

審査センターは、有効性では、海外臨床試験で「重症の患者」及び「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」に本剤10mg群に比して本剤20mg群が高い有効性を示したが、国内用量反応試験において、海外と同様に検討すると、IIEF勃起機能ドメインスコア（平均±SE）に関しては罹病期間「3年以上の患者」でプラセボ群15.3±1.0、本剤5mg群22.2±1.0、本剤10mg群26.5±1.1及び本剤20mg群26.6±1.3、「重症の患者」についてはプラセボ群11.6±1.8、本剤5mg群22.2±1.9、本剤10mg群23.9±1.8及び本剤20mg群25.1±2.0、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「3年以上の患者」でプラセボ群59.8±4.4及び19.2±6.0、本剤5mg群84.7±4.3及び57.6±5.8、本剤10mg群97.2±4.6及び80.2±6.2、本剤20mg群95.0±5.3及び77.4±7.2であり、「重症の患者」についてはプラセボ群48.5±6.1及び17.8±7.4、本剤5mg群80.8±6.3及び62.4±8.2、本剤10mg群94.8±6.0及び65.0±7.5、本剤20mg群94.0±6.1及び71.2±7.8で、本剤10mg群と比較した20mgの明らかな有効性はみられていないと考える。安全性に関しては、「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ものの、全体で見た場合と同様、発現率が「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」及び「重症の患者」においても用量依存的に増加し、本剤20mg群で最も多いことは考慮すべきであるとする。

7) 糖尿病患者に対する有効性及び安全性について

糖尿病患者における有効性について、申請者は、北アメリカ第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-13）及びヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-14）の一般的な勃起障害患者を対象とした2試験では糖尿病患者における本剤10mg群と20mg群には差がなく、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」の成功率ではむしろ本剤20mg群の有効性が低かったが、これについては組み入れ患者に糖尿病患者が占める割合が約20%と低かったため、この成績を糖尿病患者に当てはめることはできないと主張した。

さらに、全臨床試験成績の結果より、糖尿病患者は非糖尿病患者と比較し、ドメインスコア／成功率で低値を示したものの、糖尿病患者の検討では、本剤20mg群は10mg群と比較し、IIEFドメインスコアの最終スコアで有意に高値を示し、より高い臨床効果が認められたと回答した。

これに対し、審査センターでは、前述の第Ⅲ相試験2試験の糖尿病患者では、IIEFドメインスコアの最終スコアは、プラセボ群14.4±0.91、本剤5mg群16.2±0.92、本剤10mg群18.3±0.92及び本剤20mg群18.5±0.86であり、「挿入の成功」はそれぞれプラセボ群45.1±3.58%、本剤5mg群53.6±3.66%、本剤10mg群67.2±3.74%及び本剤20mg群66.0±3.44%、「勃起の持続」はプラセボ群28.4±3.96%、本剤5mg群33.6±4.03%、本剤10mg群52.3±4.11%及び本剤20mg群47.8±3.78%であり、本剤10mg群と比して20mg群の有効性はみられないが、今回提出された本剤10mg及び20mgの有効性が検討されたプラセボ対象試験（添付資料ト-13、14、16、17）での糖尿病を有する患者の検討及び糖尿病を有する勃起障害患者における検討（資料ト-16）では、本剤10mg群より20mg群のほうが高い有効性を示していることを確認した。

安全性について、申請者は以下のように主張した。

糖尿病を有する勃起障害患者における試験（添付資料ト-16）の有害事象は、本剤10mg群に比して20mg群で高い発現率を示したが、ほとんどが軽度または中等度で、比較的発現率が高い有害事象（頭痛、血管拡張）では、用量間に大きな差はみられなかった。心血管系有害事象は用量依存的に増加する傾向はなく、高度の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は本剤10mg群と20mg群で差は見られなかった。

北アメリカ第Ⅲ相臨床試験及びヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験の糖尿病患者は糖尿病のない患者に比べ有害事象の高くなるような傾向は見られていない。頭痛及び腹痛の有害事象、心血管系有害事象については用量依存的に増加する傾向が認められたが、臨床上問題となる重篤な有害事象はなかったと回答した。

以上より、本剤20mgは糖尿病を有する勃起障害患者に安全に使用できると回答した。

審査センターでは、北アメリカ第Ⅲ相臨床試験及びヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験の有害事象は糖尿病患者と糖尿病のない患者では、それぞれプラセボ群35.2%及び38.7%、5mg群48.5%及び48.2%、10mg群58.2%及び58.8%、20mg群59.4%及び66.5%であり、心血管系の有害事象もそれぞれプラセボ群7.0%及び5.2%、5mg群10.2%及び10.6%、10mg群14.9%及び13.4%、20mg群20.3%及び19.9%と大きく差はなかった。しかし、糖尿病患者の心血管系有害事象では、5mg群及び10mg群の有害事象のほとんどが血管拡張であるが、20mg群では血管拡張以外の有害事象（狭心症、うっ血性心不全、冠動脈閉塞、心ブロック等）が散見されている。

以上より、審査センターは、海外試験成績より海外における糖尿病患者に対する本剤20mgの有効性については否定しないものの、安全性については狭心症等の心血管系の有害事象が認められていると考える。また、日本人に関しては、国内用量反応試験において本剤20mgへの増量効果は認められなかったと判断しており、それに対して有害事象発現率は用量依存的に増加していると考え。さらに、当該試験には糖尿病を有する勃起障害患者が含まれておらず、そのような集団に対する本邦における有効性は確認することができない。従って、日本人の糖尿病を有する勃起障害患者に対し、本剤20mgの安全性の低下を上回る有効性の存在について十分に確認できたとは言い難いと考え。

8) 根治的前立腺全摘除術後の患者に対する有効性及び安全性について

根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者における試験（添付資料トー17）ではIIEF勃起機能ドメインスコアは、本剤10mg群 15.3 ± 0.7 、本剤20mg群 15.3 ± 0.7 、患者日記/「挿入の成功」及び「勃起の持続」の成功率（%）は、それぞれ本剤10mg群 46.6 ± 3.4 及び 37.2 ± 3.3 、本剤20mg群 47.5 ± 3.4 及び 34.2 ± 3.3 であり、有効性について本剤10mg群と20mg群に差はなく、一方、安全性については、有害事象発現例数は、本剤10mg群80/140例（57%）、20mg群96/147例（65%）であり本剤20mg群の有害事象発現率が高い。このため、根治的前立腺全摘除術後の患者に対する本剤20mg投与の妥当性について回答を申請者に求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

根治的前立腺全摘除術後の勃起機能の回復には24カ月以上を要するとされているが、本試験では手術後3年未満の患者が87%を占め、これらの患者は回復に個人差があるため用量依存的な効果が現れにくい可能性がある。手術後3年未満と手術後3年以上に分けて解析すると、IIEF勃起機能ドメインスコアのベースライン値からの変化量は3年未満の患者でプラセボ群：0.3、本剤10mg群6.2、本剤20mg群5.7、3年以上の患者でプラセボ群：-2.0、本剤10mg群1.3、本剤20mg群7.9と明らかな改善が認められた。

安全性に関して、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は、本剤10mg群と比較し20mg群で高いものの、重篤な有害事象（10mg群：3例2%、20mg群：1例<1%）、高度な有害事象（10mg群：7例5%、20mg群：5例3%）の発現率は、本剤20mg群では低く、本剤20mg群の安全性が10mg群に比べて低下しているとは一概にはいえない。

審査センターは、本剤20mgで10mgと比較してより有効性が示されたとされる手術後3年以上の患者の症例数は少なく、この集団における用量群間の比較は困難と考えられること、手術後3年未満の症例においては逆に本剤20mg群の有効性が低くなっているように見えることから、この部分集団解析による本剤20mgの有効性の主張は妥当でないと考え。また、

安全性については用量増加に伴う有害事象発現率の上昇は否めないと考えられることから、用量に20mgまで含めることは妥当でないとする。

9) 投与時間について

申請者は、投与時間について、効果発現時期の検討試験（添付資料ト-18）で治験薬を経口投与25分後に本剤20mg投与時はプラセボ投与時と比較し有効性（薬力学的作用、RigiScan装置による陰茎硬度60%を示した患者の比率）に差を認めていること、薬物動態の検討では、本剤20mgのTmaxは約1時間であることから、「性行為の25分～1時間前に経口投与する」と定めている。なお、当該試験において本剤10mg投与時とプラセボ投与時との間には差異が見られなかったが、その理由については軽症の患者が多く含まれたためにプラセボでも早期に陰茎効果を示した症例が多かったためと推察されるとした。

また、本剤10mg投与時及び20mg投与時では、陰茎根部で硬度が60%に達した時間の中央値は短く、本剤5mg、10mg及び20mgの用量間でTmaxに差異がないことから、投与後ほとんど同じ時点で効果が発現すると考えられた。

審査センターは、投与時間について、Tmaxは約1時間であり、性行為の1時間前に経口投与することは了承できる。しかし、効果発現時期の検討試験（添付資料ト-18）では本剤10mg投与時ではプラセボ投与時と比較して有効性に差がないこと、陰茎根部で硬度が60%に達した時間の中央値に関しては本剤10mg投与時よりプラセボ投与時のほうが短いこと等から、本試験における本剤20mg投与時の断片的なデータのみを考慮して、性行為の25分前から効果が発現するという申請者の主張は根拠が不十分であり了承できない。

また、審査センターでは、本剤投与後4～5時間までなら性行為の開始を可能とされている根拠について尋ねた。

申請者は、海外のプラセボを対照とした臨床試験における患者日記から、性交開始までの時間と「挿入の成功」及び「勃起の持続」の成功率の推移を検討した。その結果本剤10mg群及び20mg群は投与0～15分後から4～5時間後にわたり、プラセボ群に比して有意に高い成功率を示していたためと回答した。

審査センターは、この説明は開始時間の検討を目的とした試験の結果によるものではなく、多数の試験を併合した解析の結果であること、投与後時間の経過と共に性交を試みた症例数が少なくなること及び投与後比較的長時間経過して性交を試みた患者の背景がそれ以外の患者と異なる可能性もあることから、本剤投与後4～5時間までなら性行為の開始が可能という申請者の考察は根拠が弱いと考える。

(2) 安全性について

1) 血圧が不安定な患者への投与について

類薬シルデナフィルの添付文書では、低血圧や高血圧の患者は禁忌とされているが、本薬では特に記載されていない。審査センターは、本薬は血圧に影響を及ぼすため注意喚起の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。海外第I相単回投与試験（添付資料ト-2）において、80mgまで投与したが著しい血圧の変動はみられていない。また、海外で本態性高血圧患者に対してニフェジピン徐放性製剤との併用を検討した結果、血圧や心拍数に影響せず、用量調節の必要性はないと考える。海外で実施されたプラセボ対照第III相比較試験の心血管系有害事象は、降圧薬の併用時あるいは非併用時でも同様の発現率であった。注意喚起に関しては、心血管系障害を有する患者や脳梗塞や脳出血の患者に対する注意喚起を行っているとして回答した。

審査センターは、本薬は血圧に影響を与える作用があること、米国において実施された本剤と α 遮断薬（テラゾシン、タムロシン）及びニトログリセリン（舌下投与）との併用試験で低血圧を呈した症例が報告され中止された試験があることなどから、血圧の変動のある患者では十分注意する必要があるとあり、申請者の回答した注意喚起では不十分と考えている。これら試験の報告書が提出された時点で、詳細なデータについて十分検討する必要があると考える。その上で、この点について専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したいと考える。

2) 心血管系の有害事象について

審査センターは心血管系疾患を有する患者に対して本剤の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のPDE阻害作用は類薬であるシルデナフィルと比較してPDE5に対して選択的であり、心血管系の有害事象の発現頻度がより低くなると考えられる。第Ⅰ相臨床試験、臨床薬理試験及び冠動脈疾患患者における運動耐容能に及ぼす影響を検討した結果、臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった。

また、国内外で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では心血管系の有害事象の発現頻度に用量依存的な増加が認められたが、大多数が軽度の血管拡張（ほてり）であり臨床的に問題となるものではなかったと判断した。血管拡張以外の有害事象として、AVブロックや脚ブロック等の心電図の異常所見が特に20mg投与例に散見されたが、発現率に用量依存的な上昇は認められなかった。

以上より、本剤の心血管系の安全性は比較的高いものと考えられた。しかし、シルデナフィル同様、本薬も血管拡張作用を有しているため心血管障害の既往歴あるいは基礎疾患を有する患者には「使用上の注意、2.重要な基本的注意」の項に注意喚起を行っている。

審査センターは、心血管系の既往のある患者群では本剤群に狭心症、心筋梗塞等の有害事象が多いことに関して再度申請者に検討を求めた。

申請者は、心血管系障害の既往を有する患者における有害事象の発現率は狭心痛／胸痛3.1%（4/129例）、心房性不整脈1.6%（2/129例）、心筋梗塞0.8%（1/129例）と少数例の検討ではあるが、プラセボ対照群あるいは心血管系障害の既往を有さない患者における発現率より高かったこと、重篤な有害事象により投与中止に至った症例の中に本剤との関連性を否定しえない脳血管障害が1例報告されていること並びにヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-14）で認められた心血管系有害事象の発現率について、本剤10mg群及び20mg群とシルデナフィル50mg群と差異がないことなどからシルデナフィルと同様、「禁忌」に心血管系の既往のある患者に対する注意喚起を行うと回答した。

審査センターは、心血管系の既往のある患者を「禁忌」とするという申請者の回答を了承した。

なお、本剤投与によるQT延長に関しては申請者に照会中である。

3) 腎障害患者に対する投与について

腎障害患者に対する投与について、類薬では用法・用量に記載されているが、本薬では記載されていない。審査センターでは、腎障害患者に対する本剤投与の安全性及び注意喚起の必要性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は90%以上が胆汁を介して糞中に排泄され、腎障害患者において薬物動態の検討成績が得られている（添付資料ヘ-47、ヘ項参照）。さ

らに国内臨床試験では、本剤投与により有害事象としてBUN上昇が1例0.5% (1/209例) に認められたが軽度で因果関係は否定され、海外臨床試験（効果発現時期の検討を除く海外第Ⅲ相試験及び海外長期投与試験）では腎機能に関連する有害事象は8例にみられたが重篤と判定されたものではなく因果関係が否定されないものは2例（3件）であり、腎機能検査値の基準範囲上限の2倍以上の変動がみられた発現率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ、BUN: 0.40% (3/754例) 及び0.06% (1/1767例)、CCr: 0.13% (1/755例) 及び0.06% (1/1766例) であったことから、勃起障害患者における腎機能に対する本薬の影響は少ないと考える。以上より、腎障害を有する勃起障害患者への投与に際し、用量調整の必要性はないと考える。ただし、血液透析が必要な重度の腎障害を有する患者の使用は「使用上の注意、2. 重要な基本的注意」で注意喚起を行っている。

審査センターは、腎障害患者による注意喚起に関する添付文書への記載に関して専門委員の意見を踏まえて判断したいと考える。また、第Ⅱ相臨床試験以降では腎障害患者は除外されているため、市販後に腎機能障害患者の安全性について情報収集する必要があると考えている。

4) 肝障害患者に対する投与について

審査センターは、肝障害患者に対する安全性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。肝障害患者における検討試験（添付資料へー46）において、肝障害患者ではAUC及びCmaxは軽度の肝障害（Child-Pugh A）患者でそれぞれ1.2倍、中等度の肝障害（Child-Pugh B）患者でそれぞれ2.6倍及び2.3倍に増加した。中等度の肝障害患者における増加は肝クリアランス能の低下によると考えられ、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「使用上の注意、2. 重要な基本的注意」で肝障害に対する注意喚起を行っている。また、重度な肝障害（Child-Pugh C）のある患者については高い血漿中濃度に達する可能性もあるため「禁忌」の項に追記し注意を徹底する。また、「使用上の注意、1. 慎重投与」の項に中等度の障害のある患者に対する注意を追記する。

審査センターは、肝障害患者では血中濃度が明らかに増加するため重度な肝障害（Child-Pugh C）を禁忌にすることは了承する。しかし、中等度の肝障害（Child-Pugh B）患者でも血中濃度が2倍以上増加することから、現在の添付文書の記載では十分でないと考ええる。注意喚起に関しては専門委員の意見を踏まえて判断したい。

5) 視覚異常について

審査センターでは、PDE阻害薬の副作用に視覚障害があるため、本剤投与による視覚に対する安全性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。視覚異常は網膜中の光受容細胞に存在するPDE6を阻害すると網膜中のcGMPが増加して光受容細胞のNaイオン透過性が高まり、光応答が影響を受け視覚異常が生じると考えられている。本薬のPDE6に対するPDE5への選択性がシルデナフィルより2倍高いことより、本薬はシルデナフィルより視覚異常の発現率が減少することが期待される。本薬の網膜機能に及ぼす影響を検討した結果、本薬投与1及び6時間後に色覚異常（青緑、紫領域）が、24時間後の網膜電位検査において異常が認められたが、すべて軽度かつ一過性であった。

国内用量反応試験（添付資料トー12）では視覚異常の発現率は本剤5mg群：2.9% (2/68例)、本剤10mg群：0% (0/75例)、本剤20mg群：3.0% (2/66例) と用量依存的な発現率の上昇は認められなかった。

海外第Ⅲ相臨床試験（添付資料トー13、14）では、視覚異常の発現率は本剤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) であり、本剤5mg群及び10mg群と比較すると20mg群で多くみられたが、シルデナフィルの海外臨床試験（シルデナフィル資料概要p448）25mg群：0.3% (1/312例)、50mg群：2.2% (11/511例)、100mg群：12.8% (65/506例)、200mg群：46.6% (89/191例) で報告されているような明らかな用量相関性は本剤ではみられていない。シルデナフィルと直接比較したヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験では、視覚異常の発現率は本剤5mg群：0% (0/157例)、本剤10mg群：0.6% (1/159例)、本剤20mg群：3.7% (6/163例)、シルデナフィル50mg群：0.6% (1/164) であり、本剤20mg群はシルデナフィル50mg群より若干高い発現率を示した。視覚障害の程度は1例を除き全て軽度であり、重篤と判定された症例はなく、19例中18例で投与継続した。

以上より、視覚に対する安全性はシルデナフィル50mg群（本邦承認最高用量）と比較して本剤10mg群ではより高く、本剤20mg群では有害事象発現率がやや高いが臨床上劣るものではない。

審査センターでは、本剤による視覚異常は、シルデナフィル同様用量依存的に発現していると考えられる。視覚異常に関して、添付文書上「使用上の注意、2.重要な基本的注意」や「副作用」に記載し注意喚起を行っていることを確認し、この回答を了承した。

なお、シルデナフィルでは網膜色素変性症に関して「網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められる」ことから「禁忌」に記載しており、本剤では「禁忌」には記載されていなかった。網膜色素変性症の患者に本剤の投与経験がないため、本剤に関しても「禁忌」への記載を行った。

6) 高齢者に対する投与について

審査センターは、高齢者に対する本剤投与の安全性及び注意喚起について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。高齢者における本薬の薬物動態試験成績（添付資料へー45）及び臨床試験の年齢別有害事象発現頻度の検討結果より、高齢者において臨床上特に考慮が必要な薬物動態の変動はみられず、更に年齢別有害事象発現率では65歳未満と比べて65歳以上で安全に対するリスクが増えることは認められていないことから、高齢者への投与に際しては一般的な使用上の注意を設定することで問題ないことと判断される。しかし、高齢者では肝機能を初め全般的に生理機能が低下していることが多く、症例によっては本薬の血漿中濃度が著明に上昇する可能性もあることから、高齢者では5mgから投与を開始する旨の記載を添付文書にて注意喚起すると回答した。

海外臨床試験（効果発現時期の検討を除く海外第Ⅲ相臨床試験）では、有害事象は65歳以上で227例56%、64歳未満で816例58%と同様であった。審査センターは、高齢者では生理機能の低下の可能性があるため開始用量を5mgからとする申請者の回答を了承した。

7) 背部痛及び筋肉痛について

審査センターは、液剤を用いた反復投与試験（添付資料トー3）において、本剤40mgの1日2回投与群で4日目に被験者12例中8例が中等度の背部痛及び筋肉痛（下肢痛）が認められ、投与4日目に治験が中止されているため、背部痛に対する安全性について考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。液剤を用いた反復投与試験（添付資料トー3）では、本剤40mgを1日2回投与した際に背部痛もしくは筋肉痛（下肢痛）が認められているが、正常範囲を超えるCK上昇は認められなかったこと、免疫学的検査やウイルス検査でも背部痛や筋肉痛の原因となりうるものはなかったこと、神経科医による診察でも原因不明とされたことより、原因を特定することはできない。しかし、症状発現後も特別な治療を必要とす

ることなく、投与中止もしくは鎮痛剤（パラセタモール）の使用等の一般的な処置により完全に消失し後遺症はなかった。したがって、本剤との因果関係は否定できないが臨床的には重大な有害事象ではない。また、臨床薬理試験32試験の1049例中40例に背部痛が、28例に筋肉痛が認められたが、本剤40mg以上を投与した症例で多くみられたため、用量の増加と投与間隔の短縮により増加すると考えた。投与間隔を24時間以上ととしている申請用法用量が遵守されれば背部痛や筋肉痛の発現する頻度は非常に低いと考える。

審査センターは、用法用量が遵守されれば背部痛及び筋肉痛の発現頻度が低くなることは了承するが、肝障害、腎障害、高齢者及び薬物併用時など、血中濃度が増加する可能性のある状況においては十分注意する必要があると考える。

8) 血糖値への影響について

非臨床試験において、ラットへの反復投与毒性試験では膵臓への影響が15mg/kg/日以上で認められ、一般薬理試験では10mg/kg投与時に血糖値の有意な上昇が認められている。審査センターは、ラットへの3mg/kg経口投与時の曝露量を最大推奨臨床用量（20mg/日）における血漿中未変化体濃度と比較した場合の安全域は約2.6倍であること、ヒトにおける本薬の薬物動態には比較的大きな個体間変動があることなどを踏まえ、20mgの投与が行われる可能性の高い糖尿病を有する勃起障害患者等の血糖値に及ぼす影響について十分検討する必要があると考えており、この点について照会中である。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、本承認申請については以下のような問題点があると考ええる。

国内外臨床試験成績より、有効性に関する海外臨床試験成績の外挿は妥当であると考ええるが、日本人に対し、最大推奨用量として20mgを設定することに関しては、有効性及び安全性の観点から疑問である。

安全性については、特に心血管系有害事象、薬物相互作用、肝及び腎障害患者への投与について、添付文書において、提出された試験成績を踏まえた適切な注意喚起の必要があると考える。

これらの点を中心に、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

審査報告（2）

平成16年1月14日

1. 申請品目

〔販売名〕	レビトラ錠5mg、同10mg
〔一般名〕	塩酸バルデナフィル水和物
〔申請者〕	バイエル薬品株式会社
〔申請年月日〕	平成13年12月3日（輸入承認申請）

2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 用法・用量について

審査センターは、国内用量反応試験（ブリッジング試験）と国外後期第Ⅱ相試験の評価に基づいて、本剤の有効性はプラセボに優り、国内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た。しかし、国内用量反応試験では本剤10mg群と20mg群の有効性に大きな違いはなく、有害事象発現頻度及び心血管系の有害事象は用量依存的に増加することから、日本人及び国内医療環境下での20mg投与時の安全性が検証されたとは言い難く、リスク・ベネフィットの観点から、現在までに提出された試験成績に基づき、本邦において最大推奨用量を海外同様の20mgとすることは妥当ではないと判断した。加えて、専門委員より、本領域の薬物治療の現状として、バイアグラ錠の本邦最高用量（50mg）では、難治性勃起障害患者において満足できる有効性が示されず、より高用量（100mg）が用いられる場合があること、今回の申請資料についても、高用量が必要と考えられるより難治の患者群を含め日本人における本剤20mg投与のリスク・ベネフィットが明確になっていないことから、最高用量を10mgとした場合にバイアグラ錠同様の問題が生じる可能性があることが指摘された。

以上を踏まえ、審査センターは、国内用量反応試験における器質性及び混合性勃起障害患者の基礎疾患、病型分類の根拠及び国外後期第Ⅱ相試験との比較を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内用量反応試験における安全性解析対象280例のうち、器質性勃起障害患者19例の基礎疾患及び既往歴は高血圧、神経因性膀胱、直腸癌等であり、加齢及び性交渉がある時点から不可能になったことから器質性と判断された。混合性勃起障害患者15例については加齢や合併症に加え精神的な原因が考えられ混合性と判断された。一方、国外後期第Ⅱ相試験における安全性解析対象590例のうち、器質性及び混合性勃起障害患者はそれぞれ179例及び250例であった。病型の分類は治験担当医師が問診などにより行ったとされ、現時点でその根拠に関する情報を入手し国内同様に整理することは不可能である。勃起障害の病型の割合及び症例数は国内外で異なるものの、器質性及び混合性とされた症例における基礎疾患の種類及び頻度は、国内用量反応試験で高血圧：26.5%（9例）、前立腺肥大症：11.8%（4例）、高脂血症：5.9%（2例）、国外後期第Ⅱ相試験で高血圧：26.3%（113例）、下部尿路通過障害：12.8%（55例）、高脂血症：9.3%（40例）であり、器質性及び混合性勃起障害患者における基礎疾患の種類や頻度には国内外で大きな差異はないことが窺える。

審査センターは、専門協議での議論及び上記回答を踏まえ、現在まで提出された申請資料からは、日本人及び国内医療環境下での20mg投与の妥当性の根拠、難治性勃起障害患者

への適用及び用法用量の根拠は明確ではなく、それを検証するための臨床試験を国内で実施することが必要であると考え、この点について申請者の対応を求めた。

これに対して、申請者は以下のように回答した。20mgが必要であると主張した患者集団におけるリスク・ベネフィットは、本邦では明確にされていないと考える。症例によっては20mg投与が必要と考えられる難治性の勃起障害患者として、糖尿病及び脊髄損傷を有する患者を対象とし、本邦において臨床試験を実施する。20mg錠については、今回は申請を取り下げ、今後実施する臨床試験成績及び国内外市販後調査等を踏まえ、日本人における20mg投与のリスク・ベネフィットを明らかにした上で一部変更承認申請を行う。

審査センターは、現在提出されている資料に基づいて、本邦における最大推奨用量を10mgとすることは妥当であると判断した。また、日本人糖尿病及び脊髄損傷を有する勃起障害患者における用法用量の検討、有効性及び安全性の確認を行うことは、本剤の適正使用の上で必要であると判断し、以上の申請者の回答について了承した。

(2) 循環器関連の有害事象に対する安全性の確保及び注意喚起について

1) α 遮断薬の併用について

専門協議以降、申請者より、米国で新たに実施された相互作用試験4試験（ニトログリセリン併用1試験、 α 遮断薬併用3試験）が追加提出された。提出された α 遮断薬併用試験の成績の概略は以下のようなものであった。

①テラゾシンとの相互作用試験：中高年健康男性30例（45～75歳）にテラゾシン10mg1日1回反復投与時の定常状態において、プラセボ、本剤10mg及び20mgをテラゾシンと同時に並びに投与6時間後に単回投与した。6時間後投与では、プラセボと比較して、立位の収縮期及び拡張期血圧がそれぞれ最大7～11mmHg及び4～7mmHg低下した。30例中4例で有害事象（起立性低血圧1例、起立性低血圧・めまい1例、胃食道逆流・食道潰瘍1例）が発現したため治験薬の投与が中止された。同時投与では、立位血圧がそれぞれ最大14～23mmHg及び最大9mmHg低下し、13例で低血圧及び起立性低血圧が発現したため、この時点で試験が中止された。

②タムスロシンとの相互作用試験：中高年健康成人男性30例（45～75歳）にタムスロシン0.4mg1日1回反復投与時の定常状態において、プラセボ、本薬10mg及び20mgをタムスロシンの投与4並びに10時間後に単回投与した。4時間後投与では、プラセボと比較して、立位の収縮期及び拡張期血圧は最大8mmHg及び7mmHg低下し、10時間後投与では、それぞれ最大4～8mmHg及び3～4mmHg低下した。有害事象は計175件認められ、立位収縮期血圧が85mmHg以下に低下した3例4件については重篤な有害事象と判断された。

③本剤5mgとテラゾシン又はタムスロシンとの相互作用試験： α 遮断薬による治療により状態が安定している前立腺肥大症患者42例（49～79歳）を対象に本薬5mg及びプラセボをテラゾシン又はタムスロシンと同時に並びに6時間後に投与した。同時投与では、プラセボと比較して立位の収縮期及び拡張期血圧は、テラゾシン併用で最大3mmHg及び2mmHg、タムスロシン併用で最大6mmHg及び2mmHg低下し（以下、同様に収縮期及び拡張期血圧についてテラゾシン、タムスロシンの順）、臥位血圧は、最大4mmHg及び2mmHg、最大4mmHg及び1mmHg低下した。6時間後投与では、立位血圧は、最大4mmHg及び3mmHg、最大4mmHg及び2mmHg低下し、臥位血圧は最大4mmHg及び5mmHg、最大5mmHg及び3mmHg低下した。

申請者は、これら試験成績に基づいて α 遮断薬との併用は慎重投与とすると説明した。

審査センターは、米国で α 遮断薬が併用禁忌となった背景について説明を求め、結果的に本剤と α 遮断薬との相互作用に関するデータが不十分であると判断されたこと、現在までに提出された試験成績及び本邦の用法用量を踏まえると、現時点では本邦においても α

遮断薬との併用は禁忌とするのが妥当であると判断した。しかしながら、米国で計画中の相互作用試験の成績を含め新たな情報が集積された時点で、改めて α 遮断薬の併用について検討すべきであると判断した。（市販後調査の内容について参照）

以上を踏まえ、 α 遮断薬を投与中の患者については禁忌とされた。

2) QT間隔延長について

審査センターは、国内用量反応試験及び国外後期第Ⅱ相試験の20mg投与例の各測定時点の他、高用量（80mg）投与例の投与前及びTmax付近の心電図の提出を求め、提出された全ての心電図（コピー）について検討を行った。その上で、本薬によるQT間隔延長のリスクについて説明を求めた。また、提出された一部の心電図において、判読不能（コピー不良あるいは心電図の測定上の問題の可能性のため）のものがある点及び個々の心電図波形についての申請者の評価について確認した。

申請者は以下のように回答した。本薬の心電図に対する影響については、米国で実施された臨床薬理試験（追加提出）において、健康被験者への本剤10mg及び80mg、シルデナフィル50mg及び400mg、モキシフロキサシン400mg、プラセボの二重盲検クロスオーバー法による単回投与時の成績より、本薬投与におけるQT間隔の延長のリスクはシルデナフィルと同程度であると考える。また、本申請の臨床試験において、申請者自らは心電図の検討は行っておらず、専門家による統一的な評価も実施していない。現時点では、本剤の投与に際して心電図の確認を行う必要はないものと判断しているが、既にQT間隔延長を伴っている患者等への投与については禁忌とする。

審査センターは、本剤の適用患者においては、繰り返し投与により基準値内ながらQT間隔が延長する傾向が国内外共に明確にみられていること、本剤が適用される患者は比較的高齢で合併症を有している場合も考えられることなどを踏まえると、心電図上問題がみられている患者への本薬の投与については注意が必要であると考え。また、PDE5阻害薬の循環器への作用を考えると、治験における申請者の心電図の評価については今後改善の余地があると考え。

以上を踏まえ、先天性のQT延長患者（QT延長症候群）、クラスⅠA（キニジン、プロカイナムド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者は禁忌とされた。また、使用上の注意に「臨床薬理試験において本剤投与によるQTc延長がみられていることから、心血管系障害又は肝障害を有する患者に対しては、本剤投与中に必要に応じて心電図検査を実施することが望ましい」との注意喚起がなされた。

審査センターは以上について了承した。

3) 心血管系有害事象発現の際の対処方法について

審査センターは、専門協議での議論を踏まえ、副作用が生じたときの対処方法、循環器系疾患を併発している場合の処方可否、循環器専門医への注意点等、本剤の適正使用のための方策についての具体的な対応を申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。バイアグラ錠の心血管系問題検討委員会報告書（Japanese Circulation Journal 64:1389-1402,2000）を参考とし、本剤の適正使用のための患者用「小冊子」及び医療関係者用「チェックリスト」を作成し、副作用が生じたときの対処方法等を使用上の注意の解説書に記載し周知徹底する。

審査センターは、本剤についてもバイアグラ錠同様の対応がなされることを確認し、申請者の回答について了承した。