

試験期間中に、有害事象が計 175 件認められ、最も多かった有害事象は頭痛の 29 件であった（表 1 - 16）。なお、立位収縮期血圧が 85 mmHg 以下に低下した症例が、タムスロシンの投与 10 時間後に本薬 20 mg を投与した 1 例（1 件：80 mmHg）及びタムスロシンの投与 4 時間後に本薬 10 mg を投与した 2 例（3 件：すべて 80 mmHg）に認められており、これらの事象は重篤な有害事象であると判断された。

表 1 - 16 試験期間中に認められた有害事象発現例数

	タムスロシン 導入期	投与群					
		A	B	C	D	E	F
被験者数	30	21	21	24	15	16	13
有害事象発現例数	11	12	12	12	3	13	9
有害事象発現件数	29	23	26	35	4	30	28
最多発現有害事象：頭 痛	4	4	5	7	1	5	3

A：タムスロシン投与 10 時間後にプラセボを投与， B：タムスロシン投与 10 時間後に本薬 10 mg を投与，
C：タムスロシン投与 10 時間後に本薬 20 mg を投与， D：タムスロシン投与 4 時間後にプラセボを投与，
E：タムスロシン投与 4 時間後に本薬 10 mg を投与， F：タムスロシン投与 4 時間後に本薬 20 mg を投与

これら 2 試験（試験 No. 100480 及び試験 No. 100481）は、本薬と α 遮断薬（テラゾシン及びタムスロシン）の薬力学的相互作用が最大となるような試験デザインで実施された。すなわち、健康成人男子である被験者に対して α 遮断薬の高用量を反復投与（特に試験 No. 100480 では α 遮断薬であるテラゾシンが 14 日間かけて強制的に高用量である 10 mg まで漸増）し、頻回に起立させるという体位負荷がかかった条件下で、本薬との併用投与による血圧への影響が検討された。したがって、これらの試験から得られた成績は、本薬と α 遮断薬との併用により臨床的に起こり得る血圧低下のリスクを過大評価したものと考えられた。

そこで、実際に α 遮断薬による治療が行われている良性前立腺肥大症患者を対象とした本薬と α 遮断薬との相互作用に関する更なる検討が必要と考えられた。

α 遮断薬（タムスロシンあるいはテラゾシン）が投与されている良性前立腺肥大症患者における相互作用試験（試験 No. 100535）

α 遮断薬（タムスロシンあるいはテラゾシン）による治療で安定している良性前立腺肥大症患者（40～80 歳）を対象として、本薬 5 mg を併用投与し、血圧への影響を検討した。

本試験はステージ I とステージ II に分かれており、いずれのステージともプラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー法により実施された。

α 遮断薬を 1 日 1 回連日服用している患者に対して、ステージ I ではプラセボと本薬 5 mg を 3～5 日間の休薬期間において、 α 遮断薬（本試験に組み入れられる前と同じ用量）の投与 6 時間後に、ステージ II では α 遮断薬の投与と同時に単回経口投与した。

主要評価項目は、治験薬投与後 6 時間以内に認められた臥位収縮期血圧のベースラインからの最大変化量とした。

<試験成績>

本試験では 42 例に治験薬の投与が行われた。

タムスロシンを服用している患者及びテラゾシンを服用している患者における収縮期血圧の最大変化量をそれぞれ表 1 - 17 及び表 1 - 18 に示す。

タムスロシン投与 6 時間後あるいは同時に本薬を投与した場合、臥位収縮期血圧における平均最大変化量は、プラセボ投与時との差で見るとそれぞれ -5 mmHg, -4 mmHg と小さく、立位収縮期血圧における平均最大変化量は -4 mmHg, -6 mmHg と臥位収縮期血圧における平均最大変化量と差は認められなかった。

一方、テラゾシン投与 6 時間後あるいは同時に本薬を投与した場合においても、臥位の収縮期血圧における平均最大変化量はともに -4 mmHg, 立位収縮期血圧でそれぞれ -4 mmHg, -3 mmHg であり、本薬の投与時期に関わらず収縮期血圧における平均最大変化量は小さかった。

なお、臥位及び立位の拡張期血圧についても平均最大変化量は同様に小さく、タムスロシンとの併用時で -1 ~ -3 mmHg, テラゾシンとの併用時で -2 ~ -5 mmHg の範囲内にあった。

表 1 - 17 タムスロシン服用患者における臥位及び立位収縮期血圧の最大変化量

	投与群	平均値 ¹	比較	点推定値	95%信頼区間
ステージ I : タムスロシン投与 6 時間後に治験薬を投与 (20 例)					
臥位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-8.7			
	5 mg (B)	-13.5	B-A	-5	[-7.9, -1.7]
立位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-11.2			
	5 mg (B)	-15.6	B-A	-4	[-8.3, -0.5]
ステージ II : タムスロシンと治験薬を同時投与 (21 例)					
臥位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-8.4			
	5 mg (B)	-12.3	B-A	-4	[-7.0, -0.8]
立位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-9.5			
	5 mg (B)	-15.5	B-A	-6	[-9.9, -2.1]

1 : ANCOVA からの LS mean

2 : ベースラインからの最大変化量

表 1 - 18 テラゾシン服用患者における臥位及び立位収縮期血圧の最大変化量

	投与群	平均値 ¹	比較	点推定値	95%信頼区間
ステージ I : テラゾシン投与 6 時間後に治験薬を投与 (19 例)					
臥位収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ (A)	-6.7			
	5 mg (B)	-10.6	B-A	-4	[-7.1, -0.7]
立位収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ (A)	-9.1			
	5 mg (B)	-13.0	B-A	-4	[-7.4, -0.5]
ステージ II : テラゾシンと治験薬を同時投与 (20 例)					
臥位収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ (A)	-10.4			
	5 mg (B)	-14.0	B-A	-4	[-6.7, -0.5]
立位収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ (A)	-12.8			
	5 mg (B)	-16.1	B-A	-3	[-6.7, -0.1]

1 : ANCOVA からの LS mean

次に、血圧低下に関するアウトライヤー (Outlier) 解析を行った。

アウトライヤーの基準については治験実施計画書で予め規定しており、「拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下」、「収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下」、「最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下」あるいは「最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下」に該当した症例をアウトライヤーとした。

タムスロシンを服用している患者及びテラゾシンを服用している患者におけるアウトライヤー解析結果をそれぞれ表 1 - 19 及び表 1 - 20 に示す。

タムスロシン服用患者では、本薬投与時とプラセボ投与時との間で、臥位及び立位とも「拡張期血圧が 20mmHg 以上の低下」あるいは「収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下」を認めた症例数に差はみられなかった。また、「最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下」となった症例は臥位及び立位ともに認められなかった。一方、「最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下」であった症例は、臥位では 1 例も認められなかったが、立位では本薬をタムスロシン投与 6 時間後した場合と同時に投与した場合とで 2 例ずつ認められた。これらの症例では、浮動性めまいを含む神経系の有害事象は報告されていなかった。また、いずれの症例ともプラセボ投与時には、「最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下」の基準には達しなかったものの、100 mmHg 未満に低下しており、タムスロシンの単独投与でも著明な血圧低下が認められていた症例であった。

テラゾシン服用患者についてみると、臥位では本薬投与時とプラセボ投与時の間で「拡張期血圧が 20mmHg 以上の低下」あるいは「収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下」に該当した症例数に差はみられなかったが、立位では本薬とテラゾシンを同時投与した場合において「収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下」を示した症例が 5 例 (プラセボでは 2 例) 認められた。これらの症例のうち、「最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下」となった症例は 1 例で、当該症例における最低収縮期血圧は 80 mmHg (本薬投与 1 時間後) であり、その 30 分後には 109 mmHg に上昇し、それ以降は投与 6 時間後まで 88 から 104 mmHg の範囲で推移した。この間に認められた有害事象は軽度の浮動性めまいと頭部ふらふら感であった。また、当該症例におけるプ

ラセボ投与時の立位収縮期血圧は 91 mmHg と低かった。

表 1 - 19 タムスロシン服用患者におけるアウトライヤー解析結果

	<ステージ I> タムスロシン投与 6 時間後に 治験薬を投与		<ステージ II> タムスロシンと治験薬を 同時投与	
	プラセボ	5 mg	プラセボ	5 mg
臥 位				
症例数	21	21	21	21
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
立 位				
症例数	21	21	21	21
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	2 (10%)

表 1 - 20 テラゾシン服用患者におけるアウトライヤー解析結果

	<ステージ I> テラゾシン投与 6 時間後に 治験薬を投与		<ステージ II> テラゾシンと治験薬を 同時投与	
	プラセボ	5 mg	プラセボ	5 mg
臥 位				
症例数	21	19~20	21	20
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	0 (0%)	1 (5%)	2 (10%)	2 (10%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
立 位				
症例数	21	19~20	21	20
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	0 (0%)	0 (0%)	3 (14%)	3 (15%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	5 (25%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)

本試験における有害事象発現率は、プラセボ及び本薬 5 mg をタムスロシン投与 6 時間後に投与した場合でそれぞれ 24% (5/21 例) 及び 48% (10/21 例)、同時投与した場合で 10% (2/21 例) 及び 48% (10/21 例) であり、テラゾシンとの併用投与時では、投与 6 時間後の投与で 19% (4/21 例) 及び 24% (5/21 例)、同時投与で 19% (4/21 例) 及び 38% (8/21 例) であった。比較的多く認められた有害事象は頭痛、鼻閉及び潮紅であり、PDE5 阻害剤によくみられる症状であった (表 1 - 21)。なお、それらのほとんどは軽度で一過性であり、高度の有害事象は認められなかった。

また、試験期間中に臨床的に問題となるような臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表 1 - 21 有害事象発現頻度

投与群	<ステージ 1> α 遮断薬投与 6 時間後に 治験薬を投与		<ステージ 2> α 遮断薬と治験薬を 同時投与	
	プラセボ	5 mg	プラセボ	5 mg
タムスロシン服用患者				
症例数	21	21	21	21
有害事象発現例数	5 (24%)	10 (48%)	2 (10%)	10 (48%)
頭痛	3 (14%)	4 (19%)	1 (5%)	1 (5%)
鼻閉	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	3 (14%)
潮紅	0 (0%)	5 (24%)	0 (0%)	3 (14%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
テラゾシン服用患者				
症例数	21	21	21	21
有害事象発現例数	4 (19%)	5 (24%)	4 (19%)	8 (38%)
頭痛	2 (10%)	3 (14%)	1 (5%)	1 (5%)
鼻閉	1 (5%)	5 (24%)	2 (10%)	4 (19%)
潮紅	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
浮動性めまい	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	3 (14%)

以上のように、α 遮断薬 (タムスロシンあるいはテラゾシン) による治療で安定している良性前立腺肥大症患者に対して、α 遮断薬の投与 6 時間後又は同時に本薬 5 mg を併用投与して血圧に対する影響を検討した結果、本薬 5 mg の併用投与による血圧低下は僅かであり、その程度は臨床使用上特に問題となるものではないと考えられた。

α遮断薬（タムスロシン）が投与されている良性前立腺肥大症患者における相互作用試験（試験 No. 100547）

α遮断薬（タムスロシン）による治療で安定している良性前立腺肥大症患者（40～80歳）を対象として、本薬 10 mg 及び 20 mg を併用投与し、血圧への影響を検討した。

本試験はステージ I とステージ II に分かれており、いずれのステージもプラセボ対照、二重盲検、2期クロスオーバー法により実施された。

タムスロシンを 1 日 1 回連日投与している患者に対して、ステージ I ではプラセボと本薬 10 mg を、ステージ II ではプラセボと本薬 20 mg を 3～5 日間の休薬期間をおいて、タムスロシン（本試験に組み入れられる前と同じ用量）の投与と同時に単回経口投与した。

主要な評価項目は、治験薬投与後 6 時間以内にみられた臥位収縮期血圧のベースラインからの最大変化量とした。

<試験成績>

本試験においては 23 例で治験薬の投与が行われた。

本薬 10 mg あるいは 20 mg を併用投与した際の臥位収縮期血圧における平均最大変化量は、プラセボ投与時との差で見るとそれぞれ -5 mmHg、-4 mmHg と小さく、本薬の投与量による差は認められなかった。立位収縮期血圧では両投与量とも -4 mmHg であり、臥位収縮期血圧と同様に小さく、投与量間の差もみられなかった（表 1 - 22）。

なお、臥位及び立位での拡張期血圧についても平均最大変化量は同様に小さく、-1～-3 mmHg の範囲内であった。

表 1 - 22 臥位及び立位収縮期血圧の最大変化量

	投与群	平均値 ¹	比較	点推定値	95%信頼区間
ステージ I (22 例)					
臥位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-9.6			
	10 mg (B)	-14.1	B-A	-5	[-8.2, -0.8]
立位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-10.4			
	10 mg (B)	-13.9	B-A	-4	[-6.8, -0.3]
ステージ II (22 例)					
臥位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-9.5			
	20 mg (C)	-13.5	C-A	-4	[-6.3, -1.8]
立位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-9.1			
	20 mg (C)	-13.2	C-A	-4	[-6.8, -1.4]

1: ANCOVA からの LS mean

2: ベースラインからの最大変化量

アウトライヤー解析の結果を表 1 - 23 に示す。

本薬 10 mg 又は 20 mg 投与時とプラセボ投与時との間で、臥位及び立位とも「拡張期血圧

が 20mmHg 以上の低下」あるいは「収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下」に該当した症例数において特に差はみられなかった。また、「最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下」あるいは「最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下」に低下した症例は 1 例も認められなかった。本薬の併用投与後に認められた最低収縮期血圧は、本薬 20 mg の併用例における 95.0 mmHg (立位) であった。

表 1 - 23 アウトライヤー解析結果

	ステージ I		ステージ II	
	プラセボ	10 mg	プラセボ	20 mg
臥 位				
症例数	23	22	22	22
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
立 位				
症例数	23	22	22	22
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	1 (4%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

本試験における有害事象発現率は、ステージ I においてプラセボ及び本薬 10 mg でそれぞれ 9% (2/23 例) 及び 50% (11/22 例)、ステージ II ではプラセボ及び本薬 20 mg でそれぞれ 14% (3/22 例) 及び 45% (10/22 例) であった。比較的多く認められた有害事象は本薬 10 mg 及び 20 mg 投与時ともに潮紅、頭痛及び鼻閉であった (表 1 - 24)。なお、それらの程度はほとんどが軽度であり、高度の有害事象は認められなかった。

また、試験期間中に臨床的に問題となるような臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表 1 - 24 有害事象発現頻度

投与群	ステージ 1		ステージ 2	
	プラセボ	10 mg	プラセボ	20 mg
症例数	23	22	22	22
有害事象発現例数	2 (9%)	11 (50%)	3 (14%)	10 (45%)
潮 紅	1 (4%)	6 (27%)	0 (0%)	5 (23%)
頭 痛	1 (4%)	2 (9%)	2 (9%)	3 (14%)
鼻 閉	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)	1 (4%)
浮動性めまい	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (14%)

以上のように、タムスロシンによる治療で安定している良性前立腺肥大症患者に対して、本薬 10 mg あるいは 20 mg とタムスロシンの併用投与による血圧の低下は僅かで、かつ忍容性も良好であることが確認された。

2) 第Ⅱ相から第Ⅳ相臨床試験で集積された安全性データの統合解析結果

国内外の第Ⅱ相から第Ⅳ相臨床試験で集積された安全性データの統合解析を行い、本薬を α 遮断薬と併用投与した際の安全性について検討した。

本解析には、20■■■年■■月から20■■■年■■月の間にバイエル社により実施された本薬(2.5～20 mg)の臨床試験40試験において集積された安全性解析対象例13,499例が用いられた。

α 遮断薬との併用例は839例で、そのうち790例(94.7%)では本薬投与開始以前から α 遮断薬が投与されていた症例であった。併用された α 遮断薬はアルフゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、タムスロシン、テラゾシン、ブナゾシン、インドラミン、ナフトピジル、トリマゾシン、ウラピジルであった。

平均年齢は α 遮断薬併用例で61.5歳、非併用例で54.0歳と併用例で高く、高齢者(65歳以上)の割合はそれぞれ38%(320/839例)及び15%(1,878/12,660例)であった。 α 遮断薬併用例における心血管系疾患及び高脂血症の有病率はそれぞれ13%(108/839例)及び30%(252/839例)であり、非併用例の7%(928/12,660例)及び20%(2,520/12,660例)と比較して高かった。また、シルденаフィルの使用経験がある症例の割合は α 遮断薬併用例で70%(590/839例)、非併用例で62%(7,867/12,660例)であった。

本薬の平均投与期間(中央値)は α 遮断薬併用例で130日間(75日間)及び非併用例で111日間(79日間)であり、平均服用回数はそれぞれ42回及び40回であった。

有害事象の発現率は、 α 遮断薬併用例で47%(394/839例)及び非併用例で42%(5,341/12,660例)と両者で大きな差は認められなかった。比較的好く見られた有害事象(発現率が2%以上)のうち頭痛が最も多かったが、その発現率は α 遮断薬併用例及び非

併用例とも12%であった。次いで、潮紅，鼻閉，浮動性めまい，消化不良の順であったが，これらの有害事象についても両方で発現率に差はなかった（表2）。

本薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は， α 遮断薬併用例で29%（242/839例）及び非併用例で26%（3,304/12,660例）に認められた。最も多かった副作用は頭痛でそれぞれ11%（94/839例）及び10%（1,272/12,660例），次いで潮紅の7%（62/839例）及び8%（984/12,660例）の発現率であった。

表2 有害事象発現頻度

	α 遮断薬併用例	α 遮断薬非併用例
安全性解析対象例数	839	12660
有害事象発現例数 (%)	394 (47%)	5341 (42%)
頭痛	103 (12%)	1457 (12%)
潮紅	64 (8%)	1021 (8%)
鼻閉	31 (4%)	500 (4%)
浮動性めまい	24 (3%)	192 (2%)
消化不良	19 (2%)	371 (3%)
背部痛	18 (2%)	163 (1%)
鼻咽頭炎	17 (2%)	333 (3%)

有害事象は発現率が2%以上のものを表示

死亡は， α 遮断薬併用例で839例中1例（0.1%），非併用例で12,660中9例（0.1%）に報告されたが，いずれも本薬との関連性は否定された。 α 遮断薬併用例における死亡1例は55歳の良性前立腺肥大症患者であり，ドキサゾシンを1mg/日が使用されていた。本薬20mgの最終投与22日後に狭心症が発現し，救急治療室に搬送された。高度の冠動脈疾患と診断され，血管形成術が施行されたが，狭心症は悪化し，同日に死亡した。死因は血管形成術の合併症と考えられ，本薬との関連性は否定されている。

重篤な有害事象の発現率は α 遮断薬併用例で4%（31/839例）及び非併用例で2%（275/12,660例）であった。また，投与中止に至った有害事象は α 遮断薬併用例で3%（26/839例），非併用例で2%（279/12,660例）と両者に差はみられなかった。

3) 市販後使用成績調査結果及び有害事象自発報告例

国外では、世界的に大規模な使用成績調査 (Real-Life Safety and Efficacy of Levitra Study, REALISE 試験) が実施されており、成人の勃起障害患者を対象として本薬 5~20 mg を投与し、初回処方後約 2 ヶ月間の追跡調査を行い、本薬が少なくとも 1 回以上投与されている症例が評価対象例とされている。

ドイツ及び米国では既に本使用成績調査が終了しており、これら 2 カ国で集積された安全性データを基に、本薬と α 遮断薬との併用投与例における安全性について検討した。なお、本検討では、「重篤な有害事象」、「失神」、「低血圧」、「卒中発作」、「心筋梗塞」及び「浮動性めまい」を“重要な有害事象”として取り上げた。

ドイツで実施された REALISE 試験 (試験 No. LV0301)

本試験では、5,023 施設において 29,568 例が集積された。そのうち、安全性解析対象例は 29,358 例であり、 α 遮断薬との併用例が 1,239 例及び非併用例が 28,119 例であった。 α 遮断薬については、タムスロシンが 725 例と最も多く併用され、次いでアルフゾシンの 223 例、ドキサゾシンの 189 例、テラゾシンの 103 例及びプラゾシンの 6 例であった (2 剤以上使用された症例あり)。また、ほとんど (96.2%) の症例でこれら α 遮断薬が長期に使用されていた。

平均年齢は、 α 遮断薬併用例で 63.7 歳と非併用例の 57.6 歳と比較して高かった。合併症について、良性前立腺肥大症及び高血圧症を有する症例の割合が、 α 遮断薬併用例ではそれぞれ 82.3% 及び 42.0% と、非併用例での 14.4% 及び 34.0% より高かったが、それ以外の合併症については両者の間で大きな差はみられなかった。また、併用薬を ATC (Anatomical Therapeutic Classification) のカテゴリー別にみると、 α 遮断薬がカテゴリーとして分類される「泌尿器科用薬」あるいは「降圧薬」を除き、 α 遮断薬併用例と非併用例でその併用率に大きな差が認められた薬剤カテゴリーはなかった。

本薬の初回処方時における 1 回投与量は、 α 遮断薬併用例で 5 mg が 3.6%、10 mg が 66.9% 及び 20 mg が 29.0%、非併用例でそれぞれ 6.6%、72.3% 及び 20.5% と、両者とも 10 mg で投与を開始した症例が 3 分の 2 以上を占めていた。調査期間中における服用回数は 5~8 回が α 遮断薬併用例で 49.0% 及び非併用例で 51.6% と最も多く、次いで 9~12 回が 19.4% 及び 18.5%、3~4 回が 17.4% 及び 13.9% であった。

器官分類別の有害事象発現率を表 3-1 に示す。

本薬の投与期間中に認められたすべての有害事象の発現率は α 遮断薬併用例で 2.3% (28/1,239 例)、非併用例で 1.4% (389/28,119 例) であり、そのうち本薬との関連性が否定できない有害事象 (以下、副作用) ではそれぞれ 1.9% (24/1,239 例)、1.3% (355/28,119 例) と両方で大きな差はみられなかった。器官分類別にみると、 α 遮断薬併用例及び非併用例ともに神経系障害が最も多く、その発現率は有害事象でそれぞれ 1.1% (13/1,239 例) 及び 0.8% (217/28,119 例)、副作用で 0.9% (11/1,239 例) 及び 0.7% (207/28,119 例) であった。

表 3 - 1 器官分類別有害事象発現頻度

	すべての有害事象		本薬との関連性が否定できない有害事象 (副作用)	
	α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例
安全性解析対象例数	1239	28119	1239	28119
有害事象発現例数 (%)	28 (2.3%)	389 (1.4%)	24 (1.9%)	355 (1.3%)
神経系障害	13 (1.1%)	217 (0.8%)	11 (0.9%)	207 (0.7%)
全身障害及び投与局所様態	6 (0.5%)	36 (0.1%)	6 (0.5%)	35 (0.1%)
血管障害	5 (0.4%)	48 (0.2%)	5 (0.4%)	48 (0.2%)
心臓障害	4 (0.3%)	16 (<0.1%)	4 (0.3%)	15 (<0.1%)
眼障害	4 (0.3%)	18 (<0.1%)	3 (0.2%)	17 (<0.1%)
胃腸障害	3 (0.2%)	43 (0.2%)	3 (0.2%)	37 (0.1%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3 (0.2%)	32 (0.1%)	2 (0.2%)	31 (0.1%)
腎及び尿路障害	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (<0.1%)	11 (<0.1%)	0 (0.0%)	8 (<0.1%)
精神障害	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)
皮膚及び皮下組織障害	1 (<0.1%)	46 (0.2%)	1 (<0.1%)	43 (0.2%)
生殖系及び乳房障害	0 (0.0%)	10 (<0.1%)	0 (0.0%)	9 (<0.1%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物	0 (0.0%)	8 (<0.1%)	0 (0.0%)	3 (<0.1%)
耳及び迷路障害	0 (0.0%)	3 (<0.1%)	0 (0.0%)	3 (<0.1%)
感染症及び寄生虫症	0 (0.0%)	3 (<0.1%)	0 (0.0%)	3 (<0.1%)
臨床検査	0 (0.0%)	3 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外科及び内科処置	0 (0.0%)	3 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	0 (0.0%)	2 (<0.1%)	0 (0.0%)	2 (<0.1%)
血液及びリンパ系障害	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒及び処置合併症	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)

α遮断薬併用例では、“重要な有害事象”（「重篤な有害事象」，「失神」，「低血圧」，「卒中発作」，「心筋梗塞」あるいは「浮動性めまい」）が7例に認められた。その内訳は、「浮動性めまい」が5例（いずれも非重篤），「疲労」及び「失神」が各1例（いずれも重篤）であった。

「浮動性めまい」の5例はいずれも本薬服用後5時間以内に発現したが、そのうち3例では特に処置を必要とせず症状は消失し、残りの2例では本薬の投与が中止された。本薬の1回投与量は投与中止例のうち1例が10 mgで、それ以外の4例は20 mgであった。これら5例とも発現事象と本薬との関連性は否定できないと判断された。

「疲労」が発現した症例は67歳の患者であり、良性前立腺肥大症に伴う排尿障害に対してタムスロシン0.4 mg/日を服用していた。本薬10 mgが処方され、初回服用時には性行為中（服用後5時間以内）に、第2回目及び第3回目服用時には性行為後2時間以上経過した後（服用後5時間以内）に「疲労」を訴えた症例である。これらは発現1日後には消失したが、本患者はバスの運転手であり、仕事に支障を来たしたとのことから、重篤な有害事象と判定された。本薬との関連性は否定できず、それ以降の本薬の投与は中止された。

「失神」の症例は73歳の患者で、卒中発作及び高血圧症の既往を有し、タムスロシン0.4 mg/日が投与されていた。本薬10 mg初回服用時の性行為後2時間以上経過した後（服用後5～24時間）に「失神」が認められた。心電図、臨床検査等の情報は得られていなかった。その後、本薬の投与は中止された。担当医師により本薬との関連性は否定された。

米国で実施された REALISE 試験（試験 No. 100477）

本試験では、4,284施設において30,964例が集積された。そのうち、安全性解析対象例は30,010例であり、 α 遮断薬との併用例が316例及び非併用例が29,694例であった。 α 遮断薬については、タムスロシンが141例と最も多く併用され、次いでテラゾシンの86例、ドキサゾシンの72例、プラゾシンの11例及びアルフゾシンの9例であった（2剤以上使用された症例あり）。また、大多数（95.9%）の症例でこれら α 遮断薬が長期に使用されていた。

平均年齢は、 α 遮断薬併用例で64.9歳と非併用例の56.0歳と比較して高かった。合併症について、高血圧及び良性前立腺肥大症を有する症例の割合は、 α 遮断薬併用例でそれぞれ57.9%及び36.1%、非併用例で44.5%及び8.8%と α 遮断薬併用例で高かった。また、併用薬をATC（Anatomical Therapeutic Classification）のカテゴリー別にみると、 α 遮断薬がカテゴリーとして分類される「泌尿器科用薬」あるいは「降圧薬」のみならず、その他の薬剤カテゴリーにおいても α 遮断薬併用例では非併用例と比較して全体的に併用率が高かった。

本薬の初回処方時における1回投与量は、 α 遮断薬併用例で5 mgが7.3%、10 mgが60.8%及び20 mgが27.5%、非併用例でそれぞれ6.0%、65.6%及び24.6%と、両者とも10 mgで投与を開始した症例が過半数を占めていた。調査期間中における服用回数は5～8回が α 遮断薬併用例で35.4%及び非併用例で31.4%、9～12回が両者とも33.2%と最も多く、次いで3～4回の11.4%及び7.9%であった。

器官分類別の有害事象発現率を表3-2に示す。

本薬の投与期間中に認められたすべての有害事象の発現率は α 遮断薬併用例で10.8%（34/316例）、非併用例で8.7%（2,590/29,694例）であり、そのうち本薬との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）発現率はそれぞれ7.9%（25/316例）、7.2%（2,125/29,694例）と両者間で大きな差は認められなかった。器官分類別にみても、その

発現率に差違はみられず、 α 遮断薬併用例と非併用例で有害事象及び副作用の発現パターンは類似していた。

表 3 - 2 器官分類別有害事象発現頻度

	すべての有害事象		本薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）	
	α 遮断薬併用例	α 遮断薬非併用例	α 遮断薬併用例	α 遮断薬非併用例
安全性解析対象例数	316	29694	316	29694
有害事象発現例数（％）	34（10.8％）	2590（8.7％）	25（7.9％）	2125（7.2％）
神経系障害	16（5.1％）	1283（4.3％）	13（4.1％）	1212（4.1％）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5（1.6％）	395（1.3％）	5（1.6％）	344（1.2％）
血管障害	4（1.3％）	513（1.7％）	3（1.0％）	489（1.7％）
全身障害及び投与局所様態	3（1.0％）	201（0.7％）	2（0.6％）	156（0.5％）
眼障害	2（0.6％）	132（0.4％）	2（0.6％）	123（0.4％）
胃腸障害	2（0.6％）	370（1.2％）	2（0.6％）	309（1.1％）
感染症及び寄生虫症	2（0.6％）	166（0.6％）	0（0.0％）	16（0.1％）
筋骨格系及び結合組織障害	2（0.6％）	81（0.3％）	0（0.0％）	43（0.1％）
腎及び尿路障害	2（0.6％）	19（0.1％）	1（0.3％）	3（<0.1％）
心臓障害	1（0.3％）	90（0.3％）	1（0.3％）	62（0.2％）
臨床検査	1（0.3％）	79（0.3％）	1（0.3％）	61（0.2％）
精神障害	1（0.3％）	70（0.2％）	1（0.3％）	51（0.2％）
皮膚及び皮下組織障害	1（0.3％）	80（0.3％）	0（0.0％）	54（0.2％）

α 遮断薬併用例では、“重要な有害事象”が5例に認められた。その内訳は、「浮動性めまい」が3例（いずれも非重篤）、「血圧低下」（非重篤）及び「意識消失」（重篤）が各1例であった。

「浮動性めまい」の3例はいずれもタムスロシンが投与されていた症例であり、本薬10mgの初回服用後に発現したが、特に処置を必要とせず、発現当日又は翌日に消失した。これら3例ともそれ以降、本薬は服用されず、うち1例では本薬との関連性は否定された。

「血圧低下」の症例は82歳の患者で、高血圧、脂質代謝障害、呼吸器障害及び心臓障害を有し、アトロバスタチン、ワルファリン、カンデサルタン、テラゾシン（5mg/日）が投与されていた。本薬（10mg）の第5回目服用後に血圧が過度に低下（患者の自己測定）したが、失神や発汗等の症状は特に認められなかった。本事象は発現当日に回復した。本薬の投与は継続されたが、その後「血圧低下」は認められなかった。本薬との関連性は否定できないと判定された。

「意識消失」の症例は73歳の患者であり、胃食道逆流症、前立腺肥大症及び浮動性めまいを有し、タムスロシン（0.4 mg/日）、ビタミン等が投与されていたが、タムスロシンについては本事象発現3日前に投与が中止されていた。本薬（10 mg）の第2回目服用30分後から10分間意識を消失した。その後、患者は救急治療室を訪れたが、特に処置は行われず、今後の本薬服用については心臓病専門家に相談するよう指導された。そのため、担当医師は心臓病専門家から指示されるまで本薬の投与を中止するよう指示した。本事象は重篤な有害事象（医学的に重大）で、本薬との関連性は否定できないと判定された。

ドイツ及び米国で実施された大規模の市販後使用成績調査において、本薬をα遮断薬と併用した症例は1,555例（ドイツ：1,239例、米国：316例）であった。これらα遮断薬併用例では非併用例と比べ、平均年齢が高く、合併症を有していた症例や併用薬が使用されていた症例の割合が高かったが、α遮断薬併用例における本薬の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは非併用例と比較して特に劣るものではないと考えられた。しかしながら、α遮断薬併用例で認められた“重要な有害事象”はいずれも本薬10 mgあるいは20 mgで発現していることから、α遮断薬が投与されている患者では本薬の5 mgを開始用量とすることが推奨される。

次に、ドイツ及び米国以外で実施された市販後使用成績調査を表3-3に示す、α遮断薬併用例と非併用例における有害事象及び副作用発現率、低血圧関連の有害事象及び副作用発現率に大きな差は認められなかった

表 3-3 調査国別有害事象発現頻度

調査国		すべての有害事象		本薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）		
		α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	
ハンガリー	安全性解析対象例数	51	964	51	964	
	有害事象発現例数（％）	2 (3.9%)	5 (0.5%)	2 (3.9%)	5 (0.5%)	
	低血圧関連の有害事象発現例数（％）	なし	-	-	-	
ベルギー	安全性解析対象例数	46	1805	46	1805	
	有害事象発現例数（％）	4 (8.7%)	116 (6.4%)	4 (8.7%)	109 (6.0%)	
	低血圧関連の有害事象発現例数（％）	浮動性めまい 低血圧	0 (0.0%) 0 (0.0%)	1 (0.1%) 1 (0.1%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)	1 (0.1%) 1 (0.1%)
オーストリア	安全性解析対象例数	108	1606	108	1606	
	有害事象発現例数（％）	7 (6.5%)	75 (4.7%)	7 (6.5%)	73 (4.5%)	
	低血圧関連の有害事象発現例数（％）	浮動性めまい	0 (0.0%)	7 (0.4%)	0 (0.0%)	7 (0.4%)
	頻脈	0 (0.0%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)	
	血圧低下	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	
低血圧	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)		