

再審査報告書

平成 22 年 8 月 9 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①バイアグラ錠 25mg ②バイアグラ錠 50mg
有 効 成 分 名	クエン酸シルデナフィル
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承認の効能・効果	①②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）
承認の用法・用量	①②通常、成人には 1 日 1 回シルデナフィルとして 25mg～50mg を性行為の約 1 時間前に経口投与する。高齢者（65 歳以上）、肝障害のある患者及び重度の腎障害（Ccr<30mL/min）のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25mg を開始用量とすること。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。
承 認 年 月 日	平成 11 年 1 月 25 日
再 審 査 期 間	6 年
備 考	クエン酸シルデナフィルファイザー（原薬）は、新薬事法施行に伴う製剤の承認書記載整備により、平成 20 年 9 月 18 日付で承認整理された。

## 1. 市販後調査全般について

使用成績調査（標準的な観察期間 8 週間）は、バイアグラ錠（以下、「本剤」という。）の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況並びに安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的に、調査予定症例数を 3,000 例とし、平成 11 年 3 月から平成 13 年 1 月までに中央登録方式にて実施され、全国 230 施設から 4,286 例が収集された。

特別調査として、本剤を長期間使用した場合の未知の副作用、副作用の発生状況並びに安全性及び有効性に影響を与える要因を把握することを目的とした調査（標準的な観察期間 26 週間）が、使用成績調査を終了し引き続き本剤が処方された症例を対象に調査予定症例数を 300 例とし、平成 11 年 11 月から平成 13 年 7 月までに中央登録方式にて実施され、全国 34 施設から 426 例が収集された。

市販後臨床試験として、臨床的に勃起不全と診断された 20 歳以上 64 歳以下の男性を対象として、本剤の Self-Esteem と Over-all Relationship の変化、及び他の有効性評価指標との相関性を調べることを目的とした試験が、平成 14 年 8 月から平成 15 年 3 月まで、ブラジル、メキシコ、オーストリア及び日本が参加した国際共同試験として実施された。

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

安全性については、収集された 4,286 例から計 1,134 例（初回処方以来情報なしの症例 956 例、服用なしの症例 89 例、調査開始前の服用経験ありの症例 61 例、契約違反の症例 23 例、安全性評価不能の症例 4 例及び服用状況不明の症例 1 例）を除いた 3,152 例が解析

対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 5.3 % (166/3,152 例) であり、承認時までの臨床試験での 41.4 % (65/157 例)（前期第Ⅱ相試験における 25mg 及び 50mg 群の症例、他の用量群において 25mg から 50mg に漸増した症例、並びに後期第Ⅱ相試験での 25mg 及び 50mg 群の症例での成績）と比べて高いものではなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率及び内訳は、血管障害 3.1 % (97/3,152 例、内訳：ほてり 68 件及び潮紅 29 件)、神経系障害 1.2 % (37/3,152 例、内訳：頭痛 34 件、浮動性めまい 2 件及び傾眠 1 件)、全身障害及び投与局所様態 0.5 % (16/3,152 例、内訳：熱感 4 件、異常感及び胸痛各 3 件、口渇 2 件等)、心臓障害 0.4 % (13/3,152 例、内訳：動悸 13 件)、胃腸障害 0.3 % (9/3,152 例、内訳：消化不良 3 件、悪心及び胃不快感各 2 件等)、皮膚及び皮下組織障害 0.2 % (6/3,152 例、内訳：紅斑及び多汗症各 2 件等) 等であった。承認時までの臨床試験では臨床検査値の異常変動がみられたが本調査でみられなかった理由は、臨床検査の実施頻度が使用実態下で実施された本調査と承認時までの臨床試験で異なることによると考えられた。臨床検査値の異常変動以外では神経系障害の頭痛や血管障害のほてりが承認時までの臨床試験でみられた主な副作用であり、発現した副作用の種類に大きな違いはみられなかった。なお、安全性解析対象除外症例の 1,134 例のうち、本剤の服用が確認された 1,045 例では 1 例に 1 件のほてりが認められたが、副作用の程度は軽微であった。また、調査票未回収例は 23 例であり、本剤が処方された 22 例のうち、8 例は副作用が認められなかったことを確認できたが、他の 14 例についての安全性情報は不明であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、勃起不全の罹病期間、薬剤アレルギー歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬剤の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、手術の既往の有無及び併用療法の有無が検討された。その結果、年齢、勃起不全の罹病期間、既往歴の有無及び手術の既往歴の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は「40 歳未満」の患者 8.8 % (40/455 例)、「40 歳以上 50 歳未満」の患者 6.0 % (28/463 例)、「50 歳以上 60 歳未満」の患者 5.2 % (47/906 例)、「60 歳以上 70 歳未満」の患者 3.9 % (37/957 例) 及び「70 歳以上」の患者 3.8 % (14/371 例) であり、年齢が低い程、副作用発現率が高くなる傾向が認められた。一般に血管の伸展性は加齢に伴って低下すること（*血管と老化* 1988:36;57-70）から、本剤の血管拡張作用によると考えられる副作用の発現率が、低い年齢層で高くなったものと考えられた。各年齢の患者において認められた主な副作用はほてり、潮紅、頭痛及び動悸等、本剤の薬理作用に起因すると考えられる症状であり、発現した副作用の種類に差異は認められなかった。また、これらの副作用の発現率をみても、承認時までの臨床試験と比べて高くはないことから、若年層を対象とした新たな安全性対策の必要はないと考えられた。罹病期間別の副作用発現率は「1 年未満」の患者 4.0 % (34/859 例)、「1 年以上 3 年未満」の患者 4.4 % (38/866 例)、「3 年以上 10 年未満」の患者 7.0 % (59/844 例)、「10 年以上」の患者 8.4 % (19/227 例)、「不明」4.5 % (16/356 例) であり、罹病期間が長いほど、副作用発現率が高かった。罹病期間別に背景因子別（年齢、虫垂炎の既往歴、漢方製剤の併用、糖尿病の合併、高血圧症の合併、動脈硬化の合併）の副作用発現状況について検討したところ、「10 年以上」の患者で漢方製剤を併用している患者の副作用発現率は 33.3 % (1/3 例) と最も高かったが、収集された症例数が少なく、副作用発現に及ぼす影響の有無は不明であった。特定の

罹病期間の患者で多く認められた副作用はないこと、認められた主な副作用であるほてり、潮紅、頭痛及び動悸の副作用率は承認までの臨床試験に比べて低いこと及び重篤な副作用も認められていないことを考慮すると、勃起不全の罹病期間の長い患者に対して新たな注意喚起の必要はないと考えられた。既往歴の有無別の副作用発現率は、既往歴「有」の患者では 8.6 % (81/945 例) であり、既往歴「無」の症例 3.9 % (85/2,207 例) に比べて高かった。虫垂炎の既往歴を有する患者の副作用発現率が 13.5 % (15/111 例) であり、虫垂炎の既往歴を有しない患者の 5.0 % (151/3,041 例) に比べて高かったが、虫垂炎の既往歴の有無によらず、発現している副作用の種類に差異はなく、虫垂炎の既往歴を有する患者を対象とした新たな注意喚起の必要はないと考えられた。手術の既往歴の有無別の副作用発現率は手術の既往歴「有」の患者で 6.7 % (54/802 例) であり、「無」の患者 4.9 % (112/2,308 例) に比べて高かった。手術の既往歴「有」の患者に虫垂炎の既往歴を有する患者が多かったことから、手術の既往歴の有無別の副作用発現率の有意差は虫垂炎の既往歴の有無別の患者の偏りによる影響を受けたと考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 3,152 例から計 881 例（4～12 週以外で評価された症例 594 例、有効性の評価が行われなかった症例 217 例、用法・用量外の症例 49 例及び評価日以前 4 週間以内に本剤の服用がなかった症例 21 例）を除いた 2,271 例が解析対象症とされた。

有効性は、初回処方後 4 週～12 週の時点で評価され、下表に示した質問 1 及び 2 に対し、「はい」と回答した症例の割合を有効率とした（以下、質問 1 に対して「はい」と回答した症例の割合を「有効率 1」、質問 2 に対して「はい」と回答した症例の割合を「有効率 2」という。）。その結果、有効率 1 は 89.9 % (2,041/2,271 例)、有効率 2 は 87.7 % (1,992/2,271 例) であった。

質問内容		回答選択肢
質問1	勃起不全の治療を全く受けていなかった時と比べて、ここ4週間をふりかえってあなたが飲んだお薬（バイアグラ錠）によって勃起機能は改善しましたか？	はい いいえ 服用なし
質問2	勃起不全の治療を全く受けていなかった時と比べて、ここ4週間をふりかえってあなたが飲んだお薬（バイアグラ錠）によって性交がよりできるようになりましたか？	はい いいえ 性交なし 服用なし

承認時までの臨床試験においては、本剤服用時の勃起の状態、性交の有無及び性機能調査のため、患者日記及び International Index of Erectile Function (IIEF：国際勃起機能スコア) を使用し本剤投与後の「挿入の頻度 (IIEF の質問 3)」及び「勃起の維持 (IIEF の質問 4)」のスコアがいずれも 4 点以上であった症例が反応例とされ、反応率が算出されたが、これらは日常診療で一般化されていないことから、本調査においては、本剤の海外臨床試験における調査項目の一つであり、勃起機能と性交能力に関して比較的簡便に患者の印象調査

が可能な上記 2 項目の質問について、担当医が患者に対して問診、電話、手紙により情報収集し有効性を評価することとされた。そのため、承認時までの臨床試験における有効性の成績と本調査における有効性の成績を直接比較検討することは不可能であるが、本調査における有効率 1 及び 2 は、承認時までの前期第 II 相試験（本剤投与 4 週間後での評価）及び後期第 II 相試験（本剤投与 8 週間後での評価）における反応率 63.6 % 及び 51.7 % (25mg 群)、68.4 % 及び 62.1 % (50mg 群) のいずれも下回ることはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、勃起不全の罹病期間、喫煙歴の有無、飲酒歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬剤の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、前立腺切除・切開術の有無、初回服用量及び有効性評価時服用量が検討された。その結果、有効率 1 において有意差が認められた背景因子は、年齢、勃起不全の罹病期間、喫煙歴の有無、飲酒歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬剤の有無、前立腺切除・切開術の有無、初回服用量及び有効性評価時服用量であり、有効率 2 において有意差が認められた背景因子は年齢、勃起不全の罹病期間、喫煙歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬剤の有無、腎機能障害の有無、前立腺切除・切開術の有無、初回服用量及び有効性評価時服用量であった。これらの背景因子についてロジスティック回帰モデルを用いた解析を行ったところ、喫煙歴の有無、飲酒歴の有無、既往歴の有無、併用薬剤の有無、初回服用量及び有効性評価時服用量により有効率 1 に有意差が認められず、同様に喫煙歴の有無、併用薬剤の有無、腎機能障害の有無、初回服用量及び有効性評価時服用量により有効率 2 に有意差が認められなかった。年齢、勃起不全の罹病期間、既往歴の有無、合併症の有無、前立腺切除・切開術の有無について申請者は検討し、以下のように説明した。

年齢別の有効率 1 は、「40 歳未満」の患者では 93.3 % (294/315 例)、「40 歳以上 50 歳未満」の患者では 93.6 % (320/342 例)、「50 歳以上 60 歳未満」の患者では 92.3 % (601/651 例)、「60 歳以上 70 歳未満」の患者では 88.8 % (619/697 例)、「70 歳以上」の患者では 77.8 % (207/266 例) であった。また、有効率 2 は、「40 歳未満」の患者では 91.4 % (288/315 例)、「40 歳以上 50 歳未満」の患者では 91.8 % (314/342 例)、「50 歳以上 60 歳未満」の患者では 90.8 % (591/651 例)、「60 歳以上 70 歳未満」の患者では 86.1 % (600/697 例)、「70 歳以上」の患者では 74.8 % (199/266 例) であり、有効率 1 及び 2 ともに年齢が高くなるにしたがって低くなる傾向が認められた。勃起不全には、高脂血症や糖尿病等による血管系の変化が影響を与えると考えられており（泌尿器外科 2001;14:1119-1123）、これらの疾患は加齢とともに増える疾患であることから、本調査においても、年齢が高くなるにしたがって陰茎海綿体を含めた血管系の変化のために有効率が低くなったと考えられた。

勃起不全の罹病期間別の有効率 1 は、「1 年未満」の患者では 92.6 % (602/650 例)、「1 年以上 3 年未満」の患者では 91.1 % (571/627 例)、「3 年以上 10 年未満」の患者では 87.8 % (534/608 例)、「10 年以上」の患者では 79.5 % (128/161 例)、「不明」の患者では 91.6 % (206/225 例) であった。また、有効率 2 は、「1 年未満」の患者では 91.1 % (592/650 例)、「1 年以上 3 年未満」の患者では 89.5 % (561/627 例)、「3 年以上 10 年未満」の患者では 84.5 % (514/608 例)、「10 年以上」の患者では 76.4 % (123/161 例)、「不明」の患者では 89.8 % (202/225 例) であり、有効率 1 及び 2 ともに罹病期間が長くなるにしたがって低くなる傾向が認められた。陰茎における長年の低酸素状態により陰茎海綿体の繊維

化が促進されると考えられている (*J. Urol.* 1995;153:1998-2003)。何らかの原因で勃起不全に罹患し、その罹病期間が長い場合は難治性の勃起不全である可能性が推測され、本調査においても、勃起不全の罹病期間が長くなるにしたがって有効率が低くなったものと考えられた。

既往歴の有無別の有効率 1 は、既往歴「有」の患者では 84.5 % (560/663 例)、既往歴「無」の患者では 92.1 % (1,481/1,608 例) であった。また、有効率 2 は既往歴「有」の患者では 81.3 % (539/663 例)、既往歴「無」の患者では 90.4 % (1,453/1,608 例) であり、有効率 1 及び 2 ともに既往歴「有」の患者における有効率が低かった。ロジスティック回帰モデルを用いた解析により有効率 2 にのみ有意差がみられたことから既往歴の種類別に有効率 2 を検討した結果、「直腸、直腸 S 状結腸移行部及び肛門の悪性新生物」及び「脳動脈の狭窄 (症)」の既往歴のある患者における有効率が、既往歴「無」の患者の有効率と比較して 10 % 以上低かった。「直腸、直腸 S 状結腸移行部及び肛門の悪性新生物」の既往歴が本剤の有効率に影響を及ぼした理由として、直腸癌等の骨盤内悪性腫瘍に対する手術を行った際に自律神経が温存されなかった症例が含まれていた可能性が、「脳動脈の狭窄 (症)」の既往歴については、脳梗塞等の疾患の原因である脂質代謝障害等の疾患を合併している症例が含まれていた可能性が考えられたが、いずれも既往歴自体が有効率 2 に影響を及ぼしている原因を明確にするには至らなかった。

合併症の有無別の有効率 1 は、合併症「有」の患者では 85.9 % (887/1,032 例)、合併症「無」の患者では 93.1 % (1,154/1,239 例) であった。また、有効率 2 は合併症「有」の患者では 82.5 % (851/1,032 例)、合併症「無」の患者では 92.1 % (1,141/1,239 例) であり、有効率 1 及び 2 ともに合併症「有」の患者の有効率が合併症「無」の患者と比較して低かった。次に勃起不全の危険因子と考えられており、有効率に有意差が認められている糖尿病、高血圧症、脊髄損傷、前立腺肥大症及び動脈硬化症の有無が有効性に及ぼす影響について検討を行った (このうち、糖尿病を合併する患者及び脊髄損傷を合併する患者については「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。)。高血圧症を合併する患者における有効率 1 は 83.8 % (259/309 例)、高血圧症を合併していない患者では 90.8 % (1,782/1,962 例)、有効率 2 は高血圧症を合併する患者では 79.9 % (247/309 例)、高血圧症を合併していない患者では 88.9 % (1,745/1,962 例) であり、有効率 1 及び 2 ともに高血圧症を合併する患者の有効率が低かった。また、有効率 1 及び 2 ともに高血圧症と動脈硬化をともに合併する患者における有効率が高血圧症のみを合併する患者における有効率に比べて低かった。高血圧症自体が動脈硬化の危険因子と考えられていること (*臨床と研究* 2004;81:539-545、*日本臨床内科医会会誌* 2002;17:165-176) から、高血圧症のみを合併している患者でも血管障害を有している可能性が高く、高血圧症と動脈硬化を合併する患者においては、さらに血管の伸展性が低下した結果、本剤の血管拡張作用が低下し、有効率が低くなったものと考えられた。前立腺肥大症を合併する患者における有効率 1 は 82.9 % (180/217 例) であり、前立腺肥大症を合併していない患者では 90.6 % (1,861/2,054 例)、前立腺肥大症を合併する患者における有効率 2 は 79.7 % (173/217 例)、前立腺肥大症を合併していない患者では 88.6 % (1,819/2,054 例) であり、有効率 1 及び 2 ともに前立腺肥大症を合併する患者の有効率が低かった。前立腺肥大症、勃起不全ともに年齢が危険因子と考えられている (*日本臨床* 2002;60:318-321) ことから、前立腺肥大症合併の有無別に年

年齢が有効率に及ぼす影響について検討した。その結果、前立腺肥大症を合併しない患者においては、有効率 1 及び 2 ともに高齢者の有効率が非高齢者と比較して有意に低かったのに対し、前立腺肥大症を合併する患者では年齢に関係なく有効率が低かった。前立腺肥大症を合併する患者において前立腺肥大症以外の合併症の有無が有効性に及ぼす影響を検討するために前立腺肥大症に加え高血圧症及び動脈硬化症のいずれか一つ以上の血管障害を合併している患者の有効率を検討したところ、有効率 1 及び 2 ともに、前立腺肥大症に加えて高血圧症及び動脈硬化症のいずれか一つ以上の血管障害を合併している患者の有効率が、前立腺肥大症に加えて高血圧症及び動脈硬化症のいずれか一つ以上を合併していない患者に比べて低かった。前立腺肥大症に罹患している患者は、加齢に伴う血管伸展性の低下、合併症の種類や程度、合併症のための治療薬の種類など多くの要因により勃起不全を生じると考えられている（日本臨床 2002;60:388-391）ことから本調査の結果においても、これら前立腺肥大症以外の合併症が有効率に影響を及ぼしているものと考えられた。動脈硬化症を合併する患者では有効率 1 及び 2 ともに 71.4 %（10/14 例）であり、有効率 1 において動脈硬化症を合併していない患者における有効率 90.0 %（2,031/2,257 例）と比較して低かった。動脈硬化が原因で勃起不全を罹患している患者においては、陰茎動脈の伸展性が低下していることから、本剤の血管拡張作用が低下したと考えられた。

前立腺切除・切開術の有無別の有効率 1 は、前立腺切除・切開術の既往歴「有」の患者では 60.3 %（76/126）であり、前立腺切除・切開術の既往歴「無」の患者では 91.6 %（1,936/2,113 例）であった。また、有効率 2 は、前立腺切除・切開術の既往歴「有」の患者では 55.6 %（70/126 例）であり、前立腺切除・切開術の既往歴「無」の患者では 89.6 %（1,893/2,113 例）であり、有効率 1 及び 2 ともに既往歴「有」の患者の有効率が低かった。本調査において手術方法に関する情報は入手していないが、前立腺切除・切開術のうち、神経温存手術が行われた場合と比較して、非神経温存手術が行われた場合には、本剤の有効性が認められない（泌尿器外科 2001;14:1203-1207）ことから、前立腺切除・切開術の既往歴のある症例のうち、非神経温存手術が行われた症例が含まれていた可能性があり、そのために有効率が低下したものと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、糖尿病を有する患者及び脊髄損傷を有する患者）の有効性及び安全性については重点調査項目とされ、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

**高齢者（65 歳以上）**：承認時までの臨床試験成績より、65 歳以上の高齢者では本剤の血漿中薬物濃度が増加する（18～45 歳の健康成人と比較して  $C_{max}$  が 60-70 % 増、AUC は約 2 倍高値）との報告があったことから、高齢者（65 歳以上）に対する影響が重点調査項目として設定された。

高齢者（65 歳以上）は、安全性解析対象症例として 779 例、有効性解析対象例として 549 例が収集された。高齢者における副作用発現率は 3.7 %（29/779 例）であり、非高齢者

(64歳以下)の5.8%(137/2,327例)に比べて高くなかった。高齢者において認められた副作用は、ほてり、潮紅、頭痛等であったが、これらの発現率はいずれの年齢でも発現率が高く、非高齢者と比較して特に違いはなかった。一方、高齢者における有効率1及び2は、81.4%(447/549例)及び78.1%(429/549例)であり、非高齢者における92.6%(1,594/1,722例)及び90.8%(1,563/1,722例)と比較して有意に低かった(年齢が本剤の有効性に及ぼす影響については、「2-2 有効性」の項で前述)。

**腎機能障害を有する患者：**承認時までの臨床試験成績より、重度な腎機能障害(Ccr < 30mL/min)のある患者では、血漿中薬物濃度が増加する(C<sub>max</sub>、AUCともに健常者の約2倍)との報告があったことから、腎機能障害患者に対する影響が重点調査項目とされた。

腎機能障害を有する患者は、安全性解析対象例として45例、有効性解析対象例として24例が収集された。安全性について、腎機能障害「有」の患者に副作用の発現は認められなかった。また、腎機能障害「不明」の患者は61例が収集され、1例に1件の頭痛が認められたが軽微且つ一過性のものであった。腎機能障害「有」の患者における有効率2は70.8%(17/24例)であり、腎機能障害「無」の患者における87.8%(1,940/2,210例)に比べて有意に低かった。また、腎機能障害「有」の患者における有効率1は79.2%(19/24例)、腎機能障害「無」の患者における有効率1は89.9%(1,986/2,210例)であり、腎機能障害「有」の患者において低かった。有効率に影響を及ぼす背景因子として年齢、初回投与量、透析、既往歴、合併症及び併用薬剤が検討されたが、有効性に影響を及ぼす特徴的な要因は認められなかった。また、腎機能障害を有する患者では、高血圧症、動脈硬化症、糖尿病等の血管障害や神経障害を伴う疾患を合併している症例が収集されたが、症例数が少なかったことからこれらの合併症の有無と有効率との関連は明確にならず、合併症に伴う血管障害の有無やその程度が有効性に影響を及ぼしたと考えられた。

**肝機能障害を有する患者：**承認時までの臨床試験成績より、肝機能障害患者(Child-Pugh分類A及びB)では、健常者に比べシルデナフィル及び主要代謝物であるUK-103,320の血漿中からの消失が遅延したとの報告があることから、肝機能障害患者に対する影響が重点調査項目とされた。

肝機能障害を有する患者は、安全性解析対象例として175例、有効性解析対象例として125例が収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は5.7%(10/175例)であり、肝機能障害「無」の患者における5.3%(154/2,909例)との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者において発現した副作用はほてり5件、頭痛2件、羞明、潮紅、異常感及び胸痛各1件であり、肝機能障害「無」の患者に比べ特徴的に認められた副作用はなかった。なお、肝機能障害「不明」の患者は68例が収集され、そのうち、2例2件に副作用の発現が認められた。一方、肝機能障害「有」の患者における有効率1及び2は92.8%(116/125例)及び91.2%(114/125例)であり、肝機能障害「無」の患者の89.6%(1,886/2,106例)及び87.4%(1,840/2,106例)との間に有意差は認められなかった。

**糖尿病を有する患者：**勃起不全の危険因子の一つである糖尿病については、国内では承認時までの臨床試験において糖尿病を有する患者を対象とした臨床試験が行われていなかったことから、糖尿病を有する患者における安全性及び有効性について検討された。

糖尿病を有する患者は安全性解析対象例として466例、有効性解析対象例として346例が収集された。糖尿病「有」の患者における副作用発現率は3.2%(15/466例)であり、

糖尿病「無」の患者の 5.6 % (151/2,686 例) と比べて高くなかった。糖尿病「有」の患者においては発現した主な副作用は、ほてり 1.3 % (6/466 例) であり、器官別大分類別には血管障害の発現率が高かったが、糖尿病「無」の患者における発現率よりも低かった。一方、糖尿病「有」の患者における有効率 1 及び 2 は 85.8 % (297/346 例) 及び 82.4 % (285/346 例) であり、糖尿病「無」の患者における 90.6 % (1,744/1,925 例) 及び 88.7 % (1,707/1,925 例) と比較して有意に低かった。糖尿病以外の合併症の有無が有効率に及ぼす影響を検討するために、糖尿病に加え高血圧症及び動脈硬化症のいずれか一つ以上の血管障害を有する患者の有効率が検討されたところ、糖尿病のみを有する患者では有効率(有効率 1: 89.8 % (115/128 例)、有効率 2: 88.3 % (113/128 例)) に問題はなく、糖尿病に加えて高血圧症及び動脈硬化症を有する患者での有効率(有効率 1: 77.8 % (77/99 例)、有効率 2: 71.7 % (71/99 例)) が低かったことから、糖尿病に加えて高血圧症及び動脈硬化症等の勃起不全の危険因子と考えられている疾患を複数有することが有効性に影響を及ぼした可能性が考えられたと申請者は説明した。

**脊髄損傷を有する患者：**勃起不全の危険因子の一つである脊髄損傷については、国内では承認時までには脊髄損傷を有する患者を対象とした臨床試験が行われていないことから、脊髄損傷を有する患者における安全性及び有効性について検討された。

脊髄損傷を有する患者は安全性解析対象例として 64 例、有効性解析対象例として 46 例が収集された。脊髄損傷「有」の患者における副作用発現率は 15.6 % (10/64 例) であり、脊髄損傷「無」の患者における副作用発現率 5.1 % (156/3,088 例) と比べて有意に高かった。脊髄損傷「有」の患者に発現した副作用は、頭痛 5 件、ほてり及び潮紅各 3 件、並びに消化不良及び軟便各 1 件であった。器官別大分類別副作用では、脊髄損傷「有」の患者においては血管障害及び神経系障害の発現率が高く、いずれも脊髄損傷「無」の患者の発現率よりも高かった。脊髄損傷「有」の患者に特に多く認められた副作用はなく、発現した副作用の程度もいずれも軽微であった。申請者は、脊髄損傷「有」の患者における副作用発現率は、本剤による治療を受けた脊髄損傷を有する患者を対象に行った国内の調査での副作用発現率 20.3 % (日本性機能学会雑誌 2004;19:9-17) を超えるものではなく、また主な副作用にも大きな違いが認められなかったことから、安全対策上特記すべき事項はないと考えられたと説明した。一方、脊髄損傷「有」の患者の有効率 1 及び 2 はともに 73.9 % (34/46 例) であり、脊髄損傷「無」の患者の 90.2 % (2,007/2,225 例) 及び 88.0 % (1,958/2,225 例) と比較して有意に低かった。脊髄損傷患者のうち、下位脊髄が損傷している場合、反射性勃起と性的勃起のいずれも認められない (泌尿器外科 2001;14:1125-1131) ことから、本調査においても、下位脊髄の損傷が有効率の差に影響を及ぼしたものと考えられた。また、脊髄損傷に加え、高血圧症や動脈硬化症等の合併例の有効率が、非合併例に比べ低かったことから、これらの血管障害の合併も有効率に影響を及ぼしたと考えられた。以上のように、脊髄損傷合併例における有効率は、合併していない症例と比較して低かったが、海外における二重盲検比較試験の結果 (Ann. Neurol. 1999;46;15-21、Urology 2002;60;49-57) において本剤の有効性は証明されていることから、脊髄損傷合併例における本剤の有効性について、特記すべき事項はないと考えられたと申請者は説明した。

機構は、現時点で特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、糖尿病を合併する患者及び脊髄損傷を合併する患者) において特



段の対応が必要な問題点はないと判断した。

### 3. 重点調査項目（眼に対する影響）

本剤は PDE6 に対しても阻害作用を有すること、並びに本剤の臨床試験成績及び市販後自発報告において青視症、赤視症、羞明等の眼に関する症状報告があることから、本剤投与後に新たに発生した眼科的異常について検討が行われた。

安全性解析対象 3,152 例のうち、本剤投与後に認められた眼科学的な副作用は 8 例 8 件であった。副作用発現率は 0.3 % (8/3,152 例) であり、承認時までの臨床試験における眼科学的な副作用の発現症例率 1.9 % (3/157 例) と比較して高くなかった。発現した副作用は眼の充血 3 件、青視症 2 件、色盲（色覚異常）、赤視症及び羞明各 1 件であり、その程度はいずれも軽微であった。眼の充血の 1 件については、調査期間途中より患者の来院がなかったため転帰は不明であったが、他の 7 件はいずれも消失又は回復しており、これらの副作用のために眼科専門医の受診に至った症例はなかった。

以上、本調査においては、再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用として羞明が 1 件認められたが、眼科学的な副作用の発現率は承認時までの発現率と比較して低く、いずれの副作用も非重篤であった。また、転帰が不明の 1 件を除く他の全ての副作用の転帰は回復又は消失であった。なお、「羞明」は、再審査申請後の平成 20 年 1 月、「その他の副作用」の項に追記し、注意を喚起している。

以上より、機構は、眼に対する影響について現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

## 4. 特別調査（26 週間の長期使用に関する特別調査）の概要

### 4-1 安全性

安全性については、収集された 426 例から計 19 例（登録対象外の症例（使用成績調査終了時に本剤の処方継続がなかった症例、又は使用成績調査終了時の評価が来院以外の方法で入手された症例）12 例、契約違反の症例 4 例、使用成績調査での除外症例 3 例）を除いた 407 例が解析対象とされた。安全性解析対象例における副作用発現率は 6.6 % (27/407 例) であり、承認時までに海外で実施された長期投与試験における副作用発現率 35.4 % (109/308 例) (148-354A、投与期間 52 週間) 及び 26.7 % (90/337 例) (148-101C、投与期間 36 週間) に比べて高くはなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率は、血管障害 4.7 % (19/27 例、内訳：ほてり 16 件、潮紅 3 件)、神経系障害 1.5 % (6/27 例、内訳：頭痛 5 件、浮動性めまい 1 件)、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 0.5 % (2 件、内訳：鼻閉 2 件)、全身障害及び投与局所様態 0.5 % (2/27 例、内訳：異常感、倦怠感各 1 件) であり、副作用の種類は承認時までの長期投与試験において発現した副作用の種類と特に異なるものではなかった。また、安全性解析対象例のうち 26 週間以上本剤を投与された症例の副作用発現時期が検討されたが、そのほとんどが初回処方日から 8 週間以内に発現したものであり、本剤の長期使用に伴い発現した特徴的な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として年齢、勃起不全の罹病期間、薬剤アレルギー歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬剤の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、手術の既往の有無及び併用療法の有無が検討された。その結果、既往歴の有無によ

り副作用発現率に有意差が認められた。申請者は、既往歴の有無について以下のように説明した。

既往歴「有」の患者における副作用発現率は 11.9 % (13/109 例) であり、既往歴「無」の患者における発現率 4.7 % (14/298 例) に比べて高かった。既往歴のうち、最も集積の多かった性質不明の虫垂炎の副作用発現率が 19.0 % (4/21 例) であり、虫垂炎の既往歴がない患者の 6.0 % (23/386 例) に比べて高かった。虫垂炎の既往を有する患者における副作用の発現状況及び虫垂炎の既往歴を有する患者における年齢等の背景因子別に副作用発現率を検討したが、虫垂炎の既往歴の有無により大きな差は認められず、虫垂炎の既往歴と副作用発現の関連性は明確にならなかった。既往歴「有」の患者に特徴的な副作用は認められなかったことから、現時点で安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用時の安全性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

#### 4-2 有効性

有効性については、安全性解析対象例 407 例から計 195 例（本剤投与 26～34 週以外の時点において有効性が評価された症例 163 例、有効性の評価がなかった症例 19 例、用法・用量外の症例 10 例及び評価日前 4 週間以内の本剤の服用がなかった症例 3 例）を除いた 212 例が解析対象とされた。有効性は、本剤投与 26～34 週時点において本剤が投与された症例を対象に、使用成績調査と同じ方法により評価され、有効率 1 は 96.0 % (316/329 例)、有効率 2 は 95.7 % (315/329 例) であった。承認時までの臨床試験と有効性の評価方法が異なることから、有効率を比較検討することは不可能であるが、承認時までに海外で実施された長期投与試験における有効率 87.7 % (256/292 例) (148-354A、投与期間 52 週間)、及び 90.4 % (206/228 例) (148-101C、投与期間 36 週間) に比べて低くなることはなかった。また、使用成績調査終了時の有効性評価と本調査終了時の有効性評価を比較したところ、使用成績調査終了時及び本調査終了時ともに有効であった症例は、有効率 1 で 97.6 % (207/212 例)、有効率 2 では 96.7 % (205/212 例) であった。以上の結果より、本剤の長期使用に伴う有効性の減弱は認められず、長期使用時の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、勃起不全の罹病期間、喫煙歴の有無、飲酒歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬剤の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、前立腺切除・切開術の有無、初回服用量及び有効性評価時服用量が検討された。その結果、有効率 1 において有意差が認められた背景因子は合併症の有無及び前立腺切除・切開術の有無であり、有効率 2 において有意差が認められた背景因子は年齢、勃起不全の罹病期間、合併症の有無、前立腺切除・切開術の有無及び初回服用量であった。申請者は、これらの背景因子について以下のように説明した。

本調査の有効性解析対象例は使用成績調査の継続症例を対象としており、本調査における有効率は使用成績調査における有効率に大きな変化が認められなかったことから、本調査での質問 1 及び 2 に対する回答が使用成績調査での回答と変化した各症例の背景因子について検討した。有効性解析対象 212 例中、使用成績調査終了時の評価が「はい」であり、本調査終了時の評価が「いいえ」であった症例は、質問 1 で 2 例、質問 2 で 1 例であった。

当該症例の年齢、既往歴、合併症、併用薬剤、手術歴、腎機能障害、肝機能障害について検討した結果、いずれの症例も調査期間中に合併症の悪化はなく、併用薬剤の種類や投与量の変更、新たな薬剤の追加もなく、有効率の変化に影響を及ぼす要因を明確にすることはできなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用時の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

## 5. 市販後臨床試験の概要

勃起不全の男性を対象として、Self Esteem and Relationship（以下、「SEAR」という。）質問票の Self-Esteem ドメインと Over-all Relationship ドメインにおける本剤投与前後の各スコアの変化を評価することを目的としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。主な選択基準は以下の通りであった。

- ・ 年齢 18 歳以上の男性
- ・ Sexual Health Inventory-Male（以下、「SHI-M」という。）質問票のスコアが 21 以下であることが確認され、臨床的に勃起不全と診断された被験者
- ・ 試験期間中パートナーがいる被験者
- ・ SEAR 質問票の Self-Esteem ドメインでスコアが 16 以下の被験者

被験者は、2 週間のスクリーニング期間を経た後、治療期間（12 週間）を開始し、性行為が予想される約 1 時間前を目途に試験薬を 1 日 1 回 50mg 服用した。また、治療開始 2、4 及び 8 週時において、本剤 50mg に対する忍容性が良好且つ十分に有効性が得られていない場合には、担当医の判断により本剤を 100mg にまで増量することが可能とされ、本剤 50mg に対する忍容性が良好ではなかった場合には、担当医の判断により 1 日 1 回 25mg に減量することが可能とされた。なお、日本人については本邦における承認用量の上限である 50mg が用量の上限とされた。

目標症例数は 250 例とされた。本試験では 301 例が無作為化され、152 例が本剤群に、149 例がプラセボ群に割り付けられた。このうち、試験薬を 1 回も服用しなかった 1 例（本剤群）が除外され、本剤群の 151 例及びプラセボ群の 149 例の計 300 例が安全性解析対象とされた。また、無作為化された症例のうち、試験薬服用後に有効性に関するデータが全く得られなかった本剤群の 3 例及びプラセボ群の 4 例の計 7 例を除く、本剤群の 149 例及びプラセボ群の 145 例の計 294 例が Intention To Treat (ITT) に採用され、有効性解析対象とされた。なお、日本人の症例は 17 例が無作為化の対象となり、8 例は本剤群に、9 例はプラセボ群に割り付けられ、全ての症例が安全性及び有効性の解析対象例とされた。

SEAR 質問票における Self-Esteem ドメインのベースライン値からの変化量が主要評価項目とされた。ITT 集団における Self-Esteem ドメインのベースライン値の平均値は、治療期 8 週時までの変化量の評価対象 280 例（本剤群 143 例、プラセボ群 137 例）では 9.88、治療期 12 週時までの変化量の評価対象 282 例（本剤群 144 例、プラセボ群 138 例）では 9.85 であった。本剤群及びプラセボ群の治療期における Self-Esteem ドメインの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、治療期 8 週時において  $6.56 \pm 0.38$  及び  $2.51 \pm 0.38$ 、治療期 12 週時において  $6.74 \pm 0.42$  及び  $2.86 \pm 0.42$  であり、治療期 8 週時、12 週時においてともに両群間に有意差が認められた（いずれも  $p < 0.0001$ 、共分散分析）。また、各投与群における、治療

期 8 週時と 12 週時の Self-Esteem ドメインの変化量の比較では、有意差は認められなかった。なお、日本人の症例のベースライン値の平均値は 8.94 であり、試験終了（中止）時における本剤及びプラセボ群の変化量（平均値±標準偏差）は 5.38±2.13 及び-1.22±2.62 であった。

本剤群及びプラセボ群の有害事象発現率は、46.4 %（70/151 例）及び 34.2 %（51/149 例）であった。試験期間中に発生した有害事象のために試験が中止された症例は、本剤群 3 例、プラセボ群 1 例であり、内訳は、本剤群ではうつ病の悪化（中等度）、軽度の冠動脈疾患及び服用後の過度の心窩部痛、プラセボ群では中等度の尿路感染症であった。また、有害事象により減量或いは一時的な中断がなされた症例は本剤群で 10 例、プラセボ群で 3 例であった。なお、日本人症例に認められた試験薬との因果関係のある有害事象は、本剤群で 4 件、プラセボ群で 2 件であり、このうち本剤群で認められた副作用はほてり 4 件であった。これらの副作用の重症度は全て軽微であり、有害事象による中止、一時的な中断、或いは減量した症例は両群とも認められなかった。

申請者は、本試験における日本人の成績について、以下のように説明した。本剤は勃起不全患者の Self esteem と overall relationship を高めるのに効果的であると考え。安全性においては、実施症例数は少ないが本剤群で確認された副作用は既知の事象であり、副作用により中止した症例も認められなかったことから忍容性に問題はないと考える。

機構は、本試験成績を踏まえた新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

## 6. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 82 例 101 件であった。発現した主な器官別大分類別副作用の種類は、心臓系障害 50 件、精神系障害 12 件、全身障害及び投与局所様態 9 件等であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 43 例 55 件であり、2 件以上発現した副作用は、心停止及び心肺停止各 4 件、脳出血及び胸痛各 3 件、心室細動、喀血及び肝機能異常各 2 件であった。転帰は回復 20 件、軽快 17 件、後遺症 4 件、死亡 11 件及び不明 3 件であり、転帰が死亡であった副作用は、心停止 3 件、心肺停止 2 件、心不全、急性心不全、心室細動、死亡、溺死及び突然死各 1 件であった。

転帰死亡例について、申請者は以下のように説明した。転帰死亡例では本剤の服用状況が不明な症例が多く、適切に評価し得るのは心室細動の 1 例 1 件のみであった。心室細動の 1 例は本剤 25mg 服用後、性行為中に突発的に心室細動を発現し死亡に至った症例であった。本症例（60 歳代）は糖尿病、高脂血症、肥大心を有しており、冠血流量の低下があったと考えられた。報告医師は、通常性行為をし得ない患者が、性行為可能となったことが契機となり心室細動を引き起こしたと考えられるとしている。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 44 例 46 件であり、主な副作用は急性心筋梗塞 17 件、心筋梗塞 15 件であった。転帰は回復 17 件、軽快 10 件、後遺症 1 件、死亡 5 件、不明 1 件及び未記載 10 件であり、転帰が死亡であった副作用は、急性心筋梗塞 3 件及び心筋梗塞 2 件であった。

転帰死亡例について、申請者は以下のように説明した。転帰死亡例のうち詳細な情報入手可能であったのは 4 件であり、副作用発現日に本剤の服用が確認できたのは 3 件であ

った。このうち1件は本剤100mgと硝酸剤の併用が確認された症例、1件は陳旧性心筋梗塞を有する症例、他の1件は友人譲渡により本剤を入手し服用した症例で、いずれも本剤の適正使用とは異なる使用方法であることが確認された症例であった。本剤と硝酸剤の併用については、承認時の添付文書の警告の項において本剤の投与前から投与後にかけて一酸化窒素(NO)投与剤が投与されないよう注意喚起を行っている。また、本剤の承認後の約7ヵ月間に厚生労働省に心筋梗塞が10件報告され、このうち1件が死亡例であったことを受け、平成11年8月に添付文書の警告の項において本剤投与前に心血管系障害の有無等を十分確認するよう記載し、「その他の副作用」の項において「心筋梗塞」を追記することで注意喚起を強化している。

再審査期間中に収集された再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用は254例301件であり、このうち重篤な副作用は43例55件であった。非重篤な副作用を含めて5件以上発現した副作用は胸痛16件、感覚減退9件、口渇、心停止及び心肺停止各8件、胸部不快感7件、霧視、排尿困難及び呼吸困難各6件、頻尿、多汗症、浮腫・末梢性浮腫及び耳鳴各5件であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。胸痛及び胸部不快感は23件を収集し、重篤なものは3件であった。1件は、併用薬であるエスタロンモカ12(主成分:無水カフェイン、チアミン硝酸塩、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン)との関連性がより強く疑われており、本剤との関連性は低いと考えられた。1件は本剤とアルコールを併用で、頻脈、心不全の悪化と共に胸痛が報告された症例であったが、以前よりアルコール摂取のみで胸苦、頻脈が頻回に発現しており本剤服用後のアルコール摂取により胸苦が強くなることも自覚していた症例であった。報告医師は本剤との関係は否定できないとしているが、アルコールが関与した可能性も考えられるとしている。1件は、入浴時に胸痛が発現した症例であったが、発現時の本剤の服用状況が不明であり、以前から労作性狭心症を有している症例に入浴による運動負荷が加わっていたことから本剤との関連性を評価することは困難であった。これら重篤3件に加え中等度5件を含めた計8件のうち、本剤との関連性を強く疑われる症例はなかったが、虚血症状を伴わない胸痛、胸部不快感が複数例報告されていること及び集積件数が23件と多いことを考慮し、再審査申請後の平成20年1月、使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し注意喚起している。心停止及び心肺停止については収集した8件を収集し、本剤の服用を確認できたのは2件であった。1件は、本剤以外にも詳細不明の媚薬を併用しており、報告医師は併用薬により冠血流量が低下した可能性も否定できないとしている。他の1件は、心室細動を発現後心肺停止に至った症例であり、報告医師は本剤以外に喫煙、性行為により誘因された可能性もあるとし、原因は不明としている。

呼吸困難は6件を収集し、重篤なものは1件であった。本症例はエスタロンモカ12との併用例であり、本剤との併用により洞性頻脈、胸痛、呼吸困難が発現した症例であった。報告医師は本剤とエスタロンモカ12の含有成分であるチアミン硝酸塩との相互作用によるhyperdynamic stateを疑っているが、本剤投与後16時間以上経過してから発現していることを踏まえると、本剤との因果関係は低いと考えられた。現時点で特別な注意喚起の必要性はないと考えるが、今後とも発現状況に十分に留意し、必要に応じて対応を検討する。

また、胸痛、胸部不快感、心停止、心肺停止及び呼吸困難以外の事象では、重篤な副作用或いは転帰が死亡の副作用はみられなかった。

なお、再審査期間中に、感染症症例の報告はなかった。

機構は、再審査期間終了後における重篤な副作用及び再審査時（平成 21 年 10 月）の使用上の注意から予測できない副作用の収集状況、並びに新たな対応の必要性について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

承認時から平成 21 年 10 月 16 日までに 5 件以上集積した重篤な副作用は、急性心筋梗塞 39 件、心筋梗塞 11 件、心不全 6 件、心肺停止、脳出血及び持続勃起症各 5 件であった。急性心筋梗塞及び心筋梗塞は、重篤な副作用として再審査申請後から平成 21 年 10 月 16 日までに 13 件を集積した。このうち、転帰が死亡となったのは 1 件であったが、詳細情報を入手することができず本剤との関連性を特定することができなかった。平成 11 年 8 月の添付文書の改訂（本項にて前述）以降、急性心筋梗塞及び心筋梗塞は、年間 1～4 件を集積し、報告件数や死亡例の増加など特に発現傾向に注意すべき変化は認められていない。持続勃起症は、再審査申請後 2 件を集積しているが、本事象について既に使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」に「勃起の延長」、「持続勃起」を記載し注意を喚起している。以上から、急性心筋梗塞、心筋梗塞及び持続勃起症について現時点での更なる注意喚起の必要はないと考えるが、今後とも発現状況等に十分留意し、必要に応じて対応を検討する（心不全、心肺停止、脳出血については、本項で後述する。）。

承認時から平成 21 年 10 月 16 日までに重篤 5 件以上或いは非重篤を含め 10 件以上集積した再審査時の使用上の注意から予測できない副作用は、感覚鈍麻 14 件、倦怠感 11 件、心不全 6 件、心肺停止及び脳出血各 5 件であった。各事象について検討したところ、感覚鈍麻についてはいずれも非重篤且つ詳細情報が不足している症例が多いこと、倦怠感については使用上の注意の「その他の副作用」の項において類似の副作用として「疲労」及び「無力症」が記載されていること、心不全については心不全の他急性心不全 3 件を集積したが、心疾患や肺高血圧症等の基礎疾患等の本剤以外の要因が考えられる症例及び経過の情報が不足している症例であったこと、心肺停止については心肺停止の他に心停止が 5 件集積したが、本剤の服用が確認された重篤の 2 例は合併症の影響が考えられる症例及び経過の情報が不足している症例であったこと、脳出血については脳出血の他にも膜下出血 1 件を集積したが、高血圧、糖尿病等の基礎疾患の影響が考えられる症例及び別の報告副作用である血小板減少に関連したと考えられる症例であったことから、各事象について現時点での特別な注意喚起の必要性はないと考えるが、今後とも発現状況等に十分留意し、必要に応じて対応を検討する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 相互作用

再審査期間中、本剤との相互作用が疑われた症例として、アルコールとの相互作用、エストロンモカ 12 との相互作用及びアムロジピンベシル酸塩との相互作用各 1 件が収集された。アルコールとの相互作用の 1 件については、「6. 副作用及び感染症」の項において前述した、アルコールとの併用で胸痛を発現した症例であったが、報告医師は前述の通りアルコールが関与した可能性も考えられるとしている。エストロンモカ 12 との相互作用の 1 件については、「6. 副作用及び感染症」の項において前述した本剤との併用により洞性頻脈、胸痛、呼吸困難が発現した症例と同一の症例であり、前述の通り本剤との因果関係は

低いと考えられた。アムロジピンベシル酸塩との相互作用の1件は、本剤との相互作用により低血圧を発現した症例であった。アムロジピンベシル酸塩との相互作用については本剤承認時より、添付文書の使用上の注意の「併用注意」の項において「アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用が増強したとの報告がある」と注意喚起を行っている。

再審査期間中に収集された相互作用が疑われた症例からは既に注意喚起している事象以外に本剤との関連性を強く疑わせる症例はなく、現時点で特別な注意喚起の必要性はないと考えられたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

## 8. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成21年10月時点で、世界約130カ国で承認を取得し、120カ国以上で販売されている。

再審査期間中に、相互作用に関する海外規制当局による使用上の注意の改訂に関する報告を1件、企業中核データシート（以下、「CCDS」という。）改訂を2件報告している。

海外規制当局による添付文書の改訂に基づく報告の1件は、平成11年4月のEU規制当局（CPMP：committee of proprietary medical products）からの「本剤とリトナビルあるいはサキナビルを併用することにより、本剤の血中濃度が有意に上昇することを添付文書に記載すること」という勧告に基づく添付文書の使用上の注意の改訂に関する報告であった。本邦においても平成11年6月、使用上の注意の「相互作用」の「併用注意」の項の改訂を行い、リトナビル、サキナビルと本剤の相互作用に関する注意喚起を行った。CCDS改訂の2件は、いずれも本剤と $\alpha$ 遮断薬の併用に関する注意喚起の変更であった。本邦においても、再審査申請後の平成17年7月に $\alpha$ 遮断薬との併用により降圧効果が増強することがあることから低用量（25mg）から投与を開始するなど慎重に投与することと「併用注意」の項に記載する、平成20年1月に「 $\alpha$ 遮断剤を投与中の患者」を「慎重投与」の項に記載する等、注意喚起を強化している。

再審査申請後から平成22年1月までに、海外での措置報告は11報であった。そのうち、5報は視覚障害や非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）に関する報告であり、勃起不全治療薬と視覚障害との関連性に関する報告、米国添付文書及びCCDSにおいてHearing Loss及び痙攣発作に関する注意喚起がなされたことに関する報告、米国添付文書において一過性健忘に関する注意喚起がなされたことに関する報告、英国医薬品庁のホームページにおいてレバチオ錠の重要安全性情報が掲載されたことに関する報告、鎌状赤血球症患者を対象とした臨床試験において重篤な有害事象（主に鎌状赤血球クリーゼ）の発現率が有意に上昇したため、臨床試験を中止したことに関する報告、米国添付文書において医師が患者に本剤をPDE5阻害薬と併用しないことを情報提供すべき旨の注意喚起が記載されたことに関する報告が各1報であった。国内添付文書においては、NAIONに関する報告に対応し平成17年10月にNAIONについて「その他の注意」の項に追記し、Hearing Loss及び痙攣発作に関する報告に対応し平成20年1月に「その他の副作用」の項に「突発性難聴」を、「その他の注意」の項にPDE5阻害薬投与後に痙攣発作の発現が報告されている旨を追記し、注意喚起を行っている。この他の措置報告のうちレバチオ錠の注意喚起に関する報告、鎌状赤血球症患者を対象とした臨床試験の中止に関する報告については現在の添付文書で注意喚起済みであり、新たな対応は不要であると判断し、一過性健忘に

関する報告については国内で同様の事象、報告がみられていないことから、現時点で新たな対応は実施せず今後とも同様の報告に留意する。

申請者は、再審査期間中に海外規制当局から本剤とリトナビル或いはサキナビルとの併用について注意喚起するよう勧告された理由として、シルデナフィルの  $C_{max}$  及び AUC がリトナビル併用時に 3.9 及び 10.5 倍に、サキナビル併用時には 2.4 及び 3.1 倍増加する知見が得られたと説明したことから、機構は、再審査時点における国内外のプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、インジナビル、サキナビル及びダルナビル）とシルデナフィルとの相互作用が疑われる副作用報告及び研究報告の有無、海外臨床試験における高用量投与時の安全性の成績、それらを踏まえたプロテアーゼ阻害薬を併用禁忌とすることの必要性について尋ね、また、併用時のシルデナフィルの曝露量増加の程度について添付文書上で明確に情報提供する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。平成 22 年 3 月 19 日現在、相互作用が疑われる国内症例の集積はなかった。一方、海外では平成 22 年 3 月 10 日時点で 12 例 12 件が相互作用として報告されており、重篤症例は 2 例であった。このうち 1 例はリトナビル及びサキナビルとの併用例であり、リトナビル及びサキナビル服用中の本剤の 9 回目の投与後に心筋梗塞を発現し転帰が死亡に至った。本症例は中年男性であり、1 日 30 本、30 年間の喫煙者であったこと、総コレステロール値の上昇がみられていたことが副作用発現及び死亡に影響を及ぼした可能性も考えられた。他の 1 例は、リトナビルの併用例であり、シルデナフィルを使用した 2 日後に眼の炎症、眼痛、動悸、潮紅及び勃起増強が発現し、その後回復した。本症例では副作用発現の経過等の詳細情報が少なく、併用投与との関連性は特定できなかった。シルデナフィル 800mg を最高用量とした海外臨床試験においては 200 及び 400mg 投与群で 2 例に重度のめまいがみられた。また、400mg 群では 1 例に蒼白及び重度の失神がみられたが、試験担当医師によりシルデナフィルとの関連は認められないと判断された。本試験でみられたいずれの有害事象も加療、或いは特別な対処をせずに回復している。なお、相互作用が疑われる重篤な副作用の発現を示す研究報告は確認されていない。

以上のように、併用投与と重篤副作用との関連性は特定できないこと及び高用量を投与した海外臨床試験の成績からプロテアーゼ阻害薬併用時の安全性は予測可能と考えられることから併用禁忌とすることは不要と考えるが、併用時のシルデナフィルの曝露量の増加の程度が確認されているリトナビル及びサキナビルを含め CYP3A4 阻害剤併用時の曝露量の増加の程度については添付文書上に明記する。

機構は、PDE5 阻害薬の併用に関する措置報告について、レバチオ錠を処方する医師は肺動脈性肺高血圧症治療の専門医であるのに対し、本剤は医師の専門性を問わず処方されることが想定されること、及び同じ作用機序（PDE5 阻害）で異なる効能・効果、異なる販売名の薬が複数承認されている本邦の状況を踏まえ、本剤の添付文書において本剤と PDE5 阻害薬との併用に関する注意喚起を行うことを検討するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ「慎重投与」の項の「(3) 他の勃起不全治療薬を投与中の患者 [他の勃起不全治療薬との併用使用の経験がない。]」の記載を「PDE5 阻害薬又は他の勃起不全治療薬を投与中の患者 [併用使用に関する安全性は確立していない。]」に改訂すると説明した。

機構は、申請者の以上の説明を了承した。



## 9. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構へ報告された研究報告 17 件のうち、使用上の注意の改訂を要した研究報告は 1 件であった。この 1 件は、多系統萎縮症患者を対象とした臨床試験であり、CCDS の改訂資料として米国本社から入手した社内資料であった。本邦では「多系統萎縮症 (Shy-drager 症候群等) のある患者」を使用上の注意の「慎重投与」の項に追記することで注意喚起を行った。また、再審査期間中にプロテアーゼ阻害剤である硫酸インジナビルとの併用で本剤の血中濃度下面積 (AUC) を顕著に増大させたという相互作用の報告 (*AIDS* 1999;13;101-107) を 1 件収集したがインジナビルは CYP3A4 阻害作用を有しており、同系統のリトナビル、サキナビルを添付文書の使用上の注意の「相互作用 (併用注意)」に記載済みであったことから、特別な対応は行っていないと説明した。この他の報告についても、既に注意喚起済みである、信頼性のある調査においては再現性が得られていない等の理由から新たな対応は行っていないと説明した。

機構は、「8. 重大な措置、海外からの情報」の項でのプロテアーゼ阻害薬と本剤の併用についての申請者の説明及び対応も踏まえ、申請者の説明を了承した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1 (薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上