

## 2. 臨床試験成績のまとめ

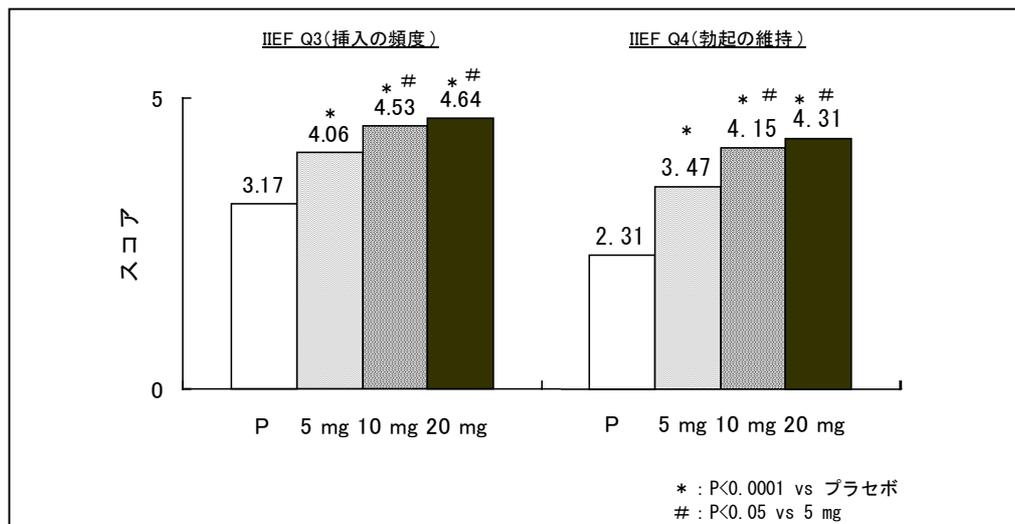
### (1) 有効性のまとめ

#### 1) 国内臨床試験

##### ① 主要評価項目

ブリッジング試験における主要評価項目である， IIEF Q3 及び Q4 の成績を図ト-49 に示す。

IIEF Q3 及び Q4 スコアのいずれにおいても，バルデナフィルの3用量（5 mg， 10 mg， 20 mg）は，プラセボに比して有意な改善を示した。また，10 mg と 5 mg， 20 mg と 5 mg にそれぞれ有意な差を認めた。



図ト-49 IIEF Q3 及び Q4

## ② 患者背景別の有効性

年齢, BMI (Body Mass Index), 勃起障害の重症度 (IIEF 勃起機能ドメインスコアの投与前値による分類) 別の有効性を, 主要評価項目により評価した。

### (i) 年齢

年齢別の IIEF Q3 及び Q4 の最終スコア (LOCF) を表ト-274 に示す。

いずれの年齢においても, バルデナフィルはプラセボに比して高い改善を示した。年齢の上昇に伴い, プラセボ群でのスコアが顕著に低下した。65 歳以上の患者数は 30 例と少なかったが, プラセボ群とバルデナフィル群との差を考えると, 全般的に, 年齢の高い患者ほど投与量の増加に伴う効果の増加が大きいものと考えられた。

表ト-274 年齢別有効性

年齢		プラセボ	バルデナフィル		
			5 mg	10 mg	20 mg
LS Mean					
<b>IIEF Q3 (挿入の頻度)</b>					
< 45歳	N	19	16	18	15
	投与前値	3.00	3.00	2.56	2.47
	最終スコア (LOCF)	4.01 (0.25)	4.22 (0.28)	4.62 (0.26)	4.49 (0.28)
45 - < 65歳	N	45	42	45	49
	投与前値	2.58	2.86	2.98	2.69
	最終スコア (LOCF)	2.96 (0.16)	4.10 (0.17)	4.49 (0.16)	4.71 (0.16)
≥ 65歳	N	7	9	12	2
	投与前値	1.86	2.78	2.58	1.00
	最終スコア (LOCF)	2.17 (0.42)	3.65 (0.37)	4.55 (0.32)	4.12 (0.78)
<b>IIEF Q4 (勃起の維持)</b>					
< 45歳	N	19	16	18	15
	投与前値	1.84	1.56	1.22	1.60
	最終スコア (LOCF)	3.26 (0.30)	3.86 (0.32)	3.84 (0.31)	4.24 (0.33)
45 - < 65歳	N	45	42	45	49
	投与前値	1.40	1.60	1.67	1.51
	最終スコア (LOCF)	2.03 (0.19)	3.45 (0.20)	4.20 (0.19)	4.31 (0.18)
≥ 65歳	N	7	9	12	2
	投与前値	1.57	1.33	1.50	1.00
	最終スコア (LOCF)	1.56 (0.49)	2.85 (0.43)	4.43 (0.37)	4.69 (0.92)

(ii) BMI (Body Mass Index)

BMI 別の IIEF Q3 及び Q4 の最終スコア (LOCF) を表ト-275 に示す。

いずれの BMI においても、バルデナフィルはプラセボに比して高い改善を示した。BMI の上昇に伴い、プラセボ群でのスコアが低下したことから、プラセボ群とバルデナフィル群との差を考えると、全般的に、BMI が高い患者ほど投与量の増加に伴う効果の増加が大きいものと考えられた。

表ト-275 BMI 別有効性

BMI		プラセボ	バルデナフィル			LS Mean
			5 mg	10 mg	20 mg	
<b>IIEF Q3 (挿入の頻度)</b>						
< 24.2	N	47	41	45	43	
	投与前値	2.81	2.83	2.73	2.98	
	最終スコア (LOCF)	3.48 (0.16)	4.08 (0.17)	4.42 (0.17)	4.51 (0.17)	
24.2 - < 26.4	N	13	13	16	16	
	投与前値	2.54	2.85	2.56	1.63	
	最終スコア (LOCF)	2.61 (0.31)	4.34 (0.31)	4.62 (0.28)	4.79 (0.28)	
≥ 26.4	N	11	13	14	7	
	投与前値	1.91	3.08	3.36	2.43	
	最終スコア (LOCF)	2.49 (0.34)	3.72 (0.31)	4.77 (0.30)	5.11 (0.42)	
<b>IIEF Q4 (勃起の維持)</b>						
< 24.2	N	47	41	45	43	
	投与前値	1.64	1.51	1.56	1.58	
	最終スコア (LOCF)	2.58 (0.19)	3.35 (0.20)	4.19 (0.20)	4.14 (0.20)	
24.2 - < 26.4	N	13	13	16	16	
	投与前値	1.38	1.92	1.50	1.25	
	最終スコア (LOCF)	1.83 (0.36)	4.08 (0.37)	3.76 (0.33)	4.61 (0.33)	
≥ 26.4	N	11	13	14	7	
	投与前値	1.27	1.31	1.50	1.71	
	最終スコア (LOCF)	1.74 (0.40)	3.24 (0.36)	4.44 (0.35)	4.65 (0.49)	

(iii) 勃起障害の重症度

勃起障害の重症度は、投与前の IIEF 勃起機能ドメインスコアにより、①重症：10 以下，②中等症：11～16，③軽・中等症：17～21，④軽症：22～25，に分類した。

重症度別の IIEF Q3 及び Q4 の最終スコア (LOCF) を表ト-276 に示す。

IIEF Q3 においては、重症 (投与前値が低い) になるにしたがって、投与量の増加に伴う効果の増加が大きいものと考えられた。一方、IIEF Q4 においては、Q3 ほど明確ではないものの、中等症あるいは重症 (投与前値が 16 以下) の患者で投与量の増加に伴う効果の増加が大きいものと考えられた。

表ト-276 重症度別有効性

IIEF 勃起機能ドメインスコア		プラセボ	バルデナフィル		
			5 mg	10 mg	20 mg
LS Mean					
<b>IIEF Q3 (挿入の頻度)</b>					
≤ 10	N	25	19	23	21
	投与前値	1.12	1.58	1.22	1.10
	最終スコア (LOCF)	2.17 (0.26)	4.00 (0.27)	4.48 (0.26)	4.52 (0.27)
11-16	N	18	26	27	26
	投与前値	2.33	2.58	2.74	2.65
	最終スコア (LOCF)	2.92 (0.26)	4.11 (0.21)	4.63 (0.21)	4.79 (0.21)
17-21	N	24	15	19	17
	投与前値	4.04	4.20	4.16	4.12
	最終スコア (LOCF)	4.11 (0.25)	3.99 (0.31)	4.51 (0.28)	4.50 (0.29)
22-25	N	4	7	6	2
	投与前値	4.75	4.71	5.00	4.50
	最終スコア (LOCF)	4.53 (0.57)	4.40 (0.44)	4.47 (0.48)	4.59 (0.78)
<b>IIEF Q4 (勃起の維持)</b>					
≤ 10	N	25	19	23	21
	投与前値	1.04	1.00	1.00	1.05
	最終スコア (LOCF)	1.79 (0.27)	3.47 (0.31)	3.85 (0.28)	4.29 (0.29)
11-16	N	18	26	27	26
	投与前値	1.50	1.46	1.44	1.38
	最終スコア (LOCF)	2.01 (0.31)	3.33 (0.26)	4.43 (0.25)	4.51 (0.26)
17-21	N	24	15	19	17
	投与前値	1.83	1.73	1.79	2.12
	最終スコア (LOCF)	2.95 (0.27)	3.61 (0.34)	3.98 (0.30)	4.06 (0.33)
22-25	N	4	7	6	2
	投与前値	3.00	3.00	3.17	3.00
	最終スコア (LOCF)	3.07 (0.69)	3.71 (0.54)	4.52 (0.58)	4.07 (0.95)

## 2) 国外臨床試験

バルデナフィルの 5 mg, 10 mg, 20 mg の有効性に関する検討を、以下の 2 つのデータベースを用いて行った。

	Pool の概要	該当試験	投与群
Pool 1	プラセボ群を対照とし、本薬 5 mg, 10 mg, 20 mg 投与群を含む第Ⅲ相比較試験	10128, 100249	プラセボ群, 本薬 5 mg, 10 mg, 20 mg 投与群
Pool 2	プラセボ群を対照とし、本薬 10 mg, 20 mg 投与群を含む第Ⅲ相比較試験	10128, 100249, 100250, 100285	プラセボ群, 本薬 10 mg, 20 mg 投与群

- 1) Pool 1 : この Pool に含まれる 2 試験は、いずれも有効性の検証を意図して実施された第Ⅲ相試験であり、治験実施計画もほぼ同様であった。治験実施地域の違いを除けば、集積された被験者の背景はよく類似しており、また有効性に関する主要な結果もほぼ同様であったことから、これらの試験から得られたデータを併合して解析を行うことは妥当であると考えられる。この併合解析の目的は、すでに有効性の検証に成功した 2 試験のデータから、用量反応関係に関するより詳細な情報を引き出すことであり、特に、本薬の用量反応関係に影響を及ぼす要因について、様々なサブグループ解析により探索を行うことを目的として、このような Pool が構成された。なお、本薬投与によるリスクとベネフィットの関係を考える上で、安全性に関する用量反応関係についても同じ 2 試験を含む Pool を用いて検討が行われた。
- 2) Pool 2 : この Pool は、本薬 10 mg 及び 20 mg 投与群を含む 4 つのプラセボ対照試験から構成され、Pool 1 の 2 試験に加え、糖尿病を有する勃起障害患者における検討、及び根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者における検討の 2 試験が含まれている。Pool 1 と比較して、やや重症度が高い、多様な背景をもつ患者を含むこの Pool において、試験間の用量反応曲線の高さの違いを調整した解析（試験を要因とした調整解析）を行うことにより、用量反応関係に影響を及ぼす要因を更に探索することは妥当であると考えられる。

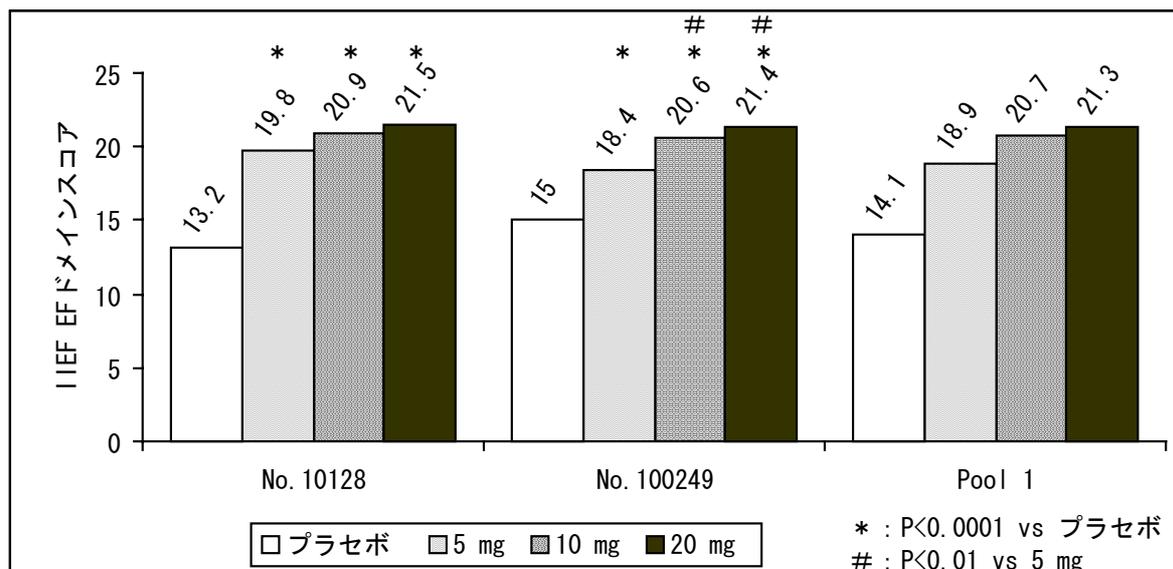
### ① 主要評価項目

Pool 1 及び Pool 2 に属する試験の主要評価項目は、IIEF 勃起機能ドメインスコア、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」であり、これら 3 項目についてのまとめを以下に示す。

(i) IIEF 勃起機能ドメインスコア

一般的な勃起障害患者集団における試験，すなわち，試験 No. 10128（ヨーロッパ第Ⅲ相試験），試験 No. 100249（北アメリカ第Ⅲ相試験）及び Pool 1 における，IIEF 勃起機能ドメインスコアの最終スコア（LOCF）を図ト-50 に示す。

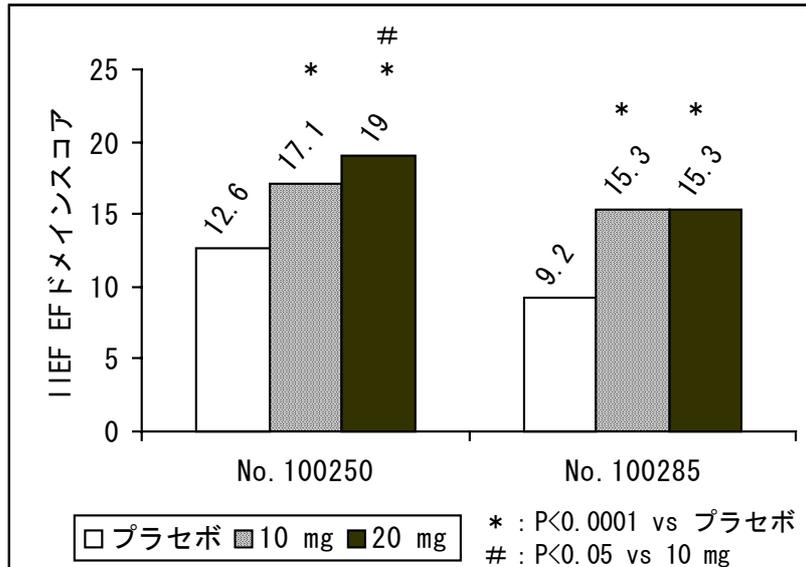
いずれの試験でも，バルデナフィルの3用量（5 mg，10 mg，20 mg）は，プラセボに比して統計学的に有意な改善を示した。バルデナフィルの投与群間では試験 No. 100249 において，10 mg と 5 mg，20 mg と 5 mg との間にそれぞれ有意な差が認められた。また，Pool 1 においても，バルデナフィルはプラセボに比して明らかな改善を示した。



図ト-50 IIEF 勃起機能ドメインスコア（一般的な勃起障害患者集団）

難治性の勃起障害患者集団における試験，すなわち，試験 No. 100250（糖尿病を有する勃起障害患者における検討）及び試験 No. 100285（根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者における検討）における，IIEF 勃起機能ドメインスコアの最終スコア（LOCF）を図ト-51 に示す。

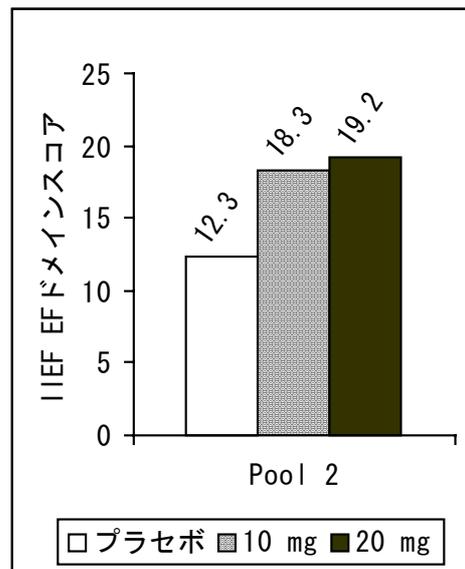
いずれの試験でも，バルデナフィルの2用量（10 mg，20 mg）は，プラセボに比して統計学的に有意な改善を示した。バルデナフィルの投与群間では，糖尿病を有する勃起障害患者において有意な差が認められた。



図ト-51 IIEF 勃起機能ドメインスコア (難治性の勃起障害患者集団)

上記4試験の成績をまとめたPool 2を図ト-52に示す。

IIEF 勃起機能ドメインスコアの最終スコア (LOCF) は、バルデナフィル 10 mg が 18.3, 20 mg が 19.2 と、プラセボ (12.3) に比して6ポイント以上高かった。

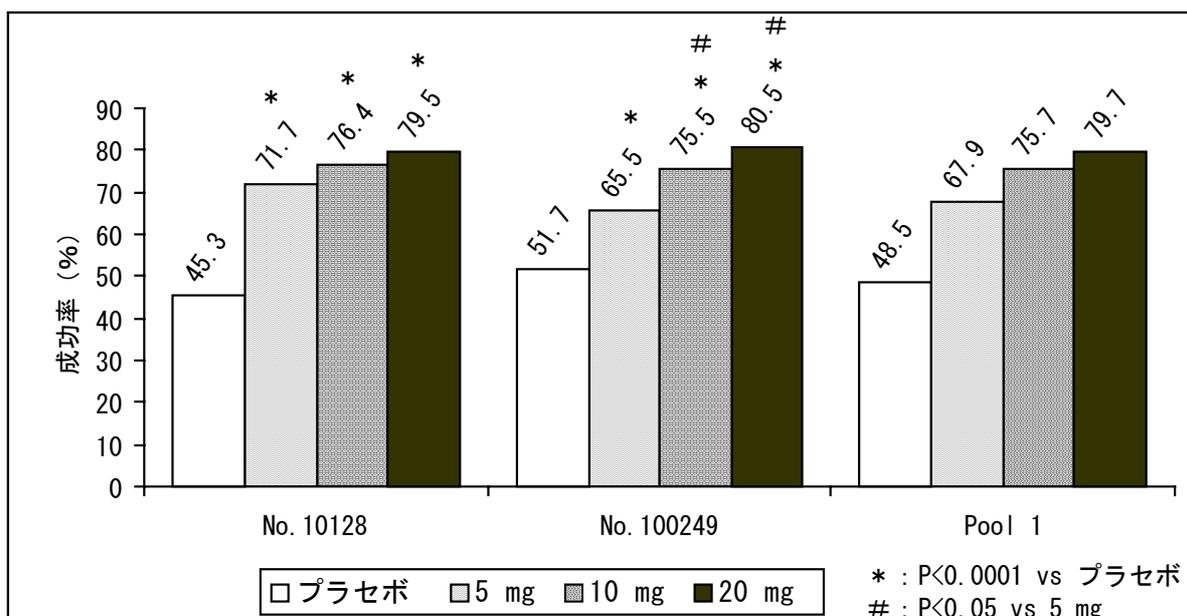


図ト-52 IIEF 勃起機能ドメインスコア (Pool 2)

(ii) 患者日記／「挿入の成功」

同様に、一般的な勃起障害患者集団における、「挿入の成功」の投与12週後までの成功率を図ト-53に示す。

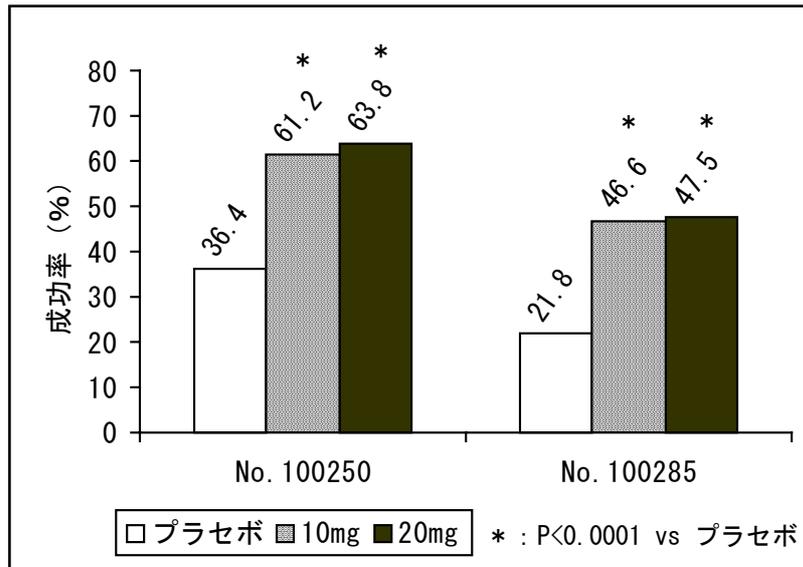
いずれの試験でも、バルデナフィルの3用量（5 mg, 10 mg, 20 mg）は、プラセボに比して統計学的に有意な改善を示した。バルデナフィルの投与群間では、試験No. 100249において、10 mgと5 mg, 20 mgと5 mgの間にそれぞれ有意な差が認められた。また、Pool 1においても、バルデナフィルはプラセボに比して明らかな改善を示した。



図ト-53 患者日記／「挿入の成功」（一般的な勃起障害患者集団）

難治性の勃起障害患者集団における、「挿入の成功」の投与12週後までの成功率を図ト-54に示す。

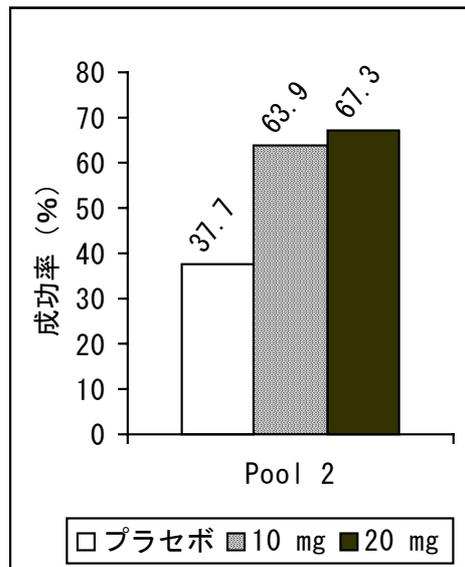
いずれの試験でも、バルデナフィルの2用量（10 mg, 20 mg）は、プラセボに比して統計学的に有意な改善を示した。



図ト-54 患者日記／「挿入の成功」(難治性の勃起障害患者集団)

Pool 2 での成績を図ト-55 に示す。

「挿入の成功」の成功率は、バルデナフィル 10 mg が 63.9%、20 mg が 67.3%と、プラセボ (37.7%) に比して、26%以上高かった。

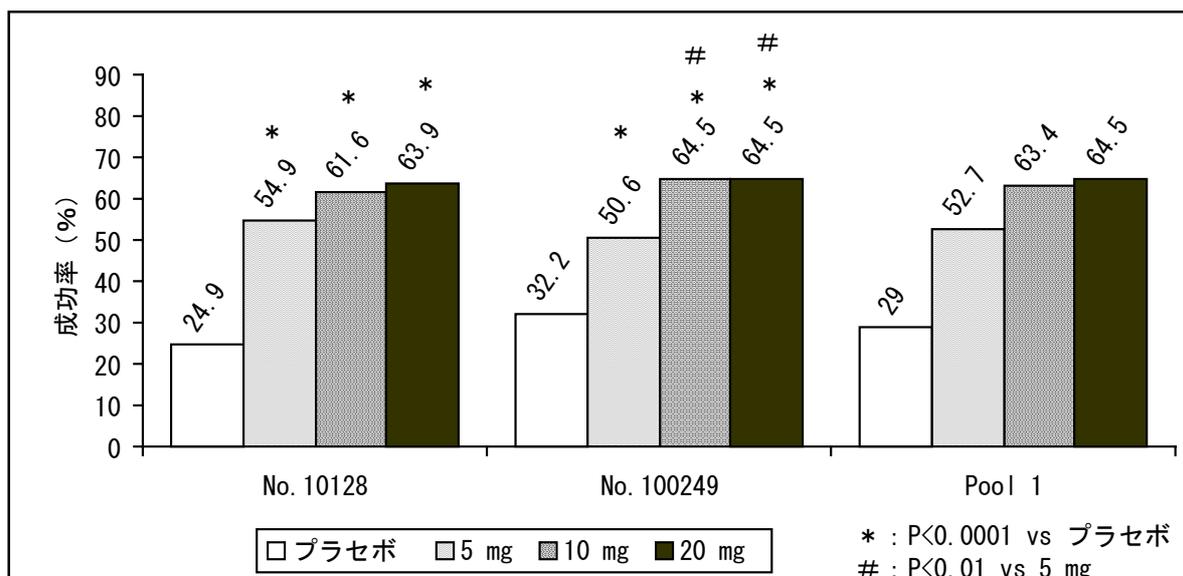


図ト-55 患者日記／「挿入の成功」(Pool 2)

(iii) 患者日記／「勃起の持続」

同様に、一般的な勃起障害患者集団における、「勃起の持続」の投与12週後までの成功率を図ト-56に示す。

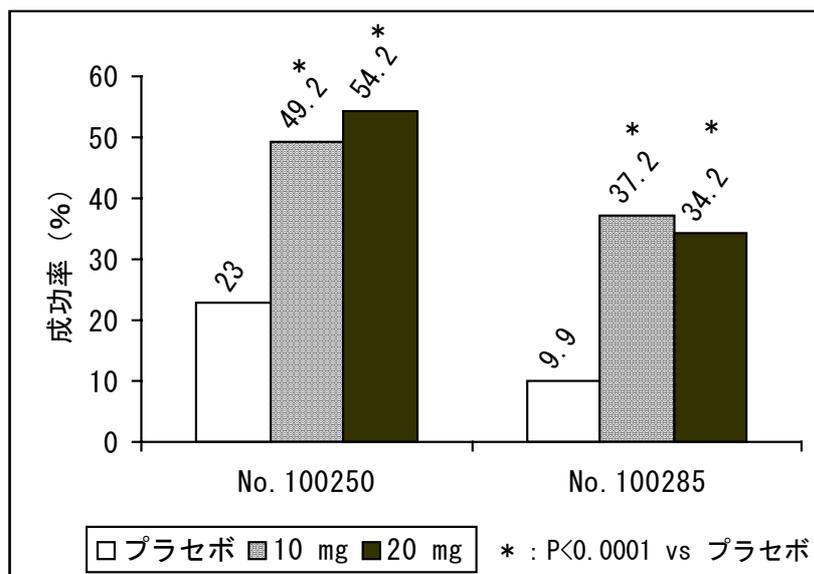
いずれの試験でも、バルデナフィルの3用量（5 mg, 10 mg, 20 mg）は、プラセボに比して統計学的に有意な改善を示した。バルデナフィルの投与群間では、試験No. 100249において、10 mgと5 mg, 20 mgと5 mgとの間にそれぞれ有意な差が認められた。また、Pool 1においても、バルデナフィルはプラセボに比して明らかな改善を示した。



図ト-56 患者日記／「勃起の持続」（一般的な勃起障害患者集団）

同様に、難治性の勃起障害患者集団における、「勃起の持続」の投与12週後までの成功率を図ト-57に示す。

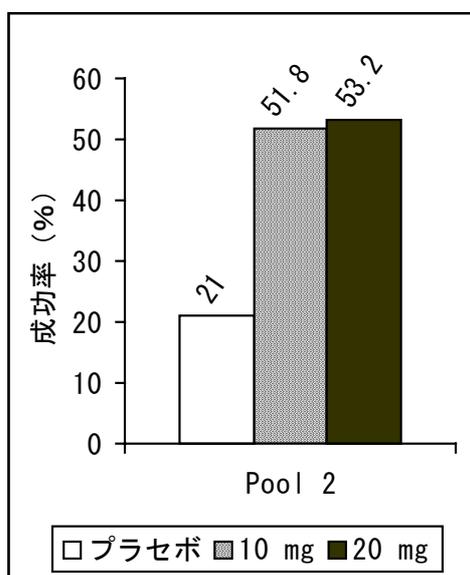
いずれの試験でも、バルデナフィルの2用量（10 mg, 20 mg）は、プラセボに比して統計学的に有意な改善を示した。



図ト-57 患者日記／「勃起の持続」(難治性の勃起障害患者集団)

Pool 2 での成績を図ト-58 に示す。

「勃起の持続」の成功率はバルデナフィル 10 mg が 51.8%，20 mg が 53.2%と，プラセボ (21%) に比して 30%以上高かった。



図ト-58 患者日記／「勃起の持続」(Pool 2)

## ② 用量反応性

後期第Ⅱ相試験では、IIEF Q3 及び Q4（主要評価項目）において、バルデナフィル投与群間では有意な差はみられないものの、投与量の増加に伴いスコアが上昇した。また、後期第Ⅱ相試験をブリッジング対象試験として、本邦で実施したブリッジング試験でも同様に、IIEF Q3 及び Q4（主要評価項目）において、投与量の増加に伴いスコアが上昇し、さらに 10 mg と 5 mg 及び 20 mg と 5 mg との間にそれぞれ有意な差が認められた。

2.5 mg 用量での検討は、低用量での効果を確認するために、バルデナフィル 2.5 mg と 5 mg を用いて実施された。その結果、2.5 mg 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、5 mg と比較した場合、患者日記／「挿入の成功」、「勃起の持続」や IIEF Q3 などにおいて有意に劣っていたこと、また、安全性についても明らかな優位性がみられないことから、2.5 mg の有用性は十分ではないと考えられた。

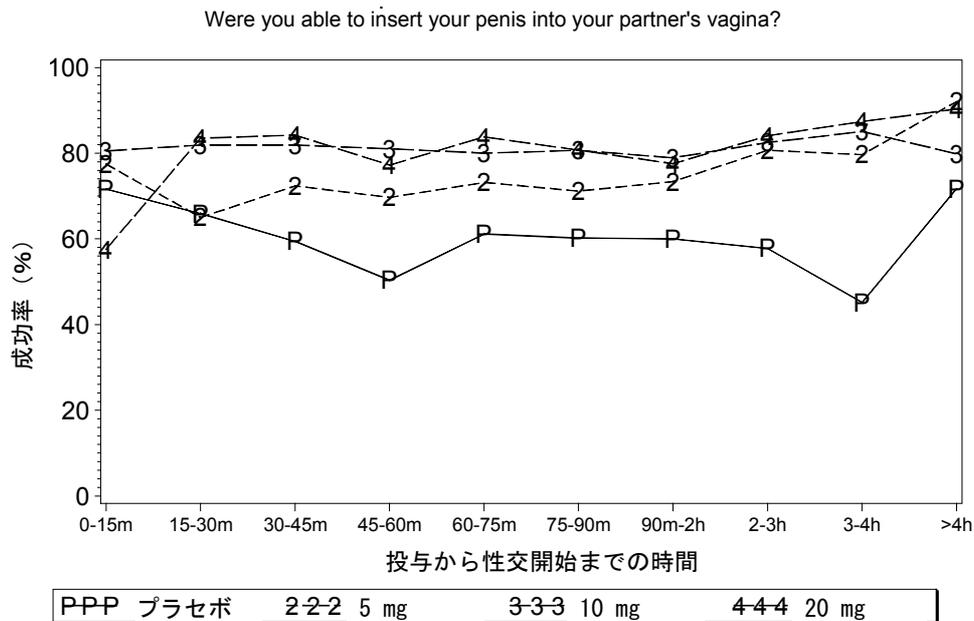
前述の Pool 1 及び Pool 2 で、いずれの主要評価項目（IIEF 勃起機能ドメインスコア、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」）においても、5 mg、10 mg、20 mg と投与量の増加に伴いより高い改善を示した。北アメリカ第Ⅲ相試験（試験 No. 100249）では 10 mg と 5 mg 及び 20 mg と 5 mg の間にそれぞれ有意な差が認められた。また、糖尿病を有する勃起障害患者における検討（試験 No. 100250）では、IIEF 勃起機能ドメインスコアにおいて 20 mg は 10 mg に比して、有意な改善を示した。

以上のことから、バルデナフィルは投与量の増加に伴いより高い改善を示し、概して、10 mg 及び 20 mg は 5 mg よりも優れた効果を示すものと考えられる。

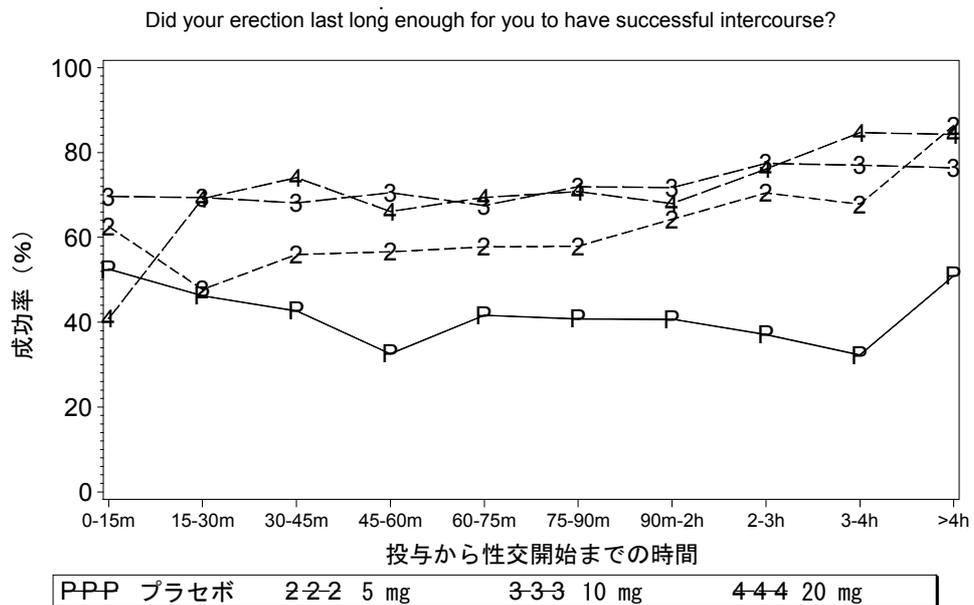
## ③ 効果の発現時間

効果発現時間の検討（試験 No. 10342、本概要ト 272 頁）において、挿入が成功すると考えられる勃起（RigiScan にて硬度 60%以上）が得られた患者は、20 mg で投与 15 分後に 64%を示し、25 分後には約 80%と、プラセボ（64%）に対し有意な差がみられた。

また、北アメリカ第Ⅲ相試験（試験 No. 100249）では、患者日記を基に投与から性交開始までの時間と成功率の関連性が検討された。患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」について、その結果をそれぞれ図ト-59 及び 60 に示す。



図ト-59 「挿入の成功」／投与から性交開始までの時間と成功率の推移  
(ITT 解析対象例)



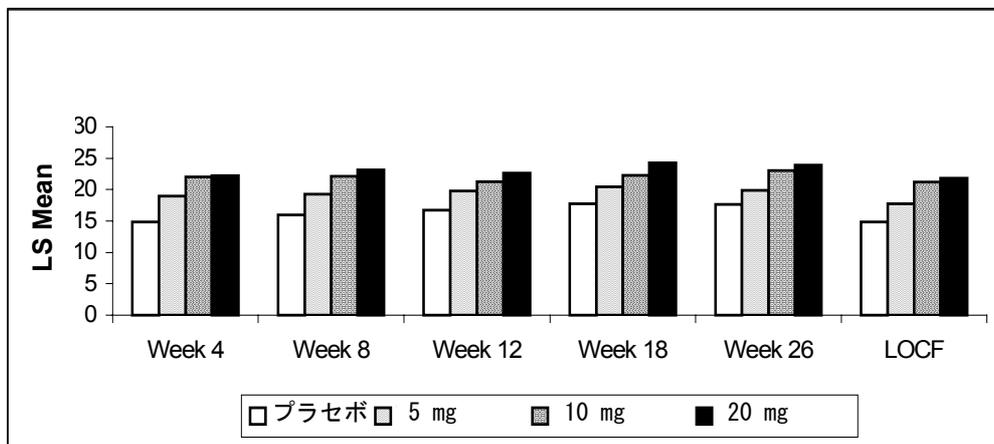
図ト-60 「勃起の持続」／投与から性交開始までの時間と成功率の推移  
(ITT 解析対象例)

バルデナフィル 10 mg 及び 20 mg は投与 15-30 分後に、5 mg は 30-45 分後に、プラセボに比して高い成功率を示していた。それ以降、いずれの用量もプラセボより高い成功率が維持され、それが 4 時間後以上まで持続した。

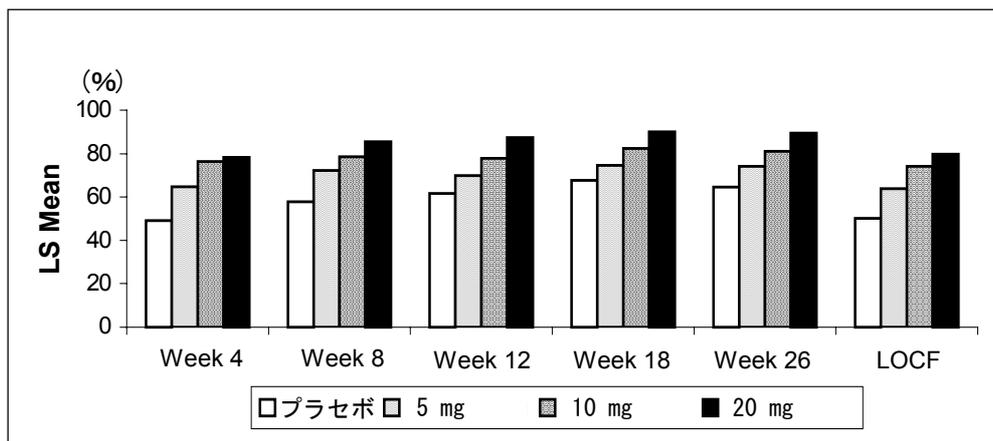
④ 有効性の推移／持続

投与 26 週後までの有効性の推移を北アメリカ第Ⅲ相試験（試験 No. 100249）を基に検討した。主要評価項目について、来院週ごとの推移をそれぞれ図ト-61~63 に示す。

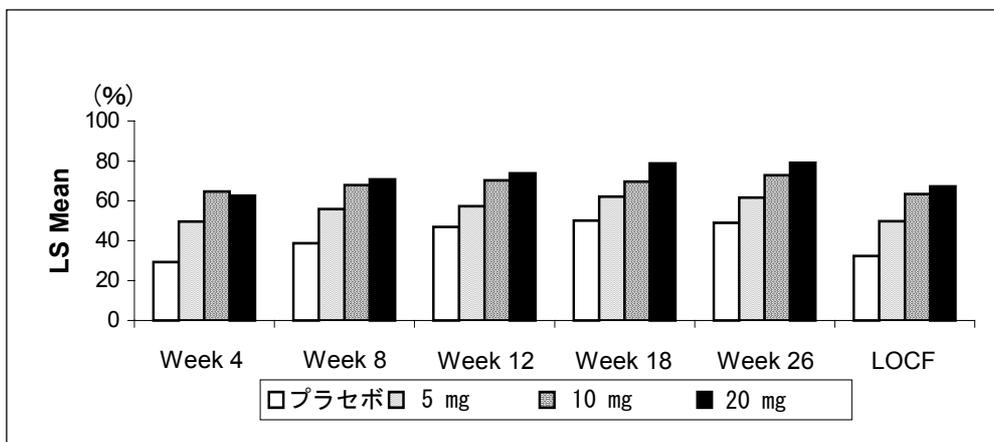
投与 4 週後には、バルデナフィルのすべての用量がプラセボに比して有意な差を示し、以降 26 週後まですべての時点で、有意な差を認めた。



図ト-61 IIEF 勃起機能ドメインスコア (ITT 解析対象例)



図ト-62 患者日記「挿入の成功」 (ITT 解析対象例)



図ト-63 患者日記「勃起の持続」 (ITT 解析対象例)

また、長期投与試験（試験 No. 10125, 10152, 100312）では、バルデナフィル 10 mg 及び 20 mg は IIEF 勃起機能ドメインスコア等において、投与 6 ヶ月後あるいは 12 ヶ月後にも顕著な改善を示した。

ブリッジング試験においては、本概要ト 120 頁のごとく、主要評価項目である IIFE Q3 及び Q4 は、投与 4 週後にバルデナフィルのすべての用量がプラセボに比して有意な差を示し、投与 8 週後、12 週後でも同様であった。

以上のことから、バルデナフィルは最初の 4 週間で既に効果を示しており、それが少なくとも 6 ヶ月間は維持するものと考えられる。

#### ⑤ 患者背景別の有効性

患者背景別の有効性は Pool 1 のデータを用いて検討した。Pool 1 ではバルデナフィル 3 用量（5 mg, 10 mg, 20 mg）間の比較が可能であり（Pool 2 は 10 mg と 20 mg の 2 用量でのデータ）、また、一般的な勃起障害患者を網羅していることから、患者背景別の有効性の検討には Pool 1 を用いた。また、評価には 3 つの主要評価項目（IIEF 勃起機能ドメインスコア、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」）を用いた。

##### (i) 年齢

年齢は、①45 歳未満、②45 歳以上 65 歳未満、③65 歳以上に分類した。投与群ごとの年齢分布を表ト-277 に示す。「45 歳以上 65 歳未満」が約 2/3 を占めた。

表ト-277 年齢分布（ITT 解析対象例）

	プラセボ	バルデナフィル		
		5 mg	10 mg	20 mg
<b>IIEF 勃起機能ドメインスコア</b>				
< 45 歳	45	46	49	40
45 - < 65 歳	210	218	235	219
≥ 65 歳	73	74	66	82
<b>患者日記／「挿入の成功」</b>				
< 45 歳	43	47	49	39
45 - < 65 歳	206	220	231	215
≥ 65 歳	74	74	66	84
<b>患者日記／「勃起の持続」</b>				
< 45 歳	43	47	49	39
45 - < 65 歳	205	219	231	215
≥ 65 歳	74	74	66	84

いずれの年齢においても、バルデナフィルはプラセボに比して高い改善を示した。しかしながら、65歳以上の患者では5 mgの効果は他の用量に比べ、やや低かった。バルデナフィルは、プラセボでの効果を考えると、45歳以上65歳未満の患者で最も優れた効果を示した（表ト-278）。

表ト-278 年齢別有効性（ITT 解析対象例）

	年齢（歳）	プラセボ	バルデナフィル			LS Mean
			5 mg	10 mg	20 mg	
IIEF 勃起機能ドメインスコア	< 45	16.1	20.3	23.5	21.5	
投与12週後（LOCF）	45 - < 65	14.0	19.6	20.5	22.0	
	≥ 65	13.5	16.3	19.6	19.8	
患者日記／「挿入の成功」（%）	< 45	58.2	75.2	78.9	81.5	
投与12週後	45 - < 65	46.8	71.3	75.4	79.4	
	≥ 65	46.2	51.5	72.7	75.4	
患者日記／「勃起の持続」（%）	< 45	38.5	54.7	72.4	65.6	
投与12週後	45 - < 65	27.5	56.7	62.7	66.3	
	≥ 65	24.8	35.6	53.9	54.4	

(ii) 人種

人種は、①白人、②黒人、③その他に分類した。その他には、アジア人、アメリカンインディアン、ヒスパニック等が含まれる。

投与群ごとの人種分布を表ト-279に示す。白人が大部分を占めた。

表ト-279 人種分布（ITT 解析対象例）

	プラセボ	バルデナフィル		
		5 mg	10 mg	20 mg
IIEF 勃起機能ドメインスコア				
白人	240	242	263	257
黒人	25	31	25	23
その他	19	21	20	16
患者日記／「挿入の成功」				
白人	233	244	258	254
黒人	26	31	25	22
その他	19	22	20	16
患者日記／「勃起の持続」				
白人	232	243	258	254
黒人	26	31	25	22
その他	19	22	20	16

白人では、バルデナフィルはプラセボに比して高い改善を示した。しかしながら、白人の占める比率大きいため、他のグループでは正確な評価はできなかった。黒人ではプラセボでの効果が他に比べ高く、それと比較した5 mgと20 mgの効果はやや低いものとなったが、これは少ない症例数に起因すると考えられる（表ト-280）。

本邦で実施したブリッジング試験と国外後期第Ⅱ相試験成績の比較（本概要ト146～177頁）から、有効性、用量反応性に関して類似性が証明されたことを鑑みると、バルデナフィルの効果には人種差がないものと考えられる。

表ト-280 人種別有効性（ITT 解析対象例）

	人種	プラセボ	LS Mean		
			バルデナフィル		
			5 mg	10 mg	20 mg
IIEF 勃起機能ドメインスコア 投与12週後（LOCF）	白人	13.8	19.0	20.5	21.3
	黒人	15.9	17.7	21.4	20.2
	その他	15.9	17.1	20.5	21.5
患者日記／「挿入の成功」（%） 投与12週後	白人	45.7	67.5	74.6	78.9
	黒人	63.4	64.4	81.2	70.8
	その他	55.1	62.3	73.8	86.5
患者日記／「勃起の持続」（%） 投与12週後	白人	27.8	52.0	63.1	63.4
	黒人	40.6	52.5	61.6	58.5
	その他	34.2	42.4	60.7	67.6

(iii) 勃起障害の罹病期間

勃起障害の罹病期間は、①3年未満、②3年以上に分類した。

投与群ごとの罹病期間分布を表ト-281に示す。「3年以上」が約2/3を占めた。

表ト-281 罹病期間分布（ITT 解析対象例）

	プラセボ	バルデナフィル		
		5 mg	10 mg	20 mg
IIEF 勃起機能ドメインスコア				
< 3年	117	114	119	115
≥ 3年	211	224	231	226
患者日記／「挿入の成功」				
< 3年	115	115	119	115
≥ 3年	208	226	227	223
患者日記／「勃起の持続」				
< 3年	114	114	119	115
≥ 3年	208	226	227	223

バルデナフィルは罹病期間にかかわらず、プラセボに比して高い改善を示した。なお、罹病期間が3年以上の患者では、20 mgと10 mgの効果に差がみられ、20 mgがより有効であると考えられた（表ト-282）。

表ト-282 罹病期間別有効性（ITT 解析対象例）

	罹病期間 (年)	プラセボ	バルデナフィル			LS Mean
			5 mg	10 mg	20 mg	
IIIEF 勃起機能ドメインスコア	< 3	15.1	19.3	21.4	21.8	
投与12週後（LOCF）	≥ 3	13.7	18.9	20.5	21.2	
患者日記／「挿入の成功」（%）	< 3	53.4	70.8	77.1	77.4	
投与12週後	≥ 3	45.4	66.0	74.6	79.4	
患者日記／「勃起の持続」（%）	< 3	31.6	57.7	67.6	62.9	
投与12週後	≥ 3	26.6	49.1	59.9	63.5	

(iv) 勃起障害の病型

投与群ごとの病型分布を表ト-283に示す。

約半数の患者が器質性であり、約15%が機能的性が占めた。

表ト-283 病型分布（ITT 解析対象例）

	プラセボ	バルデナフィル		
		5 mg	10 mg	20 mg
IIIEF 勃起機能ドメインスコア				
器質性	148	178	175	171
機能的	53	40	48	44
混合型	127	120	127	126
患者日記／「挿入の成功」				
器質性	147	181	171	168
機能的	49	40	48	43
混合型	127	120	127	127
患者日記／「勃起の持続」				
器質性	146	180	171	168
機能的	49	40	48	43
混合型	127	120	127	127

バルデナフィルは、いずれの病型においてもプラセボに比して高い改善を示した。病型により効果の大きな差はないことから、病型にかかわらず優れた有効性を示すものと考えられる。なお、機能性の患者に対しては、10 mg でも十分の効果が発現すると考えられる（表ト-284）。

表ト-284 病型別有効性（ITT 解析対象例）

	病型	プラセボ	LS Mean		
			バルデナフィル		
			5 mg	10 mg	20 mg
IIEF 勃起機能ドメインスコア 投与 12 週後（LOCF）	器質性	13.8	18.5	19.7	21.2
	機能性	14.6	21.8	23.4	21.9
	混合型	14.5	18.7	21.2	21.5
患者日記／「挿入の成功」（%） 投与 12 週後	器質性	44.1	64.3	71.8	74.7
	機能性	55.9	76.5	86.5	82.3
	混合型	49.9	69.4	75.8	82.6
患者日記／「勃起の持続」（%） 投与 12 週後	器質性	24.7	49.0	58.2	60.0
	機能性	33.5	57.2	72.4	64.9
	混合型	30.4	54.4	64.2	67.0

#### （v）勃起障害の重症度

勃起障害の重症度は、投与前の IIEF 勃起機能ドメインスコアにより、①重症：スコアが 10 以下、②中等症：スコアが 11～16、③軽・中等症：スコアが 17～21、④軽症：22～25、に分類した。

投与群ごとの重症度分布を表ト-285 に示す。重症度はそれぞれ 40%、30%、20%、10% に分布した。

表ト-285 重症度分布 (ITT 解析対象例)

	プラセボ	バルデナフィル		
		5 mg	10 mg	20 mg
<b>IIEF 勃起機能ドメインスコア</b>				
≤ 10	119	139	137	138
11-16	109	90	109	107
17-21	72	84	79	63
22-25	25	21	17	26
<b>患者日記 / 「挿入の成功」</b>				
≤ 10	111	138	135	134
11-16	111	90	106	109
17-21	73	84	78	62
22-25	24	21	17	26
<b>患者日記 / 「勃起の持続」</b>				
≤ 10	110	137	135	134
11-16	111	90	106	109
17-21	73	84	78	62
22-25	24	21	17	26

バルデナフィルは重症度にかかわらず、プラセボに比して高い改善を示した。なお、全般的に、プラセボでの効果を考えると、より重症の患者に対し高い効果を示すものと考えられる(表ト-286)。

表ト-286 重症度別有効性 (ITT 解析対象例)

	投与前 IIEF-EF スコア	プラセボ	バルデナフィル			LS Mean
			5 mg	10 mg	20 mg	
<b>IIEF 勃起機能ドメインスコア</b>						
投与 12 週後 (LOCF)	≤ 10	13.3	19.0	21.7	22.7	
	11-16	15.4	20.6	21.1	22.0	
	17-21	13.3	17.7	18.8	19.4	
	22-25	12.7	15.6	18.1	17.4	
<b>患者日記 / 「挿入の成功」 (%)</b>						
投与 12 週後	≤ 10	33.3	59.4	68.9	72.5	
	11-16	49.6	74.2	78.1	82.8	
	17-21	60.3	73.7	81.1	81.4	
	22-25	71.1	66.9	76.6	80.9	
<b>患者日記 / 「勃起の持続」 (%)</b>						
投与 12 週後	≤ 10	17.1	38.8	53.0	54.4	
	11-16	31.8	57.2	67.0	68.5	
	17-21	34.8	61.9	68.2	69.7	
	22-25	40.0	66.7	73.3	67.3	

(vi) BMI (Body Mass Index)

BMI は、①29 kg/m<sup>2</sup>以下（標準あるいはやや肥満）、②29 kg/m<sup>2</sup>を超える（肥満）に分類した。投与群ごとの BMI 分布を表ト-287 に示す。「29 kg/m<sup>2</sup>を超える」患者は 40%以下であった。

表ト-287 BMI 別分布 (ITT 解析対象例)

	プラセボ	バルデナフィル		
		5 mg	10 mg	20 mg
<b>IIEF 勃起機能ドメインスコア</b>				
≤ 29	222	222	226	203
> 29	105	116	124	138
<b>患者日記 / 「挿入の成功」</b>				
≤ 29	219	223	225	200
> 29	104	118	121	138
<b>患者日記 / 「勃起の持続」</b>				
≤ 29	218	222	225	200
> 29	104	118	121	138

バルデナフィルは BMI にかかわらず、プラセボに比して高い改善を示した。29 kg/m<sup>2</sup>以下の患者では、29 kg/m<sup>2</sup>を超える患者に比してやや高い効果を示した (表ト-288)。

表ト-288 BMI 別有効性 (ITT 解析対象例)

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	プラセボ	バルデナフィル			LS Mean
			5 mg	10 mg	20 mg	
IIEF 勃起機能ドメインスコア	≤ 29	14.4	19.5	21.8	22.1	
投与 12 週後 (LOCF)	> 29	13.9	18.0	19.0	20.4	
患者日記 / 「挿入の成功」 (%)	≤ 29	49.9	70.2	78.8	82.1	
投与 12 週後	> 29	44.5	62.5	69.0	73.8	
患者日記 / 「勃起の持続」 (%)	≤ 29	29.1	55.0	65.9	64.8	
投与 12 週後	> 29	26.8	46.1	56.1	61.0	

(vii) シルデナフィル (前治療) 無効例

シルデナフィル (前治療) 無効例でのバルデナフィルの効果は、ヨーロッパ第Ⅲ相試験 (試験 No. 100249) にて検討された。

本試験前にシルデナフィルが無効であった患者について、主要評価項目における最終スコア (LOCF) あるいは投与 12 週後までの成功率の投与前値からの変化量を表ト-289~291 に示す。

IIEF 勃起機能ドメインスコア、患者日記 / 「挿入の成功」及び「勃起の持続」のいずれにおいても、バルデナフィルはシルデナフィルよりも高い改善を示した。バルデナフィル 10 mg 及び 20 mg は、シルデナフィルに比して、IIEF 勃起機能ドメインスコアでは約 5 ポイント、「挿入の成功」では約 11~15%以上、「勃起の持続」では約 9%高い改善を示した。

表ト-289 IIEF 勃起機能ドメインスコア／本治験前にシルデナフィルが無効であった症例に対する最終スコア (LOCF) の投与前値からの変化量 (ITT 解析対象例)

	プラセボ	バルデナフィル			シルデナフィル
		5 mg	10 mg	20 mg	50 mg
n	23	19	27	25	22
mean	-1.3	5.0	8.7	8.5	3.5
SD	5.4	7.8	8.8	8.4	9.2

表ト-290 「挿入の成功」／本治験前にシルデナフィルが無効であった症例に対する成功率の投与前値からの変化量 (ITT 解析対象例)

	プラセボ	バルデナフィル			シルデナフィル
		5 mg	10 mg	20 mg	50 mg
n	20	19	26	25	21
mean	-12.0	15.0	33.8	38.5	22.7
SD	24.9	28.5	40.0	37.8	38.5

表ト-291 「勃起の持続」／本治験前にシルデナフィルが無効であった症例に対する成功率の投与前値からの変化量 (ITT 解析対象例)

	プラセボ	バルデナフィル			シルデナフィル
		5 mg	10 mg	20 mg	50 mg
n	20	19	26	25	21
mean	9.6	31.6	35.8	35.2	26.7
SD	27.9	34.5	40.1	36.1	39.4

## ⑥ 結論

バルデナフィル 5 mg, 10 mg, 20 mg はいずれも、主要評価項目 (IIEF 勃起機能ドメインスコア, 患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」) において、プラセボに比して、有意な改善を示した。また、これは一般的な勃起障害患者だけではなく、難治性の勃起障害患者である、糖尿病を有する患者や根治的前立腺全摘除術後の患者においても証明された。バルデナフィルは投与量の増加に伴いより高い改善を示し、概して、10 mg 及び 20 mg は 5 mg よりも優れた有効性を示した。特に、糖尿病を有する患者では、IIEF 勃起機能ドメインスコアの改善は 20 mg が 10 mg よりも有意に高かった。

本邦で実施されたブリッジング試験においても、上述と同様の成績が得られた。すなわち、バルデナフィル 5 mg, 10 mg, 20 mg はいずれも、主要評価項目 (IIEF Q3 及び Q4) において、プラセボに比して有意に改善した。また、投与量の増加に伴いスコアが上昇し、10 mg 及び 20 mg は 5 mg よりも有意に優れていた。

バルデナフィルの効果の発現時間は RigiScan にて検討し、硬度 60% 以上になるまでの時間は、投与 25 分後にプラセボに対し有意であった (20mg)。一方、患者日記を基にして、投与から性交開始までの時間と「挿入の成功」及び「勃起の持続」の成功率のそれぞれの推移をみると、10 mg 及び 20 mg は投与 15-30 分後に、5 mg は 30-45 分後に、プラセボに比して高い成功率を示していた。それ以降、いずれの用量もプラセボより高い成功率が維持され、それが 4 時間後以上まで持続した。

また、効果の持続性については、投与 4 週後には、バルデナフィルのすべての用量がプラセボに比して有意な差を示し、以降 26 週後まですべての時点で有意な差を認めた。このことから、少なくとも 6 ヶ月間は同様の効果を維持するものと考えられた。

患者背景別に有効性については、年齢、人種、勃起障害の罹病期間、病型、重症度、BMI にかかわらず、優れた有効性を示した。

以上のことより、バルデナフィル 5 mg, 10 mg, 20 mg はいずれも、勃起障害に対する有効性が証明された。

### 5 mg の有効性について

バルデナフィル 5 mg, 10 mg, 20 mg の有効性が検討されたプラセボ対照試験 (国外後期第 II 相試験, ブリッジング試験, 北アメリカ第 III 相試験, ヨーロッパ第 III 相試験) において、いずれの主要評価項目でも、本薬は 5 mg, 10 mg, 20 mg と投与量の増加に伴い高い改善を示した。また、ブリッジング試験及び北アメリカ第 III 相試験においては、10 mg と 5 mg 及び 20 mg と 5 mg との間にそれぞれ有意な差が認められた。

一方、糖尿病を有する勃起障害患者を対象とした試験では、5 mg での検討はされなかった。そこで、北アメリカ第 III 相試験及びヨーロッパ第 III 相試験での糖尿病患者において、5 mg の有効性を 10 mg 及び 20 mg と比較した。その結果、5 mg での改善は、10 mg 及び 20 mg に比して低かった。(表ト-292, 293)。

表ト-292 IIEF 勃起機能ドメインスコア, 患者日記/「挿入の成功」, 「勃起の持続」  
 - 北アメリカ第Ⅲ相試験における糖尿病患者 -

		LS mean (SE)		
		バルデナフィル		
	プラセボ	5 mg	10 mg	20 mg
		N=38	N=40	N=36
		N=40	N=36	N=41
<b>IIEF 勃起機能ドメインスコア</b>				
投与前値	12.8	11.3	11.1	10.1
投与12週後 (LOCF)	15.5 (1.2)	16.0 (1.2)	17.8 (1.3)	18.0 (1.2)
<b>患者日記/「挿入の成功」 (%)</b>				
投与前値	39.7	39.3	34.0	22.8
投与12週後	52.6 (4.7)	53.6 (4.7)	66.8 (4.9)	65.1 (4.6)
<b>患者日記/「勃起の持続」 (%)</b>				
投与前値	12.3	5.5	11.4	8.0
投与12週後	33.7 (5.1)	34.5 (5.1)	53.6 (5.3)	47.8 (5.0)

表ト-293 IIEF 勃起機能ドメインスコア, 患者日記/「挿入の成功」, 「勃起の持続」  
 - ヨーロッパ第Ⅲ相試験における糖尿病患者 -

		LS mean (SE)		
		バルデナフィル		
	プラセボ	5 mg	10 mg	20 mg
		N=30	N=26	N=30
		N=30	N=26	N=35
<b>IIEF 勃起機能ドメインスコア</b>				
投与前値	11.6	12.9	11.1	11.1
投与12週後 (LOCF)	13.0 (1.3)	16.6 (1.4)	18.9 (1.3)	19.3 (1.2)
<b>患者日記/「挿入の成功」 (%)</b>				
投与前値	27.2	38.3	33.9	38.0
投与12週後	34.8 (5.5)	53.5 (5.8)	67.7 (5.7)	67.7 (5.2)
<b>患者日記/「勃起の持続」 (%)</b>				
投与前値	10.3	13.8	12.9	9.4
投与12週後	21.7 (6.3)	34.5 (6.5)	51.4 (6.4)	48.5 (5.8)

さらに、患者背景（年齢、人種、勃起障害の罹病期間、病型、重症度、BMI）別の有効性について検討した結果、5 mg はプラセボに比して高い改善を示すものの（資料概要ト 327~334 頁）、10 mg 及び 20 mg に比べると、高齢や重症の患者ではその効果が十分とは言い難かった。

以上のことより、本薬 5 mg は、糖尿病を有する勃起障害患者を除く、比較的若年の患者や IIEF 勃起機能ドメインスコアが 11 以上の軽症~中等症の患者に対して有効であると思われる。

### 3) IIEF について、臨床上有効と判断する、あるいは差がないと判断する基準（数値）に関する考察

勃起障害治療薬に関しては、世界的にみてもその臨床評価のガイドラインが未だなく、また、関連医学会などで認知された効果判定基準もないのが現状である。

本薬及びシルデナフィルの薬効評価には、Rosen ら<sup>1)</sup>によって治験薬の評価のために開発された IIEF（国際勃起機能スコア）の Q3 及び Q4 スコア、あるいは勃起機能ドメインスコア並びに患者日記における「挿入の成功」及び「勃起の持続」の成功率がプライマリーエンドポイントとして用いられた。

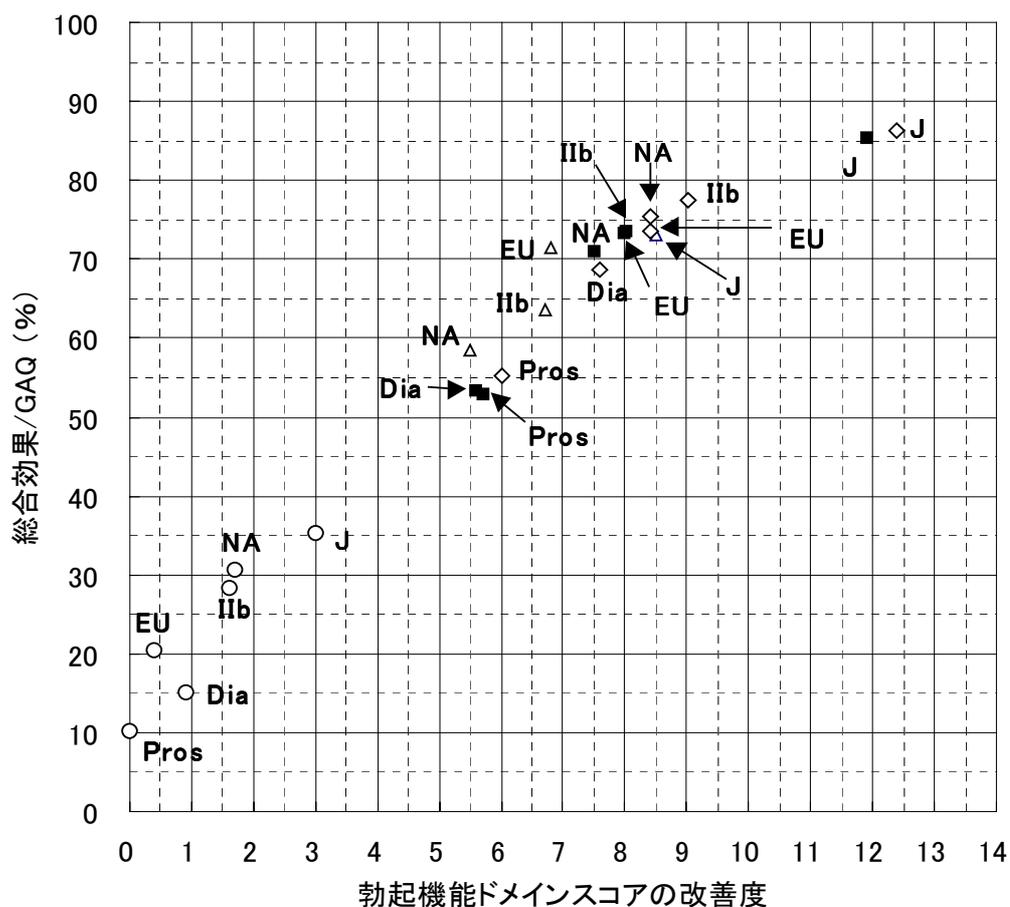
また、客観的な評価パラメータがないため、すべてプラセボを対照とした二重盲検試験により治験薬の薬効が証明されているが、その際、上述のプライマリーエンドポイントについて、臨床的に意味のあると考えられるプラセボとの差を想定して、それぞれの差異を一定の検出力で見出すために必要な症例数を算出して目標症例数が設定されている。すなわち、臨床試験プロトコルでは、IIEF Q3 及び Q4 の最終スコア（LOCF）におけるプラセボとの差が 1 ポイントあるいは IIEF 勃起機能ドメインスコアの最終スコア（LOCF）におけるプラセボの差が 5 ポイントが臨床的に意味のある差であると想定されているが、これらの数値は、効果判定のための基準値ではない。

さらに、国内用量反応試験（ブリッジング試験）及び国外後期第Ⅱ相試験成績の類似性に関する検討を行い、IIEF Q3 及び Q4 の最終スコアで認められた試験間差について分析し、Q3 及び Q4 における 1 点の増減が、4 週間あたりの成功回数（全性交回数中の成功回数）に換算して 10 回中 2 回の成功の有無に相当することから、本薬の用量反応関係に影響を及ぼす可能性にある要因を調整後の試験間差が Q3 で約 0.3 点、Q4 で約 0.4 点と、それぞれ 17 回中 1 回あるいは 13 回中 1 回の成功の有無に相当し、両試験における 4 週間あたりの性交回数の中央値が約 7 回であったことを勘案して、これらの相違は、臨床的にさほど大きな意味をもつものではないと考えた（資料概要ト 154 頁）が、実際に臨床効果に差がないと判断する基準値がある訳ではない。

一方、勃起障害患者の治療において臨床上、有効であったかどうかを判断する評価指標としては、総合評価調査表における質問（GAQ：Global Assessment Question）に対する患者の回答が適切であると考えられる。すなわち、「この 4 週間を通じてあなたが服用したお薬により、あなたの勃起機能は改善しましたか？」に対して患者が「はい」、「いいえ」のうち、「はい」にチェックした症例を有効と判断することが、妥当であると思われる。

そこで、本薬のプラセボ対照比較試験 6 試験で得られた成績から、IIEF 勃起機能ドメインスコアの改善度〔最終スコア（LOCF）－投与前値〕と総合効果からみた有効率（GAQ で「はい」にチェックした患者の割合；％）との関係を、試験ごと、投与量群ごとにプロットし、図ト-64 に示した。

<sup>1)</sup> Rosen, R.C. et al. : The international index of erectile function (IIEF); A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology, 49, 822-830 (1997)



○: プラセボ, △: 5 mg, ■: 10 mg, ◇: 20 mg  
 J: 国内用量反応試験, IIb: 国外後期第II相試験, NA: 北アメリカ第III相試験, EU: ヨーロッパ第III相試験, Dia: 糖尿病を有する勃起障害患者における検討, Pros: 根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者における検討

図ト-64 勃起ドメインスコアの改善度と総合評価/GAQの関係

国内用量反応試験及び海外臨床試験の各試験間で対象となった患者背景に相違がみられることから、試験ごとにある程度のバラつきが認められる（資料概要ト157～158頁）が、IIEFの改善度と総合効果からみた有効率との間には明らかな相関性が認められ、また、プラセボ群と本薬投与群との有効性の違いも明らかであった。すなわち、プラセボ群ではIIEF勃起機能ドメインスコアの改善度は0～3ポイントの間に、その有効率は約10～35%の間に分布したのに対して、本薬投与群ではIIEF勃起機能ドメインスコアの改善度は5.5～12.4ポイントの間に、その有効率は約53～85%の間に分布した。（図ト-64）。

本薬のような勃起障害治療薬に関しては、患者の重症度や難治度によって、期待される有効率が異なることも考えられ、一概には言えないが、図ト-64を全体的にみれば、IIEF勃起機能ドメインスコアが投与前値から約8ポイント以上増加すれば、約70%以上の患者はその治療効果があったと判断し、約5ポイント以上の増加であれば、約50%以上の患者が薬剤効果を認めるとい

う解釈も出来る。

一方、プラセボ群の成績から、IIEF 勃起機能ドメインスコアの投与前値からの増加が4ポイント未満であれば、無効であると判断してもほぼ間違いはないと思われる。

したがって、IIEF 勃起機能ドメインスコアの投与前値からの増加が5ポイント以上であれば、臨床上有効であり、また、IIEF 勃起機能ドメインスコアの投与前値からの増加が4ポイント未満であれば、臨床は無効もしくは差がないと言えなくはないと思われるが、これをそのまま、勃起障害治療薬の効果判定基準に用いることはできず、特に投与量間の有効性の違いを判定するには有用でないと思われる。