

ネフィットの評価も踏まえて、これら集団への投与について判断すべきであり、この点についてはト項参照のこと。

上記の照会に加え、審査センターは、本薬のメラニン親和性について、食事の影響試験での食事内容と薬物動態について及びPPK解析について、データに基づいた考察を求め、提出された回答については了承できるものと判断し、資料概要に適切に反映するよう指摘した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された臨床試験の概略

評価資料として、国内臨床試験は第Ⅰ相臨床試験1試験及び第Ⅱ相臨床試験1試験並びに海外臨床試験として第Ⅰ相臨床試験30試験、第Ⅱ相臨床試験3試験、第Ⅲ相臨床試験6試験及び長期投与試験3試験の計44試験が提出された。

国内臨床試験

第Ⅰ相臨床試験

(1) 単回投与試験・・・添付資料ト-1

健康成人男子(24例)を対象に10mg、20mg及び40mg(エンカプセル剤)を空腹時単回経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するためにプラセボ対照二重盲検試験が行われた。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ投与群では有害事象はみられず、本剤群18例中4例に計7件の有害事象が認められ、内訳は勃起4件、頭痛2件、めまい1件であった。血圧及び脈拍数に著しい変動は認められず、内分泌学的検査項目を含めて臨床検査値の異常変動は認められなかった。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

国内第Ⅱ相臨床試験

(2) 国内用量反応試験(ブリッジング試験)・・・添付資料ト-12

勃起障害を有する日本人男性患者(283例)を対象として、3用量(5mg、10mg、20mg:申請製剤)1日1回12週間投与の有効性及び安全性を検討する目的でプラセボ対照二重盲検試験が行われた。糖尿病患者及び根治的前立腺全摘除術既往のある患者は除外された。安全性解析対象例数は280例、ITT解析対象例数は279例、有効性解析対象例数は274例であった。ITT解析対象例において、BMIの平均値は 23.7 ± 2.7 で、病型の分布は器質性6.8%、機能的87.8%、混合型5.4%であった。服薬回数はいずれの4週間においても平均7~8回の服薬があった。

有効性では、主要評価項目として国際勃起機能スコア(IIEF)調査票のQ3(挿入の頻度)及びQ4(勃起の維持)の最終スコア(LOCF)が使用された。主要な解析対象集団であるITT解析対象例では、投与後のIIEF Q3(最小二乗平均±SE、以下同じ)は、プラセボ群 3.17 ± 0.13 、本剤5mg群 4.06 ± 0.14 、本剤10mg群 4.53 ± 0.13 及び本剤20mg群 4.64 ± 0.14 で、IIEF Q4は、プラセボ群 2.31 ± 0.16 、本剤5mg群 3.47 ± 0.16 、本剤10mg群 4.15 ± 0.15 及び本剤20mg群 4.31 ± 0.16 であり、本剤いずれの用量群でもプラセボ群に比して有意に優れていた($p < 0.0001$:ベースライン値を共変量とする共分散分析)。本剤群とプラセボ群との最小二乗平均の差(95%信頼区間)は、IIEF Q3で本剤5mg群-プラセボ群:0.89(0.51, 1.27)、本剤10mg群-プラセボ群:1.36(0.99, 1.73)、本剤20mg群-プラセボ群:1.48(1.10, 1.85)、IIEF Q4で本剤5mg群-プラセボ群:1.16(0.72, 1.60)、本剤10mg群-プラセボ群:1.84(1.41,

2.27)、本剤20mg群－プラセボ群：2.00 (1.56, 2.45) であり、いずれの評価項目においても本剤10mg群－本剤5mg群及び本剤20mg群－本剤5mg群との間にそれぞれ有意な差 ($p < 0.05$: ベースライン値を共変量とする共分散分析) が認められたが、本剤10mg群－本剤20mg群との間には差はみられなかった。有効性解析対象例でも同様の結果が得られた。

安全性では、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象はプラセボ群：感染、本剤5mg群：CK上昇、本剤10mg群：0例及び本剤20mg群：脳梗塞であり、関連性はすべて否定された。有害事象発現例数は、プラセボ群37/71例 (52.1%)、本剤5mg群39/68例 (57.4%)、本剤10mg群47/75例 (62.7%) 及び20mg群49/66例 (74.2%) であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群15/71例 (21.1%)、本剤5mg群24/68例 (35.3%)、本剤10mg群34/75例 (45.3%) 及び本剤20mg群36/66例 (54.5%) であり、本剤群でみられた主なものは、血管拡張 (潮紅)：プラセボ群4/71例 (5.6%)、本剤5mg群14/68例 (20.6%)、本剤10mg群22/75例 (29.3%) 及び本剤20mg群24/66例 (36.4%)、頭痛：プラセボ群4/71例 (5.6%)、本剤5mg群5/68例 (7.4%)、本剤10mg群9/75例 (12.0%) 及び本剤20mg群7/66例 (10.6%)、鼻炎：プラセボ群0/71例 (0%)、本剤5mg群3/68例 (4.4%)、本剤10mg群5/75例 (6.7%) 及び本剤20mg群6/66例 (9.1%) であった。心血管系の有害事象の発現例数は、プラセボ群7/71例 (9.9%)、本剤5mg群18/68例 (26.5%)、本剤10mg群25/75例 (33.3%) 及び本剤20mg群27/66例 (40.9%) であった。

以上の結果より、3用量 (5mg、10mg及び20mg) すべてにおいて勃起障害に対する有効性が示されたとされた。また、いずれの用量も忍容性は良好であるが、主な有害事象の発現率は全般的に用量依存的に上昇したとされた。

海外臨床試験

第 I 相臨床試験

(3) 単回投与試験・・・添付資料トー2

健康成人男子 (54例) を対象に5用量 (5mg、10mg、20mg、40mg、80mg：液剤) を空腹時単回経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するためにプラセボ対照無作為化二重盲検試験が行われた。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤群29例中11例に計18件の有害事象が認められ、頭痛が6例に6件、視覚異常が3例に3件認められた。診察、バイタルサイン及び心電図検査において特記すべき所見は認められず、臨床検査値にも臨床上有意な変動は認められなかった。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

(4) 液剤を用いた反復投与試験・・・添付資料トー3

健康成人男子 (25例) を対象に40mg (液剤) を1日1回もしくは1日2回 (14日間) 反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するためにプラセボ対照二重盲検試験が行われた。

安全性では、本剤40mgの1日1回投与群では重篤な有害事象として8例中1例に肝機能検査異常が認められ、投与開始8日目で投与中止され、関連性が否定できない有害事象とされた。本症例では投与開始前のAST (GOT)、ALT (GPT) 及びGLDH値は基準値の範囲内であったが、GLDHは11日目に12.2 U/Lまで、AST (GOT)、ALT (GPT) は12日目にそれぞれ66.0 U/L、142.0 U/Lまで上昇した。上記の検査異常も含め本剤群8例中7例に計46件の有害事象が認められ、主な事象は頭痛が4例に23件、背部痛が5例に8件認められ、副作用としてめまいが2例に、嘔気、心悸亢進、嘔吐、消化不良及び視覚異常が各1例に認められた。背部痛及び筋肉痛は被験者5例で認められたが、その症状は断続的であり、試験期間中に無処置にて

消失していることから治験薬との因果関係はないものとされた。また、本剤40 mgの1日2回投与群では、4日目に被験者12例中8例に中等度の背部痛及び筋肉痛（下肢痛）が認められ、投与4日目に緊急に開鍵された。被験者8例はいずれも本剤群であり、プラセボ群の4例にはこれらの症状は全く認められていなかった。背部痛及び筋肉痛は筋肉の機能低下や神経系の障害ではないとされ、電解質やCK等の臨床検査値はいずれも基準値の範囲内にあり、ウイルス検査や免疫学的検査でも異常所見は認められず、診察、バイタルサイン及び心電図検査でも特記すべき所見は認められなかった。これらの症状は投与期間に応じて増悪したため、4日目には治験が中止された。なお、血漿中薬物濃度も単回投与試験の結果から予測された範囲内にあり、特に変動は認められなかった。薬物動態に関してはへ項参照のこと。

(5) エンカプセル剤を用いた反復投与試験・・・添付資料ト-4

健康成人男子（12例）を対象に40mg（エンカプセル剤）を1日1回14日間反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するためにプラセボ対照二重盲検試験が行われた。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤群8例中6例に74件、プラセボ群4例中3例に8件の有害事象が認められた。主な有害事象は頭痛（8例中6例）であり、背部痛及び筋肉痛は5例に認められ、そのうちの3例については治験薬の投与が中止された。診察、バイタルサイン及び心電図検査の結果、臨床上特記すべき所見はなく、臨床検査値にも臨床上有意な変動は認められなかった。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

(6) 中高年健康男子を対象とした反復投与試験・・・添付資料ト-5

中高年健康成人男子（50例）を対象に40mg（液剤）を1日1回31日間反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討する目的でプラセボ対照二重盲検試験が行われた。本剤群として、20mg1日1回投与、40mg隔日1回投与、40mg1日1回投与の3群が検討されている。

安全性では、死亡例はなく、重篤な有害事象は本剤20mg1日1回投与群の心房細動の1例で、因果関係は「多分関係なし」とされた。本剤20mg1日1回投与群では12例中10例、40mg隔日1回及び40mg1日1回投与群ではいずれも13例中12例に、プラセボ群では12例中6例に有害事象が認められた。主な有害事象は頭痛、背部痛及び消化不良であった。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

(7) 網膜機能への影響・・・添付資料ト-6

健康成人男子志願者25例を対象に40mg（申請製剤）を単回投与した時の網膜機能、特に色覚に及ぼす影響を検討する目的でプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が行われた。

有効性では、ファーンズワース-マンセル100試験の結果、ライン1からライン4までを合計した総エラースコア（平均値±SD）には投与後1時間目、6時間目及び24時間目でそれぞれプラセボ群：49.9±25.1、51.1±23.4及び57.6±26.0、本剤群：64.4±34.4、61.0±33.7及び58.4±31.0であり、投与後1時間目及び6時間目で比較的大きな差が認められた。投与後1時間目及び6時間目のライン3（青緑領域）及びライン4（紫領域）のエラースコアに本剤投与時とプラセボ投与時で比較的大きな差が認められた。いずれも投与後24時間目にはほぼ同じであった。網膜電位検査では、本剤投与後1時間20分目の錐体のb波の振幅（5 cds/m²）はベースライン値に比し27%低下した。錐体のb波の低下は投与後6時間20分目においてもわずかに認められた。また、投与後24時間目の振幅はベースライン値付近まで回復したがプラセボ投与時と比較すると差が認められた。錐体及び杆体のb波の振幅（2.4 cds/m²）は、投与後1時間20分目及び6時間20分目には本剤投与時とプラセボ投与時でほとんど差は認めら

れなかったが、24時間後では本剤とプラセボの間で差が認められた。以上のようにb波の振幅に軽度かつ一過性の低下が認められた。a波の振幅には臨床上有意な変動は認められなかった。また、ERG応答時間についてはa波又はb波のいずれについても投与後24時間目まで本剤投与時とプラセボ投与時との間で有意差はなかった。本試験において発現した有害事象に関しては第I相臨床薬理試験の安全性のまとめを参照のこと。

(8) 精子運動能に及ぼす影響・・・添付資料ト-7

健康成人男子（16例）を対象として20mg（申請製剤）を単回投与した時の精子運動能を検討するためにプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が行われた。

有効性では、WHOグレード（A+B）の運動能を示す精子の割合（%、平均±SD）は、スクリーニング時：59.9±9.3、プラセボ投与後1.5時間目：61.7±8.7、本剤投与後1.5時間目：63.1±9.2であり、WHOグレードAの運動能を示す精子の割合（%、平均±SD）は、スクリーニング時：11.5±3.7、プラセボ投与後1.5時間目：11.5±2.8、本剤投与後1.5時間目：12.1±2.9であった。個々の被験者についてみても、“WHOのグレード（A+B）”に該当する運動能を持つ精子の数が20%以上減少（臨床的に有意な変化の判定基準として予め治験開始前に規定）した被験者はいなかった。本試験において発現した有害事象に関しては第I相臨床薬理試験の安全性のまとめを参照のこと。

(9) 冠動脈疾患患者における運動耐容能に及ぼす影響・・・添付資料ト-8

安定した冠動脈疾患患者（41例）を対象として20mg（申請製剤）を単回投与した時の運動耐容能に及ぼす影響を検討するためにプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が行われた。

トレッドミル運動時間（n=39）：プラセボ群427±105秒、本剤群433±109秒、狭心痛までの時間（n=34）：プラセボ群292±110秒、本剤群291±123秒、ベースラインから1mm以上のST低下までの時間（n=31）：プラセボ群334±108秒、本剤群381±108秒であった。本試験において発現した有害事象に関しては第I相臨床薬理試験の安全性のまとめを参照のこと。

(10) 第I相臨床薬理試験の安全性のまとめ

国内外第I相臨床試験、国外前期第II相臨床試験2試験、国外第III相臨床試験1試験、生物学的利用性試験及び臨床薬理試験の安全性成績について集計解析された。被験者687例が集計解析対象とされ、本剤が少なくとも1回投与された被験者は633例であった。

死亡例はなく、重篤な有害事象として、本剤10mg投与時に敗血症、本剤20mg投与時に血管迷走神経性失神、気管支肺感染症、事故による創傷、カテーテルの装着・透析及び心房細動が認められ、いずれも本剤との因果関係はなし、もしくは多分なしとされた。有害事象による中止例は、本剤10mg投与時で末梢性浮腫・発疹・発熱、本剤20mg投与時で頭痛・嘔吐、気管支炎、事故による創傷、気管支肺感染症、血管迷走性失神及び心房細動であった。有害事象発現頻度は、本剤2.5mg投与時で4例/24例（16.7%）、本剤5mg投与時で13例/48例（27.1%）、本剤10mg投与時で58例/143例（40.6%）、本剤20mg投与時で190例/387例（49.1%）及び本剤40mg投与時で46例/69例（66.7%）であった。因果関係が否定できないものは、本剤2.5mg投与時で2例/24例（8.3%）、本剤5mg投与時で10例/48例（20.8%）、本剤10mg投与時で46例/143例（32.2%）、本剤20mg投与時で138例/387例（35.7%）及び本剤40mg投与時で43例/69例（62.3%）であり、各投与時の主なもの（3%以上の頻度）は、本剤2.5mg投与時で頭痛及び勃起増加各1例（4.2%）、本剤5mg投与時で頭痛6例（12.5%）及び鼻炎2例（4.2%）、

本剤10mg投与時で頭痛20例(14.0%)、血管拡張11例(7.7%)、眼痛9例(6.3%)、無力症7例(4.9%)、めまい7例(4.9%)及び鼻炎5例(3.5%)、本剤20mg投与時で頭痛82例(21.2%)、血管拡張38例(9.8%)及び鼻炎26例(6.7%)、本剤40mg投与時で頭痛32例(46.4%)、鼻炎20例(29.0%)、背部痛6例(8.7%)、上腕痛5例(7.2%)、疼痛5例(5.8%)、下肢痛5例(5.8%)、発疹5例(5.8%)、血管拡張及びめまい各3例(4.3%)であった。眼に関する有害事象のほとんどは眼痛及び視覚異常であり、多くは反復投与試験や高用量投与時(40mg投与時、40mg1日2回投与時、80mg投与時)に認められ、これらの症状の多くは軽度もしくは中等度であり、投与30分～1時間後に発現し3～4時間持続した後、いずれも無処置にて消失した。

海外第Ⅱ相臨床試験

(11) 前期第Ⅱ相臨床試験：陰茎体積変動記録試験(RigiScan) I・・・添付資料ト-9

勃起障害を有する白人男性患者(22例)を対象として、10mg及び20mg(液剤)単回投与時の安全性、忍容性、薬力学的作用(RigiScan装置による陰茎硬度の測定)及び薬物動態を検討する目的でプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が行われた。薬力学的作用と薬物動態学的検討の解析対象患者は21例、安全性の解析対象患者は22例とされた。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

薬力学的作用では、硬度60～100%持続時間(主要評価項目)の平均値±標準偏差は、陰茎先端部及び陰茎根部でそれぞれ、プラセボ群：17.09±19.81分及び30.55±23.48分、本剤10mg群：39.18±26.27分及び54.05±26.64分、本剤20mg群：44.62±35.95分及び66.86±38.49分と用量依存的に延長し、本剤10mg群-プラセボ群(差24.81分：p=0.004、差24.38分：p=0.006：分散分析)と本剤20mg群-プラセボ群(差28.68分：p<0.001、差37.19分：p<0.001：分散分析)の間に有意な差がみられたが、本剤20mg群-本剤10mg群(差3.88分：p=0.601、差12.81分：p=0.127：分散分析)では有意でなかった。また、副次的評価項目である硬度80～100%持続時間、硬度機能単位(RAU)及び膨張機能単位(TAU)でも同様の傾向がみられた。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象は10件報告され、因果関係を否定できない事象9件の内訳は、プラセボ群で頭痛が1件、本剤10mg群で頭痛3件、無力症(疲労)1件及び鼻炎(鼻充血)1件、本剤20mg群で血管拡張(潮紅)、鼻炎(鼻充血)及び頭痛各1件であった。

以上の結果から、本剤は勃起不全障害患者において有効で、10mg及び20mgはいずれも治療域にあることが示されたとされた。

(12) 前期第Ⅱ相試験：陰茎体積変動記録試験(RigiScan) II・・・添付資料ト-10

勃起障害を有する白人男性患者(24例)を対象として、20mg及び40mg(液剤)単回投与時の安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討するためにプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が行われた。薬力学的作用と薬物動態学的検討の解析対象患者は21例、安全性の解析対象患者は24例とされた。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

薬力学作用では、本剤投与時の硬度60～100%持続時間(主要評価項目)の平均値±標準偏差は、陰茎先端部及び陰茎根部でそれぞれ、プラセボ群：12.76±15.11分及び13.58±15.24分、本剤20mg群：48.71±30.35分及び58.07±35.33分、本剤40mg群：48.74±26.68及び64.48±26.35分と用量依存的に延長し、本剤20mg群-プラセボ群(差34.60分：p<0.001、差42.88分：p<0.001：分散分析)と本剤40mg群-プラセボ(差34.63分：p<0.001、差49.28分：p<0.001：分散分析)の間に有意な差がみられたが、本剤20mg-本剤40mg群(差-0.02分：

p=0.997、差-6.40分：p=0.336：分散分析)では有意でなかった。また、副次的評価項目である硬度80~100%持続時間、硬度機能単位(RAU)及び膨張機能単位(TAU)でも同様の傾向がみられた。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は66件報告され、因果関係を否定できない有害事象はプラセボ群で7例10件、本剤20mg群で9例16件、本剤40mg群で13例29件であり、プラセボ群で頭痛6件、無力症2件、血管拡張(潮紅)1件及び眩暈1件、本剤20mg群で頭痛7件、血管拡張(潮紅)5件、鼻炎3件及び無力症1件、本剤40mg群で頭痛9件、血管拡張(潮紅)7件、鼻炎4件、無力症4件、口内乾燥、嘔気、筋痛、眩暈及び視覚異常各1件であった。

以上の結果から、本剤は勃起障害患者に対して有効で、20mg及び40mgはいずれも治療域にあることが示されたとされた。

(13) 後期第Ⅱ相試験(ブリッジング対象試験)・・・添付資料ト-11

勃起障害を有する男性患者(601例)を対象として、3用量(5mg、10mg、20mg：エンカプセル剤)1日1回12週間投与時の有効性及び安全性を検討するためにプラセボ対照二重盲検群間比較試験が行われた。糖尿病患者及び根治的前立腺全摘除術既往のある患者は除外された。安全性解析対象例数は治験薬を服用した590例、ITT解析対象例数は580例、有効性解析対象例数は506例であった。BMIの平均値は 26.9 ± 4.3 で、病型の分布は器質性30.3%、機能性27.3%、混合型42.4%であった。服薬回数はいずれの4週間においても平均8~11回であった。

有効性では、主要評価項目として国際勃起機能スコア(IIEF)調査票のQ3(挿入の頻度)及びQ4(勃起の維持)の最終スコア(LOCF)が使用された。主要な解析対象集団であるITT解析対象例では、IIEF Q3(平均値 \pm SD、以下同じ)は、プラセボ群 2.7 ± 0.12 、本剤5mg群 3.7 ± 0.12 、本剤10mg群 3.9 ± 0.13 及び本剤20mg群 4.0 ± 0.12 で、IIEF Q4は、プラセボ群 2.5 ± 0.13 、本剤5mg群 3.5 ± 0.13 、本剤10mg群 3.6 ± 0.13 及び本剤20mg群 3.8 ± 0.13 であり、いずれの本剤群もプラセボ群に比して有意に優れていた($p < 0.0001$ ：ベースライン値を共変量とした共分散分析)。本剤群とプラセボ群との最小二乗平均の差(95%信頼区間)は、IIEF Q3で本剤5mg群-プラセボ群：1.01(0.69, 1.32)、本剤10mg群-プラセボ群：1.16(0.84, 1.48)、本剤20mg群-プラセボ群：1.28(0.97, 1.59)、IIEF Q4で本剤5mg群-プラセボ群：0.95(0.62, 1.27)、本剤10mg群-プラセボ群：1.08(0.75, 1.41)、本剤20mg群-プラセボ群：1.26(0.94, 1.59)であり、用量の増加に伴い大きくなった。有効性解析対象例でも同様の結果が得られた。

安全性では、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で関節炎、手術、呼吸困難及び前立腺癌、本剤5mg群で不整脈、冠動脈疾患、心筋梗塞及び関節炎、本剤10mg群で事故による創傷、本剤20mg群で注射部位反応、膝炎、手術(消化器)、前立腺癌及び前立腺疾患であり、関連性は否定された。有害事象発現例数は、プラセボ群34/152例(22.4%)、本剤5mg群60/147例(40.8%)、本剤10mg群55/141例(39.0%)及び本剤20mg群74/150例(49.3%)であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群13/152例(8.6%)、本剤5mg群31/147例(21.1%)、本剤10mg群34/141例(24.1%)及び本剤20mg群49/150例(32.7%)であり、本剤群でみられた主なものは、血管拡張(潮紅)：プラセボ群1/152例(0.7%)、本剤5mg群14/147例(9.5%)、本剤10mg群14/141例(9.9%)及び本剤20mg群15/150例(10.0%)、頭痛：プラセボ群5/152例(3.3%)、本剤5mg群9/147例(6.1%)、本剤10mg群8/141例(5.7%)及び本剤20mg群19/150例(12.7%)、消化不良：プラセボ群0/152例(0%)、本剤5mg群1/147例(0.7%)、本剤10mg群4/141例(2.8%)及び本剤20mg群6/150

例 (4.0%) 並びに鼻炎：プラセボ群0/152例 (0%)、本剤5mg群3/147例 (2.0%)、本剤10mg群4/141例 (2.8%) 及び本剤20mg群7/150例 (4.7%) であった。

以上の結果から、本剤3用量 (5mg、10mg、20mg) すべてにおいて勃起障害に対する有効性が証明されたとされた。また、いずれの用量も忍容性は良好であったとされた。

海外第Ⅲ相臨床試験

(14) 北アメリカ第Ⅲ相臨床試験・・・添付資料ト-13

勃起障害を有する男性患者 (805例) を対象として、3用量 (5mg、10mg、20mg：申請製剤) の6か月間投与の有効性及び安全性を検討するためにプラセボ対照二重盲検試験が行われた。根治的前立腺全摘除術の既往のある患者は除外された。安全性解析対象例数は762例、ITT解析対象例数は749例、有効性解析対象例数は715例であった。糖尿病合併例は約20%、服薬回数は4週間の期間では平均8~11回であった。

有効性では、主要評価項目は国際勃起機能スコア (IIEF) 調査票/勃起機能 (EF) ドメインスコア (Q1~Q5及びQ15の総和) の投与12週後におけるスコア (LOCF) とされ、主要な解析対象集団であるITT解析対象例ではプラセボ群 15.0 ± 0.7 (最小二乗平均 \pm SE、以下同じ)、本剤5mg群 18.4 ± 0.6 、本剤10mg群 20.6 ± 0.6 及び本剤20mg群 21.4 ± 0.6 であった。また、主要評価項目である患者日記/「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与12週後までの成功率 (%) は、それぞれプラセボ群 51.7 ± 2.5 及び 32.2 ± 2.7 、本剤5mg群 65.5 ± 2.4 及び 50.6 ± 2.6 、本剤10mg群 75.5 ± 2.4 及び 64.5 ± 2.6 、本剤20mg群 80.5 ± 2.5 及び 64.5 ± 2.7 であった。いずれの評価項目においても本剤群がプラセボ群に比して有意に優れていた ($p < 0.0001$ ：ベースライン値を共変量とした共分散分析)。

安全性では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群：ヘルニア3例、事故による創傷、アレルギー反応、癌、失神、心房細動、狭心症、心筋症、心筋梗塞、膵炎、糖尿病、高脂血症、関節炎、手術 (筋・骨格) 及び睾丸疾患各1例、本剤5mg群：腹痛、失神、血管障害、胆嚢炎、嘔吐、手術 (消化器官)、高血糖、関節炎、骨疾患、骨髄炎、肺炎、前立腺疾患及び膀胱結石各1例、本剤10 mg群：失神、心房細動、大動脈弁狭窄症、心血管障害、胆石症、胃腸炎、肝機能検査異常及び高血糖各1例、本剤20 mg群：ヘルニア、腫瘍、うっ血性心不全、冠動脈閉塞、関節異常、中枢神経新生物、前立腺癌及び腎結石各1例であり、関連性が否定できないものは2例 (本剤5mg群：失神、本剤10mg群：心房細動) であった。有害事象発現例数は、プラセボ群70/182例 (38%)、本剤5mg群110/193例 (57%)、本剤10mg群135/199例 (68%)、本剤20mg群127/188例 (68%) であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群13/182例 (7%)、本剤5mg群37/193例 (19%)、本剤10mg群66/199例 (33%)、本剤20mg群79/188例 (42%) であり、本剤群でみられた主なものは、頭痛：プラセボ群2/182例 (1%)、本剤5mg群13/193例 (7%)、本剤10mg群34/199例 (17%) 及び本剤20mg群33/188例 (18%)、血管拡張 (潮紅)：プラセボ群0/182例 (0%)、本剤5mg群8/193例 (4%)、本剤10mg群19/199例 (10%) 及び本剤20mg群23/188例 (12%)、鼻炎：プラセボ群2/182例 (1%)、本剤5mg群3/193例 (2%)、本剤10mg群16/199例 (8%) 及び本剤20mg群17/188例 (9%)、消化不良：プラセボ群0/182例 (0%)、本剤5mg群2/193例 (1%)、本剤10mg群5/199例 (3%) 及び本剤20mg群10/188例 (5%) であった。心血管系の有害事象はプラセボ群9/182例 (4.9%)、本剤5mg群20/193例 (10.4%)、本剤10mg群25/199例 (12.6%) 及び本剤20mg群37/188例 (19.7%) であった。

以上の結果から、3用量 (5mg、10mg、20mg) すべてにおいて勃起障害に対する有効性が示され、投与6か月後においても投与12週後と同様の効果が示されたとされた。また、いずれの用量も忍容性は良好であったとされた。

(15) ヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験・・・添付資料ト-14

勃起障害を有する男性患者（845例）を対象として、3用量（5mg、10mg、20mg：申請製剤）及び類薬であるシルデナフィル（バイアグラTM）50mgの1日1回12週間投与の有効性及び安全性を検討する目的でプラセボ対照二重盲検試験が行われた。根治的前立腺全摘除術の既往のある患者は除外された。安全性解析対象例数は803例、ITT解析対象例数は798例、有効性解析対象例数は778例であった。糖尿病合併患者は約20%であった。シルデナフィルの使用経験のある患者は約60%でそのうちシルデナフィルにより勃起が改善した（有効）患者は約70%であった。服薬回数は4週間の期間では平均8～10回であった。

有効性では、主要評価項目の国際勃起機能スコア（IIEF）調査票／勃起機能（EF）ドメインスコア（Q1～Q5及びQ15の総和）の投与12週後におけるスコア（LOCF）は、ITT解析対象例では、プラセボ群 13.2 ± 0.62 （最小二乗平均±SE、以下同じ）、本剤5mg群 19.8 ± 0.63 、本剤10mg群 20.9 ± 0.62 、本剤20mg群 21.5 ± 0.62 及びシルデナフィル群 21.3 ± 0.62 であった。また、主要評価項目である患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与12週後までの成功率（%）は、それぞれプラセボ群 45.3 ± 2.57 及び 24.9 ± 2.92 、本剤5mg群 71.7 ± 2.56 及び 54.9 ± 2.89 、本剤10mg群 76.4 ± 2.56 及び 61.6 ± 2.90 、本剤20mg群 79.5 ± 2.54 及び 63.9 ± 2.87 、シルデナフィル群 78.7 ± 2.54 及び 64.9 ± 2.87 であった。いずれの主要評価項目においても、本剤群がプラセボ群に比して有意に優れていた（ $p < 0.0001$ ：ベースライン値を共変量とした共分散分析）。本試験前にシルデナフィルが無効であった患者について、投与12週後の成功率の投与前値からの変化量（平均±SD）は、IIEF勃起機能ドメインスコアではプラセボ群 -1.3 ± 5.4 、本剤5mg群 5.0 ± 7.8 、本剤10mg群 8.7 ± 8.8 、本剤20mg群 8.5 ± 8.4 及びシルデナフィル群 3.5 ± 9.2 であり、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」では、プラセボ群 -12.0 ± 24.9 及び 9.6 ± 27.9 、本剤5mg群 15.0 ± 28.5 及び 31.6 ± 34.5 、本剤10mg群 33.8 ± 40.0 及び 35.8 ± 40.1 、本剤20mg群 38.5 ± 37.8 及び 35.2 ± 36.1 、シルデナフィル群 22.7 ± 38.5 及び 26.7 ± 39.4 であった。

安全性では、死亡例は2例報告された。1例は心筋梗塞（シルデナフィル群）であり、1例は治験薬が投与されていなかった。重篤な有害事象はプラセボ群：胸痛2件、事故による創傷、感染、手術（心血管系）、脳血管障害、消化管悪性腫瘍、肝腫瘍、嘔吐、糖尿病2件及び手術（泌尿・生殖系）、本剤5mg群：胆石症、本剤10mg群：事故による創傷2件、胸痛、ヘルニア及びCPK上昇、本剤20mg群ヘルニア、頻脈、糖尿病、眩暈、鼻出血、難聴及び耳鳴、シルデナフィル群：胸骨下痛、心筋梗塞、 γ -GTP上昇、肝機能検査異常、CPK上昇、手術（筋・骨格）及び急性腎不全であり、シルデナフィル群の2例（ γ -GTP上昇、Al-P上昇）では関連性が否定されなかった。有害事象発現例数は、プラセボ群60/160例（38%）、本剤5mg群59/157例（38%）、本剤10mg群75/159例（47%）、本剤20mg群101/163例（62%）及びシルデナフィル群82/164例（50%）であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数はプラセボ群16/160例（10%）、本剤5mg群30/157例（19%）、本剤10mg群44/159例（28%）、本剤20mg群66/163例（41%）及びシルデナフィル群46/164例（28%）であり、本剤群でみられた主なものは血管拡張（潮紅）：プラセボ群3/160例（2%）、本剤5mg群12/157例（8%）、本剤10mg群20/159例（13%）、本剤20mg群22/163例（14%）及びシルデナフィル群18/164例（11%）、頭痛：プラセボ5/160例（3%）、本剤5mg群15/157例（10%）、本剤10mg群8/159例（5%）、本剤20mg群28/163例（17%）及びシルデナフィル群17/164例（10%）、消化不良：プラセボ群1/160例（<1%）、本剤5mg群5/157例（3%）、本剤10mg群5/159例（3%）、本剤20mg群11/163例（7%）及びシルデナフィル群8/164例（5%）であった。心血管系の有害事象発現例数はプラセボ群10/160例（6.3%）、本剤5mg群17/157例（10.8%）、本剤10mg

群25/159例 (15.7%)、本剤20mg群33/163例 (20.2%) 及びシルデナフィル群25/164例 (15.2%) であった。

以上より、3用量 (5mg、10mg、20mg) すべてにおいて、勃起障害に対する有効性が確認され、本剤10mgのシルデナフィル50mgに対する非劣性が示唆されたとされた。また、いずれの用量も忍容性は良好であったとされた。

(16) 2.5 mg用量試験・・・添付資料ト-15

勃起障害を有する男性患者 (525例) を対象として、2用量 (2.5mg、5mg : 申請製剤) 1日1回12週間投与の有効性及び安全性を検討するためにプラセボ対照二重盲検試験が行われた。安全性解析対象例数は511例、ITT解析対象例数は509例、有効性解析対象例数は491例であった。シルデナフィルの使用経験がある患者は約50%、そのうちシルデナフィルにより勃起が改善した (有効) 患者は約80%であった。

有効性では、主要評価項目の国際勃起機能スコア (IIEF) 調査票/勃起機能 (EF) ドメインスコア (Q1~Q5及びQ15の総和) の投与12週後におけるスコア (LOCF) は、ITT解析対象例では、プラセボ群 15.1 ± 0.7 (最小二乗平均 \pm SE、以下同じ)、本剤2.5mg群 18.8 ± 0.7 及び本剤5mg群 20.3 ± 0.7 であった。また、主要評価項目である患者日記/「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与12週後までの成功率 (%) は、それぞれプラセボ群 54.7 ± 2.8 及び 28.7 ± 3.1 、本剤2.5mg群 65.9 ± 2.7 及び 47.4 ± 3.0 、本剤5mg群 76.3 ± 2.6 及び 59.0 ± 2.9 であった。本剤群がプラセボ群に比して有意に優れていた ($p < 0.0001$: ベースラインを共変量とした共分散分析)。

安全性では、死亡例は2例 (プラセボ群、2.5mg群) にみられたが、いずれも薬剤との関連性が否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群3例で腹痛、死亡及び検査 (心血管系)、本剤2.5mg群3例で多臓器不全、心筋梗塞、胆管炎、手術 (筋、骨格)、肺炎、手術 (泌尿・生殖器) 及び尿路障害、本剤5mg群4例で心不全、閉塞、肝機能検査異常及び高血糖であり、肝機能悪化 (本剤5mg群) の1例で関連性が否定できないとされた。有害事象発現例数は、プラセボ群64/168例 (38.1%)、本剤2.5mg群80/173例 (46.2%) 及び本剤5mg群88/170例 (51.8%) であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群18/168例 (10.7%)、本剤2.5mg群33/173例 (19.1%) 及び本剤5mg群43/170例 (25.3%) であり、主なものは、血管拡張 (潮紅) : プラセボ群1/168例 (<1%)、本剤2.5mg群7/173例 (4%) 及び本剤5mg群17/170例 (10%)、頭痛 : プラセボ群4/168例 (2%)、本剤2.5mg群9/173例 (5%) 及び本剤5mg群13/170例 (8%)、鼻炎 : プラセボ群1/168例 (<1%)、本剤2.5mg群3/173例 (2%) 及び本剤5mg群4/170例 (2%)、めまい : プラセボ群1/168例 (<1%)、本剤2.5mg群4/173例 (2%) 及び本剤5mg群2/170例 (1%) であった。

2.5mgで認められた効果は臨床的に意味のある改善としてあらかじめプロトコールに定めた基準 (プラセボとの差が、IIEF勃起機能ドメインスコアで5ポイント以上、患者日記で18%以上) を満たしていなかった。さらに、5mgと比較した場合、有効性については有意に劣っている評価項目があり、また、安全性についても明らかな優位性がないことから2.5mgの有効性は十分でないと考えられた。

(17) 糖尿病を有する勃起障害患者における検討・・・添付資料ト-16

糖尿病を有する勃起障害患者 (452例) を対象として、2用量 (10mg、20mg : 申請製剤) の1日1回12週間投与の有効性及び安全性を検討する目的でプラセボ対照二重盲検試験が行われた。安全性解析対象例数は439例、ITT解析対象例数は430例、有効性解析対象例数は420例であった。病型は器質性が約80%を占め、シルデナフィルの無効例は有効性解析対象か