

40mg 投与 3 例)、勃起増強 (外国人 : 5mg 投与 1 例、10mg 投与 2 例、20mg 投与 2 例、40mg 投与 1 例) であった。

2) 国内第 I 相試験 (■■■■-CP9*/5.3.3.1.1.2 : 20■■年■■月~20■■年■■月) 試験期間3ヵ月*

日本人健康成人男性を対象に、本薬の反復経口投与時の安全性及び薬物動態について検討するために、無作為化二重盲検比較試験が実施され、本薬 20mg 又はプラセボが 1 日 1 回 10 日間反復経口投与された。(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)。

24 例が組入れられ、23 例が試験を完了し、有害事象がプラセボ群 66.7% (4/6 例)、20mg 群 77.8% (14/18 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。因果関係の否定できない有害事象の主なもの (本薬群で複数発現) は、頭痛 (20mg 群 8 例)、背部痛 (プラセボ群 1 例、20mg 群 8 例)、四肢痛 (20mg 群 4 例)、嘔気 (20mg 群 3 例)、浮動性めまい (20mg 群 2 例)、脱力 (20mg 群 2 例) であった。

3) 国内後期第 II 相試験 (ブリッジング試験 : ■■■■-LVDI/5.3.5.1.1.1.11 : 20■■年■■月~20■■年■■月) 試験期間8ヶ月*

勃起障害を有する日本人男性患者 (目標症例数 320 例、各群 80 例) を対象に、本薬 3 用量 (5mg、10mg、20mg) 1 日 1 回を超えない 12 週間必要時投与の有効性及び安全性を検討するために、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。重症度及び病因学的分類については不問とされた。343 例 (プラセボ群 86 例、5mg 群 85 例、10mg 群 86 例、20mg 群 86 例) が各投与群に割り付けられ、302 例 (プラセボ群 67 例、5mg 群 77 例、10mg 群 79 例、20mg 群 79 例) が試験を完了した。主要及び副次的解析は、intent-to-treat (以下 ITT) の考え方を適用して実施され、安全性解析対象例数は 343 例、有効性解析の対象集団は、ベースライン及び投与後の両データを有するすべての患者とされた。安全性解析対象例において、体重の平均値±SD は 68.80±9.94kg で、病型の分布は器質性 32.4%、心因性 28.6%、混合型 39.1% であった。1 週間毎の平均服薬回数はプラセボ群 2.43 回、5mg 群 2.57 回、10mg 群 2.34 回及び 20mg 群 2.35 回であった。

有効性について、主要評価項目には国際勃起機能スコア (IIEF) 調査票の勃起機能ドメインスコア (最終観察時のデータが欠測の場合は、直前の欠測値でない投与開始後のデータで代用、以下 LOCF)、患者日記中の性交に関する質問 (Sexual Encounter Profile : SEP) の質問 2 (パートナーの膣への挿入はできましたか) にはいと回答した割合 (%)、質問 3 (勃起は十分に持続し、性交に成功しましたか) にはいと回答した割合 (%) 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 勃起機能ドメインスコア変化量 (投与群、施設、ベースライン (Visit 2) 値及びベースライン値と投与群との交互作用 ($p < 0.10$ で有意な場合のみ) を含む共分散分析に基づく最小二乗平均±SE、以下同じ) は、プラセボ群 2.05±0.71、5mg 群 7.51±0.72、10mg 群 9.10±0.71 及び 20mg 群 9.38±0.71 で、Dunnnett 法による多重比較の結果、10mg 及び 20mg は共にプラセボに対して統計学的に有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$)。また、対比較の結果、5mg 群はプラセボ群に対し統計学的に有意差が認められた ($p < 0.001$)。投与後の SEP の質問 2 の割合の変化量は、プラセ

ボ群 8.59±2.99、5mg 群 28.50±3.02、10mg 群 35.97±2.99 及び 20mg 群 36.52±2.99 で、質問 3 の割合の変化量は、プラセボ群 12.29±3.46、5mg 群 34.31±3.49、10mg 群 47.26±3.46 及び 20mg 群 50.80±3.45 で、それぞれ Dunnett 法による多重比較の結果、10mg 及び 20mg は共にプラセボに対して統計学的に有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$)。また、対比較の結果 5mg はプラセボに対し統計学的に有意差が認められた ($p < 0.001$)。副次評価項目である IIEFQ3 (挿入の頻度) のスコアの変化量はプラセボ群 0.47±0.14、5mg 群 1.24±0.14、10mg 群 1.55±0.14 及び 20mg 群 1.53±0.14、IIEFQ4 (勃起の維持) のスコアの変化量はプラセボ群 0.42±0.14、5mg 群 1.50±0.15、10mg 群 1.90±0.14 及び 20mg 群 1.79±0.14 であった。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、プラセボ群 27.9% (24/86 例)、5mg 群 40.0% (34/85 例)、10mg 群 41.9% (36/86 例)、20mg 群 54.7% (47/86 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、5mg 群で 1 例 (尿管結石)、10mg 群で 1 例 (前立腺炎、腎盂腎炎)、20mg 群で 1 例 (精神障害) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との関連性が否定できない有害事象はプラセボ群 11.6% (10/86 例)、5mg 群 21.2% (18/85 例)、10mg 群 26.7% (23/86 例)、20mg 群 33.7% (29/86 例) で認められた。主なもの (本薬で 5%以上) は、頭痛 (プラセボ群 5.8% (5 例)、5mg 群 5.9% (5 例)、10mg 群 10.5% (9 例)、20mg 群 17.4% (15 例))、潮紅 (プラセボ群 1.2% (1 例)、5mg 群 4.7% (4 例)、10mg 群 4.7% (4 例)、20mg 群 5.8% (5 例))、ほてり (プラセボ群 1.2% (1 例)、10mg 群 7.0% (6 例)、20mg 群 3.5% (3 例)) であった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (████████-CP10*/5.3.3.1.1.3 : 20██年██月~20██年██月) 試験期間4ヶ月*

英国において、外国人健康成人男性を対象に、本薬の反復経口投与時の血行動態、安全性及び薬物動態について検討するために、無作為化二重盲検比較試験が実施された。症例は二つのパートに分けられ、パート A の症例は本薬 10mg、20mg 又はプラセボが、パート B の症例は本薬 10mg 又は 20mg が 1 日 1 回 10 日間反復経口投与された。

パート A 完了例 47 例、パート B 完了例 28 例であり、有害事象がプラセボ群 86.7% (13/15 例)、10mg 群 96.9% (31/32 例)、20mg 群 100% (33/33 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象は、10mg 群に 29 例、20mg 群に 32 例、プラセボ群に 8 例認められ、10mg 及び 20mg 群の因果関係を否定できない有害事象の発現頻度はプラセボ群に比して明らかに高かった。本試験で多く認められた因果関係を否定できない有害事象は、頭痛、背部痛、筋痛であり、他の臨床薬理試験で認められた有害事象と同様であった。

2) 効果発現時間と作用持続時間について検討した試験

①効果発現時間の検討試験 (████████-C1*/5.3.5.1.1.1.2 : 20██年██月~20██年██月) 試験期間4ヶ月*

米国において、勃起障害を有する男性患者 (目標症例数 : 各群 66 例) を対象として、本薬の 2 用量 (10mg、20mg) の投与後 30 分以内における薬効発現時間を検討するために、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。重症度及び病因学的分類については不問とされた。薬効発現までの時間とは、治験薬投与から、挿入可能で性交の成功に十

分な時間持続する勃起に最初に達するまでの経過時間と定義され、SEPの質問3で評価された。223例（プラセボ群74例、10mg群74例、20mg群75例）が割り付けられ、214例（プラセボ群68例、10mg群72例、20mg群74例）が試験を完了した。30分以内に反応（勃起の達成）が得られたのは、プラセボ群17.6%（50/284回）、10mg群25.0%（73/292回）、20mg群34.0%（102/300回）であった。プラセボと本薬2用量との2群比較として、30分時点から1分単位で遡り両群の勃起達成率に有意差が見られなくなるまで検討したところ、20mg群に関しては投与後16分時点まで、プラセボと比較して統計学的な有意差が認められ（16分時点：p=0.012、投与群、施設、EDの重症度及び週を説明変数とし、患者を繰り返し因子とした一般化推定方程式、以下同じ）、続いて実施されたプラセボと10mg群との2群比較では、投与後30分時点までの勃起達成率に関する統計学的な有意差は認められなかった（30分時点：p=0.054）。

②効果持続時間の検討試験（████████-C3*/5.3.5.1.1.1.5：20██年██月～20██年██月）試験期間4ヶ月*

欧州及び米国において、勃起障害を有する男性患者（目標症例数：各群134例）を対象として、本薬20mgの24時間後及び36時間後の有効性を検討するために、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。重症度及び病因学的分類については不問とされた。有効性は、SEPの質問3にはいと回答した割合で評価された。348例（プラセボ群173、20mg群175例）が割り付けられ、327例（プラセボ群164例、20mg群163例）が試験を完了した。投与24時間後及び36時間後に性交を行った場合、はいと回答した割合は、24時間後のプラセボ群31.3%（90/288回）、20mg群57.3%（153/267回）、36時間後はプラセボ群29.9%（79/264回）、20mg群60.4%（166/275回）であり、いずれもプラセボに対して統計学的に有意差が認められた（いずれもp<0.001、ベースライン値等を説明変数に含めたロジスティック回帰分析）。

③効果持続時間の検討試験（████████-C2*/5.3.5.1.1.1.3及び4：20██年██月～20██年██月及び9月）試験期間3ヵ月及び11ヶ月*

米国において、勃起障害を有する男性患者（目標症例数：各群160例）を対象として、本薬2用量（10mg、20mg）の24時間後及び36時間後の有効性を検討するために、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。重症度及び病因学的分類については不問とされた。有効性は、SEPの質問3にはいと回答した割合（%）で評価された。483例（プラセボ群161例、10mg群161例、20mg群161例）が各投与群に割り付けられ、435例（プラセボ群144例、10mg群145例、20mg群146例）がVisit4を完了した。投与24時間後及び36時間後に性交を行った場合、はいと回答した割合の変化量（共分散分析による最小二乗平均値±標準誤差）は、24時間後のプラセボ群10.44±4.63、10mg群25.81±4.66、20mg群41.75±4.59、36時間後はプラセボ群-0.94±4.77、10mg群22.90±4.45、20mg群28.74±4.42であり、いずれもプラセボに対して統計学的に有意差が認められた（24時間後の10mg群：p=0.038、24時間後の20mg群、36時間後の10mg群及び20mg群：それぞれp<0.001、Dunnnettの多重比較）。

3) 海外第Ⅲ相試験（ブリッジング対象試験：████████-LVDJ/5.3.5.1.1.1.12：20██年██月～20██年██月）試験期間7ヶ月*

カナダにおいて、勃起障害を有する男性患者（目標症例数 225 例、プラセボ群 45 例、本薬群各 90 例）を対象として、本薬 2 用量（10mg、20mg）1 日 1 回を超えない 12 週間必要時投与の有効性及び安全性を検討するために、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。重症度及び病因学的分類については不問とされた。253 例（プラセボ群 50 例、10mg 群 103 例、20mg 群 100 例）が割り付けられ、219 例（プラセボ群 44 例、10mg 群 89 例、20mg 群 86 例）が試験を完了した。主要及び副次的解析は、ITT の考え方を適用して実施され、安全性解析対象例数は 253 例、有効性解析の対象集団は、ベースライン及び投与後の両データを有するすべての患者とされた。安全性解析対象例において、体重の平均値±SD はプラセボ群 84.15±11.74kg、10mg 群 87.76±16.30kg、20mg 群 89.92±14.67kg、病型の分布はプラセボ群で心因性 8.0%、器質性 60.0%、混合型 32.0%、10mg 群で心因性 4.9%、器質性 63.1%、混合型 32.0%、20mg 群で心因性 11.0%、器質性 54.0%、混合型 35.0%であった。

有効性について、主要評価項目には IIEF 調査票の勃起機能ドメインスコア（LOCF）、SEP の質問 2 にはいと回答した割合（%）、質問 3 にはいと回答した割合（%）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 勃起機能ドメインスコア変化量（投与群、施設、ベースライン（Visit 2）値及びベースライン値と投与群との交互作用（ $p < 0.10$ で有意な場合のみ）を含む共分散分析に基づく最小二乗平均±SE、以下同じ）は、プラセボ群-0.69±1.07、10mg 群 6.47±0.75 及び 20mg 群 8.15±0.77 で、Dunnnett 法による多重比較の結果、10mg 及び 20mg 群は共にプラセボ群に対して統計学的に有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。投与後の患者 SEP の質問 2 の割合の変化量は、プラセボ群-6.42±4.14、10mg 群 20.69±2.87 及び 20mg 群 22.73±2.91、質問 3 の割合の変化量は、プラセボ群 4.80±4.55、10mg 群 31.12±3.17 及び 20mg 群 31.52±3.21 で、それぞれ Dunnnett 法による多重比較の結果、10mg 及び 20mg 群は共にプラセボ群に対して統計学的に有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。副次評価項目である IIEFQ3（挿入頻度）のスコアの変化量はプラセボ群-0.40±0.21、10mg 群 1.02±0.15 及び 20mg 群 1.22±0.15、IIEFQ4（勃起の維持）のスコアの変化量はプラセボ群 0.17±0.22、10mg 群 1.30±0.15 及び 20mg 群 1.58±0.16 であった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、プラセボ群 56.0%（28/50 例）、10mg 群 68.9%（71/103 例）、20mg 群 71.0%（71/100 例）で認められた。無作為割付後に死亡例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プラセボ群 12.0%（6/50 例）、10mg 群 32.0%（33/103 例）、20mg 群 38.0%（38/100 例）で認められた。主なもの（本薬で 5%以上）は、頭痛（プラセボ群 4.0%（2 例）、10mg 群 11.7%（12 例）、20mg 群 15.0%（15 例））、消化不良（プラセボ群 0%（0 例）、10mg 群 8.7%（9 例）、20mg 群 17.0%（17 例））、血管拡張（プラセボ群 4.0%（2 例）、10mg 群 3.9%（4 例）、20mg 群 6.0%（6 例））であった。

4) 海外第Ⅲ相試験：勃起障害を有する糖尿病患者（ -LVBK/5.3.5.1.1.1.6：19 年 月～20 年 月）試験期間9ヶ月*

スペインにおいて、勃起障害を有する糖尿病男性患者（目標症例数 210 例、各 70 例）を対象として、本薬 2 用量（10mg、20mg）1 日 1 回を超えない 12 週間必要時投与の有効性及び安全性を検討するために、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

重症度及び病因学的分類については不問とされた。216例（プラセボ群71例、10mg群73例、20mg群72例）が割り付けられ、191例（プラセボ群64例、10mg群66例、20mg群61例）が試験を完了した。主要及び副次的解析は、ITTの考え方を適用して実施され、安全性解析対象例数は216例、有効性解析の対象集団は、ベースライン及び投与後の両データを有するすべての患者とされた。安全性解析対象例において、体重の平均値±SDはプラセボ群80.35±12.42kg、10mg群80.29±9.93kg、20mg群80.56±13.86kg、HbA1cの平均値±SDはプラセボ群8.23±1.53%、10mg群8.21±1.22%、20mg群8.30±1.46%であった。

有効性について、主要評価項目にはIIEF調査票の勃起機能ドメインスコア（LOCF）、SEPの質問2にはいと回答した割合（%）、質問3にはいと回答した割合（%）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勃起機能ドメインスコア平均変化量（投与群、施設、ベースライン（Visit 2）値及び必要に応じてベースライン値と投与群との交互作用を考慮した共分散分析に基づく最小二乗平均±SE、以下同じ）は、プラセボ群0.13±0.93、10mg群6.87±0.92及び20mg群7.09±0.95で、Dunnnett法による多重比較の結果、10mg及び20mg群は共にプラセボ群に対して統計学的に有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。投与後の患者SEPの質問2の割合の変化量は、プラセボ群-4.02±3.79、10mg群22.95±3.73及び20mg群22.49±3.83、質問3の割合の変化量は、プラセボ群2.29±3.81、10mg群29.84±3.76及び20mg群27.48±3.86で、それぞれDunnnett法による多重比較の結果、10mg及び20mg群は共にプラセボ群に対して統計学的に有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。副次評価項目であるIIEFQ3のスコアの変化量はプラセボ群-0.03±0.19、10mg群1.09±0.19及び20mg群1.27±0.19、IIEFQ4のスコアの変化量はプラセボ群0.07±0.19、10mg群1.39±0.19及び20mg群1.33±0.19であった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、プラセボ群31.0%（22/71例）、10mg群39.7%（29/73例）、20mg群44.4%（32/72例）で認められた。死亡例は認めなかった。重篤な有害事象がプラセボ群1例（68歳男性の頭部損傷、硬膜下血腫、呼吸不全及び心筋梗塞）、10mg群2例（56歳男性の膀胱新生物及び尿路感染症、67歳男性の前立腺癌）に認められたがいずれも因果関係は否定された。治験薬との関連性が否定できない有害事象はプラセボ群2.8%（2/71例）、10mg群23.3%（17/73例）、20mg群25.0%（18/72例）で認められた。主なもの（本薬で5%以上）は、消化不良（プラセボ群0%（0例）、10mg群11.0%（8例）、20mg群8.3%（6例））、頭痛（プラセボ群1.4%（1例）、10mg群8.2%（6例）、20mg群6.9%（5例））であった。

5) 海外第Ⅲ相試験：勃起障害を有する根治的な前立腺摘除術後の患者

（**██████████-C5*/5.3.5.1.1.1.10**：20██年██月～20██年██月）試験期間11ヶ月*

海外（カナダ、ドイツ、イタリア、スペイン、オランダ、イギリス、アメリカ）において、勃起障害を有する根治的な恥骨後式両側神経温存前立腺摘除術後の患者（目標症例数300例、本薬群200例、プラセボ群100例）を対象として、本薬20mg 1日1回を超えない12週間必要時投与の有効性及び安全性を検討するために、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。重症度については不問とされた。303例（プラセボ群102例、20mg群201例）が割り付けられ、237例（プラセボ群76例、20mg群161例）が試験を完了した。