

再審査報告書

平成 21 年 10 月 2 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名* | ①フリバス錠 25mg ②フリバス錠 50mg ③フリバス錠 75mg ④アビショット錠 25mg** ⑤アビショット錠 50mg** ⑥アビショット錠 75mg** |
| 有効成分名 | ナフトピジル |
| 申請者名 | ①②③旭化成ファーマ株式会社 ④⑤⑥シェリング・プラウ株式会社 |
| 承認の 効能・効果 | 前立腺肥大症に伴う排尿障害 |
| 承認の 用法・用量 | 通常、成人にはナフトピジルとして1日1回25mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1~2週間の間隔をおいて50~75mgに漸増し、1日1回食後経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は75mgまでとする。 |
| 承認年月日 | ①②④⑤平成10年12月25日 ③平成17年3月14日 ⑥平成18年3月15日 |
| 再審査期間 | 6年間 |
| 備考 | *ナフトピジル(旭化成)(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29日付で承認整理された。また、ナフトピジル「オルガノン」(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6月26日付で承認整理された。 **医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造販売承認取得により、「アビショット錠」は平成18年8月4日付で「アビショット錠25mg」「アビショット錠50mg」「アビショット錠75mg」に変更された。 |

下線部：再審査対象

調査の概要

1. 市販後調査全般について

ナフトピジル製剤(以下、「本薬」という。)の使用成績調査及び特別調査は、製剤毎に各々の申請者によって実施された。

フリバス錠 25mg 及び同 50mg の使用成績調査は、未知の副作用、使用実態下での副作用の発生状況の把握、安全性及び有効性に影響を与えられ得る要因について、問題点、疑問点等を把握することを目的として、調査予定症例数 10,000 例以上とし、平成 11 年 3 月から平成 14 年 3 月まで連続調査方式により実施され、国内 1,126 施設より 15,259 例が収集された。

また、フリバス錠の特別調査として、長期使用に関する調査が、使用成績調査のうち、標準観察期間(3ヵ月)以降も投与が継続された症例を対象とし、収集目標症例数 1,000 例以上として平成 11 年 3 月から平成 15 年 3 月まで実施され、国内 769 施設より 6,542 例が収集された。また、使用実態下における安全性及び有効性に関する詳細な評価項目での検討を目的とした特別調査が、収集目標症例数 1,000 例程度として平成 12 年 3 月から平成 13 年 6 月まで中央登録方式により実施され、国内 101 施設より 982 例が収集された。

アビショット錠 25mg 及び同 50mg の使用成績調査は、未知の副作用、使用実態下での副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を把握することを目的として、調査予定症例数 5,000 例とし、平成 11 年 4 月から平成 14 年 2 月まで連続調査方式により実施され、国内 569 施設より、6,233 例が収集された。

また、アビショット錠の特別調査として、膀胱刺激症状に対する安全性と有効性に関す

る調査が、調査予定症例数 100 例として平成 12 年 2 月から平成 16 年 3 月まで、中央登録方式によって実施され、国内 27 施設より 248 例が収集された。また、効果発現時期と安全性に関する調査が、調査予定症例数 300 例として平成 13 年 1 月から平成 16 年 12 月まで、中央登録方式によって実施され、国内 31 施設より 304 例が収集された。

なお、市販後臨床試験は、いずれの製剤においても実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

【フリバス錠】

収集された 15,259 例のうち、重複症例 44 例、初診以降来院なしの症例 776 例、途中より来院なし、投与期間不十分等の理由により有害事象の有無が判定不能と担当医により判断された症例 58 例の計 878 例が除外され、14,381 例が安全性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 2.8%（398/14,381 例）であり、承認時までの臨床試験（前期及び後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、臨床薬理試験及び長期投与試験）における副作用発現率 4.4%（27/611 例）と比較して高くはなかった。主な器官別大分類別副作用の発現頻度とその内訳は、神経系障害 1.3%（189 例、内訳：浮動性めまい 122 件、体位性めまい 59 件、頭痛 10 件等）、胃腸障害 0.5%（68 例、内訳：胃不快感 28 件、便秘 16 件、下痢 14 件等）、皮膚及び皮下組織障害 0.3%（37 例、内訳：発疹 13 件等）、全身障害及び投与局所様態 0.2%（35 例、内訳：倦怠感 13 件、口渇 11 件等）、血管障害 0.2%（27 例、内訳：低血圧 25 件等）であり、承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、入院・外来区分、年齢、投与前重症度（軽症、中等症及び重症）、罹病期間、投与開始時 1 日投与量、最大 1 日投与量、平均 1 日投与量、使用期間、併用薬の有無及び種類、合併症の有無及び種類、並びに医薬品副作用歴の有無が検討された。その結果、罹病期間、投与開始時 1 日投与量、使用期間、併用薬のうち排尿障害用薬併用の有無及びホルモン剤併用の有無、並びに医薬品副作用歴の有無により、副作用発現率に有意差が認められた。

これらの結果について、申請者は以下のように説明した。罹病期間別の副作用発現率は、3 ヶ月未満 2.4%（99/4,066 例）、3 ヶ月以上 6 ヶ月未満 2.5%（27/1,089 例）、6 ヶ月以上 1 年未満 2.3%（27/1,184 例）、1 年以上 2 年未満 2.5%（37/1,475 例）、2 年以上 3 年未満は 2.6%（24/938 例）、3 年以上 3.9%（84/2,152 例）であり、罹病期間が 3 年以上の患者で高かった。罹病期間が 3 年以上の患者で投与前重症度が中等度及び高度の患者が多かったが、背景因子の考察から投与前重症度別には副作用発現率に差がないこと及び 3 年未満の患者においては副作用発現率に差がないことから、3 年以上の患者で副作用発現率が高かった理由は明らかではなかった。しかしながら、罹病期間別に発現した副作用の種類の検討の結果から、特に臨床上問題となる点はみられなかった。投与開始時 1 日投与量別の副作用発現率は、25mg 以下 3.2%（185/5,748 例）、25mg 超 50mg 以下 2.5%（204/8,214 例）、50mg 超 75mg 以下 2.5%（9/355 例）、75mg 超 0%（0/50 例）であり、投与開始時 1 日投与量が少ない患者で高かった。投与開始時 1 日投与量が 25mg 以下の患者と 25mg 超の患者に発現した器官別大分類別副作用の発現率については、有意差は認められなかった。副作用の種類別については、浮動性めまい、体位性めまい及び低血圧が、投与開始時 1 日投与量が 25mg 以下の患者において多く発現する傾向がみられた。投与開始時 1 日投与量が 25mg 以下の患者において降圧剤を併用している患者の割合 18.0%（1,033/5,744 例）が 25mg 超の患者の 13.3%（1,156/8,637 例）に比較して高かったことがその一因として考えられた。承認時より降圧剤投与患者に対しては、低血圧に関する副作用発現について添付文書に記載され、注意喚起されている。また投与開始時 1 日投与量が 25mg 以下の患者及び 25mg 超の患者に発現した重篤な副作用発現率はいずれも 0.1%（4/5,748 例及び 5/8,609 例）であることから、特に問題は認められなかった。使用期間別の副作用発現率は、7 日未満 39.3%（48/122 例）、7 日以上 28 日未満 9.3%（111/1,188 例）、28 日以上 84 日未満 4.2%（116/2,795 例）、84 日以上 168 日未満は 1.1%（86/7,495 例）、168 日以上 1.3%（35/2,767

例) であり、使用期間が短い患者で副作用発現率が高かった。この理由として、投与初期に副作用が発現したため、投与が中止されたことが考えられた。また、使用期間が7日未満と7日以上との患者における器官別大分類別副作用の発現率を比較した結果、免疫系障害、神経系障害、耳及び迷路障害、心臓障害、血管障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害、胃腸障害、皮膚及び皮下組織障害、全身障害及び投与局所様態において有意差が認められたがいずれも副作用発現症例が少なかったことから、副作用発現率の評価は困難であった。なお、投与期間が7日未満の患者において、浮動性めまい及び体位性めまいの副作用発現率が高かったが、投与初期におけるこれらの副作用発現については、既に重要な基本的注意において注意喚起されている。副作用の程度が重篤であった症例の割合は投与期間が7日未満及び7日以上との患者において、0.8% (1/122例) 及び0.1% (9/14,245例) であり、投与期間が7日未満の患者で報告された重篤な副作用は浮動性めまいの1例で、副作用発現状況についての評価は困難であった。医薬品副作用歴「有」の患者の副作用発現率は7.7% (20/259例) と、「無」の患者の2.7% (365/13,612例) に比べて高かったものの、医薬品副作用歴と発現した症状には関連性はみられなかった。なお、併用薬の種類別では、排尿障害用剤 (オオウメガサソウエキス・ハコヤナギエキス、セルニチンポーレンエキス及び酢酸クロルマジノン等) の併用「無」の患者の副作用発現率 (3.0%、282/9,363例) が、併用「有」の患者 (2.3%、116/5,014例) に比べて高く、ホルモン剤 (酢酸クロルマジノン、アリルエストレノール等) の併用「無」の患者の副作用発現率 (2.9%、367/12,671例) が併用「有」の患者 (1.8%、31/1,706例) に比べて高かったが、併用薬の影響により副作用発現率が低くなる理由は不明であった。

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、安全性に関して現時点で特段の対応が必要となる問題点はないと判断した。

【アビシヨット錠】

収集された6,233例のうち、初診以降来院なしの症例213例、登録違反の症例185例、契約違反の症例129例等、計629例が除外され、5,604例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は3.0% (169/5,604例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率4.4% (27/611例) と比較して高くはなかった。主な器官別大分類別副作用の発現率とその内訳は、神経系障害1.5% (93例、内訳：浮動性めまい54件、体位性めまい25件、頭痛9件等)、胃腸障害0.5% (31例、内訳：下痢9件、胃不快感8件、便秘4件等)、全身障害及び投与局所様態0.2% (14例、内訳：口渇4件等)、血管障害0.2% (13例、低血圧5件、起立性低血圧5件等)、臨床検査0.2% (12例、内訳：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加7件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加5件等)、皮膚及び皮下組織障害0.2% (11例、内訳：発疹8件等) であり、承認時までの臨床試験及びフリバス錠の使用成績調査と同様の傾向であった。安全性解析対象除外症例629例及び投与開始後12週以降の調査票である継続投与症例票のみ除外となった60例の計689例においては、15例 (20件) で副作用が発現した。発現した副作用は、浮動性めまい9件、頭痛3件、動悸、上室性頻脈、悪心、便秘、倦怠感、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び中毒性皮疹各1件であり、いずれも既知の副作用であった。このうち重篤であった副作用は上室性頻脈の1例1件であった。

安全性に影響を及ぼす要因として、入院・外来区分、年齢、投与前重症度 (軽症、中等症及び重症)、罹病期間、投与開始時1日投与量、最大1日投与量、平均1日投与量、使用期間、併用薬の有無及び種類、合併症の有無及び種類、医薬品副作用歴の有無、並びにアレルギー歴の有無が検討された結果、使用期間、医薬品副作用歴の有無、併用薬のうち排尿障害用薬の有無、並びに合併症のうち心疾患の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

使用期間については、7日以下の患者において副作用発現率が高かったが、これは副作用が発現した投与初期に本薬の投与が中止されたためと考えられた。医薬品副作用歴の有無については、「有」の患者の副作用発現率が「無」の患者に比較して高かったが、重篤

な症例がなかったため、特に問題は無いと考えられた。排尿障害用薬の併用の有無については、「無」の患者の副作用発現率が「有」の患者と比較して高かったが、排尿障害用薬「有」の患者において副作用発現率が低いことから安全性に問題はないと考えられた。心疾患の有無については、「有」の患者の副作用発現率が「無」の患者よりも高かった。心疾患「有」の患者で多く見られた副作用は、浮動性めまい、体位性めまいなど、起立性低血圧が疑われる症例であったが、これらの副作用が認められた15例中10例が血圧に作用する薬剤を併用していることから、本薬によるこれらの薬剤の降圧作用の増強が要因であると考えられた。

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となる問題点はないと判断した。

2-2. 有効性

【フリバス錠】

安全性解析対象症例14,381例のうち、適応外疾患症例1例（前立腺癌）、途中より来院なし、投与期間不十分等の理由により全般改善度が判定不能である症例320例の計321例が除外され、14,060例が有効性解析対象症例とされた。使用成績調査における全般改善度は、投与開始時と比較した自他覚所見に基づき、担当医によって「改善、やや改善、不変、悪化」の4段階で評価された。「改善」と判断された症例の割合（以下、「改善率」という。）は44.6%（6,277/14,060例）であり、承認時までの第Ⅲ相二重盲検比較試験における改善率（「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の5段階評価での「改善」以上）71.9%（69/96例）と比較して有意に低かった。これは使用成績調査において「やや改善」と判断された症例の割合が41.6%（5,854/14,060例）であり、承認時までの臨床試験において「やや改善」と判断された割合の17.7%（17/96例）と比較して高かったことが影響していると考えられた。使用成績調査において「著明改善」を設定しなかったことから「改善」の判定閾値が上昇したため、「やや改善」の頻度が上昇し、結果的に使用成績調査における改善率が承認時までの臨床試験に比較して有意に低くなったと推定された。なお、「不変」又は「悪化」を無効例とした場合の無効率は13.7%（1,929/14,060例）であり、承認時までの10.4%（10/96例）との間に有意差は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、入院・外来区分、年齢、投与前重症度（軽症、中等症及び重症）、罹病期間、投与開始時1日投与量、最大1日投与量、平均1日投与量、使用期間、併用薬の有無及び種類、合併症の有無及び種類、並びに医薬品副作用歴の有無が検討された。その結果、入院外来の区分、年齢、投与前重症度、罹病期間、使用期間、併用薬の有無及び併用薬のうち生薬・漢方併用の有無及びその他の薬剤の併用の有無、合併症の有無及び合併症のうち、腎障害、心疾患、脳血管障害及びその他合併症の有無により、全般改善度の改善率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。投与前重症度別の改善率は、軽症の患者で45.7%（2,187/4,790例）、中等症の患者で44.6%（3,610/8,097例）、重症の患者で41.2%（479/1,164例）であり、重症度が低い症例ほど改善率が高かった。これは一般に重症度が低いほど改善しやすいためだと考えられた。なお、承認時までの背景因子別総合判定においても、重症度別の改善率は、軽度60.9%（109/179例）、中等度62.8%（189/301例）及び重度52.5%（21/40例）であり、重症度が低いほど改善しやすい傾向が確認されている。合併症の有無別の改善率は、合併症「有」の患者で42.9%（3,123/7,283例）、合併症「無」の患者で47.0%（3,013/6,414例）であり、合併症「無」の患者で改善度が高かった。合併症の種類別では、腎障害「無」の患者の改善率が45.0%（5,954/13,225例）、「有」の患者が38.6%（182/472例）、心疾患「無」の患者の改善率が45.3%（5,590/12,329例）、「有」の患者が39.9%（546/1,368）、「脳血管障害」無」の患者の改善率が45.6%（5,781/12,678例）、「有」の患者が34.8%（355/1,019例）、その他合併症「無」の患者の改善率が45.6%（4,621/10,133例）、「有」の患者が42.5%（1,515/3,564例）であり、合併症の「無」の患者の改善率が「有」の患者の改善率に比べて高かった。各合併症に関して、多数だった疾患上位5疾患について改善率を求めた結果、いずれの合併症においても、特徴的に改善率を低下させる疾患は特定されなかった。入院

外来の区分については、「外来」の患者の改善率は45.0% (6,070/13,486例)であり、「入院」の患者の36.0%(68/189例)及び「入院⇔外来」の患者の36.2% (138/381例)に比べて高かった。「外来」の患者、「入院」の患者及び「入院⇔外来」の患者における投与前重症度の割合及び合併症の有無の割合が異なり、「外来」の患者においては、重症度が軽度である患者及び合併症「無」の患者が多いことから、改善率に有意差が認められたと考えられた。年齢別の改善率は、40歳未満73.1% (38/52例)、40歳以上50歳未満50.0% (114/228例)、50歳以上60歳未満46.8% (825/1,763例)、60歳以上70歳未満45.6% (2,138/4,689例)、70歳以上80歳未満44.4% (2,404/5,415例)、80歳以上39.6% (758/1,912例)であり、年齢が低いほど改善率が高かった。65歳以上の患者及び65歳未満の患者における投与前重症度の割合が異なり、65歳以上の患者においては投与前重症度が中等度及び重度の患者の割合が高いことから、改善率に有意差が認められたと考えられた。罹病期間別の改善率は、3ヵ月未満51.0% (2,025/3,969例)、3ヵ月以上6ヵ月未満49.5% (528/1,066例)、6ヵ月以上1年未満46.3% (541/1,168例)、1年以上2年未満43.3% (626/1,447例)、2年以上3年未満41.5% (379/914例)、3年以上37.9% (802/2,115例)であり、罹病期間が短い症例ほど改善率が高かった。この理由として、罹病期間が長い症例ほど難治性となっていることが考えられた。使用期間別の改善率は、7日未満11.1% (9/81例)、7日以上28日未満25.3% (270/1,068例)、28日以上84日未満36.1% (971/2,689例)、84日以上168日未満49.2% (3,673/7,461例)、168日以上49.1% (1,349/2,749例)であり、使用期間が長い症例ほど改善率が高かった。これは、本薬の効果は数週間の継続的な使用により発現することが承認時までの臨床試験からも確認されていることから、薬効が十分に発現しないと考えられる投与開始早期に「無効」として中止された症例が多かった結果、相対的に使用期間が長い症例における改善率が高かったと考えられた。併用薬の有無別の改善率は、併用薬「有」の患者44.0% (3933/8944例)で、併用薬「無」の患者45.8% (2,343/5,112例)に比較して低かった。併用薬の種類別では、生薬・漢方の併用「無」の患者の改善率が44.9% (6,121/13,623例)と、併用「有」の患者の35.8% (155/433例)に比べて高く、その他の併用薬「無」の患者の改善率も45.4% (4,493/9,893例)と、「有」の患者の42.8% (1,783/4,163例)に比べて高かった。これは併用薬「有」であった患者における入院患者の割合が74.1% (140/8,540例)と、併用薬「無」における患者の入院患者の割合25.9% (49/4,942例)に比較して多かったためと考えられた。なお、生薬・漢方として併用された薬剤は八味地黄丸、牛車腎気丸及び猪苓湯等、その他の併用薬として併用された薬剤は臭化ジスチグミン、塩化フラボキサート及びアロプリノール等であり、排尿困難に使用される薬剤以外の薬剤も多く含まれていた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点において特段の対応が必要となる問題点はないと判断した。

【アピシヨット錠】

安全性解析対象症例5,604例のうち、効果判定が不能もしくは投与期間が不明であった288例、適応外使用であった2例の計290例が除外され、5,314例が有効性解析対象症例とされた。改善度は担当医の判断により「改善、やや改善、不変、悪化」の4段階で評価された。その結果、「改善」と判定された症例の割合(以下、「改善率」という。)は45.3% (2,408例)、「不変」もしくは「悪化」と判定された症例の割合(以下、「無効率」という。)は16.2% (863例)であり、承認時の臨床試験における改善率(「フリバス錠」項において前述)より低かった。

有効性に影響を与える要因が検討された結果、投与前重症度、罹病期間、1日最大投与量、1日平均投与量、使用期間、併用薬のうちホルモン剤の有無について、無効率に有意差が認められた。これらの要因については、患者の状態に起因すること等が考えられ、特段に対応を必要とする問題点はなかったと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点において特段の対応が必要となる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及び長期投与された患者）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。

高齢者（65歳以上）：

【フリバス錠】

安全性解析対象症例 14,381 例中、65 歳以上の高齢者に対して本薬が投与された症例は 10,382 例であった。高齢者の副作用発現率は 2.8% (294/10,382 例) であり、65 歳未満の非高齢者の 2.6% (104/3,998 例) との間に有意差は認められなかった。高齢者における主な副作用は、神経系障害 1.3% (132/10,382 例、浮動性めまい、体位性めまい等)、胃腸障害 0.5% (54/10,382 例、胃不快感、便秘等)、全身障害及び投与局所様態 0.3% (26/10,383 例、倦怠感、口渇等) であった。副作用の程度は、重篤 8 件、非重篤 352 件、不明 1 件であった。高齢者及び非高齢者において器官別大分類別副作用の発現率を比較した結果、腎及び尿路障害が、高齢者において高かった。高齢者で多く発現した副作用は排尿困難、頻尿、切迫性尿失禁、失禁、尿閉及び夜間頻尿であったが、いずれも報告例数は 5 例以下であり、特徴的な症状はみられなかった。これらの副作用については、高齢者において、前立腺肥大による下部尿路症状が副作用として報告された可能性が考えられた。重篤な副作用が発現した症例の割合は、高齢者及び非高齢者においていずれも 0.1% (7/10,382 例及び 2/3,998 例) であり、有意差は認められなかった。一方、有効性については 10,150 例が解析対象とされた。高齢者の改善率は 43.7% (4,440/10,150 例) と、非高齢者の 47.0% (1,837/3,909 例) に比べて低かった。これは高年齢においては投与前重症度が「重症」の患者の割合が高いためであると考えられた（投与前重篤度の影響については、「2-2 有効性」の項において前述）。

【アビシヨット錠】

安全性解析対象症例 5,604 例のうち、65 歳以上の高齢者に対して本薬が投与された症例は 4,089 例であった。副作用発現率は 3.1% (128/4,089 例) であり、65 歳未満の 2.7% (41/1,515 例) と比較して有意差は認められなかった。無効率については、高齢者 16.3% (634/3,889 例)、非高齢者 16.1% (229/1,425 例) であり、有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：

【フリバス錠】

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 486 例が収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は 1.9% (9/486 例) であり、腎機能障害「無」患者の 2.7% (368/13,516 例) との間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、神経系障害 1.0% (5/486 例、浮動性めまい、頭痛)、皮膚及び皮下組織障害 0.4% (2/486 例、湿疹、そう痒症) であった。副作用の程度は、重篤 2 件、非重篤 7 件、不明 1 件であった。腎機能障害「有」及び「無」の患者において、器官別大分類別副作用の発現率を比較した結果、有意差は認められなかった。また、副作用の種類別についても偏りは認められなかった。副作用の程度が重篤であった症例の割合は、腎機能障害「有」の患者及び「無」の患者において、0.2% (1/486 例) 及び 0.1% (7/13,516 例) であり、腎機能障害「有」の患者で報告された重篤な副作用は「前立腺癌・腸管閉塞」の 1 例であった。一方、腎機能障害「有」の患者の改善率は 38.6% (182/472 例) であり、腎機能障害「無」の患者の改善率 45.0% (5,954/13,225 例) に比べて有意に低かった（「2-2 有効性」の項において前述）。

【アビシヨット錠】

腎機能障害「有」の副作用発現率は 2.4% (4/166 例) であり、腎機能障害「無」の患者の 3.0% (165/5,438 例) に比較して、有意差はなかった。無効率は、腎機能障害「有」の患者 13.6% (21/154 例)、腎機能障害「無」の患者 16.3% (842/5,160 例) であり、腎機能障害の有無で有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：

【フリバス錠】

肝機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として799例が収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は、2.5% (20/799例)であり、肝機能障害「無」の患者の2.7% (357例/13,203例)との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、神経系障害1.0% (8/799例、浮動性めまい、傾眠等)、臨床検査0.5% (4/799例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ減少等)であった。副作用の程度は、重篤1件、非重篤25件であった。肝機能障害「有」及び「無」の患者において、器官別大分類別の副作用発現率を比較した結果、臨床検査が肝機能障害「有」の患者において高かった。臨床検査について、副作用の種類別に比較したところ、血中アルカリホスファターゼ減少、血中アルカリホスファターゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コリンエステラーゼ減少及び血中コレステロール増加の各項目において肝機能障害「有」の患者で発現率が高値であった。副作用の程度が重篤であった症例の割合は、肝機能障害「有」の患者及び「無」の患者において、0.1% (1/799例)及び0.1% (7/13,203例)であり、肝機能障害「有」の患者で報告された重篤な副作用は「中毒性皮疹」の1例であった。一方、肝機能障害を有する患者の改善率は45.6% (354/777例)であり、肝機能障害を有しない患者の改善率44.8% (5,782/12,920例)との間に有意差は認められなかった。

【アビシヨット錠】

肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は4.0% (9/223例)であり、肝機能障害「無」の患者の3.0% (160/5,381例)に比較して有意差はなかった。無効率は、肝機能障害「有」の患者16.8% (35/208例)、肝機能障害「無」の患者16.2% (828/5,106例)であり、肝機能障害の有無で有意差は認められなかった。

長期使用された患者：

【フリバス錠】

特別調査にて別途検討された。

【アビシヨット錠】

使用成績調査から、本薬が投与された期間が12週以上の症例が抽出された。投与期間が12週以上であった患者の副作用発現率は1.8% (72/3,963例)であり、投与期間が12週未満であった患者の6.2% (97/1,558例)より有意に低かった。また、無効率は、投与期間が12週以上の患者は10.1% (398/3,945例)であり、12週未満の患者の34.0% (465/1,369例)と比較して有意に低かった。以上より、投与期間が12週以上の長期使用された患者について、安全性、有効性について問題となる点は認められなかった。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者における安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

2-4. 重点調査項目

【フリバス錠】

本薬の薬理学的な作用機序から、起立性低血圧が発現する可能性があるため、使用成績調査において起立性低血圧が発現が重点調査項目として設定された。安全性解析対象症例14,381例中、起立性低血圧が1例1件、起立性低血圧が疑われる副作用症状（浮動性めまい、体位性めまい、低血圧）が182例206件に発現し、これらの発現率は1.3% (183/14,381例)であった。程度は重篤1件（浮動性めまい）、非重篤205件及び不明1件であり、転帰は回復又は軽快191件、未回復2件及び不明14件であった。起立性低血圧が疑われる副作用症状の発現に影響を与えると考えられる要因について、年齢、入院・外来区分、投与前重症度、罹病期間、投与開始時1日投与量、最大1日投与量、平均1日投与量、使用期

間、併用薬の有無、合併症の有無及び医薬品副作用歴の有無が検討された。この結果、使用期間により副作用発現率に有意差が認められた。7日未満の患者で副作用発現率が高かったが、これは投与初期に副作用が発現し、投与を中止されたためであると申請者は説明した。なお、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、起立性低血圧があらわれることがある旨及び本薬の投与初期又は用量の急増時等に、起立性低血圧に基づくめまい、立ちくらみ等があらわれる旨が記載され、既に注意喚起されている。

【アビシヨット錠】

フリバス錠と同様に、本薬の薬理的な作用機序から、起立性低血圧が発現する可能性があるため、使用成績調査において起立性低血圧の発現が重点調査項目として設定された。安全性解析対象症例 5,604 例において、起立性低血圧が疑われる副作用は 74 例（1.3%）に 78 件（内訳：浮動性めまい 47 件、体位性めまい 22 件、起立性低血圧 5 件、低血圧 4 件）発現した。これらの副作用の発現に影響を及ぼす要因として、年齢、1日最大投与量、1日平均投与量、初回1日投与量、使用期間、併用薬の有無及び種類並びに合併症の有無及び種類が検討された結果、使用期間、併用薬のうちホルモン剤及び降圧薬、合併症のうち心疾患の有無により、有意差が認められた。使用期間については、2-1の安全性の項において前述したとおりである。ホルモン剤の有無については、併用薬「有」の患者で「無」の患者より副作用発現率が低かったことから安全性に問題は無いと考えられた。併用薬のうち降圧薬の有無については、併用「有」の患者において起立性低血圧に関連する副作用の発現率が高かった。これは本薬との併用により、降圧作用が増強されたためと考えられた。降圧薬との併用において副作用が発現した症例は、すべて重篤ではなかった。合併症のうち心疾患については、「有」の患者において重点調査項目に設定された副作用の発現率が高かった。これらの副作用が発現した症例 15 例のうち、10 例において血圧に作用する薬剤（カルシウム拮抗薬、β1遮断薬、ACE阻害薬等）を併用しており、これらの薬剤による降圧作用が増強されたためと考えられた。なお、使用期間については、フリバス錠においてもこれらの副作用の発現に影響を及ぼす因子として特定されている。

起立性低血圧、低血圧、浮動性めまい及び体位性めまいについては、起立性低血圧、低血圧、めまい、立ちくらみ及びふらつきとして、既に「重要な基本的注意」の項に記載されている。また、利尿薬、降圧薬との併用についても、既に「相互作用」及び「重要な基本的注意」の項に記載されている。

以上より、機構は、現時点で新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

3. 特別調査について

3-1 フリバス錠

1) 長期使用に関する調査

①安全性

収集された 6,542 例のうち、重複症例 18 例、使用成績調査で安全性解析除外であった症例 12 例、使用成績調査終了時以降来院なしであった症例 141 例、有害事象の有無が不明である症例 14 例の計 185 例が除外され、6,357 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 1.7%（108/6,357 例）であった。また、使用期間 366 日以上長期使用症例の副作用発現率は 1.1%（52/4,566 例）であり、365 日以下の症例の 3.1%（56/1,786 例）に比べ低かった。使用期間 366 日以後に収集された副作用は浮動性めまい 5 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高血圧各 2 件、上腹部痛、胃不快感、不快感、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、体位性めまい、無感情、頻尿、尿失禁及び勃起不全各 1 件であり、重篤なものはなかった。これらの多くは使用期間が 365 日以内に収集された副作用や使用成績調査でも認められた副作用であった。

②有効性

安全性解析対象症例 6,357 例のうち、適応外疾患症例 1 例（前立腺癌）、全般改善度が

判定不能である症例 65 例の計 66 例が除外され、6,291 例が有効性解析対象症例とされた。使用期間が 366 日以上長期使用症例の改善率は 59.4% (2,700/4,543 例) であり、承認時までの長期投与試験における改善率 73.3% (22/30 例) と比較して低かった。これは本特別調査において「やや改善」と判断された症例の割合 35.6% (1619/4,543 例) が、承認時までの長期投与試験において「やや改善」と判断された割合の 20.0% (6/30 例) と比較して高かったことが影響していると考えられた。本特別調査において「著明改善」を設定しなかったことから「改善」の判定閾値が上昇したため、「やや改善」の頻度が上昇し、結果的に本特別調査における改善率が承認時までの長期投与試験に比較して有意に低くなったと推定された。

以上より、長期使用に関する調査の結果において、本薬の安全性及び有効性に関し問題となる事例は認められなかったと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

2) 詳細な安全性と有効性の調査

本調査は、本薬の使用実態下において、以下の評価項目について確認することを目的として実施された。有効性に関する項目は、排尿障害臨床試験ガイドライン（排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会編、1997）の効果判定の主要項目である①国際前立腺症状スコア（以下、「I-PSS」という。）、②QOL スコア、③最大尿流率（以下、「Qmax」という。）、④全般治療効果（①～③の総合判定）及び⑤全般改善度（担当医による判定）を、安全性に関する項目は、①有害事象の発現の有無と種類、②臨床検査値の異常変動（悪化）の有無と検査値とされた。対象は投与開始時における①I-PSS の合計が 8 点以上、②QOL スコアが 2 点以上、③Qmax が 15mL/sec 未満のすべての条件を満たし、その後の経過観察が可能と思われる患者とされた。

①安全性

収集された 982 例のうち、初診以降来院なしの症例 80 例、有害事象の有無が不明であった症例 2 例の 82 例が除外され、900 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 5.6% (50/900 例) であり、承認時までの臨床試験（前期及び後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、臨床薬理試験及び長期投与試験）における副作用発現率 4.4% (27/611 例) よりも高かった。なお、承認時までの臨床試験における副作用発現率には、臨床検査値異常であった症例の割合が含まれておらず、本特別調査における器官別大分類別副作用の臨床検査を除く副作用発現率は 3.4% (31/900 例) であった。本特別調査において発現した主な器官別大分類別副作用の発現率と内訳は、臨床検査 2.4% (22/900 例、内訳：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 11 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 9 件、血中乳酸脱水素酵素増加 4 件、白血球数増加 4 件等）、神経系障害 1.7% (15/900 例、内訳：浮動性めまい 10 件等）、胃腸障害 0.4% (4/900 例、内訳：胃不快感 4 件) であった。また、重点調査項目の起立性低血圧の副作用の発現は認められず、起立性低血圧が疑われる副作用症状（浮動性めまい、体位性めまい、低血圧）は 1.4% (13/900 例) に発現したが、重篤な症例はなく、転帰は不明の 1 例を除きすべて回復又は軽快であった。

②有効性

安全性解析対象症例から全般改善度が判定不能の症例 48 例が除外され、852 例が有効性解析対象症例とされた。I-PSS、QOL スコア、Qmax についてはそれぞれ排尿障害臨床試験ガイドライン（1997）に従って「著効、有効、やや有効、不変、悪化」の 5 段階で投与開始 6 週間後（6 週以内で投与中止された場合はその時点）に評価され、「やや有効」以上の症例の割合（以下、「症例率」という。）が算出された。なお、各項目の「やや有効」以上とする基準は、I-PSS については「本薬投与後 I-PSS/本薬投与前 I-PSS」が 0.75 以下、QOL スコアについては「本薬投与前 QOL スコア－本薬投与後 QOL スコア」が 1 以上、Qmax については「本薬投与後 Qmax－本薬投与前 Qmax」が 2.5mL/sec 以上である。各項目における「やや有効」以上の症例率は、I-PSS は 56.8% (499/879 例)、QOL スコアは 57.0% (499/876 例)、Qmax は 37.5% (323/862 例) であった。また I-PSS、QOL スコア、Qmax の中央値から求めた全般治療効果は、53.1% (450/848 例) であった。また、自他覚所見に基づき、担当医によって全般改善度が「改善、やや改善、不変、悪化」の 4 段階で評価された。そ

の結果、各症例率は、改善 41.3% (352/852 例)、やや改善 39.0% (332/852 例)、不変 18.3% (156/852 例) 及び悪化 1.4% (12/852 例) であり、使用成績調査の結果とほぼ同様であった。なお、投与 2、4 及び 6 週後の IPSS、QOL スコア及び Qmax がやや有効以上であった症例の割合及び全般治療効果が改善であった症例の割合を比較したところ、承認時までの臨床試験の結果と同様に経時的に改善する結果が得られた。

以上より本薬の安全性並びに有効性に関して問題となる事項は認められなかったと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

3-2 アビシヨット錠

1) 膀胱刺激症状に対する安全性と有効性に関する調査

本調査は、前立腺肥大症に伴う排尿障害に関する症状のうち、夜間頻尿等の膀胱刺激症状に対する本薬の有効性、安全性を検討することを目的とし、I-PSS が 8 点以上であって膀胱刺激症状に関する I-PSS の質問のいずれかが 3 点以上の前立腺肥大症に伴う排尿障害と診断された患者等が対象とされ実施された。

①安全性

収集された 248 例のうち、初診以降来院なしの症例 9 例、登録期間外に登録された症例 3 例等、計 17 例が除外され、231 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 2.6% (6/231 例) であり、発現した副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、頭痛、薬剤性皮膚炎、体位性めまい、動悸、浮動性めまい、アスパラギン酸トランスフェラーゼ増加が各 1 例であった。副作用の程度は、すべて非重篤で、転帰は回復 4 件、軽快 1 件、不明 3 件であった。安全性に影響を及ぼす要因は特定されなかった。

②有効性

安全性解析対象症例 231 例のうち、主要評価項目である Frequency/Volume chart 測定未実施の症例 61 例、投与開始時の膀胱刺激症状に関する I-PSS のいずれの質問も 2 点以下であった症例 18 例、投与開始時の I-PSS が 7 点以下の症例 17 例等、計 118 例が除外され、113 例が有効性解析対象症例とされた。患者の排尿回数及び排尿量の推移について Frequency/Volume chart を用いて調査した結果、本薬投与前と投与後において、昼間排尿回数、夜間排尿回数及び 1 日平均排尿量は有意に減少、1 回平均排尿量は有意に増加し、膀胱刺激症状に対する改善傾向が認められた。また、I-PSS 及び患者自身により 7 段階に評価された、排尿状態に対する満足度を示す QOL についても投与前後において、有意に改善した。

以上より本薬の安全性並びに有効性に関して問題となる事項は認められなかったと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

2) 効果発現時期と安全性に関する調査

本調査は、本薬の臨床効果の発現時期とともに、効果発現までの日数に影響を与える要因を検討することを目的とし、I-PSS が 8 点以上である患者等を対象に実施された。

①安全性

収集された 304 例のうち、初診以降来院なしの症例 18 例が除外され、286 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 3.8% (11/286 例) であり、発現した副作用は、浮動性めまい 3 件、倦怠感、口渇、感覚減退、頭痛、血圧低下、低血圧、血小板数減少、血中カリウム増加、血中コレステロール増加、血中尿素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 件であった。副作用の程度はすべて非重篤であり、転帰は、回復 8 件、軽快 2 件、不明 4 件であった。安全性に影響を及ぼす要因は特定されなかった。

②有効性

安全性解析対象症例 286 例のうち、投与後の I-PSS のデータがない症例 22 例等、計 43 件が除外され、243 例が有効性解析対象症例とされた。I-PSS 投与前後比が 0.75 以下に減少した時点を効果発現時期としたところ、効果発現時期 (平均±標準偏差) は 13.0±14.9 日であった。また、I-PSS については投与開始 1~3 日後以降において投与開始前より有意に減少し、6 週後まで減少傾向を示したが、2 週後には 6 週後とほぼ同様の I-PSS スコアを示

した。また、QOLについてもほぼ同様の傾向を示した。本薬の効果発現時期に影響を及ぼす要因が検討された結果、初回投与量について有意差が認められ、初回投与量が多い患者で効果発現日数が短かった。

以上より本薬の安全性並びに有効性に関して問題となる事項は認められなかったと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

4. 副作用及び感染症について

【フリバス錠】

再審査期間中に収集された重篤な副作用は、44例（49件）であった。このうち、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17例（19件）であり、発現した副作用は、前立腺癌3件、肺炎、糖尿病、パーキンソン病、心不全、間質性肺疾患、胸水、イレウス、腸管閉塞、劇症肝炎、薬疹、慢性腎不全、頻尿、腎機能障害、全身性浮腫、血中アミラーゼ増加、血中ブドウ糖増加各1件であった。転帰は回復又は軽快13件、未回復3件及び死亡3件であった。なお、薬疹については平成11年10月に発疹として使用上の注意に記載された。

転帰が死亡であった2例（3件）は、前立腺癌、腸管閉塞、全身性浮腫であり、これについて申請者は以下のように説明した。前立腺癌及び腸管閉塞が発現した症例は、右鼠径ヘルニア、虫垂炎手術、変形性膝関節症、結石による左腎摘除を合併しており、投与開始後111日目に前立腺癌、腸管閉塞、敗血症による全身状態悪化のため、本薬投与中止された。その後、敗血症、多臓器不全にて死亡した。医師により、他の悪性疾患により死亡の転帰となるも、本薬との因果関係は不明であると判断された。全身性浮腫が発現した症例は、本態性高血圧症、狭心症、心房細動を合併し、本薬投与開始後189日目に全身浮腫が発現・老衰にて入院し、その後死亡した。本薬との因果関係は不明で、本薬以外の関連要因は、ファモチジン、ニトログリセリンであった。

以上の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、いずれも本薬との因果関係が明確でないこと、又は初発あるいは発現例数が少ないことから、今後の発現に着目すると申請者は説明した。

既知・重篤な副作用は、27例（30件）であり、主な副作用は肝機能異常9件、浮動性めまい4件、低血圧3件、肝障害3件であった。転帰は回復又は軽快26件、未回復1件、死亡1件及び不明2件であった。

転帰が死亡であった1例（1件）は心房細動が発現した症例であった。本症例は、本態性高血圧を合併し、ニトレンジピン及びカンデサルタンシレキセチルを併用しており、本薬投与開始後115日目に心房細動が発現したため本薬投与が中止された。その後133日目にうっ血性心不全、急性肺炎が発現して入院し、165日目に心不全で死亡した。本症例においては本薬との因果関係は不明で、本薬以外の関連要因は高血圧であった。以上より本薬と発現した副作用の関連性を強く示唆する症例はなく、現時点では特に対応の必要がないと考えたと申請者は説明した。

再審査期間中に収集された未知の副作用は117例（138件）であり、主な副作用は頻尿9件、夜間頻尿5件、白血球数増加4件、前立腺癌、貧血、背部痛、尿閉及び血中コリンエステラーゼ減少各3件等であった。頻尿であった14件は、原疾患による可能性が考えられた症例、併用薬等本薬以外の影響が考えられた症例及び詳細な情報が不足していた症例であった。白血球数増加であった4件は、合併症による影響が考えられた症例及び詳細な情報が不足していた症例であった。前立腺癌であった3件は、投与開始時に前立腺癌を合併していた可能性が考えられた症例、既に病期が進行していたことが示唆された症例及び担当医が有害事象を判定不能としており、本薬との因果関係が不明であった症例であった。貧血であった3件は、貧血等の発現が知られている薬剤を併用していた症例及び詳細な情報が不足していた症例であった。背部痛であった3件は、いずれも患者要因が考えられた症例であった。尿閉であった3件は、いずれも原疾患による可能性が考えられた症例であった。血中コリンエステラーゼ減少であった3件は、いずれも血中コリンエステラーゼ減少が知られている薬剤を併用していた症例及び合併症による可能性が考えられた症例であ

った。これらの副作用に関しては、いずれも因果関係が明確でないため、今後の発生状況に着目すると申請者は説明した。なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

機構は、再審査期間終了後の重篤な副作用及び未知の副作用の収集状況、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。再審査期間終了後に収集された、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は15例(15件)であった。発現した副作用は、敗血症、不全片麻痺、低血圧、過換気、間質性肺疾患、円形脱毛症、多形紅斑、横紋筋融解、急性腎不全、発熱、突然死、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、硬膜下血腫、失神及び血小板減少症各1件であり、転帰は回復9件、軽快1件、未回復1件、後遺症1件、死亡2件、不明1件であった。転帰が死亡であった2例2件は、過換気、突然死であった。過換気であった1件は、大動脈弁閉鎖不全によるうっ血性心不全及び肺炎の合併症の影響も考えられた症例、突然死であった1件は、高血圧症及び高コレステロール血症の合併症の影響も考えられた症例であった。なお、失神については平成19年4月に「重大な副作用」の項に失神、意識消失として、血小板減少症については平成19年4月に「その他の副作用」の項に血小板数減少として追記されている。他の13件については、併用薬、合併症等、本薬以外の要因により発現した可能性が考えられる症例や、評価に必要な情報が不足している症例であったため、新たな対応は必要ないと判断した。既知・重篤であった副作用は30件が収集された。主な既知・重篤な副作用は肝障害7件、黄疸3件、浮動性めまい、体位性めまい、意識消失、失神、下痢、肝機能異常各2件であり、いずれも副作用発現状況や転帰等の報告から使用上の注意から予測出来るものと判断し、新たな対応は必要ないと判断した。未知の副作用については、75件が収集された。このうち8症状11件については、再審査申請後に使用上の注意を改訂し、術中虹彩緊張低下症候群を平成18年10月に、色視症、胸痛、血小板数減少を平成19年4月に、勃起障害を平成21年4月に、「その他の副作用」の項に追記した。残りの64件については本薬以外の要因により発現した可能性が考えられた症例や評価に必要な情報が不足している症例であること、また報告件数が少ないことから、新たな対応は必要ないと判断した。

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。

【アビショット錠】

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、15例(20件)であり、そのうち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6例(9件)であった。その内訳は口内炎、パーキンソン病、夜間頻尿、急性腎不全、腎機能障害、腎不全、後腹膜線維症、光線過敏性反応、ショック各1件であり、転帰はすべて回復又は軽快であった。既知・重篤な副作用は9例(11件)であり、その内訳は黄疸、肝障害各2件、浮動性めまい、頭痛、薬疹、上室性頻脈、肝機能異常、血圧低下、多形紅斑各1件であった。転帰は回復5件、軽快5件、未回復1件であった。上室性頻脈については平成14年6月に不整脈として、肝障害、肝機能異常、黄疸については平成13年11月に肝機能障害、黄疸として、多形紅斑、薬疹については平成11年10月に発疹として使用上の注意に記載された。

再審査期間中に収集された未知の副作用は73例(81件)であり、発現件数が3件以上であった副作用は、勃起不全6件、頻尿5件(頻尿3件、夜間頻尿2件)、鼻閉4件、胸部不快感、腎機能障害(腎機能障害1件、腎不全1件、急性腎不全1件)、血中尿素増加各3件であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

胸部不快感については、時間的な関係から本薬との因果関係が肯定的である症例も含まれていたが、いずれも軽微な症例であった。頻尿については、投与前から認められており、本薬の効果が不十分であった可能性が高い症例であった。腎機能異常については、本薬との関連性が肯定的ではない症例であった。鼻閉については、時間的な関係から本薬との因果関係は肯定的であったが、いずれも軽微な症例であった。勃起不全については、因果関係が肯定的でない症例、情報不足であった症例であった。以上より本薬と発現した副作用

の関連性を強く示唆する症例はなく、現時点では特に対応の必要がないと考えると申請者は説明した。なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

機構は、再審査期間終了後の重篤な副作用及び未知の副作用の収集状況、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。再審査期間終了後に収集された、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は5例(5件)であった。発現した副作用は、後腹膜線維症、劇症肝炎、ネフローゼ症候群、腎不全及び心筋梗塞各1件であり、転帰は回復2件、軽快1件、未回復1件、不明1件であった。これらの症例はいずれも併用薬の影響が考えられた症例、情報不足であった症例、初めて集積された症例であったことから、現時点では特段の対応を取らず、今後の集積をみて対応すると判断した。重篤な副作用は15例(16件)であり、主な副作用は意識消失5件、肝機能異常3件、失神及び発疹各2件であった。いずれも発現件数の著しい増加等を認めた副作用はなく、現時点では特に対応は取らず、今後も更に情報を集積し、引き続き検討を行うこととした。未知の副作用については、53例(59件)が収集された。収集された主な副作用は、異常感(気分不良)5件、射精障害4件、不眠症及び着色尿/尿異常各3件、背部痛、血圧上昇(高血圧を含む)及び体重増加各2件であった。これらの症例はいずれも原疾患、併用薬等の影響が考えられた症例、情報不足であった症例、初めて集積された症例等であったため現時点では特段の対応を取らず、今後の集積をみて対応すると判断した。

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。

5. 相互作用について

バルデナフィル塩酸塩水和物との相互作用として低血圧あるいは起立性低血圧、利尿剤及び降圧剤との相互作用として降圧作用の増強、シルデナフィルクエン酸との相互作用としてめまい等の自覚症状を伴う血圧低下があり、これらについては使用上の注意の「相互作用」の項に平成20年1月に記載されている。

使用成績調査において、バルデナフィル塩酸塩水和物との併用症例はなかった。また、利尿剤との併用症例は242例であり、そのうち降圧に関わる副作用を発現した症例が6例収集された。副作用の程度は全て軽微であった。また、降圧剤との併用症例2,166例のうち、降圧に関わる副作用を発現した症例が29例収集され、副作用の程度は全て非重篤であった。シルデナフィルクエン酸との併用症例は4例であり、そのうちめまい等の自覚症状を伴う血圧低下に関わる副作用(浮動性めまい、体位性めまい等)が発現した症例はなかった。

6. 研究報告について

再審査期間中、安全性に関する研究報告及び有効性に影響を及ぼす研究報告は収集されなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報について

本薬は、平成21年7月現在、海外において承認及び販売されていない。国内において、再審査期間中、緊急安全性情報の配布、回収、製造停止等の重大な措置はとられていない。

総合評価

以上の安全性及び有効性評価に基づき、機構は、カテゴリ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