

らは除外された。服薬回数は4週間の期間で平均7～9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 $12.6 \pm 0.7$  (最小二乗平均 $\pm$ SE、以下同じ)、本剤10mg群 $17.1 \pm 0.7$ 及び本剤20mg群 $19.0 \pm 0.7$ 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 $36.4 \pm 2.8$ 及び $23.0 \pm 3.1$ 、本剤10mg群 $61.2 \pm 2.8$ 及び $49.2 \pm 3.1$ 、本剤20mg群 $63.8 \pm 2.8$ 及び $54.2 \pm 3.1$ 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 ( $p < 0.0001$ : ベースラインを共変量とした共分散分析)、本剤投与群間の比較においてはIIEF勃起機能ドメインスコアで本剤10mg群と本剤20mg群との間で有意な差 ( $p = 0.0292$ : ベースラインを共変量とした共分散分析) を認めた。

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4例で胸痛、フレグモーネ、嘔気、直腸出血、めまい、皮膚潰瘍形成及び手術 (泌尿・生殖器)、本剤10mg群3例で胸痛、事故による創傷、感染、冠動脈疾患、ST低下、喘息、喉頭浮腫及び呼吸困難、本剤20mg群4例で心房細動、心筋梗塞、健忘症、感覚鈍麻及び検査 (泌尿・生殖器) であり、関連性が否定できないものは、本剤10mg群で喘息・喉頭浮腫・呼吸困難等及びST低下、本剤20mg群で感覚鈍麻及び健忘症であった。有害事象発現例数は、プラセボ群65/143例 (45%)、本剤10mg群83/152例 (55%)、本剤20mg群89/144例 (62%) 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10/143例 (7%)、本剤10mg群40/152例 (26%)、本剤20mg群52/144例 (36%) であり、主なものは、頭痛: プラセボ群3/143例 (2%)、本剤10mg群14/152例 (9%) 及び本剤20mg群15/144例 (10%)、血管拡張 (潮紅): プラセボ群1/143例 (<1%)、本剤10mg群13/152例 (9%) 及び本剤20mg群14/144例 (10%)、鼻炎: プラセボ群0/143例 (0%)、本剤10mg群4/152例 (3%) 及び本剤20mg群8/144例 (6%)、消化不良: プラセボ群0/143例 (0%)、本剤10mg群4/152例 (3%) 及び本剤20mg群6/144例 (4%)、めまい: プラセボ群1/143例 (<1%)、本剤10mg群5/152例 (3%) 及び本剤20mg群4/144例 (3%)、弱視: プラセボ群0/143例 (0%)、本剤10mg群0/152例 (0%) 及び本剤20mg群3/144例 (2%)、胸痛: プラセボ群0/143例 (0%)、本剤10mg群3/152例 (2%) 及び本剤20mg群0/144例 (0%) であった。また、心血管系の有害事象はプラセボ群6/143例 (4.2%)、10mg群23/152例 (15.1%)、20mg群20/144例 (13.9%) であった。

以上の結果から、10mg及び20mgのいずれにおいても糖尿病を有する勃起障害に対する有効性が示され、IIEFドメインスコア等において10mgと20mgとの間で統計学的に有意な差を認めたとされた。また、いずれの用量も忍容性は良好であったとされた。

#### (18) 根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者における検討・・・添付資料ト-17

根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者 (440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427例、ITT解析対象例数は423例、有効性解析対象例数は394例であった。根治的前立腺全摘除術からの期間は平均1.7年で約70%の患者では両側の神経温存術が施行された。なお、シルデナフィルの無効例は除外され、服薬回数は4週間の期間で平均6～8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 $9.2 \pm 0.7$  (最小二乗平均 $\pm$ SE、以下同じ)、本剤10mg群 $15.3 \pm 0.7$ 及び本剤20mg群 $15.3 \pm 0.7$ 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 $21.8 \pm 3.4$ 及び $9.9 \pm 3.3$ 、本剤10mg群 $46.6 \pm 3.4$ 及び $37.2 \pm 3.3$ 、本剤20mg群 $47.5 \pm 3.4$ 及び $34.2 \pm 3.3$ 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た ( $p < 0.0001$ : ベースラインを共変量とした共分散分析) が、本剤10mg群と本剤20mg群との間には差はみられなかった。

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1例: 事故による創傷及び血胸、本剤10mg群3例: 事故による創傷、肺動脈塞栓症及び副睾丸炎、本剤20mg群1例: 事故による創傷であり、全て因果関係は否定された。有害事象発現例数は、プラセボ群56/140例 (40%)、本剤10mg群80/140例 (57%) 及び本剤20mg群96/147例 (65%) 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13/140例 (9%)、本剤10mg群51/140例 (36%) 及び本剤20mg群73/147例 (50%) であり、主なものは、血管拡張 (潮紅): プラセボ群0/140例 (0%)、本剤10mg群26/140例 (19%) 及び本剤20mg群31/147例 (21%)、頭痛: プラセボ群4/140例 (3%)、本剤10mg群21/140例 (15%) 及び本剤20mg群31/147例 (21%)、鼻炎: プラセボ群1/140例 (<1%)、本剤10mg群11/140例 (8%) 及び本剤20mg群14/147例 (10%)、消化不良: プラセボ群0/140例 (0%)、本剤10mg群4/140例 (3%) 及び本剤20mg群7/147例 (5%)、嘔気: プラセボ群1/140例 (<1%)、本剤10mg群2/140例 (1%) 及び本剤20mg群5/147例 (3%)、副鼻腔炎: プラセボ群0/140例 (0%)、本剤10mg群0/140例 (0%) 及び本剤20mg群6/147例 (4%)、頻脈: プラセボ群1/140例 (<1%)、本剤10mg群2/140例 (1%) 及び本剤20mg群4/147例 (3%)、めまい: プラセボ群2/140例 (1%)、本剤10mg群2/140例 (1%) 及び本剤20mg群4/147例 (3%)、胸痛: プラセボ群0/140例 (0%)、本剤10mg群2/140例 (1%) 及び本剤20mg群3/147例 (2%) であった。

以上より、10mg及び20mgにおいて、根治的前立腺全摘除術後の勃起障害に対する有効性が確認されたとされ、ITT解析対象集団において、本剤10mg群と20mg群の間では差は認められなかったとされた。いずれの用量も忍容性は良好であったとされた。

#### (19) 効果発現時期の検討・・・添付資料ト-18

勃起障害を有する白人男性患者 (46例) を対象として、本剤2用量 (10 mg、20 mg: 申請製剤) 単回投与時の勃起発現時間及び安全性を検討する目的でプラセボを対照とした二重盲検3群クロスオーバー試験が行われた。

有効性では、主要評価項目である陰茎根部での硬度が60%に達した時間の中央値は、プラセボ群: 12.5分、本剤10mg群: 17.0分及び本剤20mg群: 11.0分であり、本剤群はプラセボ群と統計学的に差は認められなかった。この結果について、申請者は、本試験ではプロトコル上、対象患者の重症度に関する基準があまり厳しくなかったために軽症の被験者が多く試験に組み入れられ、実際、プラセボ投与後、早期に陰茎硬化を示した被験者が比較的多く (44例中20例) みられたためと説明している。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。有害事象発現頻度はプラセボ群4例、本剤10mg群16例及び本剤20mg群17例であった。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4/46例 (9%)、本剤10mg群15/46例 (33%) 及び本剤20mg群16/46例 (35%) であり、主なものは頭痛: プラセボ群2/46例 (4%)、本剤10mg群7/46例 (15%) 及び本剤20mg群10/46例 (22%)、血管拡張 (潮紅): プラセボ群0/46例 (0%)、本剤10mg群5/46例 (11%) 及び本剤20mg群4/46例 (9%)、鼻炎: プラセボ群0/46例 (0%)、本剤10mg群4/46例 (9%) 及び本剤20mg群4/46例 (9%)、視覚異常: プラセボ群1/46例 (2%)、本剤10mg群1/46例 (2%) 及び本剤20mg群1/46例 (2%)、弱視: プラセボ群0/46例 (0%)、本剤10mg群0/46例 (0%) 及び本剤20mg群1/46例 (2%) であった。

本試験ではプラセボでの効果が強く出現して全体の結果に著しく影響を及ぼしたために主要評価項目において3群間に有意差が認められなかったとされた。また、安全性については本剤10mg及び20mg投与は概して安全でかつ良好な忍容性を示したとされた。

#### 海外長期投与試験

##### (20) 長期投与試験①：・・・添付資料ト-19

勃起障害を有する男性患者（574例）を対象として、20mg（申請製剤）の1日1回6ヵ月間投与における安全性及び忍容性を検討するためにオープン試験が行われた。本試験には国外後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-11）に組み入れられた症例も含まれている。服薬回数は1週平均で2.7回であった。安全性解析対象例は574例、ITT解析対象例は550例であった。病型は、器質性32%、機能的25%、混合型43%であった。

有効性では、IIEF勃起機能ドメインスコアは投与4週後 $24.0 \pm 6.9$ （平均 $\pm$ SD、以下同じ）、投与24週後 $24.5 \pm 7.0$ であり、患者日記/「挿入の成功」（%）及び「勃起の持続」（%）はそれぞれ4週後 $86.2 \pm 26.9$ 及び $74.9 \pm 34.7$ 、投与24週後 $87.8 \pm 23.9$ 及び $78.5 \pm 30.0$ であった。いずれの主要評価項目においても、投与4週後に顕著な改善を示し、24週後でも同様なスコアあるいは成功率であったとされた。

安全性では、死亡が1例（自殺）に報告されたが、試験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象は、22例（4%）に報告され、関連性が否定できないものは3例（心房細動・めまい・呼吸困難等、心房細動、関節痛・筋肉痛）であった。有害事象発現頻度は、256/574例（45%）で試験薬との関連性が否定できないものは97/574例（17%）であり、発現率の高い有害事象は、頭痛41/574例（7%）、血管拡張（潮紅）38/574例（7%）及び鼻炎16/574例（3%）であった。

以上の結果より、20mgの6ヵ月投与により、安全性に問題となるような有害事象は認められなかったとされた。

##### (21) 長期投与試験②：・・・添付資料ト-20

糖尿病を合併した勃起障害を有する男性患者（340例）を対象として、2用量（10mg、20mg：申請製剤）の1日1回24週間投与における有効性及び安全性を検討する目的で、糖尿病を有する勃起障害患者における検討試験（添付資料ト-16）に引き続き二重盲検試験が行われた。組み入れられた症例のうち、糖尿病を有する勃起障害患者における検討試験（添付資料ト-16）においてプラセボ群に割り付けられていた症例は本剤10mg又は20mg群に割り付けられ、本剤10mg群及び20mg群であった症例には引き続きその用量が投与された。安全性解析対象例は328例、ITT解析対象例は328例であった。服薬回数は1週平均で1.9~2.1回であった。

有効性では、主要評価項目である投与24週後のIIEF勃起機能ドメインスコア（LOCF）は、本剤20mg群〔「プラセボ→本剤20mg」： $19.1 \pm 9.5$ （平均 $\pm$ SD、以下同じ）及び「本剤20mg→本剤20mg」： $20.3 \pm 8.9$ 〕が本剤10mg群（「プラセボ→本剤10mg」： $17.7 \pm 9.6$ 及び「本剤10mg→本剤10mg」： $17.8 \pm 9.7$ ）に比して高かった。主要評価項目である投与24週後の患者日記/「挿入の成功」及び「勃起の持続」は、同様に本剤20mg群（「プラセボ→本剤20mg」： $65.3 \pm 40.3$ 、 $54.2 \pm 40.8$ 及び「本剤20mg→本剤20mg」： $72.6 \pm 39.2$ 、 $61.4 \pm 41.6$ ）が本剤10mg群（「プラセボ→本剤10mg」： $55.5 \pm 43.2$ 、 $46.8 \pm 43.2$ 及び「本剤10mg→本剤10mg」： $63.2 \pm 41.8$ 、 $54.0 \pm 41.8$ ）に比して高かったが、同じ用量間では、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）での用量が本剤であった群（「本剤10mg→本剤10mg」及び「本剤20mg→本剤20mg」）がプラセボ（「プラセボ→本剤10mg」及び「プラセボ→本

剤20mg) ) であった群に比して高値を示した。

安全性では、死亡が1例(心筋梗塞)に報告されたが、治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象は、「プラセボ→本剤10mg」3例:心筋梗塞で死亡1件、脳血管障害2件、「プラセボ→本剤20mg」: (0%)、「本剤10mg→本剤10mg」6例:脳血管障害1件、心筋梗塞1件、胸痛1件、肝機能検査異常2件、手術(消化管)1件及び前立腺癌1件、「本剤20mg→本剤20mg」2例:事故による創傷1件、心筋梗塞1件及び関節異常1件であり、因果関係が否定できない重篤な有害事象は1例(脳血管障害)であった。有害事象発現例数は、「プラセボ→本剤10mg」:21/51例(41%)、「プラセボ→本剤20mg」:18/47(38%)、「本剤10mg→本剤10mg」:48/116例(41%)、「本剤20mg→本剤20mg」:42/114例(37%)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→本剤10mg」:6/51例(12%)、「プラセボ→本剤20mg」:6/47(13%)、「本剤10mg→本剤10mg」:11/116例(9%)、「本剤20mg→本剤20mg」:12/114例(11%)であり、主なものは血管拡張(潮紅):「プラセボ→本剤10mg」:1/51例(2%)、「プラセボ→本剤20mg」:2/47(4%)、「本剤10mg→本剤10mg」:12/116例(10%)、「本剤20mg→本剤20mg」:13/114例(11%)、頭痛:「プラセボ→本剤10mg」:1/51例(2%)、「プラセボ→本剤20mg」:4/47(9%)、「本剤10mg→本剤10mg」:10/116例(9%)、「本剤20mg→本剤20mg」:12/114例(11%)、鼻炎:「プラセボ→本剤10mg」:2/51例(4%)、「プラセボ→本剤20mg」:2/47(4%)、「本剤10mg→本剤10mg」:4/116例(3%)、「本剤20mg→本剤20mg」:6/114例(5%)及び消化不良:「プラセボ→本剤10mg」:0/51例(0%)、「プラセボ→本剤20mg」:1/47(2%)、「本剤10mg→本剤10mg」:5/116例(4%)、「本剤20mg→本剤20mg」:6/114例(5%)であった。

以上より、糖尿病を有する勃起障害に対する10mg及び20mgの6ヶ月間投与では安全性に問題となるような有害事象は認められなかったとされた。

## (22) 長期投与試験③・・・添付資料ト-21

勃起障害を有する男性患者(1020例)を対象として、2用量(10mg、20mg:申請製剤)の12ヵ月間(52週間)投与における安全性及び有効性を検討する目的で二重盲検試験が行われた。安全性解析対象例は1020例、ITT解析対象例は1000例であった。服薬回数は1週平均で本剤10mg群2.3回及び本剤20mg群2.4回であった。

有効性では、主要評価項目である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54週後におけるスコア(及び投与前値からの変化量、それぞれ平均±SD)は、それぞれ本剤10mg群 $22.6 \pm 8.1$ ( $9.6 \pm 8.5$ )及び本剤20mg群 $23.9 \pm 7.7$ ( $10.7 \pm 8.1$ )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(%)は本剤10mg群 $84.5 \pm 28.5$ 及び $73.5 \pm 35.6$ 、本剤20mg群 $87.5 \pm 26.6$ 及び $78.9 \pm 33.3$ であった。

安全性では、死亡例は2例に報告され、1例は観察期間中(投与前)に死亡した。他の1例(本剤10mg群)は心血管系疾患の合併による死亡であり治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象発現例数は、本剤10mg群35/514例(7%)、本剤20mg群42/506例(8%)に報告され、関連性が否定できない重篤な有害事象は、本剤10mg群2例(左下肢の血栓1例、肝機能検査値上昇1例)、本剤20mg群1例(CK上昇)であった。有害事象発現例数は本剤10mg群318/514例(62%)、本剤20mg群359/506例(71%)であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、本剤10mg群182/514例(35%)、20mg群228/506例(45%)であり、主なものは、頭痛:本剤10mg群70/514例(14%)、20mg群101/506例(20%)、血管拡張(潮紅):本剤10mg群59/514例(11%)、20mg群86/506例(17%)、鼻炎:本剤10mg群

38/514例（7%）、20mg群55/506例（11%）及び消化不良：本剤10mg群22/514例（4%）、20mg群31/506例（6%）であった。

以上の結果から、本剤10mg及び20mgを12カ月間投与した際の忍容性は良好であり、安全性に問題となるような予想し得ない新たな有害事象は認められなかったとされた。また、本剤は投与12カ月後においても十分な有効性を示していたとされた。

## 2. 審査センターでの審査の概要

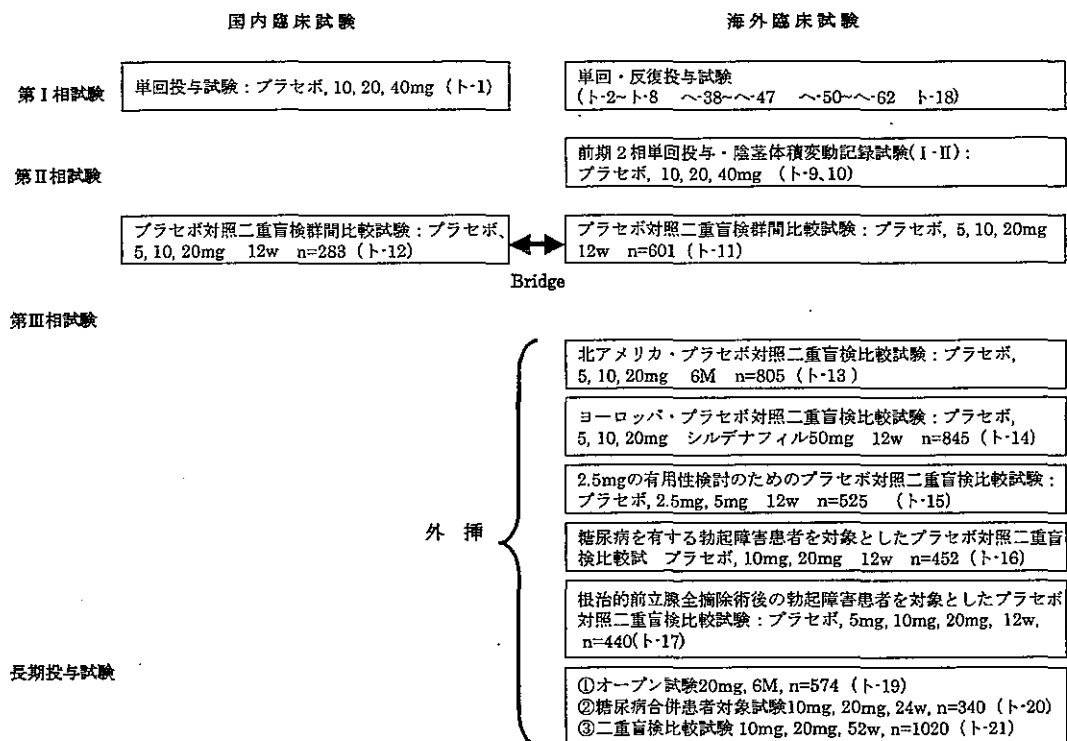
審査センターは、審査の経緯について、以下のようにまとめた。

### (1) 臨床試験成績のデータパッケージについて

#### 1) Complete Clinical Data Packageの構成について

審査センターではComplete Clinical Data Packageの構成について図1のように考え、臨床試験成績の評価を行った。

図1 Complete Clinical Data Package



#### 2) ブリッジングの妥当性について

本申請はブリッジングコンセプトにもとづく申請である。申請者は、本剤に関する外国臨床データの本邦への外挿可能性について、民族的要因の検討、ブリッジング試験における用量反応性の比較を行い以下のように説明した。

##### ①民族的要因

勃起障害の定義に関し、欧米では、インポテンスとは「性交のチャンスの75%以上で、勃起が不十分なために挿入が不可能なもの」(Masters, Johnson, 1970)、「挿入するのに十分な勃起が得られなかったり、勃起が維持できないもののみをインポテンスと言うべきで、早漏や、逆行性射精のような射精障害や性欲の欠如のような性機能障害はこれに含めない」(Smith, 1981)等と定義され、日本でもこれらを参考にインポテンス研究会(現日本性機能学会)により「インポテンスとは、性交時に有効な勃起が得られないため満足な性交が行えない状態と定義し、通常性交のチャンスの75%以上で性交が行えない状態とする」と定められている。また、分類についてはその発症原因により、機能性インポテンス、器質性インポテンス、混合性インポテンス、その他のインポテンスに分類されている。なお、インポテンスという用語が欧米で使用されなくなったのに伴い、本邦でも日本性機能学会の用語委員会においてこれを「勃起障害」とすることが決められている。勃起障害の治療に関して日米で比較した場合、第一選択としては日米ともに薬物療法ではシルデナフィルが、薬物療法を望まない患者等には心理療法が適用されている。第二選択としては、本邦で未承認の治療法も存在するが、選択肢はほぼ同様であると考えられる。薬効評価に関しては、国際勃起機能スコア(IIEF)<sup>1)</sup>が各国で多く採用されているエンドポイントであり、また、日本語版IIEFの妥当性についても既に検討されている<sup>2)</sup>。

以上より、本薬の適応症である勃起障害に関する定義と診断、治療方法等は、国内外で類似していると考えられる。

1) Rosen, R.C. et al.: Urology, 49: 822-830, 1997

2) 白井将文ら: IMPOTENCE, 14(1): 1-28, 1999

## ②用量反応の比較

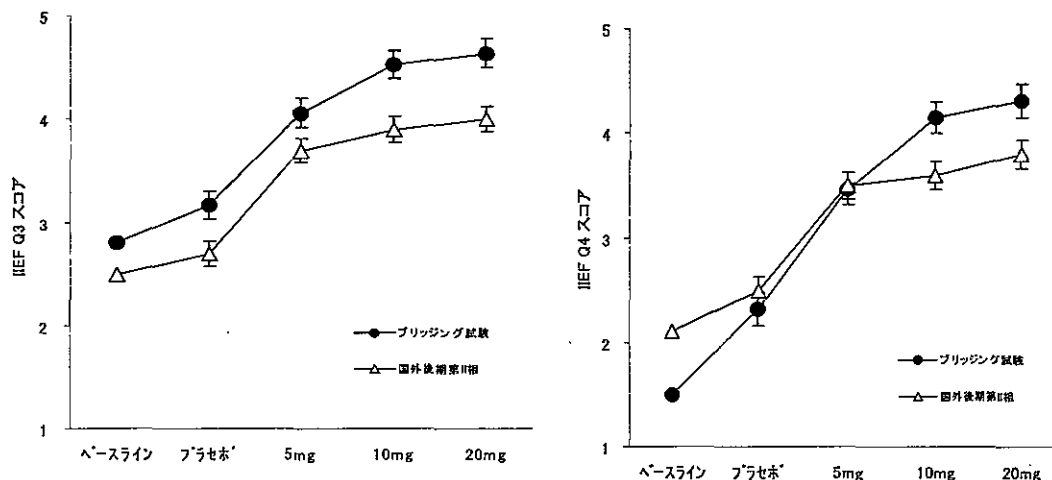
国内用量反応試験(添付資料ト-12)と海外後期第II相試験成績(添付資料ト-11)との比較に際し、申請者は類似性の判断基準について以下のように定めていた。すなわち、有効性に関して国内用量反応試験の結果(ITT解析対象例における主要評価項目IIEFのQ3及びQ4の最終スコア:LOCF)について、①すべての本剤群でプラセボ群と比較して有意に優れた成績が得られること、②本剤群の投与量に対する最終スコアの関係に一次回帰式をあてはめた場合の傾きが0より大きいこと、③本剤10mg群及び20mg群に関しては、最終スコアにおけるプラセボ群との差が1点以上であること、の3点であった。その結果、国内用量反応試験のITT解析対象例において、①IIEF Q3及びQ4の最終スコア(LOCF)は、本剤群のすべての用量群がプラセボ群に比して有意に高かった。②プラセボ群を除く3つの本剤用量群について、Q3及びQ4の最終スコア(LOCF)を反応変数、用量を説明変数とした回帰分析の結果、用量に関する傾きの推定値(標準誤差)はQ3で0.03(0.01)、Q4で0.05(0.02)であり、傾きが0であるという帰無仮説が棄却されたことから回帰直線の傾きが正であることが確認された。③Q3及びQ4の最終スコア(LOCF)におけるプラセボ群と本剤10mg群及び20mg群の差(最小二乗平均の差)は、Q3でそれぞれ1.36及び1.48、Q4でそれぞれ1.84及び2.00といずれも1点以上であった。

以上より、国内及び海外の臨床試験において用量反応性は類似していると判断され、外国臨床データを日本人患者へ外挿することが可能であると結論した。

審査センターは、国内外臨床試験での背景因子の違いと、国内用量反応試験における有効性(IIEFのQ3及びQ4スコア)の用量反応曲線が国外後期第II相試験と比較して高く推移しており、また、特にQ4に関しては本剤10mg群及び20mg群とプラセボ群との差が大きい点について説明するよう求めた(図2)。

申請者は以下のように説明した。組み入れられた患者の背景因子として、「病型」、「BMI」及び「Q4のベースライン」が比較された2試験では大きく異なっている。「病型」の差異が用量反応試験成績に及ぼす影響は明らかではないものの、北アメリカ・ヨーロッパ第Ⅲ相試験（添付資料ト-13、14）では、機能性の勃起障害患者で他の病型の被験者と比較してQ3及びQ4スコアが高くなる傾向があり、機能性の勃起障害患者の占める割合の多い国内用量反応試験（添付資料ト-12）では、Q3及びQ4スコアが高く推移した可能性が考えられる。また、「BMI」については国内用量反応試験においては明確ではなかったが、国外後期第Ⅱ相試験及び北アメリカ・ヨーロッパ第Ⅲ相試験においては、値が高いほどQ3及びQ4いずれについても用量反応曲線が下方に位置する傾向が見られた。Q3及びQ4のベースライン値についてはほぼ全ての試験においてその値が低いほど用量反応曲線の全般的な傾きが大きくなる傾向が見られた。よって、国内用量反応試験（添付資料ト-12）における「BMI」や「Q4のベースライン」を含めた背景因子の違いが複合的に影響して、他の海外の試験より国内の用量反応曲線が上方に位置した可能性がある。

図2 国内ブリッジング試験成績と海外試験成績の比較  
 IIEF Q3スコア (LOCF)                      IIEF Q4スコア (LOCF)



以上の回答に対し、審査センターは、ブリッジングの妥当性について以下のように考えている。

民族的要因については、勃起障害の定義、分類及び治療等に国内外で大きな違いはないと考える。しかし、臨床試験の背景因子において、「病型」は、国内用量反応試験（ブリッジング試験）では器質型：6.8%、機能型：87.8%、混合型：5.4%、海外後期第Ⅱ相試験成績では器質型：30.7%、機能型：27.1%、混合型：42.2%であり、「BMI」に関連して「体重」の平均±SDは国内用量反応試験（ブリッジング試験）：68±9kg、海外後期第Ⅱ相試験成績：84±15kgであり、国内外で大きく異なっていた。審査センターでは、国内用量反応試験（ブリッジング試験）とブリッジング対象とされた国外後期第Ⅱ相試験について、全体での有効性の主要評価項目（IIEFのQ3及びQ4）の結果の類似性に関しては、申請者が当初設定した3項目において検証されていると考える。しかし、それを踏まえた上で、実際には国内で本剤群のIIEFのQ3及びQ4が高く見えることに関し、被験者背景の違いが影響している可能性があるとの申請者の主張は内因性民族的要因が存在することも示唆していることから、相違の見られた被験者背景の違いを含め検討した。「病型」に関して、国内で多い機能性勃起障害の患者の有効性を国内用量反応試験（添付資料ト-12）と国外後期第Ⅱ相試験（添

付資料ト-11)において比較すると用量反応は類似している。また、器質性及び混合性では国内用量反応試験(添付資料ト-12)では症例数が少なく比較するには十分でないが、少なくとも国内外で本薬群の有効性はプラセボ群より優っている。また、実際には「BMI」に大きく影響していると考えられる「体重」に関しては国内で多い85kg以下の症例で国内用量反応試験(添付資料ト-12)と国外後期第Ⅱ相試験成績(添付資料ト-11)を比較すると用量反応は類似している。したがって、本邦においても用量反応性が海外と同様に認められると考えられ、有効性に関して海外臨床試験の結果を外挿する事は可能と考えられる。

しかしながら、日本人における推奨用量については、有効性のみでなく国内外における安全性等も踏まえながら慎重に判断すべきと考える。(「5.用量設定の妥当性」の項参照)

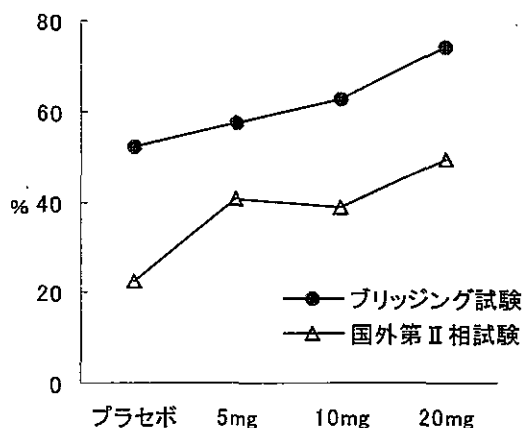
### 3) 国内外の安全性の比較

申請者は、国内用量反応試験(添付資料ト-12)と国外後期第Ⅱ相試験(添付資料ト-11)の安全性の比較では、本剤群の有害事象発現率は国内試験で高かったがプラセボ群でも高く、プラセボ群との差を考慮すると大きな差ではないと説明した。また、国内外で有害事象の比較を行い、器官分類別の有害事象発現率では心血管系、血液・リンパ系、代謝・栄養及び呼吸器系障害が国内試験で多かったが、このうち血液・リンパ系及び代謝・栄養障害は治験薬との関連性が否定できないものは少なく、心血管系障害では血管拡張が、呼吸器系障害では鼻炎が大半を占めていたため临床上重要な差ではないと説明した。

審査センターでは、有害事象発現率は、国内用量反応試験(添付資料ト-12)：プラセボ群52.1%、本剤5mg群57.4%、本剤10mg群62.7%、本剤20mg群74.2%、国外後期第Ⅱ相試験(添付資料ト-11)：プラセボ群22.4%、本剤5mg群40.8%、本剤10mg群39.0%、本剤20mg群49.3%であり、プラセボ群と本剤群の差は国内外で大きな違いはないことは了承できる。

しかしながら、国内外共に有害事象発現数は用量依存的に増加しているため、最大推奨用量設定の妥当性についてはリスク・ベネフィットを十分に考慮しなければならないと考える。(図3及び「5.用量設定の妥当性」の項参照)

図3 国内ブリッジング試験成績と海外試験成績の安全性の比較



### 4) 類薬(シルденаフィル)との比較

類薬であるシルденаフィルとの比較について、申請者は、有効性では本剤10mg群とシルденаフィル50mg群は同等であり、安全性では概ね本剤20mg群とシルденаフィル50mg群が



近似していると説明した。

ヨーロッパ第Ⅲ相試験（添付資料ト-14）では、シルデナフィル50mg群を対照薬として臨床試験が実施されており、主要評価項目であるIIEFドメインスコアや患者日記／「挿入の成功」及び患者日記／「勃起の持続」について本剤20mg群は、シルデナフィル50mg群（国内最高用量）と同等～やや高い有効性を示している。一方、安全性については、直接比較を行ったヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-14）において、因果関係の有無に係わらない全ての有害事象の発現率で本剤5mg群、本剤10mg群、本剤20mg群及びシルデナフィル50mg群はそれぞれ38%、47%、62%及び50%、高度の有害事象の発現率はそれぞれ3%、3%、7%及び6%、投与中止に至った有害事象は1%以下、1%、6%及び4%であり、心血管系有害事象発現率は11%、16%、20%、15%であった。したがって、審査センターは、安全性について、本剤20mg群はシルデナフィル50mg群に劣っており、本剤10mg群と概ね同等であると考ええる。

これに対し申請者は、関連が否定できない有害事象の発現率や高度な（被験者の日常生活の遂行を完全に不可能にする程度）有害事象等より比較し、本剤5mg群はシルデナフィル50mg群よりも明らかに高い安全性を示し、また、本剤10mg群についても安全性は高いと説明した。一方、本剤20mg群はシルデナフィル50mg群に比べて有害事象の発現率は高く、精神・神経系障害および特殊感覚器系障害では異夢、不安や眩暈等本剤20mg群にのみ発現し他の用量ではみられない有害事象が散見されたが、本剤20mg群で認められた有害事象は軽度のもが多く、中等度＋高度の有害事象の発現率や投与中止に至った有害事象の発現率に両群で差異が認められないことを勘案すると、本剤20mg群の安全性はシルデナフィル50mg群と比べて必ずしも劣らないと回答した。

審査センターでは、有効性及び安全性の試験成績より、完全に一致しているのではないものの本剤とシルデナフィルの効力は、ほぼ5：1の関係になっていると判断している。つまり、本剤20mgはシルデナフィルの国内未承認用量である100mgに相当すると考えられる。なお、申請者の主張している中等度＋高度の有害事象の発現率は本剤5mg群、本剤10mg群、本剤20mg群及びシルデナフィル50mg群でそれぞれ15%、21%、20%及び22%であり、本剤10mg群とシルデナフィル50mg群とも大きく差はない。

##### 5) 用量設定の妥当性について

国内用量反応試験において本剤20mg群の有効性は10mg群の有効性と比較しその増量効果が明らかであるとは言い難い（図2）。審査センターは、本邦において本剤20mgを最大推奨用量として設定することについて、有効性及び安全性の両側面から以下のように考える。

国内臨床試験（国内用量反応試験：添付資料ト-12）で主要評価項目は、IIEF Q3：本剤5mg群 $4.06 \pm 0.14$ 、本剤10mg群 $4.53 \pm 0.13$ 、本剤20mg群 $4.64 \pm 0.14$ 及びIIEF Q4：本剤5mg群 $3.47 \pm 0.16$ 、本剤10mg群 $4.15 \pm 0.15$ 、本剤20mg群 $4.31 \pm 0.16$ であり、本剤5mg群と10mg群の差と比較すると本剤10mg群と20mg群では大きな差はない。したがって、有効性では本剤10mg以上の用量でほぼ頭打ちになり本剤10mg群と20mg群では大きな違いはないと考えられる。一方、安全性については、因果関係の否定できない有害事象発現頻度は、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、心血管系の有害事象の発現頻度は、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%）と用量に依存して増加するため、リスクがベネフィットを上回ると考えられる。

さらに、海外臨床試験（海外第Ⅲ相試験：添付資料ト-13、14）では、高度の有害事象（被験者の日常生活の遂行を完全に不可能にする程度）は、プラセボ群4.1%（14/342例）、

本剤5mg群4.0% (14/350例)、本剤10mg群3.4% (12/358例) 及び本剤20mg群7.4% (26/351例)、中止例はプラセボ群2.0% (7/342例)、本剤5mg群2.3% (8/350例)、本剤10mg群2.5% (9/358例) 及び本剤20mg群6.6% (23/351例) であり、本剤20mg群での高度の有害事象及び中止例の発現頻度はプラセボ、本剤5mg及び10mgと比較して著しく高かった。また、PDE阻害薬の特徴的な有害事象である視覚障害は、プラセボ群0.3% (1/342例)、本剤5mg群0.6% (2/350例)、本剤10mg群0.8% (3/358例) 及び本剤20mg群4.3% (15/351例) に認め、心血管系の有害事象はプラセボ群5.6% (19/342例)、本剤5mg群10.6% (37/350例)、本剤10mg群14.0% (50/358例) 及び本剤20mg群19.9% (70/351例) に認めており、発現頻度は用量依存的に増加した。なお、心血管系の有害事象として血管拡張が多くを占めるが、本剤20mg群では血管拡張以外の心血管系有害事象も多く認めている。

したがって、国内外臨床試験成績より、日本人に対し本剤20mgを投与することの妥当性には疑問があると考え、審査センターは本剤20mgの用量設定の必要性について申請者に回答を求めた。

申請者は、以下のように「本剤10mgで有効性が認められない患者」に対して本剤20mgの用量設定の妥当性を主張した。

海外第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-13、14）において、対象患者を罹病期間、重症度、糖尿病の有無で層別解析した結果、「糖尿病を有する患者」、「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」、「重症（IIEF勃起機能ドメインスコア10以下）の患者」では、本剤10mg群と比較し、本剤20mg群でより有効性（各試験で主要評価項目とされたIIEFドメインスコア、患者日誌／「挿入の成功」及び「勃起の持続」の成功率）が認められた。

一方、国内用量反応試験（添付資料ト-12）では、糖尿病患者や根治的前立腺全摘除術の既往のある重症と思われる患者などは組み入れ基準より除外されているため、本剤10mg群と20mg群との間に明らかな用量相関は認められなかったが、重症の患者群ではその傾向が窺えた。

さらに、安全性について、海外第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-13、14）の「糖尿病を有する患者」、「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」及び「重症の患者」において、これら以外の勃起障害患者に比べて有害事象の発現リスクが高くなる傾向はないと考える。

また、難治性（糖尿病を有する又は勃起障害の罹病期間が3年）あるいは重症の勃起障害患者は、本邦で全勃起障害患者の20～50%程度を占めると推定される。したがって、本剤10mgに比し20mg投与が特に有効であると考えられる症例が少なからず存在することから、難治性あるいは重症の患者群に対し、本剤10mg投与では十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された場合に、本剤20mgに増量して治療を継続することは、妥当であると考えられる。

以上の回答に対し、審査センターは、提出された資料より、リスク・ベネフィットの観点から承認用量に本剤20mgを含める必要性はないと考える。難治性あるいは重症の患者群に対し、本剤10mgより20mgに増量して治療を継続することの妥当性については以下に審査センターの見解を示す。

#### 6) 「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」及び「重症の患者」への本剤の投与について

申請者は、「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」及び「重症の患者」について海外臨床試験では北アメリカ及びヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験成績の結果やその海外第Ⅲ相臨床試験を統合して解析した結果から、本剤10mg群に比して20mg群が高い有効性を示したと説明した。さらに、安全性について、「3年以上の患者」と「3年未満の患者」、「重症の患者」と「中等症及び軽症の患者」の間で有害事象発現率に相違はないと説明した。