

衛研発第2092号

平成16年1月15日

厚生労働省医薬食品局長 殿

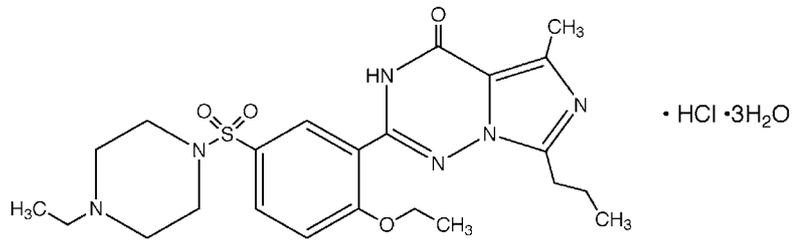
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

- [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）
- [剤型・含量] 一錠中にバルデナフィルとして5mg又は10mgを含有する
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造式]



分子式：C₂₃H₃₂N₆O₄S • HCl • 3H₂O

分子量：579.11

[化学名]

日本名：1-[[3-(3,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-エチルピペラジン 一塩酸塩
三水和物

英名：1-[[3-(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-ethylpiperazine monohydrochloride trihydrate

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成16年1月15日

[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）

[審査結果]

国内用量反応試験（ブリッジング試験）と海外後期第Ⅱ相試験の評価に基づき、本剤の有効性はプラセボに優り、国内においても海外同様に用量反応性が認められると判断する。安全性に関して、有害事象発現頻度及び心血管系の有害事象は、用量依存的に増加していると判断する。

以上より、有効性に関して海外臨床試験成績の本邦への外挿は妥当であると判断するが、リスク・ベネフィットの観点から、本邦の用法用量における最大推奨用量20mgの設定及び難治性勃起障害患者への適用の根拠は、提出された資料において明確に示されているとは判断できない。したがって、最大推奨用量は10mgとし、さらに日本人難治性勃起障害患者における本薬の有効性及び安全性並びに用法用量について検討することが必要であると判断する。また、 α 遮断薬との併用、網膜機能に対する影響、薬物相互作用等、安全性に関する事項について引き続き検討を行い、得られた結果は適切に情報提供することが必要であると考え。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量及び承認条件のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者）
[用法・用量] 通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10mgを性行為の約1時間前に経口投与する。高齢者（65歳以上）、中等度の肝障害のある患者については、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、5mgを開始用量とすること。1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。
[承認条件] 糖尿病及び脊髄損傷を有する勃起障害患者における本薬の用法用量の検討、有効性及び安全性を確認するための臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告すること。

審査報告（1）

平成15年3月12日

1. 申請品目

〔販売名〕	レビトラ錠5mg、同10mg、同20mg
〔一般名〕	塩酸バルデナフィル水和物
〔申請者名〕	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）
〔申請時効能・効果〕	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持ができない患者）
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10mgを性行為の25分～1時間前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は1回20mgとする。1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤は、新有効成分塩酸バルデナフィル水和物を含有する製剤であり、勃起不全治療薬としてドイツ・バイエル社において開発されたホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害剤である。本邦において、第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅱ相臨床試験（用量反応試験）が実施され、用量反応試験を海外後期第Ⅱ相臨床試験とのブリッジング試験として、海外で実施された第Ⅲ相臨床試験（北アメリカ第Ⅲ相試験、ヨーロッパ第Ⅲ相試験、糖尿病を有する勃起障害患者における検討、根治的前立腺全摘除後の勃起障害患者における検討等）、長期投与試験及び臨床薬理試験成績を外挿した臨床データパッケージにより承認申請がなされた。

平成15年2月現在、海外ではメキシコ、アルゼンチン他、計7カ国で承認され、米国及びカナダ他、計29カ国で承認申請中である。なお、本邦では、類薬としてクエン酸シルデナフィル（バイアグラ錠25mg、同50mg）が平成11年1月に承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

塩酸バルデナフィル水和物は を出発物質として、多段階反応により合成され、化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル及び質量分析スペクトルにより確認された。塩酸バルデナフィル水和物の物理的・化学的性質として、性状（外観、におい及び味）、溶解度、解離定数、分配係数、結晶多形、熱分析、水分平衡、粉末X線回折、類縁物質及び強制分解生成物が調べられている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観及び溶解性）、確認試験（赤外吸収スペクトル及び塩化物）、硫酸塩、重金属、強熱残分、残留溶媒（ 及び ）、類縁物質、水分、定量法及び含量が設定されている。

標準品について、精製法、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル及び¹H-NMRスペクトル）、類縁物質、水分及び定量法（滴定法）が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、純度試験（類縁物質）、水分、含量均一性試験、溶出試験、定量法及び含量が設定されて

いる。

臨床試験で用いられた製剤は以下の通りである。ドイツ・バイエル社では、液剤を用いて第Ⅰ相臨床試験を開始したが、後期第Ⅱ相臨床試験から錠剤（旧錠剤）を用いた。ただし、後期第Ⅱ相臨床試験においてはプラセボとの盲検を行うこと及び使用する錠剤の種類を増やさないために、旧錠剤をカプセルに充填した形態（エンカプセル剤）を用いた。ドイツ・バイエル社では後期第Ⅱ相臨床試験終了後、至適用量に合わせた製剤含量の見直し及び錠剤の処方変更を行い、第Ⅲ相臨床試験には市販製剤となる錠剤（申請製剤）を用いた。日本においては、エンカプセル剤を用いて第Ⅰ相臨床試験が実施され、申請製剤を用いて用量反応試験（ブリッジング試験）が実施された。

これら製剤間の生物学的同等性は、塩酸バルデナフィル水和物が塩基性薬物であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第64号、平成12年2月14日付）及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第67号、平成12年2月14日付）に準じ、pH \times 、pH \sim 、pH \times 及び \times を試験液として用いた毎分50回転並びにこれらの条件の中から標準製剤の溶出の最も遅い試験液（pH \times ）での毎分100回転の合計 \times の異なる溶出試験条件で検討された。エンカプセル剤の含量違い製剤（5mg、10mg及び20mg）は、カプセル内に充填されている \times かつ含量違い製剤間の溶出挙動が同じであることから、これらエンカプセル剤の含量違い製剤は互いに生物学的に同等であると判断された。エンカプセル剤と申請製剤（5mg及び20mg）は溶出挙動は同等であったことから、エンカプセル剤と申請製剤の各含量製剤は生物学的に同等であると判断された。申請製剤の含量違い製剤（5mg、10mg及び20mg）は、全ての溶出条件において、比較した製剤間の溶出挙動は同等であったことから、申請製剤の含量違い製剤は生物学的に同等であると判断された。以上より、臨床試験に用いられた製剤は、互いに生物学的に同等であると判断された。

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、液体クロマトグラフ法を用いた分析法について、分析法バリデーションにおける室内再現精度の評価では、その変動要因を「試験者」及び「装置」とし、それらの組み合わせで評価していたことから、他の変動要因についても評価する必要はないか尋ねた。

申請者は、変動要因として「試験者」、「装置」及び「カラム」を選択し、これらのランダムな割付けによる室内再現精度の評価結果を提出した。

審査センターは提出された結果を妥当と考え、了承した。

審査センターは、原薬合成の出発物質である \times の合成法を説明し、 \times 合成に至る過程を申請書に記載する必要がないか尋ねた。

申請者は、 \times 以降の合成工程はGMPに基づいて管理しており、 \times 以降の合成工程を申請合成工程とすると回答した。

審査センターはこれを了承した。

審査センターは残留溶媒の規格設定において、「 \times はクラスnに該当し、これについても、オプションから算出した濃度限度値である \times %以下を規格値とした」という設定根拠に対し、実測値を踏まえた規格値の検討を求めた。

申請者は、実測値に基づいた規格値を提出した。

審査センターはこの規格値を妥当と考え、了承した。

審査センターは、原薬の水分の規格値に関して、規格値の設定根拠とした「 \times 水分値 \pm \times %」の妥当性について尋ねた。

申請者は、規格値を \times 水分値に基づき設定することが望ましいと考え、 \times 分析値に分析機器誤差を考慮した幅を基準としたと回答した。

この回答に対し、審査センターは実測値に基づいた規格値を設定するよう求めた。

申請者は実測値及び分析法の誤差を考慮した規格値を提出した。

審査センターは、実測値の測定時には既に分析法の誤差が含まれ、提出された規格値においては分析誤差を二重に考慮していることになることから、再考を求めた。

申請者は、実測値に加えて分析誤差を考慮することは不適切であり、設定根拠から削除すると回答し、実測値に基づいた規格値が提出された。

審査センターはこれらの回答を了承した。

審査センターは、設定された溶出試験において、劣化品が正しく排除されることの確認を求めた。

申請者は以下のように回答した。各製剤は非常に安定であり、最終包装形態において、加速試験条件下6カ月間は溶出試験をはじめ、含量及び類縁物質に変化は認められず、各製剤が流通条件下でも長期にわたり劣化することはなく、溶出挙動も変化しないと推察される。また、原薬は膜透過性が高い薬物であり、水に対する溶解性が高いこと及び各製剤は一般的な速放錠であり特別な製剤学的工夫を施していないことから溶出の遅い製剤が製造される可能性はほとんどない。苛酷試験において、開始時と比較して保存後の平均溶出率に最大約 %の低下が認められたことから、溶出性に問題のある製剤が製造されても、本溶出試験により排除することが可能である。

審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは、海外で開発された液剤とエンカプセル剤の生物学的同等性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。液剤は、第 I 相臨床試験及び前期第 II 相臨床試験において忍容性及び薬力学的作用を確かめることを意図した製剤である。エンカプセル剤への変更の際して、ヒトを対象とした液剤に対する相対的なバイオアベイラビリティ試験（添付資料へー40）を実施した上、40mg（20mgエンカプセル剤2個）で改めて第 I 相臨床試験の反復投与試験（添付資料トー4）を行い、エンカプセル剤の忍容性を確かめた。後期第 II 相臨床試験以降の臨床試験ではエンカプセル剤及び申請製剤を用いており、液剤とエンカプセル剤との間の生物学的同等性試験実施の必要はなく、相対的バイオアベイラビリティ試験で十分である。

審査センターは、この回答を了承した。

以上の結果より、審査センターは本薬及び製剤の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断している。

ハ. 安定性に関する資料

原薬の安定性試験としては、性状（外観）、類縁物質、水分及び定量法（含量）を試験項目として苛酷試験〔加温；60℃、気密容器（褐色ガラス製）、6カ月：加湿；40℃、75% RH、開放容器（褐色ガラス製）、6カ月：曝光；キセノンライト、2mm石英セル、10時間（220万Lux・h）〕、加速試験〔40℃、75%RH、気密容器（内面ポリアミド・外面ポリエチレンの二層袋）、6カ月〕及び長期保存試験〔25℃、60%RH、気密容器（内面ポリアミド・外面ポリエチレンの二層袋）、24カ月（継続中）〕が実施されている。いずれの試験においても変化は認められず、原薬は安定であることがわかった。

以上の結果より、原薬のリテスト期間は現在24カ月である。

製剤の安定性試験としては、性状（外観）、類縁物質、水分、溶出試験及び定量法（含量）を試験項目として、苛酷試験〔加温；60℃、気密容器（褐色ガラス瓶＋ゴム栓）、3カ月、mg錠及び20mg錠：加湿；40℃、70%RH、開放容器（褐色ガラス瓶）、2カ月、mg錠〕

錠及び20mg錠：曝光；キセノンライト、開放容器（シャーレ）、24時間（192万Lux・h）、5mg錠、10mg錠及び20mg錠]、加速試験[40℃、75%RH、PTP（ポリプロピレン）、6カ月、5mg錠、10mg錠及び20mg錠]、長期保存試験[25℃、60%RH、PTP（ポリプロピレン）、24カ月（継続中）、5mg錠、10mg錠及び20mg錠]が実施されている。苛酷試験の加温条件における試験では、水分及び平均溶出率以外には変化は認められなかった。加湿条件下においては20mg錠で水分及び平均溶出率に変化がみられたが、品質に影響を及ぼす変化ではない。したがって、5mg錠と20mg錠は温度及び湿度に対して安定であると考えられ、

5mg錠及び10mg錠についても安定であると推測できる。光に対しては5mg錠、10mg錠及び20mg錠はともに安定であった。加速試験において、類縁物質及び水分の僅かな増加並びに平均溶出率の低下が認められたものが存在したが、これらの変化は各製剤の品質に影響を及ぼすものではないと判断された。長期保存試験においては変化は認められず、少なくとも24カ月は安定であることがわかった。本剤が長期保存条件下24カ月間でも初期値から顕著な変化がみられないことから、36カ月後も各試験項目において規格を逸脱しないと考えられ、有効期間を36カ月と設定することが可能であると考えられた。

以上の結果より、製剤の貯法及び有効期間は「気密容器、36カ月」である。

審査センターは、原薬のリテスト期間及び製剤の貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断している。

二. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、単回投与毒性5試験、反復投与毒性7試験、生殖発生毒性4試験、遺伝毒性4試験、がん原性2試験及び抗原性2試験の合計24試験の資料が提出されている。依存性試験は実施されていない。

単回投与毒性試験は、マウス及びラットを用いた静脈内投与試験並びにマウス、ラット及びイヌを用いた経口投与試験が行われている。経口投与試験でのLD₅₀は、マウスで雌雄とも約1000mg/kg、ラットでは雄で約250mg/kg、雌で190mg/kgであった。また、概略の致死量は雄性イヌで200mg/kgであった。投与直後に見られた所見は、自発運動低下又は亢進、失調性歩行、腹臥位、振戦、強直性間代性痙攣、呼吸困難及び眼瞼下垂であった。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて4～52週間の経口投与で実施されている。得られた無毒性量は3mg/kg/日未満（雌ラット27週間投与）から25mg/kg/日（ラット4週間投与）の範囲であった。なお、雄ラットに3mg/kgを経口投与したときの曝露量を最大臨床用量（20mg/日）をヒトに投与したときの血漿中未変化体濃度と比較すると安全域は約2.6倍となる。反復投与毒性試験中に見られた主な所見は次のとおりである。ラットでは3mg/kg/日以上で副腎への影響がみられたが、本所見は本薬の血管拡張作用による血圧低下を補うためのレニン・アンジオテンシン系を介した代償作用であると考えられた。また、脾臓への影響が15mg/kg/日以上でみられている。その他、心臓、腎臓及び甲状腺への影響が75mg/kg/日以上でみられている。イヌでは、4週間投与試験で3mg/kg/日以上で心臓への影響がみられている。また、本薬の薬理作用に基づく変化としてラットでは6mg/kg/日以上で皮膚の発赤、25mg/kg/日以上で耳下腺、顎下腺及び脾臓の腺房肥大がみられ、イヌでは、10mg/kg/日以上で眼、皮膚及び歯肉の発赤、舌の大理石紋様、血圧低下、心拍数増加並びにPQ、QT間隔及びP波振幅の短縮が認められた。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて検討されている。受胎能・着床までの初期胚発生に関する試験では、ラットで、親動物の一般毒性に対する無毒性量は6mg/kg/日であり、親動物の生殖能及び胚に対する無毒性量はいずれも100mg/kg/日以上であった。出生前、出生後の発生及び母体機能に関する試験では、ラットでの無毒性量は母動物で

8mg/kg/日、出生児F1では1mg/kg/日であった。胚・胎児発生に関する試験では、ラットでの無毒性量は母動物及び胚・胎児共に18mg/kg/日であり、ウサギでの無毒性量は母動物で3mg/kg/日、胚・胎児で18mg/kg/日であった。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然試験、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類（マウス）を用いる小核試験及び哺乳類の培養細胞を用いる前進突然変異試験が実施されている。その結果、いずれも陰性を示し、遺伝毒性は認められなかった。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて24カ月間実施されている。いずれも最高用量 [マウス：150.5～193.4mg/kg/日、ラット：25mg/kg/日（雌）、75mg/kg/日（雄）] まで投薬に起因した腫瘍発生の増加はみられなかった。

抗原性試験は、モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー及び受身皮膚アナフィラキシー反応並びにマウスを用いた受身皮膚アナフィラキシー反応が実施されている。その結果、いずれも陰性を示し、抗原性は認められなかった。

審査センターは、本薬がもっぱら男性患者に使用されることから雌動物を用いた生殖発生毒性試験の意義は薄く、精子形成等の雄動物における生殖能の検討が十分なされるべきと考え、この点について申請者に説明を求めた。また、精液中に本薬が排泄された場合、それを介して卵子、胚・胎児への影響が懸念されるため、精液中への排泄量についても尋ねた。

申請者は、いずれの試験においても精子数、奇形、運動能等への影響は検討しておらず、また、精液中への排泄量は測定していないため正確にはわからないと回答した。なお、健康成人男子を対象とした試験では、精液検査で精子運動能、精子数、精子密度、形態等に投薬による影響は認められておらず、精液中には未変化体として、投与量の0.000188%が排泄されている。

審査センターは、本薬を投与した雄動物を用いた生殖能、胚・胎児への影響については今後さらに検討されるべきと考えるが、その他、毒性試験において大きな問題点は見出さなかった。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro*における検討

① PDE阻害作用

各種組織由来のPDEアイソザイムに対する阻害作用が検討され、本薬のPDEアイソザイムに対する IC_{50} 値は、ヒト血小板、ヒト陰茎海綿体及びウシ大動脈由来PDE5でそれぞれ0.7、3.4及び2.4nM、ウシ大動脈由来PDE1で180～210nM、ウシ心臓由来PDE2、PDE3及びPDE4でそれぞれ10 μ M以上、2.5～2.8及び4 μ Mであった。また、ウシ網膜由来PDE6の IC_{50} 値は、cGMP濃度3.3、10及び100 μ Mの時にそれぞれ100、11及び157nMであった。類薬シルデナフィルを用いて同様な検討が行われ、各酵素に対する IC_{50} 値は、ヒト血小板及びウシ大動脈由来PDE5でそれぞれ6.6及び14nM、ウシ大動脈由来PDE1で380～396nM、ウシ網膜由来PDE6で、cGMP濃度3.3、10及び100 μ Mの時にそれぞれ120、49及び726nMであった。

本薬（1nM=0.49 μ g/L）及びシルデナフィル（1nM=0.47 μ g/L）の遺伝子組換えヒト型又はマウス型PDEアイソザイム（バキュロウイルスを用いてトランスフェクション法によりSF9細胞に発現させたものを用いた）に対する作用が検討され、 IC_{50} 値は遺伝子組換えヒト型PDE5Aではそれぞれ0.89及び8.5nM、同ヒト型PDE1Cではそれぞれ121及び350nM、同ヒト

型PDE3Bではそれぞれ2.4 μ M及び10 μ Mより大きく、同ヒト型PDE4Bではそれぞれ2.05及び3.19 μ M、同ヒト型PDE7Bではそれぞれ4.6 μ M及び10 μ Mより大きく、同ヒト型PDE10ではそれぞれ1 μ M及び3.8 μ M、同ヒト型PDE11ではそれぞれ0.3及び1.7 μ M、同ヒト型PDE2A、同マウス型PDE8及びPDE9Aではいずれの薬剤に対しても10 μ Mより大きかった。

ヒト陰茎海綿体平滑筋由来PDE5を用い、cGMP濃度0.25、0.5及び1.0 μ Mでの本薬の阻害作用を検討し、Dixonプロットしたところ、本薬はPDEを競合的に阻害し、 K_i 値は4.5nMであるとされた。

② 摘出陰茎海綿体におけるcGMP濃度に対する作用

本薬 (0.1、1及び10 μ M) の陰茎海綿体中のcGMP濃度に対する作用が、チンチラウサギ陰茎海綿体切片を用いて検討され (本薬と反応後の切片をエタノール中でホモジネイトし、遠心上清中のcGMP及びcAMP濃度をRIAにより測定)、1及び10 μ Mで有意にcGMP濃度を溶媒対照 (約13pmol/g tissue protein) に比べ約3倍に増加させたが、cAMP濃度については測定可能な変化は観察されなかった。また、NO合成酵素阻害剤 (L-ニトロアルギニンメチルエステル: L-NAME、100 μ M) によりNO合成を阻害すると本薬によるcGMP濃度増加作用は観察されなかった。一方、NO供与体であるニトロプルシドナトリウム (SNP) は溶媒対照 (12~13pmol/g tissue protein) に比べcGMP濃度を1 μ Mで約30%増加し、10 μ Mで約13倍増加したがそれ以上の濃度でもcGMP濃度は増加しなかった。なお、cAMP濃度の変化は観察されなかった。本薬0.1、1及び10 μ MのcGMP濃度増加作用は1 μ M SNPにより増強され、SNP存在下では溶媒対照群 (12~13pmol/g tissue) に比べそれぞれ約4倍、約5.5倍及び約10倍であった。

ヒト陰茎海綿体 (陰茎プロステーシス移植術の際に勃起障害患者より得た陰茎海綿体) を用い、SNP (1 μ M) 存在下及び非存在下での海綿体中のcGMP濃度への本薬及びシルデナフィルの影響が検討された。その結果、溶媒対照、本薬 (30nM) 及びシルデナフィル (30nM) の海綿体中のcGMP濃度はそれぞれ約0.3、約1.0及び約0.5pmol/mg tissue proteinであり (本薬群のみ対照群に比べ有意差あり)、SNP存在下では本薬1、10及び30nMでそれぞれ約1.8、約2.0及び約3.4pmol/mg tissue protein、シルデナフィルで同様にそれぞれ約0.9、約1.7及び約2pmol/mg tissue proteinであった (溶媒対照及びSNPではそれぞれ約0.39及び約1 pmol/mg tissue protein)。SNP群に対して本薬群では3nM以上で、シルデナフィル群では30nMで有意な差がみられた。

③ 摘出陰茎海綿体に対する収縮抑制作用

チンチラウサギ陰茎海綿体切片 (オーガンバス法) のフェニレフリン (アセチルコリン神経系及びアドレナリン神経系をそれぞれアトロピン1 μ M及びグアニチジン5 μ Mを添加して遮断) 収縮に対する本薬 (1nM、10nM、100nM、1 μ M及び10 μ M) の作用が検討され、本薬は濃度依存的な収縮抑制作用を示し、1 μ Mで収縮を完全に抑制し、 IC_{50} 値は54nMとされた。海綿体切片を10mM L-NAMEと反応させた後、フェニレフリン収縮に対する本薬の抑制作用を検討すると、10mM L-NAMEを作用させない場合の用量反応曲線を右方向にシフトさせ、本薬は10 μ Mで収縮を完全に抑制し、 IC_{50} 値は540nMとされた。

上記と同条件においてフェニレフリンで収縮させた同ウサギ海綿体にElectrical Field Stimulation (EFS、10V、2msec) を行い、刺激頻度を2、4、8及び16Hz (10秒連続) と増加させるとフェニレフリン収縮は刺激頻度に依存して抑制され (EFSによるノルアドレナリン放出は添加されている薬剤により遮断)、この抑制作用は30 μ M L-NAME添加で完全に抑制されるが1mM L-アルギニン添加で部分的回復が見られることから、EFSによる収縮抑制にNOが関与するとされた。海綿体におけるEFSによるフェニレフリン収縮抑制作用に対する本薬1、3及び10ng/mLの作用が検討され、最も作用が明らかであった刺激頻度2Hz適用時の

EFSのみの場合の抑制作用（9%）をそれぞれ8、11及び30%増加させ、また、本薬10ng/mLは収縮抑制作用の持続時間を40～50%延長したとされている。なお、本薬は10ng/mLを超える濃度では本薬自体の弛緩作用が著明になるとされ、10 μ g/mLまでについて検討された。

摘出ヒト陰茎海綿体を用いて、上記と同様にEFS（刺激頻度は0.5、1、2、6及び12Hz、75mA、パルスは0.5msec、15秒間持続）によるフェニレフリン収縮の抑制作用に対する本薬及びシルデナフィル（30nM）の作用が検討され、刺激頻度毎の抑制作用（弛緩作用）増強の程度は両薬剤とも類似していたが、12Hzの刺激頻度の場合のみ抑制作用の増強が有意であった。

本薬及びシルデナフィル（3、10及び30nM）はSNP（1nM～1 μ M）による摘出ヒト陰茎海綿体弛緩作用を用量依存的に増強し、増強作用はそれぞれ3nM（1.5ng/mL）以上及び10nM（4.7ng/mL）以上で有意であり、SNPのEC₅₀値とSNP+被験薬（30nM）のEC₅₀値の比はそれぞれ12.8 \pm 3.71及び10.66 \pm 3.70であった。

2) *in vivo*における作用

陰茎勃起障害の研究に通常使用されていたイヌに比べ、構造的あるいは収縮及び弛緩のパターンにおいてもヒト陰茎海綿体と類似しているとされる覚醒ウサギを用いた系（Urol Res 24 : 27-32,1996、*ibid* 42 : 698-704,1993）により検討された。勃起作用は、通常は露出していないが勃起時に露出する陰茎の長さ（mm）を被験薬投与後、5、10、15、30、50、60、90及び120分に測定し判定された（測定者盲検下で投与後6時間まで観察）。

雄性チンチラウサギに本薬を静脈内投与すると、0.1mg/kgから陰茎勃起作用が観察され、用量増加により勃起作用及び持続時間は長くなったが、1mg/kgと3mg/kgでは作用に差は見られなかった。約5分で作用が発現し最大勃起作用は約10～15分の間に観察され、作用持続時間は用量に依存して30分～2時間以上とされた。本薬の経口投与（1、3、10及び30mg/kg）では作用発現時間は約20分で、最小有効量は1mg/kgで増量により勃起は強くなり持続時間も長くなったが、10mg/kgと30mg/kgでは大きな差はみられなかった。シルデナフィルについて同様の検討を行ったところ、3mg/kg静脈内投与及び25mg/kg経口投与で最大作用が得られ、その作用は本薬の1/3であった。また、シルデナフィルが本薬の静脈内投与及び経口投与と同程度の作用を示すためには、それぞれ約5倍及び3～5倍用量が必要とされている。なお、作用発現時間及び勃起持続時間は本薬とほぼ同様であった。

覚醒雄性チンチラウサギに、SNP0.2mg/kgを静脈内投与すると5mmの陰茎長の反応が観察され、本薬0.3mg/kg、シルデナフィル0.3及び1mg/kgの経口投与では1時間では反応は観察されなかったが、SNP0.2mg/kgを追加投与するとシルデナフィル0.3及び1mg/kgでそれぞれ約9及び約14mm、本薬0.3及び1mg/kg投与ではそれぞれ約15及び約18mmの最大反応がSNP投与後10分以内にみられた（本薬1mg/kg投与ではSNP非投与時には約3mmの勃起が観察された）。以上のようなSNPで誘発される陰茎勃起作用への影響が本薬又はシルデナフィル投与120分後の陰茎勃起作用曲線下面積（AUC）を指標として比較され、いずれも用量依存的なAUC増加作用が認められたが、それぞれ0.1mg/kg以上及び1mg/kg以上で有意な増加作用が認められ、それぞれの単独投与に比べ収縮抑制作用が顕著に増強されたとされている。なお、本薬（0.3mg/kg）投与5分後にSNP（0.2mg/kg）を静脈内投与した場合においても、それぞれの単独投与に比べ収縮抑制作用の顕著な増強が観察されている。

3) 代謝物の薬理作用

本薬の主要代謝物であるM1、M4及びM5（へ項参照）について、遺伝子組換えヒト型PDEアイソザイムに対する阻害作用が検討され、PDE5Aに対するIC₅₀値はそれぞれ3.2、16及び18nM（本薬は0.89nM）であり、PDE1C、同2A、同3B及び同4Bに対するIC₅₀値も本薬に比べ大きかった。M1（1及び3mg/kg、静脈内投与）のウサギ陰茎勃起作用が検討され、投与5分

後に最大勃起作用を示し、作用は10～15分持続したが、その作用は本薬に比べ約1/10とされた。M1投与後5分後のSNPを静脈内投与によりM1の陰茎勃起作用は増強され、1mg/kgのM1静脈内投与の作用は同条件下での本薬0.3mg/kg静脈内投与の作用と同程度であった。以上から、M1の作用は*in vitro*及び *in vivo*において本薬に比べ弱いとされた。

(2) 一般薬理試験

一般症状（ラット）、中枢神経系（ラット又はマウス）、体性神経系（マウス）、呼吸器系・消化器系（ラット）、呼吸器系・消化器系（ラット）（以上は1、3及び10mg/kgを経口投与）及び循環器系（麻酔イヌでは0.3、1及び3mg/kgを十二指腸内投与、覚醒イヌでは0.1～3.0mg/kg経口投与）に及ぼす本薬の影響が検討され、*in vitro*では、自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響（モルモット摘出回腸に対する作用、1nM、10nM及び100nM）及び循環器系に及ぼす影響（ヒト胚腎細胞株、1～100µM）が検討された。その他、水及び電解質に対する作用（ラット、1、3及び10mg/kgを経口投与）、血液学的パラメータに及ぼす影響（ラット、1、3及び10mg/kgを経口投与）、ヒト血小板凝集に対する作用（*in vitro*、0.01～10µM）、出血時間に対する作用（ラット、3及び10mg/kgを経口投与）、血糖に及ぼす影響（絶食及び非絶食ラット、1、3及び10mg/kgを経口投与）、各種受容体に対する作用（ヒト、ラット、ウサギ由来、*in vitro*、0.03～100µM）が検討された。

本薬は、ラットにおいて10mg/kg投与後30分後に行動距離が僅かながら増加したが（統計的には有意）、一過性の軽度なものとされた。また、非絶食ラットにおいて10mg/kg投与後に軽度の血糖値の有意な上昇が認められたが、投与後30分のみ増加であること及び増加の程度が非絶食ラットの生理学的変動内にあることから、偶発的なものと考察されている。

本薬（0.3、1及び3mg/kg）を十二指腸内投与された麻酔イヌにおいて、用量依存的な総末梢血管抵抗の低下、心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加が認められた。収縮期血圧（SBP）の低下は軽度（溶媒対照、0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ、-5、-11、-14及び-28mmHg。発現はそれぞれ10、30、10及び15分後）で持続時間も短く、0.3及び1mg/kgでは拡張期血圧（DBP）における最大降圧作用は10～12mmHgで60～75分持続し、3mg/kgでは最大17mmHgで120～150分持続した（溶媒対照では-6mmHgの変化）。血管拡張作用は1mg/kgでは総末梢血管抵抗（TPR）を最大25%まで低下させ60分持続したが、3mg/kg投与では5分で血管拡張作用が発現し、最大でTPRを44%低下させ180分持続した。心拍数は0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ最大9、14及び35拍/分（ベースラインは約90拍/分）増加し（発現はそれぞれ投与後10、10及び15分後。溶媒対照では投与5分後に最大16拍/分増加）、それぞれ60、75及び105分後に前値レベルに回復した。心収縮力に対する作用は、0.3mg/kgでは投与5分後に一過性に5%増加し、3mg/kg投与では測定時間中（240分）増加が観察され、最大29%増加した。心拍出量に対する作用は、3mg/kg投与時に最大43%増加し、180分持続した。大腿動脈血管抵抗は、0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ12、18及び26%低下した。また、QT間隔の僅かな用量依存的短縮が観察されたが、心拍数の増加によりとされ、Bazettの方法で補正したQTc間隔に変化は見られなかった。覚醒イヌに本薬を経口投与したところSBP及びDBPを低下させ心拍数を増加させた（溶媒対照：-9及び-5mmHg（それぞれSBP及びDBP、以下同）、4拍/分（心拍数、以下同）、0.1mg/kg：-15及び-8mmHg、13拍/分、0.3mg/kg：-15及び-11mmHg、16拍/分、1mg/kg：-11及び-5mmHg、22拍/分、3mg/kg：-18及び-12mmHg、22拍/分）。ニトログリセリンと本薬を併用した場合は、併用により心拍数が溶媒対照、0.1、0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ14、27、15、26及び29拍/分増加し、SBPが3mg/kgで-25mmHg（溶媒対照では-14mmHg）と変化した。心電図には何れの用量においても影響は認められなかったとされている。

ヒト胚腎細胞 (HEK) に発現させたhERG (human ether-a-go-go-related gene) チャネルに対する本薬及びシルデナフィルの作用が検討され、薬物非適用時 (対照) のhERGチャネル通過電流に対するIC₅₀値は、細胞外液中のK⁺濃度を10mMとして膜電位が-20mVではそれぞれ84±28及び111±33µM、膜電位が+40mVの場合はそれぞれ32±7及び56±12µM、細胞外液中の中のK⁺濃度を4mMとし膜電位を+20mVとした場合は、それぞれ30±9及び47±7µMであった。以上から本薬及びシルデナフィルのhERGチャネル阻害作用は、PDE5阻害作用に比べ極めて弱いと考察されている。また、hERGチャネル遮断作用発現濃度が薬効発現濃度の10~20倍以上であれば一般的に安全と考えられる (Sci Tech Today 2270-280,1999) とされていること (本薬20mg及びシルデナフィル50mg投与時の最高血漿中濃度は、hERGに対するIC₅₀値のそれぞれ799~2237倍及び112~264倍)、並びにヒトでQT延長作用を誘発するシサプリド及びハロペリドールのhERGに対するIC₅₀値はそれぞれ12及び28.1nMであることから、本薬がヒトでQT延長を引き起こす可能性はほとんどないと考察されている。

ラットに本薬 (10mg/kg) を経口投与した場合に、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度が統計学的に有意に11%減少したが、血漿の着色が見られないこと、ラット4週間投与試験及びイヌの循環器系に対する作用を検討した一般薬理試験においても同様な変化は観察されなかったことから、ラットで認められた変化は急性の溶血によるものではなく、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のためと考察されている。なお、白血球数及び血小板数に変化はみられなかったとされている。

コラーゲン (2.5µg/mL)、ADP (3µM)、U46619 (1µM) 又はTRAP-6 (10µM) により誘発されるヒト血小板凝集に対する本薬及びシルデナフィルの抑制作用が健康成人から得た多血小板血漿 (PRP) を用いて検討され、本薬 (0.01、0.1、1及び10µM) 及びシルデナフィル (1µM) はヒト血小板凝集に対して影響を及ぼさなかったとされた。また、SNP (0.3µM) 存在下では、本薬はコラーゲン及びTRAP-6誘発血小板凝集をそれぞれ1µM以上及び10µMで有意に抑制し、シルデナフィルはコラーゲン誘発血小板凝集を有意に抑制した。一方、ラットを用いて本薬及びシルデナフィルを経口投与 (3及び10mg/kg) した場合の出血時間への影響、また、ヘパリン (皮下投与) による出血時間延長への影響が検討されたが (陰性対照は生理食塩水皮下投与及びメチルヒドロキシエチルセルロース経口投与、陽性対照はインドメタシン12mg/kg経口投与)、本薬及びシルデナフィルとも単独投与で出血時間への影響は認められず、ヘパリンによる出血時間延長への影響は認められなかったとされた。

124種類の受容体やチャネルに対する本薬の阻害活性が検討され、本薬10µMで各種受容体に特異的なリガンドの結合に対する50%以上の結合阻害が見られた受容体はアデノシンA₁及びA_{2A}受容体 (ヒト由来)、非選択的アドレナリンα₁ (ラット由来)、アドレナリンα_{1A}及びα_{1B}受容体 (ラット由来)、L型カルシウムチャネルbenzothiazepine結合部位 (ラット由来)、モノアミン輸送体 (ウサギ由来) であり、これらに対する本薬のIC₅₀値 (平均値) はそれぞれ4.3、0.708、1.38、1.57、0.825、9.63及び9.01µMであった。以上のように、最も強い活性を示したアデノシンA_{2A}受容体に対する阻害活性 (IC₅₀値: 0.708µM=346µg/L) はPDE5阻害活性 (IC₅₀値: 0.89nM) に比べ約1/800であり、本薬の臨床最大推奨用量20mgを経口投与した場合のC_{max} (23µg/L) より15倍高濃度であることから、本薬の阻害活性はいずれの受容体に対しても弱いと考察されている。

その他、特記すべき事項はない。

2. 審査センターでの審査の概略

審査センターは、本薬の作用機序について説明すると共にその内容を承認申請資料に反映するよう求めた。

申請者は、以下のように説明し、作用機序の項を承認申請資料中に追記した。陰茎勃起は、性的刺激により陰茎海綿体平滑筋及びそれに関連する小動脈平滑筋が弛緩することにより、陰茎海綿体洞に血液が流入し、陰茎海綿体が膨張することにより発現する (Physiol Rev 75:191-236,1995、Int J Impotence Res 9:17-26,1997)。この平滑筋弛緩に関わるのが非アドレナリン非コリン性神経 (NANC神経) であり、その神経伝達物質としてNOが重要な働きをしており (Br J Pharmacol 125:1627-1629,1998)、グアニル酸シクラーゼ (GC) を活性化して細胞内cGMP濃度を増加、平滑筋を弛緩させ、陰茎勃起を誘発する (Urology 60:4-11,2002)。一方、陰茎海綿体にはPDE2、PDE3、PDE4及びPDE5の活性が報告されており (Int J Impot Res 8:47-52,1996、World J Urol 280-283,2001)、このうちPDE2及びPDE5がcGMPを加水分解することが可能であるが、陰茎海綿体内で生成されたcGMPは主にPDE5により加水分解され、5'-GMPとなるとされている (Drug Future 26:13729-13732,1992 Int J Impotence Res 8:47-52,1996)。本薬は薬効を裏付ける試験に示したように、PDE5を選択的に阻害することによりcGMPの加水分解を抑制し平滑筋収縮を抑制し、陰茎勃起を促す。

審査センターは、本薬の作用機序については了承する。しかし、効力を裏付ける試験1)及び2)に基づいて、申請者が「本薬はPDE5に対する阻害選択性が高く、摘出陰茎海綿体平滑筋におけるNOによるcGMP濃度を増加させその弛緩を増強し、*in vivo*におけるNOにより誘発される勃起を増強したことから、本薬が勃起不全治療薬としての特性を有していることが示され、また、そのPDE5に対する阻害活性はシルデナフィルに比べ効力が強く、選択性も高かった。」などの考察を行っていることに関しては、本薬が勃起不全治療薬としての特性を有していることは了承するものの、シルデナフィルとの効力の違い及び選択性の比較については以下のような点から不適切と考える。なお、シルデナフィルのヒト陰茎海綿体由来PDE5に対するIC₅₀値は3.5nMとされており (J Urol 159:2164-2171,1998)、本薬の値 (3.4nM) とほぼ同じである。シルデナフィルとの効力の違いについては、同モル濃度での薬理作用の違いは認められるものの試験条件 (*in vitro*、*in vivo*、NO供与体の有無等)により両薬の効力比は異なることから、一般的に強いとすることは適切ではなく、選択性がシルデナフィルに比べ高いとされていることに関しては、非臨床試験成績から示唆されるものの、ヒトにおいては全ての非臨床試験成績を外挿できるとは限らず、また、臨床用量では選択性の違いが問題とならない場合もあることから、臨床使用においてシルデナフィルと比べて選択性が高いとする表現は適切ではないと考える。

審査センターは、ヒト陰茎海綿体以外に存在するPDE5を本薬が阻害した場合について、申請者に説明を求めた。

申請者は、平滑筋、心臓、脳、肺及び血小板等に分布しているPDE5を阻害した場合のそれぞれについて起こりうる事象、それらの事象が非臨床及び臨床試験成績で観察されているかどうかを説明した上で、臨床試験において本剤投与により認められた顔面潮紅、頭痛及び鼻炎は本剤が血管平滑筋のPDE5を阻害したことにより発現したと考えるが、その他の予想される作用については、非臨床試験で観察されている場合も臨床用量を勘案すると臨床で発現する可能性は少ないと説明した。特に、血管拡張に基づく血圧低下と反射性の心拍数増加等はイヌにおいて生じ易く、本薬の感受性はイヌにおいて高い (ヒトに80mgを投与した場合のC_{max}及びAUCはそれぞれ105µg/L及び522µg·h/L、イヌに0.3mg/kgを投与した場合はそれぞれ31µg/L及び46µg·h/L) が、血圧、心拍数及び心電図に影響は認められておらず、臨床用量でヒト心血管系に何らかの影響を及ぼす可能性は低いと考える。

審査センターは、以上の回答では不十分と考え、さらに下記のような検討を行った。

審査センターは、腎臓及び膵臓にもPDE5が存在することが報告されていることから (J Histochem Cytochem 48:685-693,2000、Biochem Biophys Res Commun 247:249-254,1998)、

腎臓及び膵臓に対する影響について申請者に考察を求め照会中である。なお、一般薬理作用（ラット）において一過性であり偶発的と考察されているが血糖値上昇が認められ、また、ラット27週間反復投与試験において15mg/kg/日投与以上で膵臓への影響（雄性ラット、15mg/kgでは限局性萎縮/間質線維化、色素沈着、単核細胞浸潤、75mg/kgではそれらに加え本薬のPDE阻害によるとされる腺房肥大）が認められていることも踏まえた考察を求めている。

審査センターは、cGMP又はcAMPを伝達物質とする細胞内情報伝達系において、これらの情報伝達系が相互に影響しあう場合があることを踏まえて、本薬と他のPDE阻害薬との併用による安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本邦において臨床現場で使用されている可能性のあるPDE阻害剤は、シルденаフィルを除くと、PDE1阻害剤であるビンポセチン、PDE3阻害剤であるアムリノン、ミルリノン、ベスナリノン、シロスタゾール、PDE5及び6阻害剤であるジピリダモール、非選択的阻害剤であるテオフィリンがある。ビンポセチンとの併用では本薬のPDE5選択性が高いこと及びビンポセチンのPDE1阻害作用は弱く（IC₅₀値：21μM＝7.4mg/L）、臨床用量でのC_{max}は57μg/Lであることなどから臨床用量では临床上問題となるような有害事象が生じる可能性は低いと考える。非選択的PDE阻害剤であるテオフィリンとの併用に関しては、テオフィリンは主に細胞内cAMP、カルシウム増加作用等に基づくこと、テオフィリンのPDE5に対する阻害作用のIC₅₀値は300μM（54mg/L）〔その他のPDEに対するIC₅₀値は50μM（9mg/L）～300μM（54mg/L）〕、臨床用量でのC_{max}は5.2mg/Lであり、臨床用量でのPDE5阻害作用も選択性も低いこと、本薬の阻害作用はPDE5に極めて選択性が高いことから、併用により臨床において相互作用が生じるとは考えがたい。また、本薬の呼吸器系における臨床有害事象発現率は低く（ト項参照）、併用時にテオフィリンの気管支拡張作用を増強する可能性は低いと考える。また、ジピリダモールのPDE5阻害作用は本薬に比べ弱いこと〔IC₅₀値は900μM（0.45mg/L）、臨床用量でのC_{max}は1.2mg/L〕、ジピリダモールによる血管拡張作用はアデノシンの再吸収抑制に基づきPDE5阻害作用によるものではないと考えられており、臨床用量（血小板凝集抑制作用薬として1回100mg）では血圧に影響を及ぼさないことなどから、臨床用量での併用は循環器系に対して临床上重大な相互作用を引き起こすことは考えがたい。また、cGMPとcAMPを伝達物質とする情報伝達系において、これらの情報伝達系が互いに影響する場合、cAMPの変動によりcGMP分解酵素は影響を受けないが、cGMPが増加するとPDE2は活性化されcGMP及びcAMPを加水分解し、PDE3はcGMPが増加するとその活性は阻害され、cAMPの加水分解が抑制され、cAMP濃度は増加することが報告されている（J Biol Chem 272:6823-6826,1997）。本薬と併用した場合にcGMP又はcAMPによる情報伝達系を介して相互作用を生じる可能性がある医療現場で使用されているPDE阻害剤は、アムリノン、ミルリノン、ベスナリノン、シロスタゾール等のPDE3阻害剤と考えられる。本薬が併用によりこれらの薬剤の作用を増強する可能性はあるが、シロスタゾール以外は心不全治療薬であり、併用される可能性は極めて低く、シロスタゾールの血管拡張作用は弱いことから、臨床用量の本薬とシロスタゾールの併用により心血管系に重大な有害事象が生じる可能性は低いと考える。以上のように、cGMP又はcAMPを伝達物質とする情報伝達系の相互作用を考慮しても、本薬が他のPDE阻害薬との併用により重大な有害事象を発現する可能性は低いと考えられる。

審査センターは、麻酔イヌにおいて血圧低下作用及び心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加が認められ、また、覚醒イヌにおいても血圧低下作用及び心拍数の増加が認められ、更にSNP併用でその作用が増強されることなどから、シロスタゾールの併用に関して更なる検討を求め、照会中である。

硝酸化合物による治療を受けている患者において、PDE5阻害薬が血圧低下作用を起こすおそれがあるが、シルデナフィルについて承認申請時にFDAに提出された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の安全性成績によれば、「硝酸化合物による治療を受けている患者（カルシウム拮抗剤、ACE阻害剤、 α 遮断剤、 β 遮断剤あるいは利尿剤を、単剤あるいは併用で、高血圧及び／あるいは狭心症の治療のために服用）について、シルデナフィル服用時に血圧降下に関連する症状（例：めまい）が生じるリスクは高いものではないことが示されている。」とされている。しかし、本薬について α 遮断薬及びカルシウム拮抗薬などの血圧や心拍数に影響を与える薬剤を併用した場合の循環器系への影響については説明が不十分と考えられるため、審査センターは、申請者に詳細な説明を求め照会中である。

審査センターは、SNP存在下で本薬がコラーゲン誘発ヒト血小板凝集を $1\mu\text{M}$ で有意に抑制したことから、抗凝固剤との併用に問題がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬がヒト血小板凝集抑制作用を示したのは $1\mu\text{M}$ （ 488.6ng/mL ）以上の濃度であり、ヒトに本薬 20mg を投与した場合の C_{max} である $18\sim 23\text{ng/mL}$ に比べ20倍以上であり、本薬単独投与でヒト血小板凝集に影響を及ぼさなかった濃度である $10\mu\text{M}$ では200倍以上となることから、臨床使用時には抗凝固剤との併用により問題となる可能性は低いと考える。また、臨床薬理試験においては、健康成人にワルファリン、アスピリン、アルコールと本薬を併用した場合に、血液凝固系、出血時間に影響を及ぼさないことが確認されている（ト項参照）。また、血小板においてはcAMP及びcGMPのいずれもが血小板凝集抑制作用を有することから、PDE3阻害剤であるシロスタゾールとの併用により、抗血小板凝集作用の増強が懸念されるが、本薬は $4.89\mu\text{g/mL}$ までヒト血小板凝集に影響しないことから、シロスタゾールの血小板凝集抑制作用をそれほど増強することはないと考える。

審査センターは、cGMPが増加するとPDE3の活性は阻害されcAMPの加水分解が抑制されることから、シロスタゾールと本薬との併用により抗血液凝固作用が増強される可能性は否定できないと考え、本薬とシロスタゾールの併用に関して具体的な試験成績に基づいた説明を求め、申請者に照会中である。

審査センターは、ウシ網膜由来PDE6に対して本薬が阻害作用を有することから、PDE6阻害作用に起因する副作用発現の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。PDE6は主に網膜中の光受容細胞に存在することが知られており、PDE6が阻害された場合は、網膜中のcGMP濃度が上昇し光受容細胞のNaイオン透過性が高まり、本来過分極性に生じる光応答に影響を受け、「blue vision」等の視覚異常が生じることが考えられるが、健康成人男子に本薬 40mg を投与して網膜機能検査を含む眼科的検査を行った結果、本薬投与後1及び6時間目に色覚異常（青緑色、紫領域）が、24時間後の網膜電位検査においてb波振動の低下が認められたが、全て一過性かつ軽度であった（ト項参照）。また、薬効を裏付ける試験では、本薬及びシルデナフィルのウシ網膜PDE6とヒト型PDE5の IC_{50} 値の比は、cGMP濃度 3.3 、 10 及び $100\mu\text{M}$ の時にそれぞれ 112 及び 14.1 、 12.3 及び 5.8 、 176 及び 85.4 であった。さらに、国内外臨床試験における視覚障害発現頻度も本薬の方がシルデナフィルに比べて低かった。これらの成績から本薬 20mg までであれば視覚障害発現頻度はシルデナフィル 50mg と同程度もしくはそれ以下と考える。

審査センターは、*in vitro*試験成績がヒトへの影響を直ちに反映するものではないこと、また、日本人において色素異常発現頻度を二重盲検下で比較した成績がないことから、両薬の日本人での色覚異常発現頻度を比較類推することは難しいと考える。一方、申請用量 20mg の2倍量の 40mg 投与では軽度で一過性とされているが明らかに色覚異常が観察されており、細胞内のcGMP濃度によりPDE6の IC_{50} 値が異なることから、色覚異常の発現頻度

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C_{max}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6β-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) µg/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) µg·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ではなかった。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ル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までは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I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±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、膵炎、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±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10mg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20mg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週間におけるスコア（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週間までの成功率（%）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）。本治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の有用性は十分でないとされた。

(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

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 ± 0.7 （最小二乗平均 \pm SE、以下同じ）、本剤10mg群 17.1 ± 0.7 及び本剤20mg群 19.0 ± 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 ± 2.8 及び 23.0 ± 3.1 、本剤10mg群 61.2 ± 2.8 及び 49.2 ± 3.1 、本剤20mg群 63.8 ± 2.8 及び 54.2 ± 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 ± 0.7 （最小二乗平均 \pm SE、以下同じ）、本剤10mg群 15.3 ± 0.7 及び本剤20mg群 15.3 ± 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 21.8 ± 3.4 及び 9.9 ± 3.3 、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にとした二重盲検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 ± 6.9 （平均 \pm SD、以下同じ）、投与24週後 24.5 ± 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 ± 26.9 及び 74.9 ± 34.7 、投与24週後 87.8 ± 23.9 及び 78.5 ± 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 ± 9.5 （平均 \pm SD、以下同じ）及び「本剤20mg→本剤20mg」： 20.3 ± 8.9]が本剤10mg群（「プラセボ→本剤10mg」： 17.7 ± 9.6 及び「本剤10mg→本剤10mg」： 17.8 ± 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 ± 40.3 、 54.2 ± 40.8 及び「本剤20mg→本剤20mg」： 72.6 ± 39.2 、 61.4 ± 41.6 ）が本剤10mg群（「プラセボ→本剤10mg」： 55.5 ± 43.2 、 46.8 ± 43.2 及び「本剤10mg→本剤10mg」： 63.2 ± 41.8 、 54.0 ± 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 ± 8.1 (9.6 ± 8.5)及び本剤20mg群 23.9 ± 7.7 (10.7 ± 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 ± 28.5 及び 73.5 ± 35.6 、本剤20mg群 87.5 ± 26.6 及び 78.9 ± 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

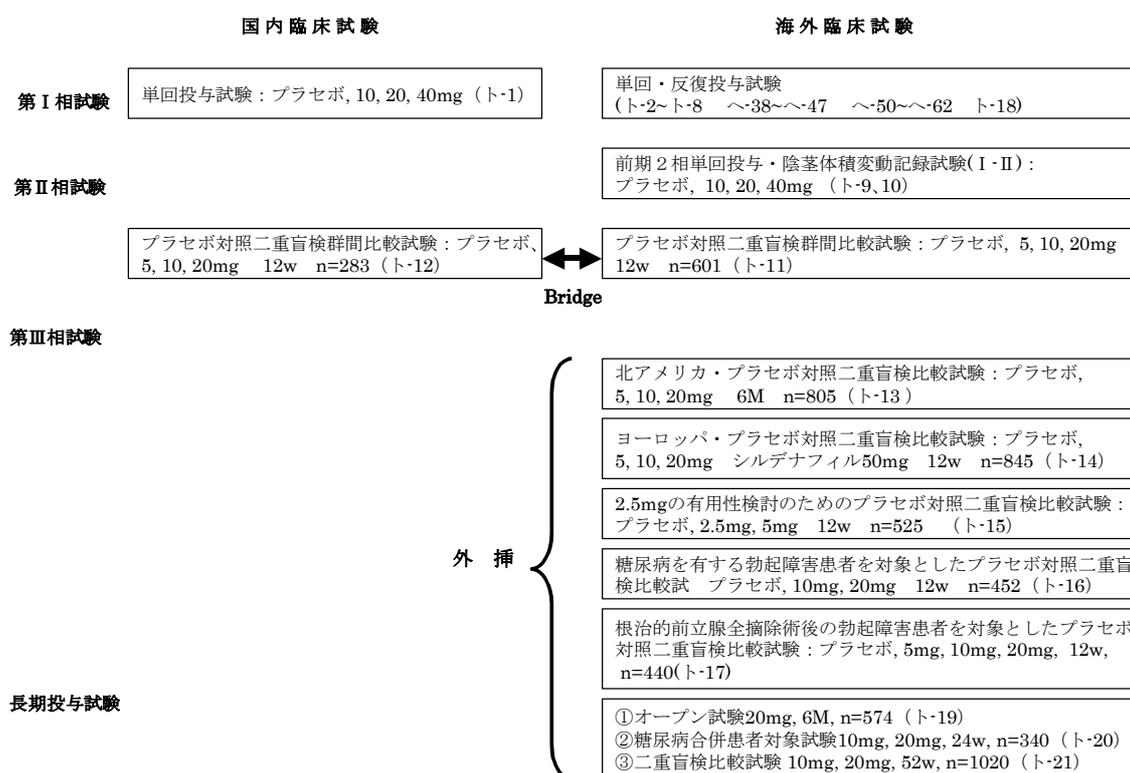
審査センターは、審査の経緯について、以下のようにまとめた。

(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、機能的インポテンス、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)¹⁾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²⁾。

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) 白井將文ら: IMPOTENCE, 14(1): 1-28, 1999

②用量反応の比較

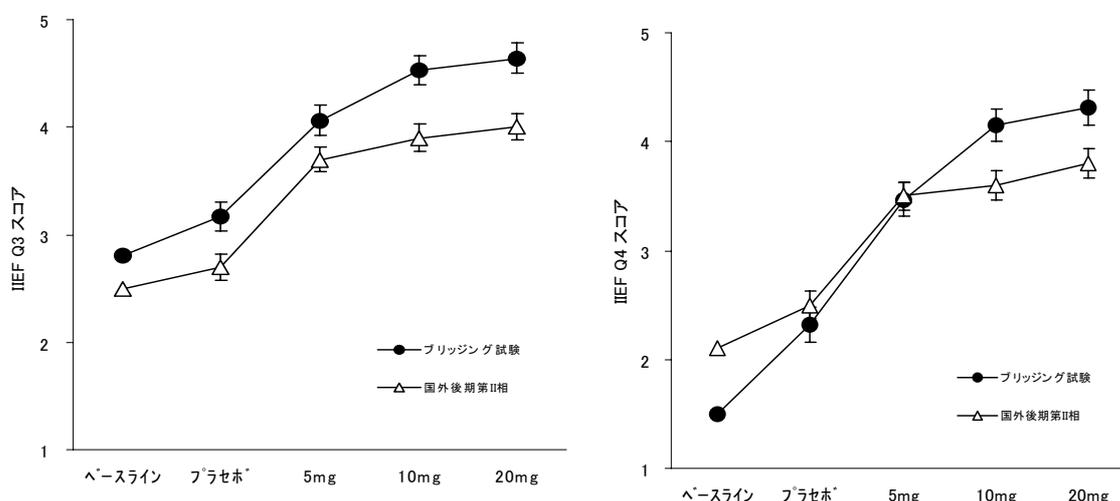
国内用量反応試験(添付資料ト-12)と海外後期第II相試験成績(添付資料ト-11)との比較に際し、申請者は類似性の判断基準について以下のように定めていた。すなわち、有効性に関して国内用量反応試験の結果(ITT解析対象例における主要評価項目IIEFのQ3及びQ4の最終スコア: LOCF)について、①すべての本剤群でプラセボ群と比較して有意に優れた成績が得られること、②本剤群の投与量に対する最終スコアの関係に一次回帰式をあてはめた場合の傾きが0より大きいこと、③本剤10mg群及び20mg群に関しては、最終スコアにおけるプラセボ群との差が1点以上であること、の3点であった。その結果、国内用量反応試験の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)

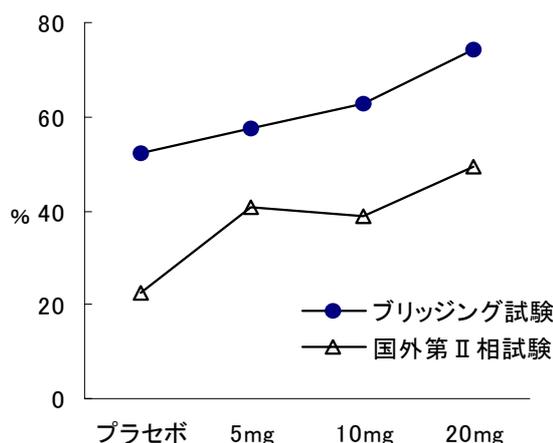
3) 国内外の安全性の比較

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臨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(シルデナフィル)との比較

類薬であるシルデナフィルとの比較について、申請者は、有効性では本剤10mg群とシルデナフィル50mg群は同等であり、安全性では概ね本剤20mg群とシルデナフィル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 ± 0.14 、本剤10mg群 4.53 ± 0.13 、本剤20mg群 4.64 ± 0.14 及びIIEF Q4：本剤5mg群 3.47 ± 0.16 、本剤10mg群 4.15 ± 0.15 、本剤20mg群 4.31 ± 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以上の用量では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。

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考えられる。

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える。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いえ難いと考ええる。

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-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える。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考える。

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、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（添付資料へ-47、へ項参照）。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時間以上とする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ます。

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ますが、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る。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る。

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。

4) 心筋梗塞発症例について

審査センターは、国内外で報告された心筋梗塞発症例の詳細について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。心筋梗塞発症例は国外臨床試験において4例報告され年齢は52～64歳、3例は糖尿病を有する勃起障害患者であった。投与量は20mg投与が3例、10mg投与が1例であり、20mg投与の1例は中等度で非重篤、治験薬との関連性は「関係なし」であったが、その他3例は高度で重篤、治験薬との関連性は「関係ないらしい」とされた。治療として、ジゴキシン投与、ヘパリン及び組織プラスミノゲン賦活剤、冠動脈へのステント挿入及び血管形成術等が行われ、1例で硝酸剤が投与された。

以上の心血管系有害事象の検討を踏まえ、添付文書の警告欄において、類薬同様「心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること」との注意喚起がなされた。

(3) 高齢者、肝及び腎障害患者への投与について

審査センターは、薬物動態試験成績及び安全性の評価を踏まえ、高齢者、肝及び腎障害患者に対する投与について再度検討し、用法用量欄に記載するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。高齢者及び肝障害患者への投与は、類薬同様に用法用量欄へ記載する。肝障害患者において、軽度（Child-Pugh A）の患者では特に用量調節の必要はないが、中等度（Child-Pugh B）の患者は5mgを開始用量とし、本邦における用法用量を踏まえると最高用量については特に明記する必要はないと考える。腎障害患者に対しては用量調節の必要はないと判断するが、血液透析が必要な腎障害患者では安全性は検討されていないことから現時点では禁忌とする。

審査センターは、以上について了承した。

(4) 薬物相互作用について

審査センターは、専門協議での議論を踏まえ、相互作用試験成績に基づいて、CYP3A4阻害薬を中心に薬物相互作用に関する注意喚起について再度検討するよう求めた。

申請者は、リトナビルとの薬物相互作用試験を追加資料として提出するとともに以下のように回答した。リトナビルとの相互作用試験では、本薬5mg単回投与時のC_{max}及びAUC₀₋₂₄はリトナビル600mg反復投与によりそれぞれ13倍及び49倍に増加し、消失半減期は10倍に延長した。併用時に血中曝露量が大きく上昇するHIVプロテアーゼ阻害薬や抗真菌薬は併用禁忌とし、エリスロマイシン併用時の最大投与量は5mgとする。前立腺癌治療薬との併用について、国内外臨床試験では前立腺癌治療薬（エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤、抗癌剤）が併用された症例はなかった。ビカルタミドは、*in vitro*の検討ではCYP3A4を阻害することが確認され、主にCYP3A4により代謝される薬物は併用注意に設定されている。したがって、ビカルタミドの併用により本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないことから併用注意とする。また、今後本薬とこれら前立腺癌治療薬との併用に関する情報収集に努め、得られた情報については臨床現場への適正な提供を行う。

審査センターは、本薬の消失におけるCYP3A4の関与は大きく、絶対BAの値及び薬物相互作用試験成績等からみて、CYP3A4の阻害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は、シルデナフィルで見られる影響より大きいと考える。本邦における用法用量も踏まえると、CYP3A4を強く阻害する薬物との併用を禁忌とすることは妥当であると考え。また、市販後においても、併用薬に関する調査結果は速やかに臨床現場に提供し、さらに必要に応じて相互作用試験に基づいたデータの収集を行うなどの対応が必要であると考え。（市販後調査

の内容について参照)

この他、シロスタゾール等との併用についての照会に対する回答が提出され、審査センターはこれらの回答について了承した。

(5) 糖尿病を有する勃起障害患者における耐糖能への影響について

審査センターは、非臨床試験成績（毒性及び一般薬理）では膵臓及び血糖値への影響が示唆されていることから、本薬による血糖値への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床で示唆された膵臓及び血糖値への影響は高用量でのみ認められ、反復投与毒性試験では膵臓の変化は認められず、一般薬理試験での非絶食ラットにおける一過性の血糖値上昇は生理的変動の範囲内であった。PDE5は膵管の上皮内に存在するが、直接及び間接的にインスリン分泌に関与するとの報告はない。また、海外市販後副作用自発報告において耐糖能異常に関連する有害事象の報告例はない。しかし、糖尿病を有する勃起障害患者における耐糖能への影響については検討されていないことから、糖尿病を有する勃起障害患者を対象とした臨床試験実施の際、HbA_{1c}をもとに血糖コントロールに及ぼす影響について検討し、さらに国内市販後成績調査では血糖コントロールへの影響について確認する。

審査センターは以上の回答を了承した。

(6) 網膜への影響について

審査センターは、専門協議での議論を踏まえ、PDE阻害剤による網膜障害に関し、日本人を含めアジア人における検討の必要があると考え、申請者の対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬が網膜機能に及ぼす影響を検討した国外臨床薬理試験の被験者にアジア人種が2例含まれ、本薬の色覚に対する影響は欧米人と同様であり、網膜電位検査では臨床上有意な変動はみられなかった。しかしながら、日本人を含むアジア人での網膜に関する例数が少ないことから、今後、健康成人男性を対象とした臨床薬理試験を国内外で実施し、網膜電位、眼圧及び眼科的検査を行い、網膜機能に対する影響を日本人で検討するとともに国内外の比較を行うことを考えている。また、市販後大規模調査（目標症例数：6万例）において日本では約3000例を集積すること、また、6カ月の長期使用の患者における調査を実施することを計画しており、これらの調査により情報を収集することを考えている。（市販後調査の内容について参照）

審査センターは、網膜機能に対する影響の検討については、日本人において早急に検討を行い、また、特に高齢者についての情報が得られるよう考慮する必要があると考える。

(7) 市販後調査の内容について

審査センターは、実施予定の臨床試験及び市販後に実施する調査の内容について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。今後国内で実施する臨床試験は3試験を予定している。糖尿病を有する勃起障害患者を対象とした比較試験において、本剤10mgと20mg投与の有効性及び安全性を無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較により検討する。脊髄損傷を有する勃起障害患者を対象とした臨床試験において、本剤10mg及び20mgの有効性及び安全性を検討する。本試験は非盲検非対照試験として実施するが、薬効評価への影響を最小限とするよう留意し速やかに試験を実施する。網膜機能に対する影響を検討する臨床薬理試験は、健康成人男性を対象として、プラセボとの無作為化二重盲検比較試験として実施し、国外

で実施する同様な試験との比較も行う。また、国外においても臨床試験4試験を実施し、これらはいずれも前立腺肥大症患者を対象とした α 遮断薬（アルフゾシン、タムスロシン）との相互作用試験である。市販後の調査としては、市販直後調査、使用成績調査、長期使用の患者における調査を実施し、高齢者、心血管系障害患者、肝障害患者、降圧薬併用患者、前立腺癌治療薬併用患者及びCYP3A4阻害剤の併用については、使用成績調査及び長期使用の患者における調査により集積された症例において検討し、問題が認められた場合は、新たな特別調査あるいは市販後臨床試験を実施する。また、糖尿病を有する勃起障害患者を対象とした比較試験において、心電図、血糖値及びHbA_{1c}を、脊髄損傷を有する勃起障害患者を対象とした臨床試験において心電図を測定し、本薬の耐糖能及び心電図に及ぼす影響を検討する。

審査センターは、以上の回答を了承した。

(8) 有効期間について

原薬及び製剤の長期保存試験については、申請時それぞれ18カ月及び12カ月までの成績が提出されていたが、その後、36カ月までの長期保存試験結果が追加提出され、原薬のリテスト期間は36カ月、製剤の貯法及び有効期間は「気密容器、36カ月」と設定された。

審査センターは提出された資料を検討した結果、原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間の設定は妥当であると判断した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、下記の効能・効果、用法・用量及び承認条件のもとで本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが適当であると判断する。また、製剤は毒薬及び劇薬並びに生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しない。

[効能・効果]	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者）
[用法・用量]	通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10mgを性行為の約1時間前に経口投与する。高齢者（65歳以上）、中等度の肝障害のある患者については、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、5mgを開始用量とすること。1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。
[承認条件]	糖尿病及び脊髄損傷を有する勃起障害患者における本薬の用法用量の検討、有効性及び安全性を確認するための臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告すること。