

**シリス錠 5 mg**  
**シリス錠 10 mg**  
**シリス錠 20 mg**  
**に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本  
イーライリリー株式会社にあります。  
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を  
利用することは出来ません。

**日本イーライリリー株式会社**

**第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

1.1 第1部目次 .....	1
1.2 承認申請書（写） .....	1
1.3 証明書類 .....	1
1.4 特許状況 .....	1
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	1
1.6 外国における使用状況等に関する資料 .....	1
1.7 同種同効品一覧表 .....	1
1.8 添付文書（案） .....	1
1.9 一般的の名称に係る文書 .....	1
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	1
1.11 製造販売後調査等基本計画書（案） .....	1
1.12 添付資料一覧 .....	1

シアリス錠 5 mg  
シアリス錠 10 mg  
シアリス錠 20 mg

#### 1.4 特許状況

日本イーライリリー株式会社

2007年5月 医薬品第一部会用

**1.4 特許状況**



IC351  
シアリス錠

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

シアリス錠 5 mg  
シアリス錠 10 mg  
シアリス錠 20 mg

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

2007年5月 医薬品第一部会用

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	1
1.5.1 はじめに .....	1
1.5.2 起原又は発見の経緯 .....	1
1.5.2.1 外国における開発の経緯 .....	2
1.5.2.1.1 非臨床試験の概略 .....	2
1.5.2.1.2 臨床薬理試験の概略 .....	4
1.5.2.1.3 臨床試験の概略 .....	4
1.5.2.2 日本における開発の経緯 .....	6
1.5.3 本剤の特長及び有用性 .....	9

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 はじめに

勃起障害（Erectile Dysfunction、以下 ED）は「勃起を発現あるいは持続ができないために、満足な性交ができない状態」と定義され、心因性（機能性）ED、器質性 ED、混合型 ED 及びその他の ED に分類される。心因性 ED は勃起機能が保たれているが、ストレスなど機能的な原因により勃起ができない状態である。一方、器質性 ED は陰茎の支配神經、血管、組織などの障害や内分泌障害により、十分な勃起が得られず性交ができない状態である。また、ED の機能的要因と器質的要因が混在する ED 群を混合型 ED としている。1998 年の日本における疫学調査において、40～70 歳の 34% が ED を有していることが報告されている（Nicholosi 2003）。国内外の疫学調査から、有病率は加齢と共に上昇し、心疾患、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒などの因子と関連性が高いと考えられている。

以前は ED の治療方法として陰茎プロステーシス移植手術や陰茎海綿体への薬剤（塩酸ペペベリン、あるいはプロスタグランジン E1）の注射などが用いられていたが、いずれも侵襲性が高く、経口で治療可能な薬剤の開発が強く望まれていた。

経口 ED 治療薬として、ホスホジエステラーゼ・タイプ 5（Phosphodiesterase-5 以下、PDE5）阻害剤であるクエン酸シルデナフィル及び塩酸バルデナフィルが日本においても発売され、ED 治療の第一選択となっている。これら PDE5 阻害剤は、血管平滑筋や海綿体平滑筋における主要な cGMP 加水分解酵素である PDE5 を阻害し、細胞内 cGMP 濃度を上昇させる。平滑筋細胞内に蓄積した cGMP は細胞内の Ca 濃度を低下させ、その結果、海綿体の動脈及び平滑筋が弛緩し、海綿体へ流入する血液量が増加することで、ED を改善する。

しかし、クエン酸シルデナフィルや塩酸バルデナフィルは、網膜杆体に存在する PDE6 も阻害することから視覚障害が懸念される。薬物動態についても、血漿中濃度半減期が短いことや、クエン酸シルデナフィルは食事の影響を受けることから、投与時刻を考慮する必要がある。ED は男性側の不妊原因となるため、挙児を希望する夫婦やカップルにとって重要な問題であるばかりでなく、性行為が夫婦やカップルにとって、お互いの絆を深めるコミュニケーションの手段としての意味合いも大きく、より自然で負担の少ない ED の治療方法が求められている。これまで発売された PDE5 阻害剤は、ED 治療を劇的に進展させたものの、より安全性面での懸念が少なく、PDE5 の選択性が高く、食事の影響が少なく、効果の持続時間が長い PDE5 阻害剤の開発が期待されている。

本剤タダラフィルは PDE5 に対する選択性が類薬に比較して高く、薬物動態が食事の影響を受けず、且つ効果の持続時間が長い特徴を有しており、より自然な状況において経口投与による ED の治療が可能となる薬剤である。

### 1.5.2 起原又は発見の経緯

開発の経緯を図 1.5-1 に示し、以下にその経緯と非臨床並びに臨床試験成績の概略について記載する（図 1.5-1 参照）。

### 1.5.2.1 外国における開発の経緯

タadalafil (成分記号 : IC351) は [REDACTED] 社により、強力かつ選択的な PDE5 阻害作用を有する化合物として創薬された。当初、IC351 は ICOS 社及び [REDACTED] 社により [REDACTED] として共同開発され、19[REDACTED] 年から初期の非臨床試験が実施された。

19[REDACTED] 年に [REDACTED] 社により ED 治療薬としての開発が開始された。その後、19[REDACTED] 年から 19[REDACTED] 年に ICOS 社が単独で ED 治療薬としての開発を行い、19[REDACTED] 年以降はイーライリリー・アンド・カンパニーと ICOS 社が、ED 治療薬としての開発を目的とした合弁企業である Lilly ICOS 社を設立した。Lilly ICOS 社が ED 患者を対象に実施した外国のプラセボ対照二重盲検比較試験において、IC351 の ED に対する有効性と安全性が確認された。

2002 年 10 月、オーストラリアにおいて承認され (国際誕生日<sup>1</sup>) 、その後、英国、ドイツ、フランス他の欧州各国では中央審査方式により 2002 年 11 月に、カナダにおいては 2003 年 9 月に、米国においては 2003 年 11 月に承認されている。アジア各国においては、シンガポール (2003 年 1 月)、台湾 (2003 年 7 月)、韓国 (2003 年 7 月)、中国 (2004 年 12 月) で承認を得ている。

#### 1.5.2.1.1 非臨床試験の概略

##### (1) 薬理試験

薬理試験を 19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月から 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月にかけて実施した。初期の薬理試験において、IC351 は [REDACTED] として [REDACTED] 社により評価された。その後、ED 治療薬としての開発が開始され、19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月より ICOS 社により種々の薬理試験が実施された。

*In vitro*において、IC351 は PDE5 の活性を約 1 nM の IC<sub>50</sub> 値で阻害した。IC351 の PDE5 に対する阻害作用は、網膜杆体に発現する PDE6 及び PDE11 と比較して、それぞれ 700 倍以上及び 14 倍強力であり、その他の PDE サブタイプとの比較では、9000 倍以上強力であった。クエン酸シルデナフィル及び塩酸バルデナフィルの PDE5 阻害作用の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.96 及び 0.11 nM であった。両化合物は PDE6 より PDE5 にそれぞれ 7 及び 3 倍選択的で、PDE11 との比較では PDE5 にそれぞれ 1500 及び 640 倍選択的であった。IC351 の代謝物の PDE 阻害作用は IC351 と比較していずれも低く、*in vivo* での IC351 の薬理作用に影響を及ぼさないと結論された。さらに、ヒト陰茎平滑筋を用いた *in vitro* 試験の成績から、IC351 は、陰茎平滑筋の PDE5 を阻害することにより cGMP 濃度を上昇させ、その結果、陰茎動脈及び海綿体平滑筋の弛緩を増強させることにより、ED に対する治療効果を示すものと推察された。

IC351 は、ラット大動脈平滑筋培養細胞におけるグアニル酸シクラーゼ活性化因子の細胞内 cGMP 濃度の上昇作用を増強させ、また、ラット摘出大動脈平滑筋標本に対して弛緩作用を示したことから、IC351 は内因性の NO の作用を増強することにより血管拡張作用を示すことが示唆された。

<sup>1</sup> 2002 年 4 月にメキシコで承認されたが、アメリカの承認を条件としたものであったため国際誕生日はオーストラリアの承認日とした。

一連の安全性薬理試験の成績から、承認申請最高用量である 20 mg の IC351 を経口投与しても、ED 患者において重篤な薬理学的有害作用が発現する可能性は低いことが示唆された。

## (2) 薬物動態試験

非臨床薬物動態試験を 19[ ] 年 [ ] 月から 20[ ] 年 [ ] 月まで実施した。

マウス、ラット及びイヌに IC351 を経口投与したところ、血漿中 IC351 濃度は用量増加に応じて上昇したものの、特に毒性試験で用いた高用量において、血漿中濃度上昇の割合は用量増加の割合より小さかった。IC351 は組織内に広く分布したが、中枢神経系への分布はほとんど見られなかった。有色ラットを用いた組織分布試験の結果からは、IC351 はメラニン親和性を示さないことが示唆された。実験動物（マウス、ラット、イヌ）とヒトで代謝経路が類似していることが *in vitro* 試験で示唆されたが、これは、後の *in vivo* 試験で裏付けられた。ラット及びイヌにおける主要な排泄経路は糞中排泄で、胆汁排泄も認められた。以上の知見から、毒性試験にマウス、ラット及びイヌを選択したことの妥当性が裏付けられた。

## (3) 毒性試験

毒性試験を 19[ ] 年 [ ] 月から 20[ ] 年 [ ] 月まで実施した。

マウス及びラットを用いた単回経口投与試験では 2000 mg/kg まで死亡及び投与に関連した所見はみられず、イヌにおける単回経口投与試験では糞の異常及び嘔吐が観察されたが、2000 mg/kg でも死亡は認められなかった。最大 800 mg/kg を 3 カ月間投与したマウスの試験、また、最大 400 mg/kg を 6 カ月間投与したラットの試験では、ごく軽微な毒性が認められたのみであった。投与関連性の所見はラットに限定されており、発現頻度の低い肝臓の色素沈着、及び軽度の肝臓及び腎臓の適応性変化であると考えられる臨床検査値の軽微な変化のみであった。

イヌの反復投与試験として 1 カ月、3 カ月、6 カ月及び 12 カ月間投与試験を実施した結果、長期投与試験で精巣の変化が認められ、投与期間が長くなるほど影響が大きくなる傾向が観察された。認められた所見は精細管上皮の変性と萎縮であり、その二次的影響として精巣上体における精子数減少や無精子症が観察された。なお、イヌにおける精巣所見のヒトでの発現の可能性は不明ではあるものの、10 mg あるいは 20 mg を 6 カ月間連日投与した臨床試験からは、精子に対する影響に相当するような変化は認められなかつた。

イヌの 12 カ月間投与試験の 2 例において好中球減少が認められたが、骨髄の造血前駆細胞に対する直接的な影響ではなく、被験物質と関連した特異体质性の可逆性変化であると判断された。この所見も臨床での発現可能性は不明であるが、精巣所見と同様に、現在までに実施された臨床試験では認められていない。

一連の遺伝毒性試験及びげっ歯類におけるがん原性試験の結果から、IC351 の遺伝毒性及びがん原性は示唆されなかつた。

一連の生殖発生毒性試験から、雌雄の繁殖能及び胚・胎児に対する IC351 の影響は認められなかった。出生前及び出生後発育試験で、出生後生存率の低下や成長の抑制が確認されたが、これらは追加試験で再現されなかった。

#### 1.5.2.1.2 臨床薬理試験の概略

臨床薬理試験を 19[ ] 年 [ ] 月から 20[ ] 年 [ ] 月まで実施した。

薬物動態試験として、単回及び反復投与試験、全身への分布を検討した試験、食事の影響を検討した試験、特殊集団を対象とした試験（高齢者、腎障害患者、肝障害患者、糖尿病患者）を実施した。

薬物相互作用試験として、IC351 と硝酸剤、 $\alpha$  遮断剤（タムスロシン及びドキサゾシン）、降圧剤〔カルシウム拮抗剤アムロジピン、 $\beta$  遮断剤メトプロロール、チアジド系利尿剤ベンドロフルアジド（国内未承認）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤、及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤エナラブリル〕、リファンピシン、ケトコナゾール、リトナビル、ロバスタチン（国内未承認）、ミダゾラム、ニザチジン、制酸剤、テオフィリン、アルコール、アスピリン及びワルファリンとの併用試験を実施した。また、安全性検討のために、色覚及び視覚機能への影響、腎血流及び心筋血流への影響、及び QTc 間隔への影響を検討する試験を実施した。

なお、臨床薬理試験のうち、IC351 とリトナビル、ケトコナゾールとの薬物相互作用を検討した試験（[ ] CP18\*試験）、リトナビルとの薬物相互作用を検討した試験（[ ] CP19\*試験）、ニトログリセリンの相互作用を検討した試験（[ ] CP33\*試験）、アルコールとの相互作用を検討した試験（[ ] CP27\*試験、[ ] CP46\*試験）、ワルファリンとの相互作用を検討した試験（[ ] CP23\*試験）、アスピリンとの相互作用を検討した試験（[ ] CP44\*試験）、腎血流への影響を検討した試験（[ ] CP52\*試験）、QTc 間隔への影響を検討した試験（[ ] CP51\*試験）、ドキサゾシンとの相互作用を検討した試験（[ ] CP35\*試験、[ ] CP36\*試験）、視覚・色覚への影響を検討した試験（[ ] CP49\*試験）は米国における承認申請後、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）からの要請を受けて、あるいは自主的に追加実施した試験である。

#### 1.5.2.1.3 臨床試験の概略

外国において ED 患者を対象とした臨床試験を、19[ ] 年 [ ] 月から 20[ ] 年 [ ] 月にかけて実施した。

##### (1) 有効性に関する検討

ED 患者を対象とした臨床試験における有効性の主要評価項目を、以下の 3 項目におけるベースラインからの変化量とした。

- 国際勃起機能スコア（International Index of Erectile Function、以下 IIEF）における勃起機能ドメイン（勃起の回数、硬さ、維持などに関する 6 つの質問群）スコア
- 患者日記中の性交に関する質問（Sexual Encounter Profile、以下 SEP）の質問 2（挿

- 入の成功)に対し、「はい」と回答した割合
- SEP の質問 3 (性交の成功)に対し、「はい」と回答した割合

#### 1) プラセボ対照二重盲検比較試験

プラセボ対照二重盲検比較試験を 19[年][月]から 20[年][月]まで実施した。

これら性行為の前に服用する必要時投与による 12 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験 11 試験のすべてにおいて、有効性の主要評価項目の 3 項目とも、プラセボ群と IC351 の 10 mg 群及びプラセボ群と 20 mg 群の差は有意であった。

プラセボ対照二重盲検比較試験 11 試験の併合解析において、IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群 1.03、IC351 の 5 mg 群 5.02、10 mg 群 6.79 及び 20 mg 群 8.94 であり、IC351 の 5 mg 以上が投与された患者群で明らかな改善が認められ、平均変化量は用量の増加に伴い増加した。

SEP の質問 2 (挿入の成功) 及び SEP の質問 3 (性交の成功) に対して「はい」と回答した割合のベースラインからの平均変化量は、共に用量の増加に伴い大きくなり、IC351 の 5 mg 以上が投与された患者群で明らかな改善が認められた。

これらのプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、IC351 5 mg 以上が投与された患者群において、主要評価項目の明らかな改善が確認され、20 mg 群において、最も顕著な改善が認められた。

#### 2) 糖尿病を有する ED 患者を対象とした試験

糖尿病を有する ED 患者に対して必要時投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験を 19[年][月]から 20[年][月]に実施した。IIEF 勃起機能ドメインスコアの平均変化量は、プラセボ群では 0.13、IC351 の 10 mg 群では 6.87、20 mg 群では 7.09 であり、共にプラセボ群との間に有意差が認められた。

糖尿病を有する ED 患者における IC351 10 mg 及び 20 mg のプラセボに対する優越性が認められた。

#### 3) 長期投与試験

必要時投与による長期投与試験を 19[年][月]から 20[年][月]にかけて実施した。IC351 を ED 患者に長期投与 (24 週間) した際の有効性及び効果の減弱を検討したプラセボ対照二重盲検比較試験では、有効性の主要評価項目の 3 項目とも、ベースラインから投与 12 週後までの平均変化量と 24 週後までの平均変化量に差はなかったことから、効果が減弱することはないと考えられた。

#### 4) 反応時間を検討した臨床試験

IC351 投与後、効果発現までの時間、及び効果の持続時間に関する試験を、ED 患者を対象として 19[年][月]から 20[年][月]に実施した。その結果、IC351 10 mg 及び 20 mg を投与した場合、30 分以内に勃起反応が達成され、投与 24 時間後及び 36 時間後におい

ても、挿入可能で性交の成功に十分持続する勃起反応が達成され、効果が持続していることが確認された。

なお、IC351 の効果持続時間を検討した試験（[REDACTED] C2\*試験）は米国における承認申請後、自主的に追加実施した試験である。

### 5) 実薬対照試験

ED 患者を対象に、IC351 とクエン酸シルデナフィルとの必要時投与による比較試験を 19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月から 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月まで実施した。IC351 5 mg のクエン酸シルデナフィル 50 mg に対する非劣性は示されなかったが、IC351 10 mg のクエン酸シルデナフィル 50 mg に対する非劣性が認められた。

#### (2) 安全性に関する検討

プラセボ対照二重盲検比較試験 13 試験の併合解析において、IC351 投与例 50.6% (2.5 mg 群 51.4%、5 mg 群 45.0%、10 mg 群 56.2%、20 mg 群 49.8%) 及びプラセボ群 34.0% に 1 件以上の有害事象が認められた。IC351 投与例に認められた全有害事象の 80%以上は軽度又は中等度の事象であった。IC351 投与例において、2%以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛、消化不良、背部痛、筋痛、鼻咽頭炎、四肢痛、潮紅、鼻閉、インフルエンザであった。インフルエンザの発現率はプラセボ群の方が高く、それ以外の有害事象は、いずれも PDE5 阻害剤で知られている予測可能な事象であった。

臨床薬理試験及び臨床試験で報告された有害事象、重篤及び他の臨床上重要な有害事象の成績から、IC351 のいずれの用量においても、忍容性は概ね良好であり、他の PDE5 阻害剤と比較し、その安全性は劣るものではないと考えられた。高齢者及び合併症を有するなど、特別な患者背景を有する集団においても、IC351 投与による有害事象の発現リスクが増大する傾向は認められなかった。長期投与試験の結果から、長期投与による臨床上重要な安全性のリスクの上昇は、特に認められなかった。

精子に対する影響、心血管系に対する影響、視覚に対する影響などの検討も行ったが、臨床的に問題となる影響は認められなかった。

#### 1.5.2.2 日本における開発の経緯

申請者の日本イーライリリー株式会社と中外製薬株式会社の合弁企業である中外 リリー クリニカルリサーチ株式会社が、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月に日本人を対象とした単回投与試験を、引き続き 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月には反復投与試験を実施した。その後、中外 リリー クリニカルリサーチ株式会社は 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月に解消されることになったため、日本における開発を引き継ぐ日本イーライリリー株式会社が 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月にブリッジング試験に関する治験相談を行った。日本人の ED 患者を対象としたブリッジング試験を 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月に開始した。

#### (1) 初回治験相談

外国で実施された非臨床試験及び臨床試験において、IC351 の ED に対する有効性及び安全性が確認されたこと、並びに IC351 は民族的要因の影響を受けにくい薬剤である

と考えられたため、日本においては、外国臨床データを利用した承認申請を考えた。そこで [REDACTED] の妥当性、及び [REDACTED] を確認するため、[REDACTED]、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、旧医薬品機構）との治験相談を 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に行った（第 5.4.1.1 「初回治験相談 議事録」参照）。

### (2) 第 I 相単回投与試験及び反復投与試験

治験相談の助言に基づき 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月から [REDACTED] 月まで、日本において日本人健康成人を対象に、また英国において外国人健康成人を対象に、同一治験実施計画書の第 I 相試験を実施し、IC351 5、10、20、40 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの安全性及び薬物動態に関する日本人と外国人の比較を行った。その結果、40 mg では日本人の血漿中 IC351 濃度は外国人よりも低値を示していたが、IC351 5 mg から 20 mg までの投与量では、血漿中 IC351 濃度推移は両民族間で類似していた。また、日本人と外国人の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均値について比較を行ったところ、5 mg から 20 mg までの用量範囲において、明らかな差は認められなかった。安全性については、日本人及び外国人健康成人共に問題なく、忍容性も良好であった。

単回投与試験の終了後、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月から [REDACTED] 月まで、日本人健康成人に対して IC351 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、10 日間反復経口投与したときの安全性及び薬物動態の検討を日本で実施した。IC351 の反復投与時の安全性について問題はなく、忍容性も良好であった。

本試験と外国人における反復投与時の薬物動態を比較した結果、血漿中 IC351 及び総メチルカテコール体濃度共に、日本人では 4 日目、外国人では 5 日目には定常状態に到達した。いずれの血漿中濃度も外国人に比して日本人ではやや低値で推移した。AUC 及び  $C_{max}$  を比較した結果、外国人に比して日本人ではわずかに低値を示したものの、AUC 及び  $C_{max}$  の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は 1 を含んでおり、明らかな差ではないと考えられた。

以上から、IC351 の単回及び反復投与試験で日本人の曝露量がわずかに低かったが、5 mg から 20 mg の用量範囲において、日本人に対して投与量の調節を必要とするものではないと考えられた。

### (3) 第 II 相試験終了後相談

第 I 相試験の結果から、単回及び反復投与時の日本人と外国人の薬物動態に明らかな差はなく、日本において臨床試験を実施した場合でも、外国臨床データと類似した結果が得られると推察した。そこで、日本人 ED 患者における用量反応性及び外国臨床データとの類似性を検証するために、ブリッジング試験を計画し、[REDACTED]

[REDACTED] の妥当性、及び [REDACTED] の妥当性について、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に旧医薬品機構との治験相談を行った（第 5.4.1.2 「第 II 相試験終了後相談 議事録」参照）。



#### (4) 日本におけるブリッジング試験

第II相試験終了後相談で得た助言を参考に、日本人のED患者を対象とした必要時投与によるブリッジング試験を20[ ]年[ ]月から[ ]月にかけて実施した。日本人ED患者における用量反応性を検討するため、外国のブリッジング対象試験で設定されていたプラセボ群、IC351の10mg群及び20mg群に加え、5mg群も設定し、4群による二重盲検比較試験を実施した。目標症例数は割付症例数として、各群80例、合計320例とし、IIEF勃起機能ドメインスコアにより患者を軽度、中等度及び重度に層別し、重症度ごとに各群へ同じ割合で無作為に割り付けた。

IIEF勃起機能ドメインスコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群2.05、5mg群7.51、10mg群9.10及び20mg群9.38であり、プラセボ群と各IC351投与群(5mg群、10mg群、及び20mg群)との差は、いずれも有意であり、また、変化量は用量の増加に伴い増加した。ベースラインのIIEF勃起機能ドメインスコアで「重度」に分類された患者について、IC351投与後、最終観察時のIIEF勃起機能ドメインスコアが正常域(26点以上)に達した患者の割合は、用量の増加に伴い高くなり、「重度」の患者ではIC351の20mg投与が必要であると考えられた。

IC351投与例の45.5%(5mg群:40.0%、10mg群:41.9%、20mg群:54.7%)及びプラセボ投与例の27.9%に1件以上の有害事象が発現した。因果関係の否定できない有害事象は、IC351投与例27.2%(5mg群:21.2%、10mg群:26.7%、20mg群:33.7%)及びプラセボ投与例の11.6%に認められた。鼻咽頭炎及び背部痛を除き、IC351投与例の2%以上に報告された有害事象は、プラセボより発現率が高かったものの、PDE5阻害剤で知られている予測可能な事象であった。有害事象の発現率は、用量依存的な増加を示したが、2%以上に認められた個々の有害事象のうち、有意な用量反応性を示したもののは頭痛及び消化不良のみであった。IC351投与例において頭痛の重症度はすべて軽度で、消化不良についても10mg投与例の中等度1例を除きすべて軽度であった。

本試験により日本人ED患者におけるIC351の用量反応関係、有効性、及び安全性が示された。

#### (5) 臨床データパッケージ

第I相単回及び反復投与試験の結果、日本人と外国人では投与量の調節を必要とするほどの明らかな差はないことが確認された。日本のブリッジング試験と外国のブリッジング対象試験の有効性に関する成績が類似していた。また、日本のブリッジング試験と外国のプラセボ対照二重盲検比較試験(3試験)の安全性に関する成績を比較した結果、ブリッジング試験には予測外の有害事象は含まれておらず、報告された有害事象は、日本人と外国人で、ほぼ同様であった。

以上のように、外国で得られた臨床データの外挿可能性を検討した結果、日本での承認申請に外国臨床データを利用可能であると判断した。

これらの外国で実施された臨床試験、及び日本において実施した臨床試験成績により、日本人における有効性と安全性を示すのに十分な臨床データパッケージを構成していると判断し、本剤のED治療薬としての承認申請を行うこととした。

### 1.5.3 本剤の特長及び有用性

#### (1) 非臨床試験成績からみた特長

##### 1) PDE5 に対して強力かつ選択性的な阻害作用を示す。

本剤 IC351 の PDE5 に対する阻害作用活性は、PDE6 に対する活性の 700 倍以上、PDE1～4 及び PDE7～10 に対する活性の 9000 倍以上、PDE11 に対する活性の 14 倍高いことが確認された（第 2.6.2.2.1 項参照）。この選択性の高さから PDE5 以外の PDE アイソザイムの生理機能に影響を及ぼす可能性は低いと予想され、このことは安全性上重要な特徴である。

#### (2) 臨床試験成績からみた特長及び有用性

##### 1) 器質性及び混合型 ED 患者に対して安全に高用量の投与が可能である。

既に日本で承認された ED 治療薬としての PDE5 阻害剤は、日本人における有効性と安全性のバランスから、外国で承認されている高用量は日本では承認されておらず、日本での承認用量は相対的に低い用量である。

本剤の日本及び外国で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果から、ED の病因学的分類（心因性 ED、器質性 ED、混合型 ED）に着目し、本剤 20 mg の投与に関する検討を試みた結果、心因性以外の ED、すなわち器質性及び混合型 ED の患者において、本剤 20 mg 投与によりベネフィットを得られる可能性があり、かつ 20 mg への增量に際してのリスクは小さいと考えられた（第 2.7.3.4.2.1.2.2 項参照）。

本剤の 20 mg 投与の器質性及び混合型 ED に対する有効性と安全性はバランスが取れしており、これまでの PDE5 阻害剤の承認用量では、十分な効果が示されていなかった ED 患者へ新たな治療の選択肢を提供できる可能性がある。

##### 2) 投与後 30 分から効果を発現し、36 時間後まで効果が持続する。

本剤投与後の勃起反応時間を検討した臨床試験の結果から、本剤 10 mg 及び 20 mg 投与後 30 分以内に勃起反応が達成されることが確認された（第 2.7.3.3.2.4 項参照）。また、本剤 10 mg 及び 20 mg 投与 24 時間後及び 36 時間後においても、挿入可能で性交の成功に十分持続する勃起反応が達成され、効果が持続していることが確認された。この特徴により、治療薬の服用と性行為の時間的関係がより柔軟になることから、より自由度の高い ED 治療が可能となる。

##### 3) 食事の時期に関係なく服用可能である。

本剤の薬物動態に対して食事、あるいは投与時刻の明らかな影響はないことが示され、本剤は食事の時期を考慮することなく投与しても、効果発現に影響を与えることはないと考えられる（第 2.7.1.2.2 項参照）。類薬においては食事の影響が報告されているものもあり、本剤の食事に関係なく投与できる特徴は、本剤の効果発現の早さ・持続とも関連して、他剤に比較し、より自然な ED の薬物治療を可能とする。

##### 4) 心血管系への影響が少ない。

性的活動それ自体が心血管系に負担をかけること、並びに ED 患者は心血管障害の合併又はリスクファクター（糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙など）を有する確率が高いため、本剤の心血管系への影響を評価した。その結果、日本のブリッジング試験、外国プラセボ対照二重盲検比較試験共に、心血管系の有害事象発現率は各々 3.1%及び 2.1%と低かった（第 2.7.4.2.1.1.13.2.1 項参照）。また、これらの試験における心血管系障害の既往又は合併症を有する患者における心血管系の有害事象も、各々 2.6%及び 3.1%と心血管系障害を有していても著明な発現率の上昇は認められなかった（第 2.7.4.2.1.1.13.2.2 項参照）。更に、これら試験のうち心電図を測定していた 4 試験について、QT 間隔の変化を検討したところ、本剤投与群で短縮の傾向が認められ、QT 間隔あるいは QTc 間隔の延長は認められなかった（第 2.7.4.4.2.2 参照）。

臨床薬理試験において、外国健康成人を対象に、本剤を 100 mg（承認申請用量の 5～20 倍量）を単回投与し、QTc 間隔への影響を検討した。本剤投与時の QTc 間隔延長は、プラセボに比して統計学的に有意であったが、両群の差は 3.3 ms と臨床的に有意と判断される基準の 5 ms よりも小さかったことから、心室再分極に臨床的に有意な影響を及ぼさないと考えられた（第 2.7.2.4.2.4 項参照）。

以上の結果から、本剤の心血管系に与える影響は少ないものと考えられた。

##### 5) 高齢者における安全性が非高齢者と同程度である。

外国人健康高齢者と若年者（45 歳以下）を対象とした臨床薬理試験において、本剤 10 mg を単回投与した際の高齢者と若年者の  $C_{max}$  及び  $T_{max}$  は同程度であった。AUC<sub>0-∞</sub> は若年者に比べ高齢者で 25% 高値を示したが、本剤の投与量を制限するものではないと考えられた（第 2.7.2.2.2.2.1 項参照）。

この外国人高齢者を対象とした臨床薬理試験及び外国プラセボ対照二重盲検比較試験の安全性の解析から、高齢者と非高齢者（65 歳未満）の有害事象発現率に、臨床的に問題となる差は認められなかった（第 2.7.4.5.1.3.2 項、及び第 2.7.4.5.1.3.3 項参照）。また日本のブリッジング試験の結果、有害事象発現率は高齢者における発現率が 58.82% と、非高齢者の 42.23% に比べ高かったが、因果関係を否定できない有害事象の発現率では、高齢者 27.45%、非高齢者 27.18% と差は認められなかった。また本剤の用量の増加に伴う有害事象発現率の増加傾向は認められなかった（第 2.7.4.5.1.3.1 項参照）。

以上の結果から示されるように、高齢者における本剤の血漿中濃度は若年者と大きな差ではなく、有害事象の発現率においても違いを認めなかったことから、本剤の高齢者における安全性は非高齢者と同程度であると考えられた。

##### 6) 視覚障害の発現頻度が低い。

本剤と同じ PDE5 阻害剤であるクエン酸シルデナフィル及び塩酸バルデナフィルは、網膜杆体に存在する PDE6 に対し、PDE5 阻害作用と比較して、それぞれ 1/7 及び 1/3 の阻害作用を示すことから、視覚異常を発現する可能性が報告されているが、本剤の PDE6 に対する阻害作用は、PDE5 に対する作用の約 1/700 と、類薬より弱いことが確認されている（第 2.6.2.2.2 項参照）。

臨床薬理試験において、外国人健康成人を対象に、本剤 10 mg、20 mg 及び 100 mg 単回投与後の色覚及び視覚機能への影響を検討した結果、本剤が色覚及び視覚機能への影響を示す所見は認められなかった（第 2.7.2.4.2.1 項参照）。

日本のブリッジング試験や外国のプラセボ対照二重盲検比較試験における色覚及び視覚機能に関する有害事象の解析から、本剤投与による色覚障害あるいは視覚障害の発現は極めて低いと考えられた（第 2.7.4.2.1.1.13.3 項参照）。

以上の結果から、本剤は視覚に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさず、日常生活で視覚異常に対して配慮する必要性が低い ED 治療薬である。

7) 既に多くの国で承認され、安全性が広く確認されている。

本剤は 2007 年 3 月現在、107 カ国で承認を得ており、世界各国で約 942 万人以上（2006 年 9 月時点の推計）の ED 患者へ投与されている。市販後に得られた安全性情報は臨床試験で示された安全性プロファイルとほぼ一致しており、本剤の安全性が広く確認された。

図1.5-1 IC351の開発の経緯図

試験項目	
原薬	品質に関する試験
製剤	
薬理試験	効力を裏付ける試験 副次的薬理試験 安全性薬理試験
吸収、分布、代謝、排泄の試験	動物ヒト ( <i>in vitro</i> ) 吸收 分布

図 1.5-1 IC351 の開発の経緯図（続き）

試験項目			
動物ヒト	( <i>in vitro</i> )	代謝	排泄
		吸収、分布、代謝、排泄の試験ヒト (臨床薬理試験)	

図 1.5-1 IC351 の開発の経緯図（続き）

試験項目	試験項目	試験項目	試験項目
吸収、分布、代謝、排泄の試験	ヒト（臨床薬理試験）	単回投与毒性試験	反復投与毒性試験
			遺伝毒性試験
			がん原性試験
			生殖発生毒性試験
			毒性試験

図 1.5-1 IC351 の開発の経緯図（続き）

試験項目	
毒性試験	その他の毒性試験
臨床試験	第 I 相試験*
	第 II 相試験
	第 III 相試験