

表 4. 人口統計学的及びその他のベースラインの特性（治療群／規定時間群別）（続き）

評価項目	Pbo_24h (N=82)	Pbo_36h (N=79)	10mg_24h (N=80)	10mg_36h (N=81)	20mg_24h (N=81)	20mg_36h (N=80)	計 (N=483)	p 値
勃起障害の病因学的分類 n (%)								
症例数	82	79	80	81	81	80	483	0.892*
心因性	10 (12.2)	6 (7.6)	8 (10.0)	8 (9.9)	7 (8.6)	7 (8.8)	46 (9.5)	
器質性	51 (62.2)	49 (62.0)	54 (67.5)	55 (67.9)	57 (70.4)	58 (72.5)	324 (67.1)	
混合型	21 (25.6)	24 (30.4)	18 (22.5)	18 (22.2)	17 (21.0)	15 (18.8)	113 (23.4)	
現在の喫煙状況 n (%) (Visit: 1)								
症例数	82	79	80	81	81	80	483	0.483*
なし	73 (89.0)	67 (84.8)	69 (86.3)	65 (80.2)	71 (87.7)	64 (80.0)	409 (84.7)	
あり	9 (11.0)	12 (15.2)	11 (13.8)	16 (19.8)	10 (12.3)	16 (20.0)	74 (15.3)	
現在のアルコール摂取状況 n (%) (Visit: 1)								
症例数	82	79	80	81	81	80	483	0.476*
なし	34 (41.5)	36 (45.6)	27 (33.8)	25 (30.9)	27 (33.3)	32 (40.0)	181 (37.5)	
不明	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	2 (0.4)	
あり	48 (58.5)	43 (54.4)	52 (65.0)	56 (69.1)	54 (66.7)	47 (58.8)	300 (62.1)	
アルコール消費量 (単位/週) (Visit: 1)								
症例数	82	79	80	81	81	80	483	0.360**
平均値	2.26	1.86	2.94	3.02	2.33	2.47	2.48	
中央値	0.50	0.50	1.00	1.00	0.50	0.75	1.00	
標準偏差	3.58	3.45	3.80	4.57	3.48	3.46	3.75	
最小値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
最大値	18.00	21.00	14.00	26.00	15.00	14.00	26.00	

略語：Pbo_24h = プラセボ投与で規定時間が24時間である群、Pbo_36h = プラセボ投与で規定時間が36時間である群
10 mg_24h = IC351 10 mg 投与で規定時間が24時間である群、10 mg_36h = IC351 10 mg 投与で規定時間が36時間である群
20 mg_24h = IC351 20 mg 投与で規定時間が24時間である群、20 mg_36h = IC351 20 mg 投与で規定時間が36時間である群
この分散分析モデルにおいて、治療は、6つの治療群／規定時間群として定義する。
* 頻度はカイ 2乗検定により解析した。 **平均値は分散分析により解析した。

表 5. 人口統計学的及びその他のベースラインの特性（治療群別）

評価項目	プラセボ (N=161)	IC 10mg (N=161)	IC 20mg (N=161)	計 (N=483)	p 値
年齢（歳）					
症例数	161	161	161	483	0.643**
平均値	58.27	57.37	58.31	57.98	
中央値	58.20	56.45	58.70	57.82	
標準偏差	10.15	10.24	10.03	10.13	
最小値	36.63	33.14	26.19	26.19	
最大値	79.72	81.98	75.44	81.98	
人種 n（%）					
症例数	161	161	161	483	0.107*
アフリカ系	22 (13.7)	16 (9.9)	12 (7.5)	50 (10.4)	
西アジア	1 (0.6)	2 (1.2)	0	3 (0.6)	
白色人種	133 (82.6)	130 (80.7)	140 (87.0)	403 (83.4)	
東／東南アジア	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)	
ラテンアメリカ系	3 (1.9)	12 (7.5)	8 (5.0)	23 (4.8)	
その他	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)	
体重（kg）（Visit: 1）					
症例数	161	161	161	483	0.701**
平均値	94.96	93.32	93.89	94.06	
中央値	93.07	90.80	91.25	91.25	
標準偏差	18.51	17.31	17.45	17.74	
最小値	57.66	59.02	65.38	57.66	
最大値	170.25	157.99	154.36	170.25	
身長（cm）（Visit: 1）					
症例数	161	161	161	483	0.817**
平均値	178.08	178.23	178.58	178.30	
中央値	177.80	177.80	180.34	177.80	
標準偏差	6.91	7.51	7.47	7.29	
最小値	160.02	152.40	144.78	144.78	
最大値	203.20	200.66	193.04	203.20	
勃起障害の罹患期間 n（%）					
症例数	161	161	161	483	0.726*
3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (0.8)	
6 ヶ月以上 1 年未満	5 (3.1)	2 (1.2)	5 (3.1)	12 (2.5)	
1 年以上	155 (96.3)	158 (98.1)	154 (95.7)	467 (96.7)	
IIEF 勃起機能ドメインスコアによる勃起障害の重症度 n（%）（Visit: 2）					
症例数	161	161	161	483	1.00*
軽度（17～30）	71 (44.1)	71 (44.1)	70 (43.5)	212 (43.9)	
中等度（11～16）	34 (21.1)	35 (21.7)	35 (21.7)	104 (21.5)	
重度（1～10）	56 (34.8)	55 (34.2)	56 (34.8)	167 (34.6)	
IIEF 勃起機能ドメインスコア（Visit: 2）					
症例数	161	161	161	483	0.636**
平均値	15.14	14.44	14.64	14.74	
中央値	15.00	15.00	15.00	15.00	
標準偏差	6.84	6.79	6.62	6.74	
最小値	3.00	2.00	4.00	2.00	
最大値	28.00	30.00	27.00	30.00	
勃起障害の病因学的分類 n（%）					
症例数	161	161	161	483	0.465*
心因性	16 (9.9)	16 (9.9)	14 (8.7)	46 (9.5)	
器質性	100 (62.1)	109 (67.7)	115 (71.4)	324 (67.1)	
混合型	45 (28.0)	36 (22.4)	32 (19.9)	113 (23.4)	

(続く)

表 5. 人口統計学的及びその他のベースラインの特性（治療群別）（続き）

評価項目	プラセボ (N=161)	IC 10mg (N=161)	IC 20mg (N=161)	計 (N=483)	p 値
現在の喫煙状況 n (%) (Visit: 1)					
症例数	161	161	161	483	0.610*
なし	140 (87.0)	134 (83.2)	135 (83.9)	409 (84.7)	
あり	21 (13.0)	27 (16.8)	26 (16.1)	74 (15.3)	
現在のアルコール摂取状況 n (%) (Visit: 1)					
症例数	161	161	161	483	0.268*
なし	70 (43.5)	52 (32.3)	59 (36.6)	181 (37.5)	
不明	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)	
あり	91 (56.5)	108 (67.1)	101 (62.7)	300 (62.1)	
アルコール消費量 (単位/週) (Visit: 1)					
症例数	161	161	161	483	0.084**
平均値	2.07	2.98	2.40	2.48	
中央値	0.50	1.00	0.50	1.00	
標準偏差	3.51	4.19	3.46	3.75	
最小値	0.00	0.00	0.00	0.00	
最大値	21.00	26.00	15.00	26.00	

* 頻度はカイ 2 乗検定により解析した。

** 平均値は分散分析により解析した。

表 6 に、実薬投与延長期間へ移行した全症例における人口統計学的及び他のベースラインの特性を、IC351 用量の増量・減量の指示別に示す。

ベースラインにおける、年齢、民族、体重、身長、現在のアルコール摂取状況、アルコール摂取量、現在の喫煙状況、IIEF 勃起機能ドメインスコア、並びに ED の罹患期間、重症度及び病因学的分類については、各群間で同様であった。

表 6. 人口統計学的及びその他のベースラインの特性
(実薬投与延長期間に移行した全症例の増量・減量指示別)

評価項目	IC 10mg (N=68)	10/20 mg (N=361)	10/20/10 mg (N=6)	計 (N=435)	p 値
年齢 (歳)					
症例数	68	361	6	435	0.644**
平均値	56.68	57.91	58.44	57.73	
中央値	56.24	57.69	58.17	57.56	
標準偏差	9.42	10.21	8.05	10.06	
最小値	35.18	26.19	47.56	26.19	
最大値	76.04	81.98	69.77	81.98	
人種 n (%)					
症例数	68	361	6	435	0.747*
アフリカ系	4 (5.9)	39 (10.8)	1 (16.7)	44 (10.1)	
西アジア	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)	
白色人種	59 (86.8)	300 (83.1)	4 (66.7)	363 (83.4)	
東／東南アジア	0	2 (0.6)	0	2 (0.5)	
ラテンアメリカ系	4 (5.9)	16 (4.4)	1 (16.7)	21 (4.8)	
その他	1 (1.5)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	
体重 (kg) (Visit: 1)					
症例数	68	361	6	435	0.475**
平均値	92.16	94.78	90.88	94.32	
中央値	89.21	92.16	89.67	92.00	
標準偏差	17.54	17.75	11.63	17.65	
最小値	62.65	59.02	77.18	59.02	
最大値	145.00	170.25	111.68	170.25	
身長 (cm) (Visit: 1)					
症例数	68	361	6	435	0.662**
平均値	178.92	178.28	176.53	178.36	
中央値	180.34	177.80	177.80	177.80	
標準偏差	7.84	7.16	6.57	7.25	
最小値	144.78	152.40	167.64	144.78	
最大値	193.04	203.20	185.42	203.20	
勃起障害の罹患期間 n (%)					
症例数	68	361	6	435	0.430*
3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	0	4 (1.1)	0	4 (0.9)	
6 ヶ月以上 1 年未満	4 (5.9)	8 (2.2)	0	12 (2.8)	
1 年以上	64 (94.1)	349 (96.7)	6 (100)	419 (96.3)	
IIEF 勃起機能ドメインスコアによる勃起障害の重症度 n (%) (Visit: 2)					
症例数	68	361	6	435	0.754*
軽度 (17～30)	30 (44.1)	162 (44.9)	4 (66.7)	196 (45.1)	
中等度 (11～16)	17 (25.0)	75 (20.8)	1 (16.7)	93 (21.4)	
重度 (1～10)	21 (30.9)	124 (34.3)	1 (16.7)	146 (33.6)	
IIEF 勃起機能ドメインスコア (Visit: 2)					
症例数	68	361	6	435	0.598**
平均値	14.93	14.87	17.67	14.91	
中央値	15.00	15.00	18.50	15.00	
標準偏差	6.63	6.72	6.65	6.70	
最小値	3.00	2.00	6.00	2.00	
最大値	28.00	30.00	26.00	30.00	
勃起障害の病因学的分類 n (%)					
症例数	68	361	6	435	0.200*
心因性	4 (5.9)	38 (10.5)	0	42 (9.7)	
器質性	42 (61.8)	248 (68.7)	5 (83.3)	295 (67.8)	
混合型	22 (32.4)	75 (20.8)	1 (16.7)	98 (22.5)	

(続く)

表 6. 人口統計学的及びその他のベースラインの特性
(実薬投与延長期間に移行した全症例の増量・減量指示別) (続き)

評価項目	IC_10mg (N=68)	10/20mg (N=361)	10/20/10mg (N=6)	計 (N=435)	p 値
現在の喫煙状況 n (%) (Visit: 1)					
症例数	68	361	6	435	0.363*
なし	61 (89.7)	307 (85.0)	6 (100)	374 (86.0)	
あり	7 (10.3)	54 (15.0)	0	61 (14.0)	
現在のアルコール摂取状況 n (%) (Visit: 1)					
症例数	68	361	6	435	0.953*
なし	28 (41.2)	133 (36.8)	2 (33.3)	163 (37.5)	
不明	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
あり	40 (58.8)	227 (62.9)	4 (66.7)	271 (62.3)	
アルコール消費量 (単位／週) (Visit: 1)					
症例数	68	361	6	435	0.825**
平均値	2.71	2.47	1.92	2.50	
中央値	0.50	1.00	0.75	1.00	
標準偏差	4.40	3.64	3.07	3.75	
最小値	0.00	0.00	0.00	0.00	
最大値	21.00	26.00	8.00	26.00	

実薬投与延長期に移行した患者全例が Visit 4 に IC351 10 mg の投与を受けた。

IC_10mg = IC351 10 mg 投与を受け、20 mg への増量が行われなかった患者。

10/20 mg = IC351 用量が 10 mg から 20 mg へと増量され、10 mg への減量が行われなかった患者。

10/20/10 mg = IC351 用量が 10 mg から 20 mg へと増量された後に 10 mg へと減量された患者。

* 頻度はカイ 2 乗検定により解析した。

** 平均値は分散分析により解析した。

4 有効性に関する成績

4.1 治療遵守状況の測定

表 7 及び表 8 に、評価期間中における投与後最初の性交の試みまでの規定時間について、患者の遵守状況を示した。

規定時間が 24 時間であった群において、評価可能な性交の試みを 1 回以上行った患者はプラセボ群 67 例 (81.7%)、IC_10mg 群 66 例 (82.5%) 及び IC_20mg 群 71 例 (87.7%) であった (表 7)。規定時間が 36 時間であった群において、評価可能な性交の試みを 1 回以上行った患者はプラセボ群 65 例 (82.3%)、IC_10mg 群 71 例 (87.7%) 及び IC_20mg 群 71 例 (88.8%) であった (表 8)。上記 6 群すべてにおいて、50%以上の患者が評価可能な性交の試みを 4 回行っていた。

規定時間が 24 時間であった群では、投与から評価可能な性交の試みまでの平均時間がプラセボ群で 24.3 時間、IC_10mg 群で 24.4 時間及び IC_20mg 群で 24.3 時間であった。規定時間が 36 時間であった群では、投与から評価可能な性交の試みまでの平均時間がプラセボ群及び IC_10mg 群で 36.2 時間、IC_20mg 群で 36.3 時間であった (表 9)。

表 7. 評価期間における評価可能な性交の試みの要約
(規定時間 24 時間に無作為化された全症例)

症例数	プラセボ		IC_10mg		IC_20mg		計	
	n	%	n	%	n	%	n	%
無作為化された症例	82	100.0	80	100.0	81	100.0	243	100.0
評価可能な性交の試みを 1 回以上行った症例	67	81.7	66	82.5	71	87.7	204	84.0
評価可能な性交の試みを 2 回以上行った症例	64	78.0	56	70.0	68	84.0	188	77.4
評価可能な性交の試みを 3 回以上行った症例	57	69.5	54	67.5	62	76.5	173	71.2
4 回すべてが評価可能であった症例	48	58.5	40	50.0	48	59.3	136	56.0

規定時間が 24 時間であった群では、最初の性交の試みが投与後 22 時間以降 26 時間以内に行われた場合に評価可能とした。

表 8. 評価期間における評価可能な性交の試みの要約
(規定時間 36 時間に無作為化された全症例)

症例数	プラセボ		IC_10mg		IC_20mg		計	
	n	%	n	%	n	%	n	%
無作為化された症例	79	100.0	81	100.0	80	100.0	240	100.0
評価可能な性交の試みを 1 回以上行った症例	65	82.3	71	87.7	71	88.8	207	86.3
評価可能な性交の試みを 2 回以上行った症例	63	79.7	66	81.5	67	83.8	196	81.7
評価可能な性交の試みを 3 回以上行った症例	54	68.4	61	75.3	61	76.3	176	73.3
4 回すべてが評価可能であった症例	44	55.7	49	60.5	41	51.3	134	55.8

規定時間が 36 時間であった群では、最初の性交の試みが投与後 33 時間以降 39 時間以内に行われた場合に評価可能とした。

表 9. 評価期間における投与から評価可能な性交の試みまでの時間
(治療群／規定時間群別)

試験治療	統計量	規定時間：24 時間 ^(a)	規定時間：36 時間 ^(b)
プラセボ	症例数	67	65
	性交の試みの回数	236	226
	平均値 (時間)	24.3	36.2
	中央値 (時間)	24.0	36.0
	標準偏差	0.6	0.6
	最小値 (時間)	22.6	34.0
	最大値 (時間)	26.0	39.0
IC_10mg	症例数	66	71
	性交の試みの回数	216	247
	平均値 (時間)	24.4	36.2
	中央値 (時間)	24.2	36.0
	標準偏差	0.6	0.9
	最小値 (時間)	23.0	33.0
	最大値 (時間)	26.0	39.0
IC_20mg	症例数	71	71
	性交の試みの回数	249	240
	平均値 (時間)	24.3	36.3
	中央値 (時間)	24.0	36.0
	標準偏差	0.6	0.9
	最小値 (時間)	23.0	33.5
	最大値 (時間)	26.0	39.0

^(a) 規定時間が 24 時間であった群では、最初の性交の試みが投与後 22 時間以降 26 時間以内に行われた場合に評価可能とした。

^(b) 規定時間が 36 時間であった群では、最初の性交の試みが投与後 33 時間以降 39 時間以内に行われた場合に評価可能とした。

4.2 有効性の主要評価項目

性交の試みを投与 24 及び 36 時間後に行った場合、IC351 10 mg 及び 20 mg は、SEP の質問 3 で評価した勃起機能をプラセボと比較して有意に改善した (IC351 10 mg : それぞれ $p=0.038$ 及び $p<0.001$ 、20 mg : いずれも $p<0.001$) (表 10)。

表 11 及び表 12 に、それぞれ 24 時間及び 36 時間を規定時間とする評価可能患者に関し、ベースライン (観察期間) から投与後 (評価期間) までの SEP の質問 3 に対して「はい」と回答した割合 (%) の平均変化量を示した。これらの表では、患者ごとにすべての評価可能な性交の試みに基づいて平均値を算出した後、各治療群の平均を算出した。

IC351 10 mg 及び 20 mg は、SEP の質問 3 を指標とした、投与 24 又は 36 時間後における性交の成功率 (%) の増加に関して、プラセボに対する優越性を示した。

表 10. 有効性の主要解析の要約〔患者 SEP の質問 3（性交の成功）〕

	全体	プラセボ		IC_10mg			IC_20mg		
	BASE	END	CHG	END	CHG	p 値	END	CHG	p 値
規定時間 24 時間 ^(a)									
無作為化を受けた患者(N)	243	82		80	—		81	—	
評価可能患者 (n)	204	67		66	—		71	—	
SEP の質問 3	27.7	41.8	9.4	55.8	25.5	0.038	67.3	46.3	<0.001
規定時間 36 時間 ^(b)									
無作為化を受けた患者 (N)	240	79		81	—		80	—	
評価可能患者 (n)	207	65		71	—		71	—	
SEP の質問 3	32.2	32.8	1.9	56.2	23.9	<0.001	61.9	28.7	<0.001

SEP：患者日記中の性交に関する質問

BASE：規定時間に無作為化を受けた全患者のベースライン（Visit 2；観察期間）における平均値。

END：投与後（Visit 4；評価期間）における治療群／規定時間群内の平均値。

CHG：ベースラインから投与後までの変化量における治療群／規定時間群内の平均値。

評価可能患者は、ベースライン及び評価期間中の評価可能な測定結果がいずれも 1 つ以上揃っている患者。

p 値は、投与群、施設及びベースライン値を含む共分散分析を用いて求めた。ベースライン値と投与群の交互作用が $p < 0.10$ で有意である場合には、各規定時間に対するモデルに追加でこれを含めた。

p 値は、IC351 用量とプラセボとの多重比較のため Dunnett 法により調整した。

^(a) 規定時間が 24 時間であった群では、最初の性交の試みが投与後 22 時間以降 26 時間以内に行われた場合に評価可能とした。

^(b) 規定時間が 36 時間であった群では、最初の性交の試みが投与後 33 時間以降 39 時間以内に行われた場合に評価可能とした。

表 11. 患者 SEP の質問 3（性交の成功）：ベースライン及び投与後の要約
規定時間 24 時間に無作為化された評価可能患者

投与群	時期 ^(a)	「はい」と回答した割合 (%)			最小二乗 平均値 ^(b)	p 値 ^(b) 調整後 ^(c)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=67)	変化量	67	9.407	36.652	10.440	—
	投与後		41.791	43.483	—	
	ベースライン		32.385	35.517	—	
IC 10mg (N=66)	変化量	66	25.456	45.041	25.806	0.038
	投与後		55.808	42.592	—	
	ベースライン		30.352	33.014	—	
IC 20mg (N=71)	変化量	71	46.307	41.268	41.745	< 0.001
	投与後		67.254	39.774	—	
	ベースライン		20.947	28.952	—	

評価可能患者は、ベースライン及び評価可能な評価期間中の測定結果がいずれも 1 つ以上揃っている患者とした。

規定時間が 24 時間であった群では、最初の性交の試みが投与後 22 時間以降 26 時間以内に行われた場合に評価可能とした。

^(a) ベースラインの値は、Visit 2 以前（観察期間）における患者日記中の性交に関する質問（SEP）のすべての回答をまとめた。投与後の値は、評価期間中（Visit 3 と Visit 4 の間）のすべての評価可能な SEP の回答をまとめた。投与後の値からベースライン値を差し引いた値を変化量とした。

^(b) 最小二乗平均値及び p 値は、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の交互作用を含む共分散分析を用いて求めた。ベースライン値と投与群の交互作用は、 $p < 0.10$ で有意であった。

^(c) p 値は、IC351 用量とプラセボとの多重比較のため Dunnett 法により調整した。

表 12. 患者 SEP の質問 3（性交の成功）：ベースライン及び投与後の要約
規定時間 36 時間に無作為化された評価可能患者

投与群	時期 ^(a)	「はい」と回答した割合 (%)			最小二乗 平均値 ^(b)	p 値 ^(b) 調整後 ^(c)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=65)	変化量	64	1.896	38.398	-0.940	—
	投与後		32.813	38.141	—	
	ベースライン		30.917	37.882	—	
IC 10mg (N=71)	変化量	71	23.944	46.069	22.899	<0.001
	投与後		56.221	42.625	—	
	ベースライン		32.277	34.828	—	
IC 20mg (N=71)	変化量	71	28.701	42.685	28.741	<0.001
	投与後		61.854	41.107	—	
	ベースライン		33.154	38.230	—	

評価可能患者は、ベースライン及び評価期間中の評価可能な測定結果がいずれも 1 つ以上揃っている患者とした。

規定時間が 36 時間であった群では、最初の性交の試みが投与後 33 時間以降 39 時間以内に行われた場合に評価可能とした。

(a) ベースラインの値は、Visit 2 以前（観察期間）における患者日記中の性交に関する質問（SEP）のすべての回答をまとめた。投与後の値は、評価期間中（Visit 3 と Visit 4 の間）のすべての評価可能な SEP の回答をまとめた。投与後の値からベースライン値を差し引いた値を変化量とした。

(b) 最小二乗平均値及び p 値は、投与群、施設及びベースライン（Visit 2）値を含む共分散分析を用いて求めた。ベースライン値と投与群の交互作用は $p \geq 0.10$ であったため、最終モデルでは省略した。

(c) p 値は、IC351 用量とプラセボとの多重比較のため Dunnett 法により調整した。

4.3 有効性の副次的評価項目

導入期間（性交の試みを投与後の時間で規定していなかった期間）において、SEP の質問 3 を指標とした場合の投与後最初の性交の試みにおける成功率 (%) は、IC_20mg 群（規定時間は不問）で 69.4%、IC_10mg 群で 61.6%、プラセボ群で 32.0%であった。評価期間において、SEP の質問 3 を指標とした場合の評価可能な性交の試みの成功率 (%) は、IC_20mg 群（規定時間は不問）で 64.3%、IC_10mg 群で 54.4%、プラセボ群で 36.6%であった。成功率は、4 つの IC351 投与群／規定時間群のうち 3 群（IC_20mg／24 時間群を除いた群）において、評価期間中よりも導入期間中の方が高かった。

4.4 その他の有効性の評価項目

その他の SEP を指標とした場合の評価項目すべてにおいて、ベースラインから投与後までの平均変化量を解析し、有効性の主要評価項目に対して使用したモデルと同一の共分散分析モデルを用いて要約した。

SEP に関連したその他の有効性の評価項目は、SEP の質問 1、質問 2、質問 4 及び質問 5 に対して「はい」と回答した割合 (%) であった。24 時間の規定時間において、IC351 20 mg は上記 4 つの評価項目すべてについてプラセボに対する優越性を示した。また、IC351 10 mg は SEP の質問 2 ($p=0.119$) を除く上記評価項目のすべてについてプラセボに対する優越性を示した。36 時間の規定時間において、IC351 10 及び 20 mg はいずれも上記 4 つの評価項目すべてについてプラセボに対する優越性を示した。

4.5 有効性の結論

投与 24 又は 36 時間後に性行動を行った場合、IC351 10 mg 及び 20 mg は、SEP の質問 3 を指標とすると、勃起機能をプラセボと比較して有意に改善した。

5 安全性に関する成績

5.1 曝露量

表 13 に、割り付けられた全患者における導入期間中の治験薬への総曝露量を要約した。最終来院日までの投与期間は、Visit 2（治験薬の初回配布日）から Visit 3（追跡調査不能患者については、症例報告書の被験者要約の日付）までの日数の差として算出した。この期間中における全投与回数は、本治験で患者が記録した患者日記から求めた。各患者の 1 週間ごとの平均投与回数は、投与回数を Visit 3 までの治療週数で割り算して算出した。

表 14 には、評価期間中の平均全投与回数を示した。平均投与回数は、投与群間で同様であった（およそ 4 回）。

表 15 には、実薬投与延長期間に継続参加した全患者について、この期間中の投与回数及び 1 週間ごとの平均投与回数を用量増加・減少の指示別に示した。

大多数の患者（84.4%）において、IC351 用量は実薬投与延長期間中に 10 mg から 20 mg へ増量となった（表 16）。用量を 20 mg まで増量された患者のうち 6 例（1.4%）が、有害事象のため 10 mg へ減量となった。

表 13. 導入期間における治験薬の曝露状況

評価項目	プラセボ (N=161)	IC 10mg (N=161)	IC 20mg (N=161)
投与期間（日）			
症例数	161	161	161
平均値	24.91	24.98	25.13
中央値	24.00	25.00	26.00
標準偏差	5.03	4.78	4.35
最小値	13.00	15.00	15.00
最大値	57.00	41.00	39.00
投与回数（回）			
症例数	160	161	160
平均値	7.46	8.33	8.69
中央値	6.00	6.00	7.00
標準偏差	5.02	5.77	6.36
最小値	0.00	0.00	0.00
最大値	28.00	28.00	28.00
1 週間ごとの平均投与回数（回）			
症例数	160	161	160
平均値	2.16	2.38	2.43
中央値	1.68	1.75	1.83
標準偏差	1.39	1.57	1.65
最小値	0.00	0.00	0.00
最大値	7.00	7.00	7.00

実薬投与延長期間で固定したデータベースから作表した。

表 14. 評価期間における治験薬の曝露状況

項目	プラセボ (N=161)	IC 10mg (N=161)	IC 20mg (N=161)
投与回数 (回)			
症例数	155	153	153
平均値	3.95	3.98	3.86
中央値	4.00	4.00	4.00
標準偏差	0.42	0.18	0.61
最小値	0.00	2.00	0.00
最大値	6.00	4.00	4.00

実薬投与延長期間で固定したデータベースから作表した。

表 15. 実薬投与延長期間における治験薬の曝露状況

項目	IC 10mg (N=68)	10/20 mg (N=361)	10/20/10 mg (N=6)	合計 (N=435)
投与回数 (回)				
症例数	68	361	6	435
平均値	63.96	76.50	61.33	74.33
中央値	56.00	72.00	52.50	70.00
標準偏差	43.72	43.45	48.28	43.72
最小値	0.00	2.00	21.00	0.00
最大値	171.00	196.00	150.00	196.00
1週間ごとの平均投与回数 (回)				
症例数	68	361	6	435
平均値	2.63	2.94	2.23	2.88
中央値	2.56	2.75	1.92	2.69
標準偏差	1.49	1.56	1.73	1.55
最小値	0.00	0.09	0.77	0.00
最大値	6.54	7.04	5.41	7.04

実薬投与延長期に移行した患者全例が Visit 4 に IC351 10 mg の投与を受けた。

IC 10mg = IC351 10 mg 投与を受け、20 mg への増量が行われなかった患者。

10/20 mg = IC351 用量が 10 mg から 20 mg へと増量され、10 mg への減量が行われなかった患者。

10/20/10 mg = IC351 用量が 10 mg から 20 mg へと増量された後に 10 mg へと減量された患者。

表 16. 用量増減に関するデータ

	N=435
10 mg 投与継続患者 [n (%)]	68 (15.63)
20 mg への増量患者 [n (%)]	367 (84.37)
理由*	
薬効不十分	365 (99.46)
治験責任医師の判断	2 (0.54)
10 mg への減量患者 [n (%)]	6 (1.38)
理由**	
有害事象	6 (100.0)

* 20 mg へ増量された患者を分母とした場合の割合 (%)

** 10 mg へと減量された患者を分母とした場合の割合 (%)

5.2 有害事象

表 17 及び表 18 に、導入期間及び評価期間中に報告された有害事象、並びに実薬投与延長期間中に報告された有害事象について、それぞれのまとめを示す。

表 17. 導入期間及び評価期間中の有害事象のまとめ 患者数及び割合 (%)

有害事象の分類	患者数 (%) ^a		
	プラセボ (N=161)	IC 10mg (N=161)	IC 20mg (N=161)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
重篤な有害事象 (死亡を含む)	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
有害事象による中止	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.2)
有害事象	50 (31.1)	70 (43.5)	74 (46.0)
因果関係を否定できない有害事象	6 (3.7)	35 (21.7)	42 (26.1)

実薬投与延長期間で固定したデータベースから作表した。

^a 患者を複数のカテゴリーで数える場合がある。

表 18. 実薬投与延長期間中の有害事象のまとめ 患者数及び割合 (%)

有害事象の分類	患者数 (%) ^a ALL IC (N=435)
死亡	0 (0.0)
重篤な有害事象 (死亡を含む)	14 (3.2)
有害事象による中止	10 (2.3)
有害事象 (Visit 4 をベースラインとして治療による発現か否かを比較して判断した)	186 (42.8)
因果関係を否定できない有害事象	63 (14.5)

^a 患者を複数のカテゴリーで数える場合がある。

5.2.1 有害事象 (因果関係を問わない)

導入期間及び評価期間を通じて 1 件以上の有害事象を報告した患者の割合を合算すると、プラセボ群に比べて、IC351 投与群の方が高かった (プラセボ群 31.1%、IC_10mg 群 43.5%、IC_20mg 群 46.0%)。IC_10mg 群又は IC_20mg 群で 3%超の頻度で報告された有害事象は、頭痛、背部痛、消化不良、鼻咽頭炎、鼻閉、上気道感染及び筋痛であった。プラセボ群で 3%超の頻度で報告された唯一の有害事象は、鼻咽頭炎であった。表 19 に、IC351 投与群患者ごとの導入期間及び評価期間中を通じた有害事象を合算して、発現頻度順に示す。

IC351 投与群の 186 例 (42.8%) が、実薬投与延長期間中に 1 件以上の有害事象を発現したと報告した。この期間中に 3%超の頻度で報告された唯一の有害事象は、頭痛であった。表 20 に、実薬投与延長期間中の有害事象を、発現頻度順に示す。

表 19. 導入期間及び評価期間中の有害事象一覧 (IC351 投与群患者における発現頻度順)

有害事象名 MedDRA ver. 5.0	プラセボ (N=161) n (%)	IC 10mg (N=161) n (%)	IC 20mg (N=161) n (%)	ALL IC (N=322) n (%)	p 値 ^(a)
1件以上の有害事象が認められた症例数	50 (31.1)	70 (43.5)	74 (46.0)	144 (44.7)	0.014
有害事象が認められなかった症例数	111 (68.9)	91 (56.5)	87 (54.0)	178 (55.3)	0.014
頭痛 NOS	1 (0.6)	10 (6.2)	17 (10.6)	27 (8.4)	<0.001
背部痛	2 (1.2)	11 (6.8)	10 (6.2)	21 (6.5)	0.024
消化不良	1 (0.6)	6 (3.7)	8 (5.0)	14 (4.3)	0.057
鼻咽頭炎	5 (3.1)	8 (5.0)	5 (3.1)	13 (4.0)	0.719
鼻閉	0	3 (1.9)	6 (3.7)	9 (2.8)	0.048
上気道感染 NOS	3 (1.9)	4 (2.5)	5 (3.1)	9 (2.8)	0.933
筋肉痛	0	2 (1.2)	6 (3.7)	8 (2.5)	0.032
関節痛	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.5)	6 (1.9)	0.515
潮紅	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (1.9)	6 (1.9)	0.708
インフルエンザ	3 (1.9)	2 (1.2)	4 (2.5)	6 (1.9)	0.913
四肢痛	0	3 (1.9)	2 (1.2)	5 (1.6)	0.379
筋痙攣	0	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	0.331
咳嗽	1 (0.6)	3 (1.9)	0	3 (0.9)	0.331
悪心	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	1.00
鼻漏	0	3 (1.9)	0	3 (0.9)	-
副鼻腔うっ血	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)	1.00
副鼻腔痛	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)	-
嘔吐 NOS	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	1.00
背部硬直	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-
便秘	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-
うつ病	1 (0.6)	2 (1.2)	0	2 (0.6)	-
下痢 NOS	0	0	2 (1.2)	2 (0.6)	-
血尿	0	0	2 (1.2)	2 (0.6)	-
低血圧 NOS	0	0	2 (1.2)	2 (0.6)	-
インフルエンザ様疾患	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)	-

(続く)

表 19. 導入期間及び評価期間中の有害事象一覧 (IC351 投与群患者における発現頻度順) (続き)

有害事象名 MedDRA ver. 5.0	プラセボ (N=161) n (%)	IC 10mg (N=161) n (%)	IC 20mg (N=161) n (%)	ALL IC (N=322) n (%)	p 値 ^(a)
四肢損傷 NOS	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-
末梢性浮腫	0	0	2 (1.2)	2 (0.6)	-
咽頭炎	1 (0.6)	2 (1.2)	0	2 (0.6)	-
発疹 NOS	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-
副鼻腔炎 NOS	1 (0.6)	0	2 (1.2)	2 (0.6)	-
精巣痛	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)	-
霧視	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
狭心症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
不安	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
不整脈 NOS	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
関節炎 NOS	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
喘息増悪	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
心房粗動	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
背部損傷 NOS	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
細菌感染 NOS	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
良性前立腺肥大症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
充血した眼	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
気管支炎 NOS	3 (1.9)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0.331
第2度熱傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
殿部痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
峰鼻炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
胸痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
鎖骨骨折	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
結膜充血	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
角膜擦過傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-

(続く)

表 19. 導入期間及び評価期間中の有害事象一覧 (IC351 投与群患者における発現頻度順) (続き)

有害事象名 MedDRA ver. 5.0	プラセボ (N=161) n (%)	IC 10mg (N=161) n (%)	IC 20mg (N=161) n (%)	ALL IC (N=322) n (%)	p 値 ^(a)
歯髄障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
接触性皮膚炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
体位性めまい	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
味覚異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
呼吸困難 NOS	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
排尿困難	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
肺気腫	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
夜間勃起	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
伝染病暴露	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
胃手術 NOS	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
ウイルス性胃腸炎 NOS	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
緑内障 NOS	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
尿管部痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
手部圧挫傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
心拍数不整	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
高脂血症 NOS	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
不眠症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
関節捻挫	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
関節硬直	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
膝関節形成	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
記憶障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
色素性母斑切除	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
棄物酔い	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
筋骨格硬直	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
筋炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
鼻道刺激感	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-

(続く)

表 19. 導入期間及び評価期間中の有害事象一覧 (IC351 投与群患者における発現頻度順) (続き)

有害事象名 MedDRA ver. 5.0	プラセボ (N=161) n (%)	IC 10mg (N=161) n (%)	IC 20mg (N=161) n (%)	ALL IC (N=322) n (%)	p 値 ^(a)
頸部痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
夜間頻尿	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
眼部新生物	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
食道障害 NOS	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
食道痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
疼痛 NOS	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
錯感覚	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
副鼻腔分泌過多	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
足底筋膜炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
処置後痛	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
前立腺炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
そう痒症 NOS	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
発熱	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
腎臓痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
気道うっ血	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
気道感染 NOS	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
網膜レーザー凝固	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
肩回旋腱板症候群	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
季節性アレルギー	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
重感	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
皮膚病変 NOS	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
喀痰増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
ストレス症状	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
精巣腫脹	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
熱傷	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-

(続く)

表 19. 導入期間及び評価期間中の有害事象一覧 (IC351 投与群患者における発現頻度順) (続き)

有害事象名 MedDRA ver. 5.0	プラセボ (N=161) n (%)	IC _{10mg} (N=161) n (%)	IC _{20mg} (N=161) n (%)	ALL IC (N=322) n (%)	p 値 ^(a)
耳鳴	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
歯膿瘍	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
歯痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	-
上気道うっ血	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
心室細動	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-
腹部膨満	1 (0.6)	0	0	0	-
上腹部痛	1 (0.6)	0	0	0	-
アルコール症	1 (0.6)	0	0	0	-
貧血 NOS	1 (0.6)	0	0	0	-
血圧上昇	1 (0.6)	0	0	0	-
骨病変部切除	1 (0.6)	0	0	0	-
心雑音 NOS	1 (0.6)	0	0	0	-
結腸腺腫	1 (0.6)	0	0	0	-
挫傷	1 (0.6)	0	0	0	-
耳痛	1 (0.6)	0	0	0	-
射精障害 NOS	1 (0.6)	0	0	0	-
眼刺激	1 (0.6)	0	0	0	-
高血圧 NOS	1 (0.6)	0	0	0	-
感覚減退	1 (0.6)	0	0	0	-
過敏性腸症候群	1 (0.6)	0	0	0	-
関節脱臼	1 (0.6)	0	0	0	-
流涙増加	1 (0.6)	0	0	0	-
外傷性疼痛の増強	1 (0.6)	0	0	0	-
肺炎 NOS	1 (0.6)	0	0	0	-
術後合併症 NOS	1 (0.6)	0	0	0	-
直腸病変部切除	1 (0.6)	0	0	0	-
網膜剥離	1 (0.6)	0	0	0	-

(続く)

表 19. 導入期間及び評価期間中の有害事象一覧 (IC351 投与群患者における発現頻度順) (続き)

有害事象名 MedDRA ver. 5.0	プラセボ (N=161) n (%)	IC_10mg (N=161) n (%)	IC_20mg (N=161) n (%)	ALL IC (N=322) n (%)	p 値 ^(a)
肩回旋筋腱板修復	1 (0.6)	0	0	0	-
流涎過多	1 (0.6)	0	0	0	-
陰嚢血腫	1 (0.6)	0	0	0	-
急性副鼻腔炎 NOS	1 (0.6)	0	0	0	-
精液瘤切除	1 (0.6)	0	0	0	-
歯牙損傷	1 (0.6)	0	0	0	-
予想外の薬剤治療効果	1 (0.6)	0	0	0	-
精索静脈瘤摘除	1 (0.6)	0	0	0	-
視覚障害 NOS	1 (0.6)	0	0	0	-
喘鳴音	1 (0.6)	0	0	0	-

実薬投与延長期間で固定したデータベースから作表した。

^(a) プラセボ、IC_10mg 及び IC_20mg の 3 群間における発現頻度の比較は、Fisher の直接確率計算法を用いて解析した。

表 20. 実薬投与延長期間中の有害事象一覧
(IC351 投与群患者における発現頻度順)

有害事象名 MedDRA ver. 5.0	ALL IC (N=435) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数	186 (42.8)
有害事象が認められなかった症例数	249 (57.2)
頭痛 NOS	27 (6.2)
消化不良	11 (2.5)
胃食道逆流性疾患	11 (2.5)
背部痛	10 (2.3)
鼻咽頭炎	10 (2.3)
潮紅	9 (2.1)
上気道感染 NOS	8 (1.8)
副鼻腔炎 NOS	7 (1.6)
関節痛	6 (1.4)
インフルエンザ	6 (1.4)
鼻閉	6 (1.4)
筋挫傷	5 (1.1)
悪心	5 (1.1)
四肢痛	5 (1.1)
副鼻腔うっ血	5 (1.1)
気管支炎 NOS	4 (0.9)
咳嗽	4 (0.9)
疲労	4 (0.9)
高血圧 NOS	4 (0.9)
疼痛 NOS	4 (0.9)
咽頭炎	4 (0.9)
肺炎 NOS	4 (0.9)
前立腺肥大	4 (0.9)
発疹 NOS	4 (0.9)
関節炎 NOS	3 (0.7)
胸部絞扼感	3 (0.7)
うつ病	3 (0.7)
関節捻挫	3 (0.7)
筋痛	3 (0.7)
鼻漏	3 (0.7)
季節性アレルギー	3 (0.7)
上腹部痛	2 (0.5)
片側白内障	2 (0.5)
心カテーテル	2 (0.5)
蜂巣炎	2 (0.5)
胸痛	2 (0.5)
胸部圧迫感	2 (0.5)
結腸ポリープ切除	2 (0.5)
冠動脈疾患 NOS	2 (0.5)
インスリン非依存性糖尿病	2 (0.5)
呼吸困難 NOS	2 (0.5)
ウィルス性胃腸炎 NOS	2 (0.5)
感覚減退	2 (0.5)
不眠症	2 (0.5)
流涙増加	2 (0.5)
限局性骨関節炎	2 (0.5)
筋痙攣	2 (0.5)
処置後痛	2 (0.5)

(続く)

表 20. 実薬投与延長期間中の有害事象一覧
(IC351 投与群患者における発現頻度順) (続き)

有害事象名 MedDRA ver. 5.0	ALL IC (N=435) n (%)
発熱	2 (0.5)
くしゃみ	2 (0.5)
自発陰茎勃起	2 (0.5)
失神	2 (0.5)
腱損傷	2 (0.5)
精巣痛	2 (0.5)
尿路感染 NOS	2 (0.5)
回転性めまい	2 (0.5)
嘔吐 NOS	2 (0.5)
四肢膿瘍	1 (0.2)
後天性甲状腺機能低下症	1 (0.2)
動物アレルギー	1 (0.2)
術後貧血	1 (0.2)
貧血 NOS	1 (0.2)
不安	1 (0.2)
虫垂切除	1 (0.2)
心房細動	1 (0.2)
良性前立腺肥大症	1 (0.2)
前立腺生検	1 (0.2)
血中コレステロール増加	1 (0.2)
骨障害 NOS	1 (0.2)
乳房痛	1 (0.2)
灼熱感 NOS	1 (0.2)
滑液包炎	1 (0.2)
腎結石 NOS	1 (0.2)
心雑音 NOS	1 (0.2)
心筋症 NOS	1 (0.2)
手根管除圧	1 (0.2)
手根管症候群	1 (0.2)
両側白内障 NOS	1 (0.2)
脳血管発作	1 (0.2)
霰粒腫	1 (0.2)
尾骨痛	1 (0.2)
結腸内視鏡検査	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.2)
便秘	1 (0.2)
挫傷	1 (0.2)
痙攣 NOS	1 (0.2)
冠動脈手術	1 (0.2)
頭蓋骨部分切除	1 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.2)
薬剤性皮膚炎	1 (0.2)
皮膚炎 NOS	1 (0.2)
糖尿病性ニューロパシー	1 (0.2)
下痢 NOS	1 (0.2)
心房拡張	1 (0.2)
憩室 NOS	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.2)
咽喉乾燥	1 (0.2)
十二指腸びらん	1 (0.2)

(続く)

表 20. 実薬投与延長期間中の有害事象一覧
(IC351 投与群患者における発現頻度順) (続き)

有害事象名 MedDRA ver. 5.0	ALL IC (N=435) n (%)
嚥下障害	1 (0.2)
排尿困難	1 (0.2)
耳痛	1 (0.2)
射精不能	1 (0.2)
上顎炎	1 (0.2)
紅斑	1 (0.2)
本態性高血圧症	1 (0.2)
運動負荷心電図	1 (0.2)
眼球浮腫	1 (0.2)
顔面痛	1 (0.2)
顔面麻痺	1 (0.2)
転倒	1 (0.2)
指の圧挫	1 (0.2)
足骨折	1 (0.2)
胃手術 NOS	1 (0.2)
胃腸炎 NOS	1 (0.2)
多形性神経膠芽細胞腫	1 (0.2)
痛風	1 (0.2)
尿道部痛	1 (0.2)
血精液症	1 (0.2)
血尿	1 (0.2)
口臭	1 (0.2)
心拍数増加	1 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	1 (0.2)
腸骨動脈狭窄	1 (0.2)
挫傷発生の増加傾向	1 (0.2)
椎間板ヘルニア	1 (0.2)
関節脱臼	1 (0.2)
関節腫脹	1 (0.2)
脊柱後弯症	1 (0.2)
裂傷	1 (0.2)
喉頭炎 NOS	1 (0.2)
四肢損傷 NOS	1 (0.2)
限局性感染	1 (0.2)
下肢骨折 NOS	1 (0.2)
メシチリン耐性黄色ブドウ球菌感染	1 (0.2)
ミクロアルブミン尿	1 (0.2)
片頭痛 NOS	1 (0.2)
僧帽弁疾患 NOS	1 (0.2)
気分動揺	1 (0.2)
筋損傷 NOS	1 (0.2)
筋痙攣	1 (0.2)
筋痙直	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.2)
心筋虚血	1 (0.2)
爪真菌感染 NOS	1 (0.2)
抜爪 NOS	1 (0.2)
神経因性関節症	1 (0.2)
好中球減少症	1 (0.2)

(続く)

表 20. 実薬投与延長期間中の有害事象一覧
(IC351 投与群患者における発現頻度順) (続き)

有害事象名 MedDRA ver. 5.0	ALL IC (N=435) n (%)
末梢性浮腫	1 (0.2)
食道びらん	1 (0.2)
中耳炎 NOS	1 (0.2)
外傷性疼痛の増強	1 (0.2)
動悸	1 (0.2)
錯感覚	1 (0.2)
副鼻腔不快感	1 (0.2)
副鼻腔分泌過多	1 (0.2)
末梢腫脹	1 (0.2)
末梢血管障害 NOS	1 (0.2)
圧痕浮腫	1 (0.2)
胸水	1 (0.2)
多発性関節痛	1 (0.2)
アルコール性多発ニューロパシー	1 (0.2)
前立腺癌 NOS	1 (0.2)
前立腺感染	1 (0.2)
そう痒症 NOS	1 (0.2)
四枝血管バイパス移植	1 (0.2)
丘疹	1 (0.2)
気道うっ血	1 (0.2)
交通事故	1 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)
坐骨神経痛	1 (0.2)
敗血症 NOS	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)
副鼻腔手術 NOS	1 (0.2)
皮膚癌 NOS	1 (0.2)
皮膚囊腫 NOS	1 (0.2)
傾眠	1 (0.2)
腱炎	1 (0.2)
睾丸の新生物 NOS	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.2)
血栓症	1 (0.2)
股部白癬	1 (0.2)
足指切断	1 (0.2)
足指手術	1 (0.2)
咬舌	1 (0.2)
振戦	1 (0.2)
臍帯ヘルニア修復	1 (0.2)
上肢の骨折 NOS	1 (0.2)
尿道手術 NOS	1 (0.2)
尿失禁	1 (0.2)
精管切除 NOS	1 (0.2)
体重減少	1 (0.2)
むち打ち損傷	1 (0.2)

5.3 死 亡

IC_20mg 群の患者 1 例が、本治験の評価期間中に急性心筋梗塞で死亡した（表 21）。

患者 010-1453 は、20 年 月 日に本治験に参加した。この患者からは、喫煙及び 1 週間あたり 10 単位のアルコール摂取が報告されており、19 年からの高血圧及び 19 年からの糖尿病の既往も報告されていた。患者は 20 年 月 日に IC_20mg 群に無作為化されたが、20 年 月 日午前 8:30 に胸痛を発現した。Kaiser Permanente Minor Injury/Illness Center を受診後、午前 8:55 に胸痛により入院となった。午前 9:05 に、0.4 mg のニトログリセリンが舌下投与された。患者は急性心筋梗塞と診断され、Sutter Delta Medical Center へ転院するために救急車の出動が要請された。午前 9:15 の時点で依然として胸痛が発現しており、0.4 mg のニトログリセリンが再度舌下投与された後、2 mg の硫酸モルヒネが静脈内投与された。血圧は 72/38 mm Hg に低下した。更に問診したところ、バイアグラを同日朝 7:30 に服薬しており、バイアグラ類似の薬剤に関する治験に参加していたことを報告した。患者は Sutter Delta に午前 10:07 に到着し、血圧は 91/61 mmHg であった。Sutter Delta からの救急室の医師によるメモによると、患者はバイアグラ類似の薬剤に関する治験に参加中であったが、この薬剤は明らかに作用しておらず、これを理由として患者は同日朝にバイアグラを服薬したということであった。救急室にて患者は短期の発作を発現した。また、患者は心室性頻脈の発現も認められた。アスピリン、リドカイン、アミオダロン、ドーパミン及び静脈内投与用輸液が投与された。テネクテプラーゼによる血栓溶解が試みられた。Sutter Delta の心臓専門医が、患者は血栓溶解に反応しないと判断したため、緊急心カテーテルを実施するため患者を Mount Diablo Hospital へ移送した。患者は同院に収容され、直ちに心カテーテル処置室へと運搬され、低酸素症のために挿管を受けると共に、血圧を支持するため大動脈内バルーンポンプが装着された。患者は心停止状態となり蘇生法が必要となった。蘇生法実施後、患者には心カテーテルが実施され、左主幹部に 50%の入口部病変（ostial lesion）及び左前下行枝に閉塞性血栓が認められた。左回旋系には、90%以上の狭窄が認められた。冠動脈形成及びステント装着が実施された。患者には反復性の心停止期間が認められたため、一時的にペースメーカーが装着された。カテーテル処置室において患者は再度心停止となり、蘇生法が実施された。集中治療室へ移送した後に、患者は再度心停止状態となった。患者の家族は、病院に対してそれ以上の蘇生を行わないように指示した。患者は、心室性頻脈及び心室細動を含む、心原性ショック及び多発性不整脈を合併する急性前壁心筋梗塞のため、20 年 月 日午後 3:40 に死亡宣告された。

治験医師は、患者の配偶者に対して患者日記と治験薬を入手するように連絡した。配偶者は治験薬を入手することができたが、患者日記は入手できなかった。また配偶者からは、治験薬が有効でなかったため、死亡した日の朝に患者がバイアグラを服薬したことも報告された。治験薬を照合すると、患者は 20 年 月 日の最終来院日以降に IC351 20 mg を 1 回服薬していた。しかし、治験依頼者には服薬した時点を判断することができなかった。

治験医師は、患者の死亡には、治験薬又は治験実施計画書の手順との因果関係がないと判断した。

5.4 重篤な有害事象

表 21 に、導入期間及び評価期間中を通じた重篤な有害事象一覧を、また表 22 に実薬投与延長期間中に継続していたか又は発現した重篤な有害事象一覧を示した（本治験中に認められた重篤な有害事象の詳細は、第 2.7.4.7.12 項、表 2.7.4.7-60 参照）。

注：患者 025-2212 は失神を発現した。治験医師は、データベース固定時にこの事象について治験薬との因果関係なしと判断した。データベース固定後、この治験医師は当該事象に関する判断を変更し、治験薬との因果関係を否定できないとした。このため、表 22 では、当該事象について治験薬との因果関係なしとの判断を反映している。

5.5 重篤ではない臨床的に重要な有害事象

表 23 に、導入期間及び評価期間中において治験中止に至った有害事象の一覧を合わせて示した。また表 24 に、実薬投与延長期間中において治験中止に至った有害事象の一覧を示した。

表 21. 導入期間及び評価期間中の重篤な有害事象一覧

施設 番号	症例 番号	投与群	投与 開始日	Visit	有害事象名 (MedDRA ver. 5.0)	有害事象発現日	有害事象消失日	有害事象 の重症度	有害事象 による中止	重篤度 分類	治験薬との 因果関係
10	1453	IC_20mg		4	急性心筋梗塞	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	あり	DI	なし
16	1751	プラセボ		3	アルコール症	20 年 月 日		高度	あり	HO	なし
23	2113	プラセボ	20 年 月 日	3	陰嚢血腫	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし
25	2203	プラセボ	20 年 月 日	4	肺炎 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし

実薬投与延長期間で固定したデータベースから作表した。

記号：CA－先天異常 CN－癌 DI－死亡 HO－入院 LT－生命を脅かす OD－過量投与 PD－永続的な障害・機能不全 OTH－その他の重篤度分類
空欄：不明

表 22. 実薬投与延長期間中に継続又は発現した重篤な有害事象一覧

施設 番号	症例 番号	投与群	Visit	有害事象名 (MedDRA ver. 5.0)	有害事象 発現日	有害事象 消失日	有害事象 の重症度	有害事象 による中止	重篤度 分類	治験薬との 因果関係
4	1156	ALL_IC	6	メシチリン耐性黄色ブドウ球菌感染	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし
		ALL_IC	6	メシチリン耐性黄色ブドウ球菌感染	20 年 月 日		高度	なし	HO	なし
5	1204	ALL_IC	6	腸骨動脈狭窄	20 年 月 日		高度	なし	HO	なし
		ALL_IC	6	末梢血管障害 NOS	20 年 月 日		高度	なし	HO	なし
19	1906	ALL_IC	6	肺炎 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし
25	2201	ALL_IC	6	脳血管発作	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	OTH	なし
25	2203	ALL_IC	4	肺炎 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし
		ALL_IC	5	肺炎 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし
25	2212	ALL_IC	6	失神	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし
26	2257	ALL_IC	6	冠動脈疾患 NOS	20 年 月 日		高度	あり	HO	なし
30	2457	ALL_IC	6	蜂巣炎	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし
32	2550	ALL_IC	6	敗血症 NOS	20 年 月 日		高度	なし	HO	なし
34	2654	ALL_IC	6	胸痛	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	HO	なし
37	2810	ALL_IC	6	多形性神経芽細胞腫	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	あり	HO	なし

記号：CA－先天異常 CN－癌 DI－死亡 HO－入院 LT－生命を脅かす OD－過量投与 PD－永続的な障害・機能不全 OTH－その他の重篤度分類
空欄：不明

表 23. 導入期間及び評価期間中に中止理由として報告された有害事象一覧

施設 番号	症例 番号	投与群	投与 開始日	Visit	有害事象名 (MedDRA ver. 5.0)	有害事象発現日	有害事象消失日	有害事象 の重症度	有害事象 による中止	重篤度 分類	治験薬との 因果関係
10	1460	IC_20mg	20 年 月 日	3	頭痛 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	あり
16	1751	アラセバ		3	アルコール症	20 年 月 日		高度	あり	HO	なし
16	1764	IC_10mg	20 年 月 日	3	背部痛	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	あり
28	2360	IC_20mg	20 年 月 日	4	消化不良	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	あり	なし	あり
38	2861	IC_10mg	20 年 月 日	3	精巣腫脹	20 年 月 日		中等度	あり	なし	あり
40	2952	IC_10mg	20 年 月 日	3	頭痛 NOS	19 年 月 日		中等度	あり	なし	あり

実薬投与延長期間で固定したデータベースから作表した。

記号：CA－先天異常 CN－癌 DI－死亡 HO－入院 LT－生命を脅かす OD－過量投与 PD－永続的な障害・機能不全 OTH－その他の重篤度分類
空欄：不明

表 24. 実薬投与延長期間中に中止理由として報告された有害事象一覧

施設 番号	症例 番号	投与群	Visit	有害事象名 (MedDRA ver. 5.0)	有害事象 発現日	有害事象 消失日	有害事象 の重症度	有害事象 による中止	重篤度 分類	治験薬との 因果関係
1	1011	ALL_IC	6	灼熱感 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	あり
4	1156	ALL_IC	6	紅斑	20 年 月 日		高度	あり	なし	なし
5	1208	ALL_IC	6	頭痛 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	あり
16	1758	ALL_IC	5	高血圧 NOS	19 年 月 日		中等度	あり	なし	なし
18	1851	ALL_IC	6	不安	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	あり
23	2104	ALL_IC	5	胸部圧迫感	20 年 月 日		軽度	あり	なし	あり
26	2257	ALL_IC	6	冠動脈疾患 NOS	20 年 月 日		高度	あり	HO	なし
34	2654	ALL_IC	6	胸痛	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	HO	なし
36	2758	ALL_IC	5	胸部絞扼感	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	なし
37	2810	ALL_IC	6	多形性神経腫芽細胞腫	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	あり	HO	なし

記号：CA－先天異常 CN－癌 DI－死亡 HO－入院 LT－生命を脅かす OD－過量投与 PD－永続的な障害・機能不全 OTH－その他の重篤度分類
空欄：不明

5.6 臨床検査値の評価

本治験期間中の臨床検査評価は、治験実施計画書に規定した筋痛又は背部痛を発現した患者を除き、ベースラインでのみ実施した。筋痛又は背部痛に関する安全性データは別の報告書で解析した。

5.7 バイタルサイン

拡張期血圧におけるベースラインから最大値までの変化量（プラセボ群で最大）は統計学的に有意（プラセボ群：78.81→82.58 mmHg、IC_10mg 群：79.92→83.26 mmHg、IC_20mg 群：79.98→81.46 mmHg； $p=0.011$ ）であったものの、導入期間及び評価期間中を通じて臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。実薬投与延長期間中に、臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

5.8 安全性の結論

- 導入期間及び評価期間を通じて IC351 投与群 322 例中 144 例が有害事象を報告し、この 144 例のうち 77 例が報告した有害事象は、治験医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。実薬投与延長期間中に、435 例中 186 例が有害事象を報告し、この 186 例のうち 63 例が報告した有害事象は、治験医師により IC351 との因果関係を否定できないと判断された。
- IC351 に割り付けられた計 12 例が、1 例の死亡（急性心筋梗塞）を含め、重篤の基準に合致する有害事象を 1 件以上報告した。この 12 例のうち 2 例は導入期間及び評価期間中に重篤な有害事象を報告し、うち 1 件の事象（肺炎）は実薬投与延長期間も継続していた。他の 10 例は、実薬投与延長期間中に重篤な有害事象を発現した。重篤な有害事象 1 件（失神）は、治験医師により、治験薬投与との因果関係を否定できないものとして判断された。
- 計 16 例が有害事象により治験を中止となり、うち 6 例（IC351 投与群 5 例、プラセボ群 1 例）は導入期間及び評価期間中に、また 10 例（すべて IC351 投与群）は実薬投与延長期間中に中止となった。これら 16 例のうち IC351 投与群の 9 例は、治験医師により治験薬投与との因果関係を否定できないと判断された有害事象により中止となった（導入期間及び評価期間中の 5 例中 5 例、並びに実薬投与延長期間中の 10 例中 4 例）。
- 導入期間及び評価期間中を通じて IC_10mg 群及び IC_20mg 群で高頻度に報告された有害事象は、頭痛、背部痛、消化不良、鼻咽頭炎、鼻閉、上気道感染及び筋痛であった。実薬投与延長期間中に最も高頻度に報告された有害事象は頭痛であった。
- 大多数の患者（84.4%）において、実薬投与延長期間中に IC351 用量が 10 mg から 20 mg へ増量となった。用量を 20 mg へ増加したこれら患者のうち 6 例（1.4%）は、有害事象のため 10 mg へ減量となった。これら 6 例はいずれも本治験を完了した。
- 本治験において、バイタルサインには臨床的に重要な変化は認められなかった。

6 考察と全般的結論

- 投与 24 又は 36 時間後に性行動を行った場合、IC351 10 mg 及び 20 mg は、SEP の質問 3 を指標とすると、勃起機能をプラセボと比較して有意に改善した。
- 本治験では、IC351 は ED 患者の治療として概して安全であり、忍容性も良好であった。

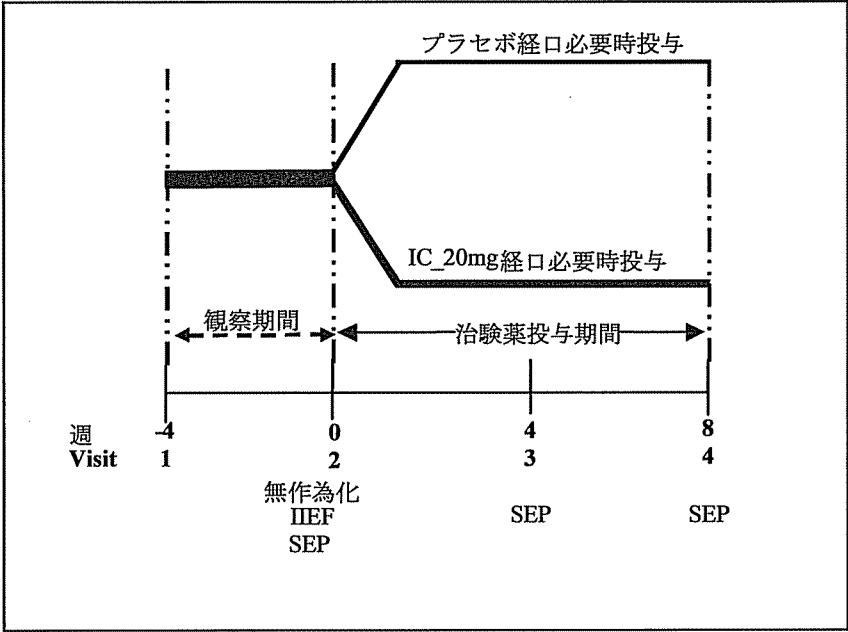
C3*

勃起障害患者における IC351 (LY450190) の効果持続時間を評価する
無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

1 試験方法の概略

目的	1. 主要目的 勃起障害（以下、ED とする）患者における IC351 20 mg 単回投与 24 時間後及び 36 時間後の有効性を評価する。有効性の指標は、患者日記中の性交に関する質問（以下、SEP とする）の質問 3 とする。 特に、IC351 20 mg 単回投与による効果が消失するまでの時間が 24 時間以上か、もしくは 36 時間以上かを検討する。 2. 副次的目的 ED 患者における IC351 の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象患者集団	1. 診断 ED を有する男性患者。ED の重症度（軽症、中等症、重症）及び病因学的分類（心因性、器質性、混合型）は不問とした。 2. 選択基準 (1) Visit 1 において年齢が 18 歳以上の男性。 (2) 同意文書に署名した患者。 (3) 3 ヶ月以上にわたり ED を有する患者。 (4) 試験期間中、同意文書に署名した特定の一人の女性と 1 対 1 の性的関係にある患者。 (5) 4 週間の観察期間中、ED に対する治療なしに 4 回以上、性交を試みた患者。 (6) 試験薬の初回投与を受ける前少なくとも 4 週間（観察期間中）、試験薬投与期間中及び最終来院後 96 時間までの期間、他の勃起障害治療を受けないことに同意する患者。 3. 除外基準 (1) 早漏を含む他の一次性機能障害に起因する勃起障害、あるいは未治療の内分泌疾患（下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症など）に起因する勃起障害の患者。 (2) 根治的前立腺切除術（両側神経温存前立腺切除術を除く）の既往、あるいは勃起機能障害を伴う骨盤内臓器手術の既往がある患者。 (3) 陰茎プロステーシス移植歴がある患者。 (4) 臨床的に問題であると考えられる陰茎奇形があると試験医師が判断した患者。 (5) Visit 1 前 6 ヶ月以内に臨床的に問題であると考えられる腎機能障害が認められた患者。 (6) Visit 1 において臨床的に問題であると考えられる肝胆道系疾患を有する患者 [AST (GOT) あるいは ALT (GPT) が基準値上限の 3 倍を超える患者] (7) 長時間作用型硝酸剤による治療中、あるいは過去 90 日間において短時間作用型硝酸剤による治療を必要とした慢性安定狭心症患者又は過去 6 ヶ月間に性交中に狭心症を発現した患者。

対象患者集団 (続き)	(8) Visit 1 前 6 ヶ月以内に不安定狭心症の診断基準 (Braunwald 分類のクラス I、II 又は III) を満たしたことがある患者、あるいは Visit 1 前 90 日以内に心筋梗塞の既往又は冠動脈バイパス術の既往のある患者又は Visit 1 前 90 日以内に経皮的冠動脈形成術 (例えば、血管形成術、ステント装着など) を受けた患者。 (9) 上室性不整脈を有する患者で内科的又は医療機器による治療を行っているにもかかわらず安静時にコントロールのできない心室反応 (平均心拍数 100 bpm 超) を起こしたことがある患者、あるいは内科的又は医療機器による治療を行っているにもかかわらず自発性又は誘発性の持続性心室性頻脈 (30 秒以上にわたり心拍数 100 bpm 超) を起こしたことがある患者、あるいは自動植込式電気除細動器を使用している患者。 (10) 内科的又は医療機器による治療を行っているにもかかわらず心突然死 (心停止) の既往のある患者。 (11) Visit 1 前 6 ヶ月以内にうっ血性心不全 (NYHA 分類によるクラス II 以上) が認められた患者。 (12) Visit 1 前 90 日以内に重大な伝導所見が認められた患者。 (13) スクリーニング時における収縮期血圧が 170 mmHg 超又は 90 mmHg 未満であるか、拡張期血圧が 100 mmHg 超又は 50 mmHg 未満である患者 (ストレスが疑われる場合には、基礎的条件下で再検査すること)、あるいは悪性高血圧症患者。 (14) 過去 6 ヶ月以内に重大な中枢神経系障害 (脳卒中及び脊髄損傷を含む) の既往のある患者。 (15) HIV 陽性の患者。 (16) 同意能力又は治験に関する指示への遵守能力に影響を及ぼす、あるいは患者へのリスクが増大する、あるいは治験結果の解釈に混乱が生じるような状態にあると考えられる患者。 (17) 現在、硝酸剤による治療、癌化学療法あるいは抗アンドロゲン剤による治療を受けている患者。 (18) 過去 6 ヶ月以内に薬物、アルコール又は麻薬乱用歴がある患者。 (19) 治験医師、本治験に直接関与する医療機関の担当者及びその家族 (家族とは配偶者、親子、兄弟姉妹をいう。なお、実子か養子かは不問とする。) 。 (20) 過去に本治験、あるいは本剤を使った他の治験を完了又は中止したことがあり、本治験の対象として不適格と判断される患者。 (21) 治験への参加時点において、過去 30 日以内に、未承認の薬剤又は医療機器による治療を受けていた患者。 (22) 治験医師により、これまでにクエン酸シルデナフィルによる治療効果が全く認められなかったと判断される患者。
------------------------	---

目標症例数	1. 目標数 症例数 268 例（プラセボ群・IC351 20mg 群、各 134 例） 2. 設定根拠 IC351 20 mg の臨床的期待値並びに LVBN 試験及び LVCE 試験で得られたプラセボ及び IC351 10 mg の SEP データから、投与後 36 時間において SEP の質問 3 を指標としたとき、性交に成功する確率をプラセボ群で 30%、IC351 20 mg 群で 50%と仮定した。両側 5%で検定した場合、検出力 90%以上で投与後 36 時間において有意となるには、268 例必要と計算された。また、この症例数では、投与後 24 時間において性交に成功する確率をプラセボ群で 30%、IC351 20 mg 群で 60%と仮定した場合、有意差を検出する確率は更に高まり 95%を超えると考えられた。
用法・用量及び 観測方法	1. 治験薬 ・ IC351 20 mg（IC351 20 mg 錠 1 錠） ・ プラセボ（プラセボ錠 1 錠） 投与期間中、患者は 2 回来院した。各来院後に 2 回、自宅で治験薬を服薬した。服薬後は毎回、以下の所定時間に性交を試みるよう患者に指示した。 <u>Visit 2 後：投与後約 24 時間（2 回）</u> <u>Visit 3 後：投与後約 36 時間（2 回）</u> 2. 投与期間 8 週間 3. 治験デザイン  The diagram illustrates the study design timeline. The x-axis represents time in weeks, with Visit 1 at week -4, Visit 2 at week 0, Visit 3 at week 4, and the final assessment at week 8. A shaded horizontal bar from week -4 to week 0 indicates the '観察期間' (Observation Period). At week 0, the timeline splits into two parallel paths: the upper path for 'プラセボ経口必要時投与' (Placebo on-demand administration) and the lower path for 'IC_20mg経口必要時投与' (IC_20mg on-demand administration). Both paths continue until week 8. A horizontal double-headed arrow from week 0 to week 8 is labeled '治験薬投与期間' (Study drug administration period). Below the timeline, the assessment points are marked: '無作為化 IIEF SEP' at week 0, and 'SEP' at weeks 4 and 8.

評価基準	1. 有効性 (1) 有効性評価の指標 患者が記録した患者日記中の性交に関する質問（患者 SEP） 性交に関する評価は、SEP を用いて行った。SEP は、性交を行った直後に記録する日記であり、Visit 2、Visit 3 及び Visit 4 において評価した。患者に対し、性交を試みるごとにその結果を記録するよう依頼した。回答は「はい」を 100、「いいえ」を 0 でスコア付けした。 1. 少なくとも、いくらか勃起（ペニスの膨張）がおきましたか。 2. パートナーの膣への挿入ができましたか。 3. 勃起は十分に持続し、性交に成功しましたか。 4. 勃起の硬さに満足でしたか。 5. 今回の性行為について、全般的に満足でしたか。 (2) 有効性評価項目 1) 有効性主要評価項目 有効性の主要評価項目は、投与後 24 時間後及び 36 時間後の最初の性交の試みにおける SEP の質問 3 の回答とした。 2) 有効性の副次的評価項目 有効性の副次的評価項目は、SEP の質問 2、質問 4 及び質問 5 に「はい」と回答した割合とした。 2. 安全性 ・ 安全性の評価は、患者から最初に報告された時点（同意文書への署名後）及びそれ以降の各来院時に報告された有害事象を記録することにより実施した。 ・ 有害事象について質問する際は、誘導尋問にならないよう配慮し、患者からの自発的な報告により収集した。 ・ 有害事象が回復するか、もしくは患者が追跡不能となるまで、当該事象を追跡調査し、記録した。 ・ 治験薬との因果関係は問わず、治験期間中に報告されたすべての有害事象及びその重症度を症例報告書に記録した。治験中に報告されたすべての有害事象と重症度は、因果関係の有無にかかわらず症例報告書に記録した。有害事象（医師報告用語）は COSTART を用いて集計した。以下の定義に従い、有害事象を、軽度、中等度及び高度のいずれかに分類した。 軽度 = 患者の日常生活に支障を来たさない程度の状態変化 中等度 = 日常生活に軽い支障を来たす 高度 = 日常生活に大きな支障を来たす ・ 治験医師に対し、有害事象と治験薬（IC351 又はプラセボ）との因果関係を評価するよう指示した。因果関係の評価は、当該事象の消失時又は当該患者の最終来院時（当該患者の最終来院時に進行中の事象の場合）に実施し、症例報告書に記録した。 ・ Visit 1 に、詳細な既往歴の調査、身体検査、臨床検査及び 12 誘導心電図を実施した。必要に応じて、治験医師の判断で、最終来院時にも身体検査を実施した。バイタルサイン（血圧及び心拍数）は Visit 1、Visit 2、Visit 3 及び Visit 4（又は中止時）に検査した。
------	--

評価基準（続き）	- すべての臨床検査の測定は集中測定機関にて実施した。臨床的に許容される基準範囲から逸脱した臨床検査値及び以前の検査値から有意な変化を示した値の評価は、治験医師に委ねた。治験医師は、臨床的許容範囲からの逸脱又は以前の検査値からの有意な変化に該当し、臨床的に有意な臨床検査値については、症例報告書に詳細な説明を記入した。 12 誘導心電図を実施した。すべての施設において、同一の心電計を用いて得られた心電図記録を集中測定機関に送付した。集中測定機関では、経験豊富な心臓専門医 1 名が心電図の解釈を行った。
統計的評価方法	1. 解析対象データ 主要及び副次的解析は、intent-to-treat（以下、ITT とする）の考え方を適用して実施した。ITT 解析とは、治験実施計画書に違反した場合でも解析から除外せず、また、被験者が割り付けられた治療とは異なった治療を受けた場合でも無作為化により割り付けた投与群に含めて解析する方法である。 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した。安全性解析の対象集団は、割り付けられたすべての患者とした。 Visit 2 以降の 2 回の投与のうち、投与後 20 時間以降、30 時間までに記録されるすべての SEP データは、24 時間時点のデータとみなした。20 時間以降、30 時間内に複数回の性交が記録されている場合、最初の 1 回のみを解析対象とした。同様に、Visit 3 以降の 2 回の投与のうち、投与後 30 時間以降、48 時間までに記録されるすべての SEP データは、36 時間時点のデータとみなした。30 時間以降、48 時間内に複数回の性交が記録されている場合、最初の 1 回のみを解析対象とした。投与後 20 時間未満に記録されるすべての SEP データは、主要評価項目の解析から除外した。 2. 有効性の解析 SEP の質問 3 のスコアを有効性の主要評価項目とし、その解析は順次 24 及び 36 時間の時点で行った。有効性評価項目の解析対象は、ベースライン及び投与後の観察結果の両方を有するすべての患者とした。 それぞれの SEP の質問について、ベースライン値は各患者の観察期間中（Visit 1 から Visit 2 の間）の全性交における当該質問に対し「はい」と回答した割合（％）とした。1 回の性交について、患者が SEP の質問に対し「いいえ」と回答した場合、その質問より下位の質問に対しては「いいえ」と回答したものとして解析した。 有効性の主要解析では、24 時間及び 36 時間時点における SEP の質問 3 に対する「はい」又は「いいえ」という回答を分類変数として、それぞれの時点においてロジスティック回帰を行った。このモデルには投与群、施設、ベースラインの SEP の質問 3 に対し「はい」と回答した割合（％）及びベースラインの IIEF 勃起機能ドメインスコアが含まれた。投与群と、各患者のベースラインで SEP の質問 3 に対し「はい」と回答した割合（％）との交互作用及びベースラインの IIEF 勃起機能ドメインスコアとの交互作用を示す項については、最初はモデルに含め、交互作用について $p < 0.10$ となった場合のみ、そのままモデルに含めた。24 時間時点の解析で有意（$p < 0.05$）の場合に限り、36 時間時点における解析を行った。 副次的解析は、SEP の質問 2、質問 4 及び質問 5 について上記と同一の方法で実施した。

統計的評価方法 (続き)	3. 安全性の解析 安全性の解析は、割り付けられたすべての患者を対象とした。報告されたすべての有害事象及びバイタルサインにおける変化量を検討することにより、安全性を評価した。安全性評価項目の変化量算出に用いるベースラインは、無作為化時現在で収集されている最新のデータとした。すべての安全性解析から得る p 値は参考としてのみ用いた。 有害事象については、COSTART の基本語を用い、重症度及び治験薬との因果関係ごとにまとめた。有害事象とは、投与開始後に新たに発現したか又は悪化した事象と定義する。有害事象の解析では、Visit 1 に記録されたすべての疾患・症状と無作為化前（すなわち、Visit 1 から Visit 2 の間）に記録されたすべての治験時の有害事象をベースラインとして用いた。投与期間は無作為化時以降とした。有害事象を発現した患者数について事象分類用語別の表を作成し、当該用語を併記した。因果関係を否定できない有害事象とは、治験医師が症例報告書において因果関係を否定できないとした事象と定義する。因果関係を否定できないとされた有害事象のうち、同一の事象で同程度又はそれ以上の重症度を示すものがベースライン時に存在している場合、形式的に有害事象として扱われない場合がある。各投与群の有害事象及び因果関係を否定できない有害事象の発現率における投与群全体の比較は、Fisher の直接確率計算法を用いて行った。ただし、p 値は参考としてのみ用いた。同一症例に同一の事象が 2 回以上発現した場合は、当該事象全体の中で最も重症度の高い事象を有害事象の一覧表に記載し、最も因果関係の強い当該事象の中で最も重症度の高い事象を因果関係を否定できない事象を要約して表に示した。 バイタルサインにおける変化量は、順位に変換し、投与群を要因とする一元配置分散分析で解析した。 4. 計画された解析に対する変更 データベース固定前に、統計解析計画に対して以下の解析を追加した。 - 必要とされる各評価時点から 2 時間以内（24 時間時点に対しては投与後 22～26 時間、36 時間時点に対しては投与後 34～38 時間）に行われた性交について、解析を追加した。 データベース固定前に以下の説明を解析計画に加えた。 - 投与期間には臨床検査値の定期的な収集が計画されていなかったため、臨床検査項目に関するベースラインからの変化量の解析は実施しない旨の説明を追加した。 データベース固定後に、更に 3 つの解析を追加した。 - 必要とされる性交のうち適格とされたものについて、24 時間及び 36 時間の両時点それぞれにおける成功率を、ベースラインの IIEF 勃起機能ドメインの重症度分類別に示した。 - 投与後 20 時間以上を経過した初回のすべての性交に関して、当該性交の試行時点を問わず（すなわち、性交試行時点が、要求時点に近いかな否かを問わず）対象とする、解析を追加した。 - 更に、投与後 20 時間以上を経過したすべての性交に関して、当該性交の試行時点を問わず（すなわち、性交試行時点が要求時点に近いかな否か又は当該性交が投与後初めて行われたものかな否かを問わず）対象とする、解析を追加した。
治験実施医療機関数及び国名	36 施設（治験責任医師 36 名） デンマーク、フランス、ドイツ、スペイン、スウェーデン及び米国
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日

2 症例の内訳

この多施設共同治験では、患者 348 例が 2 投与群（プラセボ群又は IC_20mg 群）に無作為に割り付けられ、うち 327 例（94%）の患者が本治験を完了した（表 1）。中止理由について、投与群間に明確な違いは認められなかった。

表 1 治験中止理由の要約

中止理由	プラセボ (N=173) n (%)	IC_20mg (N=175) n (%)	合計 (N=348) n (%)
治験の完了	164 (94.8)	163 (93.1)	327 (94.0)
有害事象	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
薬効欠如（被験者の判断）	1 (0.6)	0	1 (0.3)
追跡調査不能	1 (0.6)	0	1 (0.3)
被験者の個人的理由又は被験者の意思	2 (1.2)	2 (1.1)	4 (1.1)
選択又は除外基準違反	0	2 (1.1)	2 (0.6)
治験実施計画書からの逸脱	4 (2.3)	5 (2.9)	9 (2.6)

3 人口統計学的及びその他のベースラインの特性

すべての人口統計学的及びその他のベースラインの特性を、表 2 に示す。

平均年齢は、プラセボ群で 57.3 歳、IC_20mg 群で 56.7 歳であった。また、白色人種の患者数は、プラセボ群で 164 例（94.8%）、IC_20mg 群で 162 例（92.6%）であった。

病因学的分類では、2 投与群とも器質性の割合が最も高かった〔プラセボ群 92 例（53.2%）、IC_20mg 群 78 例（44.6%）〕。

プラセボ群における重症度別の割合は、軽度 39.9%、中等度 24.9%、重度 35.3%であった。一方、IC_20mg 群における重症度別の割合は、軽度 40.0%、中等度 25.7%、重度 34.3%であり、2 投与群間の重症度別の割合に有意な差は認められなかった。

すべての人口統計学的及びその他のベースラインの特性（年齢、人種、体重、身長、ED の病因学的分類、IIEF 勃起機能重症度、IIEF 勃起機能ドメインスコア、ED の罹患期間、喫煙状況、アルコール摂取状況、アルコール摂取量）において、投与群間で有意な差は認められなかった。

表 2 人口統計学的及びその他のベースラインの特性

評価項目	プラセボ (N=173)	IC 20mg (N=175)	p 値
年齢 (歳)			
症例数	173	175	0.591**
平均値	57.32	56.73	
中央値	57.85	57.79	
標準偏差	9.79	10.72	
最小値	28.28	21.88	
最大値	86.50	80.49	
人種 n (%)			
症例数	173	175	0.144*
アフリカ系	2 (1.2)	8 (4.6)	
白色人種	164 (94.8)	162 (92.6)	
ラテンアメリカ系	7 (4.0)	4 (2.3)	
その他	0	1 (0.6)	
体重 (kg) (Visit 1)			
症例数	173	175	0.797**
平均値	88.13	88.55	
中央値	86.00	86.26	
標準偏差	14.89	15.33	
最小値	60.50	55.00	
最大値	154.36	138.02	
身長 (cm) (Visit 1)			
症例数	173	175	0.268**
平均値	175.62	176.61	
中央値	176.00	177.80	
標準偏差	8.89	7.78	
最小値	129.00	160.02	
最大値	193.04	200.66	
勃起障害の病因学的分類 n (%)			
症例数	173	175	0.268*
心因性	18 (10.4)	23 (13.1)	
器質性	92 (53.2)	78 (44.6)	
混合型	63 (36.4)	74 (42.3)	
IIEF 勃起機能ドメインスコアによる勃起障害の重症度 n (%) (Visit 2)			
症例数	173	175	0.976*
軽度 (17～30)	69 (39.9)	70 (40.0)	
中等度 (11～16)	43 (24.9)	45 (25.7)	
重度 (1～10)	61 (35.3)	60 (34.3)	
IIEF 勃起機能ドメインスコア (Visit 2)			
症例数	173	175	0.789**
平均値	14.39	14.21	
中央値	14.00	14.00	
標準偏差	6.28	6.40	
最小値	2.00	1.00	
最大値	28.00	29.00	
勃起障害の罹患期間 n (%)			
症例数	173	175	0.407*
3ヵ月以上、6ヵ月未満	2 (1.2)	5 (2.9)	
6ヵ月以上、1年未満	8 (4.6)	11 (6.3)	
1年以上	163 (94.2)	159 (90.9)	
現在の喫煙状況 n (%) (Visit 1)			
症例数	173	175	0.751*
なし	133 (76.9)	132 (75.4)	
あり	40 (23.1)	43 (24.6)	

(続く)

表 2 人口統計学的及びその他のベースラインの特性（続き）

評価項目	プラセボ (N=173)	IC 20mg (N=175)	p 値
現在のアルコール摂取状況 n (%) (Visit 1)			
症例数	173	175	0.389*
なし	64 (37.0)	74 (42.3)	
不明	3 (1.7)	1 (0.6)	
あり	106 (61.3)	100 (57.1)	
アルコール摂取量 (単位/週) (Visit 1)			
症例数	173	175	0.776**
平均値	4.22	4.43	
中央値	1.00	1.00	
標準偏差	6.64	7.05	
最小値	0.00	0.00	
最大値	35.00	42.00	

* 頻度はカイ 2 乗検定により解析した。

** 平均値は分散分析により解析した。

4 有効性に関する成績

4.1 解析対象集団

主要及び副次的解析は、ITT の考え方を適用して実施した。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した。

4.2 治療方法の遵守の評価項目

治験実施計画書に基き、24 時間時点で規定された性交の試みについては、投与後 20 時間以降、30 時間までに実施した場合を適格とし、同様に、36 時間時点で規定された性交の試みについては、投与後 30 時間以降、48 時間までに実施した場合を適格とし、主要解析の対象とした。適格と判断された性交を実施した症例数を患者日記の記録から求め、投与群別及び実施時点ごとに表 3 にまとめた。患者全体でみた場合、24 時間時点及び 36 時間時点で、1 回以上適格と判断される性交の試みを記録していたのは、それぞれ 89.4%及び 86.8%であった。また、24 時間及び 36 時間の両時点で、1 回以上適格と判断される性交の試みを記録していたのは 80.2%であった。適格と判断された性交が実施されるまでの投与後経過時間を表 4 にまとめた。24 時間時点の性交が実施されるまでの平均時間は、プラセボ群及び IC_20mg 群で、それぞれ 24.7 時間及び 24.7 時間であった。また、36 時間時点の性交が実施されるまでの平均時間は、プラセボ群及び IC_20mg 群で、それぞれ 36.8 時間及び 36.7 時間であった。

表 3 解析に適格と判断された性交のまとめ（24 及び 36 時間時点）

	プラセボ		IC_20mg		全体	
	n	%	n	%	n	%
割り付けられた症例数	173	100.0	175	100.0	348	100.0
24 時間時点でデータを有する症例数	157	90.8	154	88.0	311	89.4
36 時間時点でデータを有する症例数	149	86.1	153	87.4	302	86.8
24 及び 36 時間の両時点でデータを有する症例数	143	82.7	136	77.7	279	80.2
3 回以上の性交の試みを実施した症例数	137	79.2	126	72.0	263	75.6
4 回すべての性交の試みを実施した症例数	96	55.5	85	48.6	181	52.0

表 4 性交実施時間のまとめ (24 及び 36 時間時点における有効性の主要解析)

治療	統計量	24 時間時点	36 時間時点
プラセボ (N=173)	症例数	157	149
	性交回数	288	264
	平均値 (時間)	24.7	36.8
	中央値 (時間)	24.3	36.0
	標準偏差	1.4	2.6
	最小値 (時間)	20.0	30.0
	最大値 (時間)	29.5	47.8
IC 20mg (N=175)	症例数	154	153
	性交回数	267	275
	平均値 (時間)	24.7	36.7
	中央値 (時間)	24.5	36.0
	標準偏差	1.4	2.6
	最小値 (時間)	20.0	30.0
	最大値 (時間)	30.0	47.3

4.3 有効性の主要評価項目：患者 SEP の質問 3 (性交の成功)

SEP の質問 3 について、投与後 24 時間及び 36 時間の両時点におけるプラセボ群対 IC_20mg 群のステップアップ解析を行い、その結果を表 5 に示した。

投与後 24 時間では、SEP の質問 3 に「はい」と回答した割合は、プラセボ群が 31.3% (288 回中 90 回) に対し、IC_20mg 群が 57.3% (267 回中 153 回) であり、IC351 20 mg がプラセボに対して有意 ($p<0.001$) に優れていた。

また、投与後 36 時間時点に実施された性交の試みのうち「はい」と回答した割合は、プラセボ群が 29.9% (264 回中 79 回) に対し、IC_20mg 群が 60.4% (275 回中 166 回) であり、IC351 20 mg がプラセボに対して有意 ($p<0.001$) に優れていた。

以上の結果、SEP の質問 3 (性交の成功) を指標とした場合、IC351 20 mg 単回投与による効果消失までの時間は 36 時間以上であった。

表 5 有効性の主要解析 (患者 SEP の質問 3 による効果持続時間の解析)

時点	プラセボ (N=173)			IC 20mg (N=175)			p 値 ^(a)
	性交を試みた回数	性交に成功した回数	割合 (%)	性交を試みた回数	性交に成功した回数	割合 (%)	
24 時間時点	288	90	31.3	267	153	57.3	<0.001
36 時間時点	264	79	29.9	275	166	60.4	<0.001

24 時間時点については、投与後 20 時間以降、30 時間まで、36 時間時点については、投与後 30 時間以降、48 時間までに行われた 1 回目の性交の試みを対象とした。

性交を試みた回数=当該時点において行われた性交の試みの回数

性交に成功した回数=当該時点において行われた性交の試みのうち性交に成功した (SEP の質問 3 に「はい」と回答した) 回数

割合 (%) = 当該時点において行われた性交の試みで性交に成功した割合 (%) = $100 \times \text{性交に成功した回数} / \text{性交を試みた回数}$

^(a) p 値は、SEP の質問 3 に対する「はい」又は「いいえ」という回答の、繰り返し測定に対するロジスティック回帰モデルから得た。このモデルには、投与群、施設、各患者のベースラインで SEP の質問 3 に対し「はい」と回答した割合 (%) 及びベースラインの IIEF 勃起機能ドメインスコアを示す複数の項が含まれた。投与群と、各患者のベースラインで SEP の質問 3 に対し「はい」と回答した割合 (%) との交互作用及びベースラインの IIEF 勃起機能ドメインスコアとの交互作用を示す項については、最初はモデルに含め、交互作用について $p<0.10$ となった場合のみ、そのままモデルに残した。

4.4 有効性に関するその他の評価項目

4.4.1 患者 SEP の質問 2（挿入の成功）

投与後 24 時間時点に実施された性交の試みのうち、SEP の質問 2 に「はい」と回答した割合は、プラセボ群が 49.0%（288 回中 141 回）、IC₂₀mg 群は 72.7%（267 回中 194 回）であり、IC₂₀mg 群はプラセボ群に対して有意（ $p<0.001$ ）に優れていた。

また、投与後 36 時間時点では、プラセボ群が 48.1%（264 回中 127 回）に対し、IC₂₀mg 群は 76.4%（275 回中 210 回）であり、IC₂₀mg 群はプラセボ群に対して有意（ $p<0.001$ ）に優れていた。

4.4.2 患者 SEP の質問 4（勃起の硬さの満足度）

投与後 24 時間時点に実施された性交の試みのうち、SEP の質問 4 に「はい」と回答した割合は、プラセボ群が 16.0%（288 回中 46 回）に対し、IC₂₀mg 群は 45.7%（267 回中 122 回）であり、IC₂₀mg 群はプラセボ群に対して有意（ $p<0.001$ ）に優れていた。

また、投与後 36 時間時点では、プラセボ群が 15.9%（264 回中 42 回）に対し、IC₂₀mg 群は 46.5%（275 回中 128 回）であり、IC₂₀mg 群はプラセボ群に対して有意（ $p<0.001$ ）に優れていた。

4.4.3 患者 SEP の質問 5（全般的満足度）

投与後 24 時間時点に実施された性交の試みのうち、SEP の質問 5 に「はい」と回答した割合は、プラセボ群が 15.6%（288 回中 45 回）に対し、IC₂₀mg 群は 43.8%（267 回中 117 回）であり、IC₂₀mg 群はプラセボ群に対して有意（ $p<0.001$ ）に優れていた。

また、投与後 36 時間時点では、プラセボ群が 15.9%（264 回中 42 回）に対し、IC₂₀mg 群は 42.5%（275 回中 117 回）であり、IC₂₀mg 群はプラセボ群に対して有意（ $p<0.001$ ）に優れていた。

4.5 有効性に関する結論

以上、いずれの主要評価項目（SEP の質問 3）及び副次的評価項目（SEP の質問 2、質問 4 及び質問 5）についても、24 時間及び 36 時間の両時点において、IC₂₀mg 群とプラセボ群との間で統計学的有意差が認められ、IC351 20 mg 単回投与による効果消失までの時間は 36 時間以上であった。

5 安全性に関する成績

5.1 曝露量

安全性の評価では、割り付けられたすべての患者（ $n=348$ ）を対象とした。このうち、173 例はプラセボ群に、175 例は IC₂₀mg 群に割り付けられた。患者は計 4 回、治験薬を服薬することとした。各投与間には、8～10 日間の休薬期間を設けた。治験期間中における総服薬回数について、投与群間で臨床的に有意な差は見られなかった（表 6）。

表 6 治験薬の曝露状況

評価項目	プラセボ (N=173)	IC_20mg (N=175)
投与回数 (回)		
症例数	173	175
平均値	3.84	3.84
中央値	4.00	4.00
標準偏差	0.65	0.68
最低値	0.00	0.00
最高値	4.00	4.00

5.2 有害事象

5.2.1 有害事象 (因果関係を問わない)

有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であった。最も高い頻度で認められた有害事象のうちプラセボ群に比べて IC351 群の方が多かった事象 (IC351 が投与された患者の 2%以上に発生した事象) は、頭痛 (プラセボ群 1.2%、IC_20mg 群 8.0%)、血管拡張 (プラセボ群なし、IC_20mg 群 5.7%)、消化不良 (プラセボ群なし、IC_20mg 群 5.1%)、感染 (プラセボ群 2.9%、IC_20mg 群 3.4%)、筋痛 (プラセボ群なし、IC_20mg 群 3.4%) 及び鼻炎 (プラセボ群 0.6%、IC_20mg 群 2.3%) であった。頭痛、血管拡張及び消化不良の各発現率には、投与群間で統計学的有意差 ($p<0.05$) が認められた。有害事象を、IC_20mg 群における発生頻度の高い方から順に表 7 に示した。

表 7 有害事象 (IC_20mg 群における頻度順)

有害事象名 (COSTART)	プラセボ (N=173)		IC_20mg (N=175)		p 値*
	n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	20	(11.6)	54	(30.9)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数	153	(88.4)	121	(69.1)	<0.001
頭痛	2	(1.2)	14	(8.0)	0.003
血管拡張	0		10	(5.7)	0.002
消化不良	0		9	(5.1)	0.004
感染	5	(2.9)	6	(3.4)	1.00
筋痛	0		6	(3.4)	0.030
鼻炎	1	(0.6)	4	(2.3)	0.371
腹痛	0		3	(1.7)	—
背部痛	1	(0.6)	3	(1.7)	0.623
高血圧	2	(1.2)	3	(1.7)	1.00
悪心	0		3	(1.7)	—
事故による外傷	1	(0.6)	2	(1.1)	—
気管支炎	0		2	(1.1)	—
インフルエンザ症候群	2	(1.2)	2	(1.1)	1.00
疼痛	3	(1.7)	2	(1.1)	0.684
弱視	0		1	(0.6)	—
関節痛	0		1	(0.6)	—
無力症	0		1	(0.6)	—
胸痛	0		1	(0.6)	—
咳嗽増加	0		1	(0.6)	—
下痢	0		1	(0.6)	—
浮動性めまい	1	(0.6)	1	(0.6)	—
食道炎	0		1	(0.6)	—

(続く)

表 7 有害事象 (IC_20mg 群における頻度順) (続き)

有害事象名 (COSTART)	プラセボ (N=173)		IC_20mg (N=175)		p 値*
	n	(%)	n	(%)	
発熱	0		1	(0.6)	—
鼓腸	0		1	(0.6)	—
下肢痙攣	0		1	(0.6)	—
発疹	0		1	(0.6)	—
皮膚メラノーマ	0		1	(0.6)	—
睡眠障害	0		1	(0.6)	—
傾眠	0		1	(0.6)	—
嘔吐	0		1	(0.6)	—
不安	1	(0.6)	0		—
胃腸炎	1	(0.6)	0		—
高コレステロール血症	1	(0.6)	0		—
咽頭炎	1	(0.6)	0		—
外科手術手技	1	(0.6)	0		—

* 発現頻度の比較は Fisher の直接確率計算法を用いて解析した。

5.2.2 因果関係を否定できない有害事象

治験薬との因果関係を否定できない有害事象を、IC_20mg 群における発生頻度の高い方から順に表 8 にまとめた。因果関係を否定できない有害事象は、プラセボ群の 3 例 (1.7%) 及び IC_20mg 群の 36 例 (20.6%) で報告された。IC_20mg 群において、因果関係を否定できない頭痛、血管拡張及び消化不良は、それぞれ 6.9%、5.7%及び 4.6%の患者に認められた。

表 8 因果関係を否定できない有害事象のまとめ (IC351 投与患者における頻度順)

有害事象名 (COSTART)	プラセボ (N=173)		IC_20mg (N=175)	
	n	(%)	n	(%)
1 つ以上の事象が認められた症例数	3	(1.7)	36	(20.6)
事象が認められなかった症例数	170	(98.3)	139	(79.4)
頭痛	2	(1.2)	12	(6.9)
血管拡張	0		10	(5.7)
消化不良	0		8	(4.6)
筋痛	0		5	(2.9)
背部痛	0		3	(1.7)
鼻炎	0		3	(1.7)
腹痛	0		2	(1.1)
悪心	0		2	(1.1)
無力症	0		1	(0.6)
胸痛	0		1	(0.6)
発熱	0		1	(0.6)
下痢	0		1	(0.6)
食道炎	0		1	(0.6)
鼓腸	0		1	(0.6)
嘔吐	0		1	(0.6)
下肢痙攣	0		1	(0.6)
睡眠障害	0		1	(0.6)
傾眠	0		1	(0.6)
発疹	0		1	(0.6)
感染	1	(0.6)	0	
浮動性めまい	1	(0.6)	0	

5.3 死 亡

本治験において、死亡例はなかった。

5.4 重篤な有害事象

本治験において、重篤な有害事象は報告されなかった。

5.5 重篤ではない臨床的に重要な有害事象

計 4 例（プラセボ群 1 例、IC351 群 3 例）の患者は、有害事象発現により治験を中止した。当該有害事象は、重篤ではない臨床的に重要な有害事象として扱われた（表 9）。

- 患者 603-7102（IC_20mg 群）は、治験薬を 2 回服薬した。この患者には、僧帽弁逸脱、高血圧、裂孔ヘルニア、背部痛及び背部関節炎の既往があった。2 回とも、服薬後に全身性筋痛及び嗜眠を発現したため、治験を中止した。治験医師は当該事象について治験薬との因果関係を否定できないと判断した。
- 患者 616-7501（プラセボ群）は、治験薬を 2 回服薬した。この患者には、胃炎、高血圧及び前立腺障害の既往があった。2 回目の服薬後、浮動性めまい及び頭痛を発現したため、治験を中止した。治験医師は当該事象について治験薬との因果関係を否定できないと判断した。
- 患者 624-7911（IC_20mg 群）は、治験薬を 1 回服薬した。服薬後、消化不良を発現したため、治験を中止した。治験医師は当該事象について治験薬との因果関係を否定できないと判断した。
- 患者 631-9180（IC_20mg 群）は、治験薬を 1 回服薬した。この患者には、糖尿病の既往があった。服薬後、腹痛及び悪心を発現したため、治験を中止した。治験医師は、当該事象について治験薬との因果関係を否定できないと判断した。

表 9 中止理由として報告された有害事象一覧

施設 番号	症例 番号	投与群	投与開始日	Visit	有害事象名 (COSTART)	有害事象発現日	有害事象消失日	有害事象 の重症度	有害事象に よる中止	重篤度分類	治験薬との 因果関係
603	7102	IC 20mg 群	20 年 月 日	3	筋肉痛	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	あり	なし	あり
616	7501	プラセボ群	20 年 月 日	3	頭痛	20 年 月 日		高度	あり	なし	あり
624	7911	IC 20mg 群	20 年 月 日	3	消化不良	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	あり
631	9180	IC 20mg 群	20 年 月 日	3	悪心	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	あり

記号：CA－先天異常、CN－癌、DI－死亡、HO－入院、LT－生命を脅かす、OD－過量投与、PD－永続的な障害・機能不全、OTH－その他の重篤な有害事象
空欄：不明

5.6 臨床検査値の評価

臨床検査はスクリーニング時のみ実施し（Visit 1）、投与後の臨床検査は実施しなかった。Visit 1 に実施された臨床検査において、治験医師により臨床的に問題があると判断された臨床検査項目はなかった。

5.7 バイタルサイン

バイタルサインに重要な変化は認められなかった。

5.8 心電図

心電図検査はスクリーニング時（Visit 1）のみ実施した。また、本治験では投与後の心電図検査は実施しなかった。

5.9 安全性に関する結論

IC351 20 mg を、性交前に必要時投与したとき、安全でありかつ忍容性は良好であった。発現した有害事象の頻度をプラセボ群と IC_20mg 群とで比較した結果、IC_20mg 群において有意（ $p<0.05$ ）に高かったのは、頭痛、血管拡張、消化不良及び筋痛であった。

6 考察と全般的結論

本治験では、主要目的として、SEP の質問 3（性交の成功）を指標とし、IC351 20 mg 単回投与後 24 時間及び 36 時間における有効性を評価した。特に、IC351 20 mg による効果が消失するまでの時間が 24 時間以上か、もしくは 36 時間以上かを順次検討した。

その結果、投与後約 24 時間及び 36 時間に行われた 1 回目の性交に成功した割合を、プラセボ群と IC_20mg 群とで比較した結果、両群間で統計学的有意差が認められ、IC_20mg 群において、効果が消失するまでの時間は 36 時間以上であることが明らかになった。この結果は、IC351 の終末相における消失半減期（17.5 時間）とも矛盾がなく、性的刺激が存在する場合、服薬後 36 時間以上の時点においても効果が得られることを示唆する。

また、副次的評価項目である、SEP の質問 2（挿入の成功）、質問 4（勃起の硬さの満足度）及び質問 5（全般的満足度）のいずれについても、24 時間及び 36 時間の両時点において、IC_20mg 群はプラセボ群に対して有意に優れていた。

IC351 の 20 mg 単回投与における忍容性は良好であった。本治験において、死亡及び重篤な有害事象はなかった。また、バイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められず、発現した有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であった。なお、最も高い頻度で認められた有害事象は、頭痛、血管拡張、消化不良及び筋痛であった。

結論：

- SEP の質問 3（性交の成功）を指標とした場合、投与後約 24 時間に行われた 1 回目の性交に成功した割合は、プラセボ投与後が 31.3%に対し、IC351 20 mg 単回投与後は 57.3%であった（ $p<0.001$ ）。また、投与後約 36 時間に行われた 1 回目の性交に

成功した割合は、プラセボ投与後が 29.9%に対し、IC351 20 mg 単回投与後は 60.4% であり ($p<0.001$)、IC351 20 mg 単回投与による効果が消失するまでの時間は 36 時間以上であった。また、いずれの副次的評価項目 (SEP の質問 2、質問 4 及び質問 5) についても、24 時間及び 36 時間の両時点において、プラセボ群と IC_20mg 群との間で統計学的有意差が認められた。

- IC351 20 mg は、性交前に必要に応じて単回投与したとき、安全でありかつ忍容性は良好であった。発現した有害事象の頻度をプラセボ群と IC_20mg 群とで比較した結果、頭痛、血管拡張、消化不良及び筋痛は、IC_20mg 群において有意 ($p<0.05$) に高かった。

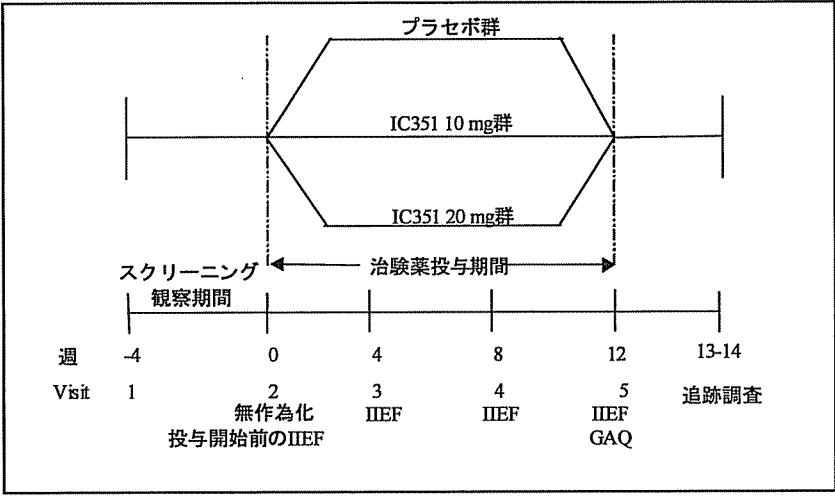
■ LVBK

勃起障害を有する男性糖尿病患者における IC351 (LY450190)
必要時投与による無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

1 試験方法の概略

目的	1. 主要目的 - 勃起障害（以下、ED とする）を有する男性糖尿病患者において、IC351 10 mg 及び 20 mg の 12 週間必要時投与の勃起機能改善に対する有効性をプラセボと比較検討する。有効性の指標として、国際勃起機能スコア（以下、IIEF とする）における勃起機能ドメインスコア（質問 1～5 及び質問 15）並びに患者日記中の性交に関する質問（以下、SEP とする）の質問 2 及び質問 3 を用いる。 - ED を有する男性糖尿病患者における IC351 の安全性を検討する。 2. 副次的目的 - ED を有する男性糖尿病患者において、勃起機能改善に対する IC351 の有効性をプラセボと比較検討する。有効性の指標として、概括効果調査票（以下、GAQ とする）、SEP 及び IIEF の回答を用いる。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象患者集団	1. 診断 ED を有する男性糖尿病患者。ED の重症度（軽症、中等症、重症）や病因学的分類（心因性、器質性、混合型）は不問とした。 2. 選択基準 - Visit 1 において年齢が 18 歳以上の男性。 - 同意文書に署名した患者。 - 臨床的に 1 型又は 2 型糖尿病と診断されている患者。 - Visit 1 においてヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) 値が 13.0%以下である患者。 3 ヶ月以上にわたり ED を有する患者。 - 試験期間中に、同意文書に署名した特定の一人の女性と 1 対 1 の性的関係にある患者。 4 週間の観察期間中、ED に対する治療なしに 4 回以上、性交を試みた患者。 - 試験薬の初回投与を受ける前少なくとも 4 週間（観察期間中）、試験薬投与期間中及び最終来院日までの期間、他の勃起障害治療を受けないことに同意する患者。 3. 除外基準 - 早漏を含む他の一次性性機能障害に起因する勃起障害、あるいは未治療の内分泌疾患（下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症、など）に起因する勃起障害の患者。 - 根治的前立腺摘除の既往、あるいは勃起機能障害を伴う骨盤内臓器手術の既往がある患者。 - 陰茎プロステシス移植歴がある患者。 - 臨床的に問題であると考えられる陰茎奇形があると試験医師が判断した患者。

対象患者集団 (続き)	(5) ケトアシドーシスを Visit 1 前 1 年以内に 2 回以上有するか、あるいはケトアシドーシスを Visit 1 前 3 ヶ月以内に 1 回有することとして定義する、コントロール不良の糖尿病を有する患者。 (6) 糖尿病のコントロールと合併症に関する研究 (Diabetes Control and Complications Trial) により規定された、コントロール不良の糖尿病 (Visit 1 前 3 ヶ月以内に介助を要する低血糖を 3 回以上有することとして定義する) を有する患者。 (7) 血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL を超える重大な腎機能障害を有する患者、腎移植歴を有する患者、あるいは血液透析又は腹膜透析による治療を現在受けている患者。 (8) ヘモグロビン値 10.5 g/dL 未満の貧血を有する患者。 (9) Visit 1 において臨床的に問題であると考えられる肝胆道系疾患を有する患者 [AST (GOT) 又は ALT (GPT) が基準値上限の 3 倍を超える患者]。 (10) 長時間作用型硝酸剤による治療中、あるいは過去 90 日間において短時間作用型硝酸剤による治療を必要とした狭心症患者、又は過去 6 ヶ月間に性交中に狭心症を発現した患者。 (11) Visit 1 前 6 ヶ月以内に不安定狭心症の診断基準 (Braunwald 分類によるクラス I、II 又は III) を満たしたことがある患者、あるいは Visit 1 前 6 ヶ月以内に心筋梗塞の既往がある又は心臓病の診療行為 (例えば、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術など) を受けた患者。 (12) 内科的治療又は植込式電気除細動器などの医療機器による治療を受けている心不整脈、重大な伝導所見、ペースメーカー、あるいはうっ血性心不全の既往を有する患者。 (13) スクリーニング時の収縮期血圧が 170 mmHg 超又は 90 mmHg 未満であるか、拡張期血圧が 100 mmHg 超又は 50 mmHg 未満である患者 (ストレスが疑われる場合は、安静条件下で再検査すること)。 (14) Visit 1 で起立性低血圧の基準を満たしていた患者。 (15) 過去 6 ヶ月以内に、重大な中枢神経系障害 (脳卒中及び脊髄損傷を含む) の既往のある患者。 (16) HIV 陽性の患者。 (17) 同意能力又は治験に関する指示の遵守能力に影響を及ぼす、あるいは患者へのリスクが増大する、あるいは治験結果の解釈に混乱が生じるような状態にあると考えられる患者。 (18) 現在、硝酸剤による治療、癌化学療法、抗アンドロゲン療法又はトログリタゾンによる治療を受けている患者。 (19) 過去 6 ヶ月以内にアルコール、麻薬又は薬物の乱用歴がある患者。 (20) パートナーが授乳中、妊娠中又は妊娠を計画中である患者。 (21) 治験医師及びその家族。家族とは、治験医師の配偶者、親、事実上の子又は法的に養子縁組をした子 (治験医師の世帯で生活をしている継子を含む)、祖父母、あるいは孫である。 (22) 過去に本治験、あるいは IC351 を使った他の治験に参加したことのある患者。 (23) 治験への参加時点において、過去 30 日以内に、未承認の薬剤又は医療機器による治療を受けていた患者。
----------------	--

目標症例数	1. 目標症例数 約 210 例（各投与群 70 例ずつ） 2. 設定根拠 本試験の主要目的は、IIEF 勃起機能ドメイン、SEP の質問 2 及び質問 3 のベースラインからの変化量において、プラセボ群と IC351 投与群間に統計的に有意な差を示すことである。統計的検定には、Dunnett の多重比較法（プラセボ対 IC351 10 mg、プラセボ対 IC351 20 mg）を用いた。有意水準は両側 5%とし、少なくともプラセボ群と最も有効性の低い IC351 群との間に有意差を検出する確率（検出力）を 90%にするためには、約 210 例（各投与群ごとに 70 例）が必要と計算された。
用量・用量及び 観測方法	1. 治験薬 ・ IC351 10 mg（IC351 10 mg 錠 1 錠＋プラセボ錠 1 錠） ・ IC351 20 mg（IC351 10 mg 錠 2 錠） ・ プラセボ（プラセボ錠 2 錠） IC351 10 mg、IC351 20 mg 又はプラセボを、1 日 1 回を超えないように、必要時経口投与する。 2. 投与期間 12 週間 3. 治験デザイン  The diagram illustrates the clinical trial timeline. It starts with a screening period (スクリーニング観測期間) from week -4 to week 0. At week 0, the treatment period (治験薬投与期間) begins, which lasts for 12 weeks. Three groups are shown: Placebo group (プラセボ群), IC351 10 mg group (IC351 10 mg群), and IC351 20 mg group (IC351 20 mg群). The timeline includes visits (Visit 1 at week -4, Visit 2 at week 0, Visit 3 at week 4, Visit 4 at week 8, Visit 5 at week 12) and assessments: IIEF at weeks 0, 4, 8, and 12; GAQ at week 12; and a follow-up investigation (追跡調査) at weeks 13-14. A note at week 0 indicates '無作為化 投与開始前のIIEF' (Randomization IIEF before treatment start).
評価基準	1. 有効性 (1) 有効性の評価指標 1) 国際勃起機能スコア (IIEF) IIEF は、妥当性が検証された複数質問自己回答式調査票であり、勃起障害治療の有効性評価に一般的に使用されている。患者に対し、4 週間ごとに調査票への記入を求めた。各質問への回答は、質問 1～10 が 0～5、質問 11～15 が 1～5 でスコア付けされた。 ここ 4 週間に、 1. 性的行為におよんでいる時、何回勃起を経験しましたか。 2. 性的刺激による勃起の場合、何回挿入可能な勃起の硬さになりましたか。 3. 性交を試みた時、何回挿入することができましたか。 4. 性交中、挿入後何回勃起を維持することができましたか。

評価基準 (続き)	5. 性交中に、性交を終了させるまで勃起を維持するのはどれくらい困難でしたか。 6. 何回性交を試みましたか。 7. 性交を試みた時に、何回満足に性交ができましたか。 8. どれくらい、性交で満足感が得られましたか。 9. 性的刺激又は性交があった時そのうち何回射精に及びましたか。 10. 性的刺激又は性交があった時、どれくらいの割合で射精の有無にかかわらずオルガズムや絶頂感に及びましたか。 11. 性的欲求を感じましたか。 12. 性的欲求度はどれくらいありましたか。 13. 性生活に、どの程度満足していますか。 14. 性生活において、どの程度パートナーとの性的関係に満足していますか。 15. 勃起を維持する自信の程度はどれくらいありましたか。 IIEF ドメインの定義 <table border="0"> <tr> <td>勃起機能</td><td>IIEF 質問 1～5 及び 15 の合計スコア</td></tr> <tr> <td>性交満足度</td><td>IIEF 質問 6～8 の合計スコア</td></tr> <tr> <td>オルガズム機能</td><td>IIEF 質問 9 及び 10 の合計スコア</td></tr> <tr> <td>性的欲求</td><td>IIEF 質問 11 及び 12 の合計スコア</td></tr> <tr> <td>全般的満足度</td><td>IIEF 質問 13 及び 14 の合計スコア</td></tr> </table> 2) 患者が記録した患者日記中の性交に関する質問 (患者 SEP) 性交に関する評価は、SEP を用いて行った。SEP は、性交を行った直後に記録する日記であり、Visit 2、Visit 3、Visit 4 及び Visit 5 において評価した。患者に対し、性交を試みるごとにその結果を記録するよう依頼した。回答は「はい」を 100、「いいえ」を 0 でスコア付けた。 1. 少なくとも、いくらか勃起 (ペニスの膨張) がおきましたか。 2. パートナーの膣への挿入ができましたか。 3. 勃起は十分に持続し、性交に成功しましたか。 4. 勃起の硬さに満足でしたか。 5. 今回の性行為について、全般的に満足でしたか。 3) 概括効果調査票 (GAQ) 最終来院時 (又は中止時) において患者に質問し、回答は「はい」又は「いいえ」で記録した。 1. 本治療中にあなたが受けた治療で、あなたの勃起は改善しましたか。 2. (上記質問に「はい」と回答した場合のみ) この治療によりあなたの性行動 (性的行為) を行う能力は改善しましたか。 (2) 有効性の評価項目 1) 有効性の主要評価項目 以下の 3 つの評価項目を有効性の主要評価項目とした。 ・ IIEF 勃起機能ドメインスコア ・ SEP の質問 2 に対し「はい」と回答した割合 ・ SEP の質問 3 に対し「はい」と回答した割合 2) 有効性の副次的評価項目 以下の評価項目を有効性の副次的評価項目とした。 ・ IIEF の質問 3、質問 4、IIEF 性交満足度ドメインスコア及び IIEF 全般的満足度ドメインスコア ・ 患者 SEP の質問 ・ GAQ の質問 1 及び質問 2 に対し「はい」と回答した割合	勃起機能	IIEF 質問 1～5 及び 15 の合計スコア	性交満足度	IIEF 質問 6～8 の合計スコア	オルガズム機能	IIEF 質問 9 及び 10 の合計スコア	性的欲求	IIEF 質問 11 及び 12 の合計スコア	全般的満足度	IIEF 質問 13 及び 14 の合計スコア
勃起機能	IIEF 質問 1～5 及び 15 の合計スコア										
性交満足度	IIEF 質問 6～8 の合計スコア										
オルガズム機能	IIEF 質問 9 及び 10 の合計スコア										
性的欲求	IIEF 質問 11 及び 12 の合計スコア										
全般的満足度	IIEF 質問 13 及び 14 の合計スコア										

評価基準 (続き)	2. 安全性 安全性の解析は、割り付けられたすべての患者を対象として実施した。報告されたすべての有害事象、並びに臨床検査値、バイタルサイン、身体検査結果及び心電図の結果を評価し、安全性を検討した。
統計的評価方法	1. 解析対象データ 主要及び副次的解析は、intent-to-treat (以下、ITT とする) の考え方を適用して実施した。ITT 解析とは、治験実施計画書に違反した場合でも解析から除外せず、また、被験者が割り付けられた治療とは異なった治療を受けた場合でも、無作為化により割り付けた投与群に含めて解析する方法である。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した。安全性解析の対象集団は、割り付けられたすべての患者とした。 各ドメインの合計スコアは、それぞれの質問より算出した。ただし、各 Visit における個々のドメインスコアを算出する際、各ドメインを構成する質問の欠測が 30%未満である場合、欠測でない質問の平均値を用いて、欠測である質問の補填を行った。各ドメインを構成する質問の 30%以上に欠測がある場合には、補填を行わず、その Visit のドメインスコアは欠測とした。 2. 有効性の解析 有効性の主要評価項目として、IIEF 勃起機能ドメイン並びに患者 SEP の質問 2 及び質問 3 の各スコアを用いた。質問票の回答は連続変数として扱った。 各有効性評価項目の解析対象は、ベースラインの値及び投与後の値の両方を有するすべての患者とした。投与後のデータに欠測値が存在する場合には、直前の欠測値でない投与開始後の値で代用する方法 (以下、LOCF とする) を用いた。 IIEF 評価項目 (ドメインスコアを含む) の解析は、LOCF を用いて Visit 5 に実施した。IIEF 評価項目のベースライン及び最終観察時のスコアは、それぞれ、Visit 2 及び Visit 5 のスコアを用いた。 それぞれの SEP の質問について、ベースライン値は各患者の観察期間中 (Visit 1 から Visit 2 の間) の全性交に関する当該質問に対し「はい」と回答した回数の割合 (%) とし、投与後の値は各患者の投与期間中の全性交に関する当該質問に対し「はい」と回答した回数の割合 (%) とした。1 回の性交について、患者が SEP の質問に対し「いいえ」と回答した場合、その質問以降の質問に対しては「いいえ」と回答したものとして解析した。 有効性評価項目におけるベースラインからの変化量は、共分散分析を用いて評価した。この分析には、有効性評価項目のベースライン値、投与群、施設及びベースラインと投与群の交互作用が含まれる。いずれの分析においても、交互作用が有意ではない場合 (すなわち、$p>0.10$ の場合) は、主効果モデルを用いた。更に、Dunnett の方法で投与群の多重比較 (プラセボ対 IC351 10 mg、プラセボ対 IC351 20 mg) を行った。施設間の治療効果の不均一性を探索した。 IIEF 勃起機能スコアについては、ベースラインからの変化量に対し反復測定混合線型モデルを用いて副次的解析を行った。SEP の質問 4 及び質問 5 に対し「はい」と回答した回数の割合 (%) について投与群別に示した。