

## 審査報告書

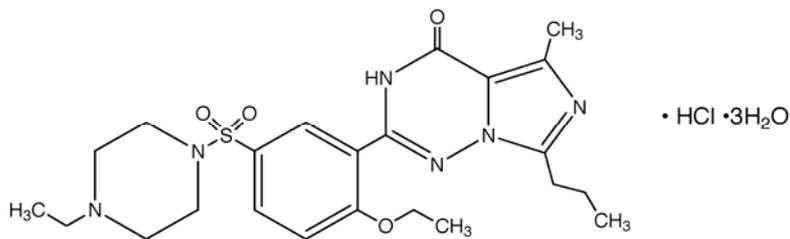
平成 19 年 4 月 12 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [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] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成 17 年 5 月 25 日 ( 製造販売承認事項一部変更承認申請、 製造販売承認申請 )  
[剤型・含量] 1 錠中、バルデナフィルとして 5mg、10mg 又は 20mg 含有するフィルムコート錠  
[化学構造]



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S • HCl • 3H<sub>2</sub>O

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

- [申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 19 年 4 月 12 日

[ 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 ] バイエル薬品株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 17 年 5 月 25 日 ( 製造販売承認事項一部変更承認申請、 製造販売承認申請 )

### [ 審査結果 ]

国内で実施された糖尿病又は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、有効性の主要評価項目(国際勃起機能ドメインスコア)の成績から、本薬 10mg から 20mg へ増量する意義は示されていると判断した。安全性について、国内臨床試験では、増量に伴って臨床使用上大きな問題となる新たな有害事象等は発現しておらず、また、海外臨床試験及び海外市販後調査では痙攣発作の報告があったが、添付文書において情報提供・注意喚起する旨回答され、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した

増量投与の対象について、臨床試験の対象とされた脊髄損傷又は糖尿病を有する勃起障害は、代表的な器質性又は混合型勃起不全であることから、臨床試験の対象に関する情報提供は必要であるが、これら以外の器質性又は混合型勃起不全患者についても増量投与の対象とすることは妥当であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で報告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。10mg の投与で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mg に増量することができる。

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 を開始用量とし、最高用量は 10mg 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。

( 下線部追加 )

## 審査報告(1)

平成 19 年 3 月 2 日

### ・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] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 5 月 25 日( 製造販売承認事項一部変更承認申請、製造販売承認申請)
- [剤型・含量] 1 錠中、バルデナフィルとして 5mg、10mg 又は 20mg 含有するフィルムコート錠
- [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出来ない患者)
- [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 を性行為の約 1 時間前に経口投与する。難治性の勃起不全患者( 例えば、糖尿病又は脊髄損傷を有する患者) に対しては、10mg の投与で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限り、20mg に増量することができる。  
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 を開始用量とし、最高用量は 10mg 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。  
( 下線部追加)

### ・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構( 以下、機構) における審査の概要

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸バルデナフィル水和物( 以下「本薬」) は、ドイツ・バイエル社で開発されたホスホジエステラーゼ 5 ( PDE5 ) 阻害薬である。申請者は、平成 13 年 12 月 3 日、国内第 相臨床試験( 用量反応試験) をブリッジング試験とし、海外臨床試験を外挿する臨床データパッケージにより、海外同様、勃起不全を効能・効果とし、1 日 1 回経口投与、通常用量は 10mg、症状に応じて適宜増減するが最高用量は 20mg とする旨の用法・用量で、レビトラ錠 5mg、同 10mg、同 20mg の輸入承認申請を行った( 以下「初回承認申請」) 。初回承認申請における審査の結果、臨床試験において対象とされた日本人患者では本薬 10mg 投与と 20mg 投与で有効性に大きな違いがなく、全有害事象発現率や心臓・血管系の有害事象発現率が用量依存的に増加しており、日本人患者に対する 20mg 投与の妥当性、難治性の勃起不全患者への適用及び用法・用量の根拠は明確ではなく、提出された資料からは最大用量は 10mg とすることが妥当であると判断された。これを踏まえ、レビトラ錠 20mg については申請が取り下げられ、レビトラ錠 5mg 及び同 10mg については、「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及び用量の検討、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。」の承認条件が付与され、平成 16 年 4 月 23 日に承認された。

今般、難治性の勃起不全患者における本薬 20mg 投与について、新たに国内で実施した糖尿病を有する勃起障害患者を対象とした比較臨床試験及び脊髄損傷を有する勃起障害患者を対象とした非盲検非対照試験の成績、並びに海外で実施された難治性の勃起障害患者を対象とした臨床試験 2 試験の成績に基づき、本薬の用法・用量として 20mg を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われるとともに、レビトラ錠 20mg の製造販売承認申請が行われた。

## 2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

初回承認申請時にレビトラ錠 20mg の品質に関する審査は終了している。今回の承認申請における提出資料で変更された項目を確認した結果、機構は、今回の申請に際し、新たに検討すべき事項はなく、初回承認申請時の審査の結果に変更はないと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

### ( ) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

新たな試験成績は提出されていない。

### ( ) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### < 提出された資料の概略 >

評価資料として、国内第 相臨床試験 2 試験及び海外第 相臨床試験 2 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、臨床薬理試験 1 試験が提出された。以下に、主な試験の概略を記載する。

#### (1) 国内第 相臨床試験 (試験 No.100607/5.3.5.1-1 : 20 年 月 ~ 20 年 月)

糖尿病を有する勃起障害患者 (目標症例数 : 計 840 例、プラセボ群 120 例、本薬群各 360 例) を対象に、有効性における 20mg 投与の 10mg 投与に対する優越性の検証、及び安全性の検討を目的として、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 47 施設で実施された。用法・用量は、プラセボ、本薬 10mg 又は 20mg のいずれかを性交の約 1 時間前に服用することとされ、投与回数は 1 日 1 回に限り、投与間隔は 24 時間以上、治療期間は 12 週間とされた。有効性の主要評価項目は投与 12 週後の国際勃起機能スコア (IIEF) 調査票/勃起機能ドメインスコア (Q1~5 及び Q15 の総和、以下「IIEF 勃起機能ドメインスコア」とされた。なお、投与 12 週後の評価が欠落している場合、最終時点の評価を投与 12 週後の評価とした (以下、LOCF : Last observation carried forward)。

790 例が無作為化され、うち治験薬を服薬しなかった症例及び割付違反例を除いた 778 例 (プラセボ群 : 106 例、10mg 群 337 例、20mg 群 335 例) が安全性解析対象集団とされ、この全例が ITT 解析対象集団とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。ITT 解析対象集団において、背景因子に投与群間で偏りは認められず、年齢は  $52.7 \pm 7.7$  歳 (平均  $\pm$  標準偏差、以下同様、分布 : 26 ~ 64 歳)、BMI は  $25.0 \pm 3.7 \text{kg/m}^2$ 、病型はいずれの群も器質性が 90% 以

上で、その他は混合型で、罹病期間（勃起障害を認識してからの年数）は $5.4 \pm 2.8$ 年、シルデナフィルの使用経験を有する症例は約38%、HbA1c8%以上が約47%であった。

主要評価項目である投与12週後（LOCF）のIIEF勃起機能ドメインスコアについて、ベアスライン値を共変量、投与群を要因とした共分散分析に基づく最小二乗平均を求めたところ、プラセボ群 $16.28 \pm 0.71$ （平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）、10mg群 $21.76 \pm 0.40$ 及び20mg群 $22.87 \pm 0.40$ であり、投与群間の差（95%信頼区間）は、20mg群 - プラセボ群：6.59（5.00～8.18）、10mg群 - プラセボ群：5.48（3.90～7.07）、20mg群 - 10mg群：1.11（0.01～2.21）で、本薬群のスコアはいずれもプラセボ群と比較して有意に高く（いずれも $p < 0.0001$ ）、さらに、20mg群と10mg群の間にも、統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0488$ ）。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）が、プラセボ群28.3%（30/106例）、10mg群49.0%（165/337例）、20mg群46.0%（154/335例）で認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群では認められず、10mg群で4例（びらん性胃炎、脳幹梗塞、脳梗塞、損傷）、20mg群で5例（胃癌、鎖骨骨折、蜂巣炎、急性肝炎、虫垂炎/腹膜炎）みられ、10mg群の脳幹梗塞、損傷、20mg群の胃癌、虫垂炎/腹膜炎が高度であった他は中等度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。20mg群の胃癌が不変であった以外は、いずれの事象も回復又は軽快した。

治験薬との関連性が否定できない有害事象の主なものは、ほてり（プラセボ群3例（2.8%）、10mg群32例（9.5%）、20mg群44例（13.1%））、頭痛（プラセボ群1例（0.9%）、10mg群10例（3.0%）、20mg群18例（5.4%））、浮動性めまい（10mg群1例（0.3%）、20mg群2例（0.6%））、動悸（プラセボ群2例（1.9%）、10mg群10例（3.0%）、20mg群7例（2.1%））であった。

臨床検査値において、10mg群又は20mg群で異常高値の発現率がプラセボ群に比較し5%以上高かった検査項目はなかった。10mg群又は20mg群で異常低値の発現率がプラセボ群に比較し5%以上高かった検査項目は、10mg群のヘマトクリット値（10mg群13%、プラセボ群7%）、赤血球数（10mg群11%、プラセボ群5%）及び20mg群のCl（20mg群14%、プラセボ群6%）であり、血糖、HbA1c及びトリグリセリドは該当しなかった。

血圧、心拍に関して、プラセボ群、本薬10mg群及び20mg群のいずれの投与群においても、投与前と最終来院時の測定値に大きな変動はみられなかった。心電図所見の異常の発現率は、プラセボ群20.4%（10/49例）、10mg群25.0%（38/152例）及び20mg群22.6%（37/164例）で、投与群間に大きな差はみられなかった。

## （2）国内第 相臨床試験（試験 No.100608/5.3.5.2-1：20■■年■■月～20■■年■■月）

脊髄損傷を有する勃起障害患者（目標症例数：30例）に対する本薬10mg投与と20mg投与の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が国内3施設で実施された。用法・用量は、本薬10mgを性交の約1時間前に服用することとし、投与回数は1日1回に限り、投与間隔は24時間以上、治療期間は12週間とされた。なお、投与4週後に10mg投与の安全性/忍容性に問題がなく、IIEF勃起機能ドメインスコアが25以下の患者では20mgに増量できることとされた。

38例が組入れられたが、除外基準に抵触した6例を除く32例（治験期間中を通じて10mg

投与(以下「10mg 継続例」): 10 例、投与開始 4 週後に 20mg へ増量(以下「20mg 増量例」): 22 例)に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされ、この全例が、ITT 解析対象集団とされ主要な有効性解析対象集団とされた。ITT 解析対象集団において、投与パターン(10mg 継続例と 20mg 増量例)間で背景因子に大きな差は認められず、年齢は  $37.5 \pm 9.7$  歳(平均  $\pm$  標準偏差、以下同様、分布: 21 ~ 61 歳)、病型は器質性が 100%で、罹病期間(勃起障害を認識してからの年数)は  $16.7 \pm 9.6$  年、シルデナフィルの使用経験を有する症例は 53%であった。American Spinal Injury Association(ASIA) Impairment Scale による脊髄損傷の重症度は「仙骨神経支配領域の知覚・運動機能は残存していない」がいずれの投与パターンも約 22%、「知覚・運動機能は部分的に残存している」が約 78%で、脊髄損傷の部位は「第 12 胸椎より下部の損傷」がいずれの投与パターンも約 31%、「第 12 胸椎を含むそれより上部の損傷」が約 69%であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後(LOCF)の IIEF 勃起機能ドメインスコア(平均値  $\pm$  標準偏差)は、10mg 継続例で  $25.0 \pm 8.5$ 、20mg 増量例で  $22.5 \pm 8.0$  であり、ベースライン値からの変化量の平均値(95%信頼区間)は、10mg 継続例で 12.8 (5.22 ~ 20.38)、20mg 増量例で 12.2 (8.19 ~ 16.18)であった。また、投与前、投与 4 週後、8 週後及び 12 週後の IIEF 勃起機能ドメインスコアは、10mg 継続例でそれぞれ  $12.2 \pm 7.3$ 、 $26.9 \pm 4.3$ 、 $27.3 \pm 2.3$  及び  $25.0 \pm 8.5$ 、20mg 増量例でそれぞれ  $10.3 \pm 5.7$ 、 $17.5 \pm 7.5$ 、 $22.3 \pm 8.1$  及び  $22.2 \pm 8.1$  であり、ベースライン値からの変化量の平均値(95%信頼区間)は、10mg 継続例でそれぞれ 14.7 (9.04 ~ 20.36)、15.1 (8.93 ~ 21.27) 及び 12.8 (5.22 ~ 20.38)、20mg 増量例でそれぞれ 7.3 (3.46 ~ 11.09)、12.0 (8.29 ~ 15.71) 及び 11.9 (7.75 ~ 16.06) であった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)が、10mg 継続例で 80.0% (8/10 例)、20mg 増量例で 50.0% (11/22 例)に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は、ほてり(10mg 継続例 3 例)、頭痛(20mg 増量例 2 例)、下痢(10mg 継続例 1 例)、胸部不快感(10mg 継続例 1 例)、動悸(20mg 増量例 1 例)であった。20mg に増量後、27.3% (6/22 例)で新たに有害事象がみられ、内訳は鼻咽頭炎 4 例、挫傷、痔核、不眠症、動悸が各 1 例であり、このうち治験薬との関連性が否定できない有害事象は動悸 1 例であった。

臨床検査値において、異常高値の発現率が 10%を超えた検査項目は、血糖 30% (7/23 例)、トリグリセライド 21% (5/24 例)、クレアチンキナーゼ 19% (5/27 例)、白血球数 13% (4/30 例)であった。また異常低値の発現率が 10%を超えた検査項目は、総蛋白 19% (6/31 例)、ヘモグロビン 11% (3/28 例)、総コレステロール 10% (3/29 例)であった。なお、有害事象とみなされた臨床検査値の異常はなかった。

血圧、脈拍に関して、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図所見の異常は 20mg 増量例の 1 例に徐脈(心拍数 48bpm)がみられたが、有害事象とはみなされなかった。

### (3) 海外第 相臨床試験(試験 No.10473/5.3.5.1-2 : 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月)

脊髄損傷を有する勃起障害患者(目標症例数: 総数 535 例)に対する本薬の有効性及び安全性を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外 64 施設で実施された。用法・用量は、プラセボ又は本薬 10mg を性交の約 1 時間前に服用することとさ

れ、投与回数は1日1回に限り、投与間隔は24時間以上、治療期間は12週間とされた。なお、投与4週後及び8週後に10mg投与の安全性/忍容性を評価した上で、用量変更（一段階の増量又は減量）できることとされた。

542例が組入れられ、418例（プラセボ群211例、本薬群207例）が無作為化されて治験薬が投与され、治験薬を服用しなかった症例及び安全性評価に関する投与後データがない症例を除外したプラセボ群201例、本薬群200例が安全性解析対象集団とされた。ITT解析対象集団は、無作為化された418例より有効性評価に関する投与後のデータがなかったプラセボ群12例、本薬群10例を除くプラセボ群199例、本薬群197例とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団において、背景因子に投与群間で偏りは認められず、年齢は $39.6 \pm 10.7$ 歳（平均 $\pm$ 標準偏差、以下同様、分布：18～80歳）、罹病期間（勃起障害を認識してからの年数）は $10.5 \pm 8.7$ 年、シルデナフィルの使用経験を有する症例は38%であった。ASIA Impairment Scaleによる脊髄損傷の重症度は「仙骨神経支配領域の知覚・運動機能は残存していない」と「知覚・運動機能は部分的に残存している」がいずれの群も約50%で、脊髄損傷の部位はいずれの群も「第12胸椎より下部の損傷」が約23%、「第12胸椎を含むそれより上部の損傷」が約77%であった。

本薬群200例のうち122例（61%）が最初の増量判断の機会（投与4週）に増量し、以後20mgを服用した（10/20/20mg）。また、20例（10%）が2回目の増量判断の機会（投与8週）に増量し（10/10/20mg）。他の投与パターンも含めると、156例（78%）がいずれかの機会に20mgに増量した。9.5%の症例は治療期間を通して10mgを服用した。いずれかの機会に5mgに減量した症例は5.5%であった。

有効性の主要評価項目である投与12週後（LOCF）のIIEF勃起機能ドメインスコアについて、ベースライン値を共変量、投与群及び施設を要因とした共分散分析に基づく最小二乗平均を求めたところ、プラセボ群 $13.53 \pm 0.51$ （平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）、本薬群 $22.00 \pm 0.52$ であり、本薬群で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。10mg継続投与例及び投与4週後から20mgに増量された例での経時的变化は以下のとおりであった。

表 投与パターンごとのIIEF勃起機能ドメインスコア

評価時点	本薬10/10/10mg	本薬10/20/20mg
投与前	$14.2 \pm 6.9$ (19)	$11.0 \pm 5.3$ (122)
投与4週後	$28.2 \pm 1.7$ (19)	$18.0 \pm 8.1$ (122)
投与8週後	$26.5 \pm 5.2$ (19)	$20.1 \pm 8.6$ (122)
投与12週後	$26.9 \pm 3.9$ (17)	$21.1 \pm 8.9$ (117)
投与12週後（LOCF）	$27.0 \pm 3.7$ (19)	$21.1 \pm 8.9$ (122)

平均 $\pm$ 標準偏差（症例数）

有害事象（臨床検査値異常変動含む）が、プラセボ群で34.3%（69/201例）、本薬群で46.0%（92/200例）に認められた。死亡例は認められなかった。本薬群で認められた重篤な有害事象は、10mg投与時で2例（脂肪腫症、自律神経ニューロパチー）、20mg投与時で1例（胆管炎）であり、胆管炎は高度、脂肪腫症は軽度、自律神経ニューロパチーは中等度で、いずれも治験薬との因果関係は否定され、いずれの事象も回復した。治験薬との関連性が否定で

きない主な有害事象は、頭痛（プラセボ群 8 例（4%）、本薬群 29 例（14.5%））、潮紅（本薬群 12 例（6%））、鼻閉（本薬群 9 例（4.5%））、消化不良（本薬群 7 例（3.5%））、浮動性めまい（プラセボ群 2 例（1.0%）、本薬群 4 例（2.0%））であった。

臨床検査値において、異常値の発現率がプラセボ群に比較し本薬群で 5%以上高かった検査項目はなかった。

血圧、心拍に関して、いずれの投与群においても投与前と最終来院時の測定値に大きな変動は認められなかった。心電図所見の異常は、プラセボ群及び本薬群でほぼ同程度に認められた。いずれの群においても投与前と投与 12 週後の心電図パラメータに大きな変動は認められなかった。

#### （4）臨床薬理試験（試験 No.11522/5.3.4.1-4：20■■年■■月～20■■年■■月（参考資料））

日本人高齢及び中高年男性（高齢（65 歳以上）6 名、中高年（40～64 歳）6 例）を対象に、本薬 10mg を単回経口投与した際の網膜機能への影響を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照 2 群 4 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。1 期及び 2 期は網膜電位検査（ERG）を行うパート 1、3 期及び 4 期は Farnsworth-Munsell 100 hue test（FM100）を行うパート 2 とし、用法・用量は、各期で 3 日間以上の休薬期間をおいた後にプラセボ又は本薬 10mg を単回経口投与することとした。

ERG 検査により得られた a 波、b 波及びフリッカー波の振幅及び潜時並びに律動様小波（OP 波）の振幅に関して、経時的な推移（治験薬投与前、投与 1、6、24 時間後）を観察したところ、中高年男性被験者における本薬投与後の a 波の潜時（右目）及び b 波の潜時（右目）は、いずれの時点でも投与前値より短かった。一方、高齢男性被験者における本薬投与後の b 波の潜時（左目）は、いずれの時点でも投与前値と比較して延長がみられ、投与 24 時間後の値はプラセボ投与時に比して有意に延長した（ $p=0.0195$ 、投与前値からの変化量を応答変数とし、群、群内被験者、薬剤及び時期を要因とした分散分析、以下「分散分析（有意水準 10%）」）。しかし、波形が変化するような著しい延長はいずれの被験者においても認められなかったことから、臨床的に問題となるような延長ではなかったと判断された。さらに、高齢及び中高年男性被験者における本薬投与時の b 波及び OP 波の振幅では、投与前値からの変化量についてプラセボとの有意差が認められる時点が散見されたが、いずれも臨床的に問題となるような著しい差ではないとされた。なお、被験者毎に ERG 検査の波形を検討した結果、a 波、b 波及びフリッカー波には、ノンレコーダブル（波形の欠落）、サブノーマル（すべての波形成分の減弱）もしくはネガティブ（a 波は正常で、b 波及び OP 波の減弱）等の臨床的に問題となるような波形の異常は認められなかった。

FM100 検査で得られた総エラースコアの投与前値からの変化量について、分散分析（有意水準 10%）では、高齢及び中高年男性被験者のいずれにおいても本薬投与による有意なスコアの増加は認められなかった。軽度の白内障を合併していた高齢男性被験者の 1 例（被験者 A\*）において、試験期間中を通じて比較的高い総エラースコアが観察されており、本薬を投与していない時の総エラースコアが 104 から 184 と大きな個体内変動を示した。

有害事象は、高齢者においてパート 1 の本薬投与時で 33.3%（2/6 例）、パート 2 の本薬投与時で 66.7%（4/6 例）、パート 1 のプラセボ投与時で 16.7%（1/6 例）、パート 2 のプラセボ

投与時で 16.7% (1/6 例) に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象はパート 1 の本薬投与時で頭痛、ほてり各 1 例、パート 2 の本薬投与時で眼の異常感、頭痛、ほてり各 1 例が認められ、パート 2 のプラセボ投与時でほてり 1 例が認められた。中高年者においてパート 2 の本薬投与時で 16.7% (1/6 例)、パート 1 のプラセボ投与時で 16.7% (1/6 例) に有害事象が認められたが、治験薬との関連性が否定できないものは認められなかった。

## < 審査の概略 >

### (1) 有効性について

#### 1) 有効性の評価項目について

機構は、糖尿病又は脊髄損傷を有する勃起障害患者を対象とした国内第 相試験 2 試験 (以下「今回の試験」) では、有効性の主要評価項目として「IIEF 勃起機能ドメインスコア (IIEF Q1~5 及び Q15 の総和)」を設定したが、初回承認申請時の国内用量反応試験 (以下「前回の試験」) の主要評価項目は「IIEF 調査票の Q3 (挿入の頻度) の最終スコア」(以下「IIEF Q3」) 及び「IIEF 調査票の Q4 (勃起の持続) の最終スコア」(以下「IIEF Q4」) であったことから、今回の試験において、主要評価項目を「IIEF 勃起機能ドメインスコア」と設定した経緯及びその妥当性について説明を求めた。

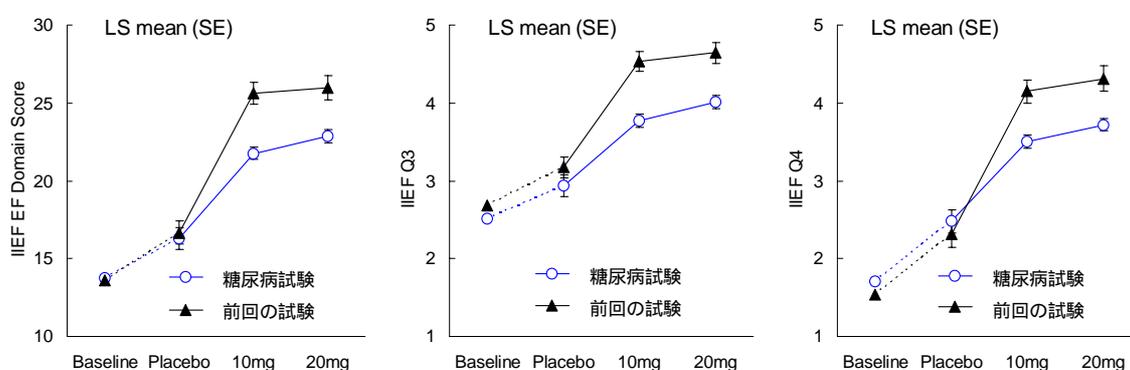
申請者は、以下のように回答した。前回の試験は、ブリッジング試験と位置付けて、国外後期第 相試験 (ブリッジング対象試験) と基本的に同一の治験実施計画書を用いて実施されたため、「IIEF Q3 及び Q4」を採用した。一方、国外第 相臨床試験の開始に際して行われた米国食品医薬品局 (FDA) との協議で、「IIEF Q3」及び「IIEF Q4」よりも、「IIEF 勃起機能ドメインスコア」が勃起機能の状態をより反映したものであると考えられること、勃起機能の改善の評価には、患者日記からのデータを重要視すべきであることから、「IIEF 勃起機能ドメインスコア (IIEF Q1~5 及び Q15 の総和)」、患者日記の「挿入の成功」及び「勃起の持続」を有効性の主要評価項目とするよう指示された。そのため、国外でそれ以降に実施された第 相臨床試験では、「IIEF 勃起機能ドメインスコアの投与 12 週間におけるスコア (LOCF)」、患者日記の「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与 12 週までの成功割合を主要評価項目とし、「IIEF Q3」及び「IIEF Q4」については副次的評価項目とすることになった。以上の経緯を踏まえ、今回の試験を実施するにあたり、同様の指標を用いることとした。なお、主要評価項目を多数設定することは必ずしも適切ではないと考え、患者日記の「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与 12 週までの成功割合については副次的評価項目とした。

機構は、主要評価項目である「IIEF 勃起機能ドメインスコア (IIEF Q1~5 及び Q15 の総和)」は、勃起機能の状態を反映した評価項目であると考えられ、また、「IIEF Q3」及び「IIEF Q4」についても評価がなされており、前回の試験との比較が可能であることから、本申請における有効性の評価項目の設定は妥当であると判断した。

#### 2) 日本人患者における本薬 20mg の有効性について

機構は、糖尿病を有する勃起障害患者に対する臨床試験 (試験 No.100607、以下「糖尿病試験」) と前回の試験に関し、両試験における主要評価項目による成績を評価可能な形式で示し、試験デザインの違いを踏まえた結果の相違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。糖尿病試験と前回の試験から得られた投与 12 週後 (LOCF) の「IIEF 勃起機能ドメインスコア」、「IIEF Q3」及び「IIEF Q4」のスコアの比較を示し、本薬 10mg 及び 20mg 投与群における各評価項目のスコアを比較すると、いずれの評価項目も糖尿病試験ではより低いスコアを示し、糖尿病を有する勃起障害患者は、糖尿病非合併例に比べて、本薬による治療に抵抗性を示すことが示唆された。なお、プラセボ投与群では、いずれの評価項目も両試験間でほぼ同様のスコアを示した。「IIEF 勃起機能ドメインスコア」、「IIEF Q3」及び「IIEF Q4」における本薬 20mg 群と 10mg 群のスコアの差 (95%信頼区間) は、糖尿病試験ではそれぞれ 1.11 (0.01 ~ 2.21)、0.24 (0.02 ~ 0.45) 及び 0.22 (-0.02 ~ 0.45)、前回の試験ではそれぞれ 0.32 (-1.73 ~ 2.36)、0.12 (-0.26 ~ 0.49) 及び 0.16 (-0.27 ~ 0.60) と、糖尿病試験では、本薬 20mg 群と 10mg 群の間における効果の差は、僅かであるが前回の試験よりは大きかった。



症例数	Baseline	Placebo	10mg	20mg
糖尿病試験	778	106	337	335
前回の試験	213	71	67	75

図 糖尿病試験と前回の試験の有効性比較  
(投与 12 週後 (LOCF) の IIEF ドメインスコア、IIEF Q3 及び IIEF Q4)

表 糖尿病試験と前回の試験の有効性比較  
(投与 12 週後 (LOCF) の IIEF ドメインスコア、IIEF Q3 及び IIEF Q4)

		Baseline*	Placebo	10mg	20mg
IIEF ドメインスコア	糖尿病試験	13.76	16.28 (0.71)	21.76 (0.4)	22.87 (0.4)
	前回の試験	13.6	16.66 (0.73)	25.64 (0.71)	25.96 (0.76)
IIEF Q3	糖尿病試験	2.51	2.94 (0.14)	3.77 (0.08)	4.01 (0.08)
	前回の試験	2.68	3.17 (0.13)	4.53 (0.13)	4.64 (0.14)
IIEF Q4	糖尿病試験	1.71	2.48 (0.15)	3.50 (0.08)	3.72 (0.08)
	前回の試験	1.53	2.31 (0.16)	4.15 (0.15)	4.31 (0.16)

\* : Baseline については、全群の平均値を示す。

LS mean (SE)

機構は、申請者が難治性の勃起不全患者として糖尿病を有する勃起障害患者に対して無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を行った結果、「IIEF 勃起機能ドメインスコア」

及び「IIEF Q3」については、10mg 群と 20mg 群の間で統計学的な有意差が認められていること、「IIEF Q4」についても 20mg 群が高い傾向にあること、糖尿病試験での本薬の有効性は、同一試験での比較ではないものの、機能的勃起不全患者が対象の大部分を占めた前回の試験での本薬の有効性より全体的に低い傾向にあること等から、糖尿病を有する勃起不全患者において、有効性に関しては 10mg に比較して 20mg へ増量することの意義は示されているものと判断した。さらに、機構は、非盲検試験ではあるものの脊髄損傷を有する勃起障害患者に対して行われた試験においても、一部の症例で 20mg への増量後にスコアの改善がみられていることも確認した。

機構は、提出された試験成績から、糖尿病又は脊髄損傷を有する日本人勃起不全患者における本薬 20mg 投与の有効性は認められると判断する。また、臨床試験で検討された発症原因は、難治性の勃起不全の代表的な原因と考えられ、臨床試験で検討された発症原因以外による日本人の難治性の勃起不全患者における本薬 20mg の有効性は認められると考えるが、この点については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい（臨床試験で検討された分類以外の発症原因による勃起不全患者については「(3) 20mg の投与対象について」の項参照）。

## (2) 安全性について

### 1) 基礎疾患による本薬投与時のリスクについて

糖尿病を基礎疾患に持つ患者では、機能的勃起不全患者と比較して本薬投与のリスクが高い可能性があると考えられることから、機構は、特に本薬 20mg 増量時のリスクが基礎疾患により増大していないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有害事象発現率は、10mg 群と 20mg 群の間で差は認められず、治験薬との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）の発現率についても、10mg 群で 22.0%（74/337 例）、20mg 群で 24.2%（81/335 例）と同程度である。有害事象としては、「ほてり」が最も多く、次いで鼻咽頭炎、頭痛、動悸が多かった。ほてり及び頭痛は用量依存的に増加するが、程度は両投与群ともすべて軽度であり、鼻咽頭炎及び動悸の発現率については、用量依存的な上昇はみられていない。投与中止に至った有害事象は 10mg 群で 0.6%、20mg 群で 1.8%であり、20mg 群でより高い発現率を示した。20mg 群でみられた投与中止に至った有害事象 6 例のうち 3 例（胃癌、急性肝炎、虫垂炎/腹膜炎）は重篤とされたものの、それらの臨床経過からいずれも本薬との因果関係は否定された。その他、下痢、紅斑/動悸/頭痛及び  $\gamma$ -GTP 増加/AST 増加が各 1 例であり、本薬との因果関係は否定されなかったが、これらの症状・所見はすべて軽度で、投与中止後速やかに消失あるいは回復した。また、重篤な有害事象発現率は 10mg 群で 1.2%、20mg 群で 1.5%であり、本薬投与群間で特に差は認められなかった。以上の結果から、本薬 20mg 投与の安全性は 10mg 投与と比較して临床上特に劣るものではなく、10mg を開始用量とし、その忍容性を確認した上で 20mg に増量する限り、20mg へ増量した時の有害事象発現リスクが増大する可能性は低いと考える。

表 有害事象 (試験 No.100607)

	プラセボ (106 例)	本薬	
		10mg (337 例)	20mg (335 例)
全有害事象	30/106 (28.3%)	165/337 (49.0%)	154/335 (46.0%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	7/106 (6.6%)	74/337 (22.0%)	81/335 (24.2%)
重篤な有害事象	0/106 (0.0%)	4/337 (1.2%)	5/335 (1.5%)
投与中止に至った有害事象	1/106 (0.9%)	2/337 (0.6%)	6/335 (1.8%)

機構は、糖尿病患者における本薬 20mg 増量時の安全性について、糖尿病の重症度を踏まえて検討するよう申請者に求めた。

申請者は、糖尿病試験 (試験 No.100607) で得られた安全性データを用いて、治験薬投与前の HbA1c 値を指標とし、HbA1c 値が 8%以上の群を重症例、8%未満の群を非重症例として、以下のように説明した。非重症例では本薬 10mg 群で 49.7% (88/177 例)、20mg 群で 45.9% (83/181 例)、重症例ではそれぞれ 48.1% (77/160 例)、46.1% (71/154 例) と、いずれの群も非重症例と重症例とではほぼ同様の有害事象発現率を示した。副作用発現率をみると、非重症例では 10mg 群で 19.2% (34/177 例)、20mg 群で 21.5% (39/181 例)、重症例ではそれぞれ 25.0% (40/160 例)、27.3% (42/154 例) と、重症例における副作用発現率は非重症例と比較していずれの群でも高かったが、副作用発現率に明らかな用量依存性はみられなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象については、非重症例と比較して重症例でその発現率が高くなるような傾向は認められなかった。

表 糖尿病重症度別の有害事象発現率

	糖尿病重症度*	プラセボ	本薬 10mg	本薬 20mg
全有害事象	非重症	37.0% (20/54)	49.7% (88/177)	45.9% (83/181)
	重症	19.2% (10/52)	48.1% (77/160)	46.1% (71/154)
	計	28.3% (30/106)	49.0% (165/337)	46.0% (154/335)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	非重症	9.3% (5/54)	19.2% (34/177)	21.5% (39/181)
	重症	3.8% (2/52)	25.0% (40/160)	27.3% (42/154)
	計	6.6% (7/106)	22.0% (74/337)	24.2% (81/335)
重篤な有害事象	非重症	0.0% (0/54)	1.1% (2/177)	2.2% (4/181)
	重症	0.0% (0/52)	1.3% (2/160)	0.6% (1/154)
	計	0.0% (0/106)	1.2% (4/337)	1.5% (5/335)
投与中止に至った有害事象	非重症	0.0% (0/54)	0.6% (1/177)	2.2% (4/181)
	重症	1.9% (1/52)	0.6% (1/160)	1.3% (2/154)
	計	0.9% (1/106)	0.6% (2/337)	1.8% (6/335)

\*: 投与前の HbA1c 値が 8%未満を非重症、8%以上を重症とした。(発現例数/安全性解析対象例数)

また、糖尿病が重症の症例では、ほてり及び動悸の発現率が非重症例と比較して高く、ほてりに関しては本薬 10mg 投与と 20mg 投与との間で用量依存的な発現率の上昇も認められたが、程度はいずれも軽度であり、本薬 20mg 投与で重度となるような傾向はみられず、重

篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は非重症例と重症例とで明らかな差はみられなかったことから、重症（HbA1c 値が 8%以上）の糖尿病を有する患者であっても、本薬 10mg を開始用量とし、その忍容性を確認した上で 20mg に増量する限り、20mg に増量した時の有害事象の発現リスクが増大する可能性は低いと考える。

機構は、糖尿病試験からは、20mg 投与のリスクが 10mg 投与と比較して大きく異なるとまでは結論できないと考える。ただし、投与中止になった有害事象の発現率は 20mg 群で高くなっていること、製造販売後に想定される投与対象は臨床試験のように厳密にコントロールされてはならず、様々な状況下で本薬 20mg が投与されると考えられることから、20mg 投与のリスクがより高くなる可能性は否定できないと考える。申請者は、10mg を開始用量とし、その忍容性を確認して 20mg に増量するよう用法・用量として規定する旨説明しており、その対応は妥当と考えるが、増量前の忍容性の確認等については、専門協議での議論を踏まえ、更に検討したい。

また、機構は、PDE5 阻害薬で問題となる有害事象として考えられる心臓障害及び眼障害に関する有害事象について、臨床試験において、心臓障害については 20mg 群で中等度の冠動脈攣縮が 1 例にみられたものの、因果関係は否定されていること、他の心臓障害についても、20mg 群で発現が増加しているものはないこと、眼障害についても軽度の有害事象のみしか認められていないことを確認した。

申請者は、糖尿病を基礎疾患に持つ勃起障害患者では、糖尿病非合併患者に比較して既に心血管系障害を有し性行為が不相当と考えられる患者がより多いと考えられ、本薬投与により性行為が可能となり、これに伴い心血管系障害の悪化や有害事象の発現等のリスクが増大する可能性は否定できないため、既に「心血管系障害を有するなど性行為が不相当と考えられる患者」、及び「脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者」を禁忌とし、さらに、重要な基本的注意の項には「性行為は心臓へのリスクを伴うため、勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。本薬は血管拡張作用を有するため一過性の軽度な血圧低下があらわれる場合がある。大動脈弁狭窄症、特発性肥大型大動脈弁下狭窄症等、左室流出路の閉塞を有する患者は本薬の血管拡張作用による影響を受ける場合がある。心血管系の状態によって性行為が望ましくない患者には勃起不全治療薬の使用は行うべきでない。」と記載し、心血管系のリスクの高い患者への本薬の投与を控えるよう注意喚起を行っているとして説明しており、機構は、この注意喚起の内容は基本的に妥当であると考える。

増量前の忍容性の確認等も含め、糖尿病等の基礎疾患を有する患者における本薬 20mg の安全性及び注意喚起等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

## 2) 眼障害について

初回承認申請時の審査において、PDE5 阻害薬による網膜障害に関し、申請者は、承認後、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、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 例を集積し、6 ヶ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いると説明した（平

成 16 年 1 月 15 日衛研発第 2092 号)。

機構は、新たに実施された臨床薬理試験及び調査結果に基づき、眼障害について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。前回の承認以降に日本人高齢者における本薬の網膜機能への影響を検討する臨床薬理試験(試験 No.11522)を実施した結果、ERG 検査及び FM100 において網膜機能への影響は認められなかった。国外では、使用成績調査(Real-Life Safety and Efficacy of Levitra Study、REALISE 試験)が実施され、ドイツ(試験期間:20●年●月●日~●月●日、追加提出資料 5.3.6-5)及び米国(試験期間:20●年●月●日~20●年●月●日、追加提出資料 5.3.6-6)では既に本使用成績調査が終了しており、ドイツ及び米国の 9307 施設において 59368 例の安全性解析対象例が集積された。「眼障害」に分類される有害事象の発現率はそれぞれ 0.07%(22/29358 例)及び 0.46%(139/30010 例)と低く、重篤な眼障害もドイツ及び米国を合せて 59368 例中 3 例であり、眼に関する安全性について特に問題はないものと考えられた。これらの試験では非動脈炎性前部虚血性視神経症(non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: NAION)は報告されていない。国内では、市販後の使用成績調査を実施中で、20●年●月●日までに特別調査(長期使用に関する調査)に移行した 120 例を含む 1560 例(20●年●月●日付の第 4 回安全性定期報告分)が集積されているが、これまでに「眼障害」に分類される有害事象は報告されていない。また、市販直後調査を含む副作用自発報告例については、2004 年 6 月の販売開始以降、20●年●月●日までに「眼障害」に分類される副作用が 6 例報告され、眼刺激(報告事象名:目の熱感)視覚障害(残像感)結膜炎(結膜が赤くなっている)結膜充血(結膜充血)緑内障(緑内障)網膜動脈閉塞(左眼網膜中心静脈分枝閉塞症による視野欠損)が各 1 例であった。

機構は、2005 年 7 月 8 日に FDA より、PDE5 阻害薬について NAION に関する声明が出され(<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01201.html>)、海外では添付文書の改訂が行われていることを踏まえ、本薬と NAION 発現のリスクについて説明するとともに、注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。FDA と協議し、20●年●月●日に NAION に関する注意喚起を行うために、本薬を含む PDE5 阻害薬の添付文書が改訂され、欧州医薬品審査庁(EMA)においても同時期に、本薬を含む PDE5 阻害薬の Summary Product of Characteristics (SPC)へ NAION に関する注意を追記するための協議が開始され、20●年●月に NAION により片眼に視力喪失を有する患者に対して使用禁忌とすること等 SPC の改訂を行うことが最終的に決定されている。20●年●月までの全世界における本薬の累積総暴露量は●●●● patient-days と推計されており、患者 1 人当たり●錠(平均月●錠、平均服用期間●年)と仮定すると、推定患者数は約 300 万人、これまでに本薬投与後の NAION 報告例が自発報告含め 6 例とすると、その報告頻度は 10 万人当たり 0.2 例となり、本薬を投与している患者で NAION の発現リスクが高くなる可能性は極めて低いものと推察される。国内ではこれまでに本薬服用患者において NAION が発現したとの報告はないが、本薬を含む PDE5 阻害薬の米国添付文書が改訂され、FDA より Statement が発出されたことから、医療従事者に十分な情報提供を行い、注意喚起を促す必要があると考え、海外安全性情報を医療従事者に配布し、添付文書についても企業の自主改訂として「使用上の注意 10.その他の注意」に、

「薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本薬を含む PDE5 阻害薬投与中に、まれに、視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の危険因子 [ 年齢 (50 歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等 ] を有していた。」と追記している。

機構は、本薬を含む PDE5 阻害薬と NAION の関連について、勃起不全患者は NAION 発現の危険因子を有していることも多く、また、PDE5 阻害薬投与例の NAION 発現率が一般的な NAION 発現率と比較して明らかに高いとも言えず、PDE5 阻害薬が NAION 発現に関わるのか明確に判断することは現時点では困難と考える。ただし、NAION の既往歴や NAION の発現リスクが高い患者には PDE5 阻害薬の使用が悪影響を及ぼす可能性があることに関する情報提供は行うべきであり、現時点において、使用上の注意に追記された内容、安全性情報の医療従事者への配布等の申請者の対応は妥当と考える。

### 3) 痙攣発作について

機構は、PDE5 阻害薬と痙攣発作の関係が報告 (BMJ 325;869,2002) されていたこと、本薬でも同様の症例が報告 (BMJ 333;785,2006) されていたことから、本薬と痙攣発作の関連、発現状況及び注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、19 年以降に実施された国内外の第 相から第 相臨床試験のうち、20 年 月 日までに総括報告書の作成が完了した臨床試験で集積された安全性解析対象例 13499 例において、痙攣発作に関連する有害事象が 5 例 (0.04%) 内訳は「痙攣」が 3 例、「単純部分発作」及び「小発作てんかん」が各 1 例であったものの、国内臨床試験では認められていないことを説明した。

また、市販後情報に関しては、ドイツ及び米国で行われた使用成績調査 (REALISE 試験) で集積された安全性解析対象例 59368 例のうち、痙攣発作に関連する有害事象は「大発作痙攣」の 1 例のみであること、20 年 月 日までに、自発報告例として、痙攣発作に関連する重篤な有害事象が 8 例報告され、内訳は、「痙攣」が 5 例、「大発作痙攣」、「てんかん発作」及び「筋痙攣」が各 1 例で、このうち医学的に確認されたもの (医療専門家から報告されたもの) は「大発作痙攣」、「てんかん発作」及び「痙攣」の各 1 例であり、「大発作痙攣」及び「てんかん発作」の症例は文献 (BMJ 333;785,2006) で報告された症例と同一症例であることも説明した。なお、上記の計 9 例のうち、因果関係が否定できない有害事象は 5 例 (大発作痙攣、てんかん発作各 1 例、痙攣 3 例) であった。そして、欧州においてはドイツ・バイエル社が詳細な検討を行っており、20 年 月の PSUR までに検討予定であること、米国においても規制当局より添付文書の市販後有害事象に追記することの指示を受けていることも併せて説明した。

その上で、国内において使用成績調査を実施しているが、20 年 月 日までに集積された特別調査 (長期使用に関する調査) に移行した 120 例を含む 1560 例 (第 4 回 PSUR) 症例固定は行われていないが、20 年 月 日までに新たに収集された 1895 例の計 3455 例において、痙攣発作に関連する有害事象は報告されておらず、自発報告例も認められていないことも併せ、今後は情報収集に努めることとし、現時点では痙攣発作に関する注意喚起の必要はないと考え、ドイツ・バイエル社による調査・評価の最終結果が得られた際には、注

意喚起の必要性について改めて検討し、添付文書の改訂等を行うと説明した。

機構は、提示された各症例について検討した上で、全体として発現率が高いものではなく、市販後情報において本薬との因果関係が明確に検討できない症例も含まれており、現時点では適正に使用されれば、本薬投与により「痙攣発作」を引き起こす重大なリスクがあると結論付けることはできないと考えるが、「痙攣」や「大発作痙攣」及びそれらに関連した有害事象は重大な事象であり、本薬との因果関係が否定できない症例が存在することから、臨床現場への適切な情報提供は必要と考える。この点に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

#### 4) 血糖値への影響について

初回承認申請時の審査において、非臨床試験成績（毒性及び一般薬理）で膵臓及び血糖値への影響が示唆されていたことから、申請者は、糖尿病を有する勃起障害患者を対象とした国内臨床試験を実施する際、HbA1c をもとに本薬が血糖コントロールに及ぼす影響について検討し、また、使用成績調査では、血糖コントロールへの影響について確認すると説明した（平成 16 年 1 月 15 日衛研発第 2092 号）。

機構は、得られたデータから本薬が血糖値に及ぼす影響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。本薬 10mg 群及び 20mg 群における HbA1c の平均値は、投与前でそれぞれ 7.82% 及び 7.80%、投与 4 週後で 7.72% 及び 7.69%、投与 12 週後で 7.65% 及び 7.73% であり、血糖の平均値についても、投与前でそれぞれ 204.6mg/dL 及び 194.9mg/dL、投与 4 週後で 195.3mg/dL 及び 199.8mg/dL、投与 12 週後で 201.0mg/dL 及び 201.6mg/dL と、治療期間中、HbA1c 及び血糖の平均値にはほとんど変化はみられなかった。投与前後での HbA1c 又は血糖値の投与前値及び後値を症例毎にプロットした散布図においても、HbA1c 又は血糖値における各症例のプロットは対角線（ $y = x$ ）の周辺にほぼ集中している。血糖値では、HbA1c 値と比較してプロットの分布にばらつきがみられたが、治験実施計画書では血糖値を空腹時に測定することを特に規定しておらず、血糖値のばらつきは食事の影響によるものと考えられた。投与前と比較して投与後に HbA1c 及び血糖値が上昇した症例の割合は、本薬群で高くなるような傾向はみられなかった。

表 HbA1c 値及び血糖値が投与前後で変動した症例の割合

投与群		プラセボ	本薬 10mg	本薬 20mg
症例数		105	337	334
HbA1c	投与後に上昇	42 (40.0%)	135 (40.1%)	133 (39.8%)
	投与前後で変化なし	5 (4.8%)	32 (9.5%)	35 (10.5%)
	投与後に低下	58 (55.2%)	170 (50.4%)	166 (49.7%)
血糖	投与後に上昇	53 (50.5%)	165 (49.0%)	172 (51.5%)
	投与前後で変化なし	0 (0.0%)	5 (1.5%)	5 (1.5%)
	投与後に低下	52 (49.5%)	167 (49.6%)	157 (47.0%)

以上のことから、本薬 10～20mg 投与が糖尿病を有する勃起障害患者の血糖コントロールに悪影響を及ぼすリスクは低いものと考えられた。

機構は、血糖値の評価時間が統一されていなかったことは、本薬の血糖値への影響を評価する上で適切でなかったと考えるが、HbA1cについても評価されており、申請者の血糖コントロールに悪影響を及ぼすリスクは低いものとの説明を了承した。

### (3) 20mg の投与対象について

機構は、申請者が糖尿病又は脊髄損傷を有する勃起不全患者以外にも、本薬 10mg 投与で十分な効果が得られない器質性又は混合型の勃起不全患者が存在すると考えている旨説明していることについて、10mg で効果不十分な場合に 20mg への増量が有用と考えられるその他の難治性の勃起不全患者を増量の対象とすることで、安全性に関して問題となる点はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外で実施された勃起障害患者を対象とした固定用量による第 相臨床試験 2 試験（試験 No.100249 及び試験 No.10128）及び根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者を対象とした固定用量による第 相臨床試験（試験 No.100285）で得られたデータを基に、合併症である「高血圧症」、「骨盤内手術」については根治的前立腺全摘除術後、また「動脈硬化」についてはその病因とされる高脂血症、及び「加齢」について検討した。その結果、高血圧症の合併の有無で有害事象の種類や発現率に差異は認められず、高脂血症を合併している勃起障害患者では、本薬 20mg 投与時に認められた有害事象発現率も非合併例に比して高い傾向はみられなかった。加齢に伴う勃起障害患者について、65 歳以上の勃起障害患者では、20mg 投与で 5mg 及び 10mg 投与と比較して潮紅及び浮動性めまいの発現率が高く、高齢者（65 歳以上）では本薬の血漿中濃度が上昇することが認められていることも勘案して、5mg を開始用量とすることが推奨された。根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者については、有害事象発現率は根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者とそれ以外の器質性勃起障害患者でほぼ同程度であり、主な有害事象の種類や発現率にも両者で差異は認められなかった。以上を踏まえ、糖尿病又は脊髄損傷を有する患者以外の器質性又は混合型勃起障害患者に対する本薬 20mg への増量について、国内でのリスク・ベネフィットは検討されていない旨を適切に医療従事者に情報提供し、本薬 20mg の使用に関する注意喚起を徹底することで、糖尿病又は脊髄損傷を有する患者以外の重症の器質性又は混合型勃起障害患者についても本薬 20mg への増量の適用対象に含めることは可能であり、一方、日本人の高齢者（65 歳以上）では、本薬 20mg に対する安全性が十分に確認されていないため、その適用対象から除く。

機構は、前回の試験に組入れられていた器質性又は混合型勃起不全患者の安全性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。糖尿病又は脊髄損傷を有する患者以外の器質性又は混合型勃起障害患者は、初回承認申請時に提出した国内用量反応試験（試験 No.10178）で 34 例（プラセボ群 9 例、本薬 5mg 群 4 例、10mg 群 9 例及び 20mg 群 12 例）集積されている。これらの患者における有害事象発現率はプラセボ群で 77.8%（7/9 例）、5mg 群で 25.0%（1/4 例）、10mg 群で 66.7%（6/9 例）及び 20mg 群で 58.3%（7/12 例）、副作用発現率はそれぞれ 44.4%（4/9 例）、0.0%（0/4 例）、55.6%（5/9 例）及び 33.3%（4/12 例）であった。検討症例数は少ないものの、有害事象及び副作用ともに 20mg 群での発現率が 10mg 群に比して高く

なるような傾向は認められず、ほとんどの有害事象は軽度であり、中等度は 10mg 群の「鼻漏」及び 20mg 群の「胸痛」の各 1 例であった。なお、重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は 20mg 群における「胸痛」1 例のみであったが、因果関係は否定されている。

機構は、20mg への増量に関する検討は、糖尿病又は脊髄損傷を有する勃起不全患者についてのみ行われた旨情報提供した上で、20mg に増量投与する対象を糖尿病又は脊髄損傷を有する患者のみに限定せず、本薬 10mg 投与で十分な効果が得られず、かつ忍容性が良好と判断された器質性又は混合型の勃起不全患者とすることが妥当と考える。ただし、国内臨床試験において十分検討されていない糖尿病及び脊髄損傷以外の基礎疾患を持つ患者への投与時の安全性及び有効性については製造販売後に情報収集する必要があると考える。これらに関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

#### **(4) 製造販売後の調査について**

機構は、国内臨床試験において十分検討されていない糖尿病及び脊髄損傷以外の基礎疾患を持つ患者における情報収集について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 10mg の投与で十分な効果が得られず忍容性が良好と判断され 20mg に増量した患者を対象に、調査予定期間 2 年間、目標症例数 1000 例とし、安全性及び有効性を把握する特定使用成績調査を実施する。糖尿病性網膜症の合併例では、調査開始前後の重症度を評価し、本薬の糖尿病性網膜症に対する影響についても確認する。

機構は、既承認に係る製造販売後の調査に加え、国内臨床試験では十分な検討がなされていない器質性又は混合型勃起不全患者での使用状況、20mg 投与時の安全性及び有効性に関する情報を新たに収集することが必要であると考え、調査内容の詳細については、専門協議での議論を踏まえ、更に検討したい。

#### **・ 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断**

##### **1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、重大な問題はなかったことから、機構は、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機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-1)に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱、症例報告書と原資料の不整合等(以上、治験実施施設)、及びこれらの事項に対する治験依頼者のモニタリング手順書の不遵守による未確認(以上、治験依頼者)が認められたが、重大な問題はなかったことから、承認申請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機構は判断した。

## ・総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、糖尿病又は脊髄損傷を有する日本人勃起不全患者における本薬 20mg 投与の有効性は認められると判断した。糖尿病等の基礎疾患を有する患者における本薬 20mg 投与の安全性、眼障害等に対する注意喚起等について専門協議で議論した上で、これら患者を含め、本薬 10mg 投与で十分な効果が得られず、かつ忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対し、20mg への増量投与を認める用法・用量の設定は可能と考える。なお、国内臨床試験において十分検討されていない糖尿病及び脊髄損傷以外の基礎疾患を持つ患者への本薬 20mg 投与時の安全性及び有効性については、製造販売後の調査において情報収集することが必要と考える。

## 審査報告(2)

平成 19 年 4 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] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成 17 年 5 月 25 日 ( 製造販売承認事項一部変更承認申請、 製造販売承認申請 )

### 2. 審査内容

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

#### (1) 本薬 20mg の投与対象及び用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績より、糖尿病又は脊髄損傷を有する日本人勃起障害患者に対して本薬を 20mg まで増量することの有用性は認められており、脊髄損傷又は糖尿病は器質性又は混合型の勃起不全の代表的な原因疾患と考えられることから、糖尿病及び脊椎損傷以外の器質性又は混合型の勃起不全患者も含め、本薬 10mg 投与で十分な効果が得られない器質性又は混合型の勃起不全患者に対する本薬 20mg への増量投与は認められると考える。以上の機構の考えは、専門協議において支持された。また、専門協議において、増量時の忍容性の確認方法について検討する必要があるとの意見、臨床現場では、勃起不全患者の重症度等によって増量を判断するのではなく、10mg の投与で十分な効果が得られず、かつ忍容性が良好と判断された場合に増量されると考えるとの意見等が出された。

機構は、20mg に増量する際の忍容性の確認方法に関して、医療従事者向けの増量の適否判断時の手順及び判定基準、患者用チェック表の作成等も含めた具体的な対応について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。20mg への増量の適否及び忍容性を判断する際に行う問診の具体的な手順及び判定基準を「使用上の注意」の解説書に記載し、手順等を印刷したフローチャートの提供を行う。また、患者用のチェック表を作成する。

機構は、用法・用量における本薬の増量対象となる患者を「10mg の投与で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者」とするよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、用法・用量を以下のとおり変更すると回答した。

#### <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。10mg の投与で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mg に増量することができる。

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 を開始用量とし、最高用量は 10mg 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。(下線部追加)  
機構は、以上の申請者の対応を了承した。

## (2) 安全性について

### 1) 糖尿病等の基礎疾患を有する患者での本薬増量時のリスクについて

機構は、糖尿病患者を対象とした臨床試験成績から、20mg投与と10mg投与の安全性が大きく異なっていないと考える。ただし、製造販売後には様々な状況下で本薬20mgが投与されることから、本薬の投与にあたっては10mgを開始用量とし忍容性を確認して20mgに増量するとの用法・用量の規定、及び心血管系のリスクが高い患者等に関する注意喚起を行う等の対応は妥当であると考え。以上の機構の考えは、専門協議において支持された。

### 2) 痙攣発作について

専門協議において、痙攣発作は重大な事象であるため、海外において痙攣発作の報告がある旨の注意喚起は必要であるとの意見が出され、機構は、添付文書上で痙攣発作に関する情報提供・注意喚起を行うよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、添付文書のその他の注意において、薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されているとの注意喚起を行うと回答した。

機構は、申請者の対応を了承した。

## (3) 製造販売後調査について

専門協議において、本薬20mgを長期間服用した場合のデータの収集も必要であるとの意見、糖尿病性網膜症については眼科において検査することになると考えられ、複数の診療科が関わることへの配慮が必要であるとの意見、糖尿病性網膜症の重症度判定の時期を処方開始後2ヵ月後、又は本剤8錠服用完了後の1回のみとすることの妥当性について再検討すべきとの意見、及び糖尿病以外の器質性又は混合型勃起不全患者(脊髄損傷患者、国内臨床試験で十分に検討されていない骨盤内手術患者等)についても情報収集すべきであるとの意見が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、製造販売後調査計画の骨子案の提出を求めた。

申請者は、調査計画について以下のように回答した。本薬20mgを長期間服用した場合のデータを収集できるように観察期間を6ヵ月間に変更する。糖尿病性網膜症に関する調査については、眼科専門医の診察結果を患者への問診により聴取する他、必要に応じて眼科専門医から直接情報を収集する。糖尿病性網膜症の重症度判定の時期は、眼科専門医の見解を踏まえて再検討し、処方開始2ヵ月後、4ヵ月後及び6ヵ月後の計3回に変更する。施設選定において、内科及び泌尿器科のみならず外科及び整形外科を標榜する施設にも調査を依頼することとし、脊髄損傷、骨盤内手術等を合併する症例を含む糖尿病以外の合併症例に関する情報を収集する。また、製造販売後調査計画の骨子案が提出された。

機構は、申請者が提示した製造販売後調査計画の骨子案は概ね妥当であると考え。

#### (4) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

- 5頁19~20行目 浮動性めまい~(0.6%) ~~)~~ 削除
- 5頁21行目 であった。 ~~)~~、鼻閉(10mg群9例(2.7%)、20mg群6例(1.8%))であった。
- 5頁25行目 プラセボ群5% プラセボ群6%
- 6頁8、10行目 いずれの投与パターンも 削除
- 6頁38行目 海外64施設 海外66施設
- 7頁2行目 10mg投与の安全性/忍容性 10mg投与もしくは20mg投与の安全性/忍容性
- 7頁16~17行目 本薬群200例のうち~を服用した(10/20/20mg)、最初の増量判断の機会(投与4週)に増量し、以後20mgを服用した(10/20/20mg)のは本薬群200例のうち122例(61%)であった。
- 7頁13行目 いずれの群も約50% → いずれも約50%
- 8頁20行目 本薬投与後のa波の潜時(右目)及びb波の潜時(右目)は、いずれの時点でも投与前値より → 本薬投与後のすべての時点におけるa波の潜時(右目)及び投与後1及び24時間目におけるb波の潜時(右目)は、投与前値より
- 10頁図 前回の試験の症例数 213、71、67、75 212、71、75、66
- 10頁表 IIEF Q4 糖尿病試験のBaseline 1.71 1.70
- 11頁24行目 22.0%(74/337例) 22.3%(75/337例)
- 12頁1行目の表 74/337(22.0%) 75/337(22.3%)
- 12頁10行目 10mg群で19.2%(34/337例) 19.8%(35/177例)
- 12頁16行目の表 19.2%(34/177) 19.8%(35/177)、22.0%(74/337) 22.3%(75/337)
- 14頁10行目 9307施設 9316施設
- 14頁21行目 左眼網膜中心静脈分枝閉塞症 左眼網膜中心動脈分枝閉塞症
- 16頁4、5行目 痙攣 痙攣

### 3. 総合評価

今回提出された臨床試験成績は、レビトラ錠5mg、同10mgの承認時の承認条件「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及び用量の検討、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。」に対応するものであり、以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、再審査期間は、レビトラ錠5mg、同10mgの現在の再審査の残余期間である平成24年4月22日までとすることが適当であると判断する。また、製剤(レビトラ錠20mg)は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[ 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。10mg の投与で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mg に増量することができる。

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 を開始用量とし、最高用量は 10mg 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。

（下線部追加）