

再審査報告書

平成 26 年 4 月 28 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① レビトラ錠 5mg ② レビトラ錠 10mg ③ レビトラ錠 20mg
有 効 成 分 名	バルデナフィル塩酸塩水和物
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10mgの投与で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mgに増量することができる。 高齢者（65歳以上）、中等度の肝障害のある患者については、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、5mgを開始用量とし、最高用量は10mgとする。 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	①② 平成 16 年 4 月 23 日
承 認 事 項 一 部 変 更 年 月 日	①②③ 平成 19 年 5 月 24 日（用法・用量の変更（下線部）及び20mgの追加）
再 審 査 期 間	①② 8年* ③ ①②の残余期間（平成19年5月24日～平成24年4月22日）
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成19年4月1日付薬食発第0401001号）に基づき、再審査期間が6年から8年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、バルデナフィル塩酸塩水和物（以下、「本薬」という。）5mg及び10mgの使用実態下における安全性及び有効性等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、標準的な観察期間を処方開始日から2ヵ月、あるいは本薬5mg又は10mgを8錠服薬完了する時点まで、調査予定症例数を3,000例とし、平成16年6月から平成18年12月まで中央登録方式にて実施され、国内691施設から4,026例が収集された。

特定使用成績調査（5mg及び10mg投与時における長期使用に関する特別調査）は、本薬5mg及び10mgの使用実態下における長期使用例での安全性及び有効性等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、標準的な観察期間を処方開始日から6ヵ月、調査予定症例数を300例とし、平成16年6月から平成19年3月まで中央登録方式にて実施され、国内113施設から365例が収集された。

特定使用成績調査（20mg投与時における長期使用に関する特別調査）は、本薬20mgの器質性又は混合型勃起不全患者における長期使用例での安全性及び有効性等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、標準的な観察期間を処方開始日から6ヵ月、調査予定症例数を1,000例とし、平成19年7月から平成21年12月まで中央登録方式にて実施され、国内211施設から1,196例が収集された。

特定使用成績調査（α遮断薬併用時の安全性に関する特別調査）は、本薬の使用実態下における本薬とα遮断薬との併用時の安全性を把握することを目的として、標準的な観察期間を併用開始日から2ヵ月、調査予定症例数を320例とし、平成19年9月から平成21年12月まで中央登録方式にて実施され、国内116施設から489例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されなかった。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 4,026 例から、908 例（初診以後来院しなかった症例 711 例、契約不備施設の登録症例 163 例、本薬の服用が確認できなかった症例 17 例及び登録違反の症例 17 例）を除外した 3,118 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 2.5%（78/3,118 例）であり、承認時までの臨床試験（国内外の第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験、計 25 試験）の計 7,993 例における副作用発現率 30.8%（2,463/7,993 例）より高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、血管障害 1.4%（44 例、内訳：ほてり 39 件及び潮紅 5 件）、神経系障害 0.5%（15 例、頭痛 14 件等）、心臓障害 0.4%（12 例、動悸 12 件）、並びに呼吸器・胸郭及び縦隔障害 0.4%（11 例、鼻閉 9 件等）であった。なお、安全性解析対象除外症例 908 例のうち、副作用は 3 例 4 件（浮動性めまい、異常感、ほてり及び頭痛各 1 件）に認められ、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、Body Mass Index（以下、「BMI」という。）、飲酒、喫煙、運動、Erectile Dysfunction（以下、「ED」という。）の重症度、勃起に関する程度、ED の罹病期間、ED の病因、ED に対するこれまでの治療、ED に対する直近の前治療、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、用量（処方 1 回最大用量）、並びに総服用量が検討された。その結果、用量（処方 1 回最大用量）及び合併症（皮膚・皮下組織系疾患及び心房細動）の有無で副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

用量（処方 1 回最大用量）別の副作用発現率は、5mg 投与の患者で 5.3%（9/170 例）、20mg 投与の患者で 100%（1/1 例）であり、10mg 投与の患者の 2.3%（68/2,946 例）に比べて高かった。5mg 投与の患者に認められた副作用は、ほてり 3 件、動悸及び鼻閉各 2 件、頭痛、頭部不快感、眼充血、潮紅、異常感及び無力症各 1 件であり、いずれも非重篤であった。また、20mg 投与の患者に認められた副作用は、ほてり 1 件であり、非重篤であった。5mg 投与の患者で副作用が発現した 9 例はいずれも 10mg には増量されておらず、忍容性良好な症例が 10mg へ増量されたことが、処方 1 回最大用量 5mg における副作用発現率が処方 1 回最大用量 10mg における副作用発現率に比較して高くなった一因と考えられた。

合併症（皮膚・皮下組織系疾患）の有無別の副作用発現率は、皮膚・皮下組織系疾患合併「有」の患者 17.6%（6/34 例）が皮膚・皮下組織系疾患合併「無」の患者 2.3%（72/3,084 例）に比べて高かった。皮膚・皮下組織系疾患合併「有」の患者で認められた副作用は、ほてり 2 件、頭部不快感、眼充血、頭痛、動悸及び耳鳴各 1 件であり、いずれも非重篤であった。また、合併症（心房細動）の有無別の副作用発現率は、心房細動合併「有」の患者 15.4%（2/13 例）が心房細動合併「無」の患者 2.4%（76/3,105 例）に比べて高かった。心房細動合併「有」の患者で認められた副作用は、ほてり 2 件及び鼻閉 1 件であり、いずれも非重篤であった。いずれの副作用も、皮膚・皮下組織系疾患又は心房細動の増悪を疑わせる事象ではなく、合併症に付随した特記すべき副作用ではないと考えられた。

以上より、本調査から得られた成績について検討を行った結果、安全性に影響を及ぼす要因に

特段の問題は認められなかったことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はないと考えられた。

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た。

2-2 有効性

安全性解析対象とされた 3,118 例が有効性解析対象とされた。有効性は、処方開始日から 2 ヶ月後（又は投与中止時）、あるいは本薬 5mg 又は 10mg を 8 錠服薬完了した時点で、勃起改善の有無、勃起改善時期、性交開始までの最短時間及び最長時間、並びに服用 24 時間以内の 2 回目性交の有無が調査され、患者の満足度は「非常に満足」「満足」「不満」の 3 段階で判定された。「非常に満足」又は「満足」と判定された症例の割合（以下、「満足率」という。）は 89.9%（2,802/3,118 例）であった。

承認時までの臨床試験における有効性は、主要評価項目として国際勃起機能スコア（以下、「IIEF」という。）調査票のうち Q3（挿入の頻度）及び Q4（勃起の維持）のスコアが、副次評価項目として試験終了時の勃起機能の改善の有無が評価された。このうち、本調査の調査項目と同一である勃起機能の改善が「有」であった割合は、5mg 投与の患者 73.1%（49/67 例）及び 10mg 投与の患者 85.3%（64/75 例）であり、本調査から得られた有効性の成績に特段の問題は認められなかった。

また、患者満足度判定の評価指標とされた「勃起改善の有無」「勃起改善までの服用錠剤数」「性交開始までの最短時間及び最長時間」「服用 24 時間以内の 2 回目性交の有無」「本薬の継続使用の有無」「過去の勃起不全治療との比較」について、結果は以下のとおりであった。

勃起改善の有無：有効性解析症例 3,118 例における勃起改善の有無について、「はい」と回答した症例の割合は 92.1%（2,871/3,118 例）であった。

勃起改善までの服用錠剤数：有効性解析症例 3,118 例のうち、服用錠剤数が未記載であった症例を除いた 2,842 例における勃起改善までの服用錠剤数（平均値±標準偏差）は、 1.1 ± 0.6 錠であった。

性交開始までの最短時間及び最長時間：有効性解析症例 3,118 例のうち、最短時間及び最長時間が未記載であった症例を除いた 2,396 例及び 2,149 例における性交開始までの最短時間及び最長時間（平均値±標準偏差）は、それぞれ 38.9 ± 21.5 及び 92.3 ± 117.5 分であった。

服用 24 時間以内の 2 回目性交の有無：有効性解析症例 3,118 例における服用 24 時間以内の 2 回目性交の有無について、「はい」と回答した症例の割合は 21.8%（679/3,118 例）であった。

本薬の継続使用の有無：有効性解析症例 3,118 例における本薬の継続使用の有無について、処方開始 2 ヶ月後、あるいは本薬 5mg 又は 10mg を 8 錠服薬完了した時点で、「本薬の継続使用を望んでいるか」との問いに「はい」と回答した症例の割合は 83.0%（2,588/3,118 例）であった。

過去の勃起不全治療との比較：有効性解析症例 3,118 例のうち、過去に勃起不全治療ありの 1,141 例における過去の勃起不全治療との比較について、「本薬の方が好ましい」の問いに「はい」と回答した症例の割合は 60.3%（688/1,141 例）であった。

満足率に影響を及ぼす要因について、安全性の項と同様の背景因子が検討され、運動、ED の重症度、ED の病因、用量（処方 1 回最大用量）及び合併症（腎臓・泌尿器系疾患、精神性疾患、呼吸器系疾患、生殖器系疾患、新生物、眼・視覚系疾患、動脈硬化症、末梢血管疾患、甲状腺機能障

害及び根治的前立腺摘除)の有無で満足率がいずれかの集団で80%未満であり、かつ有意差が認められた。また、満足率がいずれの集団でも80%以上であり、有意差が認められ、かつ満足率の95%信頼区間の重なりが認められなかった背景因子は、年齢、合併症(全体、代謝系疾患、高血圧及び糖尿病)の有無、併用薬(全体及び向精神薬)の有無及び総服用量であった。これらの要因の影響及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の満足率は、65歳以上の患者84.3%(499/592例)が65歳未満の患者91.2%(2,303/2,526例)に比べて低かった(詳細については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述)。

運動別の満足率は、毎日運動している患者78.9%(97/123例)が運動の頻度が低い患者(まれ90.1%(1,464/1,625例)、週1回93.6%(727/777例)及び週数回92.5%(343/371例))に比べて低かった。各患者層におけるEDの重症例が占める割合は、毎日運動している患者26.8%(33/123例)、まれに運動している患者16.6%(270/1,625例)、週1回運動している患者12.7%(99/777例)及び週数回運動している患者16.4%(61/371例)であり、毎日運動している患者で高かった。通常、運動する群では運動しない群と比較してEDのリスクが低くなるとされているが、毎日運動している患者で満足率が低くなった要因としてEDの重症度が交絡因子となっていることが考えられた。

EDの重症度別の満足率は、重症の患者74.5%(386/518例)が軽症の患者94.4%(741/785例)及び中等症の患者92.3%(1,669/1,808例)に比べて低かった。また、EDの病因別の満足率は、器質性の病因を有する患者76.9%(190/247例)が機能性の病因を有する患者92.4%(2,149/2,327例)及び混合性の病因を有する患者85.0%(452/532例)に比べて低かった。EDの重症例や器質性の病因を有する場合、勃起機能が劣る症例が多いことが満足率が低かった原因と考えられた。

用量(処方1回最大用量)別の満足率は、20mg投与の患者0%(0/1例)が5mg投与の患者81.8%(139/170例)及び10mg投与の患者90.4%(2,663/2,946例)に比べて低かった。20mg投与の患者で「不満」と評価された症例1例は、糖尿病性神経障害を有していた症例のため、難治性であったものと考えられた。

合併症の有無別の満足率は、合併症「有」の患者85.5%(1,048/1,226例)が合併症「無」の患者92.7%(1,754/1,892例)に比べて低かった。

合併症(器官分類)の種類別では、腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者77.8%(172/221例)が腎臓・泌尿器系疾患合併「無」の患者90.8%(2,630/2,897例)に比べて低かった(詳細については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述)。精神性疾患合併「有」の患者79.1%(68/86例)が精神性疾患合併「無」の患者90.2%(2,734/3,032例)に比べて低かった。精神性疾患合併「有」の患者で満足度が「不満」とされた18例のうち、11例がEDの重症例であったことから、満足率が低くなったと考えられた。呼吸器系疾患合併「有」の患者75.0%(30/40例)が呼吸器系疾患合併「無」の患者90.1%(2,772/3,078例)に比べて、生殖器系疾患合併「有」の患者73.9%(156/211例)が生殖器系疾患合併「無」の患者91.0%(2,646/2,907例)に比べて、新生物合併「有」の患者50.0%(17/34例)が新生物合併「無」の患者90.3%(2,785/3,084例)に比べて、それぞれ低かった。それぞれについて症例の背景因子を確認し、いずれの合併症についても「有」の患者層において、EDの重症例又はEDのリスク要因となりうる動脈硬化症、高血圧、良性前立腺肥大症、糖尿病等を合併している症例が多いことが原因であると考えられた。眼・視覚系疾患については、合併「有」の満足率が57.1%(4/7例)であり、症例数が少なく評価は困難であった。代謝

系疾患合併「有」の患者 86.4% (451/522 例) が代謝系疾患合併「無」の患者 90.6% (2,351/2,596 例) に比べて低かった。代謝系疾患合併「有」の患者では、ED の重症例、糖尿病又は脂質異常を合併している症例が多いことが原因であると考えられた。

合併症 (疾病分類) の種類別では、動脈硬化症合併「有」の患者 75.9% (22/29 例) が動脈硬化症合併「無」の患者 90.0% (2,780/3,089 例) に比べて、高血圧合併「有」の患者 86.0% (356/414 例) が高血圧合併「無」の患者 90.5% (2,446/2,704 例) に比べて、糖尿病合併「有」の患者 84.5% (278/329 例) が糖尿病合併「無」の患者 90.5% (2,524/2,789 例) に比べて、それぞれ低かった。動脈硬化症、高血圧及び糖尿病は、「ED 診療ガイドライン 2012 年版」において ED のリスク要因として挙げられていることから、疾病自体が ED の大きな要因であることが考えられた。根治的前立腺摘除「有」の患者 31.9% (15/47 例) が根治的前立腺摘除「無」の患者 90.8% (2,787/3,071 例) に比べて低かった。根治的前立腺摘除施行例では、手術による神経損傷や血管損傷の影響により ED 治療が難治傾向であることや ED の重症例が多いことが要因であると考えられた。末梢血管疾患及び甲状腺機能障害については、合併「有」の満足率が、それぞれ 62.5% (5/8 例) 及び 57.1% (4/7 例) であった。いずれも症例数が少なく評価は困難であると考えられた。

併用薬の有無別の満足率は、併用薬「有」の患者 86.8% (667/768 例) が併用薬「無」の患者 90.9% (2,135/2,350 例) に比べて低かった。

併用薬 (向精神薬) の有無別の満足率は、向精神薬併用「有」の患者 80.7% (88/109 例) が向精神薬併用「無」の患者 90.2% (2,714/3,009 例) に比べて低かった。精神神経用薬の服用は、「ED 診療ガイドライン 2012 年版」(日本性機能学会)において ED のリスク要因となっていること及び向精神薬併用「有」の患者では ED の重症例の多いことが原因であると考えられた。

総服用量別の満足率は、総服用量が 5mg 以上 80mg 未満の患者 80.8% (1,013/1,253 例) が、総服用量が 80mg 以上 120mg 未満の患者 95.0% (1,049/1,104 例) に比べて低く、120mg 以上の各用量群 (120mg 以上 160mg 未満、160mg 以上 200mg 未満、200mg 以上 240mg 未満及び 240mg 以上) と比べても同様に低かった。本薬の効果を不満とした症例の多くは、利用回数が少ない、あるいは服用数量の少ない段階で本薬の服用を中止した可能性が考えられた。5mg 以上 80mg 未満の満足率は 80.8% に達しており、特段の対応は不要と考えられた。

以上より、本調査から得られた成績について検討を行った結果、有効性に影響を及ぼす要因は認められず、現時点で新たな対応は必要ないものと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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) における安全性及び有効性について、使用成績調査で収集された症例より抽出され検討された。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性及び有効性の解析対象として 592 例が収集された。65 歳以上の患者における副作用発現率は 1.7% (10/592 例) であり、65 歳未満の患者における副作用発現率 2.7% (68/2,526 例) との間有意差は認められなかった。65 歳以上の患者において認められた副作用は、ほてり 5 件、動悸 2 件、呼吸困難、鼻閉、多汗症、悪心及び血圧低下各 1 件であり、いずれも非重篤であった。なお、65 歳以上の患者でのみ認められた副作用は、多汗症及び血圧低下であった。一方、65 歳以上の患者における満足率は 84.3% (499/592 例) であり、65 歳未満の患者に

における満足率 91.2% (2,303/2,526 例) と比べて有意に低かった。65 歳以上の患者における ED の重症例の占める割合が 65 歳未満の患者に比べて高く、ED のリスク要因である加齢が影響しているものと考えられた。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者については、合併症（器官分類）の「腎臓・泌尿器系疾患」の記載の有無により検討を行った。安全性及び有効性の解析対象として 221 例が収集された。腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者における副作用発現率は 3.2% (7/221 例) であり、腎臓・泌尿器系疾患合併「無」の患者における副作用発現率 2.5% (71/2,897 例) との間に有意差は認められなかった。腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者において認められた副作用は、ほてり 3 件、頭痛 2 件、動悸、鼻閉、異常感、無力症、多汗症及び悪心各 1 件であり、いずれも非重篤であった。なお、腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者でのみ認められた副作用は、異常感、無力症及び多汗症であった。一方、腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者における満足率は 77.8% (172/221 例) であり、腎臓・泌尿器系疾患合併「無」の患者における満足率 90.8% (2,630/2,897 例) と比べて有意に低かった。腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者で「不満」と評価した 48 例中、ED の重症例は 27 例、中等症例は 16 例であり、重症例 27 例のうち 7 例及び中等症例 16 例のうち 10 例は ED のリスク要因である前立腺肥大症を合併しており、また、重症例 27 例のうち 18 例は根治的前立腺摘除施行例であったことから、腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者では満足率が低かったと考えられた。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者については、合併症（器官分類）の「胆肝系疾患」の記載の有無により検討を行った。安全性及び有効性の解析対象として 72 例が収集された。胆肝系疾患合併「有」の患者における副作用発現率は 2.8% (2/72 例) であり、胆肝系疾患合併「無」の患者における副作用発現率 2.5% (76/3,046 例) との間に有意差は認められなかった。胆肝系疾患合併「有」の患者において認められた副作用は、ほてり 2 件、異常感及び無力症各 1 件であり、いずれも非重篤であった。なお、胆肝系疾患合併「有」の患者でのみ認められた副作用は、異常感及び無力症であった。一方、胆肝系疾患合併「有」の患者における満足率は 86.1% (62/72 例) であり、胆肝系疾患合併「無」の患者における満足率 90.0% (2,740/3,046 例) との間に有意差は認められなかった。

以上より、本調査から得られた成績について検討を行った結果、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因に特段の問題は認められなかったことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はない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た。

3. 特定使用成績調査（5mg 及び 10mg 投与時における長期使用に関する特別調査）の概要

3-1 安全性

収集された 365 例から、47 例（観察期間中に再来院しなかった症例 37 例、契約不備施設の登録症例 6 例、本薬の服用が確認できなかった症例 4 例）を除外した 318 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 0.9% (3/318 例) であり、承認時までの長期投与試験 2 試験（各試験の投与期間 6 ヶ月及び 12 ヶ月、投与量 10mg）の計 681 例における副作用発現率 29.2% (199/681 例) より高くなかった。発現した副作用は、鼻閉、動悸及び潮紅各 1 件の計 3 例 3 件であり、いずれも非重篤であった。なお、安全性集計対象除外症例 47 例のうち、副作用が認められた症例はなか

った。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、BMI、飲酒、喫煙、運動、EDの重症度、勃起に関する程度、EDの罹病期間、EDの病因、EDに対するこれまでの治療、EDに対する直近の前治療、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、用量（処方1回最大用量）、並びに総服用量が検討されたが、安全性解析対象症例中、副作用発現症例数が3例と少なく、背景因子別の副作用発現率については、問題点を抽出できる結果が得られなかった。

以上より、本調査から得られた成績について検討を行った結果、安全性に影響を及ぼす要因に特段の問題は認められなかったことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はないと考えられ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た。

3-2 有効性

安全性解析対象とされた318例が有効性解析対象とされた。有効性は、処方開始日から6ヵ月後（又は投与中止時）に、患者の満足度を「非常に満足」「満足」「不満」の3段階で判定された。満足率は98.1%（312/318例）であった。

承認時までの臨床試験における有効性は、主要評価項目としてIIEF調査票のうちQ3（挿入の頻度）及びQ4（勃起の維持）のスコアが、副次評価項目として試験終了時の勃起機能の改善の有無が評価された。このうち、本調査の調査項目と同一である勃起機能の改善が「有」であった割合は、75.1%（497/662例）であり、本調査から得られた有効性の成績に特段の問題は認められなかった。

また、患者満足度判定の評価指標とされた初回処方日より6ヵ月後（又は投与中止時）の「性交開始までの最短期間及び最長期間」「本薬の継続使用の有無」について、結果は以下のとおりであった。

性交開始までの最短時間及び最長時間：有効性解析症例318例のうち、最短時間及び最長時間が未記載であった症例を除いた246例及び232例における性交開始までの最短時間及び最長時間（平均値±標準偏差）は、それぞれ36.6±24.3及び102.6±198.9分であった。

本薬の継続使用の有無：有効性解析症例318例における本薬の継続使用の有無について、初回処方日より6ヵ月後（又は投与中止時）に、「本薬の継続使用を望んでいるか」との問いに「はい」と回答した症例の割合は93.7%（298/318例）であった。

満足率に影響を及ぼす要因について、安全性の項と同様の背景因子が検討され、合併症（心筋梗塞）の有無で満足率がいずれかの集団で90%未満であり、かつ有意差が認められた。なお、満足率がいずれの集団でも90%以上で有意差が認められた背景因子については、いずれも95%信頼区間の重なりが認められた。これらの要因の影響及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

合併症（心筋梗塞）の有無別の満足率は、心筋梗塞合併「有」の患者50.0%（1/2例）が心筋梗塞合併「無」の患者98.4%（311/316例）に比べて低かった。心筋梗塞合併「有」の患者で「不満」とされた症例1例は、EDの中等症例であり、EDのリスク要因となりうる高血圧、動脈硬化症及び前立腺肥大症を合併していたことから、本薬の治療効果を得られなかった可能性があると考え

られた。

以上より、本調査から得られた成績について検討を行った結果、有効性に影響を及ぼす要因は認められず、現時点で新たな対応は必要ないものと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 特定使用成績調査（20mg 投与時における長期使用時に関する特別調査）の概要

4-1 安全性

収集された 1,196 例から、224 例（初診以後来院しなかった症例 190 例、契約不備施設の登録症例 26 例、本薬の服用が確認できなかった症例 6 例及び未登録症例 2 例）を除外した 972 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 2.9%（28/972 例）であり、承認時までの長期投与試験 3 試験（各試験の投与期間 6 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月、投与量 20mg）の計 1,241 例における副作用発現率 27.6%（343/1,241 例）より高くなかった。発現した副作用は、ほてり 13 件、頭痛 6 件、潮紅 5 件、動悸及び鼻閉各 2 件、眼の異常感、眼充血、紅斑及び腹部不快感各 1 件の計 28 例 32 件であり、いずれも非重篤であった。なお、安全性集計対象除外症例 224 例のうち、副作用が認められた症例はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、BMI、飲酒、喫煙、運動、ED の重症度、勃起に関する程度、ED の罹病期間、ED の病因、ED に対する直近の前治療、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、並びに総服用量が検討された。その結果、ED に対する直近の前治療の有無で副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

ED に対する直近の前治療の有無別の副作用発現率は、前治療「無」の患者 6.3%（8/128 例）が前治療「有」の患者 2.4%（20/830 例）に比べて高かった。本薬の用法・用量は「本剤 10mg で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mg に増量することができる。」とされているにもかかわらず、前治療「無」の患者では、本薬 10mg が投与されず、本薬 20mg から投与開始された患者集団であるため、前治療「有」の患者よりも副作用発現率が高くなったと考えられた。本薬 20mg から投与開始された症例が集積されたことを踏まえ、平成 23 年 4 月に本薬の用法・用量に係る適正使用について医療関係者へ注意喚起を行った。今後、適正使用が行われていないことが判明した場合、本薬の安全性を確保するための対応を行うこととしている。

また、本薬 20mg の承認時に、糖尿病性網膜症への影響が懸念されたため、合併症として糖尿病が確認された場合には、糖尿病性網膜症の有無及び重症度が評価された。糖尿病性網膜症が認められた症例は 9 例集積したが、いずれも副作用の発現は認めらなかった。

さらに、非動脈炎性前部虚血性視神経症（以下、「NAION」という。）及び突発性難聴の発現に関する使用上の注意の改訂に伴い、安全性情報の収集を行ったが、NAION 及び突発性難聴に関連する副作用の発現は認められなかった（NAION 及び突発性難聴の措置については、「8 重大な措置、海外からの情報」の項において後述）。

以上より、本調査から得られた成績について検討を行った結果、安全性に影響を及ぼす要因に特段の問題は認められなかったことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要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た。

4-2 有効性

安全性解析対象から、2例（本薬と同系統の他の勃起改善薬を使用していた症例2例）を除いた970例が有効性解析対象とされた。有効性は、処方開始日から6ヵ月後（又は投与中止時）に、勃起改善の有無、勃起改善時期、性交開始までの最短時間及び最長時間、並びに服用24時間以内の2回目性交の有無が調査され、患者の満足度は「非常に満足」「満足」「不満」の3段階で判定された。満足率は92.3%（895/970例）であった。

承認時までの臨床試験における有効性は、主要評価項目として IIEF 調査票のうち Q3（挿入の頻度）及び Q4（勃起の維持）のスコアが、副次評価項目として試験終了時の勃起機能の改善の有無が評価された。このうち、本調査の調査項目と同一である勃起機能の改善が「有」であった割合は、82.3%（773/939例）であり、本調査から得られた有効性の成績に特段の問題は認められなかった。

また、患者満足度判定のための評価指標とされた「勃起改善の有無」「勃起改善までの服用錠剤数」「性交開始までの最短時間及び最長時間」「服用24時間以内の2回目性交の有無」「本薬の継続使用の有無」「過去の勃起不全治療との比較」について、結果は以下のとおりであった。

勃起改善の有無：有効性解析症例970例における勃起改善の有無について、「はい」と回答された症例の割合は94.3%（915/970例）であった。

勃起改善までの服用錠剤数：有効性解析症例970例のうち、服用錠剤数が未記載であった症例を除いた911例における勃起改善までの服用錠剤数（平均値±標準偏差）は、1.2±1.2錠であった。

性交開始までの最短時間及び最長時間：有効性解析症例970例のうち、最短時間及び最長時間が未記載であった症例を除いた674例及び625例における性交開始までの最短時間及び最長時間（平均値±標準偏差）は、それぞれ39.7±18.8及び104.3±118.5分であった。

服用24時間以内の2回目性交の有無：有効性解析症例970例における服用24時間以内の2回目性交の有無について、「はい」と回答された症例の割合は19.3%（187/970例）であった。

本薬の継続使用の有無：有効性解析症例970例における本薬の継続使用の有無について、処方開始6ヵ月後（又は投与中止時）に、「本薬の継続使用を望んでいるか」との問いに「はい」と回答した症例の割合は83.9%（814/970例）であった。

過去の勃起不全治療との比較：有効性解析症例970例のうち、過去に勃起不全治療あり、かつ回答が得られた826例における過去の勃起不全治療との比較について、「本薬の方が好ましい」の問いに「はい」と回答された症例の割合は84.3%（696/826例）であった。

満足率に影響を及ぼす要因について、安全性の項と同様の背景因子が検討され、総服用量及び合併症（生殖器系疾患、新生物、根治的前立腺摘除及びうつ病）の有無で満足率がいずれかの集団で80%未満であり、かつ有意差が認められた。また、満足率がいずれの集団でも80%以上であり、有意差が認められ、かつ満足率の95%信頼区間の重なりが認められなかった背景因子は、合併症（全体、腎臓・泌尿器系疾患及び良性前立腺肥大症）の有無であった。これらの要因の影響及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

総服用量別の満足率は、80mg未満の患者75.7%（78/103例）が80mg以上の他の服用群に比べ

て低かった。本薬の効果を不満とした症例の多くが、利用回数が少ない又は服用数量の少ない段階で、本薬の服用を中止した可能性が考えられた。

合併症の有無別の満足率は、合併症「有」の患者 88.1% (347/394 例) が合併症「無」の患者 95.1% (548/576 例) に比べて低かった。

合併症 (器官分類) の種類別では、生殖器系疾患合併「有」の患者 79.3% (69/87 例) が生殖器系疾患合併「無」の患者 93.5% (826/883 例) に比べて、新生物合併「有」の患者 69.2% (9/13 例) が新生物合併「無」の患者 92.6% (886/957 例) に比べて、それぞれ低かった。生殖器系疾患合併「有」の患者で「不満」と評価された 18 例中 6 例及び新生物合併「有」の患者で「不満」と評価された 4 例中 3 例は、根治的前立腺摘除施行例であったことから、生殖器系疾患合併「有」の患者及び新生物合併「有」の患者で満足率が低くなったと考えられた。腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者 82.3% (65/79 例) が腎臓・泌尿器系疾患合併「無」の患者 93.2% (830/891 例) に比べて低かった (詳細については、「4-3 特別な背景を有する患者」の項において後述)。

合併症 (疾病分類) の種類別では、根治的前立腺摘除合併「有」の患者 62.5% (10/16 例) が根治的前立腺摘除合併「無」の患者 92.8% (885/954 例) に比べて、うつ病合併「有」の患者 76.2% (16/21 例) がうつ病合併「無」 92.6% (879/949 例) の患者に比べて、良性前立腺肥大症合併「有」の患者 83.1% (59/71 例) が良性前立腺肥大症合併「無」の患者 93.0% (836/899 例) に比べて、それぞれ低かった。根治的前立腺摘除施行例では、手術による神経損傷や血管損傷の影響により ED 治療が難治傾向であること、うつ病及び前立腺肥大症は、「ED 診療ガイドライン 2012 年版」(日本性機能学会)において ED のリスク要因として挙げられていることから、これらの背景を有する患者集団では満足率が低くなったと考えられた。

以上より、本調査から得られた成績について検討を行った結果、有効性に影響を及ぼす要因は認められず、現時点では新たな対応は必要ないものと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4-3 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) における安全性及び有効性について、特定使用成績調査 (20mg 投与時における長期使用時に関する特別調査) で収集された症例より抽出され検討された。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性及び有効性の解析対象症例として 148 例が収集された。65 歳以上の患者における副作用発現率は 2.0% (3/148 例) であり、65 歳未満の患者における副作用発現率 3.0% (25/824 例) との間有意差は認められなかった。65 歳以上の患者において認められた副作用は、ほてり 2 件及び頭痛 1 件であり、いずれも非重篤であった。なお、65 歳以上の患者のみに認められた副作用はなかった。一方、65 歳以上の患者における満足率は 87.8% (130/148 例) であり、65 歳未満の患者における満足率 93.1% (765/822 例) と比べて有意に低かった。65 歳以上の患者では、ED の重症度における「重症」、勃起不全に関する程度における「両方 (挿入には不十分及び性交中に維持できない)」、ED の罹病期間における「3 年超」、ED の要因における「器質性及び混合性」、合併症における「有」及び併用薬における「有」の患者の比率が 65 歳未満の患者に比べて高く、加齢に伴うこれらの要因を有する患者の割合が高かったことが 65 歳以上の患者で満足率が低かった要因であると考えられた。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者については、合併症（器官分類）の「腎臓・泌尿器系疾患」の記載の有無により検討を行った。安全性解析対象として 80 例が収集された。腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者における副作用発現率は 1.3%（1/80 例）であり、腎臓・泌尿器系疾患合併「無」の患者における副作用発現率 3.0%（27/892 例）との間に有意差は認められなかった。腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者において認められた副作用は、頭痛 1 件であり、非重篤であった。一方、有効性解析対象として安全性解析対象から、1 例（本薬と同系統の他の勃起改善薬を使用していた症例）を除外した 79 例が収集された。腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者における満足率は 82.3%（65/79 例）であり、腎臓・泌尿器系疾患合併「無」の患者における満足率 93.2%（830/891 例）と比べて有意に低かった。腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者で「不満」と評価された 14 例中、ED の重症例は 7 例、中等症例は 6 例であり、重症例 7 例はいずれも ED のリスク要因である高血圧、糖尿病及び前立腺肥大症を、中等症例 6 例はいずれも前立腺肥大症を合併した症例であったことから、腎臓・泌尿器系疾患合併「有」の患者で満足率が低くなったと考えられた。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者については、合併症（器官分類）の「胆肝系疾患」の記載の有無により検討を行った。安全性及び有効性の解析対象として 9 例が収集された。胆肝系疾患合併「有」の患者における副作用発現率は 0%（0/9 例）であり、胆肝系疾患合併「無」の患者における副作用発現率は 2.9%（28/963 例）であった。一方、胆肝系疾患合併「有」の患者における満足率は 100%（9/9 例）であり、胆肝系疾患合併「無」の患者における満足率 92.2%（886/961 例）との間に有意差は認められなかった。

以上より、本調査から得られた成績について検討を行った結果、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因に特段の問題は認められなかったことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はない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た。

5. 特定使用成績調査（ α 遮断薬併用時の安全性に関する特別調査）の概要

5-1 安全性

収集された 489 例から、52 例（初診以後来院しなかった症例 30 例、契約不備施設の登録症例 15 例、本薬の服用が確認できなかった症例 6 例及び登録違反の症例 1 例）を除外した 437 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 1.1%（5/437 例）であり、承認時までの臨床試験（国内外の第 II 相～第 IV 相臨床試験）の α 遮断薬併用例 839 例における副作用発現率 28.8%（242/839 例）より高くなかった。発現した副作用は、頭痛 2 件、ほてり、口内乾燥、舌炎、発熱及び便秘各 1 件の計 5 例 7 件であり、いずれも非重篤であった。なお、安全性解析対象除外症例 52 例のうち、副作用が認められた症例はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、ED の重症度、ED の病因、ED に対する直近の前治療、合併症、 α 遮断薬以外の併用薬の有無、用量（処方 1 回最大用量）及び総用量が検討された。その結果、いずれの背景因子においても副作用発現率に有意差は認められなかった。

以上より、本調査から得られた成績について検討を行った結果、安全性に影響を及ぼす要因に特段の問題は認められなかったことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はない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た。

5-2 有効性

安全性解析対象とされた 437 例が有効性解析対象とされた。有効性は、併用開始日から 2 ヶ月後（又は投与中止時）に、患者の満足度を「非常に満足」「満足」「不満」の 3 段階で判定された。満足率は 91.5%（400/437 例）であった。なお、承認時までの国内外の第Ⅱ相～第Ⅳ相臨床試験での α 遮断薬の併用例に関する統合解析は、安全性評価に主眼を置いていたため、有効性に関する評価の比較はできなかった。

満足率に影響を及ぼす要因について、安全性の項と同様の背景因子が検討され、ED の病因及び総服用量で満足率がいずれの集団でも 80%以上であり、有意差が認められ、かつ満足率の 95%信頼区間の重なりが認められなかった。これらの要因の影響及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

ED の病因別の満足率は、器質性の病因を有する患者 81.7%（98/120 例）が、機能性の病因を有する患者 96.2%（152/158 例）及び混合性の病因を有する患者 94.3%（149/158 例）に比べて低かった。ED の重症度は ED の病因別における満足率の交絡因子となっておらず、使用成績調査と同様の傾向は得られなかった。本調査では、 α 遮断薬服用例を対象としており、多くが前立腺肥大症を合併していることから、患者背景の違いにより使用成績調査と同様の傾向が得られなかったと考えられた。また、他の要因についても確認したが病因別の満足率への影響は明らかではなかった。器質性の病因を有する患者でやや低い満足率を示したが、81.7%に達しており、特段の対応は不要と考えられた。

総服用量別の満足率は、総服用量が 5mg 以上 80mg 未満の患者 82.2%（143/174 例）が、総服用量が 80mg 以上 120mg 未満の患者 97.4%（114/117 例）に比べて低く、120mg 以上の各用量群（120mg 以上 160mg 未満、160mg 以上 200mg 未満、200mg 以上 240mg 未満及び 240mg 以上）と比べても同様に低かった。本薬の効果を不満とした症例の多くは、利用回数が少ない、あるいは服用数量の少ない段階で本薬の服用を中止した可能性が考えられた。5mg 以上 80mg 未満の満足率は 82.2%に達しており、特段の対応は不要と考えられた。

以上より、本調査から得られた成績について検討を行った結果、有効性に影響を及ぼす要因に特段の問題は認められなかったことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はない。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 副作用及び感染症

再審査期間中に申請者が収集した副作用は、使用成績調査 81 例 102 件、特定使用成績調査 36 例 42 件、副作用・感染症自発報告 116 例 161 件、文献 1 例 3 件、治験 9 例 12 件の計 243 例 320 件であった。

このうち、使用上の注意から予測できる重篤な副作用は、心筋梗塞、急性心筋梗塞及び持続勃起症の 3 例 3 件であった。転帰は、回復 1 件（持続勃起症）、不明 1 件（心筋梗塞）、後遺症あり 1 件（急性心筋梗塞）であった。心筋梗塞 1 件については、本薬投与時期及び事象発現時期が不明な症例であった。急性心筋梗塞 1 件については、脂質異常症及び高血圧等の合併症に罹患してお

り、合併症の影響の可能性が考えられた症例であった。持続勃起症 1 件については、「使用上の注意」に既に持続勃起症が記載されている薬剤を同時に服用しており、併用薬による影響の可能性も考えられた症例であった。

これら事象については、既に「使用上の注意」の「警告」及び「重要な基本的注意」の項等で注意喚起を行っており、現時点で更なる対応を行う必要はないと考えられたが、今後とも引き続き情報収集に努めて、必要と判断した場合は迅速に安全対策を講じると申請者は説明した。

また、使用上の注意から予測できない副作用は 38 例 44 件であり、これらの副作用のうち重篤とされた副作用（未知・重篤な副作用）は 13 例 17 件であった。器官別大分類の内訳は、神経系障害 7 件、心臓障害 3 件、一般・全身障害及び投与部位の状態、並びに眼障害各 2 件、腎及び尿路障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害、並びに傷害、中毒及び処置合併症各 1 件であった。未知・重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

神経系障害：第 7 脳神経麻痺、失神寸前の状態、痙攣、麻痺、意識消失、くも膜下出血及び会話障害が各 1 件報告された。転帰は、回復又は軽快 6 件（第 7 脳神経麻痺、失神寸前の状態、麻痺、意識消失、くも膜下出血及び会話障害）、不明 1 件（痙攣）であった。第 7 脳神経麻痺及びくも膜下出血については、基礎疾患にパーキンソン病及び脳動脈瘤をそれぞれ有しており、基礎疾患による影響が考えられた。意識消失については、合併症に糖尿病を有していたが、検査では低血糖が認められず本薬服用後に症状が認められることから本剤との関連性は否定することができずと考えられた。失神寸前の状態、麻痺、会話障害及び痙攣については、情報不足の症例であった。

心臓障害：心筋梗塞、不整脈及び心肺停止が各 1 件報告され、転帰はいずれも死亡であった。心筋梗塞については、合併症に糖尿病を有しており、運動直後に倒れた症例であることから、運動負荷が発症の引き金になった可能性が考えられた。不整脈及び心肺停止については、多量の飲酒の上、自らの意思で複数の薬剤を同時に服用し、意識不明となった症例であるが、服用した可能性のある薬剤の種類及び服用量についての情報が得られなかったことから、本薬との関連性を評価することは困難な症例であった。

一般・全身障害及び投与部位の状態：突然死及び死亡が各 1 件報告され、転帰はいずれも死亡であった。いずれの症例も死因及び本薬の投与状況等詳細な情報が得られなかったため、評価が困難な症例であった。

眼障害：網膜動脈閉塞及び緑内障が各 1 件報告され、転帰はいずれも回復であった。網膜動脈閉塞については、眼底検査にて側副血行路が確認されており、本薬の内服以前より動脈硬化が進展していた可能性が考えられ、本薬との可能性は低いと考えられた。緑内障については、情報不足の症例であった。

腎及び尿路障害：排尿困難が 1 件報告され、転帰は回復であった。本薬投与 3 時間後に排尿困難が発現し、時間的關係から本薬との関連性は否定することができないが、合併症である統合失調症の薬物治療の状況が不明であることから、評価が困難な症例であった。

呼吸器、胸郭及び縦隔障害：呼吸困難が 1 件報告されたが、合併症、併用薬及び転帰の詳細が不明であり、評価が困難な症例であった。

傷害、中毒及び処置合併症：硬膜下血腫が 1 件報告され、転帰は不明であった。本薬投与 2～3 週間後に硬膜下血腫が発現しているが、硬膜下血腫の原因のほとんどが頭部外傷によるものであ

ることを考慮すると、本薬との関連性は低いと考えられた。

以上より、これら事象については、交絡因子を有するもしくは詳細が不明である症例が多かったこと、集積件数がいずれも 1 件と少ないことから、現時点で新たな対応は行わず、引き続き情報収集に努めて対応すると申請者は説明した。

また、使用上の注意から予測できない副作用のうち非重篤とされた副作用は 25 例 27 件であった。これら非重篤とされた副作用については、交絡因子を有する等のため本薬との関連性が低いもしくは不明なものがほとんどであったこと、集積件数が 1~2 件と少ないことから、現時点で新たな対応はとらず、引き続き情報収集に努めて対応する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た。

7. 相互作用

再審査期間中に、相互作用が疑われた副作用発現症例が申請者より厚生労働省又は機構に 2 例報告された。併用薬剤は、ランソプラゾール及びロキサチジンの各 1 例であった。2 例とも併用薬服用後に本薬を服用した際に、本薬の効果が十分に得られなかった症例であった。併用薬を服用せずに本薬を服用した場合は十分な効果が得られていたことから、併用による影響が考えられた。併用による影響及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

本薬と制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤）又は他の H₂ 受容体拮抗剤（シメチジン又はラニチジン）との相互作用を検討した試験において、本薬単独投与時に比べ併用投与により本薬の AUC はわずかに上昇し、C_{max} はわずかに低下又は上昇したが、本薬の吸収に対するこれらの併用薬の胃酸分泌抑制作用の影響は小さいと考えられた。また、ランソプラゾールについては、主に CYP2C19 又は CYP3A4 により代謝されるとされており、一部は本薬と同一の代謝経路であると考えられるが、ランソプラゾールが本薬の代謝に影響を与えるとする報告が他にないこと、ロキサチジンについては、CYP 各分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の代謝活性に対する阻害効果を検討した結果において、ロキサチジンはいずれの分子種に対しても阻害効果を示さなかったことから、本薬の吸収に影響を与えた可能性は低いと考えられた。

以上より、症例報告 2 例をもって新たな対応は行わず、今後も引き続き情報収集に努めることとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 重大な措置、海外からの情報

本薬は、平成 25 年 3 月時点で、ドイツ、イギリス、フランス、アメリカ、韓国等 114 カ国で承認されている。

国内においては、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は講じられなかった。

再審査期間中に、海外における措置に関する報告が申請者より厚生労働省又は機構に 6 件報告された。そのうち 4 件は、NAION 及び視覚障害に関する報告であった。米国、カナダ及びイギリスにおいて、本薬の添付文書が改訂され、「本薬服用中に突然の視覚喪失等を経験した場合、医師等に迅速に連絡を取るべきであること。また、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬を服用している重

度の視覚喪失を既往歴に持つ患者等では、医療従事者にその旨を申告すること」等が追記された。NAIONの国内での報告例はなかったものの、本邦においても、平成17年10月に使用上の注意の「その他の注意」の項に記載された。申請者は、その後新たな情報が得られていないことから、更なる注意喚起を行う必要はないと考えると説明した。

1件は、米国における本薬の添付文書のWarningsの項の記載が改訂され、CYP3A4を阻害する薬剤との併用について、「サキナビル、アタザナビル及びクラリスロマイシンを投与している患者では、本薬2.5mg1日1回を超えないようにすべきであること」等が追記された。サキナビル及びアタザナビルとの併用については、承認時から既に「併用禁忌」とされている。クラリスロマイシンとの併用については、使用上の注意の「慎重投与」の項に「チトクロームP4503A4を阻害する薬剤（マクロライド系抗生物質）と投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、投与量は5mgを超えないこと。〕」及び「併用注意」の項に「マクロライド系抗生物質」が記載されており、一定の注意喚起はされている。クラリスロマイシンとの併用について、申請者は、*in vitro*試験において、本薬の主代謝物の生成阻害作用は、本邦で併用禁忌とされているHIVプロテアーゼ阻害剤及びアゾール系抗真菌剤と比較してクラリスロマイシンでは小さいこと、国内外（米国を含む）においてクラリスロマイシンとの併用により重篤な副作用が発生する等の情報が得られていないこと、欧州添付文書では本邦と同様の注意喚起であることから、更なる注意喚起を行う必要はないと考えると説明した。

1件は、米国における本薬の添付文書のPrecautionsのPost-Marketing Experienceの項の記載が改訂され、突発性難聴及び聴力低下が追記された旨の報告であった。申請者は、突発性難聴及び聴力低下の国内での報告例はなかったものの、本邦においても、平成20年1月に使用上の注意の「その他の注意」の項に記載されたが、その後新たな情報が得られていないことから、更なる注意喚起を行う必要はないと考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

9. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された本薬の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

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