

は生体条件で異なる可能性は否定できず、本薬においても色素異常に関する情報提供が必要と考える。なお、シルデナフィルでは禁忌とされている「網膜色素変性症患者」については、本薬においても禁忌とされることとなった。

審査センターは、ラットにおける本薬10mg/kg経口投与による赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の統計学的に有意な11%減少の原因は、本薬の血管に対する作用に基づく体液の血管内侵入による血漿容量の急速な増加によると考察されているが、その際に白血球及び血小板数低下が見られなかったことから説明は了承できるものではないため、申請者に再度説明を求め、照会中である。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体及び標識体 (*in vivo*試験：トリアジノン-¹⁴C、*in vitro*試験：ピペラジン-¹⁴C) が用いられた。マウス、ラット及びイヌの血漿中薬物濃度は高速液体クロマトグラフィー質量分析法、ヒト血漿、尿及び精液中の未変化体又は代謝物濃度は高速液体クロマトグラフィー質量分析法又は高速液体クロマトグラフィー蛍光検出法により測定した。

(1) 非臨床薬物動態試験成績

吸収—単回投与時の薬物動態は、ラット及びイヌに標識体1mg/kgの経口又は静脈内投与、ラット及びイヌへの本薬0.3、1及び3mg/kgの経口投与又は0.3及び1mg/kgの静脈内投与により検討された。本薬の消化管吸収率はラットで91%、イヌで76%であったが、絶対バイオアベイラビリティ (BA) はラットで7.4~28.6%、イヌで27~33%といずれも低く、初回通過効果がBA低下の原因と推察された。1mg/kg経口投与時の血漿中未変化体濃度には顕著な雌雄差がみられ、雌ラットでの未変化体曝露は高く、P450活性の雌雄差によるものと考えられた。ラットに本薬1mg/kgを経口投与したとき、非絶食下のCmax及びAUCは絶食下と比較してそれぞれ27%及び63%に低下した。ラットに標識体3mg/kgを7日間反復経口投与したとき、反復投与後の血漿中放射能濃度推移及び薬物動態パラメータには初回投与時と明らかな差は見られないと考えられた。

分布—ラットに標識体1mg/kgを絶食下单回経口投与したとき、放射能濃度は、大部分の組織で投与20分後に最高値を示し、特に肝臓で高く(最高血漿中濃度の43倍)、副腎、腎臓、肺、ハーダー腺、脾臓、骨髄、腎周囲脂肪、甲状腺及び顎下腺の順であった。投与24時間までの放射能の消失半減期は、精巣で10.4時間であった以外は血漿(6.68時間)と同程度以下であり、投与後168時間の屍体中放射能残存率は投与量の約0.03%であった。標識体3mg/kgの7日間反復投与において、褐色脂肪、耳下腺及び精巣上体では単回投与時よりも2~3倍高い放射能濃度を認めたが、投与24時間後の屍体中放射能残存率は投与量の約0.7%であった。全身オートラジオグラフィ(3mg/kg)において、雌雄ラットの組織分布パターンは類似するが、雌ラットでは高い放射能分布を示し血漿中濃度で観察された雌雄差を反映していると考えられた。有色ラットでの眼球組織中放射能の消失半減期は約14日であり、同様な傾向は色素含有皮膚組織でも認められ、本薬又は代謝物はメラニン色素に親和性を有すると考えられた。妊娠19日目のラットに標識体3mg/kgを単回経口投与したとき、胎児脳における放射能のAUCは母体脳の約2倍であり、胎児では肝臓及び副腎で他の組織より高い放射能曝露量を認めたが、投与後48時間ではいずれの胎児組織においても放射能は検出されなかった。

本薬の血漿蛋白結合率は高く、非結合率 (*in vitro* : 0.1~10µg/mL) は、マウス、ラット及びウサギで2.9~7.1%、イヌで12.2~12.8%、ヒトで4.7~6.7%であり、ヒトにおける主な結合蛋白はアルブミンであった。ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血球/血漿分配比は

0.30～0.87であった。

代謝—本薬はいずれの動物種においても広範囲に代謝を受け、主代謝経路はピペラジン環N-脱エチル化 (M1) であった。ピペラジン環の開裂反応及びその脱離により生成するスルホンアミド体 (M7) はげっ歯類で多く認められた。その他、ピペラジン環N,N'-脱アルキル体 (M4、M5) が認められた。第2相反応として、マウス、ラット及びイヌではM1のピペラジン環のN-水酸化あるいはN-カルバモイル体のグルクロン酸抱合が認められ、ヒトではM1のN-グルクロン酸抱合体の生成が認められた。ラットへの100mg/kg/日の4週間反復投与によりテストステロン6 β -水酸化酵素活性が上昇しCYP3Aの誘導が示唆された。

排泄—ラット及びイヌに標識体1mg/kgを単回経口又は静脈内投与したとき、投与放射能の94%以上は糞中に回収され、同様な投与を行った胆管ろう形成ラット及びイヌの胆汁中には投与放射能の70～79%が回収され、胆汁を介した糞中への排泄が本薬の主排泄経路であると考えられた。ラットでは投与量の約2%が腸肝循環による再吸収を受けた。哺育中ラットに標識体3mg/kg単回経口投与したとき、乳汁中放射能は血漿中放射能の7～19倍であった。

(2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、国内において、健康成人を対象 (添付資料ト-1)、外国において、健康成人、高齢者、勃起障害患者、肝障害患者及び腎障害患者を対象 (添付資料ヘ-27、28、34～62、添付資料ト-2～5、9、10) に検討された。検討に用いられた製剤は、国内ではエンカプセル剤、外国ではエンカプセル剤、静脈内投与用溶液、液剤、旧錠剤及び申請製剤であった。

健康成人における検討—日本人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

10、20及び40 mg (エンカプセル剤) を空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体のTmaxは、10及び20mg投与で中央値0.75時間 (範囲：0.5～1.0時間)、40mg投与で中央値0.75時間 (同0.75～3.00時間) であった。10、20及び40mg投与において、Cmaxは幾何平均値10.05 (幾何標準偏差：1.86)、同18.35 (同1.29) 及び同51.71 (同1.86) $\mu\text{g/L}$ 、AUCは幾何平均値20.94 (幾何標準偏差：1.72)、同44.14 (同1.39) 及び同137.73 (同1.72) $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、消失半減期は幾何平均値3.19 (幾何標準偏差：1.08)、同3.98 (同1.46) 及び同5.33 (同1.20) 時間、経口クリアランス (CL/f) は平均447.59、453.16及び290.42L/h、分布容積 (Vz/f) は平均36.05、41.99及び35.78L/kgであり、臨床用量 (5～20mg) では本薬は線形の薬物動態を示すと考えられた。主代謝物M1のAUC及びCmaxは未変化体のそれぞれ27.4%及び31.2%であった。投与後72時間までの尿中に、未変化体は投与量の0.60～0.95%、M1は1.02～1.09%回収された。

外国人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

2mgを単回持続静脈内投与時との比較より、申請製剤10mg経口投与時の絶対BAは14.5%と算出された。申請製剤 (2.5、5、10、20mg) 投与時のTmaxは0.9～1.0時間 (各含量の中央値)、Cmax及びAUCは2.5mg～20mgにおいてほぼ用量に比例すると考えられた。液剤 (5～80mg) 投与時のTmaxは約0.6～0.8時間、投与量及び体重で補正したAUCは、他用量と比較して80mg投与において約2倍高い値であった。標識体33mg/kgの単回経口投与後168時間までの放射能の尿及び糞中への回収率は、それぞれ平均4.89%及び92.5%であった。糞中の主代謝物はM1及びM4であり、それぞれ投与放射能の25.7%及び14.3%を占め、未変化体は0.7%とわずかであった。ヒト血漿中において同定されたM1、M4及びM5のAUCとPDE5阻害活性作用 (IC₅₀) から、M1のみが薬効にわずかながら寄与する可能性が示唆された。

申請製剤20mgをクロスオーバー法により、朝食 (910kcal、脂肪分57%)、夕食 (700kcal、同30%) 及び同時刻の空腹時に単回経口投与したとき、同時刻の空腹時投与に対する朝食後投与時のAUCは1.01 (90%信頼区間：0.74～1.36) であったが、Cmaxは20%低下し、Tmax

が1時間遅延した。夕食後投与時の薬物動態は同時刻の空腹時投与と比較して変動はみられなかった。

健康成人に1日1回14日間(40mg、エンカプセル剤)、1日1回31日間(20及び40mg、液剤)、又は隔日1回31日間(40mg、液剤)反復投与したとき、反復投与後の血漿中未変化体濃度推移は、投与量及び投与方法によらず初回投与後と同様であり、反復投与による蓄積性は認められないとされた。

高齢(66~78歳)及び非高齢(18~45歳)男性に40mg(液剤)を単回経口投与したとき、高齢者では高い血漿中未変化体濃度推移を示し、AUC及びC_{max}の平均値は、それぞれ非高齢者と比較して52%及び34%高い値であった。T_{max}、消失半減期及びC_{max}の個別値範囲には大きな差はみられなかったが(高齢者及び非高齢者でそれぞれ0.5~1及び0.3~2時間、4.8~7.9及び3.1~6.8時間、27.8~108及び11.3~91.8µg/L)、AUCの最大値を比較すると高齢者で約55%高い値がみられた(高齢者143~408、非高齢者42.7~262µg·h/L)。

患者における検討—外国人勃起障害患者(糖尿病を伴わない)に液剤10、20及び40mgを経口投与したときの薬物動態は、健康成人での薬物動態とほぼ同様であった。

ヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験(添付資料ト-14)、北アメリカ第Ⅲ相臨床試験(添付資料ト-13)及び糖尿病を有する勃起障害患者での検討試験(添付資料ト-16)より得られた1028例2822の血漿中濃度データを用い母集団薬物動態解析を行った結果、変動要因として最終モデルに組み込まれた併用薬物のうち、Ca拮抗薬併用患者群では全患者群と異なるAUC/投与量の分布がみられた。併用されたCa拮抗薬はいずれもCYP3A4の基質であったが、CYP3A4の基質となる他薬物を併用した群ではAUC/投与量の分布に影響はみられず、また、CYP3A4阻害薬の併用は変動要因として最終モデルに組み込まれなかったことから、AUC/投与量の変動がCa拮抗薬併用によるものかあるいは心血管系疾患の病態によるものかは明確ではないとされた。

肝機能障害患者(Child-Pugh分類A及びB)及び健康成人に10mg(申請製剤)を単回経口投与したとき、肝機能障害患者における血漿中未変化体濃度は健康成人より高く、消失半減期も延長する傾向を示した。健康成人と比較して、Child-PughA群ではC_{max}及びAUCはともに約1.2倍(90%信頼区間:C_{max}0.76~1.97、AUC0.66~2.07)、同B群では約2.3倍(同:1.45~3.77)及び約2.6倍(同:1.47~4.61)であった。

健康成人及び腎障害患者(クレアチニンクリアランスC_{cr}≤30mL/min:重度、30~50mL/min:中等度、50~80mL/min:軽度)を対象に20mg(申請製剤)を単回経口投与したとき、中等度及び重度腎障害患者における未変化体AUCは、健康成人と比較してそれぞれ31%及び21%高い値を示し、C_{max}については、中等度患者では39%高かったが、重度患者では23%低く、AUC及びC_{max}とC_{cr}との間に有意な相関は認められなかった。腎障害患者でのM1の消失半減期は8~9時間の範囲であり、健康成人と比較して2~3時間の延長がみられた。

薬物相互作用の検討—*in vitro*での検討により、ヒトにおいて本薬は主にM1及びM4に代謝され、M1への代謝におけるCYP3A4の寄与は約80%、他の分子種(CYP2C8、2C9、2C19及び3A5)の寄与率は2.1~10.7%であるとされた。CYP発現系ミクロソームを用いた検討の結果、未変化体及びM1がCYP活性を阻害することによる*in vivo*での薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。31日間反復投与試験(添付資料ト-5)では、投与前及び30日目の尿中6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比に有意な変動はみられず、反復投与によるCYP3A4への影響を示唆する所見はみられないと考えられた。蛋白結合に関して、未変化体の非結合率(3.9~4.7%、1µg/mL)は、臨床血漿中濃度付近のサリチル酸及びトルブタミド共存下で約7%に上昇し、グリベンクラミド(臨床濃度の約5倍の濃度)共存下では約12%

に増加した。

外国人健康成人及び高血圧患者を対象に臨床薬物相互作用試験12試験が実施された。旧錠剤20mgの単回投与とマーロックス10mL単回投与、旧錠剤20mgの単回投与とシメチジン1回400mgあるいはラニチジン1回150mgの1日2回、計8回反復投与、申請製剤（併用時5mg、単独20mg）の単回投与とエリスロマイシン1回500mg1日3回、計12回反復投与及びケトコナゾール1回200mg1日1回、計4回反復投与、申請製剤10mgの単回投与とインジナビル1回800mg1日3回、計19回反復投与、申請製剤20mgの隔日1回7日間反復投与とジゴキシン0.375mg1日1回14日間反復投与、申請製剤20mgの単回投与とグリベンクラミド3.5mg及びエタノール0.5g/kg体重の単回投与、申請製剤20mgの1日1回5日間反復投与とワルファリン25mg単回投与、申請製剤10mgの単回投与とニフェジピン30又は60mgの反復投与、ニトログリセリン0.4mg単回投与及びアスピリン162mgの4又は7日間反復投与について検討された。体重あたりの投与量で補正した本薬のAUC及びCmaxの併用/非併用比は、エリスロマイシン併用時に4.03（90%信頼区間：3.33～4.87）及び3.12（同：2.41～4.04）、ケトコナゾール併用時に9.95（同：8.22～12.04）及び4.06（同：3.02～5.47）、AUC及びCmaxの併用/非併用比は、インジナビル併用時に16.3（同：12.4～21.2）及び6.92（同：5.21～9.20）であり、併用による血漿中濃度上昇の機序は、CYP3A4活性阻害による本薬の代謝クリアランスの減少と考えられた。CYP3A4阻害剤以外の薬物との相互作用試験成績については、臨床上特に考慮すべき影響ではないと判断された。

なお、海外において、 α 遮断薬（タムスロシン、テラゾシン）及びニトログリセリンと本剤10又は20mgとの併用による臨床薬理試験が行われ、 α 遮断薬との併用1試験で有害事象（低血圧）により中止されたとの報告がなされている（ト項参照）。

生物学的同等性に関する検討—両製剤の生物学的同等性については溶出試験により確認したとしている（ロ項参照）。エンカプセル剤（国内第Ⅰ相及び海外後期第Ⅱ相試験製剤）と申請製剤（国内第Ⅱ相及び海外第Ⅲ相試験製剤）のBAの比較が、外国人健康成人を対象に10及び20mg製剤について検討された。エンカプセル剤に対する申請製剤のCmaxの90%信頼区間は、10mg及び20mgでそれぞれ0.66～0.90及び0.80～1.10、AUCについてはそれぞれ0.80～0.97及び0.89～1.07であった。また、エンカプセル剤及び旧錠剤（海外第Ⅰ相及び前期第Ⅱ相試験製剤）の液剤に対する相対BAはいずれも80%以上であった。

審査センターは主に以下の点について検討を行った。

1) 薬物相互作用について

審査センターは、本薬の消失におけるCYP3A4の関与は大きく、CYP3A4阻害剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響は、絶対BAの値（約15%）及び薬物相互作用試験成績等を踏まえると類薬のシルデナフィル以上であると考えられることから、CYP3A4阻害剤併用時の用量及びシルデナフィル同様の注意喚起を行ったとしている使用上の注意の記載の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。In vitroでの検討から、本薬の代謝に寄与するCYP3A4/5の寄与率は約90%である。本剤10mgとインジナビルとの併用により、Cmaxは平均70.8 μ g/L（36.0～118 μ g/L）、AUCは平均377 μ g \cdot h/L（146～676 μ g \cdot h/L）を示した。本薬の消化管及び肝臓での初回通過効果が完全に阻害された場合、BAは最大で約7倍に増加することが予想されるが、インジナビルとの併用試験ではAUCは非併用時の約16倍となっており、初回通過代謝の阻害に加え、全身クリアランスも低下していると考えられる。また、有害事象の発現件数は、単独投与群と比較して多く、特に頭痛、めまい、鼻炎及び消化不良が多くみられたが、いずれもPDE5阻害剤に共通した有害事象であり重篤なものはなかった。本薬の

曝露と有害事象の関係について、PPK解析の対象とした国外第Ⅲ相臨床試験におけるCmax及びAUCの事後推定値で層別し、両パラメータと有害事象発現率（全ての有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象のうち2%以上の発現頻度を示した事象：頭痛、血管拡張、鼻炎、めまい）を検討したところ、有害事象発現率はAUCよりCmaxと相関していると推察された。インジナビルと本剤10mg併用時のCmax及びAUCは、健康成人男性への40mg経口投与時の個別値範囲（Cmax：7.7～124 μ g/L、AUC：42.7～427 μ g \cdot h/L）に分布し、PPK解析の事後推定値から、用量を5mgとすることで20mg投与時の曝露量範囲内に収まると推察しているが、本薬の薬物動態の個人間変動は大きいことから、一部の患者ではより高い曝露量に達する可能性は否定できない。しかし、この場合でも、40mg投与時の臨床薬理試験（若年健康成人、中高齢者及び勃起障害患者計143例）において忍容性が確認されており、5mgをインジナビル併用時の用量とすることに問題はないと考える。インジナビル併用時に予想される本薬の曝露の範囲での有害事象発現率について、本薬5mgとシルデナフィル25mg（国外臨床試験用量別安全性集積データ：シルデナフィル国内承認申請書概要表ト-253）を比較すると、インジナビル併用時の安全性はシルデナフィルと同程度であると考えられる。また、シルデナフィル100mgとリトナビル併用時には、シルデナフィルのCmaxは3.9倍、AUCは11倍に増加した（Br J Clin Pharmacol 44:190,1997）。みられた有害事象はいずれも既知であったが、投与後24時間後も単独投与時のCmaxにほぼ匹敵する濃度が維持されたことから、欧米添付文書において、併用時には48時間以内に25mgを越えないことが望ましいと記載された。本剤とリトナビルの相互作用試験は実施していないが、主代謝酵素が完全に阻害された場合の予測より、Cmaxの変動はインジナビル併用時と比較して大差ないものの半減期の延長に伴うAUCの増加が予想される。したがって、シルデナフィルの欧米添付文書と同様に投与間隔を48時間以上とすることが適当であると考えられる。

これに対し、審査センターは、提出された資料において、より高用量（40及び80mg）が投与され本薬の曝露が大きい臨床薬理試験成績も含めて本薬の曝露と有害事象について再度検討し、併用時の安全性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。臨床薬理26試験より得られたデータ（対象は健康成人、中高齢者、勃起障害患者、腎及び肝障害患者計471例、用量は2.5～80mg）について有害事象発現頻度（全ての有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象のうち発現頻度が2%以上でかつプラセボ群より高頻度に認められた有害事象：頭痛、背部痛、筋肉痛、血管拡張、鼻炎、めまい、消化不良、嘔気、無力症及び眼痛）と曝露（Cmax及びAUCの実測値）との関係を検討したところ、全ての有害事象、頭痛、背部痛、筋肉痛及び鼻炎の発現頻度はCmax及びAUCとの間に正の相関を示し、血管拡張の発現頻度はCmax、めまい、消化不良及び嘔気についてはCmax30 μ g/L、AUC160 μ g \cdot h/Lを超えた場合に発現頻度の増加がみられた。無力症及び眼痛の発現頻度には曝露との相関はみられなかった。国外第Ⅲ相臨床試験における解析では有害事象はAUCよりCmaxと相関するとしたが、これは投与量が5～20mgで実施された国外第Ⅲ相臨床試験では曝露量の大きい被験者が比較的少なかったことによると考える。また、安全性を考える上でより重要なパラメータはCmaxであると推察し、48時間以上の間隔を置けば本剤5mgとリトナビルの併用は可能であるとしたが、実際の臨床では抗HIV薬の処方には長期に及びさらに2種類以上のHIVプロテアーゼ阻害薬が処方される可能性もあることも考慮し併用しないことが望ましいと判断する。添付文書において、「用法・用量に関連する使用上の注意」にインジナビル及びリトナビンを投与中の患者では本剤と併用しないことが望ましい旨の記載を追加し、あわせて慎重投与の記載を改訂する。

以上の回答について、審査センターは以下のように考える。本薬の薬物動態は日本人で

は40mg以上の用量において非線形性が示唆されること（下記参照）、RigiScanによる評価では、効果（陰茎硬度）は40mgでプラトーに達していると考えられること、40mg1日2回反復投与時に有害事象により中止された試験があること（ト項参照）、曝露と有害事象の解析で用いた高用量域のデータは主に健康成人のデータであり実臨床における投与対象の生理的背景は異なる可能性があることなどから、5mg投与時に本薬の代謝が強力に阻害された場合の安全性には疑問が残る。5mgは臨床で使用される最低の用量であることから、臨床での多様な適用状況を踏まえると、現在の用法用量においては、HIVプロテアーゼ阻害薬や抗真菌薬はリスク・ベネフィットの観点から併用すべきではないと考える。また、 α 遮断薬との併用において有害事象により中止された試験があることも踏まえ、薬物相互作用に関連した注意喚起については、最大推奨用量の議論とあわせて専門委員の意見を踏まえ最終的に判断したい（ト項参照）。

2) 薬物動態の比較について

審査センターは、提出された資料において、民族間の薬物動態の比較は20mg及び40mg投与時の試験成績に基づいて日本人と外国人で類似していると説明しているが、臨床用量としている5~20mgでの検討を行うべきであり、この点を踏まえ、薬物動態の比較について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。国内第I相臨床試験はエンカプセル剤により実施され、国内ブリッジング試験開始時点において同一製剤による薬物動態試験成績は20mgと40mgの用量についてのみ外国人と比較可能であった。40mg投与時のCmax及びAUCは、日本人ではやや用量比を超えた増加を示し、一方、外国人では40mgまでほぼ用量比例性が認められ、日本人ではより低用量から代謝の飽和が生じた可能性が推測された。しかし、本薬の薬物動態には比較的大きな被験者間変動がみられ、個別値の分布は外国人と類似していると考えられ、民族差を考慮した用量調節の必要性はないと判断した。日本人において40mgを含んだ成績と用量比例性を認める10及び20mgでの成績とに分けて比較したところ、20mgまでの成績において投与量で補正したAUCの日本人と外国人との比（日本人/外国人）は0.78であり、40mgを含んだ成績（比は0.92）と比較して約15%低かった。Cmaxについても同様に比は低下する傾向がみられた。しかし、これらの影響はいずれも被験者間変動に比較して小さいと考えられ、個別値の分布も外国人と日本人とで類似していたことなどを踏まえて総合的に判断し、日本人における用量調節の必要性に関する結論に大きな影響を及ぼすものではないと考える。

審査センターは、同一製剤（エンカプセル剤）の薬物動態試験成績において、日本人では40mgでは非線形性が示唆され個体間変動も大きくなる傾向であるが、20mgまでの曝露は日本人で小さい傾向が示されていると考える。同様な消失プロファイルを示すシルデナフィルでは相当数の試験成績に基づく検討より、日本人と外国人において曝露の差が報告されていることも踏まえると、日本人について検討された1試験成績を用いた比較のみで薬物動態が類似しているとする説明には疑問が残る。しかし、類薬での情報や有効性及び安全性の評価も踏まえると、日本人における用量調節の必要性に関する申請者の説明については了承できるもの判断している。

高齢者、肝及び腎障害患者への投与について、類薬シルデナフィルではいずれも用法用量欄に用量調節に関する具体的な記載がなされている。これについては、本薬の薬物動態プロファイル及び提出されたこれら集団における薬物動態試験成績を踏まえると、特に肝障害患者における血中濃度への影響は顕著であると考えられる。臨床試験でのリスク・ベ

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－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味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－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) 中高年健康成人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味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：エンカペル剤）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±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、肺炎、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カ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カ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 \pm 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 \pm 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