薬の既承認効能・効果の添付文書で注意喚起がなされていることに加えて、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (LVHJ 試験) において、本薬との因果関係が否定できない急性心筋梗塞に伴う死亡例が認められたことから、「重要な特定されたリスク」として心臓障害及び心血管障害を追加する必要がある。さらに、腎機能障害を有する患者での有害事象に関する情報が不足していると考えられることから、腎機能障害を有する患者における安全性に関する情報も十分に収集する必要がある。本薬の日本人が組み入れられた臨床試験では、既承認薬との併用情報が得られていないことから、製造販売後における本薬と α 遮断剤、5-ARI 及び CYP3A4 阻害剤との併用時の安全性に関する情報収集も必要である。また、1 年を超える長期投与時の安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。

以上を踏まえて、予定症例数及び観察期間を検討する必要があるものと考え。製造販売後調査の詳細については、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議の議論を踏まえた上で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

審査報告（2）において報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）において報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は既承認薬とは異なる作用機序を有し、前立腺肥大症に伴う排尿障害における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。なお、PDE5 阻害に起因する有害事象、既承認薬との併用時の安全性、腎機能障害患者及び75歳以上の高齢者での安全性情報等については、製造販売後調査においてさらに検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 11 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ザルティア錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	タダラフィル
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 25 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 臨床的位置付けについて

タダラフィル（以下、「本薬」）の臨床的位置付けについて、提出された臨床試験成績を踏まえると、既承認の前立腺肥大症治療薬と同様に本薬の特徴と個々の患者の背景から想定される本薬投与によるリスクとベネフィットのバランスを考慮した上で本薬の投与の是非を判断する必要はあるが、新たな作用機序を持つ本薬を前立腺肥大症治療薬の選択肢の 1 つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断について議論された。専門委員より、本薬の前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する作用機序は不明確であり、現状では前立腺肥大症治療薬の第一選択とはみなされないとの意見が出された一方、 α 遮断剤及び 5 α 還元酵素阻害薬（以下、「5-ARI」）が使用できない患者にとって臨床的有用性は高いとの意見が出され、最終的には、前立腺肥大症治療薬の選択肢の 1 つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあるとの意見で専門委員の意見は一致した。なお、専門委員より、ザルティア錠（以下、「本剤」）が勃起不全治療に適応外使用されることを防ぐための方策を設けるべきとの意見が出され、添付文書（案）において、適切な検査により前立腺肥大症の診断を確定した上で本剤を使用するよう規定する必要があるとの意見で専門委員の意見は一致した。

本薬と α 遮断剤との併用について、作用機序からは両薬剤の併用により過度な降圧作用が発現する可能性が否定できないこと、及び日本人患者が組み入れられたいずれの臨床試験においても α 遮断剤の併用は禁止されていたことを踏まえ、添付文書（案）「重要な基本的注意」の項において患者背景を考慮して治療上のベネフィットがリスクを上回ると判断される患者でのみ慎重に併用するよう注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。本薬と 5-ARI との併用について、フィナステリドを併用した海外の臨床試験結果及び海外臨床試験におけるデュタステリド併用例の情報からは臨床問題となるような安全性の懸念は認められていないことから、日本人患者においても両薬剤を併用することは可能であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、本邦で既承認の前立腺肥大症治療薬との併用時の臨床効果は確認されていない旨添付文書上で注意喚起すべきとのことで専門委員の意見は一致した。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は、添付文書に本剤の適正使用のための規定並びに併用時の安全性及び臨床効果に関する注意喚起を追記するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書（案）「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、本剤の適用にあたっては前立腺肥大症の診断・治療に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、適切な検査により診断を確定する旨を注意喚起する。また、「重要な基本的注意」の項において、本剤を α 遮断剤と併用する場合は降圧作用を増強するおそれがあるため、患者背景を考慮して治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ慎重に投与する旨を注意喚起する。さらに、国内において他の前立腺肥大症治療薬と併用した際の臨床効果は確認されていない旨の注意喚起も追記する。

機構は、上記の申請者の対応を了承した。

2. 有効性について

LVHB 試験で本薬 5 mg のプラセボ群に対する優越性が示され、LVIA 試験の結果を受けて追加で実施された LVJF 試験で本薬 5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、本薬 5 mg のプラセボに対する優越性は再現性を以って示されたとした機構の判断、並びに LVHB 及び LVJF 試験で認められた IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量について、本薬 5 mg 群とプラセボ群の群間差には、一定の臨床的意義はあるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 安全性について

(1) PDE5 阻害剤に認められる有害事象について

ホスホジエステラーゼ（以下、「PDE」）5 阻害剤である本薬で懸念される副作用（低血圧、出血、心臓障害及び心血管障害、耳及び迷路障害、眼障害、筋骨格系及び結合組織障害等）について、日本人患者において本薬投与により因果関係が否定できない突発難聴が報告されていることも含め、臨床試験における発現状況を適切に情報提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

突発難聴以外の事象については、国内外の臨床試験の併合解析の結果において発現割合はいずれも低く、プラセボ群と本薬群で大きな差を認めなかったこと及び日本人患者で特筆すべき事象は認められなかったことを踏まえ、現時点では、既承認効能・効果での添付文書に記載されている注意喚起と同様の注意喚起を行うことは妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は申請者に対し添付文書の「重要な基本的注意」の項において、本薬投与後に急激な聴力低下又は突発難聴があらわれた場合には速やかに耳鼻科専門医の診察を受ける必要がある旨注意喚起を行うこと等の突発難聴に関する注意喚起を追記するよう求めたところ、申請者より適切な対応がなされた。

(2) 性機能障害について

本薬の投与下では α 遮断剤及び 5-ARI で問題とされている性機能障害関連の副作用の発現割合が、これら 2 種の既承認薬の投与下よりも低い可能性はあるが、本薬を含む PDE5 阻害剤による副作用として知られている持続勃起症等の発現に留意する必要があるため、既承認薬より本薬が特に有用ということはないとした機構の判断、既承認効能・効果での添付文書と同様に「重要な基本的注意」の項において勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合には直ちに医師の診断を受けるよう指導する旨注意喚起を記載した添付文書（案）は妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 臨床試験で認められたその他の有害事象について

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者が組み入れられた臨床試験における上記(1)及び(2)以外の有害事象について、プラセボ群及びタムスロシン群と比較し、本薬群で発現頻度の増加又は事象の重篤化がみられた有害事象はなく、また、投与期間が長くなることに伴う発現頻度の増加又は事象の重篤化がみられた有害事象も認められなかったことから、日本人患者に本薬を投与した際の安全性は、臨床的に許容可能であり、既承認効能・効果での添付文書と同様の項目で注意喚起を記載した添付文書(案)は妥当であるとした機構の判断は支持された。

(4) 高齢者における投与について

国内外の臨床試験成績からは、高齢者について特段の安全性の懸念は認められていないが、75歳以上の高齢者の被験者が極めて少数であった臨床試験の結果から当該患者での安全性を評価することには限界があり、さらに心臓障害等の発症リスクが高くなる高齢者への本薬の投与は注意が必要と考えられることから、添付文書において高齢者を慎重投与とすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

4. アジア共同試験での全集団と日本人集団の結果の一貫性について

LVHB 及び LVJF 試験の全集団と日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の成績から、いずれの試験でも全集団と日本人集団の有効性が一貫していると判断でき、安全性についても両試験の全集団と日本人集団の成績に明らかな差異は認められないことから、両試験ともに、全集団での結果に基づいて日本人集団での有効性及び安全性を評価することは妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、「2. 有効性について」及び「3. 安全性について」の項での検討も踏まえ、本薬を本邦の臨床現場に提供することが妥当と判断できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 効能・効果及び用法・用量について

前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者を対象とした LVHB 及び LVJF 試験の結果から本薬 5 mg の有効性が検証されたと判断できることから、既承認の前立腺肥大症治療薬の有効性及び安全性も踏まえると、本薬 5 mg の前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する臨床的に意義のある有効性が示されており、本薬 5 mg 投与による安全性は臨床上許容可能と判断できることから、臨床試験で評価された有効性の評価項目も考慮して、本剤の効能・効果及び用法・用量は以下のとおりとすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[効能・効果]

前立腺肥大症に伴う排尿障害

[用法・用量]

通常、成人には1日1回タダラフィルとして5 mg を経口投与する。

6. 腎機能障害者への投与について

中等度の腎機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における本薬の薬物動態等を踏まえ、当該患者では、開始用量を 2.5 mg とすること等を考慮するよう、添付文書の「用法・用量に関連する使

用上の注意」の項で規定すること、及び当該患者を慎重投与とすることは妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。軽度の腎機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者では、臨床試験における一定の投与経験の中で臨床上問題となるような安全性に関する試験成績は認められていないことを踏まえ、低用量からの投与を規定する必要まではないものの、曝露量自体は増加する懸念があることから、慎重投与とすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。重度の腎機能障害を有する前立腺肥大症に伴う排尿障害患者については、臨床試験における当該患者での投与経験がないこと等を踏まえ、本薬の投与を禁忌とすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

7. 薬物相互作用について

臨床薬理試験において強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 400 mg と本薬との併用により本薬単独投与に比して本薬の $AUC_{0-\infty}$ が約 4 倍に上昇することが示されているが、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における本薬 1 日 5 mg 連日投与時に強力な CYP3A4 阻害剤を併用した際の安全性は確認されていないこと等を踏まえ、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、強力な CYP3A4 阻害剤服用中の患者に対して 1 日 1 回 2.5 mg から投与を開始し、患者の状態を観察しながら適宜 5 mg へ増量する旨注意喚起することが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

8. 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「（9）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 腎機能障害患者における安全性
- ・ α 遮断剤、5-ARI 及び CYP3A4 阻害剤との併用時の安全性
- ・ 長期投与時の安全性及び有効性

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表 3）が提出された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 1 に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、及び表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表 1 及び 2 を踏まえた医薬品リスク管理計画書（案）が提出された。

表 1 医薬品リスク管理計画書（案）における安全性及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 硝酸剤併用時の血圧低下作用の増強 ・ 低血圧/血圧低下作用 ・ 持続勃起症 ・ 心臓障害及び心血管障害 ・ 突発難聴 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非動脈炎性前部虚血性視神経症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 75 歳以上の高齢者 ・ 腎機能障害患者 ・ α 遮断剤、5-ARI 及び CYP3A4 阻害剤との併用 ・ 長期投与
有効性に関する検討事項		
長期投与		

表2 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・適正使用のための資材 ・製品包装 (PTP) シート上への硝酸剤併用禁忌に関する注意喚起の印刷

表3 使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	日常診療下における長期投与時の安全性の検討、及び75歳以上の高齢者における安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	前立腺肥大症に伴う排尿障害と診断された患者
観察期間	18ヵ月
予定症例数	1000例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 ・本剤の投与状況 (1日投与量、投与開始日、投与終了日、用量変更/休薬理由) ・併用薬及び併用療法 ・バイタルサイン ・残尿量及び尿流量測定 ・症状及びQOL評価 ・有害事象の発現状況 ・本剤投与の継続又は中止に関する情報

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例 (除外基準に抵触する被験者の組み入れ) 及び説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
33	10	本薬 5 mg 群 5.9%	本薬 5 mg 群 5.7%

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は4年と設定することが妥当であり、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 前立腺肥大症に伴う排尿障害

[用法・用量] 通常、成人には1日1回タダラフィルとして5mgを経口投与する。