

審査センターは、本薬は血圧に影響を与える作用があること、米国において実施された本剤と α 遮断薬（テラゾシン、タムロシン）及びニトログリセリン（舌下投与）との併用試験で低血圧を呈した症例が報告され中止された試験があることなどから、血圧の変動のある患者では十分注意する必要があると、申請者の回答した注意喚起では不十分と考えている。これら試験の報告書が提出された時点で、詳細なデータについて十分検討する必要があると考える。その上で、この点について専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したいと考える。

2) 心血管系の有害事象について

審査センターは心血管系疾患を有する患者に対して本剤の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のPDE阻害作用は類薬であるシルデナフィルと比較してPDE5に対して選択的であり、心血管系の有害事象の発現頻度がより低くなると考えられる。第Ⅰ相臨床試験、臨床薬理試験及び冠動脈疾患患者における運動耐容能に及ぼす影響を検討した結果、臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった。

また、国内外で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では心血管系の有害事象の発現頻度に用量依存的な増加が認められたが、大多数が軽度の血管拡張（ほてり）であり臨床的に問題となるものではなかったと判断した。血管拡張以外の有害事象として、AVブロックや脚ブロック等の心電図の異常所見が特に20mg投与例に散見されたが、発現率に用量依存的な上昇は認められなかった。

以上より、本剤の心血管系の安全性は比較的高いものと考えられた。しかし、シルデナフィル同様、本薬も血管拡張作用を有しているため心血管障害の既往歴あるいは基礎疾患を有する患者には「使用上の注意、2.重要な基本的注意」の項に注意喚起を行っている。

審査センターは、心血管系の既往のある患者群では本剤群に狭心症、心筋梗塞等の有害事象が多いことに関して再度申請者に検討を求めた。

申請者は、心血管系障害の既往を有する患者における有害事象の発現率は狭心痛／胸痛3.1%（4/129例）、心房性不整脈1.6%（2/129例）、心筋梗塞0.8%（1/129例）と少数例の検討ではあるが、プラセボ対照群あるいは心血管系障害の既往を有さない患者における発現率より高かったこと、重篤な有害事象により投与中止に至った症例の中に本剤との関連性を否定しえない脳血管障害が1例報告されていること並びにヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-14）で認められた心血管系有害事象の発現率について、本剤10mg群及び20mg群とシルデナフィル50mg群と差異がないことなどからシルデナフィルと同様、「禁忌」に心血管系の既往のある患者に対する注意喚起を行うと回答した。

審査センターは、心血管系の既往のある患者を「禁忌」とするという申請者の回答を了承した。

なお、本剤投与によるQT延長に関しては申請者に照会中である。

3) 腎障害患者に対する投与について

腎障害患者に対する投与について、類薬では用法・用量に記載されているが、本薬では記載されていない。審査センターでは、腎障害患者に対する本剤投与の安全性及び注意喚起の必要性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は90%以上が胆汁を介して糞中に排泄され、腎障害患者において薬物動態の検討成績が得られている（添付資料へ-47、へ項参照）。さ

らに国内臨床試験では、本剤投与により有害事象としてBUN上昇が1例0.5% (1/209例) に認められたが軽度で因果関係は否定され、海外臨床試験（効果発現時期の検討を除く海外第Ⅲ相試験及び海外長期投与試験）では腎機能に関連する有害事象は8例にみられたが重篤と判定されたものはなく因果関係が否定されないものは2例（3件）であり、腎機能検査値の基準範囲上限の2倍以上の変動がみられた発現率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ、BUN: 0.40% (3/754例) 及び0.06% (1/1767例)、CCr: 0.13% (1/755例) 及び0.06% (1/1766例) であったことから、勃起障害患者における腎機能に対する本薬の影響は少ないと考える。以上より、腎障害を有する勃起障害患者への投与に際し、用量調整の必要性はないと考える。ただし、血液透析が必要な重度の腎障害を有する患者の使用は「使用上の注意、2. 重要な基本的注意」で注意喚起を行っている。

審査センターは、腎障害患者による注意喚起に関する添付文書への記載に関して専門委員の意見を踏まえて判断したいと考える。また、第Ⅱ相臨床試験以降では腎障害患者は除外されているため、市販後に腎機能障害患者の安全性について情報収集する必要があると考えている。

4) 肝障害患者に対する投与について

審査センターは、肝障害患者に対する安全性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。肝障害患者における検討試験（添付資料へー46）において、肝障害患者ではAUC及びCmaxは軽度の肝障害（Child-Pugh A）患者でそれぞれ1.2倍、中等度の肝障害（Child-Pugh B）患者でそれぞれ2.6倍及び2.3倍に増加した。中等度の肝障害患者における増加は肝クリアランス能の低下によると考えられ、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「使用上の注意、2. 重要な基本的注意」で肝障害に対する注意喚起を行っている。また、重度な肝障害（Child-Pugh C）のある患者については高い血漿中濃度に達する可能性もあるため「禁忌」の項に追記し注意を徹底する。また、「使用上の注意、1. 慎重投与」の項に中等度の障害のある患者に対する注意を追記する。

審査センターは、肝障害患者では血中濃度が明らかに増加するため重度な肝障害（Child-Pugh C）を禁忌にすることは了承する。しかし、中等度の肝障害（Child-Pugh B）患者でも血中濃度が2倍以上増加することから、現在の添付文書の記載では十分でないと考えられる。注意喚起に関しては専門委員の意見を踏まえて判断したい。

5) 視覚異常について

審査センターでは、PDE阻害薬の副作用に視覚障害があるため、本剤投与による視覚に対する安全性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。視覚異常は網膜中の光受容細胞に存在するPDE6を阻害すると網膜中のcGMPが増加して光受容細胞のNaイオン透過性が高まり、光応答に影響を受け視覚異常が生じると考えられている。本薬のPDE6に対するPDE5への選択性がシルデナフィルより2倍高いことより、本薬はシルデナフィルより視覚異常の発現率が減少することが期待される。本薬の網膜機能に及ぼす影響を検討した結果、本薬投与1及び6時間後に色覚異常（青緑、紫領域）が、24時間後の網膜電位検査において異常が認められたが、すべて軽度かつ一過性であった。

国内用量反応試験（添付資料トー12）では視覚異常の発現率は本剤5mg群：2.9% (2/68例)、本剤10mg群：0% (0/75例)、本剤20mg群：3.0% (2/66例) と用量依存的な発現率の上昇は認められなかった。

海外第Ⅲ相臨床試験（添付資料トー13、14）では、視覚異常の発現率は本剤5mg群：0.6%

(2/350例)、本剤10mg群：0.8% (3/358例) 及び本剤20mg群：4.3% (15/351例) であり、本剤5mg群及び10mg群と比較すると20mg群で多くみられたが、シルデナフィルの海外臨床試験（シルデナフィル資料概要p448）25mg群：0.3% (1/312例)、50mg群：2.2% (11/511例)、100mg群：12.8% (65/506例)、200mg群：46.6% (89/191例) で報告されているような明らかな用量相関性は本剤ではみられていない。シルデナフィルと直接比較したヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験では、視覚異常の発現率は本剤5mg群：0% (0/157例)、本剤10mg群：0.6% (1/159例)、本剤20mg群：3.7% (6/163例)、シルデナフィル50mg群：0.6% (1/164) であり、本剤20mg群はシルデナフィル50mg群より若干高い発現率を示した。視覚障害の程度は1例を除き全て軽度であり、重篤と判定された症例はなく、19例中18例で投与継続した。

以上より、視覚に対する安全性はシルデナフィル50mg群（本邦承認最高用量）と比較して本剤10mg群ではより高く、本剤20mg群では有害事象発現率がやや高いが臨床上劣るものではない。

審査センターでは、本剤による視覚異常は、シルデナフィル同様用量依存的に発現していると考えられる。視覚異常に関して、添付文書上「使用上の注意、2.重要な基本的注意」や「副作用」に記載し注意喚起を行っていることを確認し、この回答を了承した。

なお、シルデナフィルでは網膜色素変性症に関して「網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められる」ことから「禁忌」に記載しており、本剤では「禁忌」には記載されていなかった。網膜色素変性症の患者に本剤の投与経験がないため、本剤に関しても「禁忌」への記載を行った。

6) 高齢者に対する投与について

審査センターは、高齢者に対する本剤投与の安全性及び注意喚起について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。高齢者における本薬の薬物動態試験成績（添付資料へー45）及び臨床試験の年齢別有害事象発現頻度の検討結果より、高齢者において臨床上特に考慮が必要な薬物動態の変動はみられず、更に年齢別有害事象発現率では65歳未満と比べて65歳以上で安全に対するリスクが増えることは認められていないことから、高齢者への投与に際しては一般的な使用上の注意を設定することで問題ないことと判断される。しかし、高齢者では肝機能を初め全般的に生理機能が低下していることが多く、症例によっては本薬の血漿中濃度が著明に上昇する可能性もあることから、高齢者では5mgから投与を開始する旨の記載を添付文書にて注意喚起すると回答した。

海外臨床試験（効果発現時期の検討を除く海外第Ⅲ相臨床試験）では、有害事象は65歳以上で227例56%、64歳未満で816例58%と同様であった。審査センターは、高齢者では生理機能の低下の可能性があるため開始用量を5mgからとする申請者の回答を了承した。

7) 背部痛及び筋肉痛について

審査センターは、液剤を用いた反復投与試験（添付資料トー3）において、本剤40mgの1日2回投与群で4日目に被験者12例中8例が中等度の背部痛及び筋肉痛（下肢痛）が認められ、投与4日目に治験が中止されているため、背部痛に対する安全性について考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。液剤を用いた反復投与試験（添付資料トー3）では、本剤40mgを1日2回投与した際に背部痛もしくは筋肉痛（下肢痛）が認められているが、正常範囲を超えるCK上昇は認められなかったこと、免疫学的検査やウイルス検査でも背部痛や筋肉痛の原因となりうるものはなかったこと、神経科医による診察でも原因不明とされたことより、原因を特定することはできない。しかし、症状発現後も特別な治療を必要とす

ることなく、投与中止もしくは鎮痛剤（パラセタモール）の使用等の一般的な処置により完全に消失し後遺症はなかった。したがって、本剤との因果関係は否定できないが臨床的には重大な有害事象ではない。また、臨床薬理試験32試験の1049例中40例に背部痛が、28例に筋肉痛が認められたが、本剤40mg以上を投与した症例で多くみられたため、用量の増加と投与間隔の短縮により増加すると考えた。投与間隔を24時間以上とするとしている申請用法用量が遵守されれば背部痛や筋肉痛の発現する頻度は非常に低いと考える。

審査センターは、用法用量が遵守されれば背部痛及び筋肉痛の発現頻度が低くなることは了承するが、肝障害、腎障害、高齢者及び薬物併用時など、血中濃度が増加する可能性のある状況においては十分注意する必要があると考える。

8) 血糖値への影響について

非臨床試験において、ラットへの反復投与毒性試験では脾臓への影響が15mg/kg/日以上で認められ、一般薬理試験では10mg/kg投与時に血糖値の有意な上昇が認められている。審査センターは、ラットへの3mg/kg経口投与時の曝露量を最大推奨臨床用量（20mg/日）における血漿中未変化体濃度と比較した場合の安全域は約2.6倍であること、ヒトにおける本薬の薬物動態には比較的大きな個体間変動があることなどを踏まえ、20mgの投与が行われる可能性の高い糖尿病を有する勃起障害患者等の血糖値に及ぼす影響について十分検討する必要があると考えており、この点について照会中である。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、本承認申請については以下のような問題点があると考ええる。

国内外臨床試験成績より、有効性に関する海外臨床試験成績の外挿は妥当であると考えられるが、日本人に対し、最大推奨用量として20mgを設定することに関しては、有効性及び安全性の観点から疑問である。

安全性については、特に心血管系有害事象、薬物相互作用、肝及び腎障害患者への投与について、添付文書において、提出された試験成績を踏まえた適切な注意喚起の必要があると考える。

これらの点を中心に、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

審査報告（2）

平成16年1月14日

1. 申請品目

〔販売名〕 レビトラ錠5mg、同10mg
〔一般名〕 塩酸バルデナフィル水和物
〔申請者〕 バイエル薬品株式会社
〔申請年月日〕 平成13年12月3日（輸入承認申請）

2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 用法・用量について

審査センターは、国内用量反応試験（ブリッジング試験）と国外後期第Ⅱ相試験の評価に基づいて、本剤の有効性はプラセボに優り、国内においても用量反応性が海外と同様に認められると考えた。しかし、国内用量反応試験では本剤10mg群と20mg群の有効性に大きな違いはなく、有害事象発現頻度及び心血管系の有害事象は用量依存的に増加することから、日本人及び国内医療環境下での20mg投与時の安全性が検証されたとは言い難く、リスク・ベネフィットの観点から、現在までに提出された試験成績に基づき、本邦において最大推奨用量を海外同様の20mgとすることは妥当ではないと判断した。加えて、専門委員より、本領域の薬物治療の現状として、パイアグラ錠の本邦最高用量（50mg）では、難治性勃起障害患者において満足できる有効性が示されず、より高用量（100mg）が用いられる場合があること、今回の申請資料についても、高用量が必要と考えられるより難治の患者群を含め日本人における本剤20mg投与のリスク・ベネフィットが明確になっていないことから、最高用量を10mgとした場合にパイアグラ錠同様の問題が生じる可能性があることが指摘された。

以上を踏まえ、審査センターは、国内用量反応試験における器質性及び混合性勃起障害患者の基礎疾患、病型分類の根拠及び国外後期第Ⅱ相試験との比較を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内用量反応試験における安全性解析対象280例のうち、器質性勃起障害患者19例の基礎疾患及び既往歴は高血圧、神経因性膀胱、直腸癌等であり、加齢及び性交渉がある時点から不可能になったことから器質性と判断された。混合性勃起障害患者15例については加齢や合併症に加え精神的な原因が考えられ混合性と判断された。一方、国外後期第Ⅱ相試験における安全性解析対象590例のうち、器質性及び混合性勃起障害患者はそれぞれ179例及び250例であった。病型の分類は治験担当医師が問診などにより行ったとされ、現時点でその根拠に関する情報を入手し国内同様に整理することは不可能である。勃起障害の病型の割合及び症例数は国内外で異なるものの、器質性及び混合性とされた症例における基礎疾患の種類及び頻度は、国内用量反応試験で高血圧：26.5%（9例）、前立腺肥大症：11.8%（4例）、高脂血症：5.9%（2例）、国外後期第Ⅱ相試験で高血圧：26.3%（113例）、下部尿路通過障害：12.8%（55例）、高脂血症：9.3%（40例）であり、器質性及び混合性勃起障害患者における基礎疾患の種類や頻度には国内外で大きな差異はないことが窺える。

審査センターは、専門協議での議論及び上記回答を踏まえ、現在まで提出された申請資料からは、日本人及び国内医療環境下での20mg投与の妥当性の根拠、難治性勃起障害患者

への適用及び用法用量の根拠は明確ではなく、それを検証するための臨床試験を国内で実施することが必要であると考え、この点について申請者の対応を求めた。

これに対して、申請者は以下のように回答した。20mgが必要であると主張した患者集団におけるリスク・ベネフィットは、本邦では明確にされていないと考える。症例によっては20mg投与が必要と考えられる難治性の勃起障害患者として、糖尿病及び脊髄損傷を有する患者を対象とし、本邦において臨床試験を実施する。20mg錠については、今回は申請を取り下げ、今後実施する臨床試験成績及び国内外市販後調査等を踏まえ、日本人における20mg投与のリスク・ベネフィットを明らかにした上で一部変更承認申請を行う。

審査センターは、現在提出されている資料に基づいて、本邦における最大推奨用量を10mgとすることは妥当であると判断した。また、日本人糖尿病及び脊髄損傷を有する勃起障害患者における用法用量の検討、有効性及び安全性の確認を行うことは、本剤の適正使用の上で必要であると判断し、以上の申請者の回答について了承した。

(2) 循環器関連の有害事象に対する安全性の確保及び注意喚起について

1) α 遮断薬の併用について

専門協議以降、申請者より、米国で新たに実施された相互作用試験4試験（ニトログリセリン併用1試験、 α 遮断薬併用3試験）が追加提出された。提出された α 遮断薬併用試験の成績の概略は以下のようなものであった。

①テラゾシンとの相互作用試験：中高年健康男性30例（45～75歳）にテラゾシン10mg1日1回反復投与時の定常状態において、プラセボ、本剤10mg及び20mgをテラゾシンと同時に並びに投与6時間後に単回投与した。6時間後投与では、プラセボと比較して、立位の収縮期及び拡張期血圧がそれぞれ最大7～11mmHg及び4～7mmHg低下した。30例中4例で有害事象（起立性低血圧1例、起立性低血圧・めまい1例、胃食道逆流・食道潰瘍1例）が発現したため治験薬の投与が中止された。同時投与では、立位血圧がそれぞれ最大14～23mmHg及び最大9mmHg低下し、13例で低血圧及び起立性低血圧が発現したため、この時点で試験が中止された。

②タムスロシンとの相互作用試験：中高年健康成人男性30例（45～75歳）にタムスロシン0.4mg1日1回反復投与時の定常状態において、プラセボ、本薬10mg及び20mgをタムスロシンの投与4並びに10時間後に単回投与した。4時間後投与では、プラセボと比較して、立位の収縮期及び拡張期血圧は最大8mmHg及び7mmHg低下し、10時間後投与では、それぞれ最大4～8mmHg及び3～4mmHg低下した。有害事象は計175件認められ、立位収縮期血圧が85mmHg以下に低下した3例4件については重篤な有害事象と判断された。

③本剤5mgとテラゾシン又はタムスロシンとの相互作用試験： α 遮断薬による治療により状態が安定している前立腺肥大症患者42例（49～79歳）を対象に本薬5mg及びプラセボをテラゾシン又はタムスロシンと同時に並びに6時間後に投与した。同時投与では、プラセボと比較して立位の収縮期及び拡張期血圧は、テラゾシン併用で最大3mmHg及び2mmHg、タムスロシン併用で最大6mmHg及び2mmHg低下し（以下、同様に収縮期及び拡張期血圧についてテラゾシン、タムスロシンの順）、臥位血圧は、最大4mmHg及び2mmHg、最大4mmHg及び1mmHg低下した。6時間後投与では、立位血圧は、最大4mmHg及び3mmHg、最大4mmHg及び2mmHg低下し、臥位血圧は最大4mmHg及び5mmHg、最大5mmHg及び3mmHg低下した。

申請者は、これら試験成績に基づいて α 遮断薬との併用は慎重投与とすると説明した。

審査センターは、米国で α 遮断薬が併用禁忌となった背景について説明を求め、結果的に本剤と α 遮断薬との相互作用に関するデータが不十分であると判断されたこと、現在までに提出された試験成績及び本邦の用法用量を踏まえると、現時点では本邦においても α

遮断薬との併用は禁忌とするのが妥当であると判断した。しかしながら、米国で計画中の相互作用試験の成績を含め新たな情報が集積された時点で、改めて α 遮断薬の併用について検討すべきであると判断した。（市販後調査の内容について参照）

以上を踏まえ、 α 遮断薬を投与中の患者については禁忌とされた。

2) QT間隔延長について

審査センターは、国内用量反応試験及び国外後期第II相試験の20mg投与例の各測定時点の他、高用量（80mg）投与例の投与前及びTmax付近の心電図の提出を求め、提出された全ての心電図（コピー）について検討を行った。その上で、本薬によるQT間隔延長のリスクについて説明を求めた。また、提出された一部の心電図において、判読不能（コピー不良あるいは心電図の測定上の問題の可能性のため）のものがある点及び個々の心電図波形についての申請者の評価について確認した。

申請者は以下のように回答した。本薬の心電図に対する影響については、米国で実施された臨床薬理試験（追加提出）において、健康被験者への本剤10mg及び80mg、シルデナフィル50mg及び400mg、モキシフロキサシン400mg、プラセボの二重盲検クロスオーバー法による単回投与時の成績より、本薬投与におけるQT間隔の延長のリスクはシルデナフィルと同程度であると考える。また、本申請の臨床試験において、申請者自らは心電図の検討は行っておらず、専門家による統一的な評価も実施していない。現時点では、本剤の投与に際して心電図の確認を行う必要はないものと判断しているが、既にQT間隔延長を伴っている患者等への投与については禁忌とする。

審査センターは、本剤の適用患者においては、繰り返し投与により基準値内ながらQT間隔が延長する傾向が国内外共に明確にみられていること、本剤が適用される患者は比較的高齢で合併症を有している場合も考えられることなどを踏まえると、心電図上問題がみられている患者への本薬の投与については注意が必要であると考え。また、PDE5阻害薬の循環器への作用を考えると、治験における申請者の心電図の評価については今後改善の余地があると考え。

以上を踏まえ、先天性のQT延長患者（QT延長症候群）、クラスIA（キニジン、プロカイナムイド等）又はクラスIII（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者は禁忌とされた。また、使用上の注意に「臨床薬理試験において本剤投与によるQTc延長がみられていることから、心血管系障害又は肝障害を有する患者に対しては、本剤投与中に必要に応じて心電図検査を実施することが望ましい」との注意喚起がなされた。

審査センターは以上について了承した。

3) 心血管系有害事象発現の際の対処方法について

審査センターは、専門協議での議論を踏まえ、副作用が生じたときの対処方法、循環器系疾患を併発している場合の処方可否、循環器専門医への注意点等、本剤の適正使用のための方策についての具体的な対応を申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。バイアグラ錠の心血管系問題検討委員会報告書（Japanese Circulation Journal 64:1389-1402,2000）を参考とし、本剤の適正使用のための患者用「小冊子」及び医療関係者用「チェックリスト」を作成し、副作用が生じたときの対処方法等を使用上の注意の解説書に記載し周知徹底する。

審査センターは、本剤についてもバイアグラ錠同様の対応がなされることを確認し、申請者の回答について了承した。

4) 心筋梗塞発症例について

審査センターは、国内外で報告された心筋梗塞発症例の詳細について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。心筋梗塞発症例は国外臨床試験において4例報告され年齢は52～64歳、3例は糖尿病を有する勃起障害患者であった。投与量は20mg投与が3例、10mg投与が1例であり、20mg投与の1例は中等度で非重篤、治験薬との関連性は「関係なし」であったが、その他3例は高度で重篤、治験薬との関連性は「関係ないらしい」とされた。治療として、ジゴキシン投与、ヘパリン及び組織プラスミノゲン賦活剤、冠動脈へのステント挿入及び血管形成術等が行われ、1例で硝酸剤が投与された。

以上の心血管系有害事象の検討を踏まえ、添付文書の警告欄において、類薬同様「心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること」との注意喚起がなされた。

(3) 高齢者、肝及び腎障害患者への投与について

審査センターは、薬物動態試験成績及び安全性の評価を踏まえ、高齢者、肝及び腎障害患者に対する投与について再度検討し、用法用量欄に記載するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。高齢者及び肝障害患者への投与は、類薬同様に用法用量欄へ記載する。肝障害患者において、軽度（Child-Pugh A）の患者では特に用量調節の必要はないが、中等度（Child-Pugh B）の患者は5mgを開始用量とし、本邦における用法用量を踏まえると最高用量については特に明記する必要はないと考える。腎障害患者に対しては用量調節の必要はないと判断するが、血液透析が必要な腎障害患者では安全性は検討されていないことから現時点では禁忌とする。

審査センターは、以上について了承した。

(4) 薬物相互作用について

審査センターは、専門協議での議論を踏まえ、相互作用試験成績に基づいて、CYP3A4阻害薬を中心に薬物相互作用に関する注意喚起について再度検討するよう求めた。

申請者は、リトナビルとの薬物相互作用試験を追加資料として提出するとともに以下のように回答した。リトナビルとの相互作用試験では、本薬5mg単回投与時のCmax及びAUC₀₋₂₄はリトナビル600mg反復投与によりそれぞれ13倍及び49倍に増加し、消失半減期は10倍に延長した。併用時に血中曝露量が大きく上昇するHIVプロテアーゼ阻害薬や抗真菌薬は併用禁忌とし、エリスロマイシン併用時の最大投与量は5mgとする。前立腺癌治療薬との併用について、国内外臨床試験では前立腺癌治療薬（エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤、抗癌剤）が併用された症例はなかった。ピカルタミドは、*in vitro*の検討ではCYP3A4を阻害することが確認され、主にCYP3A4により代謝される薬物は併用注意に設定されている。したがって、ピカルタミドの併用により本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないことから併用注意とする。また、今後本薬とこれら前立腺癌治療薬との併用に関する情報収集に努め、得られた情報については臨床現場への適正な提供を行う。

審査センターは、本薬の消失におけるCYP3A4の関与は大きく、絶対BAの値及び薬物相互作用試験成績等からみて、CYP3A4の阻害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は、シルデナフィルでみられる影響より大きいと考える。本邦における用法用量も踏まえると、CYP3A4を強く阻害する薬物との併用を禁忌とすることは妥当であると考え。また、市販後においても、併用薬に関する調査結果は速やかに臨床現場に提供し、さらに必要に応じて相互作用試験に基づいたデータの収集を行うなどの対応が必要であると考え。（市販後調査

の内容について参照)

この他、シロスタゾール等との併用についての照会に対する回答が提出され、審査センターはこれらの回答について了承した。

(5) 糖尿病を有する勃起障害患者における耐糖能への影響について

審査センターは、非臨床試験成績（毒性及び一般薬理）では膵臓及び血糖値への影響が示唆されていることから、本薬による血糖値への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床で示唆された膵臓及び血糖値への影響は高用量でのみ認められ、反復投与毒性試験では膵臓の変化は認められず、一般薬理試験での非絶食ラットにおける一過性の血糖値上昇は生理的変動の範囲内であった。PDE5は膵管の上皮内に存在するが、直接及び間接的にインスリン分泌に関与するとの報告はない。また、海外市販後副作用自発報告において耐糖能異常に関連する有害事象の報告例はない。しかし、糖尿病を有する勃起障害患者における耐糖能への影響については検討されていないことから、糖尿病を有する勃起障害患者を対象とした臨床試験実施の際、HbA_{1c}をもとに血糖コントロールに及ぼす影響について検討し、さらに国内市販後成績調査では血糖コントロールへの影響について確認する。

審査センターは以上の回答を了承した。

(6) 網膜への影響について

審査センターは、専門協議での議論を踏まえ、PDE阻害剤による網膜障害に関し、日本人を含めアジア人における検討の必要があると考え、申請者の対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬が網膜機能に及ぼす影響を検討した国外臨床薬理試験の被験者にアジア人種が2例含まれ、本薬の色覚に対する影響は欧米人と同様であり、網膜電位検査では臨床上有意な変動はみられなかった。しかしながら、日本人を含むアジア人での網膜に関する例数が少ないことから、今後、健康成人男性を対象とした臨床薬理試験を国内外で実施し、網膜電位、眼圧及び眼科的検査を行い、網膜機能に対する影響を日本人で検討するとともに国内外の比較を行うことを考えている。また、市販後大規模調査（目標症例数：6万例）において日本では約3000例を集積すること、また、6カ月の長期使用の患者における調査を実施することを計画しており、これらの調査により情報を収集することを考えている。（市販後調査の内容について参照）

審査センターは、網膜機能に対する影響の検討については、日本人において早急に検討を行い、また、特に高齢者についての情報が得られるよう考慮する必要があると考える。

(7) 市販後調査の内容について

審査センターは、実施予定の臨床試験及び市販後に実施する調査の内容について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。今後国内で実施する臨床試験は3試験を予定している。糖尿病を有する勃起障害患者を対象とした比較試験において、本剤10mgと20mg投与の有効性及び安全性を無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較により検討する。脊髄損傷を有する勃起障害患者を対象とした臨床試験において、本剤10mg及び20mgの有効性及び安全性を検討する。本試験は非盲検非対照試験として実施するが、薬効評価への影響を最小限とするよう留意し速やかに試験を実施する。網膜機能に対する影響を検討する臨床薬理試験は、健康成人男性を対象として、プラセボとの無作為化二重盲検比較試験として実施し、国外

で実施する同様な試験との比較も行う。また、国外においても臨床試験4試験を実施し、これらはいずれも前立腺肥大症患者を対象とした α 遮断薬（アルフゾシン、タムスロシン）との相互作用試験である。市販後の調査としては、市販直後調査、使用成績調査、長期使用の患者における調査を実施し、高齢者、心血管系障害患者、肝障害患者、降圧薬併用患者、前立腺癌治療薬併用患者及びCYP3A4阻害剤の併用については、使用成績調査及び長期使用の患者における調査により集積された症例において検討し、問題が認められた場合は、新たな特別調査あるいは市販後臨床試験を実施する。また、糖尿病を有する勃起障害患者を対象とした比較試験において、心電図、血糖値及びHbA_{1c}を、脊髄損傷を有する勃起障害患者を対象とした臨床試験において心電図を測定し、本薬の耐糖能及び心電図に及ぼす影響を検討する。

審査センターは、以上の回答を了承した。

(8) 有効期間について

原薬及び製剤の長期保存試験については、申請時それぞれ18カ月及び12カ月までの成績が提出されていたが、その後、36カ月までの長期保存試験結果が追加提出され、原薬のリテスト期間は36カ月、製剤の貯法及び有効期間は「気密容器、36カ月」と設定された。

審査センターは提出された資料を検討した結果、原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間の設定は妥当であると判断した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、下記の効能・効果、用法・用量及び承認条件のもとで本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが妥当であると判断する。また、製剤は毒薬及び劇薬並びに生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しない。

[効能・効果]	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者）
[用法・用量]	通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10mgを性行為の約1時間前に経口投与する。高齢者（65歳以上）、中等度の肝障害のある患者については、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、5mgを開始用量とすること。1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。
[承認条件]	糖尿病及び脊髄損傷を有する勃起障害患者における本薬の用法用量の検討、有効性及び安全性を確認するための臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告すること。

※2007年5月改訂(第6版)
 ※2005年10月改訂

貯法: 室温保存
 使用期限: 外箱に表示

指定医薬品
 処方せん医薬品

勃起不全治療剤

レビトラ錠5mg

レビトラ錠10mg

レビトラ錠20mg

(塩酸バルデナフィル水和物製剤)

日本標準商品分類番号 87259

承認番号	5mg	21600AMY00075
	10mg	21600AMY00076
	20mg	21900AMX00934
薬価	5mg	薬価基準未収載
	10mg	薬価基準未収載
	20mg	薬価基準未収載
販売開始	5mg	2004年6月
	10mg	2004年6月
	20mg	
国産	2003年3月	



LEVITRA®5mg / LEVITRA®10mg / LEVITRA®20mg

D9

注意—医師の処方せんにより使用すること

■警告

- ※ (1)本剤と硝酸剤あるいは一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン, 亜硝酸アミル, 硝酸イソソルビド, ニコランジル等)との併用により降圧作用が増強し, 過度に血圧を下降させることがあるので, 本剤投与の前に, 硝酸剤あるいは一酸化窒素(NO)供与剤が投与されていないことを十分確認し, 本剤投与中及び投与後においても硝酸剤あるいは一酸化窒素(NO)供与剤が投与されないよう十分注意すること. [[禁忌] (2)の項参照]
- ※ (2)心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので, 本剤投与の前に, 心血管系障害の有無等を十分確認すること. [[禁忌]の項及び「副作用」の項参照]

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- ※ (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ※ (2)硝酸剤あるいは一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン, 亜硝酸アミル, 硝酸イソソルビド, ニコランジル等)を投与中の患者 [[相互作用] (1)の項参照]
- (3)心血管系障害を有するなど性行為が不相当と考えられる患者
- (4)先天性のQT延長患者(QT延長症候群), クラスIA(キニジン, プロカインアミド等)又はクラスIII(アミオダロン, ソタロール等)の抗不整脈薬を投与中の患者 [[相互作用] (1)の項参照]
- (5)脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者
- (6)重度の肝障害のある患者
- (7)血液透析が必要な腎障害, 低血圧(安静時収縮期血圧<90mmHg)又は治療による管理がなされていない高血圧(安静時収縮期血圧>170mmHg又は安静時拡張期血圧>100mmHg), 不安定狭心症のある患者
- (8)リトナビル, インジナビル, アタザナビル, サキナビル, メシル酸サキナビル, ホスアンブレナビル, ロピナビル・リトナビルを投与中の患者 [[相互作用] (1)の項参照]
- (9)ケトコナゾール, イトラコナゾールを投与中の患者 [[相互作用] (1)の項参照]
- (10)α遮断薬を投与中の患者 [[相互作用] (1)の項参照]
- (11)網膜色素変性症患者 [網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼ(PDE)の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる.]

■組成・性状

※ 本剤は1錠中バルデナフィルとして5mg, 10mg又は20mg(塩酸バルデナフィル水和物として5.926mg, 11.852mg又は23.705mg)を含有する淡黄赤色のフィルムコート錠である。

添加剤として結晶セルロース, クロスポドン, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール400, 酸化チタン, 黄色三二酸化鉄, 三二酸化鉄を含有する。

販売名		レビトラ錠5mg	レビトラ錠10mg	レビトラ錠20mg
外形	上面			
	下面			
	側面			
直径(mm)		6.0	7.0	8.0
厚さ(mm)		2.7~3.1	3.0~3.4	3.3~3.7
重さ(mg)		89.8	129.0	182.6

■効能・効果

勃起不全(満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者)

■用法・用量

※ 通常, 成人には1日1回バルデナフィルとして10mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10mgの投与で十分な効果が得られず, 忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては, 20mgに増量することができる。

高齢者(65歳以上), 中等度の肝障害のある患者については, 本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので, 5mgを開始用量とし, 最高用量は10mgとする。

1日の投与は1回とし, 投与間隔は24時間以上とすること。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- (1)陰茎の構造上欠陥(屈曲, 陰茎の線維化, Peyronie病等)のある患者 [性行為が困難であり痛みを伴う可能性がある.]
- (2)持続勃起症の素因となり得る疾患(鎌状赤血球性貧血, 多発性骨髄腫, 白血病等)のある患者
- (3)他の勃起不全治療薬を投与中の患者 [他の勃起不全治療薬との併用使用の経験がない.]
- (4)出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者 [ニトロプルシドナトリウム(NO供与剤)の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない.]
- (5)チトクロームP4503A4を阻害する薬剤(エリスロマイシン)を投与中の患者 [本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので, 投与量は5mgを超えないこと. (「相互作用」(2)の項参照)]

- (6)高齢者(65歳以上)〔高齢者への投与〕の項参照
 (7)中等度の肝障害のある患者〔本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、低用量(5mg)から投与を開始するなど慎重に投与すること。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)投与に際しては、勃起不全及びその基礎疾患の診断のため、既往歴の調査や諸検査を行い、客観的な診断に基づき臨床治療が必要とされる患者に限定すること。
 (2)性行為は心臓へのリスクを伴うため、勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度な血圧低下があらわれる場合がある。大動脈弁狭窄症、特発性肥大型大動脈弁下狭窄症等、左室流出路の閉塞を有する患者は本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合がある。心血管系の状態によって性行為が望ましくない患者には勃起不全治療薬の使用は行うべきではない。
 (3)臨床薬理試験において本剤投与によるQTc延長がみられていることから、心血管系障害又は肝障害を有する患者に対しては、本剤投与中に必要に応じて心電図検査を実施することが望ましい。
 (4)4時間以上の勃起の延長又は持続勃起(6時間以上持続する痛みを伴う勃起)が外国臨床試験で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合には直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。
 (5)本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。
 (6)臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は、主にチトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

- (1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及びNO供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソルビド、ニコランジル等)	併用により、降圧作用を増強し、過度に血圧を低下させることがある。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介するNOの降圧作用が増強する。
リトナビル ノービア	本剤のAUC ₀₋₂₄ が49倍に増加し、C _{max} が13倍に上昇し、半減期が10倍に延長するとの報告がある ¹⁾ 。〔薬物動態〕の項参照]	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。
インジナビル クリキシバン	本剤のAUCが16倍に増加し、C _{max} が7倍に上昇し、半減期が2倍に延長するとの報告がある ²⁾ 。〔薬物動態〕の項参照]	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル レイアタツツ サキナビル フォートベイス メシル酸サキナビル インビラーゼ ホスアンブレナビル レクシヴァ ロピナビル・リトナビル カレトラ	本剤の血漿中濃度が上昇し、半減期が延長するおそれがある。	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。
ケトコナゾール 経口剤：国内未発売 イトラコナゾール イトリゾール	本剤のAUCが10倍に増加し、C _{max} が4倍に上昇するとの報告がある ³⁾ 。〔薬物動態〕の項参照]	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。
α遮断薬 (テラゾシン、タムスロシン等)	併用により、低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある ⁴⁾ 。〔薬物動態〕の項参照]	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用が増強する。
クラスIA抗不整脈薬 (キニジン、プロカイニアミド等) クラスIII抗不整脈薬 (アミオダロン、ソタロール等)	本剤の心臓伝導系への影響を検討する臨床薬理試験において本剤投与によるQTc延長がみられている ⁵⁾ 。〔薬物動態〕の項参照]	これらの薬剤はいずれもQTc延長作用がみられている。本剤を併用した場合、相加的なQTc延長がみられるおそれがある。

- (2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン	本剤のAUCが4倍に増加し、C _{max} が3倍に上昇するとの報告がある ⁶⁾ 。〔薬物動態〕の項参照]	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。
ビカルタミド	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。
CYP3A4誘導薬 (リファンピシン等)	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	代謝酵素誘導によりクリアランスが増加する。
カルベリチド	併用により、降圧作用が増強するおそれがある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

※国内データ：国内で実施された臨床試験において、本剤5mg, 10mg, 20mgを投与された総症例913例中257例(28.15%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり143例(15.66%)、頭痛51例(5.59%)、鼻閉27例(2.96%)、心悸亢進27例(2.96%)等であった。

外国データ：外国で実施された臨床試験において、本剤5mg, 10mg, 20mgを投与された総症例7,080例中2,206例(31.16%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛871例(12.30%)、ほてり749例(10.58%)、鼻閉313例(4.42%)、消化不良230例(3.25%)及びめまい125例(1.77%)等であった。

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

頻度 種類	10% 以上	1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.01~0.1% 未満	頻度 不明 ^{※1}
循環器	ほてり		顔面浮腫, 高血圧, 心悸亢進, 頻脈, 低血圧, 起立性低血圧	狭心症, 心筋虚血, 失神	心筋梗塞 ^{※2}
精神 神経系	頭痛	めまい	感覚鈍麻, 不眠症, 異常感覚, 傾眠, 眩暈	緊張亢進, 不安	
肝臓			肝機能検査異常, γ-GTP上昇		
呼吸器		鼻閉	呼吸困難, 副鼻腔うっ血, 鼻出血		
筋・ 骨格系			背部痛, 関節痛, 筋肉痛	頸部痛	
皮膚			光線過敏性反応, 痒疹, 発疹, 発汗		
消化器		消化不良, 嘔気	腹痛, 下痢, 口内乾燥, 胃炎, 嘔吐, 食道炎, 胃食道逆流	嚥下障害	
感覚器			視覚異常, 霧視, 彩視症, 結膜炎, 眼痛, 羞明, 耳鳴, 流涙	緑内障	
その他			無力症, 胸痛, 灼熱感, CK (CPK) 上昇, 異常感	射精障害, アナフィラキシー反応, インフルエンザ症候群, 持続勃起, 勃起増強(勃起時疼痛等)	

※1：自発報告等を含むため頻度不明

※2：因果関係は明らかではないが、外国において市販後、本剤投与後に心筋梗塞が発症したことが報告されている。

5. 高齢者への投与

本剤の血漿中濃度が上昇することがあるので、低用量(5mg)から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

女性に対する適応はない。

7. 小児等への投与

小児等に対する適応はない。

8. 過量投与

(1) 症状

外国において、健康成人男子に対する120mg単回投与では、一過性の背部痛、筋肉痛、視覚異常がみられたが、重篤な有害事象は認められなかった。40mg1日2回投与で、高度の背部痛が認められたが、筋肉系、神経系の障害は認められなかった^{※1}。

(2) 処置

過量投与の際の特に効果的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

※(1)薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害薬投与中に、まれに、視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症(NAION)の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子〔年齢(50歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた。

※(2)薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている^{※10}。

(3)本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

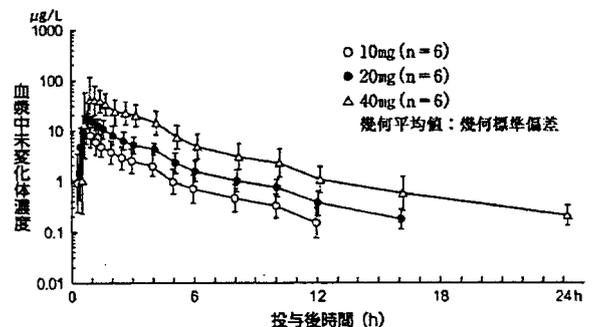
注1：40mg, 120mgは国内承認用量と異なる。

■ 薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人男子18例に、バルデナフィル10mg, 20mg及び40mgを空腹時単回経口投与した場合^{※2}、血漿中未変化体濃度は投与後0.75時間にピークに達し、以後約3.2~5.3時間の半減期で速やかに消失した。未変化体のAUC及びCmaxは、用量比にほぼ応じて増加した^{※1}。



投与量	AUC (µg·h/L)	Cmax (µg/L)	tmax ^{※1} (h)	t _{1/2} (h)
10mg	20.94 (1.72)	10.05 (1.86)	0.75 (0.50~1.00)	3.19 (1.08)
20mg	44.14 (1.39)	18.35 (1.29)	0.75 (0.50~1.00)	3.98 (1.46)
40mg	137.73 (1.72)	51.71 (1.86)	0.75 (0.75~3.00)	5.33 (1.20)

※1：中央値(範囲)

幾何平均値(幾何標準偏差), n=6

(2)反復投与(外国人における成績)

健康成人男子43例に、バルデナフィルを1日1回14日間(40mg)、1日1回(20, 40mg)又は隔日1回(40mg)31日間反復経口投与した場合¹²、血漿中未変化体濃度推移は、いずれの投与量、投与方法及び投与期間においても初回投与後とほぼ同様であった。また、未変化体の薬物動態学的パラメータにも大きな変動はみられず、反復投与による蓄積性は認められなかった^{12, 13}。

2. 吸収・代謝・排泄(外国人における成績)

本剤は経口投与後に初回通過効果を受け、絶対的バイオアベイラビリティは約15%であった¹⁴。健康成人男子に¹⁴Cバルデナフィル33mgを単回経口投与した場合¹⁵、投与量の約93%が投与後168時間までの糞中に排泄された。血漿中主代謝物はN-脱エチル体(M1)であり、未変化体とはほぼ等量存在したが、その多くはN-グルクロン酸結合体であった。尿中及び糞中ではM1が主代謝物として認められたが、糞中ではN,N'-脱エチレン体がM1について多く存在した。これら排泄物中への未変化体の排泄率はそれぞれ投与量の1%未満とわずかであった¹⁵。

3. 血漿蛋白結合率

未変化体及び血漿中主代謝物であるM1の血漿蛋白結合率は、血漿中濃度にかかわらず、いずれも約95%であり、その結合は可逆的であった^{16, 17}。

4. 食事の影響(外国人における成績)

健康成人男子24例にバルデナフィル20mgを標準的な食事(総エネルギーに占める脂肪の割合が約30%)摂取直後に投与した場合、未変化体のAUC及びC_{max}に食事摂取による影響は認められなかった¹⁸。

5. 高齢者(外国人における成績)

健康な非高齢男子(18~45歳)8例及び高齢男子(66~78歳)9例に、バルデナフィル40mgを空腹時単回経口投与した場合¹⁹、高齢男子では未変化体のAUC及びC_{max}が非高齢男子に比べて約1.3~1.5倍とやや高かった¹⁹。

6. 腎障害患者(外国人における成績)

健康成人男子8例及び腎障害患者24例に、バルデナフィル20mgを空腹時単回経口投与した場合、中等度の腎障害患者(CL_{cr} = 30~50mL/min)及び重度の腎障害患者(CL_{cr} ≤ 30mL/min)の未変化体AUC及びC_{max}は、健康成人男子に比べ約1.2~1.4倍とやや高い値を示したが、CL_{cr}とAUCあるいはC_{max}との間に有意な相関は認められなかった²⁰。

7. 肝障害患者(外国人における成績)

健康成人男子6例及び肝障害患者12例に、バルデナフィル10mgを空腹時単回経口投与した場合、中等度の肝障害患者(Child-Pugh class B)の未変化体AUC及びC_{max}は健康成人男子と比べ、約2.3~2.6倍に増加した²¹。

8. 薬物相互作用試験(外国人における成績)

(1)リトナビル

健康成人男子18例に対し、リトナビル600mg1日2回反復投与時に、バルデナフィル5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC₀₋₂₄及びC_{max}が単独投与時と比較して、それぞれ49倍及び13倍に増加し、t_{1/2}が10倍に延長した²²。

(2)インジナビル

健康成人男子17例に対し、インジナビル800mg1日3回反復投与時に、バルデナフィル10mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC及びC_{max}が単独投与時と比較して、それぞれ16倍及び7倍に増加し、t_{1/2}が2倍に延長した²³。

(3)ケトコナゾール

健康成人男子12例に対し、ケトコナゾール200mgを経口にて1日1回反復投与時(経口剤は国内未発売)にバルデナフィル5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC及びC_{max}が単独投与時と比較して、それぞれ10倍及び4倍に増加した。t_{1/2}の延長は認められなかった²⁴。

(4)エリスロマイシン

健康成人男子12例に対し、エリスロマイシン500mg1日3回反復投与時にバルデナフィル5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC及びC_{max}が単独投与時と比較して、それぞれ4倍及び3倍に増加した。t_{1/2}の延長は認められなかった²⁵。

(5)テラゾシン

中高年健康成人男子30例に対し、テラゾシン10mg1日1回(国内で承認されている1日最高用量は8mg)反復投与時の定常状態において、バルデナフィル10mg、20mg及びプラセボをテラゾシンと同時に並びに投与6時間後に単回投与した。バルデナフィルをテラゾシンと同時に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、立位の収縮期血圧で最大14~23mmHg、拡張期血圧で最大9mmHg低下した。バルデナフィルをテラゾシン投与6時間後に投与した場合には、立位血圧がそれぞれ最大7~11mmHg及び4~7mmHg低下した²⁶。テラゾシンによる治療で患者の状態が安定している前立腺肥大患者21例に対し、バルデナフィル5mg及びプラセボをテラゾシンと同時に並びに投与6時間後に単回投与した。バルデナフィルをテラゾシンと同時に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、臥位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大3mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下した。バルデナフィルをテラゾシン投与6時間後に投与した場合には、臥位血圧がそれぞれ最大4mmHg及び5mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大3mmHg低下した²⁶。

(6)タムスロシン

中高年健康成人男子30例に対し、タムスロシン0.4mg1日1回(国内承認用法・用量は0.2mg1日1回食後投与)反復投与時の定常状態において、バルデナフィル10mg、20mg及びプラセボをタムスロシン投与4時間後並びに投与10時間後に単回投与した。バルデナフィルをタムスロシン投与4時間後に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、立位の収縮期血圧で最大8mmHg、拡張期血圧で最大7mmHg低下した。バルデナフィルをタムスロシン投与10時間後に投与した場合には、立位血圧がそれぞれ最大4~8mmHg及び3~4mmHg低下した²⁷。

タムスロシンによる治療で患者の状態が安定している前立腺肥大患者21例に対し、バルデナフィル5mg及びプラセボをタムスロシンと同時に並びに投与6時間後に単回投与した。バルデナフィルをタムスロシンと同時に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、臥位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大1mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大6mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下した。バルデナフィルをタムスロシン投与6時間後に投与した場合には、臥位血圧がそれぞれ最大5mmHg及び3mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下した²⁷。

その他、制酸剤(水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤)、シメチジン、ラニチジン、ジゴキシン、ワルファリン、グリベンクラミド、ニフェジピン、アスピリン、アルコールとの相互作用について臨床試験により検討しているが、バルデナフィル併用による薬物動態学的相互作用は認められなかった。また、本剤投与によりニフェジピン又はアルコールの降圧作用に対する明らかな増強は認められず、さらにワルファリン及びアスピリン使用時の凝固能にも影響を及ぼさなかった²²⁻²⁸。

注2: 33mg, 40mgは国内承認用量と異なる。