

再審査報告書

令和元年 7月 11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ザルティア錠 2.5 mg ② ザルティア錠 5 mg
有 効 成 分 名	タダラフィル
申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
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1日1回タダラフィルとして5 mgを経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 26 年 1 月 17 日
再 審 査 期 間	4 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ザルティア錠 2.5 mg 及び同錠 5 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書¹⁾において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項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 突発性難聴 	<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 歳以上の高齢者における有害事象発現状況 腎機能障害を有する患者における有害事象発現状況 α 遮断剤、5α 還元酵素阻害薬及び強力な CYP3A4 阻害剤の併用時の安全性 長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 日常診療下における長期投与時の有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 適正使用のための資材 (患者服用注意文書) の作成と提供 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

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	主要目的は、以下のとおりである。 <ul style="list-style-type: none"> 日常診療下において、本剤を長期投与した際の安全性プロファイルを検討すること。 75 歳以上の高齢者における安全性の情報を収集し評価すること。
安全性検討事項	低血圧/血圧低下作用、75 歳以上の高齢者における有害事象発現状況、腎機能障害を有する患者における有害事象発現状況、α 遮断剤、5α 還元酵素阻害薬及び強力な CYP3A4 阻害剤の併用時の安全性、長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項	日常診療下における長期投与時の有効性
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の患者
実施期間	平成 26 年 9 月～平成 29 年 3 月
目標症例数	1,050 例 (安全性解析対象として 1,000 例)

¹⁾ 平成 25 年 3 月 31 日以前に承認申請されたため、「医薬品リスク管理計画書の公表について」(平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号)に基づき、医薬品医療機器等情報提供ホームページへの掲載はしていない。

観察期間	本剤投与開始から 18 カ月間
実施施設数	261 施設
収集症例数	1,449 例
安全性解析対象症例数	1,393 例
有効性解析対象症例数	1,387 例

表 4 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（α 遮断剤との併用）	
目的	α 遮断剤のみの単剤治療又は本剤を加えた併用治療について、2 剤 2 期のプラセボ対照クロスオーバー法により比較し、有効性及び安全性を検討する。
安全性検討事項	α 遮断剤併用時の安全性
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2 剤 2 期クロスオーバー比較試験
対象患者	α 遮断剤で治療中の前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者
実施期間	平成 27 年 4 月 28 日～平成 28 年 2 月 8 日
用法・用量	被験薬群：本剤 5 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠経口投与 対照群：本剤 5 mg 錠と剤形及び外観が同一のプラセボを 1 日 1 回 1 錠経口投与
観察期間	治療第 1 期：8 週間、治療第 2 期：8 週間
予定症例数	142 例
評価項目	有効性； 主要評価：治療に対する質問票 ²⁾ （以下、「TPQ」） 副次評価：国際前立腺症状スコア（以下、「IPSS」）、IPSS-QOL スコア、改善に関する患者の全般的印象（以下、「PGI-I」）、前立腺肥大症に伴う排尿障害の 8 症状に対する PGI-I（以下、「DRAQ」） 安全性； 有害事象、バイタルサン（心拍数、臥位血圧、起立性テスト）、臨床検査、最大尿流率（以下、「Qmax」）
投与症例数	171 例（プラセボ→本剤：86 例、本剤→プラセボ：85 例）
安全性解析対象症例数	171 例（プラセボ→本剤：86 例、本剤→プラセボ：85 例）
有効性解析対象症例数	最大の解析対象集団（FAS）； 171 例（プラセボ→本剤：86 例、本剤→プラセボ：85 例） 試験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）； 151 例（プラセボ→本剤：78 例、本剤→プラセボ：73 例）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 及び表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 適正使用のための資材（患者用服用注意文書）の作成と提供の概要

適正使用のための資材（患者用服用注意文書）の作成と提供	
目的	患者に対して、本剤の使用に関する正しい理解を促し、重要な特定されたリスクである硝酸剤との併用禁忌を含む本剤使用時の注意を、平易な表現により提供する。
安全性検討事項	硝酸剤併用時の血圧低下作用の増強
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 製品包装箱に、必要十分な部数を同梱し、処方時に患者に対して薬剤とともに交付する。 納入時には、医薬情報担当者（以下、「MR」）が使用方法について説明し、資材の活用を依頼する。 企業ホームページに掲載する。
実施期間	販売開始時から実施中

²⁾ 試験責任（分担）医師の立会いのもと、治療第 2 期終了時に、被験者が「あなたのおしっこの症状の治療としてどちらの治療が良かったですか？」という質問に対し、直接質問票に「治療第 1 期」又は「治療第 2 期」のいずれかを選択記入することで実施された。

表 6 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の概要

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	
目的	患者に対して、重要な特定されたリスクである硝酸剤との併用禁忌について、更なる注意喚起を行う。
安全性検討事項	硝酸剤併用時の血圧低下作用の増強
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> • 製品 PTP 包装の片面に、ニトログリセリン等の硝酸剤と本剤は併用できない旨を印刷する。 • 納入時に MR が説明し、薬剤交付時に患者への注意喚起を依頼する。
実施期間	販売開始時から実施中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 1,393 例のうち、115 例に 122 件の副作用が認められ、主な副作用は頭痛 21 件、消化不良及び自発陰茎勃起 各 7 件であった。副作用発現割合は 8.3% (115/1,393 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 13.3% (136/1,025 例) に比べて高くなかった。

製造販売後臨床試験において、試験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、本剤投与時で 11.4% (19/167 例)、プラセボ投与時 (α 遮断剤による単剤治療時) で 6.2% (10/161 例) であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した重要な特定されたリスクである「低血圧/血圧低下作用」に関連する副作用の発現状況は表 7 のとおりであり、承認時までの臨床試験における低血圧との関連性が疑われる副作用の発現状況 (浮動性めまい 3 例及び起立性低血圧 1 例、発現割合 0.4% (4/894 例)) と比べて特段の違いは認められなかった。

表 7 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,393 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
低血圧/血圧低下作用	0	6 (0.4%)
血圧低下	0	5 (0.4%)
起立性低血圧	0	1 (0.1%)

重要な不足情報のうち、75 歳以上の高齢者における有害事象について、使用成績調査の安全性解析対象症例では、75 歳以上及び 75 歳未満の症例の有害事象発現割合はそれぞれ 13.9% (58/417 例) 及び 11.2% (109/976 例) で大きな違いはなく、主な発現事象はいずれも頭痛であった。腎機能障害を有する患者における有害事象について、使用成績調査の安全性解析対象症例のうち腎機能障害を有する患者は 9 例で、有害事象発現割合は 22.2% (2/9 例) であり、発現事象は再発膀胱癌及び下痢 各 1 件であった。長期投与時の安全性について、使用成績調査での投与期間別の副作用発現割合は、本剤投与開始から 3 カ月で 6.5% (90/1,393 例)、4~6 カ月で 1.1% (12/1,086 例)、7~12 カ月で 0.4% (4/970 例)、12 カ月超で 0.4% (3/817 例) であり、長期投与時の新たな問題は認められなかった。 α 遮断剤、5 α 還元酵素阻害薬及び強力な CYP3A4 阻害剤の併用時の安全性に

について、使用成績調査の安全性解析対象症例のうち、 α 遮断剤の併用ありの症例及び5 α 還元酵素阻害薬の併用ありの症例での副作用発現割合はそれぞれ8.7% (42/482例) 及び9.9% (14/142例) であり、強力なCYP3A4阻害剤を併用していたのはクラリスロマイシンを併用していた1例のみであったが、副作用は認められなかった。製造販売後臨床試験の本剤投与期間中において複数例に認められた副作用は、腹部不快感4例及び消化不良2例であり、低血圧に関連する事象は認められなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査申請時までに医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は53例61件、予測できない重篤な副作用は51例65件であった。また、再審査期間中に収集した再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は741例915件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用のうち、持続勃起症は1例、突発性難聴は7例収集されたが、詳細情報が得られなかった症例、及び患者素因やストレス等の環境因子の関与が考えられる症例であり、本剤との因果関係が明確でなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数10件以上収集された副作用は表8のとおりであった。血圧低下関連事象として、起立性低血圧6例（重篤1例、非重篤5例）及び意識消失1例（重篤1例）が収集されたが、いずれも基礎疾患の影響が考えられる症例や詳細情報が得られていない症例であった。心臓障害関連事象として、不整脈6例（重篤2例、非重篤4例）、心房細動4例（重篤2例、非重篤2例）及び心房頻脈1例（重篤1例）、心血管関連事象として、狭心症3例（重篤1例、非重篤2例）、不安定狭心症1例（重篤1例）及び心筋梗塞1例（重篤1例）が収集されたが、その多くが患者素因や基礎疾患の影響が考えられる症例や詳細情報が得られていない症例であった。視覚障害関連事象として、視力低下22例（重篤1例、非重篤21例）及び視神経障害1例（重篤1例）が収集されたが、大部分が非重篤症例で症例経過等の詳細情報は得られておらず、重篤症例はいずれも詳細情報が得られていない症例であった。その他の副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も同様の副作用報告に留意し、適切に対応する。

表8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	785	980	51	65	741	915
神経系障害	74	80	6	7	69	73
体位性めまい	13	13	0	0	13	13
感覚鈍麻	24	26	0	0	24	26
傾眠	11	11	0	0	11	11
眼障害	74	80	2	2	72	78
視力低下	22	22	1	1	21	21
耳および迷路障害	53	57	2	2	51	55
難聴	10	10	1	1	9	9

耳鳴	20	20	0	0	20	20
聴力低下	12	12	1	1	11	11
呼吸器、胸部および縦隔障害	38	39	5	6	33	33
鼻閉	12	12	0	0	12	12
胃腸障害	128	139	3	5	125	134
腹部不快感	23	23	0	0	23	23
便秘	15	15	0	0	15	15
悪心	29	29	1	1	28	28
皮膚および皮下組織障害	33	36	0	0	33	36
そう痒症	13	13	0	0	13	13
筋骨格系および結合組織障害	56	63	3	3	53	60
関節痛	14	14	0	0	14	14
筋骨格痛	11	11	1	1	10	10
腎および尿路障害	80	86	5	5	75	81
排尿困難	14	14	0	0	14	14
夜間頻尿	10	10	0	0	10	10
頻尿	14	14	0	0	14	14
尿閉	14	14	3	3	11	11
一般・全身障害および投与部位の状態	172	181	3	3	169	178
胸部不快感	15	15	0	0	15	15
顔面浮腫	16	16	0	0	16	16
異常感	15	15	0	0	15	15
倦怠感	41	42	0	0	41	42
浮腫	14	14	0	0	14	14
末梢性浮腫	29	29	0	0	29	29
口渇	10	10	0	0	10	10
臨床検査	57	64	1	1	56	63
血圧上昇	14	14	0	0	14	14

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

使用成績調査における本剤の日常診療下における長期投与時の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象における本剤投与開始前の残尿量の測定値（平均値±標準偏差、以下同様）（症例数）は、 45.9 ± 65.7 mL（1,006例）で、本剤投与開始3、6、12及び18カ月後における本剤投与開始前からの変化量はそれぞれ、 -12.7 ± 57.9 mL（484例）、 -8.0 ± 59.7 mL（486例）、 -9.0 ± 55.2 mL（409例）及び -9.8 ± 52.2 mL（371例）であり、観察期間中のいずれの評価時期でも低下を認めた。

また、IPSS トータルスコア³⁾の推移は表9のとおりであり、本剤投与1カ月後から18カ月後まで症状の改善傾向が認められた。承認時までの臨床試験（日本人サブグループでの併合解析）では、本剤5mg投与群（454例）のベースライン及び最終評価時（投与開始後12週時点）におけるIPSS トータルスコアの算術平均値はそれぞれ17.7及び12.0であったが、患者背景等が異なる

³⁾ IPSS 質問票は、7項目の質問から成る患者の自己評価質問票であり、前立腺肥大症の重症度及び治療反応性を評価するための尺度である。IPSS トータルスコアは、7項目（残尿感、頻尿、尿線途絶、尿意切迫感、尿勢低下、腹圧排尿及び夜間排尿回数）の回答の合計スコアであり、軽症（0～7点）、中等症（8～19点）、重症（20～35点）に分類される。

ことから、本調査結果と直接比較することは困難と考える。ただし、本調査において、投与開始3カ月後で一定のスコア低下が確認でき、それ以降の評価時点でも継続的な改善が認められたことから、本剤の日常診療下における長期投与時の有効性について問題はないと考える。

表9 IPSS トータルスコアの推移

	IPSSトータルスコア			
	測定値		変化量	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
投与開始前	1,150	15.8±6.9	—	—
投与開始1カ月後	861	12.5±6.5	818	-3.4±5.3
投与開始3カ月後	717	11.3±6.1	685	-4.5±6.1
投与開始6カ月後	701	11.2±6.3	663	-4.7±6.1
投与開始12カ月後	577	11.1±6.5	553	-4.7±6.2
投与開始18カ月後	485	11.0±6.2	467	-5.0±6.6
最終観察時	1,063	11.5±6.8	988	-4.3±6.5

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は4件、研究報告は3件であり（表10）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 企業中核データシート（以下、「CCDS」）に、タダラフィルとリオシグアト等のグアニル酸シクラーゼ刺激剤との併用投与は推奨されないことが追記されたとの報告（平成26年9月） ② 突発性難聴及び非動脈炎性前部虚血性視神経症（以下、「NAION」）の記載が変更になる等のCCDSの改訂に関する報告（平成27年8月） ③ タダラフィルの欧州製品概要において、リオシグアト等のグアニル酸シクラーゼ刺激剤との併用が禁忌に変更されたとの報告（平成27年8月） ④ 有効性の欠如によりタダラフィルのデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした治験が中止されたとの報告（平成28年2月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① スウェーデンの全国規模のデータベースを用いたケースコントロール研究で、勃起不全治療薬としてのホスホジエステラーゼ5（以下、「PDE5」）阻害剤の使用と悪性黒色腫との間に、顕著ではない相関が認められたとの報告（平成27年7月） ② イーライリリー・アンド・カンパニーが実施した疫学研究において、タダラフィルを含むPDE5阻害剤の間欠的な使用により、NAIONのリスクが増加する可能性が示唆されたとの報告（平成28年6月） ③ 大規模医療記録データベースを用いた疫学研究において、PDE5阻害剤の曝露とメラノーマの発生に関連性が示唆されたとの報告（平成28年7月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上