

への影響、安全性及び忍容性を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象が、アムロジピン併用下でプラセボ投与 61.1% (11/18 例)、本薬投与 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られなかった。主な有害事象は、鼻炎 (プラセボ投与 1 例、本薬投与 4 例)、下痢 (プラセボ投与 1 例、本薬投与 3 例)、咽頭炎 (本薬投与 3 例)、浮動性めまい (プラセボ投与 1 例、本薬投与 3 例) であった。

②カルシウム拮抗薬との併用試験 (■CP38*/5.3.4.1.1.7: 20■年■月~20■年■月)試験期間2ヶ月*

外国人健康成人 (20 例) において、本薬 20mg とアムロジピン 5mg 併用時の薬力学的作用への影響、安全性及び忍容性を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象が、アムロジピン併用下でプラセボ投与 65.0% (13/20 例)、本薬投与 70.0% (14/20 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。主な有害事象は、頭痛 (プラセボ投与 5 例、本薬投与 7 例)、筋痛 (プラセボ投与 2 例、本薬投与 5 例)、疼痛 (プラセボ投与 1 例、本薬投与 3 例)、血管拡張 (プラセボ投与 2 例、本薬投与 3 例) であった。

③β遮断薬との併用試験 (■CP39*/5.3.4.2.1.5: 19■年■月~20■年■月)試験期間6ヶ月*

外国人高血圧患者 (18 例) において、本薬 10mg とメトプロロール 25~250mg 併用時の薬力学的作用への影響、安全性及び忍容性を検討するために、無作為化単盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象が、メトプロロール併用下でプラセボ投与 50.0% (9/18 例)、本薬投与 53% (9/17 例) に認められた。死亡例はなかった。重篤な有害事象はプラセボ投与に 1 例 (ショック) が認められた。主な有害事象は、頭痛 (プラセボ投与 6 例、本薬投与 7 例) であった。

④チアジド系利尿薬との併用試験 (■CP40*/5.3.4.2.1.6: 20■年■月~20■年■月)試験期間5ヶ月*

外国人高血圧患者 (18 例) において、本薬 10mg とベンドロフルアジド 2.5mg 併用時の薬力学的作用への影響、安全性及び忍容性を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象が、ベンドロフルアジド併用下でプラセボ投与 33.3% (6/18 例)、本薬投与 61.1% (11/18 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。主な有害事象は、頭痛 (プラセボ投与 4 例、本薬投与 7 例) であった。

⑤アンギオテンシン変換酵素阻害薬との併用試験 (■CP41*/5.3.4.2.1.7: 20■年■月~20■年■月)試験期間4ヶ月*

外国人高血圧患者 (17 例) において、本薬 10mg とエナラプリル 10~20mg 併用時の薬力学的作用への影響、安全性及び忍容性を検討するために、無作為化単盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象が、エナラプリル併用下でプラセボ投与 6.3% (1/16 例)、本薬投与 25.0% (4/16 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。主な有害事象は、頭痛 (本薬投与 2 例)、疼痛 (プラセボ投与 1 例、本薬投与 2 例) であった。

⑥アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬との併用試験 (■CP42*/5.3.4.2.1.8: 20■年■月~20■年■月)試験期間3ヶ月*

外国人高血圧患者 (18 例) において、本薬 20mg と何らかのアンギオテンシンⅡ受容体拮

抗薬併用時の薬力学的相互作用への影響、安全性及び忍容性を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象が、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬併用下でプラセボ投与 38.9% (7/18 例)、本薬投与 47.1% (8/17 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。主な有害事象は、頭痛 (プラセボ投与 4 例、本薬投与 6 例) であった。

7) α 遮断薬との併用試験

① α 遮断薬との併用試験 (■■■■■-CP34*/5.3.4.1.1.3 : 20■■年■■月) 試験期間1ヶ月*

外国人健康成人男性 (18 例) において、本薬 10mg 又は 20mg とタムスロシン 0.4mg 併用時の薬力学的相互作用への影響、安全性及び忍容性を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象が、タムスロシン併用下でプラセボ投与 0% (0/18 例)、10mg 投与 11.1% (2/18 例)、20mg 投与 33.3% (6/18 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。主な有害事象は、筋痛 (10mg 投与 1 例、20mg 投与 3 例) であった。

② α 遮断薬との併用試験 (■■■■■-CP35*/5.3.4.1.1.4 : 20■■年■■月～■■月) 試験期間2ヶ月*

外国人健康成人男性 (18 例) において、本薬 20mg とドキサゾシン 8mg 併用時の血圧への影響、安全性及び忍容性を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象が、ドキサゾシン併用下でプラセボ群 55.6% (10/18 例)、本薬群 66.7% (12/18 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。主な有害事象は、頭痛 (プラセボ投与 7 例、本薬投与 6 例)、傾眠 (プラセボ投与 5 例、本薬投与 7 例)、背部痛 (本薬投与 7 例)、浮動性めまい (本薬投与 4 例)、回転性眩暈 (プラセボ投与 2 例、本薬投与 5 例)、鼻閉 (プラセボ投与 1 例、本薬投与 3 例) であった。

③ α 遮断薬との併用試験 (■■■■■-CP36*/5.3.4.1.1.5 : 20■■年■■月～■■月) 試験期間4ヶ月*

外国人健康成人男性 (73 例) において、本薬 20mg とドキサゾシン 4mg 又は 8mg 併用時の血圧への影響、安全性及び忍容性を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象が、ドキサゾシン 4mg 併用下 (パート A : ドキサゾシン 8 時投与) で、本薬 8 時投与 64.0% (16/25 例)、本薬 16 時投与 69.6% (16/23 例)、本薬 20 時投与 62.5% (15/24 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。主な事象は、頭痛 (本薬 8 時投与 6 例、本薬 16 時投与 6 例、本薬 20 時投与 4 例) であった。ドキサゾシン 4mg 併用下 (パート B : ドキサゾシン 20 時投与) で本薬 8 時投与 65.2% (15/23 例)、本薬 16 時投与 69.6% (16/23 例)、本薬 20 時投与 58.3% (14/24 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。主な事象は、頭痛 (本薬 8 時投与 8 例、本薬 16 時投与 9 例、本薬 20 時投与 4 例)、筋痛 (本薬 8 時投与 7 例、本薬 16 時投与 6 例、本薬 20 時投与 6 例) であった。ドキサゾシン 8mg 併用下 (パート C : ドキサゾシン 8 時投与) でプラセボ投与 50.0% (12/24 例)、本薬 8 時投与 58.3% (14/24 例)、本薬 20 時投与 70.8% (17/24 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。主な有害事象は、頭痛 (プラセボ投与 3 例、本薬 8 時投与 11 例、本薬 20 時投与 10 例)、背部痛 (プラセボ投与 3 例、本薬 8 時投与 8 例、

本薬 20 時投与 5 例)、筋痛 (プラセボ投与 1 例、本薬 8 時投与 4 例、本薬 20 時投与 7 例) であった。

8) 国内外臨床薬理試験 59 試験の安全性のまとめ

国内及び海外で行われた臨床薬理試験 59 試験の安全性成績について併合解析された。本薬が少なくとも 1 回投与された被験者は 1857 例であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、6 例に認められた。本薬投与後に発現したものは、40mg 単回投与後に自然気胸 1 例、5mg 単回投与後に狭心症、椎骨切除 1 例であったがいずれも因果関係は否定されている。有害事象は、2.5mg 群 75.0% (12/16 例)、5mg 群 41.8% (79/189 例)、10mg 群 65.8% (531/807 例)、20mg 群 71.0% (660/929 例)、40mg 群 73.1% (76/104 例)、50mg 群 91.7% (11/12 例)、80mg 群 87.5% (7/8 例)、100mg 群 91.9% (102/111 例) に認められた。因果関係の否定できない有害事象は、2.5mg 群 62.5% (10/16 例)、5mg 群 24.3% (46/189 例)、10mg 群 57.2% (462/807 例)、20mg 群 62.4% (580/929 例)、40mg 群 66.3% (69/104 例)、50mg 群 83.3% (10/12 例)、80mg 群 75.0% (6/8 例)、100mg 群 87.4% (97/111 例) に認められた。主な因果関係の否定できない有害事象は以下の表のとおりであった。

表 国内外の臨床薬理試験 59 試験の安全性成績

	プラセボ		2.5mg		5.0mg		10mg		20mg		40mg		50mg		80mg		100mg	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総投与例数	1282		16		189		807		929		104		12		8		111	
有害事象																		
頭痛	166	12.9	7	43.8	20	10.6	247	30.6	339	36.5	54	51.9	5	41.7	5	62.5	78	70.3
背部痛	45	3.5	2	12.5	20	10.6	151	18.7	219	23.6	23	22.1	3	25.0	3	37.5	30	27.0
筋痛	32	2.5	0	0.0	4	2.1	128	15.9	215	23.1	5	4.8	4	33.3	0	0.0	41	36.9
浮動性めまい	41	3.2	3	18.8	9	4.8	43	5.3	59	6.4	2	1.9	1	8.3	2	25.0	9	8.1
消化不良	7	0.5	0	0.0	1	0.5	44	5.5	52	5.6	0	0.0	2	16.7	0	0.0	4	3.6
悪心	23	1.8	3	18.8	1	0.5	28	3.5	35	3.8	1	1.0	0	0.0	2	25.0	7	6.3
潮紅	15	1.2	0	0.0	1	0.5	19	2.4	37	4.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	16	14.4
自発陰経勃起	7	0.5	0	0.0	4	2.1	24	3.0	29	3.1	1	1.0	2	16.7	0	0.0	9	8.1
疲労	11	0.9	0	0.0	1	0.5	16	2.0	27	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.8
鼻閉	9	0.7	0	0.0	1	0.5	11	1.4	20	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	16	14.4
関節痛	4	0.3	0	0.0	1	0.5	25	3.1	12	1.3	1	1.0	1	8.3	0	0.0	8	7.2
眼痛	4	0.3	0	0.0	2	1.1	19	2.4	15	1.6	1	1.0	0	0.0	0	0.0	6	5.4

<審査の概略>

(1) ブリッジングの妥当性、海外臨床成績の外挿可能性について

本申請はブリッジングコンセプトにもとづく申請である。申請者は、本薬に関する外国臨床データの本邦への外挿可能性に関し、以下のように内因性及び外因性の要因を説明している。

① 内因性要因

日本人及び外国人健康成人共に、本薬5~20mgまでの用量範囲において、薬物動態はほぼ線形を示し、食事、年齢、体重及びBMIによる影響をほとんど受けず、また、日本人と外国人で本薬の代謝過程での差はほとんどないと考えられ、民族的内因性要因の影響を受けにくい薬剤であると推定できる（(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）。

② 外因性要因

勃起障害の定義については、米国National Institute of Healthによって「勃起を発現又は持続ができないために、満足な性交ができない状態」（JAMA 270: 83-90, 1993）と定義されてお

り、この定義には日本及び外国において違いはなく、病因学的分類では、日本性機能学会の分類（臨泌 39: 789-791,1985）と国際性機能学会（International Society for Sexual Medicine）の分類（Int J Impot Res 11: 141-143,1999）には細かい違いがあるものの、本質的な診断に大きな差はない。実施した臨床試験では、患者を心因性、器質性及び混合型に分類している。また、EDの治療は、日本及び外国において第一選択は、PDE5阻害薬を用いる経口薬物治療であり、日本及び外国で違いはないと考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、ブリッジング試験（LVDI試験）とブリッジング対象試験（LVDJ試験）を検討した。

（2）用量反応性の比較

ブリッジング試験（LVDI試験）とブリッジング対象試験（LVDJ試験）の類似性の評価の主要な項目としている IIEF ドメインスコア（ベースラインからの変化量）、SEP（Sexual Encounter Profile）の質問2（挿入の成功）及び3（性交の成功）について、LVDI試験では本薬10mgと20mgの有効性は同程度であり、LVDJ試験での用量反応関係のプロファイルとは異なること、及びIIEFドメインスコアの変化量自体にも相違が認められることから、機構は、両試験の有効性に関する成績の類似性、及び日本人患者における10mgと比較した20mgの有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。LVDI試験の計画時点でブリッジング成立要件を予め以下のように設定していた。

- ① IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値を本薬20mg群と10mg群とで比較したとき、同じ又は20mg群の方が10mg群より大きい。
- ② IIEF 勃起機能ドメインスコア、SEPの質問2及びSEPの質問3のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）において、本薬10mg群及び20mg群のベースラインからの変化量が、いずれもプラセボ群より統計的に有意に大きい。

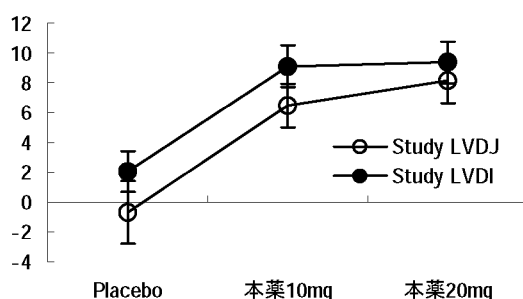
LVDI試験の結果は二つのブリッジング成立要件を満たしたため、LVDI試験成績はブリッジングの成立を支持する結果であったと判断した。

その上で、プラセボ群での効果を差し引いた、IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースラインからの変化量は、LVDJ試験において用量増加に伴う傾きがわずかに大きいことが、試験間でのバラツキが存在することを考慮すると明らかな傾きの相違ではないこと、LVDI試験とLVDJ試験における器質性ED患者の用量反応関係は非常に類似していること、及び試験間に器質性ED患者の分布の差が認められており、器質性ED患者の割合の高かったLVDJ試験において、より器質性ED患者の特徴が反映されたためにLVDJ試験全体の10mg群と20mg群の差がわずかにLVDI試験よりも大きくなった可能性があることから、両試験の用量反応関係に類似性があるものと判断した。

さらに、LVDI試験とLVDJ試験のIIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量（最小二乗平均値）の試験間差は、プラセボ群で2.74、10mg群で2.63、20mg群で1.23であり、平均は2.2であった。これら2試験を併合し、IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースライン値を共変量、試験と投与群を要因とし、ベースラインと投与群の交互作用を含んだ共分散分析を行うと、試験間の差は1.6と減少した。これは、2試験を共分散分析モデルによって併合することによ

り、試験間におけるベースラインの分布の差の影響が補正された可能性を示唆している。また、逐次変数選択法による重回帰分析によって IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量に影響している共変量を探索し、共変量として同定されたシルデナフィルの使用経験の有無、ED の病因が器質性か他の病因かの違い、うつ病の既往の有無、カルシウム拮抗薬の併用の有無を共分散分析のモデルに追加すると、試験間差は 1.0 ($p=0.1226$) と接近したことから、試験間の IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量に認められる絶対値の差は、それぞれの試験に組み入れられた患者における部分的な背景因子の分布の差により生じた可能性が示唆された。

図及び表 IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースラインからの変化量



		Placebo	本薬10mg	本薬20mg
IIEF ドメインスコア	LVDI試験	2.01 (0.71)	9.00 (0.71)	9.21 (0.71)
	LVDJ試験	-0.88 (1.07)	6.60 (0.75)	7.99 (0.77)

() 内は標準誤差

機構は、EDにおける国内外の定義や診断、治療状況に若干の違いはあるものの本質的な差はなく、ブリッジングの可否に関わる重大な問題はないと考えている。機構は、LVDI試験とLVDJ試験について、全体での有効性の主要評価項目（IIEF勃起機能ドメインスコア、SEPの質問2及びSEPの質問3）の結果の類似性に関しては、申請者が当初設定した成立要件は確認されたと考える。しかしながら、用量反応関係について、日本人では10mgと20mgの有効性に大きな違いがないとも考えられるため、日本人における推奨用量、特に20mg投与の妥当性については、安全性等も踏まえながら慎重に判断すべきと考える。

(3) 20mg の投与対象について

機構は、LVDI 試験成績からは、10mg と 20mg の有効性に大きな違いがないとも考えられるので、国内において 20mg への増量を必要とする ED 患者について、申請者に説明を求めた。

申請者は、申請時及び審査過程において、器質性基礎疾患を「糖尿病、高血圧、動脈硬化関連疾患、脊髄損傷及び根治的前立腺摘除術の既往を有する患者」と定義し、ED の重症度を IIEF の勃起機能ドメインスコアを元に重度（IIEF 勃起機能ドメインスコア 10 以下）で規

定した上での検討を行い、「器質性基礎疾患を有する重度の ED 患者」においては、有効性の評価項目において 10mg では有効性が十分でないと考えられる一方で、20mg 投与においては高い有効性を示していると説明した。

機構は、申請者の説明は理解するものの、器質性基礎疾患は申請者の考える疾患のみではないこと、基礎疾患の有無のみでは ED への影響の検討は難しいこと、本薬の臨床試験においては、病因学的分類もなされ、治験担当医師が心因性と心因性以外（器質性又は混合型）の ED 患者に分類した上で投与を開始していること、また既承認薬の審査においても、病因学的分類によるリスク・ベネフィットの差異が指摘されたことを踏まえた上で、20mg への増量が有用と考えられる投与対象について、申請者に説明を求めた。

申請者は、心因性と器質性又は混合型の ED 患者に分けた上で、以下のように説明した。

心因性の ED 患者における有効性は、IIEF 勃起機能ドメインスコア、及び SEP の質問 2 の変化量において、LVDI 試験では 10mg 群と 20mg 群で同程度であること、LVDJ 試験において、一部用量増加に伴う有効性の増大が認められたものの、症例数が少なかったこと、並びに両試験で一貫した用量反応性が認められていないことから、心因性の ED 患者においては 20mg 投与の意義は低いものとする。安全性については、LVDI 試験において比較的良好に見られた有害事象は頭痛、潮紅、ほてり及び倦怠感であり、LVDJ 試験を含めた頻度の高い有害事象は、頭痛、潮紅、ほてり、消化不良、筋痛等の PDE5 阻害薬でよく知られた有害事象や、鼻咽頭炎、インフルエンザ等のかぜ様症状であった。循環器系の有害事象は、LVDI 試験の 10mg 群及び LVDJ 試験のプラセボ群にそれぞれ 1 例認められたのみであり、重篤な有害事象並びに投与中止に至った有害事象は発生していない。有害事象並びに本薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象について、投与群毎の発現率は試験間でやや異なるものの、いずれの試験においても用量増加に伴う明らかな発現率の増加は認められなかった。

器質性又は混合型の ED 患者における有効性は、LVDI 試験及び LVDJ 試験において、IIEF 勃起機能ドメインスコア、SEP の質問 2 及び質問 3 の変化量で、10mg 群と 20mg 群の差は顕著ではないものの、すべての評価項目において 20mg 群の平均値は 10mg 群より高く、20mg 群までの用量依存的な増加が認められた。安全性について、LVDI 試験における頻度の高い有害事象は頭痛、鼻咽頭炎、潮紅発熱、背部痛、ほてり及び眼充血であり、LVDJ 試験を含めた頻度の高い有害事象は、頭痛、潮紅、背部痛等の PDE5 阻害薬でよく知られた有害事象であり、LVDJ 試験特有の有害事象は、鼻咽頭炎、インフルエンザ等のかぜ様症状であった。有害事象及び本薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象について、投与群ごとの発現率は試験間でやや異なるものの、LVDI 試験における頭痛及び LVDJ 試験における消化不良以外では、用量増加に伴う明らかな発現率の増加は認められなかった。循環器系の有害事象は、LVDI 試験及び LVDJ 試験共にプラセボ投与群には認められなかったが、10mg 群及び 20mg 群で同程度の発現率が認められた。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に関しても、10mg 群と 20mg 群の発現例数に差は認められなかった。