

表 3. 人口統計学的及びその他のベースラインの特性
無作為化を行ったすべての患者（続き）

項目	プラセボ (N=102)	IC 20mg (N=201)	p 値
体重 (kg) (Visit 1)			
症例数	102	201	0.643**
平均値	84.27	84.94	
中央値	83.00	82.00	
標準偏差	11.62	12.07	
最小値	58.00	63.56	
最大値	116.00	126.21	
身長 (cm) (Visit 1)			
症例数	102	201	0.541**
平均値	177.22	176.68	
中央値	177.80	177.00	
標準偏差	7.93	6.97	
最小値	147.32	149.86	
最大値	198.12	193.04	
SEP の質問 1 (いくらかの勃起の達成) n (%)			
症例数	102	201	0.931*
「はい」 の回答率 50%未満	34 (33.3)	68 (33.8)	
「はい」 の回答率 50%以上	68 (66.7)	133 (66.2)	
IIEF 勃起機能ドメインスコア (Visit 2)			
症例数	102	201	0.820**
平均値	12.26	12.45	
中央値	10.00	10.00	
標準偏差	6.60	6.87	
最小値	1.00	4.00	
最大値	28.00	30.00	
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	102	201	0.979*
軽度 (17～30)	27 (26.5)	51 (25.4)	
中等度 (11～16)	22 (21.6)	44 (21.9)	
重度 (1～10)	53 (52.0)	106 (52.7)	
現在の喫煙状況 n (%) (Visit 1)			
症例数	102	201	0.564*
なし	93 (91.2)	187 (93.0)	
あり	9 (8.8)	14 (7.0)	
現在のアルコール摂取状況 n (%) (Visit 1)			
症例数	102	201	0.178*
なし	23 (22.5)	60 (29.9)	
あり	79 (77.5)	141 (70.1)	
アルコール摂取量 (単位/週) (Visit 1)			
症例数	102	201	0.965**
平均値	5.49	5.45	
中央値	3.50	3.00	
標準偏差	6.78	7.17	
最小値	0.00	0.00	
最大値	40.00	50.00	

* 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。

3.2 手術後にいくらかの勃起が認められるすべての患者における人口統計学的及びその他のベースラインの特性

無作為化を行ったすべての患者群と同様、手術後にいくらかの勃起が認められる患者の平均年齢は IC_20mg 群 59.1 歳、プラセボ群 59.4 歳であった。ベースラインの IIEF 勃起機能ドメインスコア平均値は IC_20mg 群 15.16、プラセボ群 14.81 となった（表 4）。これ以外の人口統計学的及びベースラインの特性に関する解析結果も表 4 に示す。

すべての人口統計学的特性は、IC_20mg 群とプラセボ群との間で差がなかった（表 4）。アルコール摂取が「あり」の症例数（プラセボ群 82.4%及び IC_20mg 群 66.9%； $p=0.021$ ）を除いて、ベースラインにおいて検討した特性に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

表 4. 人口統計学的及びその他のベースラインの特性
手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者

評価項目	プラセボ (N=68)	IC 20mg (N=133)	p 値
年齢 (歳)			
症例数	68	133	0.627**
平均値	59.44	59.06	
中央値	59.24	59.24	
標準偏差	5.43	5.02	
最小値	44.69	44.77	
最大値	68.61	68.89	
人種 n (%)			
症例数	68	133	0.711*
アフリカ系	3 (4.4)	5 (3.8)	
白色人種	64 (94.1)	122 (91.7)	
ラテンアメリカ系	1 (1.5)	5 (3.8)	
その他	0	1 (0.8)	
体重 (kg) (Visit 1)			
症例数	68	133	0.482**
平均値	84.77	86.02	
中央値	83.99	84.00	
標準偏差	11.50	12.03	
最小値	58.00	64.00	
最大値	116.00	126.21	
身長 (cm) (Visit 1)			
症例数	68	133	0.684**
平均値	177.61	177.16	
中央値	178.50	177.80	
標準偏差	8.27	6.95	
最小値	147.32	149.86	
最大値	193.04	193.04	
IIEF 勃起機能ドメインスコア (Visit 2)			
症例数	68	133	0.730**
平均値	14.81	15.16	
中央値	13.00	14.00	
標準偏差	6.56	6.87	
最小値	5.00	4.00	
最大値	28.00	30.00	

(続く)

表 4. 人口統計学的及びその他のベースラインの特性
手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者
(続き)

評価項目	プラセボ (N=68)	IC 20mg (N=133)	p 値
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	133	0.975*
軽度 (17～30)	27 (39.7)	51 (38.3)	
中等度 (11～16)	19 (27.9)	39 (29.3)	
重度 (1～10)	22 (32.4)	43 (32.3)	
現在の喫煙状況 n (%) (Visit 1)			
症例数	68	133	0.820*
なし	63 (92.6)	122 (91.7)	
あり	5 (7.4)	11 (8.3)	
現在のアルコール摂取状況 n (%) (Visit 1)			
症例数	68	133	0.021*
なし	12 (17.6)	44 (33.1)	
あり	56 (82.4)	89 (66.9)	
アルコール摂取量 (単位/週) (Visit 1)			
症例数	68	133	0.264**
平均値	5.74	4.63	
中央値	4.00	2.00	
標準偏差	6.92	6.55	
最小値	0.00	0.00	
最大値	40.00	50.00	

注：「手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者」とは、観察期間中に SEP の質問 1「少なくとも、いくらか勃起がおきましたか」に対し「はい」と回答した割合が 50%以上の患者と定義する。

* 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。

4 有効性に関する成績

4.1 有効性の主要評価項目

4.1.1 無作為化を行ったすべての患者

4.1.1.1 IIEF 勃起機能ドメインスコア

無作為化を行ったすべての患者について、IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースラインから最終観察時までの平均変化量を表 5 に要約した。

勃起機能ドメインスコアのベースラインから最終観察時までの平均変化量は、プラセボ群 1.1、IC_20mg 群 5.3 であり (表 5)、両群間で有意差が認められた ($p < 0.001$)。ベースラインからの平均変化量の最小二乗平均値 (ベースラインスコア、施設及び年齢について調整) は、プラセボ群 0.9、IC_20mg 群 5.1 となった。

無作為化を行ったすべての患者に対する IC351 20 mg 必要時投与は、IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量を指標とした場合、プラセボに対し優れていた。

表 5. IIEF 勃起機能ドメインスコア：LOCF 解析の要約
無作為化を行ったすべての患者

投与群	時期 ^(a)	結果			最小二乗平均値 ^(b)	p 値 ^(b)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=102)	変化量	97	1.072	5.613	0.911	<0.001
	最終観察時		13.330	7.549	—	
	ベースライン		12.258	6.561	—	
IC 20mg (N=201)	変化量	196	5.281	7.519	5.072	
	最終観察時		17.745	9.211	—	
	ベースライン		12.464	6.886	—	

ベースライン及び最終観察時のデータがどちらも揃っている患者について要約した。

(a) ベースラインは Visit 2。最終観察時は Visit 5。Visit 5 においてデータが入手できなかった場合には、直前の欠測値でない投与開始後のデータで代用した。変化量は、最終観察時の値からベースライン値を差し引いて求めた。

(b) 最小二乗平均値及び p 値は、投与群、施設、年齢及びベースライン (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との交互作用の p 値は 0.10 以上であったため、最終モデルではこれを省略した。

ベースラインの重症度の解析は、ベースラインの IIEF 勃起機能ドメインスコアから 3 段階に分類して実施した。ベースラインにおける勃起障害重症度分類の定義は次のとおりである：

- IIEF 勃起機能ドメインスコア 1～10 (「重度」)
- IIEF 勃起機能ドメインスコア 11～16 (「中等度」)
- IIEF 勃起機能ドメインスコア 17～30 (「軽度」)

ベースラインの勃起障害重症度が重度の患者における IIEF 勃起機能ドメインスコアの平均変化量はプラセボ群 2.0 に対し、IC_20mg 群 5.9 であった。中等度の患者における IIEF 勃起機能ドメインスコアの平均変化量はプラセボ群 1.7 に対し、IC_20mg 群 7.4 であった。軽度の患者における IIEF 勃起機能ドメインスコアの平均変化量はプラセボ群 -1.2 に対し、IC_20mg 群 2.2 であった (表 6)。無作為化を行ったすべての患者のうち、IC_20mg 群では、ベースラインの勃起障害重症度が重度及び中等度の患者の方が軽度の患者よりも IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量が大きかった。

表 6. 勃起機能ドメイン：重症度 (ベースライン) 別のベースラインからの変化量
無作為化を行ったすべての患者

ベースラインの IIEF 勃起 障害重症度	IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量					
	プラセボ			IC_20mg		
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差
軽度	26	-1.19	6.39	50	2.20	5.22
中等度	21	1.71	5.52	43	7.42	7.81
重度	50	1.98	4.97	103	5.88	7.93

IIEF 勃起機能ドメインスコアに関するベースライン及び最終観察時のデータがどちらも揃っている患者について要約した。

IIEF 調査票の結果からベースラインに勃起障害あり [ベースラインの IIEF 勃起機能ドメインスコア (以下 EF とする) が 26 未満] に分類された患者の割合及び最終観察時に勃起障害なし (最終観察時の EF が 26 以上) に分類された患者の割合を集計し、勃起障害重症度の変化を検討した。投与群、ベースライン (Visit 2) の IIEF 勃起機能ドメインスコア及び年齢を含むロジスティック回帰モデルを用いて、最終観察時に正常域 (正常

域とは、EF が 26～30 であることを指し、健康人の勃起機能に近い状態であることを示す) に復した患者の割合の解析を行った。

ベースラインの EF が 26 未満の患者のうち、最終観察時に正常域に復したと判定された症例数は、プラセボ群 93 例中 4 例 (4.3%)、IC_20mg 群 181 例中 43 例 (23.8%) であった (表 7)。ベースラインに重度の勃起障害 (EF が 10 以下) に分類された患者のうち、最終観察時に正常域に復した患者の割合は、プラセボ群 50 例中 1 例 (2.0%)、IC_20mg 群 103 例中 11 例 (10.7%) であった。ロジスティック回帰分析の結果、ベースラインで正常域になかった患者において、最終観察時に正常域に復した患者の割合は、IC_20mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。この差は統計学的に有意であった ($p<0.001$)。

表 7. IIEF 勃起機能ドメイン：

ベースライン及び最終観察時における勃起機能ドメインスコア分類の組み合わせ集計
無作為化を行ったすべての患者

ベースラインの勃起機能 ドメインスコア分類		最終観察時の勃起機能 ドメインスコア分類				合計		p 値**
		25 以下		25 超 (正常域)				
		n	%	n	%	n	%	
プラセボ	25 以下	89	95.70	4	4.30	93	100.0	<0.001
	10 以下 (重度)	49	98.00	1	2.00	50	100.0	
IC_20mg	25 以下	138	76.24	43	23.76	181	100.0	
	10 以下 (重度)	92	89.32	11	10.68	103	100.0	
合計	25 以下	227	82.85	47	17.15	274	100.0	
	10 以下 (重度)	141	92.16	12	7.84	153	100.0	

ベースラインの勃起機能ドメインスコア分類「10 以下 (重度)」は、ベースラインの勃起機能ドメインスコア分類「25 以下」に含まれる。

** p 値は、投与群、年齢及びベースライン (Visit 2) の IIEF 勃起機能ドメインスコアを含むロジスティック回帰モデルから導いた。

4.1.1.2 患者 SEP の質問 2 (挿入の成功)

無作為化を行ったすべての患者について、患者 SEP の質問 2 に対し「はい」と回答した割合 (%) のベースラインからの投与後までの平均変化量を表 8 に要約する。

ベースラインからの平均変化量はプラセボ群 1.9、IC_20mg 群 21.6 であり、両群間で有意差が認められた ($p<0.001$)。ベースラインからの平均変化量の最小二乗平均値 (SEP の質問 2 のベースラインスコア、施設及び年齢について調整) はプラセボ群 2.1、IC_20mg 群 22.7 であった。

無作為化を行ったすべての患者に対する IC351 20 mg 必要時投与は、SEP の質問 2 を指標とした場合、挿入の成功に関する改善において、プラセボに対し優れていた。

表 8. 患者 SEP の質問 2 (挿入の成功)
無作為化を行ったすべての患者

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)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=102)	変化量	99	1.933	25.183	2.053	<0.001
	投与後		32.367	34.761	—	
	ベースライン		30.434	39.611	—	
IC 20mg (N=201)	変化量	197	21.619	33.716	22.684	
	投与後		53.922	40.526	—	
	ベースライン		32.303	39.520	—	

ベースライン及び投与後のデータがどちらも揃っている患者からなる集団について要約した。

^(a) ベースラインは、Visit 2 以前の SEP に対する回答すべてを集計した。投与後は、Visit 2 以降の SEP に対する回答すべてを集計した。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、年齢及びベースライン (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との交互作用の p 値は 0.10 以上であったため、最終モデルではこれを省略した。

4.1.1.3 患者 SEP の質問 3 (性交の成功)

無作為化を行ったすべての患者について、患者 SEP の質問 3 に対し「はい」と回答した割合 (%) の、ベースラインから投与後までの平均変化量を表 9 に要約した。

ベースラインからの平均変化量は、プラセボ群 3.7、IC_20mg 群 23.0 であり、両群間で有意差が認められた ($p<0.001$)。ベースラインからの平均変化量の最小二乗平均値 (SEP の質問 3 のベースラインスコア、施設及び年齢について調整) はプラセボ群 3.9、IC_20mg 群 23.9 であった。

無作為化を行ったすべての患者に対する IC351 20 mg 必要時投与は、SEP の質問 3 を指標とした場合、性交の成功に関する改善において、プラセボに対し優れていた。

表 9. 患者 SEP の質問 3 (性交の成功)
無作為化を行ったすべての患者

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)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=102)	変化量	99	3.671	22.580	3.931	<0.001
	投与後		19.435	29.936	—	
	ベースライン		15.764	30.677	—	
IC 20mg (N=201)	変化量	197	23.016	32.532	23.918	
	投与後		40.540	39.055	—	
	ベースライン		17.524	31.604	—	

ベースライン及び投与後のデータがどちらも揃っている患者からなる集団について要約した。

^(a) ベースラインは、Visit 2 以前の SEP に対する回答すべてを集計した。投与後は、Visit 2 以降の SEP に対する回答すべてを集計した。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、年齢及びベースライン (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との交互作用の p 値は 0.10 以上であったため、最終モデルではこれを省略した。

4.1.2 手術後にいくらかの勃起が認められるすべての患者

4.1.2.1 IIEF 勃起機能ドメインスコア

手術後にいくらかの勃起が認められる状態が無作為化を行ったすべての患者からなる部分集団について、IIEF 勃起機能ドメインスコアの最終観察時におけるベースラインからの平均変化量を表 10 に要約した。

ベースラインから最終観察時までの平均変化量は、プラセボ群 0.4、IC₂₀mg 群 5.9 であり、両群間で有意差が認められた ($p < 0.001$)。ベースラインから最終観察時までの平均変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群 0.5、IC₂₀mg 群 5.8 となった。

手術後にいくらかの勃起が認められる状態が無作為化を行ったすべての患者に対する IC351 20 mg 必要時投与は、IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量を指標とした場合、プラセボに対し優れていた。

表 10. IIEF 勃起機能ドメインスコア：LOCF 解析の要約

手術後にいくらかの勃起が認められる状態が無作為化を行ったすべての患者

投与群	時期 ^(a)	結果			最小二乗平均値 ^(b)	p 値 ^(b)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=68)	変化量	64	0.391	5.438	0.453	<0.001
	最終観察時		15.219	7.596		
	ベースライン		14.828	6.543		
IC 20mg (N=133)	変化量	130	5.862	7.717	5.840	
	最終観察時		21.031	8.045		
	ベースライン		15.169	6.882		

ベースライン及び最終観察時のデータがどちらも揃っている患者について要約した。

^(a) ベースラインは Visit 2。最終観察時は Visit 5。Visit 5 においてデータが入手できなかった場合には、直前の欠測値でない投与開始後のデータで代用した。変化量は、最終観察時の値からベースライン値を差し引いて求めた。

^(b) 最小二乗平均値及び p 値は、投与群、施設、年齢及びベースライン (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との交互作用の p 値は 0.10 以上であったため、最終モデルではこれを省略した。

注：「手術後にいくらかの勃起が認められる状態が無作為化を行ったすべての患者」とは、観察期間中に SEP の質問 1 (「少なくとも、いくらか勃起がおきましたか」) に対し「はい」と回答した割合が 50%以上の患者と定義する。

ベースラインの勃起障害重症度が重度の患者における IIEF 勃起機能ドメインスコアの平均変化量は、プラセボ群 1.0 に対し、IC₂₀mg 群 9.14 となった。中等度の患者における IIEF 勃起機能ドメインスコアの平均変化量は、プラセボ群 2.1 に対し、IC₂₀mg 群 7.1 となった。軽度の患者における IIEF 勃起機能ドメインスコアの平均変化量は、プラセボ群-1.2 に対し、IC₂₀mg 群 2.2 となった (表 11)。IC₂₀mg 群では、ベースラインの勃起障害重症度が重度及び中等度の患者の方が、軽度の患者よりも IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量が大きかった。

表 11. 勃起機能ドメインスコア：

重症度（ベースライン）別のベースラインからの変化量

手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者

ベースラインの IIEF 勃起 障害重症度	IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量					
	プラセボ			IC_20mg		
	N	平均値	標準偏差	N	平均値	標準偏差
軽度	26	-1.19	6.39	50	2.20	5.22
中等度	18	2.06	5.03	38	7.05	8.12
重度	20	0.95	3.91	42	9.14	8.16

IIEF 勃起機能ドメインスコアに関するベースライン及び最終観察時のデータがどちらも揃っている患者からなる集団について要約した。

注：「手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者」とは、観察期間中に SEP の質問 1（「少なくとも、いくらか勃起がおきましたか」）に対し「はい」と回答した割合が 50%以上の患者と定義する。

ベースラインの EF が 26 未満の患者のうち、最終観察時に正常域に復したと判定された症例数は、プラセボ群 60 例中 3 例（5.0%）、IC_20mg 群 115 例中 38 例（33.0%）であった（表 12）。ベースラインに重度の勃起障害（EF が 10 以下）に分類された患者のうち、最終観察時に正常域に復したと判定された症例数は、プラセボ群 20 例中 0 例（0.0%）、IC_20mg 群 42 例中 7 例（16.7%）であった。ロジスティック回帰分析の結果、ベースラインで正常域になかった患者において、最終観察時に正常域（EF が 26 以上）と判定された患者の割合は、IC_20mg 群の方がプラセボ群よりも高く、この差は統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ ）。

表 12. IIEF 勃起機能ドメインスコア：

ベースライン及び最終観察時における勃起機能ドメインスコア分類の組み合わせ集計

手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者

ベースラインの勃起機能 ドメインスコア分類		最終観察時の勃起機能 ドメインスコア分類				合計		p 値**
		25 以下		25 超（正常域）				
		n	%	n	%	n	%	
プラセボ	25 以下	57	95.00	3	5.00	60	100.0	<0.001
	10 以下（重度）	20	100.0	—	—	20	100.0	
IC_20mg	25 以下	77	66.96	38	33.04	115	100.0	
	10 以下（重度）	35	83.33	7	16.67	42	100.0	
合計	25 以下	134	76.57	41	23.43	175	100.0	
	10 以下（重度）	55	88.71	7	11.29	62	100.0	

ベースラインの勃起機能ドメインスコア分類「10 以下（重度）」は、ベースラインの勃起機能ドメインスコア分類「25 以下」に含まれる。

** p 値は、投与群、年齢及びベースライン（Visit 2）の IIEF 勃起機能ドメインスコアを含むロジスティック回帰モデルから導いた。

注：「手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者」とは、観察期間中に SEP の質問 1（「少なくとも、いくらか勃起がおきましたか」）に対し「はい」と回答した割合が 50%以上の患者と定義する。

手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者について、IIEF 勃起機能ドメインの反復測定に対する解析結果を表 13 に示す。

表 13. IIEF 勃起機能ドメイン 反復測定結果
手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者

試験治療	ベースラインの IIEF 勃起機能ドメインスコア Visit 2 (ベースライン)	IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量			Visit と投与群との交互作用 p 値
		Visit 3 (4 週間)	Visit 4 (8 週間)	Visit 5 (12 週間)	
プラセボ					
n	68	64	57	52	0.848
平均値	14.809	-0.391	-0.088	0.231	
標準偏差	6.559	5.260	5.702	5.873	
IC 20mg					
n	133	130	119	111	-
平均値	15.158	4.777	5.723	6.559	
標準偏差	6.869	6.479	6.662	7.755	

カテゴリー変数による固定効果として投与群、年齢、時期及び投与群と時期との交互作用、並びに共変量として中心に定めたベースラインの IIEF EF ドメインスコアを含むモデルを用いて解析した。
自己回帰 [AR(1)] 共分散構造を用いたモデルが、赤池の情報量基準では最も適合した。
中心に定めたベースラインの IIEF 勃起機能ドメインスコアと投与群との交互作用は $p > 0.10$ であったため、最終モデルでは省略した。
注：「手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者」とは、観察期間中に SEP の質問 1（「少なくとも、いくらか勃起がおきましたか」）に対し「はい」と回答した割合が 50%以上の患者と定義する。

4.1.2.2 患者 SEP の質問 2（挿入の成功）

手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者からなる部分集団について、患者 SEP の質問 2 に対し「はい」と回答した割合（%）のベースラインから投与後までの平均変化量を表 14 に要約した。

ベースラインから投与後までの平均変化量は、プラセボ群-1.1、IC_20mg 群 22.2 であり、両群間で有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。ベースラインから投与後までの平均変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群-1.3、IC_20mg 群 23.3 であった。

手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者に対する IC351 20 mg 必要時投与は、SEP の質問 2 を指標とした場合、挿入の成功に関する改善において、プラセボに対し優れていた。

表 14. 患者 SEP の質問 2（挿入の成功）

手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者

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)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=68)	変化量	67	-1.147	27.499	-1.281	<0.001
	投与後		41.903	36.754	—	
	ベースライン		43.050	42.351	—	
IC 20mg (N=133)	変化量	132	22.235	34.753	23.279	
	投与後		69.086	34.737	—	
	ベースライン		46.851	40.673	—	

ベースライン及び投与後のデータがどちらも揃っている患者について要約した。

(a) ベースラインは、Visit 2 以前の SEP に対する回答すべてを集計した。投与後は、Visit 2 以降の SEP に対する回答すべてを集計した。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、年齢及びベースライン（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との交互作用の p 値は 0.10 以上であったため、最終モデルではこれを省略した。

注：「手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者」とは、観察期間中に SEP の質問 1（「少なくとも、いくらか勃起がおきましたか」）に対し「はい」と回答した割合が 50%以上の患者と定義する。

4.1.2.3 患者 SEP の質問 3（性交の成功）

手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者からなる部分集団について、患者 SEP の質問 3 に対し「はい」と回答した割合（%）のベースラインから投与後までの平均変化量を表 15 に要約した。

ベースラインから投与後までの平均変化量はプラセボ群 2.8、IC_20mg 群 26.9 であり、両群間で有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。ベースラインから投与後までの平均変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群 3.4、IC_20mg 群 27.2 となった。

手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者に対する IC351 20 mg 必要時投与は、SEP の質問 3 を指標とした場合、性交の成功に関する改善において、プラセボに対し優れていた。

表 15. 患者 SEP の質問 3（性交の成功）

手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者

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)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=68)	変化量	67	2.763	25.588	3.363	<0.001
	投与後		26.057	33.065	—	
	ベースライン		23.293	34.918	—	
IC 20mg (N=133)	変化量	132	26.927	33.504	27.177	
	投与後		52.436	37.763	—	
	ベースライン		25.509	35.783	—	

ベースライン及び投与後のデータがどちらも揃っている患者について要約した。

(a) ベースラインは、Visit 2 以前の SEP に対する回答すべてを集計した。投与後は、Visit 2 以降の SEP に対する回答すべてを集計した。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、年齢及びベースライン（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との交互作用の p 値は 0.10 以上であったため、最終モデルではこれを省略した。

注：「手術後にいくらかの勃起が認められる状態で無作為化を行ったすべての患者」とは、観察期間中に SEP の質問 1（「少なくとも、いくらか勃起がおきましたか」）に対し「はい」と回答した割合が 50%以上の患者と定義する。

4.2 有効性の副次的評価項目

4.2.1 IIEF の質問 3（挿入の頻度）及び質問 4（勃起の維持）

IIEF の質問 3 を指標とした場合、ベースラインから最終観察時までの平均変化量は、プラセボ群 -0.1、IC_20mg 群 1.0 であり、両群間で有意差が認められ（ $p < 0.001$ ）、IC351 20 mg 投与は、挿入の頻度の改善において、プラセボに対し優れていた。

IIEF の質問 4 を指標とした場合、ベースラインから最終観察時までの平均変化量は、プラセボ群 0.3、IC_20mg 群 1.1 であり、両群間で有意差が認められ（ $p < 0.001$ ）、手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 投与は、勃起の維持の改善において、プラセボに対し優れていた。

4.2.2 IIEF 性交満足度ドメインスコア及び全般的満足度ドメインスコア

IIEF 性交満足度ドメインスコアのベースラインから最終観察時までの平均変化量は、プラセボ群 0.6、IC_20mg 群 2.3 であり、両群間で有意差が認められ（ $p < 0.001$ ）、手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 投与は、プラセボに対し優れていた。

IIEF 全般満足度スコアのベースラインから最終観察時までの平均変化量は、プラセボ群 0.4、IC_20mg 群 1.7 であり、両群間で有意差が認められ（ $p < 0.001$ ）、手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 投与は、プラセボに対し優れていた。

4.2.3 患者 SEP の質問 4（勃起の硬さの満足度）及び質問 5（全般的満足度）

患者 SEP の質問 4 に対し「はい」と回答した割合（%）の、ベースラインから投与後までの平均変化量は、プラセボ群 3.7、IC_20mg 群 29.5 であり、両群間で有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 投与は、勃起の硬さに対する満足度の改善において、プラセボに対し優れていた。

患者 SEP の質問 5 に対し「はい」と回答した割合 (%) の、ベースラインから投与後までの平均変化量は、プラセボ群 3.9、IC₂₀mg 群 27.7 であり、両群間で有意差が認められた ($p<0.001$)。手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 投与は、全般的満足度の改善において、プラセボに対し優れていた。

4.2.4 概括効果調査票 (GAQ)

Visit 5 (又は中止時) に実施した GAQ に対する回答を用い、GAQ の質問 1 (勃起の改善) 及び質問 2 [性行動 (性的行為) を行う能力の改善] における IC351 20 mg とプラセボとの間の差を評価した。投与群、ベースライン (Visit 2) の IIEF 勃起機能ドメインスコア及び年齢を含むロジスティック回帰モデルを用い、質問 1 及び質問 2 に対し「はい」と回答した患者の割合 (%) の解析を実施した。

GAQ の質問 1 に対し「はい」と回答した患者の割合は、プラセボ群 23.5%、IC₂₀mg 群 71.4% であり、両群間で有意差が認められ ($p<0.001$)、手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 投与は、勃起の改善において、プラセボに対し優れていた。

GAQ の質問 2 に対し「はい」と回答した患者の割合は、プラセボ群 14.7%、IC₂₀mg 群 63.9% であり、両群間で有意差が認められ ($p<0.001$)、手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 投与は、性行動を行う能力の改善において、プラセボに対し優れていた。

4.2.5 ED 治療満足度調査票 (EDITS)

BNP 後の ED を有する男性患者において、EDITS に対する回答のスコア平均値の解析を実施し、IC351 20 mg による治療満足度をプラセボと比較検討した。

EDITS に対する回答のスコア平均値は、プラセボ群 37.0、IC₂₀mg 群 64.2 であり、両群間で有意差が認められ ($p<0.001$)、手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 投与は、治療満足度において、プラセボに対し優れていた。

4.3 有効性の結論

- BNP 後の ED を有する一方、手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 必要時投与は、IIEF 勃起機能ドメインスコア、患者 SEP の質問 2 (挿入の成功) 及び質問 3 (性交の成功) を指標とした場合、勃起機能を有意に改善した。
- BNP 後の ED を有する患者に対する IC351 20 mg 必要時投与は、IIEF 勃起機能ドメインスコア、SEP の質問 2 (挿入の成功) 及び質問 3 (性交の成功) を指標とした場合、勃起機能を有意に改善した。
- BNP 後の ED を有する一方、手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 必要時投与は、IIEF、SEP 及び GAQ に含まれる他の評価項目を指標とした場合、勃起機能を有意に改善した。
- BNP 後の ED を有する一方、手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する

IC351 20 mg 必要時投与は、IIEF 及び SEP を指標とした場合、性交及び勃起の硬さに対する満足度全般を有意に改善した。

5 安全性に関する成績

5.1 曝露量

本試験は必要時投与試験であり、303 例に試験薬を交付した。患者に対し、12 週間にわたり 1 日 1 回を超えないように必要に応じて服薬するよう指示した。安全性の評価では、割り付けられたすべての患者を対象とした。以下のように投与群へ患者を割り付けた：プラセボ群 102 例、IC₂₀mg 群 201 例。

患者 5 例は、試験薬に関する情報を症例報告書に記録しないまま、「投与回数 0 回」として報告されている。うち 4 例（プラセボ群 3 例及び IC₂₀mg 群 1 例）は、試験薬を 1 回も服薬していないことが確認された。残りの 1 例（IC₂₀mg 群）については、投与回数の報告がないものの、2 回服薬したことがコメントに示されている。

投与期間、投与回数及び 1 週間ごとの平均投与回数を試験治療ごとに要約した。割り付けられたすべての患者について、全体的な IC351 への曝露を表 16 に要約する。最終予定来院日までの投与期間（日）は、最終予定来院の日付から Visit 2（試験薬の初回処方）の日付を差し引いて求めた。1 週間ごとの平均投与回数は、プラセボ群 2.1 回に対し、IC₂₀mg 群 2.3 回であった。

追跡調査不能例については、試験中止前の最終予定来院日を用いた。当該期間中の投与回数は、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、最終予定来院日までの投与期間の週数で投与回数を割って求めた。12 週間の投与期間中の全投与回数平均値は、プラセボ群 25.6 回、IC₂₀mg 群 29.1 回であった。

表 16. 治験薬の曝露状況 無作為化を行ったすべての患者

評価項目	プラセボ (N=102)	IC 20mg (N=201)
投与期間 (日)		
症例数	102	201
平均値	86.99	88.36
中央値	92.00	92.00
標準偏差	25.22	21.98
最小値	11.00	15.00
最大値	162.00	152.00
投与回数 (回)		
症例数	102	201
平均値	25.60	29.12
中央値	22.00	25.00
標準偏差	18.71	19.27
最小値	0.00	0.00
最大値	82.00	89.00
1 週間ごとの平均投与回数 (回)		
症例数	102	201
平均値	2.08	2.29
中央値	1.64	1.86
標準偏差	1.44	1.47
最小値	0.00	0.00
最大値	6.76	7.00

5.2 有害事象

5.2.1 有害事象 (因果関係を問わない)

患者から報告された有害事象を IC_20mg 群での発現頻度順に集計して表 17 に示した。Fisher の直接確率計算法を用い、投与群ごとに頻度の解析を行った。1 件以上の有害事象を報告した患者は、プラセボ群 102 例中 27 例 (26.5%) に対し、IC_20mg 群 201 例中 104 例 (51.7%) であった。全患者の 5%又は IC351 投与患者の 5%を超えて報告された有害事象は、頭痛 (プラセボ群 5.9%、IC_20mg 群 20.9%)、消化不良 (プラセボ群 1.0%、IC_20mg 群 13.4%) 及び筋痛 (プラセボ群なし、IC_20mg 群 6.5%) であった。

有害事象全体の発現率に両群間で統計学的有意差が認められた ($p<0.001$)。発現率の投与群間差が統計学的に有意であった有害事象として、以下の 3 つが認められた：頭痛 ($p<0.001$)、消化不良 ($p<0.001$) 及び筋痛 ($p=0.006$) (表 17)。

表 17. 有害事象（IC_20mg 群における頻度順）
無作為化を行ったすべての患者

有害事象名 (MedDRA ver. 5.0)	プラセボ (N=102) n (%)	IC 20mg (N=201) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数	27 (26.5)	104 (51.7)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数	75 (73.5)	97 (48.3)	<0.001
頭痛 NOS	6 (5.9)	42 (20.9)	<0.001
消化不良	1 (1.0)	27 (13.4)	<0.001
筋痛	0	13 (6.5)	0.006
背部痛	6 (5.9)	9 (4.5)	0.586
鼻閉	1 (1.0)	9 (4.5)	0.173
疲労	1 (1.0)	7 (3.5)	0.275
潮紅	0	7 (3.5)	0.100
副鼻腔うっ血	0	5 (2.5)	0.172
咳嗽	1 (1.0)	4 (2.0)	0.666
胃食道逆流性疾患	0	4 (2.0)	0.304
上腹部痛	1 (1.0)	3 (1.5)	1.00
不安	0	3 (1.5)	—
口内乾燥	0	3 (1.5)	—
眼刺激	0	3 (1.5)	—
鼻咽頭炎	0	3 (1.5)	—
副鼻腔炎 NOS	0	3 (1.5)	—
関節痛	0	2 (1.0)	—
下痢 NOS	0	2 (1.0)	—
浮動性めまい	2 (2.0)	2 (1.0)	0.605
眼乾燥 NOS	0	2 (1.0)	—
味覚異常	0	2 (1.0)	—
呼吸困難 NOS	1 (1.0)	2 (1.0)	—
紅斑	0	2 (1.0)	—
高血圧 NOS	2 (2.0)	2 (1.0)	0.605
インフルエンザ様疾患	0	2 (1.0)	—
後鼻漏	0	2 (1.0)	—
発熱	1 (1.0)	2 (1.0)	—
季節性アレルギー	0	2 (1.0)	—
尿路感染 NOS	0	2 (1.0)	—
腹痛 NOS	0	1 (0.5)	—
無力症	0	1 (0.5)	—
眼精疲労	0	1 (0.5)	—
喘息 NOS	0	1 (0.5)	—
胆道新生物 NOS	0	1 (0.5)	—
胸痛	0	1 (0.5)	—
胸壁痛	0	1 (0.5)	—
挫傷	0	1 (0.5)	—
糖尿病 NOS	0	1 (0.5)	—
解離	0	1 (0.5)	—
十二指腸潰瘍増悪	0	1 (0.5)	—
湿疹	0	1 (0.5)	—
歯内療法	0	1 (0.5)	—
眼痛	0	1 (0.5)	—
びくびく感	0	1 (0.5)	—
鼓腸	0	1 (0.5)	—
排便回数増加	0	1 (0.5)	—
胃腸障害 NOS	0	1 (0.5)	—
消化器痛 NOS	0	1 (0.5)	—
歯肉手術	0	1 (0.5)	—

(続く)

表 17. 有害事象（IC_20mg 群における頻度順）
無作為化を行ったすべての患者（続き）

有害事象名 (MedDRA ver. 5.0)	プラセボ (N=102) n (%)	IC_20mg (N=201) n (%)	p 値*
単径部痛	0	1 (0.5)	—
肝嚢胞 NOS	0	1 (0.5)	—
単純ヘルペス	0	1 (0.5)	—
帯状疱疹	0	1 (0.5)	—
ほてり NOS	0	1 (0.5)	—
低血圧 NOS	0	1 (0.5)	—
意味不明な障害 NOS	0	1 (0.5)	—
局所の炎症	0	1 (0.5)	—
眼圧	0	1 (0.5)	—
靱帯損傷 NOS	0	1 (0.5)	—
粘膜腫脹 NOS	0	1 (0.5)	—
筋骨格痛	0	1 (0.5)	—
悪心	0	1 (0.5)	—
頸部痛	1 (1.0)	1 (0.5)	—
骨関節炎 NOS	0	1 (0.5)	—
中耳炎 NOS	0	1 (0.5)	—
四肢痛	0	1 (0.5)	—
疼痛 NOS	0	1 (0.5)	—
陰茎出血	0	1 (0.5)	—
咽頭炎	1 (1.0)	1 (0.5)	—
羞明	0	1 (0.5)	—
光線過敏性反応 NOS	0	1 (0.5)	—
多発性関節痛	0	1 (0.5)	—
腎嚢胞 NOS	0	1 (0.5)	—
鼻炎 NOS	1 (1.0)	1 (0.5)	—
鼻漏	0	1 (0.5)	—
肋骨骨折	0	1 (0.5)	—
悪寒	0	1 (0.5)	—
癢痕痛	0	1 (0.5)	—
癩風	0	1 (0.5)	—
耳鳴	0	1 (0.5)	—
予想外の薬剤治療効果	0	1 (0.5)	—
上気道感染 NOS	1 (1.0)	1 (0.5)	—
霧視	1 (1.0)	1 (0.5)	—
嘔吐 NOS	0	1 (0.5)	—
脱力	0	1 (0.5)	—
無オルガスム症	1 (1.0)	0	—
大動脈瘤	1 (1.0)	0	—
脳の新生物 NOS	1 (1.0)	0	—
膀胱結石	1 (1.0)	0	—
膀胱鏡検査	1 (1.0)	0	—
うつ病	1 (1.0)	0	—
ウイルス性胃腸炎 NOS	1 (1.0)	0	—
痛風性関節炎	1 (1.0)	0	—
過酸症	1 (1.0)	0	—
過敏症 NOS	1 (1.0)	0	—
インフルエンザ	2 (2.0)	0	—
不眠症	1 (1.0)	0	—
筋力低下 NOS	1 (1.0)	0	—
末梢性ニューロパシー NOS	1 (1.0)	0	—

(続く)

表 17. 有害事象（IC_20mg 群における頻度順）
無作為化を行ったすべての患者（続き）

有害事象名 (MedDRA ver. 5.0)	プラセボ (N=102) n (%)	IC_20mg (N=201) n (%)	p 値*
湿性咳嗽	1 (1.0)	0	—
肺塞栓症	1 (1.0)	0	—
関節リウマチ	1 (1.0)	0	—
血清反応陰性関節炎 NOS	1 (1.0)	0	—
腱炎	1 (1.0)	0	—
歯痛	1 (1.0)	0	—
尿管狭窄	1 (1.0)	0	—
尿道拡張術	1 (1.0)	0	—
尿失禁	1 (1.0)	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を IC_20mg 群での発現頻度順に集計して表 18 に示す。治験医師が症例報告書上で因果関係を否定できないと判断した有害事象のうち、最も高頻度に認められたものは、頭痛（プラセボ群 3.9%、IC_20mg 群 20.4%）、消化不良（プラセボ群 1.0%、IC_20mg 群 10.4%）及び筋痛（プラセボ群なし、IC_20mg 群 6.0%）であった。

表 18. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象（IC_20mg 群における頻度順）
無作為化を行ったすべての患者

有害事象名 (MedDRA ver. 5.0)	プラセボ (N=102) n (%)	IC_20mg (N=201) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数	8 (7.8)	80 (39.8)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数	94 (92.2)	121 (60.2)	<0.001
頭痛 NOS	4 (3.9)	41 (20.4)	<0.001
消化不良	1 (1.0)	21 (10.4)	0.002
筋痛	0	12 (6.0)	0.010
背部痛	2 (2.0)	8 (4.0)	0.504
潮紅	0	7 (3.5)	0.100
鼻閉	0	6 (3.0)	0.101
疲労	1 (1.0)	4 (2.0)	0.666
胃食道逆流性疾患	0	4 (2.0)	0.304
上腹部痛	1 (1.0)	3 (1.5)	1.00
口内乾燥	0	3 (1.5)	—
不安	0	2 (1.0)	—
浮動性めまい	1 (1.0)	2 (1.0)	—
紅斑	0	2 (1.0)	—
眼刺激	0	2 (1.0)	—
副鼻腔うっ血	0	2 (1.0)	—
腹痛 NOS	0	1 (0.5)	—
関節痛	0	1 (0.5)	—
無力症	0	1 (0.5)	—
胸痛	0	1 (0.5)	—
下痢 NOS	0	1 (0.5)	—
解離	0	1 (0.5)	—

（続く）

表 18. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象（IC_20mg 群における頻度順）
無作為化を行ったすべての患者（続き）

有害事象名 (MedDRA ver. 5.0)	プラセボ (N=102) n (%)	IC 20mg (N=201) n (%)	p 値*
眼乾燥 NOS	0	1 (0.5)	—
十二指腸潰瘍増悪	0	1 (0.5)	—
味覚異常	0	1 (0.5)	—
眼痛	0	1 (0.5)	—
びくびく感	0	1 (0.5)	—
半径部痛	0	1 (0.5)	—
ほてり NOS	0	1 (0.5)	—
低血圧 NOS	0	1 (0.5)	—
意味不明な障害 NOS	0	1 (0.5)	—
眼圧	0	1 (0.5)	—
粘膜腫脹 NOS	0	1 (0.5)	—
悪心	0	1 (0.5)	—
頸部痛	0	1 (0.5)	—
四枝痛	0	1 (0.5)	—
疼痛 NOS	0	1 (0.5)	—
羞明	0	1 (0.5)	—
光線過敏性反応 NOS	0	1 (0.5)	—
多発性関節痛	0	1 (0.5)	—
鼻炎 NOS	0	1 (0.5)	—
鼻漏	0	1 (0.5)	—
癢痕痛	0	1 (0.5)	—
耳鳴	0	1 (0.5)	—
予想外の薬剤治療効果	0	1 (0.5)	—
霧視	1 (1.0)	1 (0.5)	—
嘔吐 NOS	0	1 (0.5)	—
脱力	0	1 (0.5)	—
無オルガスム症	1 (1.0)	0	—
過酸症	1 (1.0)	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。

5.3 死 亡

本治験において死亡例は認められなかった。

5.4 重篤な有害事象

各 Visit における重篤な有害事象一覧を表 19 に示す。プラセボ群の患者 810-9353 は、無作為化後に 2 件の重篤な有害事象（脳新生物及び肺塞栓症）を発現した。これらの事象には治験薬との因果関係はないと報告され、患者は治験中止となった。プラセボ群の患者 818-8210 は、無作為化前に 1 件の重篤な有害事象（虫垂炎）を発現した。この事象には治験薬又は治験実施計画書による手順との因果関係がないと報告され、患者は治験を完了した（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 2.7.4.7-53 参照）。

5.5 重篤ではない臨床的に重要な有害事象

治験中止理由として報告された有害事象を表 20 に要約する。プラセボ群では 2 例、IC_20mg 群では 11 例の患者が、有害事象のため治験中止となった。

表 19. 重篤な有害事象一覧：無作為化を行ったすべての患者

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
810	9353	プラセボ	20 年 月 日	4	脳の新生物 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	あり	HO	なし
		プラセボ	20 年 月 日	4	肺塞栓症	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし
818	8210	プラセボ	20 年 月 日	2	虫垂炎	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	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

表 20. 治験中止理由として報告された有害事象一覧：無作為化を行ったすべての患者

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
800	8007	IC_20mg	20 年 月 日	3	嘔吐 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	あり
810	9353	プラセボ	20 年 月 日	4	脳の新生物 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	あり	HO	なし
812	9308	IC_20mg	20 年 月 日	3	筋痛	20 年 月 日	20 年 月 日	軽度	あり	なし	あり
818	8207	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
		IC_20mg	20 年 月 日	3	消化不良	20 年 月 日		中等度	あり	なし	あり
821	8352	IC_20mg	20 年 月 日	4	消化不良	20 年 月 日		中等度	あり	なし	あり
		IC_20mg	20 年 月 日	3	消化不良	20 年 月 日		軽度	あり	なし	あり
822	8410	IC_20mg	20 年 月 日	4	消化不良	20 年 月 日		高度	あり	なし	あり
823	8461	プラセボ	20 年 月 日	3	霧視	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	あり
824	8502	IC_20mg	20 年 月 日	3	頭痛 NOS	19 年 月 日	20 年 月 日	高度	あり	なし	あり
830	8801	IC_20mg	20 年 月 日	3	筋痛	20 年 月 日	20 年 月 日	中等度	あり	なし	あり
832	8903	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
836	9104	IC_20mg	20 年 月 日	4	多発性関節痛	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	あり	なし	あり
840	9703	IC_20mg	20 年 月 日	4	低血圧 NOS	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	あり	なし	あり
866	9757	IC_20mg	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

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

スクリーニングの目的に限り、集中測定機関を使用した。投与開始後の臨床検査は実施しなかった。

5.7 バイタルサイン

バイタルサインにおいて、臨床的に重要な変化は認められなかった。

5.8 安全性に関する結論

- BNP 後の ED を有する患者に対する 12 週間の IC351 20 mg 必要時投与は、良好な忍容性を示し、その安全性プロファイルも十分なものであった。
- ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。最も高頻度に認められた有害事象は、頭痛、消化不良及び筋痛であった。色覚に関する異常は報告されなかった。
- バイタルサインにおいて、IC351 投与との因果関係を否定できない臨床的に重要な変化は生じなかった。
- 本治験期間中、死亡例はなかった。プラセボ群患者 1 例は無作為化後、重篤な有害事象を発現した。
- 患者 13 例（IC_20mg 群 11 例及びプラセボ群 2 例）が、有害事象のため治験を中止した。

6 考察と全般的結論

患者 303 例（プラセボ群 102 例、IC_20mg 群 201 例）を対象とした今回の第 III 相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験から、IC351 20 mg 必要時投与は、IIEF、患者 SEP、GAQ 及び EDITS を指標とした場合、BNP 後の ED を有する男性患者の性的能力の改善において、プラセボに対し優れていた。

IC351 20 mg は良好な忍容性を示した。プラセボ群では 2 例、IC_20mg 群では 11 例が、有害事象のため治験を中止した。バイタルサインにおいて、臨床的に重要な変化は生じなかった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。最も高頻度に報告された有害事象は、頭痛、消化不良及び筋痛であった。特に色覚障害に関連した有害事象はいずれの患者からも報告されなかった。本治験において死亡例は認められなかった。プラセボ群患者の 1 例は無作為化後、重篤な有害事象を発現した。

結論：

- BNP 後の ED を有する一方、手術後にいくらかの勃起が認められる患者に対する IC351 20 mg 必要時投与は、IIEF 勃起機能ドメインスコア、SEP の質問 2（挿入の成功）及び質問 3（性交の成功）を指標とした場合、勃起機能を有意に改善した。また、IIEF、SEP 及び GAQ に含まれる他の評価項目を指標とした場合にも、勃起機能を有意に改善した。IC351 20 mg 必要時投与は、IIEF 及び SEP を指標とした場合、性交及び勃起の硬さに対する満足度全般を有意に改善した。
- BNP 後の ED を有する患者に対する 12 週間の IC351 20 mg 必要時投与は、良好な忍

シアリス錠

容性を示し、その安全性プロファイルも十分なものであった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。最も高頻度に認められた有害事象は、頭痛、消化不良及び筋痛であった。色覚に関する異常は報告されなかった。バイタルサインにおいて、IC351 投与との因果関係を否定できない臨床的に重要な変化は生じなかった。本治験期間中、死亡例はなかった。プラセボ群患者 1 例は無作為化後、重篤な有害事象を発現した。患者 13 例（IC_20mg 群 11 例及びプラセボ群 2 例）が、有害事象のため治験を中止した。

本治験から、12 週間にわたる IC351 20 mg 必要時投与は、良好な忍容性を示し、その安全性プロファイルも十分なものであることが明らかになった。また、BNP 後の ED 治療に有効であることも示された。

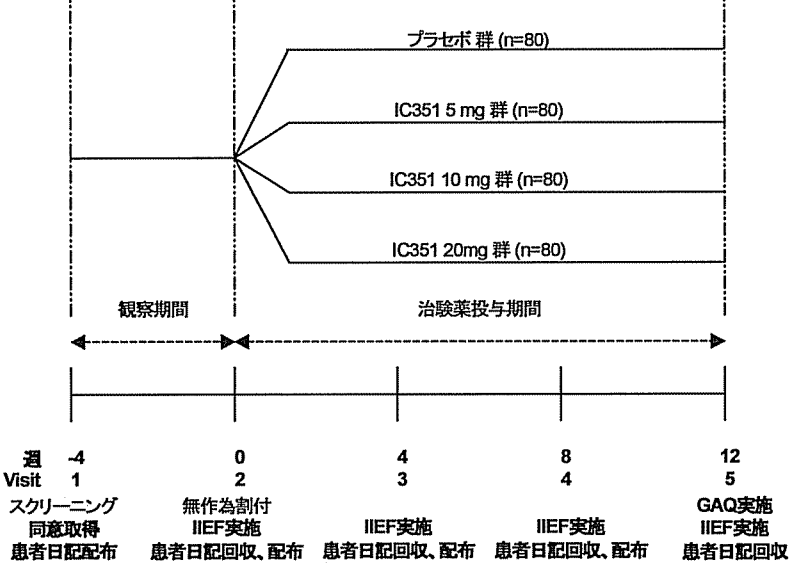
勃起障害患者における IC351 必要時投与による
有効性、安全性の検討

1 試験方法の概略

目的	1. 主要目的 - IC351 10 mg 及び 20 mg を、日本人勃起障害（以下、ED とする）患者に 12 週間必要時投与した際の有効性を、プラセボと比較検討した。有効性の指標は、以下の 3 つの主要評価項目における投与開始時から終了時までの変化量であった。 - 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） - 患者日記中の性交に関する質問（以下、SEP とする）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 - 日本人 ED 患者における IC351 の安全性を検討した。 2. 副次的目的 - 日本人 ED 患者に対する IC351 の有効性を、プラセボと比較検討した。有効性の指標は、上記以外の IIEF 及び SEP における投与開始時から終了時までの変化量、並びに概括効果調査票（以下、GAQ とする）における、治験終了時又は中止時の結果であった。 - 日本人 ED 患者における IC351 の薬物動態特性を評価し、薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量の特定を行った。 - IIEF における勃起機能ドメインスコアに基づいて、日本人 ED 患者における IC351 の用量反応性を確認した。 - 本治験の有効性及び安全性の結果を、外国臨床試験結果の日本人への外挿可能性を判断するために用いた。
治験デザイン	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（重症度による動的割付）
対象患者集団	1. 診断 ED を有する日本人男性患者。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 - 同意取得時において年齢が 20 歳以上の男性。 - 同意文書に署名又は記名捺印した患者。 - 疾患診断基準により本治験開始前 3 ヶ月以上にわたり ED を有する患者。 - 試験期間中に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。 - Visit 1 から最終来院後 96 時間まで、他の ED 治療（クエン酸シルデナフィル（Viagra[®]）、陰茎海綿体内注射、ホルモン療法、陰圧式勃起補助具、手術療法、インプラント及び心理療法など）を受けないことに合意する患者。

対象患者集団 (続き)	3. 除外基準 (1) 早漏を主訴とするような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治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) Visit 1 においてヘモグロビン A_{1c} 値が 13% を超える患者。 (8) 長時間作用型硝酸剤による治療中、あるいは過去 90 日間に於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。 (9) Visit 1 前 6 ヶ月以内に不安定狭心症の診断基準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、ステント留置など）を受けた患者。 (10) 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頻拍（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。 (11) 心停止の既往のある患者。 (12) Visit 1 前 6 ヶ月以内にうっ血性心不全（New York Heart Association 分類によるクラス II 以上）が認められた患者。 (13) Visit 1 前 90 日以内に重大と考えられる伝導所見（房室ブロックなど）が認められた患者。 (14) Visit 1 時点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（白衣高血圧などが疑われる場合には、再検査すること）、あるいは悪性高血圧症患者。 (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も含む）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。 (18) 現在、硝酸剤を含む一酸化窒素供与剤及び塩酸タムスロシン 1 日 0.4 mg を除くα遮断剤による治療、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。 (19) 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。
------------------------	--

対象患者集団 (続き)	(20) 治験に関与する実施医療機関の担当者（治験医師、治験協力者など）、あるいは、これらの治験関係者の家族（家族とは親子、配偶者、兄弟姉妹をいう）である。 (21) 治験依頼者の社員（正社員、契約社員、派遣社員など）、あるいは、これらの治験関係者の家族（家族とは親子、配偶者、兄弟姉妹をいう）である。 (22) 過去に本治験、あるいは本剤を使った他の試験に参加したことのある患者。 (23) Visit 1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。 (24) 治験医師により、これまでに本剤以外の PDE5 阻害薬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。 (25) 上記以外で治験医師が本治験の対象として不適格と判断する患者。																																																																					
目標症例数	1. 目標症例数 320 例 2. 設定根拠 本治験の主要評価項目は、IIEF における勃起機能ドメインスコア、患者 SEP の質問 2 に対し「はい」と回答した割合及び質問 3 に対し「はい」と回答した割合である。本治験の帰無仮説は、「各主要評価項目の最終観察時点における投与開始前からの変化量において、IC351 とプラセボとの間に差がない。」であり、この帰無仮説を棄却する全体としての有意水準を 5%とする。この時、いずれの主要評価項目を検定する場合も 5%となる。 300 例（各群ごとに 75 例）で実施した場合、プラセボ群と IC351 5 mg 群との間に、患者 SEP の質問 2 において有意な治療効果を検出する確率は 80%以上となり、他の IC351 群との間に有意な治療効果を検出する確率は 99%以上となる。検出力の算出には、外国で実施した臨床試験〔LVBN 試験、LVCE 試験、LVCO 試験、LVCQ 試験（3 ヶ月のデータ）及び LVDJ 試験〕の結果（表 1）を用いた。 更に、中止によって観察値が得られない症例の数を各群で 5 例程度と想定し、割付に必要な症例数を 320 例とした。 表 1 外国第 III 相試験の有効性に関する成績 <table><tr><th>有効性評価項目</th><th>統計量</th><th>プラセボ (N=308)</th><th>IC351 5 mg (N=151)</th><th>IC351 10 mg (N=321)</th><th>IC351 20 mg (N=258)</th></tr><tr><td rowspan="4">IIEF 勃起機能ドメイン</td><td>n</td><td>295</td><td>149</td><td>309</td><td>245</td></tr><tr><td>平均値</td><td>0.6</td><td>4.6</td><td>6.5</td><td>7.9</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>6.5</td><td>6.6</td><td>7.8</td><td>7.6</td></tr><tr><td>Effect size*</td><td>—</td><td>0.51</td><td>0.82</td><td>1.03</td></tr><tr><td rowspan="4">患者 SEP の質問 2</td><td>n</td><td>300</td><td>149</td><td>311</td><td>253</td></tr><tr><td>平均値</td><td>1.7</td><td>16.1</td><td>24.3</td><td>26.8</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>30.0</td><td>31.6</td><td>33.8</td><td>36.5</td></tr><tr><td>Effect size*</td><td>—</td><td>0.45</td><td>0.71</td><td>0.75</td></tr><tr><td rowspan="4">患者 SEP の質問 3</td><td>n</td><td>300</td><td>149</td><td>311</td><td>253</td></tr><tr><td>平均値</td><td>5.7</td><td>21.6</td><td>34.0</td><td>38.5</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>29.4</td><td>32.5</td><td>35.2</td><td>38.5</td></tr><tr><td>Effect size*</td><td>—</td><td>0.50</td><td>0.87</td><td>0.96</td></tr></table> N: 無作為割付された症例数、n: 無作為割付前後のデータが揃っている症例数 対象とした試験：LVBN 試験、LVCE 試験、LVCO 試験、LVCQ 試験（3 ヶ月のデータ）及び LVDJ 試験 * Effect size: 「IC351 とプラセボとの平均値の差」と「共通の群内標準偏差（IIEF 勃起機能ドメインスコア：8.0、SEP の質問：32.0）」との比	有効性評価項目	統計量	プラセボ (N=308)	IC351 5 mg (N=151)	IC351 10 mg (N=321)	IC351 20 mg (N=258)	IIEF 勃起機能ドメイン	n	295	149	309	245	平均値	0.6	4.6	6.5	7.9	標準偏差	6.5	6.6	7.8	7.6	Effect size*	—	0.51	0.82	1.03	患者 SEP の質問 2	n	300	149	311	253	平均値	1.7	16.1	24.3	26.8	標準偏差	30.0	31.6	33.8	36.5	Effect size*	—	0.45	0.71	0.75	患者 SEP の質問 3	n	300	149	311	253	平均値	5.7	21.6	34.0	38.5	標準偏差	29.4	32.5	35.2	38.5	Effect size*	—	0.50	0.87	0.96
有効性評価項目	統計量	プラセボ (N=308)	IC351 5 mg (N=151)	IC351 10 mg (N=321)	IC351 20 mg (N=258)																																																																	
IIEF 勃起機能ドメイン	n	295	149	309	245																																																																	
	平均値	0.6	4.6	6.5	7.9																																																																	
	標準偏差	6.5	6.6	7.8	7.6																																																																	
	Effect size*	—	0.51	0.82	1.03																																																																	
患者 SEP の質問 2	n	300	149	311	253																																																																	
	平均値	1.7	16.1	24.3	26.8																																																																	
	標準偏差	30.0	31.6	33.8	36.5																																																																	
	Effect size*	—	0.45	0.71	0.75																																																																	
患者 SEP の質問 3	n	300	149	311	253																																																																	
	平均値	5.7	21.6	34.0	38.5																																																																	
	標準偏差	29.4	32.5	35.2	38.5																																																																	
	Effect size*	—	0.50	0.87	0.96																																																																	

用法・用量及び 観測方法	1. 治験薬 ・ IC351 5 mg (IC351 5 mg 錠 1 錠+プラセボ 10 mg 錠 2 錠) ・ IC351 10 mg (IC351 10 mg 錠 1 錠+プラセボ 5 mg 錠 1 錠+プラセボ 10 mg 錠 1 錠) ・ IC351 20 mg (IC351 10 mg 錠 2 錠+プラセボ 5 mg 錠 1 錠) ・ プラセボ (プラセボ 5 mg 錠 1 錠+プラセボ 10 mg 錠 2 錠) IC351 5 mg、IC351 10 mg、IC351 20 mg 又はプラセボを、1 日 1 回を超えない頻度で必要時経口投与する。 2. 投与期間 12 週間 3. 治験デザイン  観察期間 治験薬投与期間 週 -4 0 4 8 12 Visit 1 2 3 4 5 スクリーニング 無作為割付 IIEF実施 IIEF実施 GAQ実施 同意取得 IIEF実施 患者日記回収、配布 患者日記回収、配布 患者日記回収、配布 IIEF実施 患者日記配布 患者日記回収、配布 患者日記回収、配布 患者日記回収、配布 患者日記回収
評価基準	1. 有効性 (1) 有効性の評価項目 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。本治験では、妥当性と感度が検証された IIEF の日本語版を使用した。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 1～11 が 0～5、質問 12～15 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。 5. 性交中に、性交を終了す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に、どれくらいの割合で射精の有無に関らずオルガスムや絶頂感に及びましたか。

評価基準 (続き)	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 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 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 でスコア付けした。 1. 少なくとも、いくらか勃起 (ペニスの膨張) が起きましたか。 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により、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評価のための主要評価項目とした。 ・ IIEF 勃起機能ドメインスコア ・ 患者 SEP の質問 2 に対し「はい」と回答した割合 ・ 患者 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 性交満足度ドメイン、IIEF 全般的満足度ドメイン、IIEF の質問 3 及び質問 4 ・ 患者 SEP の質問 4 及び質問 5 に対し「はい」と回答した割合 ・ GAQ の質問 1 及び質問 2 に対し「はい」と回答した割合 なお、母集団薬物動態学解析及びブリッジング解析の結果は、本 LVDI 試験概要には含まれていない。
-----------------------------	--

評価基準 (続き)	2. 安全性 安全性は、報告されたすべての有害事象並びにバイタルサイン、臨床検査値及び心電図結果における変化量を検討することにより、評価した。有害事象は、MedDRA version 7.0 を用いて、コード化した。
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、患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。ベースラインから最終観察時までの変化量を、3 つの主要評価項目の解析モデルにおいて応答変数として用いた。変化量は、最終観察時の値からベースラインの値の差と定義した。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。 IIEF 勃起機能ドメインスコアの解析は、最終観察時のデータが欠測の場合は、直前の欠測値でない投与開始後のデータで代用する方法 (以下、LOCF とする) を利用して Visit 5 に実施した。Visit 5 における LOCF の補填は、各 Visit ごとのデータを補填した後に適用した。IIEF 勃起機能ドメインスコア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。患者 SEP の質問 2 及び質問 3 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。IIEF の個々の質問及びその他のドメインのベースラインからの変化量は、IIEF 勃起機能ドメインスコアと同じ方法で解析し、患者 SEP のその他の質問は、患者 SEP の質問 2 及び質問 3 と同じ方法で解析した。 2. 有効性の解析 1) 主要評価項目の主要解析 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を含めた。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、$p \geq 0.10$ の場合) は、主効果モデルを用いた。投与群間の対比較における p 値は、採用した共分散分析モデルにおける最小二乗平均値を用いて算出した。更に、全体で第 I 種の過誤の増大を防ぐために、Dunnett 法を用いて多重性の調整を行った。なお、質問に対する回答は、連続変数として取り扱った。 2) 主要評価項目の副次的解析 プラセボと IC351 5 mg との比較については、IC351 10 mg 及び 20 mg と同じ方法を用いたが、独立に実施し、Dunnett 法による p 値の調整は行わなかった。IC351 10 mg 及び 20 mg の両方ともがプラセボに対して優れている場合には、5 mg とプラセボとの比較に際して多重性の調整を行わなくても、全体での第 I 種の過誤は保持される。

統計的評価方法 (続き)	IIEF 勃起機能ドメインスコアについて、ベースラインの重症度別に、投与群ごとのベースラインからの変化量の要約統計量を示した。 ED の重症度の変化を、ベースラインにおいて ED を有していたが (IIEF 勃起機能ドメインスコアが 26 未満と定義) 最終観察時に正常域に復した患者 (IIEF 勃起機能ドメインスコアが 26 以上と定義) の割合のクロス集計により示した。ベースラインにおいて重度の ED を有していたが (IIEF 勃起機能ドメインスコアが 10 以下と定義) 最終観察時に正常に復した患者の割合も、同様に示した。 患者 SEP の質問 3 の回答により、ベースライン及び投与後において、性交に成功した割合及び少なくとも 1 回は性交に成功した患者の割合を、投与群ごとに示した。 IIEF 勃起機能ドメイン、患者 SEP の質問 2 及び質問 3 については、ベースラインからの変化量について閾値を定め、プラセボ及び各 IC351 投与群ごとにその閾値を超えて変化した患者の割合を算出した。 3) 副次的評価項目の解析 最終観察時における GAQ の質問 1 及び質問 2 を、ロジスティック回帰を用いて評価した。この解析には IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースライン値、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た。交互作用が有意ではない場合 (すなわち、$p \geq 0.10$ の場合)、交互作用を取り除いて、投与群間の比較を行った。GAQ の質問 1 に対し「はい」と回答した場合のみ、GAQ の質問 2 に回答するよう求めた。解析では、GAQ の質問 1 に対し「いいえ」と回答した場合、GAQ の質問 2 に対しても「いいえ」と回答したものととして取扱った。 IIEF の質問 3 及び質問 4、性交満足度ドメインスコア及び全般的満足度ドメインスコアを副次的評価項目とし、主要評価項目と同じ共分散分析を用いて解析した。 患者 SEP の質問 4 及び質問 5 に対し、それぞれ「はい」と回答した割合 (%) を投与群別に比較した。以上の質問にも有効性の主要評価項目と同じ共分散分析を適用した。 3. 安全性の解析 割り付けられたすべての患者を対象として、安全性の解析を行った。安全性評価項目の変化量算出に用いるベースライン値は、Visit 2 (無作為割付時) に収集するデータとした。ただし、心電図の検査は Visit 2 に予定していないため、Visit 1 (スクリーニング時) の心電図の検査結果をベースラインとした。安全性の統計解析の検定結果は参考としてのみ用いた。 有害事象については、MedDRA 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した。Visit 1 に記録されたすべての疾患・症状と無作為化前 (Visit 1 から Visit 2 の間) に記録されたすべての疾患・症状を、有害事象のベースラインとして用いた。投与期間は、Visit 2 を開始時点とした。有害事象を発現した患者数を、基本語別に集計した。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する。因果関係を否定できない有害事象のうち、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。
-----------------	---

統計的評価方法 (続き)	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は、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。ただし、検定結果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、その中で最も重症度が高いものを有害事象として扱い、また、最も因果関係が強い事象のうち、最も重症度が高いものを因果関係を否定できない有害事象として扱った。 有害事象発現率については、Visit ごとに解析を行った。発現率がすべての患者の 5%を超える、あるいはすべての IC351 投与患者の 5%を超える有害事象について、各 Visit で発現率（発現患者数／全患者数）を解析した。 臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図測定値で、連続変数である項目の変化量（ベースラインと、最終来院日の検査値並びに治療開始後の最大値及び最小値との差）は、要約統計量を算出し、また、順位に変換した上、投与群を要因とした一元配置分散分析を行った。臨床検査項目の中で、分類変数である項目の変化は、基準範囲を逸脱した患者の割合を、最終来院日の検査値及び治験期間中に測定された最大値又は最小値を用いて、検査項目及び投与群ごとに評価した。臨床検査項目におけるベースラインから最終観察時までの分類変数の変化は、シフトテーブルに要約した。 臨床的に重要な異常値を含む臨床検査値は、盲検下で治験医師が検討し、基準範囲を逸脱した顕著な異常値や臨床的に考慮すべき事象を、治験報告書に記述した。心電図及びバイタルサインの評価も同様に取扱いした。 QT 間隔の補正については、Bazett 及び Fridericia の方法を用いた。心電図異常は、ベースライン時に正常であったが最終来院日までに異常の発現が認められた患者の割合を示した。ベースライン時に異常であったが最終来院日までに異常の消失が認められた患者の割合も同様に示した。心電図異常の分類は以下のとおりである：軸異常、伝導障害、形態異常、心筋虚血、心筋損傷、心筋梗塞、調律異常、ST 部分異常、T 波異常及び U 波異常。 安全性の解析には、施設はモデルとして含めなかった。 4. 部分集団解析 主要評価項目及び有害事象を含む安全性の評価において、年齢（65 歳以上及び 65 歳未満）、IIEF 勃起機能ドメインスコアによる重症度（軽度：17～30、中等度：11～16 及び重度：1～10）及び病因学的分類（心因性、器質性及び混合型）別の部分集団解析を行った。全体の解析と同じ解析方法を、部分集団解析においても用いた。一部の部分集団では例数が少なかったため、解析結果は参考とした。
治験実施医療機関及び実施国	34 施設（治験責任医師 34 名） 日本
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日

2 症例の内訳

ED の重症度が、PDE5 阻害剤の有効性に影響を与えることが知られているので、本治験では、スクリーニング時の IIEF 勃起機能ドメインスコアに基づき、患者を ED の重症度が軽度、中等度及び重度に層別し、各重症度ごとにプラセボ群、IC_5mg 群、IC_10mg 群及び IC_20mg 群へ、1：1：1：1 の割合で動的割付を行った。

本治験では、382 例が組み入れられ、343 例が各投与群へ無作為に割り付けられた。割り付けられた患者のうち、302 例（88%）が本治験を完了した。

治験を完了した患者の割合は、IC351 投与群間で同程度であった（IC_20mg 群：91.9%、IC_10mg 群：91.9%、IC_5mg 群：90.6%）。プラセボ群においては、77.9%の患者が治験を完了し、主な中止理由は、薬効欠如であった（表 2）。

表 2 治験中止理由の要約

中止理由	プラセボ (N=86) n(%)	IC_5mg (N=85) n(%)	IC_10mg (N=86) n(%)	IC_20mg (N=86) n(%)	計 (N=343) n(%)
治験の完了	67 (77.9)	77 (90.6)	79 (91.9)	79 (91.9)	302 (88.0)
有害事象	0	1(1.2)	0	0	1(0.3)
薬効欠如（被験者の判断）	14 (16.3)	2(2.4)	2(2.3)	3(3.5)	21(6.1)
追跡調査不能	0	0	1(1.2)	1(1.2)	2(0.6)
被験者の個人的理由又は被験者の意思	2(2.3)	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	6(1.7)
選択又は除外基準違反	0	0	1(1.2)	0	1(0.3)
治験責任医師又は治験分担医師の判断	3(3.5)	3(3.5)	2(2.3)	1(1.2)	9(2.6)
治験依頼者の判断（当該被験者の治験中止）	0	0	0	1(1.2)	1(0.3)

3 人口統計学的及び他のベースラインの特性

検討した人口統計学的及び他のベースラインの特性は、年齢、人種、体重、身長、ED の重症度、病因学的分類及び罹患期間、IIEF 勃起機能ドメインスコア、喫煙状況、アルコール摂取状況であった（表 3）。これらの特性について、投与群間に問題となる差は認められなかった。すべての患者は日本人であった。

1 件以上の合併症を有する患者の割合は、すべての投与群において同程度であった。IC351 の投与を受けた患者のうち、69.3%が合併症を有し、30.7%は有しなかった。

1 件以上の重要な既往歴を有する患者の割合は、すべての投与群において同程度であった。IC351 の投与を受けた患者のうち、30.4%が重要な既往歴を有し、69.6%は有しなかった。

1 種類以上の前治療薬又は併用薬を使用していた患者の割合は、すべての IC351 投与群において同程度であった。

表 3 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=86)	IC_5mg (N=85)	IC_10mg (N=86)	IC_20mg (N=86)	計 (N=343)	p 値
年齢 (歳)						
症例数	86	85	86	86	343	0.179**
平均値	57.18	54.08	55.62	53.60	55.12	
中央値	58.61	55.36	58.16	55.65	57.43	
標準偏差	11.12	11.01	12.16	12.53	11.76	
最小値	28.07	31.51	20.47	23.64	20.47	
最大値	77.25	75.97	79.11	79.12	79.12	
人種 n (%)						
症例数	86	85	86	86	343	—
東／東南アジア	86 (100)	85 (100)	86 (100)	86 (100)	343 (100)	
体重 (kg) (Visit 1)						
症例数	86	85	86	86	343	0.750**
平均値	68.58	69.74	68.78	68.10	68.80	
中央値	69.00	70.00	67.05	67.65	68.50	
標準偏差	9.02	10.35	9.50	10.88	9.94	
最小値	52.00	48.00	46.50	45.00	45.00	
最大値	101.00	105.30	94.00	120.30	120.30	
身長 (cm) (Visit 1)						
症例数	86	85	86	86	343	0.248**
平均値	167.61	169.02	169.03	169.35	168.75	
中央値	167.25	168.00	169.25	169.00	168.50	
標準偏差	5.53	6.44	6.04	6.54	6.16	
最小値	156.50	153.00	157.90	156.50	153.00	
最大値	190.00	188.00	181.00	185.00	190.00	
勃起障害の罹患期間 n (%)						
症例数	86	85	86	86	343	0.440*
3 ヶ月以上、6 ヶ月未満	3 (3.5)	3 (3.5)	5 (5.8)	2 (2.3)	13 (3.8)	
6 ヶ月以上、1 年未満	3 (3.5)	10 (11.8)	6 (7.0)	8 (9.3)	27 (7.9)	
1 年以上	80 (93.0)	72 (84.7)	75 (87.2)	76 (88.4)	303 (88.3)	
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	86	85	86	86	343	1.00*
軽度 (17～30)	32 (37.2)	32 (37.6)	32 (37.2)	32 (37.2)	128 (37.3)	
中等度 (11～16)	21 (24.4)	20 (23.5)	21 (24.4)	21 (24.4)	83 (24.2)	
重度 (1～10)	33 (38.4)	33 (38.8)	33 (38.4)	33 (38.4)	132 (38.5)	
IIEF 勃起機能ドメインスコア (Visit 2)						
症例数	86	85	86	86	343	0.938**
平均値	13.94	13.55	14.09	14.08	13.92	
中央値	14.00	14.00	13.50	13.00	14.00	
標準偏差	6.58	5.99	6.16	6.50	6.29	
最小値	1.00	2.00	2.00	5.00	1.00	
最大値	28.00	28.00	26.00	28.00	28.00	
勃起障害の病因学的分類 n (%)						
症例数	86	85	86	86	343	0.533*
心因性	24 (27.9)	21 (24.7)	24 (27.9)	29 (33.7)	98 (28.6)	
器質性	31 (36.0)	23 (27.1)	29 (33.7)	28 (32.6)	111 (32.4)	
混合型	31 (36.0)	41 (48.2)	33 (38.4)	29 (33.7)	134 (39.1)	
現在の喫煙状況 n (%) (Visit 1)						
症例数	86	85	86	86	343	0.409*
なし	52 (60.5)	47 (55.3)	58 (67.4)	50 (58.1)	207 (60.3)	
あり	34 (39.5)	38 (44.7)	28 (32.6)	36 (41.9)	136 (39.7)	

(続く)

表 3 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=86)	IC_5mg (N=85)	IC_10mg (N=86)	IC_20mg (N=86)	計 (N=343)	p 値
現在のアルコール摂取状況 n (%) (Visit 1)						
症例数	86	85	86	86	343	0.134*
なし	27 (31.4)	18 (21.2)	24 (27.9)	15 (17.4)	84 (24.5)	
あり	59 (68.6)	67 (78.8)	62 (72.1)	71 (82.6)	259 (75.5)	
アルコール摂取量 (単位 ¹ /週) (Visit 1)						
症例数	86	85	86	86	343	0.950**
平均値	4.74	5.18	4.88	5.15	4.99	
中央値	4.00	4.00	2.00	4.00	4.00	
標準偏差	5.16	6.27	6.40	5.21	5.76	
最小値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
最大値	21.00	35.00	30.00	21.00	35.00	

* 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 有効性の主要評価項目

4.1.1 IIEF 勃起機能ドメインスコア

IC351 投与群とプラセボ群との Dunnett 法による多重比較の結果、IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量について、IC351 10 mg 及び 20 mg は共にプラセボに対して優れていた（表 4 及び図 1）。また、対比較の結果、IC351 5 mg はプラセボに対し優れていた。

いずれの投与群においても、IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量は、ベースラインにおける ED の重症度が軽度であった患者に比べて、中等度及び重度の患者において大きく、IC_20mg 群の重度の患者における変化量が、最も大きかった（表 5）。

ベースライン〔IIEF 勃起機能ドメインスコア（以下、EF とする）<26 及び EF≤10〕及び最終観察時（EF<26 及び EF≥26）における ED の重症度分類をクロス集計した。プラセボ群に比べて IC351 投与群において、より多くの患者の勃起機能が、最終観察時に正常域（正常域とは、EF が 26～30 であることを指し、健康人の勃起機能に近い状態であることを示す）に復したと評価された。ベースラインにおいて ED の重症度が重度（EF≤10）に分類された患者集団では、プラセボ群と IC351 投与群との間に、より大きな差が認められた。ベースラインにおける ED が重度の患者のうち、最終観察時に正常域に復した患者の割合は、プラセボ群、IC_5mg 群、IC_10mg 群及び IC_20mg 群でそれぞれ 6.1%、21.2%、39.4%及び 54.6%であった（表 6）。

¹ アルコールの摂取単位として、1 単位を以下のとおり定義した：ビール、中瓶 1 本（500 mL）；ワイン、グラス 1 杯；ウィスキー又はブランデー、1 ショット；日本酒又は焼酎、1 合（180 mL）

表 4 IIEF 勃起機能ドメインスコア：LOCF 解析

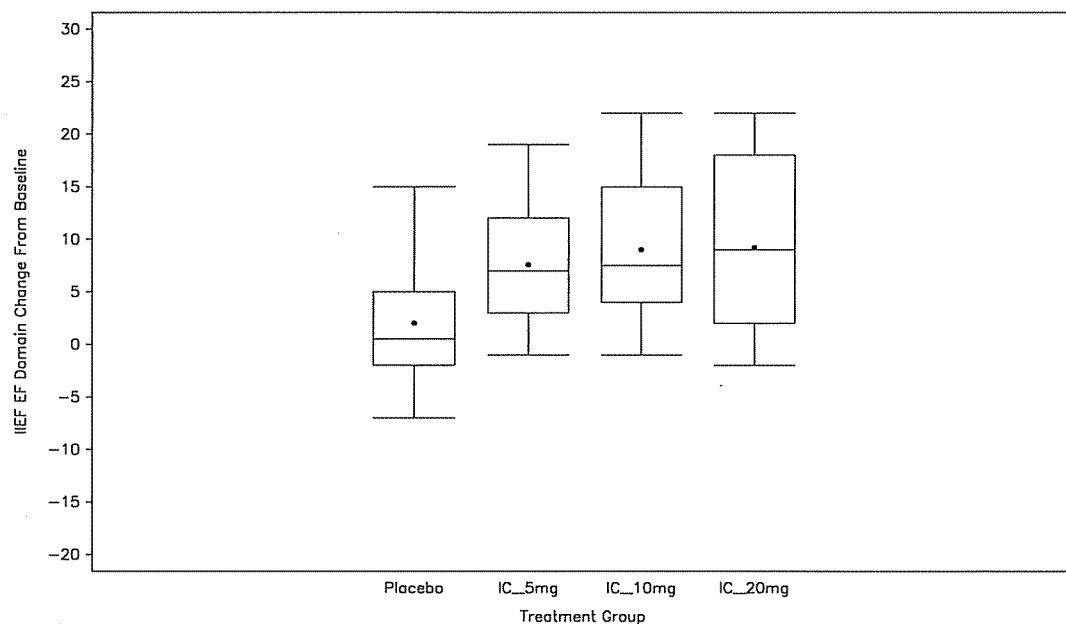
投与群	時期 ^(a)	結果			最小二乗平均値 ^(b)	p 値 ^(b) (調整後)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=86)	変化量	86	2.012	6.557	2.052	—
	最終観察時		15.953	7.806	—	
	ベースライン		13.942	6.575	—	
IC 10mg (N=86)	変化量	86	9.000	7.328	9.098	<0.001
	最終観察時		23.093	7.064	—	
	ベースライン		14.093	6.156	—	
IC 20mg (N=86)	変化量	86	9.209	8.645	9.381	<0.001
	最終観察時		23.291	7.089	—	
	ベースライン		14.081	6.505	—	

ベースラインの値及び最終観察時の値が、両方とも揃っている患者についてまとめた。

- (a) ベースラインは Visit 2、最終観察時は Visit 5 である。Visit 5 の値が得られなかった場合は、直前の欠測値でない投与開始後の値で代用した。最終観察時の値からベースラインの値を差し引いた値を変化量とした。
- (b) IC351 の各用量とプラセボとの多重比較では、Dunnett 法によって p 値を調整した。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と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との交互作用は有意（ $p < 0.10$ ）であった。

PRODUCTION DATA – PRODUCTION MODE
IIEF EF Domain Score Change, by Therapy
All Randomized Patients
Study H6D–MC–LVDI

10MAR2005 14:03:38



Each box in the graph shows median, 75 and 25 Percentile, as well as 95 and 5 Percentile.
Mean is represented by a dot.

PROGRAM: RMP.H6DSLVDI.SASPGM(GFN02DI)
OUTPUT: RMP.H6DG.LVDI(GFN02DIC)
DATA: RMP.SAS.H6DM.L.MCLVDISW.FINAL

図 1 IIEF 勃起機能ドメインスコアベースラインからの変化量

表 5 IIEF 勃起機能ドメインスコア
重症度（ベースライン）別のベースラインからの変化量

ベースラインの IIEF 勃起機能 重症度	IIEF 勃起機能ドメインスコアの変化量											
	プラセボ			IC_5mg			IC_10mg			IC_20mg		
	n	平均 値	標準 偏差	n	平均 値	標準 偏差	n	平均 値	標準 偏差	n	平均 値	標準 偏差
軽度	32	-0.16	4.61	31	5.58	5.02	32	5.09	3.86	32	3.69	6.11
中等度	21	1.95	7.55	20	8.90	4.81	21	9.76	6.11	21	9.81	6.28
重度	33	4.15	6.96	33	8.64	8.26	33	12.30	8.83	33	14.18	9.03

ベースラインの値及び最終観察時の値が両方とも揃っている患者についてまとめた。

表 6 IIEF 勃起機能ドメインスコア
ベースライン及び最終観察時における勃起機能ドメインスコア分類の組み合わせ集計

ベースラインの 勃起機能ドメインスコア分類		最終観察時の勃起機能ドメインスコア分類				計
		EF<26		EF≥26（正常域）		
		n	%	n	%	
プラセボ (N=86)	EF<26	72	88.89	9	11.11	81
	EF≤10（重度）	31	93.94	2	6.06	33
IC 5mg (N=85)	EF<26	51	61.45	32	38.55	83
	EF≤10（重度）	26	78.79	7	21.21	33
IC 10mg (N=86)	EF<26	40	48.19	43	51.81	83
	EF≤10（重度）	20	60.61	13	39.39	33
IC 20mg (N=86)	EF<26	42	53.16	37	46.84	79
	EF≤10（重度）	15	45.45	18	54.55	33

ベースラインにおける EF<26 の分類は、EF≤10（重度）の分類を含む。

割合は、ベースラインの各分類における合計の患者数を 100%として算出した。

4.1.2 患者 SEP の質問 2（挿入の成功）

IC351 投与群とプラセボ群との Dunnett 法によるの多重比較の結果、IC351 10 mg 及び 20 mg は、プラセボに対して有意に、患者 SEP の質問 2 で評価した挿入が成功する割合を改善した（表 7 及び図 2）。また、対比較の結果、IC351 5 mg はプラセボに対して有意に、挿入が成功する割合を改善した。

表 7 患者 SEP の質問 2 (挿入の成功)

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)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=86)	変化量	86	8.357	31.452	8.594	—
	投与後		53.418	37.986	—	
	ベースライン		45.061	37.854	—	
IC 10mg (N=86)	変化量	86	35.776	38.108	35.965	<0.001
	投与後		81.140	31.185	—	
	ベースライン		45.365	40.804	—	
IC 20mg (N=86)	変化量	86	34.457	39.317	36.523	<0.001
	投与後		82.046	27.425	—	
	ベースライン		47.589	39.036	—	

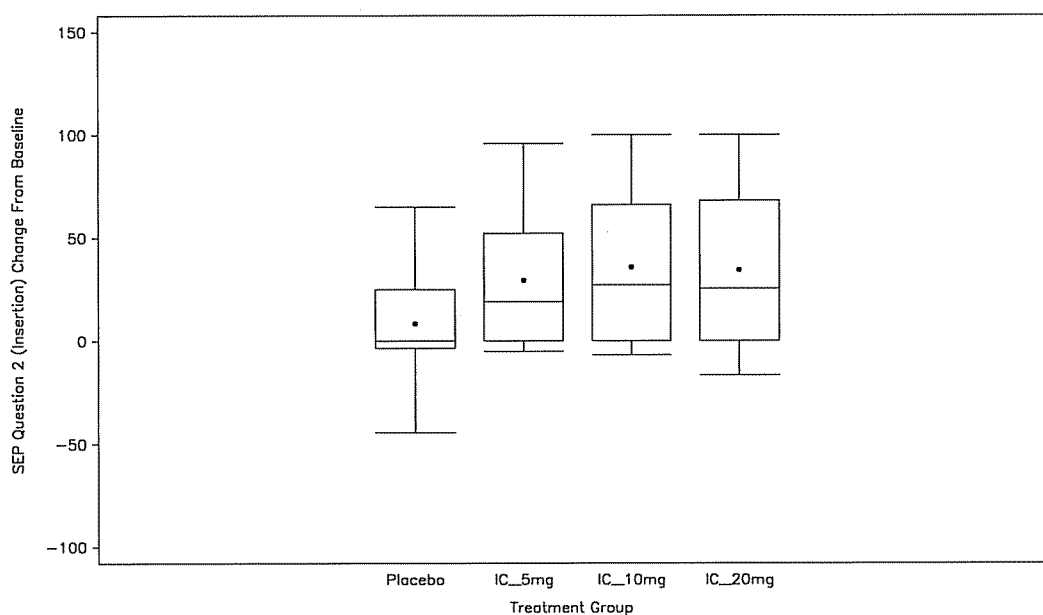
ベースラインの値及び投与後の値が、両方とも揃っている患者についてまとめた。

(a) ベースラインの値は、Visit 2 以前の患者 SEP のすべての回答をまとめた。投与後の値は、Visit 2 より後のすべての 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) IC351 の各用量とプラセボとの多重比較では、Dunnnett 法によって p 値を調整した。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、ベースライン値と投与群と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との交互作用は有意 (p<0.10) であった。

PRODUCTION DATA – PRODUCTION MODE
SEP Question 2 (Insertion) Change, by Therapy
All Randomized Patients
Study H6D-MC-LVDI

10MAR2005 14:03:42



Each box in the graph shows median, 75 and 25 Percentile, as well as 95 and 5 Percentile.
Mean is represented by a dot.

PROGRAM: RMP.H6DSLVDI.SASPGM(GFN02DI)
OUTPUT : RMP.H6DGLVDI(GFN02DIF)
DATA : RMP.SAS.H6DML.MCLVDISW.FINAL

図 2 患者 SEP の質問 2 (挿入の成功) ベースラインからの変化量

4.1.3 患者 SEP の質問 3 (性交の成功)

IC351 投与群とプラセボ群との Dunnnett 法による多重比較の結果、IC351 10 mg 及び 20 mg は共に、プラセボに対して有意に、患者 SEP の質問 3 で評価した性交が成功する

割合を改善した（表 8 及び図 3）。また、対比較の結果、IC351 5 mg はプラセボに対して有意に、性交が成功する割合を改善した。

すべての性交の試みに対する成功した試みの割合及び少なくとも 1 回の性交の試みが成功した患者の割合は、IC351 の用量に従って増加した（表 9）。

表 8 患者 SEP の質問 3（性交の成功）

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)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=86)	変化量	86	13.088	32.877	12.288	—
	投与後		28.614	33.115	—	
	ベースライン		15.526	26.162	—	
IC 10mg (N=86)	変化量	86	47.203	38.193	47.263	<0.001
	投与後		64.568	34.090	—	
	ベースライン		17.365	28.757	—	
IC 20mg (N=86)	変化量	86	49.826	38.019	50.795	<0.001
	投与後		68.424	32.498	—	
	ベースライン		18.598	29.418	—	

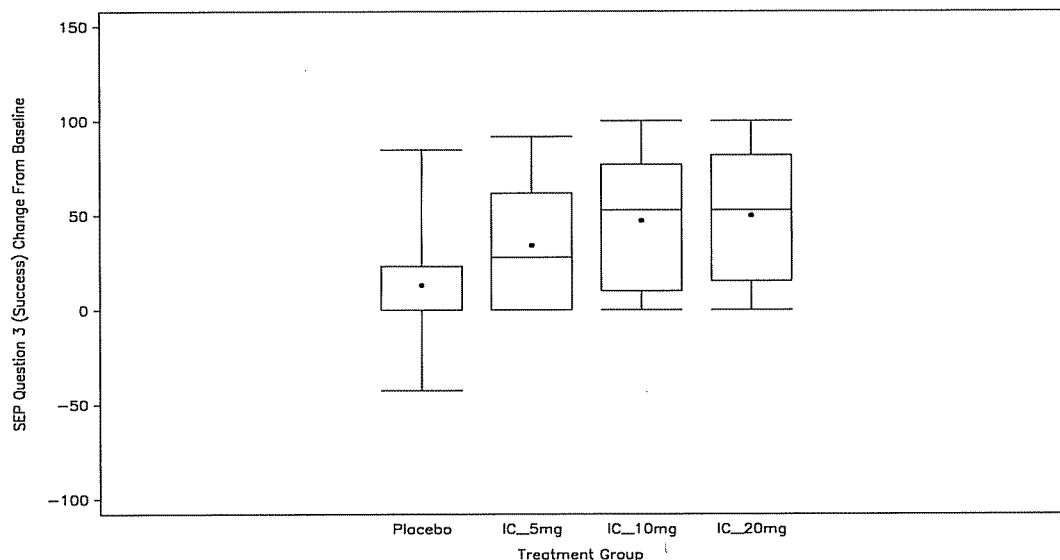
ベースラインの値及び投与後の値が、両方とも揃っている患者についてまとめた。

(a) ベースラインの値は、Visit 2 以前の患者 SEP のすべての回答をまとめた。投与後の値は、Visit 2 より後のすべての 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) IC351 の各用量とプラセボとの多重比較では、Dunnett 法によって p 値を調整した。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との交互作用は $p \geq 0.10$ であったため、最終モデルでは省略した。

PRODUCTION DATA – PRODUCTION MODE
SEP Question 3 (Success) Change, by Therapy
All Randomized Patients
Study H6D-MC-LVDI

10MAR2005 14:03:46



Each box in the graph shows median, 75 and 25 Percentile, as well as 95 and 5 Percentile. Mean is represented by a dot.

PROGRAM: RMP.H6DSLVDI.SASPGM(GFN02DI)
OUTPUT: RMP.H6DGLVDI(GFN02DI)
DATA: RMP.SAS.H6DML.MCLVDISW.FINAL

図 3 患者 SEP の質問 3（性交の成功）ベースラインからの変化量

表 9 患者 SEP の質問 3（性交の成功）
すべての性交の試みに対する成功の割合

		プラセボ			IC_5mg			IC_10mg			IC_20mg		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
すべての性交の試みのうち 成功した試みの割合	ベースライン	440	68	15.5	404	74	18.3	409	73	17.8	412	82	19.9
	投与後	1606	477	29.7	1803	911	50.5	1903	1206	63.4	1740	1281	73.6
少なくとも 1 回の試みが成 功した被験者の割合	ベースライン	86	32	37.2	85	33	38.8	86	30	34.9	86	33	38.4
	投与後	86	51	59.3	85	68	80.0	86	78	90.7	86	77	89.5

N=性交を試みた回数又は全患者数

n=性交に成功した回数又は少なくとも 1 回の試みが性交した患者数

4.2 有効性の副次的評価項目

4.2.1 IIEF の質問 3（挿入頻度）及び質問 4（勃起の維持）

プラセボとの対比較の結果、IC351 5mg、10 mg 及び 20 mg は、いずれもプラセボに対して有意に、IIEF の質問 3 で評価した挿入頻度及び IIEF の質問 4 で評価した勃起の維持を改善した（表 10 及び表 11）。

表 10 IIEF の質問 3（挿入頻度）

投与群	時期 ^(a)	結果			最小二乗平均値 ^(b)	p 値 ^(b) (対プラセボ) ^(c)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=86)	変化量	86	0.465	1.516	0.468	—
	最終観察時		2.965	1.648	—	
	ベースライン		2.500	1.461	—	
IC_5mg (N=85)	変化量	84	1.226	1.459	1.235	<0.001
	最終観察時		3.738	1.482	—	
	ベースライン		2.512	1.572	—	
IC_10mg (N=86)	変化量	86	1.535	1.539	1.551	<0.001
	最終観察時		4.070	1.362	—	
	ベースライン		2.535	1.524	—	
IC_20mg (N=86)	変化量	86	1.512	1.754	1.526	<0.001
	最終観察時		4.035	1.393	—	
	ベースライン		2.523	1.516	—	

ベースラインの値及び最終観察時の値が、両方とも揃っている患者についてまとめた。

(a) ベースラインは Visit 2、最終観察時は Visit 5 である。Visit 5 の値が得られなかった場合は、直前の欠測値でない投与開始後の値で代用した。最終観察時の値からベースラインの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と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との交互作用は有意（p<0.10）であった。

(c) Dunnett 法による p 値の調整は行わなかった。

表 11 IIEF の質問 4 (勃起の維持)

投与群	時期 ^(a)	結果			最小二乗平均値 ^(b)	p 値 ^(b) (対プラセボ) ^(c)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=86)	変化量	86	0.419	1.410	0.421	—
	最終観察時		2.326	1.459	—	
	ベースライン		1.907	1.204	—	
IC 5mg (N=85)	変化量	84	1.512	1.393	1.501	<0.001
	最終観察時		3.357	1.510	—	
	ベースライン		1.845	1.081	—	
IC 10mg (N=86)	変化量	86	1.942	1.450	1.896	<0.001
	最終観察時		3.767	1.395	—	
	ベースライン		1.826	1.129	—	
IC 20mg (N=86)	変化量	86	1.663	1.773	1.793	<0.001
	最終観察時		3.721	1.386	—	
	ベースライン		2.058	1.305	—	

ベースラインの値及び最終観察時の値が、両方とも揃っている患者についてまとめた。

(a) ベースラインは Visit 2、最終観察時は Visit 5 である。Visit 5 の値が得られなかった場合は、直前の欠測値でない投与開始後の値で代用した。最終観察時の値からベースラインの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と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との交互作用は有意 ($p < 0.10$) であった。

(c) Dunnett 法による p 値の調整は行わなかった。

4.2.2 IIEF 性交満足度ドメイン及び全般的満足度ドメインスコア

プラセボとの対比較の結果、IC351 5mg、10 mg 及び 20 mg は、いずれもプラセボに対して有意に、IIEF 性交満足度ドメイン及び全般的満足度ドメインスコアを改善した (表 12 及び表 13)。

表 12 IIEF 性交満足度ドメインスコア

投与群	時期 ^(a)	結果			最小二乗平均値 ^(b)	p 値 ^(b) (対プラセボ) ^(c)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=86)	変化量	86	1.337	2.574	1.382	—
	最終観察時		7.337	2.708	—	
	ベースライン		6.000	2.175	—	
IC 5mg (N=85)	変化量	84	3.214	2.925	3.166	<0.001
	最終観察時		9.000	3.116	—	
	ベースライン		5.786	1.857	—	
IC 10mg (N=86)	変化量	86	3.826	3.122	3.797	<0.001
	最終観察時		9.674	3.081	—	
	ベースライン		5.849	1.919	—	
IC 20mg (N=86)	変化量	86	3.988	3.469	4.070	<0.001
	最終観察時		10.058	3.171	—	
	ベースライン		6.070	2.011	—	

ベースラインの値及び最終観察時の値が、両方とも揃っている患者についてまとめた。

(a) ベースラインは Visit 2、最終観察時は Visit 5 である。Visit 5 の値が得られなかった場合は、直前の欠測値でない投与開始後の値で代用した。最終観察時の値からベースラインの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との交互作用は $p \geq 0.10$ であったため、最終モデルでは省略した。

(c) Dunnett 法による p 値の調整は行わなかった。

表 13 IIEF 全般的満足度ドメインスコア

投与群	時期 ^(a)	結果			最小二乗平均値 ^(b)	p 値 ^(b) (対プラセボ) ^(c)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=86)	変化量	86	0.477	2.102	0.537	—
	最終観察時		4.698	2.234	—	
	ベースライン		4.221	1.711	—	
IC 5mg (N=85)	変化量	84	2.179	2.406	2.115	<0.001
	最終観察時		6.060	2.412	—	
	ベースライン		3.881	1.500	—	
IC 10mg (N=86)	変化量	86	2.593	2.298	2.557	<0.001
	最終観察時		6.593	2.083	—	
	ベースライン		4.000	1.471	—	
IC 20mg (N=86)	変化量	85	2.859	2.673	2.831	<0.001
	最終観察時		6.859	2.305	—	
	ベースライン		4.000	1.551	—	

ベースラインの値及び最終観察時の値が、両方とも揃っている患者についてまとめた。

(a) ベースラインは Visit 2、最終観察時は Visit 5 である。Visit 5 の値が得られなかった場合は、直前の欠測値でない投与開始後の値で代用した。最終観察時の値からベースラインの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と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との交互作用は有意 (p<0.10) であった。

(c) Dunnett 法による p 値の調整は行わなかった。

4.2.3 患者 SEP の質問 4 (勃起の硬さの満足度) 及び質問 5 (全般的満足度)

プラセボとの対比較の結果、IC351 5mg、10 mg 及び 20 mg は、いずれもプラセボに対して有意に、患者 SEP の質問 4 で評価した勃起の硬さの満足度及び患者 SEP の質問 5 で評価した全般的満足度を改善した (表 14 及び表 15)。

表 14 患者 SEP の質問 4 (勃起の硬さの満足度)

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) (対プラセボ) ^(c)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=86)	変化量	86	11.141	21.974	10.813	—
	投与後		15.202	25.898	—	
	ベースライン		4.061	16.772	—	
IC 5mg (N=85)	変化量	84	29.501	29.460	29.656	<0.001
	投与後		34.365	32.667	—	
	ベースライン		4.864	15.515	—	
IC 10mg (N=86)	変化量	86	41.169	35.671	40.615	<0.001
	投与後		44.254	36.765	—	
	ベースライン		3.084	9.441	—	
IC 20mg (N=86)	変化量	86	50.260	36.544	50.908	<0.001
	投与後		57.374	35.020	—	
	ベースライン		7.114	19.038	—	

ベースラインの値及び投与後の値が、両方とも揃っている患者についてまとめた。

(a) ベースラインの値は、Visit 2 以前の患者 SEP のすべての回答をまとめた。投与後の値は、Visit 2 より後のすべての 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との交互作用は p≥0.10 であったため、最終モデルでは省略した。

(c) Dunnett 法による p 値の調整は行わなかった。

表 15 患者 SEP の質問 5 (全般的満足度)

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) (対プラセボ) ^(c)
		n	平均値	標準偏差		
プラセボ (N=86)	変化量	86	10.610	21.620	10.422	—
	投与後		14.273	25.243	—	
	ベースライン		3.663	16.653	—	
IC 5mg (N=85)	変化量	84	28.447	28.950	28.737	<0.001
	投与後		32.061	32.318	—	
	ベースライン		3.614	11.083	—	
IC 10mg (N=86)	変化量	86	38.133	35.164	39.312	<0.001
	投与後		40.461	36.647	—	
	ベースライン		2.328	6.948	—	
IC 20mg (N=86)	変化量	86	46.295	36.935	47.873	<0.001
	投与後		53.409	36.144	—	
	ベースライン		7.114	19.038	—	

ベースラインの値及び投与後の値が、両方とも揃っている患者についてまとめた。

^(a) ベースラインの値は、Visit 2 以前の患者 SEP のすべての回答をまとめた。投与後の値は、Visit 2 より後のすべての 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と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との交互作用は有意 ($p < 0.10$) であった。

^(c) Dunnett 法による p 値の調整は行わなかった。

4.2.4 概括効果調査票 (GAQ)

プラセボとの対比較の結果、IC351 5mg、10 mg 及び 20 mg は、いずれもプラセボに対して有意に、GAQ の質問 1 で評価した勃起及び質問 2 で評価した性行動 (性的行為) を行う能力を改善した (表 16)。

表 16 GAQ の質問 1 及び質問 2

投与群	回答	GAQ の質問 1		p 値 ^(a) (対プラセボ) ^(b)	GAQ の質問 2		p 値 ^(a) (対プラセボ) ^(b)
		n	%		n	%	
プラセボ (N=86)	はい	27	31.4	—	21	24.4	—
	いいえ	59	68.6		6	7.0	
	無回答	—	—		59	68.6	
IC 5mg (N=85)	はい	65	76.5	<0.001	59	69.4	<0.001
	いいえ	19	22.4		6	7.1	
	無回答	1	1.2		20	23.5	
IC 10mg (N=86)	はい	70	81.4	<0.001	65	75.6	<0.001
	いいえ	15	17.4		5	5.8	
	無回答	1	1.2		16	18.6	
IC 20mg (N=86)	はい	72	83.7	<0.001	67	77.9	<0.001
	いいえ	13	15.1		5	5.8	
	無回答	1	1.2		14	16.3	

^(a) p 値は、IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースライン値、投与群、施設及び IIEF 勃起機能ドメインスコアのベースライン値と投与群の交互作用を含むロジスティック回帰を用いて求めた。GAQ の質問 1 に対し「いいえ」と回答した場合、GAQ の質問 2 に対しても「いいえ」と回答したものととして取扱った。

^(b) Dunnett 法による p 値の調整は行わなかった。

4.2.5 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

各主要項目において定めたベースラインからの変化量のすべての閾値において、定めた閾値を超えて変化した患者の割合は、プラセボに比べて、IC351 投与群において増加していた。

ベースラインから最終観察時までの最小二乗平均変化量は、すべての主要評価項目において、IC351 用量に従って大きな値を示した。

4.3 有効性の結論

IC351 10 mg 及び 20 mg は、日本人 ED 患者へ 12 週間必要時投与した場合に、すべての主要評価項目のベースラインから最終観察時までの変化量において、プラセボに対する優越性を示した。IIEF 勃起機能ドメインスコア、患者 SEP の質問 2 に「はい」と回答した割合及び患者 SEP の質問 3 に「はい」と回答した割合の平均変化量を Dunnett 法を用いて比較した結果、IC351 投与群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった。更に、IC351 5 mg も同様に、すべての主要評価項目のベースラインから最終観察時までの変化量において、プラセボに対する優越性を示した。

IC351 5 mg、10 mg 及び 20 mg は、すべての副次的評価項目のベースラインから最終観察時までの変化量においても、プラセボに対する優越性を示した。IIEF 性交満足度ドメインスコア、IIEF 全般的満足度ドメインスコア、IIEF の質問 3 及び質問 4、患者 SEP の質問 4 及び質問 5 に「はい」と回答した割合並びに GAQ の質問 1 及び質問 2 に「はい」と回答した割合の平均変化量を対比較した結果、IC351 投与群はプラセボ群に対して有意であった。

ベースラインから最終観察時までの最小二乗平均変化量は、すべての主要評価項目において、IC351 用量に従って大きな値を示した。

5 安全性に関する成績

5.1 曝露量

安全性の評価は、割り付けられた 343 例全例を対象とした。

投与期間、治験中の全投与回数及び 1 週間ごとの平均投与回数は、3 つの IC351 投与群間で同程度であった。プラセボ群における投与期間の平均値は、IC351 投与群に比べて低かった（表 17）。これは、治験を中止した患者が、IC351 投与群に比べてプラセボ群において多かったことによると考えられた。

表 17 治験薬の曝露状況

評価項目	プラセボ (N=86)	IC_5mg (N=85)	IC_10mg (N=86)	IC_20mg (N=86)	p 値
投与期間（日）					
症例数	86	85	86	86	0.001**
平均値	78.37	86.35	88.92	87.17	
中央値	86.00	89.00	92.00	92.00	
標準偏差.	24.23	17.79	13.89	16.92	
最小値	5.00	1.00	29.00	15.00	
最大値	100.00	108.00	113.00	112.00	
投与回数（回）					
症例数	86	85	86	86	0.380**
平均値	27.29	31.84	29.40	29.21	
中央値	22.00	30.00	25.00	24.50	
標準偏差	17.45	17.95	16.78	15.63	
最小値	0.00	0.00	5.00	2.00	
最大値	81.00	89.00	82.00	63.00	
1週間ごとの平均投与回数（回）					
症例数	86	85	86	86	0.616**
平均値	2.43	2.57	2.34	2.35	
中央値	1.92	2.36	1.95	2.18	
標準偏差	1.29	1.38	1.25	1.16	
最小値	0.00	0.00	0.38	0.51	
最大値	6.44	7.00	6.24	5.19	

** 平均値は分散分析により解析した。

5.2 有害事象

5.2.1 有害事象（因果関係を問わない）

IC351 の投与を受けた患者の 5%超に認められ、プラセボ群よりも IC351 投与群での発現が高かった有害事象は、頭痛及び潮紅であった。1 件以上の有害事象を発現した患者は、プラセボ群で 24 例 (27.9%)、IC351 投与群で 117 例 (45.5%) であった。全体的な有害事象発現率に、4 つの投与群間に統計学的有意差が認められ、個々の有害事象では、頭痛及びほてりの発現率に、投与群間に統計学的有意差が認められた (表 18)。比較的よく見られた有害事象の用量反応性を検討したところ、頭痛の発現率について、プラセボ群と IC351 投与群との間に統計学的有意差が認められた。IC351 の用量の増加に伴って、頭痛の発現率も増加した。本治験中に、心筋梗塞及び色覚異常は報告されなかった。背部痛の発現率は、プラセボ群及び IC351 投与群間で同程度であった。IC351 投与群で報告されたすべての頭痛及びほてりは、治験医師により軽度と判断された。

各 Visit ごとの有害事象発現率は、治験期間を通じて同程度であった。IC351 投与群における頭痛の発現率は、経時的に減少した。

有害事象はおおむね軽度又は中等度であった。IC351 投与群の 1 件以上の有害事象を発現した患者において、有害事象の最大重症度が軽度、中等度及び高度であった患者の割合は、それぞれ 83.8%、14.5%及び 1.7%であった。

表 18 有害事象（ALL_IC 群における発現頻度順）

有害事象名 MedDRA PT (Ver7.0)	プラセボ (N=86) n(%)	IC_5mg (N=85) n(%)	IC_10mg (N=86) n(%)	IC_20mg (N=86) n(%)	ALL_IC (N=257) n(%)	p 値 ^(a)
1 件以上の有害事象が認められた症例数	24 (27.9)	34 (40.0)	36 (41.9)	47 (54.7)	117 (45.5)	0.005
有害事象が認められなかった症例数	62 (72.1)	51 (60.0)	50 (58.1)	39 (45.3)	140 (54.5)	0.005
頭痛	5(5.8)	5(5.9)	10 (11.6)	16 (18.6)	31 (12.1)	0.024
潮紅	1(1.2)	4(4.7)	4(4.7)	5(5.8)	13(5.1)	0.413
鼻咽頭炎	7(8.1)	5(5.9)	3(3.5)	5(5.8)	13(5.1)	0.654
ほてり	1(1.2)	0	6(7.0)	3(3.5)	9(3.5)	0.033
背部痛	3(3.5)	3(3.5)	1(1.2)	3(3.5)	7(2.7)	0.759
消化不良	0	1(1.2)	1(1.2)	4(4.7)	6(2.3)	0.152
倦怠感	0	1(1.2)	3(3.5)	2(2.3)	6(2.3)	0.435
下痢	3(3.5)	1(1.2)	2(2.3)	2(2.3)	5(1.9)	0.960
鼻閉	0	1(1.2)	1(1.2)	3(3.5)	5(1.9)	0.349
発熱	1(1.2)	0	1(1.2)	4(4.7)	5(1.9)	0.174
動悸	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	4(1.6)	0.479
関節痛	0	2(2.4)	0	1(1.2)	3(1.2)	—
咳嗽	1(1.2)	0	1(1.2)	2(2.3)	3(1.2)	0.905
接触性皮膚炎	0	3(3.5)	0	0	3(1.2)	—
筋痛	0	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	3(1.2)	—
眼充血	0	0	0	3(3.5)	3(1.2)	—
末梢性浮腫	0	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	3(1.2)	—
気管支炎	0	0	0	2(2.3)	2(0.8)	—
齦歯	0	1(1.2)	1(1.2)	0	2(0.8)	—
歯科治療	0	1(1.2)	0	1(1.2)	2(0.8)	—
浮動性めまい	0	0	1(1.2)	1(1.2)	2(0.8)	—
不眠症	0	1(1.2)	1(1.2)	0	2(0.8)	—
悪心	0	0	1(1.2)	1(1.2)	2(0.8)	—
四肢痛	0	0	1(1.2)	1(1.2)	2(0.8)	—
咽頭炎	0	0	0	2(2.3)	2(0.8)	—
咽喉頭疼痛	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	2(0.8)	—
前立腺炎	0	0	2(2.3)	0	2(0.8)	—
鼻漏	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	2(0.8)	—
蕁麻疹	0	0	0	2(2.3)	2(0.8)	—
腹部膨満	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
腹痛	3(3.5)	1(1.2)	0	0	1(0.4)	0.106
眼の異常感	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
貧血	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
虫垂炎	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
眼精疲労	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
殿部痛	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
尿管結石	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
胸痛	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
ウイルス性大腸炎	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
結腸ポリープ	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
アレルギー性結膜炎	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
便秘	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
皮膚囊腫	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
糖尿病	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
糖尿病性腎症	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
不快気分	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—

(続く)

表 18 有害事象（ALL_IC 群における発現頻度順）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver7.0)	プラセボ (N=86) n(%)	IC_5mg (N=85) n(%)	IC_10mg (N=86) n(%)	IC_20mg (N=86) n(%)	ALL_IC (N=257) n(%)	p 値 ^[a]
排尿困難	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
湿疹	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
心電図異常 T 波	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
擦過傷	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
疲労	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
異常感	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
毛包炎	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
胃炎	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
歯肉腫脹	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
歯肉炎	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
咯血	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
低血糖症	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
低血圧	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
腸ポリープ切除	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
関節滲出液	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
腎腫大	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
咽喉頭炎	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
四肢損傷	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
軟便	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
精神障害	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
筋痙攣	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
筋断裂	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
筋骨格硬直	2(2.3)	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
神経炎	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
爪囲炎	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
関節周囲炎	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
歯周病	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
末梢冷感	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
静脈炎	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
湿性咳嗽	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
腎盂腎炎	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
発疹	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
腎機能障害	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
網膜レーザー凝固	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
アレルギー性鼻炎	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
季節性アレルギー	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
皮膚嚢胞切除	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
睡眠障害	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
くしゃみ	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
傾眠	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
胃不快感	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
抜糸	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
腱鞘切開	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
腱鞘炎	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
口渇	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
足部白癬	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
耳鳴	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
抜歯	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
上気道の炎症	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
尿道炎	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
四肢静脈血栓症	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
硝子体浮遊物	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—

（続く）

表 18 有害事象（ALL_IC 群における発現頻度順）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver7.0)	プラセボ (N=86) n(%)	IC_5mg (N=85) n(%)	IC_10mg (N=86) n(%)	IC_20mg (N=86) n(%)	ALL_IC (N=257) n(%)	p 値 ^(a)
上腹部痛	1(1.2)	0	0	0	0	—
節足動物刺傷	1(1.2)	0	0	0	0	—
大脳萎縮	1(1.2)	0	0	0	0	—
脳梗塞	1(1.2)	0	0	0	0	—
胸部不快感	1(1.2)	0	0	0	0	—
褥瘡性潰瘍	1(1.2)	0	0	0	0	—
アトピー性皮膚炎	1(1.2)	0	0	0	0	—
精巣上体炎	1(1.2)	0	0	0	0	—
胃酸過多	1(1.2)	0	0	0	0	—
感覚減退	1(1.2)	0	0	0	0	—
そう痒症	1(1.2)	0	0	0	0	—
鼻炎	1(1.2)	0	0	0	0	—
皮膚感染	1(1.2)	0	0	0	0	—
皮膚裂傷	1(1.2)	0	0	0	0	—
縫合	1(1.2)	0	0	0	0	—

^(a) 4 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。

5.2.2 因果関係を否定できない有害事象

因果関係を否定できない有害事象の発現率について、投与群間に統計学的有意差が認められた。因果関係を否定できない頭痛及びほてりの発現率についても、投与群間に統計学的有意差が認められた（表 19）。

表 19 治験薬との因果関係を否定できない有害事象（ALL_IC 群における頻度順）

有害事象名 MedDRA PT (Ver7.0)	プラセボ (N=86) n(%)	IC_5mg (N=85) n(%)	IC_10mg (N=86) n(%)	IC_20mg (N=86) n(%)	ALL_IC (N=257) n(%)	p 値 ^(a)
1 件以上の有害事象が認められた症例数	10 (11.6)	18 (21.2)	23 (26.7)	29 (33.7)	70 (27.2)	0.005
有害事象が認められなかった症例数	76 (88.4)	67 (78.8)	63 (73.3)	57 (66.3)	187 (72.8)	0.005
頭痛	5(5.8)	5(5.9)	9 (10.5)	15 (17.4)	29 (11.3)	0.046
潮紅	1(1.2)	4(4.7)	4(4.7)	5(5.8)	13(5.1)	0.413
ほてり	1(1.2)	0	6(7.0)	3(3.5)	9(3.5)	0.033
消化不良	0	1(1.2)	1(1.2)	4(4.7)	6(2.3)	0.152
背部痛	3(3.5)	3(3.5)	1(1.2)	1(1.2)	5(1.9)	0.593
倦怠感	0	1(1.2)	3(3.5)	0	4(1.6)	0.106
鼻閉	0	1(1.2)	0	2(2.3)	3(1.2)	—
末梢性浮腫	0	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	3(1.2)	—
関節痛	0	2(2.4)	0	0	2(0.8)	—
筋痛	0	1(1.2)	1(1.2)	0	2(0.8)	—
悪心	0	0	1(1.2)	1(1.2)	2(0.8)	—
眼充血	0	0	0	2(2.3)	2(0.8)	—
四肢痛	0	0	1(1.2)	1(1.2)	2(0.8)	—
動悸	0	2(2.4)	0	0	2(0.8)	—
腹部膨満	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
眼の異常感	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
殿部痛	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
齲歯	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—

（続く）

表 19 治験薬との因果関係を否定できない有害事象（ALL_IC 群における頻度順）
（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver7.0)	プラセボ (N=86) n(%)	IC_5mg (N=85) n(%)	IC_10mg (N=86) n(%)	IC_20mg (N=86) n(%)	ALL_IC (N=257) n(%)	p 値 ^(a)
糖尿病	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
下痢	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
不快気分	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
排尿困難	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
異常感	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
喀血	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
筋痙攣	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
筋骨格硬直	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
爪囲炎	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
腎機能障害	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
睡眠障害	0	0	0	1(1.2)	1(0.4)	—
傾眠	0	1(1.2)	0	0	1(0.4)	—
口渇	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
耳鳴	0	0	1(1.2)	0	1(0.4)	—
腹痛	1(1.2)	0	0	0	0	—
精巣上体炎	1(1.2)	0	0	0	0	—

^(a) 4 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。

5.3 死 亡

本治験では死亡例は認められなかった。

5.4 重篤な有害事象

本治験中に、3 例に重篤な有害事象の発現が認められた（表 20）。また、1 例（患者 031-3106）が、有害事象により本治験を中止した（表 21）。

以下に、重篤な有害事象を発現した患者の概略を示す（重篤な有害事象の詳細は、第 2.7.4.7.12 項、表 2.7.4.7-52 参照）。

- 患者 011-1101（IC_10mg 群）は、前立腺炎及び腎盂腎炎のために入院した。本患者は治験薬の投与を継続し、治験を完了した。当該事象は治験完了時には回復していた。治験医師により治験薬との関連はないと判断された。
- 患者 015-1505（IC_20mg 群）は、追跡調査不能により治験を中止した。その後、本患者の兄弟からの情報により、本患者が精神障害のために入院していたことが判明した。治験医師により治験薬との関連はないと判断された。
- 患者 031-3106（IC_5mg 群）は、尿管結石のために入院し、治験を中止した。治験中止後約 2 週で、当該事象は回復した。治験医師により治験薬との関連はないと判断された。

表 20 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 PT (ver7.0)	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
011	1101	IC_10mg	20 年 月 日	5	前立腺炎	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし
		IC_10mg	20 年 月 日	5	腎盂腎炎	20 年 月 日	20 年 月 日	高度	なし	HO	なし
015	1505	IC_20mg	20 年 月 日	5	精神障害	20 年 月 日		高度	なり	HO	なし
031	3106	IC_5mg	20 年 月 日	5	尿管結石	20 年 月 日		中等度	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－その他の重篤な有害事象
空欄：不明

表 21 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 PT (ver7.0)	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
31	3106	IC_5mg	20 年 月 日	5	尿管結石	20 年 月 日		中等度	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－その他の重篤な有害事象
空欄：不明

5.5 重篤ではない臨床的に重要な有害事象

重篤ではない臨床的に重要な有害事象が認められた患者に、有害事象による治験の中止例は認められなかった。

盲検下において、治験依頼者の医学専門家は、無作為割付後に重篤ではない臨床的に重要な有害事象が認められた 12 例を同定した。以下に、重篤ではない臨床的に重要と判断された有害事象を発現した患者の概略を示す。

- 患者 006-0605（プラセボ群）は、本治験中に脳梗塞及び大脳萎縮を発現した。治験医師は、本事象の重症度は軽度で、治験薬との関連はないと判断した。
- 患者 009-0901（IC_5mg 群）は、本治験中に咯血を発現した。胸部 CT スキャンの結果、異常は認められなかった。治験医師は、本事象は軽度で、治験薬との関連の可能性があると判断した。
- 患者 015-1504（IC_20mg 群）は、合併症として脊髄損傷を有していた。本患者は、車椅子によるマラソンのトレーニングの後、四肢静脈血栓症を発現した。治験医師は、本事象は軽度で、治験薬との関連はないと判断した。
- 患者 015-1509（IC_10mg 群）は、本治験中に約半日間持続した浮動性めまいを発現した。治験医師は、本事象は軽度で、治験薬との関連はないと判断した。
- 患者 017-1714（IC_20mg 群）は、本治験中に硝子体浮遊物を発現した。治験医師は、本事象は軽度で、治験薬との関連はないと判断した。
- 患者 019-1901（IC_10mg 群）は、合併症として糖尿病を有しており、本治験中に、インスリン療法の変更及び「教育入院」のために入院した。入院中に、本患者は軽度の糖尿病性腎症と診断され、ポリペクトミーにより大腸にポリープが見つかった。治験医師は、本事象と治験薬との関連はないと判断した。
- 患者 023-2304（IC_20mg 群）は、本治験中に浮動性めまいを発現した。治験医師は、本事象は一過性で軽度な事象であると記載し、治験薬との関連はないと判断した。
- 患者 032-3207（IC_10mg 群）は、本治験中に低血圧を発現した。割付前の Visit 2 においては本患者の血圧は 92/53 mmHg であったが、Visit 4 では 87/49 mmHg となり、中止基準に該当した。治験医師は、本事象は軽度で、治験薬との関連はないと判断した。
- 患者 033-3307（IC_10mg 群）は、Visit 3 における血清クレアチニン値が、1.47 mg/dL（BML 基準値：0.65～1.09 mg/dL）とわずかに一時的に上昇し、腎機能障害が認められた。本患者の Visit 4 及び Visit 5 における血清クレアチニン値は、正常であった。治験医師は、本事象は軽度で、治験薬との関連の可能性があると判断した。
- 患者 036-3622（IC_10mg 群）は、本治験中に、胸痛を発現した。本事象の正確な持続時間は不明である。治験医師は、心臓内科医であり、本事象の重症度は軽度で、治験薬との関連はないと判断した。その他の診断的評価や治療は行われなかった。
- 患者 036-3634（IC_5mg 群）は、本治験中に、腹部超音波検査により、右側の腎臓が腎腫大と診断された。本患者の血清尿素窒素値及び血清クレアチニン値は、すべての来院時の測定において集中測定機関の基準範囲内であり、腎機能は正常であった。

治験医師は、本事象は軽度で、治験薬との関連はないと判断した。

- 患者 036-3635 (プラセボ群) は、本治験中に、胸部不快感を発現した。治験医師は、心臓内科医であり、本事象の重症度は軽度で、治験薬との関連はないと判断した。

盲検下において、治験依頼者の医学専門家は、本治験中、2 例に合併症の悪化が認められたと判断した。以下に、合併症が悪化したと判断された患者の概略を示す。

- 患者 017-1710 (IC_5mg 群) は、本患者の眼科医により、本治験中に合併していた糖尿病性網膜症がわずかに悪化したと評価されたが、治験医師は、本患者の合併症の重症度が、中等度から高度に悪化したと見なさなかった。
- 患者 032-3210 (IC_20mg 群) は、本治験中に 20 年に受けた脊椎固定手術後の経過不良のために入院し、その原因を調べるための検査が予定されたが、治験医師は、本患者の合併症は、治験期間を通じて軽度であると判断した。

5.6 臨床検査値の評価

5.6.1 臨床検査値の経時的変化

重篤な有害事象と判断される臨床検査値は、いずれの患者にも認められず、無作為割付後に臨床検査値異常を理由として本治験を中止した患者も認められなかった。

ベースラインから最終観察時までの平均変化量について、投与群間に統計学的有意差が認められた臨床検査項目を以下に示す。

- ALT (GPT) : プラセボ、29.0 → 31.2 U/L ; IC_5mg、29.6 → 29.1 U/L ; IC_10mg、22.5 → 23.5 U/L ; IC_20mg、27.4 → 24.7 U/L ; p=0.035
- γ -GTP : プラセボ、61.8 → 63.4 U/L ; IC_5mg、67.1 → 66.0 U/L ; IC_10mg、45.1 → 47.5 U/L ; IC_20mg、57.2 → 54.7 U/L ; p=0.049
- Na : プラセボ、140.1 → 140.3 mmol/L ; IC_5mg、140.8 → 140.5 mmol/L ; IC_10mg、140.8 → 140.6 mmol/L ; IC_20mg、140.5 → 140.1 mmol/L ; p=0.050
- 総蛋白 : プラセボ、70.9 → 70.9 g/L ; IC_5mg、70.6 → 69.7 g/L ; IC_10mg、70.0 → 68.9 g/L ; IC_20mg、70.8 → 69.3 g/L ; p=0.036
- アルブミン : プラセボ、43.2 → 43.8 g/L ; IC_5mg、43.1 → 43.2 g/L ; IC_10mg、42.9 → 43.1 g/L ; IC_20mg、43.5 → 43.1 g/L ; p=0.29
- コレステロール : プラセボ、5.072 → 5.199 mmol/L ; IC_5mg、5.145 → 5.049 mmol/L ; IC_10mg、4.848 → 4.839 mmol/L ; IC_20mg、5.181 → 5.035 mmol/L ; p=0.004
- ヘモグロビン : プラセボ、9.383 → 9.430 mmol/L(Fe) ; IC_5mg、9.245 → 9.226 mmol/L-Fe ; IC_10mg、9.134 → 9.073 mmol/L-Fe ; IC_20mg、9.359 → 9.191 mmol/L-Fe ; p=0.005