

となる血圧下降の可能性は低いと考えられたが、その他の注意として注意喚起している。

4) α 遮断薬について

α 遮断薬に関しては、本薬 10mg 又は 20mg と α 遮断薬を併用した場合の血圧及び心拍数への影響を検討するため、CP34*試験が実施された。米国で承認申請後、FDA より、本薬 20mg とドキサゾシン又はテラゾシン（前立腺肥大症の症状に使用する用量）との相互作用について、添付文書を支持する情報を提供するように指示され、健康成人を対象とし血圧及び心拍数への影響の評価を目的とした本薬 20mg とドキサゾシン 8mg の相互作用試験（CP35*試験）、及び本薬 20mg とドキサゾシン 4mg 又は 8mg の相互作用試験（CP36*試験）を追加実施した。これらの試験において、本薬はドキサゾシンの血圧下降を増強し、その作用は投与 12 時間後では残存するが、投与 24 時間後では消失することが示された。以上を踏まえ、慎重投与の項に記載すると共に、併用注意として注意喚起している。

5) ケトコナゾール及びリトナビルについて

薬物動態の相互作用に関して、本薬 10mg（単回）と CYP3A4 誘導薬リファンピシン 600mg（反復）及び CYP3A4 阻害薬ケトコナゾール 200mg（反復）との相互作用試験（CP17*試験）の結果を米国承認申請時に提出した。FDA より、本薬 20mg とケトコナゾール 400mg 及びリトナビルとの相互作用について、添付文書を支持する情報を提供するように指示された。これは、CYP3A4 阻害薬との併用に関する添付文書の記載内容を支持する情報に関するものであり、特定の試験の追加を要請するものではなかったが、薬物動態の相互作用を検討するため、健康成人を対象とした本薬 20mg（単回）とケトコナゾール 400mg（反復）及び本薬 20mg（単回）とリトナビル 200mg 又は 600mg（1 日 2 回、反復）との相互作用試験（CP18*試験）を自主的に実施した。また、本薬 20mg（単回）とリトナビル 500mg 又は 600mg（1 日 2 回、反復）との相互作用試験（CP19*試験）を自主的に実施した。これらの試験において、本薬と CYP3A4 阻害薬との薬物動態上の相互作用が示されたが、その影響は他の PDE5 阻害薬と比べて小さいと考えられた。以上を踏まえ、併用注意として注意喚起している。

機構は、薬物相互作用について以下のとおり考える。本薬は、*in vitro* 試験で濃度依存的に CYP3A4 活性を阻害する自殺基質としての作用、及び CYP3A4 の誘導作用を有するという特徴が示されており、このような特徴を踏まえると、薬物動態上で留意すべき相互作用は CYP3A4 基質、阻害又は誘導薬との併用である。この点に関して、申請前後に実施された数多くの相互作用試験の実施により、臨床用量での本薬の血漿中濃度において、代表的な基質及び併用薬との臨床相互作用試験の成績が得られていると考える。また、これらの成績は、相互作用試験を実施していない薬物についても臨床で想定される相互作用の考察を行うための参考情報となると考える。申請者の回答は概ね妥当と判断しているが、本薬の半減期が約 14 時間と類薬と比較して長時間であること、また、併用薬の国内外の使用状況及び類薬での添付文書における情報提供内容の国内外の相違点等も踏まえ、添付文書における情報提供及び注意喚起の内容については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(2) 薬物動態の比較について

機構は、国内外の単回及び反復投与試験の比較検討、並びに患者を対象とした母集団薬物

動態試験法による検討から、日本人と外国人の薬物動態の類似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。

1) 標準的な薬物動態試験法

健康成人を対象とした標準的な薬物動態試験として3試験（単回投与試験：CP8*試験、反復投与試験：CP9*試験及びCP10*試験）を検討した。単回投与試験では日本人の曝露量は外国人に比べてやや低い傾向（20%未満）を示し、CP8*試験の日本人の結果と外国人を対象とした臨床薬理試験13試験の併合解析結果の比較では、日本人における本薬20mg投与時の薬物動態パラメータは、13試験の併合解析の5パーセント以上であることから、日本人の曝露量平均値は全体の中でやや低値の範囲に位置するものの全体的には同様の範囲内に分布し、総合的な評価としては、日本人及び外国人の薬物動態はほぼ同程度であり、臨床的な影響はないと考えられた。反復投与試験では、本薬20mgを10日間反復投与時の本薬及び総メチルカテコール体のAUC_τ及びC_{max}の幾何平均値は、外国人（未変化体のAUC_τ：7669μg・h/L、C_{max}：489μg/L、総メチルカテコール体のAUC_τ：9919μg・h/L、C_{max}：465μg/L、体重を共変量として用いて算出した。以下同様。）と比較して日本人（未変化体のAUC_τ：6250μg・h/L、C_{max}：455μg/L、総メチルカテコール体のAUC_τ：8531μg・h/L、C_{max}：409μg/L）でやや低値を示したが、幾何平均値の比（日本人/外国人）とその90%信頼区間は、未変化体のAUC_τ及びC_{max}で0.81（0.63～1.06）及び0.93（0.74～1.17）、総メチルカテコール体のAUC_τ及びC_{max}で0.86（0.63～1.17）及び0.88（0.65～1.19）と、いずれも1を含んでおり、明らかな差ではないと考えられた。また、本薬及び総メチルカテコール体のAUCに基づく累積係数〔AUC_{τ,ss}（投与10日目）/AUC_τ（投与1日目）〕は、日本人で1.43及び3.01、外国人で1.49及び2.83と、両民族間で同程度であった。

以上より、本薬の単回及び反復投与試験で認められた薬物動態の国内外差は、日本人に対して投与量の調節を必要とするほどのものではないと考えられた。

2) 適用患者を対象とした母集団薬物動態試験法

国内後期第Ⅱ相試験（LVDI試験）の成績を比較対象である海外第Ⅲ相試験（LVDJ試験）の成績と併合して解析し、PPK解析の手法を用いて評価した結果より、本薬の薬物動態に民族の影響は認められず、投与量の調節は必要ないと考えられた。PPK解析による本薬のCL/F及びV/Fにおいて、民族が有意な要因でなかったことから、標準的な薬物動態試験（CP8*、CP9*及びCP10*試験）で日本人と外国人の曝露量が同程度であったことは予測可能な結果であると考えられる。

3) 臨床試験成績の比較

国内後期第Ⅱ相試験（LVDI試験）及び海外第Ⅲ相試験（LVDJ試験）より、本薬の有効性は本薬10mg及び20mgにおいて両民族間で類似し、日本人勃起障害患者で特徴的な安全性上の問題は認められず、プラセボ群における有害事象発現率を考慮すると、日本人及び外国人勃起障害患者の有害事象発現率はほぼ同程度であると考えられた。

以上の結果、日本人で投与量調節を必要とするような結果は認められないと考える。

機構は、国内外の患者背景に若干の違いは認められるものの、本申請では健康成人における薬物動態試験成績のみならず、適用患者における薬物動態を評価した結果も併せて国内外

の薬物動態の比較検討を行っており、これら成績に基づき、薬物動態の観点からは、国内外の用量設定に係る申請者の説明は了承できると判断した。((ii)「有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)

(3) 腎及び肝障害患者に対する投与について

1) 腎障害患者

機構は、CP13*試験では、軽度及び中等度腎障害患者において、健康被験者と比較して本薬及び代謝物の曝露が明らかに増加したにもかかわらず、これら腎障害患者では投与量を調節する必要はないとした判断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。CP13*試験から、軽度から中等度腎障害患者において、本薬 5mg 及び 10mg 投与後の本薬の AUC は、健康成人の約 2 倍、Cmax は約 1.2~1.3 倍であり、CL/F が低下し、 $t_{1/2}$ の延長が認められたものの、AUC 及び Cmax と疼痛及び筋痛の発現や持続期間との間に関連性は認められなかった。また、CP13*試験の本薬 10mg 投与時の腎障害患者と健康成人における本薬及び代謝物濃度の AUC 及び Cmax の分布にはかなりの重なりが認められた。血液透析を受けている末期腎不全患者への本薬 5mg、10mg 及び 20mg 投与 (CP14*試験) により、疼痛や筋痛は認められず、本薬及び代謝物の曝露量は、CP13*試験の軽度から中等度腎障害の腎障害患者の曝露量と概ね近似していた。以上より、健康成人に比べて腎障害患者の本薬の曝露量は増加したが、軽度腎障害と中等度腎障害患者との間で AUC_{0-∞}、Cmax 及び $t_{1/2}$ について有意な差は認められず、本薬投与後の曝露量の増加は腎障害の重症度と一致しないと考えられた。また、CP13*試験で得られた本薬 10mg 投与時の健康成人の AUC_{0-∞} (2868µg·h/L) は、外国人を対象とした臨床薬理試験 13 試験から得られた結果 (AUC_{0-∞} : 4033µg·h/L、本薬 10mg 又は 20mg を単回投与した外国人健康成人 237 例における成績) に比べて低値を示したことから、CP13*試験から得られた軽度及び中等度腎障害患者の薬物動態パラメータも含めた比較を行った。その結果、軽度及び中等度腎障害患者の AUC_{0-∞} (6280µg·h/L 及び 4911µg·h/L) は、健康被験者と比較して約 56%及び 22%増加し、Cmax の上昇はいずれも 17%未満であった。みかけのクリアランス (CL/F) は腎障害患者で 18~36%低下し、 $t_{1/2}$ が延長したが、V/F に差は認められなかった。なお、本薬 5mg 及び 10mg 投与後の総メチルカテコール体の曝露量は、健康成人と比べて軽度及び中等度腎障害患者で約 2.6 倍及び 3.6 倍増加し、腎障害の重症度増加に伴った増加が認められたが、総メチルカテコール体の PDE5 活性は未変化体の 1/13000 未満であり、他の PDE アイソザイムに対しても活性がなく、臨床的な影響はほとんどないと考えられた。

以上より、本薬 20mg までの用量範囲では、軽度及び中等度腎障害を有する ED 患者において、少なくとも本薬を 24 時間以上の投与間隔で適正に使用するのであれば、本薬の投与量の調節を行うことなく、使用可能であると考える。

機構は、重度腎障害患者における本薬の投与間隔を 48 時間以上と設定した根拠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 及び 20mg 単回投与後、血液透析を受けている末期腎不全患者 (CP14*試験) において、本薬の AUC は 2.7~3.8 倍、Cmax は健康成人を対象とした CP3*試験の約 2 倍高値を示した。末期腎不全患者では本薬 5mg~20mg のい

ずれの用量においても有害事象発現率は低く、高い忍容性を示したが、限定された被験者数の結果であり、用量増加に伴って明らかに曝露量の増加が認められた。

重度腎障害患者での投与間隔について、CP14*試験の単回投与のデータに基づいたシミュレーションを行い、末期腎不全患者において10mgを48時間間隔で投与した際の定常状態での曝露量を推定した。推定した定常状態時AUC及びCmaxを、健康成人（CP10*試験）への20mg1日1回投与時の成績と比べた場合、約27%及び14%低値を示すと推定されたことから、血液透析を受けているような重度腎障害患者では本薬の投与は10mgを超えないこととし、かつ48時間以上投与間隔をあけることで、これらの患者に対しても安全性上の問題はなく、有効性が期待できると考えた。しかし、重度腎障害患者における投与量及び投与間隔の調節についても再検討した結果、開始用量である5mgについても、安全性を更に考慮し、投与間隔に一定の規定を加える必要があると考え、5mgに関しても連日投与は行わないこととし、用法・用量を「5mgから開始し、投与間隔を24時間以上とすること。なお、10mgを超えないこととし、10mgを投与する場合は投与間隔を48時間以上とすること。」に変更する。

以上の説明に対し、機構は、米国では、国内の予定用法及び用量と異なり、中等度の腎障害患者に対しては開始用量及び最高用量が設定され、用量調節が必要とされている経緯を説明した上で、国内における腎障害患者に対する用量調節の必要性について再度説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎障害患者への用法及び用量は下記のとおりであり、EUの製品特性概要及び予定する日本の用法及び用量では軽度及び中等度の腎障害患者に対する投与量の調節は規定していないが、米国では、中等度の腎障害患者ではより制限が厳しくなっている。

日本（添付文書案）：重度の腎障害患者については、5mgから開始し、連日投与はしないこと。なお、10mgを超えないこととし、10mgを投与する場合は投与間隔を48時間以上とすること。

EU（製品特性概要）：軽度又は中等度の腎障害患者に対する用量調節の必要はない。重度の腎障害のある患者に対する推奨最高用量は10mgである。

米国（添付文書）：軽度の腎障害患者に対する用量調節の必要はない。中等度（クレアチニンクリアランス31~50mL/min）の腎障害患者に対する推奨開始用量は5mgで1日1回を超えないこととし、最高用量は10mgで48時間に1回を超えないこととする。血液透析を行なっている重度（クレアチニンクリアランス<30mL/min）の腎障害患者に対する推奨最高用量は5mgである。

米国の承認申請パッケージは、EUの承認申請パッケージに加えて、末期腎不全患者を対象とした臨床薬理試験（CP14*試験）が追加された以外は、ほぼ同様な内容であった。米国における腎障害患者への用法及び用量は、腎障害患者を対象に実施した臨床薬理試験2試験（CP13*及びCP14*試験）における本薬の曝露量及び安全性の結果のみに基づいて設定され、臨床試験及び臨床薬理試験を含めた全体の試験成績は考慮されていない。腎障害を有するED患者における母集団薬物動態解析及び安全性の評価結果を総合的に評価すれば、軽度及び中等度腎障害患者において、本薬10mg及び20mgは十分な忍容性を示していること、重度腎障害患者では、本薬10mgを48時間以上の間隔で投与すれば安全性を確保できるものと考え

る。

以上より、本邦における腎障害患者の用法及び用量の設定は妥当であると考える。

2) 肝障害患者

機構は、CP 15*試験では肝障害の程度と曝露との間に一定の傾向が認められなかった点も含め、軽度及び中等度の肝障害を有する患者で 10mg を上限とする用量設定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。CP15*試験では、軽度及び中等度肝障害患者に対し本薬 10mg を投与したとき、本薬の曝露量は肝障害の程度との間に一定の傾向は認められず、健康成人の曝露量と同程度であったことから、本薬 10mg までの範囲においては、軽度及び中等度肝障害患者に対して投与量を調節する必要はないと判断した。CP15*試験で組み入れられた重度肝障害患者は 1 例のみであり、重度肝障害患者に対しては本薬の投与を禁忌とした。一方、軽度及び中等度の肝障害患者に対しては、Child-Pugh 分類による肝障害患者における本薬 20mg 投与の臨床及び薬物動態を示すデータはないこと、本薬の消失には肝代謝が大きく関与し蓄積の可能性が考えられることを考慮し、10mg を超えないよう制限を加えた。

機構は、腎障害患者における用法及び用量の設定並びに添付文書における情報提供及び注意喚起の内容等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(ii) 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>

(1) 国内臨床試験

1) 国内及び海外第 I 相試験 (■■■■-CP8*/5.3.3.1.1.1: 20■■年■月～20■■年■月) 試験期間4ヶ月*

日本人健康成人男性及び外国人健康成人男性を対象に、本薬を単回経口投与した時の安全性及び薬物動態を評価するために、無作為化プラセボ対照試験が実施され、本薬 5、10、20、40mg 又はプラセボが、3 期からなる不完全ブロック配置により投与された。休薬期間は 10 日以上とされた。(薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照)。

日本人 34 例、外国人 33 例が試験を完了し、有害事象は日本人でプラセボ投与 25.0% (3/12 例)、5mg 投与 37.5% (9/24 例)、10mg 投与 21.7% (5/23 例)、20mg 投与 45.8% (11/24 例)、40mg 投与 60.9% (14/23 例)、外国人でプラセボ投与 58.3% (7/12 例)、5mg 投与 70.8% (17/24 例)、10mg 投与 41.7% (10/24 例)、20mg 投与 70.8% (17/24 例)、40mg 投与 81.8% (18/22 例) に認められた。死亡例は認めなかった。重篤な有害事象は、日本人に 1 例認められた。27 歳男性であり、40mg 投与 10 日後に肺気胸を認めたが因果関係は否定されている。因果関係の否定できない有害事象の主なもの(本薬投与時に複数発現)は、頭痛(日本人: プラセボ投与 3 例、5mg 投与 1 例、10mg 投与 1 例、20mg 投与 10 例、40mg 投与 10 例、外国人: プラセボ投与 2 例、5mg 投与 3 例、10mg 投与 4 例、20mg 投与 7 例、40mg 投与 13 例)、背部痛(日本人: 5mg 投与 2 例、10mg 投与 2 例、20mg 投与 1 例、外国人: プラセボ投与 1 例、5mg 投与 6 例、10mg 投与 1 例、20mg 投与 3 例、40mg 投与 8 例)、嘔気(日本人: 5mg 投与 1 例、20mg 投与 1 例、外国人: プラセボ投与 1 例、20mg 投与 1 例)、四肢痛(日本人: 20mg 投与 2 例、40mg 投与 2 例)、筋痛(外国人: 5mg 投与 3 例、10mg 投与 1 例、20mg 投与 1 例、