

再審査報告書

令和 3 年 5 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アドシルカ錠 20 mg
有 効 成 分 名	タダラフィル
申 請 者 名	日本新薬株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	肺動脈性肺高血圧症
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 40 mg を経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 21 年 10 月 16 日
再 審 査 期 間	10 年（平成 21 年 10 月 16 日～令和元年 10 月 15 日）**
承 認 条 件	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	* 再審査申請後の令和 2 年 4 月 2 日付けで日本イーライリリー株式会社より承継された。 **小児の用量設定に関する治験を実施する必要があると認められ、承認時に平成 27 年 7 月 30 日までとされた再審査期間は、令和元年 10 月 15 日まで延長された（平成 26 年 2 月 28 日付け薬食審査発 0228 第 9 号）。

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、承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満た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

アドシルカ錠 20 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）に対する本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	長期投与時における有害事象の発現状況 血圧低下 ^{※1} 、出血 ^{※2} （子宮出血等）、視覚異常 ^{※3} 、突発性難聴 ^{※4} の発現状況
調査方法	全例調査方式
対象患者	PAH の患者
実施期間	平成 21 年 12 月～平成 26 年 8 月
目標症例数	1,650 症例（安全性解析対象症例数として 1,300 例）
観察期間	平成 24 年 8 月までに本剤の投与を開始した症例では、本剤投与開始から 2 年間 平成 24 年 9 月～平成 25 年 8 月に本剤の投与を開始した症例では、本剤投与開始から 1 年間 平成 25 年 9 月～平成 26 年 2 月に本剤の投与を開始した症例では、本剤投与開始から 3 カ月間
実施施設数	424 施設
収集症例数	1,704 例
安全性解析対象症例数	1,676 例
有効性解析対象症例数	1,556 例
備考	^{※1} MedDRA 基本語（PT）：低血圧、起立性低血圧、血圧低下 ^{※2} MedDRA PT：出血性腸憩室、出血性十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、胃腸出血、吐血、血便排泄、メレナ、口腔内出血、直腸出血、出血性直腸潰瘍、上部消化管出血、下部消化管出血、小腸出血、痔出血、注射部位内出血、注射部位血腫、血管穿刺部位血腫、結膜出血、網膜出血、硝子体出血、播種性血管内凝固、出血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、静脈瘤破裂、出血、鼻出血、喀血、肺胞出血、肺出血、気道出血、硬膜下血腫、硬膜下出血、外傷性頭蓋内出血、小脳出血、脳出血、くも膜下出血、血尿、膀胱出血、不正子宮出血、性器出血、凝固時間異常、ヘマトクリット減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、国際標準比増加、プロトロンビン時間延長、赤血球数減少 ^{※3} MedDRA PT：眼の異常感、乱視、複視、眼痛、光視症、網膜出血、霧視、視力障害、硝子体浮遊物、硝子体出血、網膜梗塞、網脈絡膜炎、視野欠損 ^{※4} MedDRA PT：難聴、耳鳴、回転性めまい、聴力低下、耳不快感、突発性難聴、中耳滲出液

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,676 例のうち、523 例に 878 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 8 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 31.2%（523/1,676 例）で、承認時までの

臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続試験）における副作用発現割合（53.1%（361/680 例））より高くなく、発現した副作用事象にも特に異なる傾向はなかった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合（%））	
血液およびリンパ系障害	48	（ 2.9 ）
貧血	27	（ 1.6 ）
鉄欠乏性貧血	8	（ 0.5 ）
神経系障害	137	（ 8.2 ）
浮動性めまい	8	（ 0.5 ）
頭痛	118	（ 7.0 ）
心臓障害	43	（ 2.6 ）
心不全	15	（ 0.9 ）
動悸	8	（ 0.5 ）
血管障害	45	（ 2.7 ）
潮紅	21	（ 1.3 ）
ほてり	17	（ 1.0 ）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79	（ 4.7 ）
鼻出血	27	（ 1.6 ）
胃腸障害	98	（ 5.8 ）
下痢	32	（ 1.9 ）
悪心	27	（ 1.6 ）
嘔吐	8	（ 0.5 ）
肝胆道系障害	22	（ 1.3 ）
肝機能異常	18	（ 1.1 ）
筋骨格系および結合組織障害	36	（ 2.1 ）
筋肉痛	17	（ 1.0 ）
四肢痛	8	（ 0.5 ）
腎および尿路障害	19	（ 1.1 ）
腎機能障害	11	（ 0.7 ）
一般・全身障害および投与部位の状態	64	（ 3.8 ）
顔面浮腫	8	（ 0.5 ）
浮腫	16	（ 1.0 ）
発熱	9	（ 0.5 ）
臨床検査	101	（ 6.0 ）
血圧低下	14	（ 0.8 ）
血小板数減少	30	（ 1.8 ）
白血球数減少	10	（ 0.6 ）

MedDRA/J version 18.0

4.1.2 重点調査項目

本剤投与開始から 30 日以内、31 日～90 日後、91 日～180 日後、181 日～365 日後及び 365 日超の期間に発現した有害事象の発現割合はそれぞれ 24.1%（404/1,676 例）、16.5%（248/1,503 例）、13.0%（172/1,320 例）、19.1%（228/1,196 例）及び 26.6%（256/964 例）、副作用の発現割合はそれぞれ 17.1%（286/1,676 例）、8.1%（122/1,503 例）、5.6%（74/1,320 例）、7.0%（84/1,196 例）及び

8.0%（77/964 例）であり、長期投与による副作用及び有害事象の発現割合の上昇及び新たな事象の発現は認められなかった。なお、安全性解析対象のうち発現時期を特定可能であった 1,667 例を対象に Kaplan-Meier 法によって副作用累積発現率を算出したところ、副作用累積発現率の点推定値（95%信頼区間）は、3 カ月で 23.2%（21.2%～25.3%）、1 年で 30.7%（28.4%～33.0%）、2 年で 34.5%（32.0%～37.1%）であり、比較的投与開始後早期に副作用が発現する傾向が認められた。

血圧低下に関連した副作用は 20 件であり、内訳は血圧低下 14 件、低血圧 5 件、起立性低血圧 1 件であった。出血に関連した副作用は 77 件であり、主な事象（5 件以上）は、鼻出血 27 件、尿中血陽性 7 件、喀血 5 件であった。視覚異常に関連する副作用は 18 件であり、主な事象（2 件以上）は眼痛及び霧視 各 4 件、視力障害 2 件であった。突発性難聴に関連する副作用は 9 件であり、内訳は突発性難聴 3 件、難聴及び回転性めまい 各 2 件、耳鳴及び聴力低下 各 1 件であった。いずれも承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続試験）での発現状況と大きく異なる傾向はみられていないことから、新たな安全対策は不要と考えた。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した重篤な副作用のうち、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 78 例 99 件、予測できない重篤な副作用は 144 例 192 件であり、再審査期間中に収集した予測できない非重篤な副作用は 288 例 379 件であった。なお、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 3 のとおりであった。血小板数減少については、詳細情報が不明のため評価困難な症例以外は、原疾患や合併症、併用薬の影響と考えた。肝機能異常については、詳細情報が不明のため評価困難な症例以外は、肝硬変等の合併症やボセンタン等の併用薬の影響と考えた。その他のいずれの副作用に関しても、本剤との関連が強く疑われる症例が集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 3 「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	428	571	144	192	288	379
呼吸器、胸郭および縦隔障害	84	97	57	68	27	29
間質性肺疾患	11	12	9	10	2	2
肺高血圧症	11	11	7	7	4	4
肝胆道系障害	33	34	8	8	26	26
肝機能異常	25	25	3	3	22	22
腎および尿路障害	30	33	11	11	19	22
腎機能異常	13	15	1	1	12	14
一般・全身障害および投与部位の状態	55	59	15	15	40	44
薬物相互作用	9	10	0	0	9	10
発熱	15	15	2	2	13	13
臨床検査	101	138	16	20	85	118
血小板数減少	33	33	7	7	26	26
白血球数減少	13	14	2	2	11	12

傷害、中毒および処置合併症	29	32	5	6	24	26
妊娠時の母体の曝露	13	13	0	0	13	13

MedDRA/J version 22.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

WHO 肺高血圧症機能分類（以下、「WHO 機能分類」）の推移は表 4 のとおりであり、WHO 機能分類が改善した（1 段階以上改善した）症例の割合は、投与開始 3 カ月、1 年、2 年及び最終観察時点でそれぞれ 17.1%（257/1,500 例）、24.8%（241/971 例）、28.9%（187/646 例）及び 22.5%（339/1,507 例）、悪化した（1 段階以上悪化した）症例の割合はそれぞれ 1.7%（26/1,500 例）、2.5%（24/971 例）、4.0%（26/646 例）及び 6.6%（100/1,507 例）であった。承認時までの国際共同第Ⅲ相試験において、本剤 40 mg 投与群の 16 週後の WHO 機能分類が改善した症例の割合は 22.8%（18/79 例）、悪化した症例の割合は 10.1%（8/79 例）、引き続き実施された国際共同長期継続試験で本剤 40 mg を投与した症例の 52 週後の WHO 機能分類が改善した症例の割合は 25.8%（16/62 例）（前試験でプラセボ群であった症例）及び 16.9%（10/59 例）（前試験で本剤 40 mg 投与群であった症例）、悪化した症例の割合は 3.2%（2/62 例）（前試験でプラセボ群であった症例）及び 6.8%（4/59 例）（前試験で本剤 40 mg 投与群であった症例）であった。本調査結果は、これらの結果と大きく異なるものではなかったと判断し、特段の問題はないと考えた。

表 4 WHO 機能分類の推移

		3 カ月時				1 年時				2 年時				最終観察時			
		I 度	II 度	III 度	IV 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
投与開始時	I 度	213	0	1	0	130	4	0	0	66	5	0	0	204	8	2	0
	II 度	42	508	6	2	48	343	9	2	44	226	14	1	75	453	25	9
	III 度	15	147	416	17	19	145	213	9	11	114	128	6	27	188	327	56
	IV 度	1	11	41	80	4	5	20	20	3	6	9	13	4	11	34	84
計		271	666	464	99	201	497	242	31	124	351	151	20	310	660	388	149
%		18.1	44.4	30.9	6.6	20.7	51.2	24.9	3.2	19.2	54.3	23.4	3.1	20.6	43.8	25.7	9.9

6 分間歩行試験結果について、投与開始時における総歩行距離（平均値±標準偏差、以下同様）（評価例数）は 325.8±134.6 m（283 例）、投与開始時から 3 カ月、1 年、2 年及び最終観察時点までの変化量は、それぞれ 67.7±98.7 m（67 例）、31.2±83.8 m（56 例）、53.7±125.1 m（47 例）及び 54.0±99.3 m（126 例）であり、いずれの評価時点でも投与開始時から延長した。承認時までの国際共同第Ⅲ相試験において、本剤 40 mg 投与群の 6 分間歩行試験のベースラインは 352±78 m（76 例）であり、16 週後の変化量は、41.14±49.39 m（76 例）であった。本調査結果は、この結果と大きく異なるものではなかったと判断し、特段の問題はないと考えた。

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へ報告した外国の措置報告は4件、研究報告は3件であった（表5）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 企業中核データシートの改訂（2件） ② タダラフィルの他剤の欧州製品概要において、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） ③ 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（LVJJ試験）を中止したとの報告（平成28年2月）
研究報告	① スウェーデンの全国規模のデータベースを用いて、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の関連性を評価した報告（平成27年7月） ② 成人男性におけるPDE5阻害剤の使用と急性の非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）との関連性を評価した報告（平成28年6月） ③ PDE5阻害剤の曝露と悪性黒色腫発生の関連性を大規模データベース（Electronic Medical Record）を用いて検討した研究報告（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。

承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上