

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 303 例とされた。そのうち手術後にいくらかの勃起が認められる患者は 201 例であった。有効性については ITT 解析対象例及び手術後にいくらかの勃起が認められる患者の二つの集団について解析された。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 84.27±11.62kg、20mg 群 84.94±12.07kg 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。

主要な有効性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 (平均値±SD、以下同じ) は、プラセボ群 1.072±5.613、20mg 群 5.281±7.519 であり 20mg 群はプラセボ群に対して統計学的に有意差が認められた ($p<0.001$: 共分散分析、以下同じ)。投与後の SEP の質問 2 の割合の変化量及び質問 3 の割合の変化量は、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 $p<0.001$)。もう一つの主要な有効性解析対象集団である手術後にいくらかの勃起が認められる患者では、投与後の IIEF 勃起機能ドメインスコア変化量は、プラセボ群 0.391±5.438、20mg 群 5.862±7.717 であり、20mg はプラセボに対して統計学的に有意差が認められた ($p<0.001$)。投与後の患者 SEP の質問 2 の割合の変化量及び質問 3 の割合の変化量は、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 $p<0.001$)。

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 26.5% (27/102 例)、20mg 群 51.7% (104/201 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にのみ 2 例認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象はプラセボ群 7.8% (8/102 例)、20mg 群 39.8% (80/201 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 3.9% (4 例)、20mg 群 20.4% (41 例))、消化不良 (プラセボ群 1% (1 例)、20mg 群 10.4% (21 例))、筋痛 (プラセボ群 0% (0 例)、20mg 群 6.0% (12 例)) であった。

6) 海外長期投与試験 (■■■■-LVCQ/5.3.5.1.1.1.13 及び 5.3.5.1.1.1.14 : 20■■年■■月~20■■年■■月) 試験期間9ヶ月*

オーストラリアにおいて、勃起障害を有する男性患者 (目標症例数約 120 例、プラセボ群 40 例、本薬群 80 例) を対象として、20mg 1 日 1 回を超えない 24 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。140 例 (プラセボ群 47 例、20mg 群 93 例) が割り付けられ、120 例 (プラセボ群 43 例、20mg 群 77 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 140 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 85.50±15.93kg、20mg 群 85.97±11.74kg、病因学的分類の分布はプラセボ群で心因性 4.3%、器質性 44.7%、混合型 51.1%、20mg 群で心因性 10.8%、器質性 39.8%、混合型 49.5%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 (平均値 ± SD、以下同じ) は、プラセボ群 -1.609 ± 4.384、20mg 群 6.770 ± 9.541 で、20mg はプラセボに対して統計学的に有意差が認められた ($p < 0.001$: 共分散分析、以下同じ)。投与後の患者 SEP の質問 2 の割合の変化量は、プラセボ群 -7.532 ± 24.905、本薬 20mg 群 26.463 ± 32.272、質問 3 の割合の変化量は、プラセボ群 0.931 ± 21.066、20mg 群 40.158 ± 36.261 で、いずれの項目においても 20mg はプラセボに対して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 のスコアの変化量はプラセボ群 -0.522 ± 1.027、20mg 群 0.862 ± 2.147、IIEFQ4 のスコアの変化量はプラセボ群 -0.267 ± 1.031、20mg 群 1.333 ± 1.859 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 78.7% (37/47 例)、20mg 群 89.2% (83/93 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 4 例 (肛門周囲膿瘍 1 例、臍ヘルニア及び創傷感染 1 例、基底細胞癌及び癒痕ヘルニア 1 例、頭部外傷、擦過傷及び脊髄損傷 1 例)、20mg 群 5 例 (前立腺癌 1 例、鼻茸 1 例、通風性関節炎 1 例、尿閉 1 例、胃炎 1 例) に認められたがいずれも因果関係は否定されている。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 10.6% (5/47 例)、20mg 群 57.0% (53/93 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 4.3% (2 例)、20mg 群 31.2% (29 例))、消化不良 (プラセボ群 0% (0 例)、20mg 群 18.3% (17 例))、背部痛 (プラセボ群 2.1% (1 例)、20mg 群 7.5% (7 例))、潮紅 (プラセボ群 0% (0 例)、20mg 群 5.4% (5 例))、鼻閉 (プラセボ群 0% (0 例)、20mg 群 5.4% (5 例)) であった。

7) 海外長期投与試験 (██████-C26*/5.3.5.2.1.1 : 20██年██月~20██年██月) 試験期間10ヶ月*

海外 (カナダ及びオーストラリア) において、他の本薬の臨床試験 (LVDJ 及び LVCQ 試験) に参加した勃起障害を有する男性患者 (目標症例数約 350 例) を対象として、本薬 20mg 1 日 1 回を超えない必要時投与の 6 ヶ月間の安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。重症度及び病因学的分類については不問とされた。

331 例が本試験に登録され、先行する試験で本薬投与群であった症例が 246 例 (以下 IC 群)、プラセボ投与群であった症例が 85 例 (以下 P 群) であった。300 例 (90.6%) が治験を完了した。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、IC 群 55.3% (136/246 例)、P 群 60.0% (51/85 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、13 例に認められた。その内訳は、指切断及び四肢外傷性切断 1 例、脳新生物 1 例、心筋梗塞 1 例、虫垂炎 1 例、前立腺癌 1 例、慢性閉塞性気道疾患、急性気管支炎及び肺腺癌 1 例、肺炎 1 例、鼻茸 1 例、基底細胞癌 1 例、皮膚有棘細胞癌 1 例、関節腫脹 1 例、肺塞栓症 1 例、鼠径ヘルニア、結腸癌、転移、下痢及び嘔吐 1 例であった。これらはすべて因果関係が否定された。因果関係を否定できない有害事象が、IC 群 18.3% (45/246 例)、P 群 41.2% (35/85 例) で認められた。主なもの (いずれかの群で 5%以上) は、頭痛 (IC 群 8.5% (21 例)、P 群 12.9% (11 例))、消化不良 (IC 群 6.5% (16 例)、P 群 16.5% (14 例))、血管拡張 (IC 群 4.9% (12 例)、P 群 5.9% (5 例)) であった。

8) 海外長期投与試験 (■■■■-LVBL/5.3.5.2.1.2 : 19■■年■■月~20■■年■■月) 試験期間3年3ヵ月*
海外 (アルゼンチン、ベルギー、カナダ、ドイツ、イタリア、メキシコ、スペイン及びオランダ) において、他の本薬の臨床試験 (LVAC、LVBK、LVBN、C4* 及び LVCE 試験) に参加した勃起障害を有する男性患者 (目標症例数約 1200 例) を対象として、本薬 1 日 1 回を超えない必要時投与の 2 年間の安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。重症度及び病因学的分類については不問とされた。各患者は、10mg から投与を開始し、5mg、10mg 及び 20mg の可変用量とされた。

1173 例が本試験に登録され、先行する試験で本薬投与群であった症例が 727 例 (以下 IC 群)、プラセボ投与群であった症例が 335 例 (以下 P 群)、シルデナフィル投与群であった症例が 111 例 (以下 Sld 群) であった。493 例 (42.0%) が 24 ヶ月後まで治験を完了した。早期中止となった 680 例 (58.0%) 中 234 例 (19.9%) は、治験実施期間を 24 ヶ月から 18 ヶ月に短縮するという治験依頼者の判断により、18 ヶ月後で治験を中止した。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、IC 群 72.6% (528/727 例)、P 群 71.3% (239/335 例)、Sld 群 65.8% (73/111 例) で認められた。死亡例 (試験中止後の発現症例を含む) は 6 例 (胆嚢胆管癌 1 例、自殺 1 例、心停止 2 例、心不全 1 例、転移性前立腺癌の進行 1 例) に認められたがいずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、IC 群 8.5% (62/727 例)、P 群 9.3% (31/335 例)、Sld 群 7.2% (8/111 例) で認められた。このうち因果関係を否定できない有害事象は、心筋梗塞 2 例、心房細動 1 例、心房細動及び脳梗塞 1 例、狭心症 1 例、吐血 1 例、意識消失 1 例であった。因果関係を否定できない有害事象が、IC 群 29.6% (215/727 例)、P 群 34.0% (114/335 例)、Sld 群 42.3% (47/111 例) で認められた。主なもの (いずれかの群で 5% 以上) は、頭痛 (IC 群 13.2% (96 例)、P 群 12.2% (41 例)、Sld 群 18.9% (21 例))、消化不良 (IC 群 8.1% (59 例)、P 群 9.6% (32 例)、Sld 群 5.4% (6 例))、潮紅 (IC 群 2.1% (15 例)、P 群 4.8% (16 例)、Sld 群 5.4% (6 例)) であった。

(3) 海外臨床薬理試験

1) 高齢者への投与 (■■■■-CP12*/5.3.3.3.1.1 : 1999年7月~1999年12月) 試験期間6ヶ月*
外国人健康若年男性 (12 例) 及び健康高齢男性 (12 例) を対象として、本薬 10mg を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態について検討するために、非盲検並行群間比較試験が実施された。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動含む) は、高齢者で 58.3% (7/12 例)、若年者では 66.7% (8/12 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。主な有害事象 (いずれかの群で複数発現) は、背部痛 (高齢者 3 例、若年者 4 例)、筋痛 (高齢者 4 例、若年者 2 例)、頭痛 (高齢者 2 例、若年者 4 例)、無力症 (高齢者 1 例、若年者 2 例) であった。臨床検査値及び心電図に、臨床的に問題となるような所見は認められなかった。(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)

2) 腎障害又は肝障害患者への投与

①軽度及び中等度腎障害患者 (■■■■-CP13*/5.3.3.3.1.2 : 19■■年■■月~20■■年■■月) 試験期間10ヶ月*

外国人健康成人 12 例、軽度 8 例、中等度 8 例を対象に、本薬 5 又は 10mg 単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するために、非盲検並行群間比較試験が実施された。

安全性について、5 又は 10mg 投与時の有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、健康成人 50.0%（2/4 例）又は 12.5%（1/8 例）、軽度腎障害患者 33.3%（1/3 例）又は 20.0%（1/5 例）、中等度腎障害患者 16.7%（1/6 例）又は 83.3%（5/6 例）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象（いずれかの群で複数発現）は、疼痛（中等度・10mg 投与 2 例 4 件、同・5mg 投与 1 例 3 件）、頭痛（軽度・5mg 投与 1 例 3 件、中等度・10mg 投与 1 例 1 件）、筋痛（中等度・10mg 投与 2 例 2 件）であった。

②末期腎不全患者（██████-CP14*/5.3.3.3.1.3：20██年██月～20██年██月）試験期間13ヶ月*

血液透析を受けている外国人末期腎不全患者 16 例を対象に、本薬 5mg、10mg 又は 20mg の単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するために、非盲検試験が実施された。

安全性について、5、10 又は 20mg 投与時の有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、50.0%（3/6 例）、41.7%（5/12 例）又は 16.7%（1/6 例）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象（いずれかの群で複数発現）は、頭痛 NOS（5mg 投与 2 例 2 件、10mg 投与 2 例 3 件）、傾眠（10mg 投与 3 例 3 件）であった。

③肝障害患者（██████-CP15*/5.3.3.3.1.4：19██年██月～20██年██月）試験期間8ヶ月*

外国人健康成人 8 例、軽微 8 例、軽度 8 例、中等度 8 例、重度 1 例を対象に、本薬 10mg 単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するために、非盲検並行群間比較試験が実施された。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、健康成人 62.5%（5/8 例）、軽微 25.0%（2/8 例）、軽度 37.5%（3/8 例）、中等度 25.0%（2/8 例）であった。なお、重度の患者は 1 例のみであったので安全性の考察はできなかつたとしている。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。中等度肝障害患者 1 例が高度の有害事象（下痢）を発現したが、本薬との因果関係はないと判断された。主な有害事象（いずれかの群で複数発現）は、頭痛（健康成人 4 例 4 件、軽微 1 例 2 件、軽度 2 例 3 件、中等度 1 例 1 件）、筋痛（健康成人 2 例 2 件、軽微 1 例 1 件、軽度 2 例 2 件）であった。（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）

3) 視覚及び色覚について検討した試験

①視覚及び色覚への影響（██████-CP47*/5.3.5.4.1.1：20██年██月～20██年██月）試験期間3ヶ月*

外国人健康成人男性（18 例）を対象に、本薬単回経口投与による視覚機能及び色覚への影響を評価するために、無作為化プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験が実施された。本薬 10mg、20mg 又はプラセボが投与され、休薬期間は少なくとも 10 日間とされた。

本薬 10mg 及び 20mg 投与時のファーンズワース-マンセル (FM) 100 色相配列検査におけるエラースコアは、右眼、左眼共にプラセボとの有意差は認められず、本薬 10mg 及び 20mg 単回経口投与による色覚への影響は認められなかった。本薬 10mg 及び 20mg 投与 7 時間後における網膜電位図 (ERG) の振幅及び潜時の値は投与前と同様であり、プラセボとの比較においても、臨床的に有意な変化は認められなかった。同様に視野、視力、眼内圧についても、投与前及びプラセボと比較し、臨床的に有意な変化は認められなかった。

②視覚及び色覚への影響 (CP48*/5.3.5.4.1.2 : 20 年 月 ~ 20 年 月) 試験期間5ヶ月*

外国人健康成人男性 (60 例) を対象に、本薬又はシルデナフィルの単回経口投与による、視覚機能及び色覚への影響を評価するために、無作為化実薬対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。本薬 20mg 又はシルデナフィル 100mg が投与され、休薬期間は少なくとも 10 日間とされた。

本薬 20mg 及びシルデナフィル 100mg において、FM100 色相配列検査で測定できる臨床的に有意な視覚異常は認められなかった。また、視力、視野、前眼部・後眼部検査、及び網膜電位検査の異常も認められなかった。眼内圧も本薬 20mg 又はシルデナフィル 100mg の投与前後で変化はなかった。

③視覚及び色覚への影響 (CP49*/5.3.5.4.1.3 : 20 年 月 ~ 20 年 月) 試験期間4ヶ月*

外国人健康成人男性 (63 例) を対象に、本薬又はシルデナフィルの単回経口投与による、視覚機能及び色覚への影響を評価するために、無作為化プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験が実施された。本薬 40mg、シルデナフィル 200mg 又はプラセボが投与され、休薬期間は少なくとも 10 日間とした。

シルデナフィル 200mg 投与における投与 1 及び 2 時間後のエラースコアは本薬 40mg 投与及びプラセボ投与に比し有意に高値を示した。本薬 40mg 投与時のエラースコアについて、プラセボ投与に対する有意差は認められなかった。

網膜電位検査では、潜時の白色光 a 波のみ、本薬 40mg とプラセボ投与間で有意な差が認められたが、差の平均値は両眼共に約 0.25ms であり、プラセボ投与と比して約 1% の増加であるため、臨床的な意義はないと考えられた。白色光 a 波における潜時を除いて、潜時及び振幅は本薬 40mg とプラセボ間で有意な差は認められなかった。一方、本薬 40mg とシルデナフィル 200mg 投与では、青色光 b2 を除き、シルデナフィル 200mg 投与の方が ERG の潜時が有意に延長する傾向が認められた。視力検査では、いずれの時点も投与前値と同程度であり、異常は認められなかった。

4) 心筋血流への影響 (CP50*/5.3.5.4.1.5 : 20 年 月 ~ 20 年 月) 試験期間12ヶ月*

冠動脈疾患歴がある外国人男性 (7 例) を対象に、本薬を単回投与したときの心筋血流への影響を評価するために、プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。本薬 20mg 又はプラセボを投与して約 1 時間後にポジトロン放射断層撮影 (PET) を、トレーサーとして $^{13}\text{NH}_3$ を使用し実施した。トレーサーをウォッシュアウト (約 40 分間) した後、アデノシン 0.14mg/kg/min を 6 分かけて静脈内投与し、2 回目の PET スキャンを実施した。2 回目のウォッシュアウト (約 40 分間) 後、ドブタミンを静脈内投与し、各被験者の予測最大心拍数の 75% になるか、最大注入速度が 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ になるかのいずれかまで用量を漸増し、この時点で達したときに 3 回目の PET スキャンを実施した。

本薬 20mg 投与時とプラセボ投与時を比較したところ、安静時全体的心筋血流、局所的な心筋血流及びドブタミン誘発全体的心筋血流増加に対する明らかな影響の違いは認められなかった。ただし、ドブタミン誘発局所的な心筋血流増加については、ほとんどの領域で本薬 20mg 投与時により増強される傾向がみられ、遠位側方領域ではプラセボ投与時に対して有意差が認められた。

5) QTc 間隔への影響 (CP51*/5.3.5.4.1.6 : 20 年 月 ~ 20 年 月) 試験期間5ヶ月*

外国人健康成人男性を対象に、本薬を単回投与したときの QT 間隔への影響を評価するために、無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験が実施された。各期の1日目に本薬 100mg (20mg×5錠)、イブチリド 0.002mg/kg 10 分間点滴静注、又はプラセボが投与された。各期の休薬期間は 12 日以上とされた。

99 例が組入れられ、90 例が試験を完了した。試験を完了した 90 例のうち、60 例が本薬 100mg、プラセボ及びイブチリド 0.002mg/kg 投与を完了した。なお、本試験は ITT の考え方にに基づき、割り付けられた薬剤に従い、比較データを有する全ての症例を対象に解析が実施された。

QTc 間隔の延長は本薬 100mg 投与で 6.9ms、プラセボ投与で 3.5ms であった。両時点の差の平均値 (90%信頼区間) は 3.3 (1.7~5.0) ms であり、この差は統計学的に有意であったものの、5ms よりも小さく、臨床的に問題となるような延長ではないと考えられた。また、イブチリド 0.002mg/kg 投与では本薬 100mg 投与及びプラセボ投与と比較して統計学的に有意な QTc 間隔の延長が認められた。これらの結果より、本薬 100mg 投与により得られる血漿中本薬濃度の範囲内において QTc 間隔に臨床的に問題となるような影響を及ぼさないことが考えられた。

表 本薬が最高血漿中濃度に到達した時点での QTc 間隔の変化 (ms)

	N	QTc 間隔の変化 (標準偏差) (ms)	差 ^a (90%信頼区間) (ms)	p 値 ^b
本薬 100mg	90	6.9 (0.7)	3.3 (1.7, 5.0)	0.0012
プラセボ	90	3.5 (0.7)		

本薬-プラセボ

^b 反復測定分散分析

表 最高血漿中濃度に到達した時点での QTc 間隔の変化 (ms)

	N	QTc 間隔の変化 (標準誤差) (ms)	差 (90%信頼区間) (ms)	p 値 ^a
イブチリドと本薬 100mg の比較				
イブチリド	62	12.7 (0.8)	6.8 (5.0, 8.7)	<0.0001
本薬 100mg	62	5.9 (0.8)		
イブチリドとプラセボの比較				
イブチリド	61	12.7 (0.8)	9.6 (7.6, 11.6)	<0.0001
プラセボ	61	3.0 (0.9)		

^a 反復測定分散分析

6) 降圧薬との併用試験

①カルシウム拮抗薬との併用試験 (CP28*/5.3.4.1.1.6 : 20 年 月 ~ 20 年 月) 試験期間3ヶ月*

外国人健康成人 (18 例) において、本薬 10mg とアムロジピン 5mg 併用時の薬力学的作用