

衛研発第2092号

平成16年1月15日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果
を下記の通り報告する。

記

[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

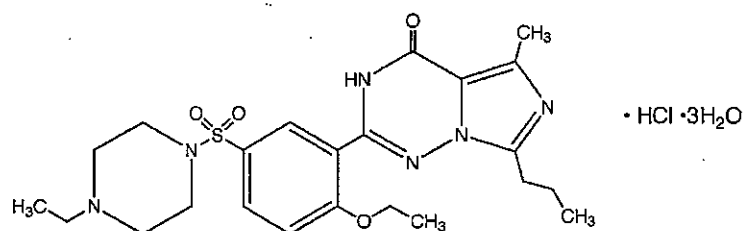
[申請者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成13年12月3日（輸入承認申請）

[剤型・含量] 一錠中にバルデナフィルとして5mg又は10mgを含有する

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式：C₂₃H₃₂N₆O₄S • HCl • 3H₂O

分子量：579.11

[化学名]

日本名：1-{{3-(3,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル}スルホニル}-4-エチルピペラジン 一塩酸塩
三水和物

英名：1-{{3-(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl}sulfonyl}-4-ethylpiperazine monohydrochloride trihydrate

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成16年1月15日

[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）

[審査結果]

国内用量反応試験（ブリッジング試験）と海外後期第Ⅱ相試験の評価に基づき、本剤の有効性はプラセボに優り、国内においても海外同様に用量反応性が認められると判断する。安全性に関して、有害事象発現頻度及び心血管系の有害事象は、用量依存的に増加していると判断する。

以上より、有効性に関して海外臨床試験成績の本邦への外挿は妥当であると判断するが、リスク・ベネフィットの観点から、本邦の用法用量における最大推奨用量20mgの設定及び難治性勃起障害患者への適用の根拠は、提出された資料において明確に示されているとは判断できない。したがって、最大推奨用量は10mgとし、さらに日本人難治性勃起障害患者における本薬の有効性及び安全性並びに用法用量について検討することが必要であると判断する。また、 α 遮断薬との併用、網膜機能に対する影響、薬物相互作用等、安全性に関する事項について引き続き検討を行い、得られた結果は適切に情報提供することが必要であると考えます。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量及び承認条件のもとで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と判断した。

[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。

審査報告（1）

平成15年3月12日

1. 申請品目

〔販売名〕	レビトラ錠5mg、同10mg、同20mg
〔一般名〕	塩酸バルデナフィル水和物
〔申請者名〕	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）
〔申請時効能・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できない患者）
〔申請時用法・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25分～1時間前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は1回20mg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。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤は、新有効成分塩酸バルデナフィル水和物を含有する製剤であり、勃起不全治療薬としてドイツ・バイエル社において開発されたホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害剤である。本邦において、第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅱ相臨床試験（用量反応試験）が実施され、用量反応試験を海外後期第Ⅱ相臨床試験とのブリッジング試験として、海外で実施された第Ⅲ相臨床試験（北アメリカ第Ⅲ相試験、ヨーロッパ第Ⅲ相試験、糖尿病を有する勃起障害患者における検討、根治的前立腺全摘除後の勃起障害患者における検討等）、長期投与試験及び臨床薬理試験成績を外挿した臨床データパッケージにより承認申請がなされた。

平成15年2月現在、海外ではメキシコ、アルゼンチン他、計7カ国で承認され、米国及びカナダ他、計29カ国で承認申請中である。なお、本邦では、類薬としてクエン酸シルデナフィル（パイアグラ錠25mg、同50mg）が平成11年1月に承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

塩酸バルデナフィル水和物は を出発物質として、多段階反応により合成され、化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル及び質量分析スペクトルにより確認された。塩酸バルデナフィル水和物の物理的・化学的性質として、性状（外観、におい及び味）、溶解度、解離定数、分配係数、結晶多形、熱分析、水分平衡、粉末X線回折、類縁物質及び強制分解生成物が調べられている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観及び溶解性）、確認試験（赤外吸収スペクトル及び塩化物）、硫酸塩、重金属、強熱残分、残留溶媒（ ）及び（ ）、類縁物質、水分、定量法及び含量が設定されている。

標準品について、精製法、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル及び¹H-NMRスペクトル）、類縁物質、水分及び定量法（滴定法）が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、純度試験（類縁物質）、水分、含量均一性試験、溶出試験、定量法及び含量が設定されて

いる。

臨床試験で用いられた製剤は以下の通りである。ドイツ・バイエル社では、液剤を用いて第Ⅰ相臨床試験を開始したが、後期第Ⅱ相臨床試験から錠剤（旧錠剤）を用いた。ただし、後期第Ⅱ相臨床試験においてはプラセボとの盲検を行うこと及び使用する錠剤の種類を増やさないために、旧錠剤をカプセルに充填した形態（エンカプセル剤）を用いた。ドイツ・バイエル社では後期第Ⅱ相臨床試験終了後、至適用量に合わせた製剤含量の見直し及び錠剤の処方変更を行い、第Ⅲ相臨床試験には市販製剤となる錠剤（申請製剤）を用いた。日本においては、エンカプセル剤を用いて第Ⅰ相臨床試験が実施され、申請製剤を用いて用量反応試験（ブリッジング試験）が実施された。

これら製剤間の生物学的同等性は、塩酸バルデナフィル水和物が塩基性薬物であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第64号、平成12年2月14日付）及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第67号、平成12年2月14日付）に準じ、pH \sim 、pH \sim 及び \sim を試験液として用いた毎分50回転並びにこれらの条件の中から標準製剤の溶出の最も遅い試験液（pH \sim ）での毎分100回転の合計 \sim つの異なる溶出試験条件で検討された。エンカプセル剤の含量違い製剤（5mg、10mg及び20mg）は、カプセル内に充填されている \sim か \sim かつ含量違い製剤間の溶出挙動が同じであることから、これらエンカプセル剤の含量違い製剤は互いに生物学的に同等であると判断された。エンカプセル剤と申請製剤（5mg及び20mg）は溶出挙動は同等であったことから、エンカプセル剤と申請製剤の各含量製剤は生物学的に同等であると判断された。申請製剤の含量違い製剤（5mg、10mg及び20mg）は、全ての溶出条件において、比較した製剤間の溶出挙動は同等であったことから、申請製剤の含量違い製剤は生物学的に同等であると判断された。以上より、臨床試験に用いられた製剤は、互いに生物学的に同等であると判断された。

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、液体クロマトグラフ法を用いた分析法について、分析法バリデーションにおける室内再現精度の評価では、その変動要因を「試験者」及び「装置」とし、それらの組み合わせで評価していたことから、他の変動要因についても評価する必要はないか尋ねた。

申請者は、変動要因として「試験者」、「装置」及び「カラム」を選択し、これらのランダムな割付けによる室内再現精度の評価結果を提出した。

審査センターは提出された結果を妥当と考え、了承した。

審査センターは、原薬合成の出発物質である \sim の合成法を説明し、 \sim 合成に至る過程を申請書に記載する必要はないか尋ねた。

申請者は、 \sim 以降の合成工程はGMPに基づいて管理しており、 \sim 以降の合成工程を申請合成工程とすると回答した。

審査センターはこれを了承した。

審査センターは残留溶媒の規格設定において、「〇〇はクラスnに該当し、これについても、オプションから算出した濃度限度値である $\times\times\%$ 以下を規格値とした」という設定根拠に対し、実測値を踏まえた規格値の検討を求めた。

申請者は、実測値に基づいた規格値を提出した。

審査センターはこの規格値を妥当と考え、了承した。

審査センターは、原薬の水分の規格値に関して、規格値の設定根拠とした「 \sim 水分値 \pm \sim %」の妥当性について尋ねた。

申請者は、規格値を \sim 水分値に基づき設定することが望ましいと考え、 \sim 分析値に分析機器誤差を考慮した幅を基準としたと回答した。

この回答に対し、審査センターは実測値に基づいた規格値を設定するよう求めた。

申請者は実測値及び分析法の誤差を考慮した規格値を提出した。

審査センターは、実測値の測定時には既に分析法の誤差が含まれ、提出された規格値においては分析誤差を二重に考慮していることになることから、再考を求めた。

申請者は、実測値に加えて分析誤差を考慮することは不適切であり、設定根拠から削除すると回答し、実測値に基づいた規格値が提出された。

審査センターはこれらの回答を了承した。

審査センターは、設定された溶出試験において、劣化品が正しく排除されることの確認を求めた。

申請者は以下のように回答した。各製剤は非常に安定であり、最終包装形態において、加速試験条件下6カ月間は溶出試験をはじめ、含量及び類縁物質に変化は認められず、各製剤が流通条件下でも長期にわたり劣化することはなく、溶出挙動も変化しないと推察される。また、原薬は膜透過性が高い薬物であり、水に対する溶解性が高いこと及び各製剤は一般的な速放錠であり特別な製剤学的工夫を施していないことから溶出の遅い製剤が製造される可能性はほとんどない。苛酷試験において、開始時と比較して保存後の平均溶出率に最大約 %の低下が認められたことから、溶出性に問題のある製剤が製造されても、本溶出試験により排除することが可能である。

審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは、海外で開発された液剤とエンカプセル剤の生物学的同等性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。液剤は、第Ⅰ相臨床試験及び前期第Ⅱ相臨床試験において忍容性及び薬力学的作用を確かめることを意図した製剤である。エンカプセル剤への変更の際して、ヒトを対象とした液剤に対する相対的なバイオアベイラビリティ試験（添付資料へー40）を実施した上、40mg（20mgエンカプセル剤2個）で改めて第Ⅰ相臨床試験の反復投与試験（添付資料トー4）を行い、エンカプセル剤の忍容性を確かめた。後期第Ⅱ相臨床試験以降の臨床試験ではエンカプセル剤及び申請製剤を用いており、液剤とエンカプセル剤との間の生物学的同等性試験実施の必要はなく、相対的バイオアベイラビリティ試験で十分である。

審査センターは、この回答を了承した。

以上の結果より、審査センターは本薬及び製剤の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断している。

ハ、安定性に関する資料

原薬の安定性試験としては、性状（外観）、類縁物質、水分及び定量法（含量）を試験項目として苛酷試験 [加温；60℃、気密容器（褐色ガラス製）、6カ月：加湿；40℃、75%RH、開放容器（褐色ガラス製）、6カ月：曝光；キセノンライト、2mm石英セル、10時間（220万Lux・h）]、加速試験 [40℃、75%RH、気密容器（内面ポリアミド・外面ポリエチレンの二層袋）、6カ月] 及び長期保存試験 [25℃、60%RH、気密容器（内面ポリアミド・外面ポリエチレンの二層袋）、24カ月（継続中）] が実施されている。いずれの試験においても変化は認められず、原薬は安定であることがわかった。

以上の結果より、原薬のリテスト期間は現在24カ月である。

製剤の安定性試験としては、性状（外観）、類縁物質、水分、溶出試験及び定量法（含量）を試験項目として、苛酷試験 [加温；60℃、気密容器（褐色ガラス瓶＋ゴム栓）、3カ月、mg錠及び20mg錠：加湿；40℃、70%RH、開放容器（褐色ガラス瓶）、2カ月、mg

錠及び20mg錠：曝光；キセノンライト、開放容器（シャーレ）、24時間（192万Lux・h）、5mg錠、10mg錠及び20mg錠）、加速試験〔40℃、75%RH、PTP（ポリプロピレン）、6カ月、5mg錠、10mg錠及び20mg錠〕、長期保存試験〔25℃、60%RH、PTP（ポリプロピレン）、24カ月（継続中）、5mg錠、10mg錠及び20mg錠〕が実施されている。苛酷試験の加温条件における試験では、水分及び平均溶出率以外には変化は認められなかった。加湿条件下においては20mg錠で水分及び平均溶出率に変化がみられたが、品質に影響を及ぼす変化ではない。したがって、mg錠と20mg錠は温度及び湿度に対して安定であると考えられ、

5mg錠及びmg錠についても安定であると推測できる。光に対しては5mg錠、10mg錠及び20mg錠はともに安定であった。加速試験において、類縁物質及び水分の僅かな増加並びに平均溶出率の低下が認められたものが存在したが、これらの変化は各製剤の品質に影響を及ぼすものではないと判断された。長期保存試験においては変化は認められず、少なくとも24カ月は安定であることがわかった。本剤が長期保存条件下24カ月間でも初期値から顕著な変化がみられないことから、36カ月後も各試験項目において規格を逸脱しないと考えられ、有効期間を36カ月と設定することが可能であると考えられた。

以上の結果より、製剤の貯法及び有効期間は「気密容器、36カ月」である。

審査センターは、原薬のリテスト期間及び製剤の貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断している。

二. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、単回投与毒性5試験、反復投与毒性7試験、生殖発生毒性4試験、遺伝毒性4試験、がん原性2試験及び抗原性2試験の合計24試験の資料が提出されている。依存性試験は実施されていない。

単回投与毒性試験は、マウス及びラットを用いた静脈内投与試験並びにマウス、ラット及びイヌを用いた経口投与試験が行われている。経口投与試験でのLD₅₀は、マウスで雌雄とも約1000mg/kg、ラットでは雄で約250mg/kg、雌で190mg/kgであった。また、概略の致死量は雄性イヌで200mg/kgであった。投与直後に見られた所見は、自発運動低下又は亢進、失調性歩行、腹臥位、振戦、強直性間代性痙攣、呼吸困難及び眼瞼下垂であった。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて4～52週間の経口投与で実施されている。得られた無毒性量は3mg/kg/日未満（雌ラット27週間投与）から25mg/kg/日（ラット4週間投与）の範囲であった。なお、雄ラットに3mg/kgを経口投与したときの曝露量を最大臨床用量（20mg/日）をヒトに投与したときの血漿中未変化体濃度と比較すると安全域は約2.6倍となる。反復投与毒性試験中に見られた主な所見は次のとおりである。ラットでは3mg/kg/日以上で副腎への影響がみられたが、本所見は本薬の血管拡張作用による血圧低下を補うためのレニン・アンジオテンシン系を介した代償作用であると考えられた。また、膀胱への影響が15mg/kg/日以上でみられている。その他、心臓、腎臓及び甲状腺への影響が75mg/kg/日以上でみられている。イヌでは、4週間投与試験で3mg/kg/日以上で心臓への影響がみられている。また、本薬の薬理作用に基づく変化としてラットでは6mg/kg/日以上で皮膚の発赤、25mg/kg/日以上で耳下腺、顎下腺及び膀胱の腺房肥大がみられ、イヌでは、10mg/kg/日以上で眼、皮膚及び歯肉の発赤、舌の大理石紋様、血圧低下、心拍数増加並びにPQ、QT間隔及びP波振幅の短縮が認められた。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて検討されている。受胎能・着床までの初期胚発生に関する試験では、ラットで、親動物の一般毒性に対する無毒性量は6mg/kg/日であり、親動物の生殖能及び胚に対する無毒性量はいずれも100mg/kg/日以上であった。出生前、出生後の発生及び母体機能に関する試験では、ラットでの無毒性量は母動物で

8mg/kg/日、出生児F1では1mg/kg/日であった。胚・胎児発生に関する試験では、ラットでの無毒性量は母動物及び胚・胎児共に18mg/kg/日であり、ウサギでの無毒性量は母動物で3mg/kg/日、胚・胎児で18mg/kg/日であった。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然試験、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類（マウス）を用いる小核試験及び哺乳類の培養細胞を用いる前進突然変異試験が実施されている。その結果、いずれも陰性を示し、遺伝毒性は認められなかった。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて24カ月間実施されている。いずれも最高用量〔マウス：150.5～193.4mg/kg/日、ラット：25mg/kg/日（雌）、75mg/kg/日（雄）〕まで投薬に起因した腫瘍発生の増加はみられなかった。

抗原性試験は、モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー及び受身皮膚アナフィラキシー反応並びにマウスを用いた受身皮膚アナフィラキシー反応が実施されている。その結果、いずれも陰性を示し、抗原性は認められなかった。

審査センターは、本薬がもっぱら男性患者に使用されることから雌動物を用いた生殖発生毒性試験の意義は薄く、精子形成等の雄動物における生殖能の検討が十分なされるべきと考え、この点について申請者に説明を求めた。また、精液中に本薬が排泄された場合、それを介して卵子、胚・胎児への影響が懸念されるため、精液中への排泄量についても尋ねた。

申請者は、いずれの試験においても精子数、奇形、運動能等への影響は検討しておらず、また、精液中への排泄量は測定していないため正確にはわからないと回答した。なお、健康成人男子を対象とした試験では、精液検査で精子運動能、精子数、精子密度、形態等に投薬による影響は認められておらず、精液中には未変化体として、投与量の0.000188%が排泄されている。

審査センターは、本薬を投与した雄動物を用いた生殖能、胚・胎児への影響については今後さらに検討されるべきと考えるが、その他、毒性試験において大きな問題点は見出さなかった。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro*における検討

① PDE阻害作用

各種組織由来のPDEアイソザイムに対する阻害作用が検討され、本薬のPDEアイソザイムに対する IC_{50} 値は、ヒト血小板、ヒト陰茎海綿体及びウシ大動脈由来PDE5でそれぞれ0.7、3.4及び2.4nM、ウシ大動脈由来PDE1で180～210nM、ウシ心臓由来PDE2、PDE3及びPDE4でそれぞれ10 μ M以上、2.5～2.8及び4 μ Mであった。また、ウシ網膜由来PDE6の IC_{50} 値は、cGMP濃度3.3、10及び100 μ Mの時にそれぞれ100、11及び157nMであった。類薬シルデナフィルを用いて同様な検討が行われ、各酵素に対する IC_{50} 値は、ヒト血小板及びウシ大動脈由来PDE5でそれぞれ6.6及び14nM、ウシ大動脈由来PDE1で380～396nM、ウシ網膜由来PDE6で、cGMP濃度3.3、10及び100 μ Mの時にそれぞれ120、49及び726nMであった。

本薬（1nM=0.49 μ g/L）及びシルデナフィル（1nM=0.47 μ g/L）の遺伝子組換えヒト型又はマウス型PDEアイソザイム（バキュロウイルスを用いてトランスフェクション法によりSF9細胞に発現させたものを用いた）に対する作用が検討され、 IC_{50} 値は遺伝子組換えヒト型PDE5Aではそれぞれ0.89及び8.5nM、同ヒト型PDE1Cではそれぞれ121及び350nM、同ヒト

型PDE3Bではそれぞれ2.4 μ M及び10 μ Mより大きく、同ヒト型PDE4Bではそれぞれ2.05及び3.19 μ M、同ヒト型PDE7Bではそれぞれ4.6 μ M及び10 μ Mより大きく、同ヒト型PDE10ではそれぞれ1 μ M及び3.8 μ M、同ヒト型PDE11ではそれぞれ0.3及び1.7 μ M、同ヒト型PDE2A、同マウス型PDE8及びPDE9Aではいずれの薬剤に対しても10 μ Mより大きかった。

ヒト陰茎海綿体平滑筋由来PDE5を用い、cGMP濃度0.25、0.5及び1.0 μ Mでの本薬の阻害作用を検討し、Dixonプロットしたところ、本薬はPDEを競合的に阻害し、Ki値は4.5nMであるとされた。

② 摘出陰茎海綿体におけるcGMP濃度に対する作用

本薬 (0.1、1及び10 μ M) の陰茎海綿体中のcGMP濃度に対する作用が、チンチラウサギ陰茎海綿体切片を用いて検討され (本薬と反応後の切片をエタノール中でホモジネイトし、遠心上清中のcGMP及びcAMP濃度をRIAにより測定)、1及び10 μ Mで有意にcGMP濃度を溶媒対照 (約13pmol/g tissue protein) に比べ約3倍に増加させたが、cAMP濃度については測定可能な変化は観察されなかった。また、NO合成酵素阻害剤 (L-ニトロアルギニンメチルエステル: L-NAME、100 μ M) によりNO合成を阻害すると本薬によるcGMP濃度増加作用は観察されなかった。一方、NO供与体であるニトロプルシドナトリウム (SNP) は溶媒対照 (12~13pmol/g tissue protein) に比べcGMP濃度を1 μ Mで約30%増加し、10 μ Mで約13倍増加したがそれ以上の濃度でもcGMP濃度は増加しなかった。なお、cAMP濃度の変化は観察されなかった。本薬0.1、1及び10 μ MのcGMP濃度増加作用は1 μ M SNPにより増強され、SNP存在下では溶媒対照群 (12~13pmol/g tissue) に比べそれぞれ約4倍、約5.5倍及び約10倍であった。

ヒト陰茎海綿体 (陰茎プロステーシス移植術の際に勃起障害患者より得た陰茎海綿体) を用い、SNP (1 μ M) 存在下及び非存在下での海綿体中のcGMP濃度への本薬及びシルデナフィルの影響が検討された。その結果、溶媒対照、本薬 (30nM) 及びシルデナフィル (30nM) の海綿体中のcGMP濃度はそれぞれ約0.3、約1.0及び約0.5pmol/mg tissue proteinであり (本薬群のみ対照群に比べ有意差あり)、SNP存在下では本薬1、10及び30nMでそれぞれ約1.8、約2.0及び約3.4pmol/mg tissue protein、シルデナフィルで同様にそれぞれ約0.9、約1.7及び約2pmol/mg tissue proteinであった (溶媒対照及びSNPではそれぞれ約0.39及び約1pmol/mg tissue protein)。SNP群に対して本薬群では3nM以上で、シルデナフィル群では30nMで有意な差がみられた。

③ 摘出陰茎海綿体に対する収縮抑制作用

チンチラウサギ陰茎海綿体切片 (オーガンバス法) のフェニレフリン (アセチルコリン神経系及びアドレナリン神経系をそれぞれアトロピン1 μ M及びグアニチジン5 μ Mを添加して遮断) 収縮に対する本薬 (1nM、10nM、100nM、1 μ M及び10 μ M) の作用が検討され、本薬は濃度依存的な収縮抑制作用を示し、1 μ Mで収縮を完全に抑制し、IC₅₀値は54nMとされた。海綿体切片を10mM L-NAMEと反応させた後、フェニレフリン収縮に対する本薬の抑制作用を検討すると、10mM L-NAMEを作用させない場合の用量反応曲線を右方向にシフトさせ、本薬は10 μ Mで収縮を完全に抑制し、IC₅₀値は540nMとされた。

上記と同条件においてフェニレフリンで収縮させた同ウサギ海綿体にElectrical Field Stimulation (EFS、10V、2msec) を行い、刺激頻度を2、4、8及び16Hz (10秒連続) と増加させるとフェニレフリン収縮は刺激頻度に依存して抑制され (EFSによるノルアドレナリン放出は添加されている薬剤により遮断)、この抑制作用は30 μ M L-NAME添加で完全に抑制されるが1mM L-アルギニン添加で部分的回復が見られることから、EFSによる収縮抑制にNOが関与するとされた。海綿体におけるEFSによるフェニレフリン収縮抑制作用に対する本薬1、3及び10ng/mLの作用が検討され、最も作用が明らかであった刺激頻度2Hz適用時の

EFSのみの場合の抑制作用（9％）をそれぞれ8、11及び30％増加させ、また、本薬10ng/mLは収縮抑制作用の持続時間を40～50％延長したとされている。なお、本薬は10ng/mLを超える濃度では本薬自体の弛緩作用が著明になるとされ、10μg/mLまでについて検討された。

摘出ヒト陰茎海綿体を用いて、上記と同様にEFS（刺激頻度は0.5、1、2、6及び12Hz、75mA、パルスは0.5msec、15秒間持続）によるフェニレフリン収縮の抑制作用に対する本薬及びシルデナフィル（30nM）の作用が検討され、刺激頻度毎の抑制作用（弛緩作用）増強の程度は両薬剤とも類似していたが、12Hzの刺激頻度の場合のみ抑制作用の増強が有意であった。

本薬及びシルデナフィル（3、10及び30nM）はSNP（1nM～1μM）による摘出ヒト陰茎海綿体弛緩作用を用量依存的に増強し、増強作用はそれぞれ3nM（1.5ng/mL）以上及び10nM（4.7ng/mL）以上で有意であり、SNPのEC₅₀値とSNP+被験薬（30nM）のEC₅₀値の比はそれぞれ12.8±3.71及び10.66±3.70であった。

2) *in vivo*における作用

陰茎勃起障害の研究に通常使用されていたイヌに比べ、構造的あるいは収縮及び弛緩のパターンにおいてもヒト陰茎海綿体と類似しているとされる覚醒ウサギを用いた系（Urol Res 24 : 27-32,1996, *ibid* 42 : 698-704,1993）により検討された。勃起作用は、通常は露出していないが勃起時に露出する陰茎の長さ（mm）を被験薬投与後、5、10、15、30、50、60、90及び120分に測定し判定された（測定者盲検下で投与後6時間まで観察）。

雄性チンチラウサギに本薬を静脈内投与すると、0.1mg/kgから陰茎勃起作用が観察され、用量増加により勃起作用及び持続時間は長くなったが、1mg/kgと3mg/kgでは作用に差は見られなかった。約5分で作用が発現し最大勃起作用は約10～15分の間に観察され、作用持続時間は用量に依存して30分～2時間以上とされた。本薬の経口投与（1、3、10及び30mg/kg）では作用発現時間は約20分で、最小有効量は1mg/kgで増量により勃起は強くなり持続時間も長くなったが、10mg/kgと30mg/kgでは大きな差はみられなかった。シルデナフィルについて同様の検討を行ったところ、3mg/kg静脈内投与及び25mg/kg経口投与で最大作用が得られ、その作用は本薬の1/3であった。また、シルデナフィルが本薬の静脈内投与及び経口投与と同程度の作用を示すためには、それぞれ約5倍及び3～5倍用量が必要とされている。なお、作用発現時間及び勃起持続時間は本薬とほぼ同様であった。

覚醒雄性チンチラウサギに、SNP0.2mg/kgを静脈内投与すると5mmの陰茎長の反応が観察され、本薬0.3mg/kg、シルデナフィル0.3及び1mg/kgの経口投与では1時間では反応は観察されなかったが、SNP0.2mg/kgを追加投与するとシルデナフィル0.3及び1mg/kgでそれぞれ約9及び約14mm、本薬0.3及び1mg/kg投与ではそれぞれ約15及び約18mmの最大反応がSNP投与後10分以内にみられた（本薬1mg/kg投与ではSNP非投与時には約3mmの勃起が観察された）。以上のようなSNPで誘発される陰茎勃起作用への影響が本薬又はシルデナフィル投与120分後の陰茎勃起作用曲線下面積（AUC）を指標として比較され、いずれも用量依存的なAUC増加作用が認められたが、それぞれ0.1mg/kg以上及び1mg/kg以上で有意な増加作用が認められ、それぞれの単独投与に比べ収縮抑制作用が顕著に増強されたとされている。なお、本薬（0.3mg/kg）投与5分後にSNP（0.2mg/kg）を静脈内投与した場合においても、それぞれの単独投与に比べ収縮抑制作用の顕著な増強が観察されている。

3) 代謝物の薬理作用

本薬の主要代謝物であるM1、M4及びM5（へ項参照）について、遺伝子組換えヒト型PDEアイソザイムに対する阻害作用が検討され、PDE5Aに対するIC₅₀値はそれぞれ3.2、16及び18nM（本薬は0.89nM）であり、PDE1C、同2A、同3B及び同4Bに対するIC₅₀値も本薬に比べ大きかった。M1（1及び3mg/kg、静脈内投与）のウサギ陰茎勃起作用が検討され、投与5分

後に最大勃起作用を示し、作用は10～15分持続したが、その作用は本薬に比べ約1/10とされた。M1投与後5分後のSNPを静脈内投与によりM1の陰茎勃起作用は増強され、1mg/kgのM1静脈内投与の作用は同条件下での本薬0.3mg/kg静脈内投与の作用と同程度であった。以上から、M1の作用は*in vitro*及び *in vivo*において本薬に比べ弱いとされた。

(2) 一般薬理試験

一般症状（ラット）、中枢神経系（ラット又はマウス）、体性神経系（マウス）、呼吸器系・消化器系（ラット）、呼吸器系・消化器系（ラット）（以上は1、3及び10mg/kgを経口投与）及び循環器系（麻酔イヌでは0.3、1及び3mg/kgを十二指腸内投与、覚醒イヌでは0.1～3.0mg/kg経口投与）に及ぼす本薬の影響が検討され、*in vitro*では、自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響（モルモット摘出回腸に対する作用、1nM、10nM及び100nM）及び循環器系に及ぼす影響（ヒト胚腎細胞株、1～100µM）が検討された。その他、水及び電解質に対する作用（ラット、1、3及び10mg/kgを経口投与）、血液学的パラメータに及ぼす影響（ラット、1、3及び10mg/kgを経口投与）、ヒト血小板凝集に対する作用（*in vitro*、0.01～10µM）、出血時間に対する作用（ラット、3及び10mg/kgを経口投与）、血糖に及ぼす影響（絶食及び非絶食ラット、1、3及び10mg/kgを経口投与）、各種受容体に対する作用（ヒト、ラット、ウサギ由来、*in vitro*、0.03～100µM）が検討された。

本薬は、ラットにおいて10mg/kg投与後30分後に行動距離が僅かながら増加したが（統計的には有意）、一過性の軽度なものとされた。また、非絶食ラットにおいて10mg/kg投与後に軽度の血糖値の有意な上昇が認められたが、投与後30分のみ増加であること及び増加の程度が非絶食ラットの生理学的変動内にあることから、偶発的なものと考察されている。

本薬（0.3、1及び3mg/kg）を十二指腸内投与された麻酔イヌにおいて、用量依存的な総末梢血管抵抗の低下、心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加が認められた。収縮期血圧（SBP）の低下は軽度（溶媒対照、0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ、-5、-11、-14及び-28mmHg。発現はそれぞれ10、30、10及び15分後）で持続時間も短く、0.3及び1mg/kgでは拡張期血圧（DBP）における最大降圧作用は10～12mmHgで60～75分持続し、3mg/kgでは最大17mmHgで120～150分持続した（溶媒対照では-6mmHgの変化）。血管拡張作用は1mg/kgでは総末梢血管抵抗（TPR）を最大25%まで低下させ60分持続したが、3mg/kg投与では5分で血管拡張作用が発現し、最大でTPRを44%低下させ180分持続した。心拍数は0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ最大9、14及び35拍/分（ベースラインは約90拍/分）増加し（発現はそれぞれ投与後10、10及び15分後。溶媒対照では投与5分後に最大16拍/分増加）、それぞれ60、75及び105分後に前値レベルに回復した。心収縮力に対する作用は、0.3mg/kgでは投与5分後に一過性に5%増加し、3mg/kg投与では測定時間中（240分）増加が観察され、最大29%増加した。心拍出量に対する作用は、3mg/kg投与時に最大43%増加し、180分持続した。大腿動脈血管抵抗は、0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ12、18及び26%低下した。また、QT間隔の僅かな用量依存的短縮が観察されたが、心拍数の増加によるとされ、Bazettの方法で補正したQTc間隔に変化は見られなかった。覚醒イヌに本薬を経口投与したところSBP及びDBPを低下させ心拍数を増加させた（溶媒対照：-9及び-5mmHg（それぞれSBP及びDBP、以下同）、4拍/分（心拍数、以下同）、0.1mg/kg：-15及び-8mmHg、13拍/分、0.3mg/kg：-15及び-11mmHg、16拍/分、1mg/kg：-11及び-5mmHg、22拍/分、3mg/kg：-18及び-12mmHg、22拍/分）。ニトログリセリンと本薬を併用した場合は、併用により心拍数が溶媒対照、0.1、0.3、1及び3mg/kgでそれぞれ14、27、15、26及び29拍/分増加し、SBPが3mg/kgで-25mmHg（溶媒対照では-14mmHg）と変化した。心電図には何れの用量においても影響は認められなかったとされている。

ヒト胚腎細胞 (HEK) に発現させたhERG (human ether-a-go-go-related gene) チャネルに対する本薬及びシルデナフィルの作用が検討され、薬物非適用時 (対照) のhERGチャネル通過電流に対する IC_{50} 値は、細胞外液中の K^+ 濃度を10mMとして膜電位が $-20mV$ ではそれぞれ 84 ± 28 及び $111 \pm 33 \mu M$ 、膜電位が $+40mV$ の場合はそれぞれ 32 ± 7 及び $56 \pm 12 \mu M$ 、細胞外液中の中の K^+ 濃度を4mMとし膜電位を $+20mV$ とした場合は、それぞれ 30 ± 9 及び $47 \pm 7 \mu M$ であった。以上から本薬及びシルデナフィルのhERGチャネル阻害作用は、PDE5阻害作用に比べ極めて弱いと考察されている。また、hERGチャネル遮断作用発現濃度が薬効発現濃度の10~20倍以上であれば一般的に安全と考えられる (Sci Tech Today 2270-280,1999) とされていること (本薬20mg及びシルデナフィル50mg投与時の最高血漿中濃度は、hERGに対する IC_{50} 値のそれぞれ799~2237倍及び112~264倍)、並びにヒトでQT延長作用を誘発するシサプリド及びハロペリドールのhERGに対する IC_{50} 値はそれぞれ12及び28.1nMであることから、本薬がヒトでQT延長を引き起こす可能性はほとんどないと考察されている。

ラットに本薬 (10mg/kg) を経口投与した場合に、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度が統計学的に有意に11%減少したが、血漿の着色が見られないこと、ラット4週間投与試験及びイヌの循環器系に対する作用を検討した一般薬理試験においても同様な変化は観察されなかったことから、ラットで認められた変化は急性の溶血によるものではなく、本薬の血管に対する作用に基づく体液の血管内侵入による血漿容量の急速な増加のためと考察されている。なお、白血球数及び血小板数に変化はみられなかったとされている。

コラーゲン (2.5 $\mu g/mL$)、ADP (3 μM)、U46619 (1 μM) 又はTRAP-6 (10 μM) により誘発されるヒト血小板凝集に対する本薬及びシルデナフィルの抑制作用が健康成人から得た多血小板血漿 (PRP) を用いて検討され、本薬 (0.01、0.1、1及び10 μM) 及びシルデナフィル (1 μM) はヒト血小板凝集に対して影響を及ぼさなかったとされた。また、SNP (0.3 μM) 存在下では、本薬はコラーゲン及びTRAP-6誘発血小板凝集をそれぞれ1 μM 以上及び10 μM で有意に抑制し、シルデナフィルはコラーゲン誘発血小板凝集を有意に抑制した。一方、ラットを用いて本薬及びシルデナフィルを経口投与 (3及び10mg/kg) した場合の出血時間への影響、また、ヘパリン (皮下投与) による出血時間延長への影響が検討されたが (陰性対照は生理食塩水皮下投与及びメチルヒドロキシエチルセルロース経口投与、陽性対照はインドメタシン12mg/kg経口投与)、本薬及びシルデナフィルとも単独投与で出血時間への影響は認められず、ヘパリンによる出血時間延長への影響は認められなかったとされた。

124種類の受容体やチャネルに対する本薬の阻害活性が検討され、本薬10 μM で各種受容体に特異的なリガンドの結合に対する50%以上の結合阻害が見られた受容体はアデノシン A_1 及び A_{2A} 受容体 (ヒト由来)、非選択的アドレナリン α_1 (ラット由来)、アドレナリン α_{1A} 及び α_{1B} 受容体 (ラット由来)、L型カルシウムチャネルbenzothiazepine結合部位 (ラット由来)、モノアミン輸送体 (ウサギ由来) であり、これらに対する本薬の IC_{50} 値 (平均値) はそれぞれ4.3、0.708、1.38、1.57、0.825、9.63及び9.01 μM であった。以上のように、最も強い活性を示したアデノシン A_{2A} 受容体に対する阻害活性 (IC_{50} 値: 0.708 μM =346 $\mu g/L$) はPDE5阻害活性 (IC_{50} 値: 0.89nM) に比べ約1/800であり、本薬の臨床最大推奨用量20mgを経口投与した場合の C_{max} (23 $\mu g/L$) より15倍高濃度であることから、本薬の阻害活性はいずれの受容体に対しても弱いと考察されている。

その他、特記すべき事項はない。

2. 審査センターでの審査の概略

審査センターは、本薬の作用機序について説明すると共にその内容を承認申請資料に反映するよう求めた。

申請者は、以下のように説明し、作用機序の項を承認申請資料中に追記した。陰茎勃起は、性的刺激により陰茎海綿体平滑筋及びそれに関連する小動脈平滑筋が弛緩することにより、陰茎海綿体洞に血液が流入し、陰茎海綿体が膨張することにより発現する (Physiol Rev 75:191-236,1995、Int J Impotence Res 9:17-26,1997)。この平滑筋弛緩に関わるのが非アドレナリン非コリン性神経 (NANC神経) であり、その神経伝達物質としてNOが重要な働きをしており (Br J Pharmacol 125:1627-1629,1998)、グアニル酸シクラーゼ (GC) を活性化して細胞内cGMP濃度を増加、平滑筋を弛緩させ、陰茎勃起を誘発する (Urology 60:4-11,2002)。一方、陰茎海綿体にはPDE2、PDE3、PDE4及びPDE5の活性が報告されており (Int J Impot Res 8:47-52,1996、World J Urol 280-283,2001)、このうちPDE2及びPDE5がcGMPを加水分解することが可能であるが、陰茎海綿体内で生成されたcGMPは主にPDE5により加水分解され、5'-GMPとなるとされている (Drug Future 26:13729-13732,1992 Int J Impotence Res 8:47-52,1996)。本薬は薬効を裏付ける試験に示したように、PDE5を選択的に阻害することによりcGMPの加水分解を抑制し平滑筋収縮を抑制し、陰茎勃起を促す。

審査センターは、本薬の作用機序については了承する。しかし、効力を裏付ける試験1)及び2)に基づいて、申請者が「本薬はPDE5に対する阻害選択性が高く、摘出陰茎海綿体平滑筋におけるNOによるcGMP濃度を増加させその弛緩を増強し、*in vivo* におけるNOにより誘発される勃起を増強したことから、本薬が勃起不全治療薬としての特性を有していることが示され、また、そのPDE5に対する阻害活性はシルденаフィルに比べ効力が強く、選択性も高かった。」などの考察を行っていることに関しては、本薬が勃起不全治療薬としての特性を有していることは了承するものの、シルденаフィルとの効力の違い及び選択性の比較については以下のような点から不適切と考える。なお、シルденаフィルのヒト陰茎海綿体由来PDE5に対するIC₅₀値は3.5nMとされており (J Urol 159:2164-2171,1998)、本薬の値 (3.4nM) とほぼ同じである。シルденаフィルとの効力の違いについては、同モル濃度での薬理作用に違いは認められるものの試験条件 (*in vitro*、*in vivo*、NO供与体の有無等) により両薬の効力比は異なることから、一般的に強いとすることは適切ではなく、選択性がシルденаフィルに比べ高いとされていることに関しては、非臨床試験成績から示唆されるものの、ヒトにおいては全ての非臨床試験成績を外挿できるとは限らず、また、臨床用量では選択性の違いが問題とならない場合もあることから、臨床使用においてシルденаフィルと比べて選択性が高いとする表現は適切ではないと考える。

審査センターは、ヒト陰茎海綿体以外に存在するPDE5を本薬が阻害した場合について、申請者に説明を求めた。

申請者は、平滑筋、心臓、脳、肺及び血小板等に分布しているPDE5を阻害した場合のそれぞれについて起こりうる事象、それらの事象が非臨床及び臨床試験成績で観察されているかどうかを説明した上で、臨床試験において本剤投与により認められた顔面潮紅、頭痛及び鼻炎は本剤が血管平滑筋のPDE5を阻害したことにより発現したと考えるが、その他の予想される作用については、非臨床試験で観察されている場合も臨床用量を勘案すると臨床で発現する可能性は少ないと説明した。特に、血管拡張に基づく血圧低下と反射性の心拍数増加等はイヌにおいて生じ易く、本薬の感受性はイヌにおいて高い (ヒトに80mgを投与した場合のC_{max}及びAUCはそれぞれ105µg/L及び522µg·h/L、イヌに0.3mg/kgを投与した場合はそれぞれ31µg/L及び46µg·h/L) が、血圧、心拍数及び心電図に影響は認められておらず、臨床用量でヒト心血管系に何らかの影響を及ぼす可能性は低いと考える。

審査センターは、以上の回答では不十分と考え、さらに下記のような検討を行った。

審査センターは、腎臓及び膵臓にもPDE5が存在することが報告されていることから (J Histochem Cytochem 48:685-693,2000、Biochem Biophys Res Commun 247:249-254,1998)、

腎臓及び膵臓に対する影響について申請者に考察を求め照会中である。なお、一般薬理作用（ラット）において一過性であり偶発的と考察されているが血糖値上昇が認められ、また、ラット27週間反復投与試験において15mg/kg/日投与以上で膵臓への影響（雄性ラット、15mg/kgでは限局性萎縮/間質線維化、色素沈着、単核細胞浸潤、75mg/kgではそれらに加え本薬のPDE阻害によるとされる腺房肥大）が認められていることも踏まえた考察を求めている。

審査センターは、cGMP又はcAMPを伝達物質とする細胞内情報伝達系において、これらの情報伝達系が相互に影響しあう場合があることを踏まえて、本薬と他のPDE阻害薬との併用による安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本邦において臨床現場で使用されている可能性のあるPDE阻害剤は、シルデナフィルを除くと、PDE1阻害剤であるビンボセチン、PDE3阻害剤であるアムリノン、ミルリノン、ベスナリノン、シロスタゾール、PDE5及び6阻害剤であるジピリダモール、非選択的阻害剤であるテオフィリンがある。ビンボセチンとの併用では本薬のPDE5選択性が高いこと及びビンボセチンのPDE1阻害作用は弱く（IC₅₀値：21μM＝7.4mg/L）、臨床用量でのC_{max}は57μg/Lであることなどから臨床用量では临床上問題となるような有害事象が生じる可能性は低いと考える。非選択的PDE阻害剤であるテオフィリンとの併用に関しては、テオフィリンは主に細胞内cAMP、カルシウム増加作用等に基づくこと、テオフィリンのPDE5に対する阻害作用のIC₅₀値は300μM（54mg/L）〔その他のPDEに対するIC₅₀値は50μM（9mg/L）～300μM（54mg/L）〕、臨床用量でのC_{max}は5.2mg/Lであり、臨床用量でのPDE5阻害作用も選択性も低いこと、本薬の阻害作用はPDE5に極めて選択性が高いことから、併用により臨床において相互作用が生じるとは考えがたい。また、本薬の呼吸器系における臨床有害事象発現率は低く（ト項参照）、併用時にテオフィリンの気管支拡張作用を増強する可能性は低いと考える。また、ジピリダモールのPDE5阻害作用は本薬に比べ弱いこと〔IC₅₀値は900μM（0.45mg/L）、臨床用量でのC_{max}は1.2mg/L〕、ジピリダモールによる血管拡張作用はアデノシンの再吸収抑制に基づきPDE5阻害作用によるものではないと考えられており、臨床用量（血小板凝集抑制作用薬として1回100mg）では血圧に影響を及ぼさないことなどから、臨床用量での併用は循環器系に対して临床上重大な相互作用を引き起こすことは考えがたい。また、cGMPとcAMPを伝達物質とする情報伝達系において、これらの情報伝達系が互いに影響する場合、cAMPの変動によりcGMP分解酵素は影響を受けないが、cGMPが増加するとPDE2は活性化されcGMP及びcAMPを加水分解し、PDE3はcGMPが増加するとその活性は阻害され、cAMPの加水分解が抑制され、cAMP濃度は増加することが報告されている（J Biol Chem 272:6823-6826,1997）。本薬と併用した場合にcGMP又はcAMPによる情報伝達系を介して相互作用を生じる可能性がある医療現場で使用されているPDE阻害剤は、アムリノン、ミルリノン、ベスナリノン、シロスタゾール等のPDE3阻害剤と考えられる。本薬が併用によりこれらの薬剤の作用を増強する可能性はあるが、シロスタゾール以外は心不全治療薬であり、併用される可能性は極めて低く、シロスタゾールの血管拡張作用は弱いことから、臨床用量の本薬とシロスタゾールの併用により心血管系に重大な有害事象が生じる可能性は低いと考える。以上のように、cGMP又はcAMPを伝達物質とする情報伝達系の相互作用を考慮しても、本薬が他のPDE阻害薬との併用により重大な有害事象を発現する可能性は低いと考えられる。

審査センターは、麻酔イヌにおいて血圧低下作用及び心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加が認められ、また、覚醒イヌにおいても血圧低下作用及び心拍数の増加が認められ、更にSNP併用でその作用が増強されることなどから、シロスタゾールの併用に関して更なる検討を求め、照会中である。

硝酸化合物による治療を受けている患者において、PDE5阻害薬が血圧低下作用を起こすおそれがあるが、シルデナフィルについて承認申請時にFDAに提出された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の安全性成績によれば、「硝酸化合物による治療を受けている患者（カルシウム拮抗剤、ACE阻害剤、 α 遮断剤、 β 遮断剤あるいは利尿剤を、単剤あるいは併用で、高血圧及び／あるいは狭心症の治療のために服用）について、シルデナフィル服用時に血圧降下に関連する症状（例：めまい）が生じるリスクは高いものではないことが示されている。」とされている。しかし、本薬について α 遮断剤及びカルシウム拮抗薬などの血圧や心拍数に影響を与える薬剤を併用した場合の循環器系への影響については説明が不十分と考えられるため、審査センターは、申請者に詳細な説明を求め照会中である。

審査センターは、SNP存在下で本薬がコラーゲン誘発ヒト血小板凝集を $1\mu\text{M}$ で有意に抑制したことから、抗凝固剤との併用に問題がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬がヒト血小板凝集抑制作用を示したのは $1\mu\text{M}$ （ 488.6ng/mL ）以上の濃度であり、ヒトに本薬 20mg を投与した場合の C_{max} である $18\sim 23\text{ng/mL}$ に比べ20倍以上であり、本薬単独投与でヒト血小板凝集に影響を及ぼさなかった濃度である $10\mu\text{M}$ では200倍以上となることから、臨床使用時には抗凝固剤との併用により問題となる可能性は低いと考える。また、臨床薬理試験においては、健康成人にワルファリン、アスピリン、アルコールと本薬を併用した場合に、血液凝固系、出血時間に影響を及ぼさないことが確認されている（ト項参照）。また、血小板においてはcAMP及びcGMPのいずれもが血小板凝集抑制作用を有することから、PDE3阻害剤であるシロスタゾールとの併用により、抗血小板凝集作用の増強が懸念されるが、本薬は $4.89\mu\text{g/mL}$ までヒト血小板凝集に影響しないことから、シロスタゾールの血小板凝集抑制作用をそれほど増強することはないと考える。

審査センターは、cGMPが増加するとPDE3の活性は阻害されcAMPの加水分解が抑制されることから、シロスタゾールと本薬との併用により抗血液凝固作用が増強される可能性は否定できないと考え、本薬とシロスタゾールの併用に関して具体的な試験成績に基づいた説明を求め、申請者に照会中である。

審査センターは、ウシ網膜由来PDE6に対して本薬が阻害作用を有することから、PDE6阻害作用に起因する副作用発現の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。PDE6は主に網膜中の光受容細胞に存在することが知られており、PDE6が阻害された場合は、網膜中のcGMP濃度が上昇し光受容細胞のNaイオン透過性が高まり、本来過分極性に生じる光応答が影響を受け、「blue vision」等の視覚異常が生じることが考えられるが、健康成人男子に本薬 40mg を投与して網膜機能検査を含む眼科的検査を行った結果、本薬投与後1及び6時間目に色覚異常（青緑色、紫領域）が、24時間後の網膜電位検査においてb波振動の低下が認められたが、全て一過性かつ軽度であった（ト項参照）。また、薬効を裏付ける試験では、本薬及びシルデナフィルのウシ網膜PDE6とヒト型PDE5の IC_{50} 値の比は、cGMP濃度 3.3 、 10 及び $100\mu\text{M}$ の時にそれぞれ 112 及び 14.1 、 12.3 及び 5.8 、 176 及び 85.4 であった。さらに、国内外臨床試験における視覚障害発現頻度も本薬の方がシルデナフィルに比べて低かった。これらの成績から本薬 20mg までであれば視覚障害発現頻度はシルデナフィル 50mg と同程度もしくはそれ以下と考える。

審査センターは、*in vitro*試験成績がヒトへの影響を直ちに反映するものではないこと、また、日本人において色素異常発現頻度を二重盲検下で比較した成績がないことから、両薬の日本人での色覚異常発現頻度を比較類推することは難しいと考える。一方、申請用量 20mg の2倍量の 40mg 投与では軽度で一過性とされているが明らかに色覚異常が観察されており、細胞内のcGMP濃度によりPDE6の IC_{50} 値が異なることから、色覚異常の発現頻度

は生体条件で異なる可能性は否定できず、本薬においても色素異常に関する情報提供が必要と考える。なお、シルデナフィルでは禁忌とされている「網膜色素変性症患者」については、本薬においても禁忌とされることとなった。

審査センターは、ラットにおける本薬10mg/kg経口投与による赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の統計学的に有意な11%減少の原因は、本薬の血管に対する作用に基づく体液の血管内侵入による血漿容量の急速な増加によると考察されているが、その際に白血球及び血小板数低下が見られなかったことから説明は了承できるものではないため、申請者に再度説明を求め、照会中である。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体及び標識体 (*in vivo*試験：トリアジノン-¹⁴C、*in vitro*試験：ピペラジン-¹⁴C) が用いられた。マウス、ラット及びイヌの血漿中薬物濃度は高速液体クロマトグラフィー質量分析法、ヒト血漿、尿及び精液中の未変化体又は代謝物濃度は高速液体クロマトグラフィー質量分析法又は高速液体クロマトグラフィー蛍光検出法により測定した。

(1) 非臨床薬物動態試験成績

吸収—単回投与時の薬物動態は、ラット及びイヌに標識体1mg/kgの経口又は静脈内投与、ラット及びイヌへの本薬0.3、1及び3mg/kgの経口投与又は0.3及び1mg/kgの静脈内投与により検討された。本薬の消化管吸収率はラットで91%、イヌで76%であったが、絶対バイオアベイラビリティ (BA) はラットで7.4~28.6%、イヌで27~33%といずれも低く、初回通過効果がBA低下の原因と推察された。1mg/kg経口投与時の血漿中未変化体濃度には顕著な雌雄差がみられ、雌ラットでの未変化体曝露は高く、P450活性の雌雄差によるものと考えられた。ラットに本薬1mg/kgを経口投与したとき、非絶食下のCmax及びAUCは絶食下と比較してそれぞれ27%及び63%に低下した。ラットに標識体3mg/kgを7日間反復経口投与したとき、反復投与後の血漿中放射能濃度推移及び薬物動態パラメータには初回投与時と明らかな差は見られないと考えられた。

分布—ラットに標識体1mg/kgを絶食下单回経口投与したとき、放射能濃度は、大部分の組織で投与20分後に最高値を示し、特に肝臓で高く(最高血漿中濃度の43倍)、副腎、腎臓、肺、ハーダー腺、脾臓、骨髄、腎周囲脂肪、甲状腺及び顎下腺の順であった。投与24時間までの放射能の消失半減期は、精巣で10.4時間であった以外は血漿(6.68時間)と同程度以下であり、投与後168時間の屍体中放射能残存率は投与量の約0.03%であった。標識体3mg/kgの7日間反復投与において、褐色脂肪、耳下腺及び精巣上部では単回投与時よりも2~3倍高い放射能濃度を認めたが、投与24時間後の屍体中放射能残存率は投与量の約0.7%であった。全身オートラジオグラフィ(3mg/kg)において、雌雄ラットの組織分布パターンは類似するが、雌ラットでは高い放射能分布を示し血漿中濃度で観察された雌雄差を反映していると考えられた。有色ラットでの眼球組織中放射能の消失半減期は約14日であり、同様な傾向は色素含有皮膚組織でも認められ、本薬又は代謝物はメラニン色素に親和性を有すると考えられた。妊娠19日目のラットに標識体3mg/kgを単回経口投与したとき、胎児脳における放射能のAUCは母体脳の約2倍であり、胎児では肝臓及び副腎で他の組織より高い放射能曝露量を認めたが、投与後48時間ではいずれの胎児組織においても放射能は検出されなかった。

本薬の血漿蛋白結合率は高く、非結合率 (*in vitro*: 0.1~10µg/mL) は、マウス、ラット及びウサギで2.9~7.1%、イヌで12.2~12.8%、ヒトで4.7~6.7%であり、ヒトにおける主な結合蛋白はアルブミンであった。ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血球/血漿分配比は

0.30～0.87であった。

代謝—本薬はいずれの動物種においても広範囲に代謝を受け、主代謝経路はピペラジン環N-脱エチル化 (M1) であった。ピペラジン環の開裂反応及びその脱離により生成するスルホンアミド体 (M7) はげっ歯類で多く認められた。その他、ピペラジン環N,N'-脱アルキル体 (M4、M5) が認められた。第2相反応として、マウス、ラット及びイヌではM1のピペラジン環のN-水酸化あるいはN-カルバモイル体のグルクロン酸抱合が認められ、ヒトではM1のN-グルクロン酸抱合体の生成が認められた。ラットへの100mg/kg/日の4週間反復投与によりテストステロン6 β -水酸化酵素活性が上昇しCYP3Aの誘導が示唆された。

排泄—ラット及びイヌに標識体1mg/kgを単回経口又は静脈内投与したとき、投与放射能の94%以上は糞中に回収され、同様な投与を行った胆管ろう形成ラット及びイヌの胆汁中には投与放射能の70～79%が回収され、胆汁を介した糞中への排泄が本薬の主排泄経路であると考えられた。ラットでは投与量の約2%が腸肝循環による再吸収を受けた。哺育中ラットに標識体3mg/kg単回経口投与したとき、乳汁中放射能は血漿中放射能の7～19倍であった。

(2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、国内において、健康成人を対象 (添付資料ト-1)、外国において、健康成人、高齢者、勃起障害患者、肝障害患者及び腎障害患者を対象 (添付資料ヘ-27、28、34～62、添付資料ト-2～5、9、10) に検討された。検討に用いられた製剤は、国内ではエンカプセル剤、外国ではエンカプセル剤、静脈内投与用溶液、液剤、旧錠剤及び申請製剤であった。

健康成人における検討—日本人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

10、20及び40 mg (エンカプセル剤) を空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体のT_{max}は、10及び20mg投与で中央値0.75時間 (範囲: 0.5～1.0時間)、40mg投与で中央値0.75時間 (同0.75～3.00時間) であった。10、20及び40mg投与において、C_{max}は幾何平均値10.05 (幾何標準偏差: 1.86)、同18.35 (同1.29) 及び同51.71 (同1.86) $\mu\text{g/L}$ 、AUCは幾何平均値20.94 (幾何標準偏差: 1.72)、同44.14 (同1.39) 及び同137.73 (同1.72) $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、消失半減期は幾何平均値3.19 (幾何標準偏差: 1.08)、同3.98 (同1.46) 及び同5.33 (同1.20) 時間、経口クリアランス (CL/f) は平均447.59、453.16及び290.42L/h、分布容積 (V_z/f) は平均36.05、41.99及び35.78L/kgであり、臨床用量 (5～20mg) では本薬は線形の薬物動態を示すと考えられた。主代謝物M1のAUC及びC_{max}は未変化体のそれぞれ27.4%及び31.2%であった。投与後72時間までの尿中に、未変化体は投与量の0.60～0.95%、M1は1.02～1.09%回収された。

外国人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

2mgを単回持続静脈内投与時との比較より、申請製剤10mg経口投与時の絶対BAは14.5%と算出された。申請製剤 (2.5、5、10、20mg) 投与時のT_{max}は0.9～1.0時間 (各含量の中央値)、C_{max}及びAUCは2.5mg～20mgにおいてほぼ用量に比例すると考えられた。液剤 (5～80mg) 投与時のT_{max}は約0.6～0.8時間、投与量及び体重で補正したAUCは、他用量と比較して80mg投与において約2倍高い値であった。標識体33mg/kgの単回経口投与後168時間までの放射能の尿及び糞中への回収率は、それぞれ平均4.89%及び92.5%であった。糞中の主代謝物はM1及びM4であり、それぞれ投与放射能の25.7%及び14.3%を占め、未変化体は0.7%とわずかであった。ヒト血漿中において同定されたM1、M4及びM5のAUCとPDE5阻害活性作用 (IC₅₀) から、M1のみが薬効にわずかながら寄与する可能性が示唆された。

申請製剤20mgをクロスオーバー法により、朝食 (910kcal、脂肪分57%)、夕食 (700kcal、同30%) 及び同時刻の空腹時に単回経口投与したとき、同時刻の空腹時投与に対する朝食後投与時のAUCは1.01 (90%信頼区間: 0.74～1.36) であったが、C_{max}は20%低下し、T_{max}

が1時間遅延した。夕食後投与時の薬物動態は同時刻の空腹時投与と比較して変動はみられなかった。

健康成人に1日1回14日間(40mg、エンカプセル剤)、1日1回31日間(20及び40mg、液剤)、又は隔日1回31日間(40mg、液剤)反復投与したとき、反復投与後の血漿中未変化体濃度推移は、投与量及び投与方法によらず初回投与後と同様であり、反復投与による蓄積性は認められないとされた。

高齢(66~78歳)及び非高齢(18~45歳)男性に40mg(液剤)を単回経口投与したとき、高齢者では高い血漿中未変化体濃度推移を示し、AUC及びC_{max}の平均値は、それぞれ非高齢者と比較して52%及び34%高い値であった。T_{max}、消失半減期及びC_{max}の個別値範囲には大きな差はみられなかったが(高齢者及び非高齢者でそれぞれ0.5~1及び0.3~2時間、4.8~7.9及び3.1~6.8時間、27.8~108及び11.3~91.8µg/L)、AUCの最大値を比較すると高齢者で約55%高い値がみられた(高齢者143~408、非高齢者42.7~262µg·h/L)。

患者における検討—外国人勃起障害患者(糖尿病を伴わない)に液剤10、20及び40mgを経口投与したときの薬物動態は、健康成人での薬物動態とほぼ同様であった。

ヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験(添付資料ト-14)、北アメリカ第Ⅲ相臨床試験(添付資料ト-13)及び糖尿病を有する勃起障害患者での検討試験(添付資料ト-16)より得られた1028例2822の血漿中濃度データを用い母集団薬物動態解析を行った結果、変動要因として最終モデルに組み込まれた併用薬物のうち、Ca拮抗薬併用患者群では全患者群と異なるAUC/投与量の分布がみられた。併用されたCa拮抗薬はいずれもCYP3A4の基質であったが、CYP3A4の基質となる他薬物を併用した群ではAUC/投与量の分布に影響はみられず、また、CYP3A4阻害薬の併用は変動要因として最終モデルに組み込まれなかったことから、AUC/投与量の変動がCa拮抗薬併用によるものかあるいは心血管系疾患の病態によるものかは明確ではないとされた。

肝機能障害患者(Child-Pugh分類A及びB)及び健康成人に10mg(申請製剤)を単回経口投与したとき、肝機能障害患者における血漿中未変化体濃度は健康成人より高く、消失半減期も延長する傾向を示した。健康成人と比較して、Child-PughA群ではC_{max}及びAUCはともに約1.2倍(90%信頼区間:C_{max}0.76~1.97、AUC0.66~2.07)、同B群では約2.3倍(同:1.45~3.77)及び約2.6倍(同:1.47~4.61)であった。

健康成人及び腎障害患者(クレアチニククリアランスC_{cr}≤30mL/min:重度、30~50mL/min:中等度、50~80mL/min:軽度)を対象に20mg(申請製剤)を単回経口投与したとき、中等度及び重度腎障害患者における未変化体AUCは、健康成人と比較してそれぞれ31%及び21%高い値を示し、C_{max}については、中等度患者では39%高かったが、重度患者では23%低く、AUC及びC_{max}とC_{cr}との間に有意な相関は認められなかった。腎障害患者でのM1の消失半減期は8~9時間の範囲であり、健康成人と比較して2~3時間の延長がみられた。

薬物相互作用の検討—in vitroでの検討により、ヒトにおいて本薬は主にM1及びM4に代謝され、M1への代謝におけるCYP3A4の寄与は約80%、他の分子種(CYP2C8、2C9、2C19及び3A5)の寄与率は2.1~10.7%であるとされた。CYP発現系マイクロソームを用いた検討の結果、未変化体及びM1がCYP活性を阻害することによるin vivoでの薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。31日間反復投与試験(添付資料ト-5)では、投与前及び30日目の尿中6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比に有意な変動はみられず、反復投与によるCYP3A4への影響を示唆する所見はみられないと考えられた。蛋白結合に関して、未変化体の非結合率(3.9~4.7%、1µg/mL)は、臨床血漿中濃度付近のサリチル酸及びトルブタミド共存下で約7%に上昇し、グリベンクラミド(臨床濃度の約5倍の濃度)共存下では約12%

に増加した。

外国人健康成人及び高血圧患者を対象に臨床薬物相互作用試験12試験が実施された。旧錠剤20mgの単回投与とマーロックス10mL単回投与、旧錠剤20mgの単回投与とシメチジン1回400mgあるいはラニチジン1回150mgの1日2回、計8回反復投与、申請製剤（併用時5mg、単独20mg）の単回投与とエリスロマイシン1回500mg1日3回、計12回反復投与及びケトコナゾール1回200mg1日1回、計4回反復投与、申請製剤10mgの単回投与とインジナビル1回800mg1日3回、計19回反復投与、申請製剤20mgの隔日1回7日間反復投与とジゴキシシン0.375mg1日1回14日間反復投与、申請製剤20mgの単回投与とグリベンクラミド3.5mg及びエタノール0.5g/kg体重の単回投与、申請製剤20mgの1日1回5日間反復投与とワルファリン25mg単回投与、申請製剤10mgの単回投与とニフェジピン30又は60mgの反復投与、ニトログリセリン0.4mg単回投与及びアスピリン162mgの4又は7日間反復投与について検討された。体重あたりの投与量で補正した本薬のAUC及びCmaxの併用/非併用比は、エリスロマイシン併用時に4.03（90%信頼区間：3.33～4.87）及び3.12（同：2.41～4.04）、ケトコナゾール併用時に9.95（同：8.22～12.04）及び4.06（同：3.02～5.47）、AUC及びCmaxの併用/非併用比は、インジナビル併用時に16.3（同：12.4～21.2）及び6.92（同：5.21～9.20）であり、併用による血漿中濃度上昇の機序は、CYP3A4活性阻害による本薬の代謝クリアランスの減少と考えられた。CYP3A4阻害剤以外の薬物との相互作用試験成績については、臨床上特に考慮すべき影響ではないと判断された。

なお、海外において、 α 遮断薬（タムスロシン、テラゾシン）及びニトログリセリンと本剤10又は20mgとの併用による臨床薬理試験が行われ、 α 遮断薬との併用1試験で有害事象（低血圧）により中止されたとの報告がなされている（ト項参照）。

生物学的同等性に関する検討—両製剤の生物学的同等性については溶出試験により確認したとしている（ロ項参照）。エンカプセル剤（国内第I相及び海外後期第II相試験製剤）と申請製剤（国内第II相及び海外第III相試験製剤）のBAの比較が、外国人健康成人を対象に10及び20mg製剤について検討された。エンカプセル剤に対する申請製剤のCmaxの90%信頼区間は、10mg及び20mgでそれぞれ0.66～0.90及び0.80～1.10、AUCについてはそれぞれ0.80～0.97及び0.89～1.07であった。また、エンカプセル剤及び旧錠剤（海外第I相及び前期第II相試験製剤）の液剤に対する相対BAはいずれも80%以上であった。

審査センターは主に以下の点について検討を行った。

1) 薬物相互作用について

審査センターは、本薬の消失におけるCYP3A4の関与は大きく、CYP3A4阻害剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響は、絶対BAの値（約15%）及び薬物相互作用試験成績等を踏まえると類薬のシルデナフィル以上であると考えられることから、CYP3A4阻害剤併用時の用量及びシルデナフィル同様の注意喚起を行ったとしている使用上の注意の記載の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。In vitroでの検討から、本薬の代謝に寄与するCYP3A4/5の寄与率は約90%である。本剤10mgとインジナビルとの併用により、Cmaxは平均70.8 μ g/L（36.0～118 μ g/L）、AUCは平均377 μ g \cdot h/L（146～676 μ g \cdot h/L）を示した。本薬の消化管及び肝臓での初回通過効果が完全に阻害された場合、BAは最大で約7倍に増加することが予想されるが、インジナビルとの併用試験ではAUCは非併用時の約16倍となっており、初回通過代謝の阻害に加え、全身クリアランスも低下していると考えられる。また、有害事象の発現件数は、単独投与群と比較して多く、特に頭痛、めまい、鼻炎及び消化不良が多くみられたが、いずれもPDE5阻害剤に共通した有害事象であり重篤なものはなかった。本薬の

曝露と有害事象の関係について、PPK解析の対象とした国外第Ⅲ相臨床試験におけるCmax及びAUCの事後推定値で層別し、両パラメータと有害事象発現率（全ての有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象のうち2%以上の発現頻度を示した事象：頭痛、血管拡張、鼻炎、めまい）を検討したところ、有害事象発現率はAUCよりCmaxと相関していると推察された。インジナビルと本剤10mg併用時のCmax及びAUCは、健康成人男性への40mg経口投与時の個別値範囲（Cmax：7.7～124 μ g/L、AUC：42.7～427 μ g \cdot h/L）に分布し、PPK解析の事後推定値から、用量を5mgとすることで20mg投与時の曝露量範囲内に収まると推察しているが、本薬の薬物動態の個人間変動は大きいことから、一部の患者ではより高い曝露量に達する可能性は否定できない。しかし、この場合でも、40mg投与時の臨床薬理試験（若年健康成人、中高齢者及び勃起障害患者計143例）において忍容性が確認されており、5mgをインジナビル併用時の用量とすることに問題はないと考える。インジナビル併用時に予想される本薬の曝露の範囲での有害事象発現率について、本薬5mgとシルデナフィル25mg（国外臨床試験用量別安全性集積データ：シルデナフィル国内承認申請書概要表ト-253）を比較すると、インジナビル併用時の安全性はシルデナフィルと同程度であると考えられる。また、シルデナフィル100mgとリトナビル併用時には、シルデナフィルのCmaxは3.9倍、AUCは11倍に増加した（Br J Clin Pharmacol 44:190,1997）。みられた有害事象はいずれも既知であったが、投与後24時間後も単独投与時のCmaxにほぼ匹敵する濃度が維持されたことから、欧米添付文書において、併用時には48時間以内に25mgを越えないことが望ましいと記載された。本剤とリトナビルの相互作用試験は実施していないが、主代謝酵素が完全に阻害された場合の予測より、Cmaxの変動はインジナビル併用時と比較して大差ないものの半減期の延長に伴うAUCの増加が予想される。したがって、シルデナフィルの欧米添付文書と同様に投与間隔を48時間以上とすることが適当であると考えられる。

これに対し、審査センターは、提出された資料において、より高用量（40及び80mg）が投与され本薬の曝露が大きい臨床薬理試験成績も含めて本薬の曝露と有害事象について再度検討し、併用時の安全性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。臨床薬理26試験より得られたデータ（対象は健康成人、中高齢者、勃起障害患者、腎及び肝障害患者計471例、用量は2.5～80mg）について有害事象発現頻度（全ての有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象のうち発現頻度が2%以上でかつプラセボ群より高頻度に認められた有害事象：頭痛、背部痛、筋肉痛、血管拡張、鼻炎、めまい、消化不良、嘔気、無力症及び眼痛）と曝露（Cmax及びAUCの実測値）との関係を検討したところ、全ての有害事象、頭痛、背部痛、筋肉痛及び鼻炎の発現頻度はCmax及びAUCとの間に正の相関を示し、血管拡張の発現頻度はCmax、めまい、消化不良及び嘔気についてはCmax30 μ g/L、AUC160 μ g \cdot h/Lを超えた場合に発現頻度の増加がみられた。無力症及び眼痛の発現頻度には曝露との相関はみられなかった。国外第Ⅲ相臨床試験における解析では有害事象はAUCよりCmaxと相関するとしたが、これは投与量が5～20mgで実施された国外第Ⅲ相臨床試験では曝露量の大きい被験者が比較的少なかったことによると考える。また、安全性を考える上でより重要なパラメータはCmaxであると推察し、48時間以上の間隔を置けば本剤5mgとリトナビルの併用は可能であるとしたが、実際の臨床では抗HIV薬の処方長期に及びさらに2種類以上のHIVプロテアーゼ阻害薬が処方される可能性もあることも考慮し併用しないことが望ましいと判断する。添付文書において、「用法・用量に関連する使用上の注意」にインジナビル及びリトナビルを投与中の患者では本剤と併用しないことが望ましい旨の記載を追加し、あわせて慎重投与の記載を改訂する。

以上の回答について、審査センターは以下のように考える。本薬の薬物動態は日本人で

は40mg以上の用量において非線形性が示唆されること（下記参照）、RigiScanによる評価では、効果（陰莖硬度）は40mgでプラトーに達していると考えられること、40mg1日2回反復投与時に有害事象により中止された試験があること（ト項参照）、曝露と有害事象の解析で用いた高用量域のデータは主に健康成人のデータであり実臨床における投与対象の生理的背景は異なる可能性があることなどから、5mg投与時に本薬の代謝が強力に阻害された場合の安全性には疑問が残る。5mgは臨床で使用される最低の用量であることから、臨床での多様な適用状況を踏まえると、現在の用法用量においては、HIVプロテアーゼ阻害薬や抗真菌薬はリスク・ベネフィットの観点から併用すべきではないと考える。また、 α 遮断薬との併用において有害事象により中止された試験があることも踏まえ、薬物相互作用に関連した注意喚起については、最大推奨用量の議論とあわせて専門委員の意見を踏まえ最終的に判断したい（ト項参照）。

2) 薬物動態の比較について

審査センターは、提出された資料において、民族間の薬物動態の比較は20mg及び40mg投与時の試験成績に基づいて日本人と外国人で類似していると説明しているが、臨床用量としている5~20mgでの検討を行うべきであり、この点を踏まえ、薬物動態の比較について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。国内第I相臨床試験はエンカプセル剤により実施され、国内ブリッジング試験開始時点において同一製剤による薬物動態試験成績は20mgと40mgの用量についてのみ外国人と比較可能であった。40mg投与時のC_{max}及びAUCは、日本人ではやや用量比を超えた増加を示し、一方、外国人では40mgまでほぼ用量比例性が認められ、日本人ではより低用量から代謝の飽和が生じた可能性が推測された。しかし、本薬の薬物動態には比較的大きな被験者間変動がみられ、個別値の分布は外国人と類似していると考えられ、民族差を考慮した用量調節の必要性はないと判断した。日本人において40mgを含んだ成績と用量比例性を認める10及び20mgでの成績とに分けて比較したところ、20mgまでの成績において投与量で補正したAUCの日本人と外国人との比（日本人/外国人）は0.78であり、40mgを含んだ成績（比は0.92）と比較して約15%低かった。C_{max}についても同様に比は低下する傾向がみられた。しかし、これらの影響はいずれも被験者間変動に比較して小さいと考えられ、個別値の分布も外国人と日本人とで類似していたことなどを踏まえて総合的に判断し、日本人における用量調節の必要性に関する結論に大きな影響を及ぼすものではないと考える。

審査センターは、同一製剤（エンカプセル剤）の薬物動態試験成績において、日本人では40mgでは非線形性が示唆され個体間変動も大きくなる傾向であるが、20mgまでの曝露は日本人で小さい傾向が示されていると考える。同様な消失プロファイルを示すシルデナフィルでは相当数の試験成績に基づく検討より、日本人と外国人において曝露の差が報告されていることも踏まえると、日本人について検討された1試験成績を用いた比較のみで薬物動態が類似しているとする説明には疑問が残る。しかし、類薬での情報や有効性及び安全性の評価も踏まえると、日本人における用量調節の必要性に関する申請者の説明については了承できるもの判断している。

高齢者、肝及び腎障害患者への投与について、類薬シルデナフィルではいずれも用法用量欄に用量調節に関する具体的な記載がなされている。これについては、本薬の薬物動態プロファイル及び提出されたこれら集団における薬物動態試験成績を踏まえると、特に肝障害患者における血中濃度への影響は顕著であると考えられる。臨床試験でのリスク・ベ

ネフィットの評価も踏まえて、これら集団への投与について判断すべきであり、この点についてはト項参照のこと。

上記の照会に加え、審査センターは、本薬のメラニン親和性について、食事の影響試験での食事内容と薬物動態について及びPPK解析について、データに基づいた考察を求め、提出された回答については了承できるものと判断し、資料概要に適切に反映するよう指摘した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された臨床試験の概略

評価資料として、国内臨床試験は第Ⅰ相臨床試験1試験及び第Ⅱ相臨床試験1試験並びに海外臨床試験として第Ⅰ相臨床試験30試験、第Ⅱ相臨床試験3試験、第Ⅲ相臨床試験6試験及び長期投与試験3試験の計44試験が提出された。

国内臨床試験

第Ⅰ相臨床試験

(1) 単回投与試験・・・添付資料ト-1

健康成人男子(24例)を対象に10mg、20mg及び40mg(エンカプセル剤)を空腹時単回経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するためにプラセボ対照二重盲検試験が行われた。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ投与群では有害事象はみられず、本剤群18例中4例に計7件の有害事象が認められ、内訳は勃起4件、頭痛2件、めまい1件であった。血圧及び脈拍数に著しい変動は認められず、内分泌学的検査項目を含めて臨床検査値の異常変動は認められなかった。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

国内第Ⅱ相臨床試験

(2) 国内用量反応試験(ブリッジング試験)・・・添付資料ト-12

勃起障害を有する日本人男性患者(283例)を対象として、3用量(5mg、10mg、20mg:申請製剤)1日1回12週間投与の有効性及び安全性を検討する目的でプラセボ対照二重盲検試験が行われた。糖尿病患者及び根治的前立腺全摘除術既往のある患者は除外された。安全性解析対象例数は280例、ITT解析対象例数は279例、有効性解析対象例数は274例であった。ITT解析対象例において、BMIの平均値は 23.7 ± 2.7 で、病型の分布は器質性6.8%、機能的87.8%、混合型5.4%であった。服薬回数はいずれの4週間においても平均7~8回の服薬があった。

有効性では、主要評価項目として国際勃起機能スコア(IIEF)調査票のQ3(挿入の頻度)及びQ4(勃起の維持)の最終スコア(LOCF)が使用された。主要な解析対象集団であるITT解析対象例では、投与後のIIEF Q3(最小二乗平均±SE、以下同じ)は、プラセボ群 3.17 ± 0.13 、本剤5mg群 4.06 ± 0.14 、本剤10mg群 4.53 ± 0.13 及び本剤20mg群 4.64 ± 0.14 で、IIEF Q4は、プラセボ群 2.31 ± 0.16 、本剤5mg群 3.47 ± 0.16 、本剤10mg群 4.15 ± 0.15 及び本剤20mg群 4.31 ± 0.16 であり、本剤いずれの用量群でもプラセボ群に比して有意に優れていた($p < 0.0001$:ベースライン値を共変量とする共分散分析)。本剤群とプラセボ群との最小二乗平均の差(95%信頼区間)は、IIEF Q3で本剤5mg群-プラセボ群:0.89(0.51, 1.27)、本剤10mg群-プラセボ群:1.36(0.99, 1.73)、本剤20mg群-プラセボ群:1.48(1.10, 1.85)、IIEF Q4で本剤5mg群-プラセボ群:1.16(0.72, 1.60)、本剤10mg群-プラセボ群:1.84(1.41,

2.27)、本剤20mg群－プラセボ群：2.00 (1.56, 2.45) であり、いずれの評価項目においても本剤10mg群－本剤5mg群及び本剤20mg群－本剤5mg群との間にそれぞれ有意な差 ($p < 0.05$: ベースライン値を共変量とする共分散分析) が認められたが、本剤10mg群－本剤20mg群との間には差はみられなかった。有効性解析対象例でも同様の結果が得られた。

安全性では、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象はプラセボ群：感染、本剤5mg群：CK上昇、本剤10mg群：0例及び本剤20mg群：脳梗塞であり、関連性はすべて否定された。有害事象発現例数は、プラセボ群37/71例 (52.1%)、本剤5mg群39/68例 (57.4%)、本剤10mg群47/75例 (62.7%) 及び20mg群49/66例 (74.2%) であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群15/71例 (21.1%)、本剤5mg群24/68例 (35.3%)、本剤10mg群34/75例 (45.3%) 及び本剤20mg群36/66例 (54.5%) であり、本剤群でみられた主なものは、血管拡張 (潮紅)：プラセボ群4/71例 (5.6%)、本剤5mg群14/68例 (20.6%)、本剤10mg群22/75例 (29.3%) 及び本剤20mg群24/66例 (36.4%)、頭痛：プラセボ群4/71例 (5.6%)、本剤5mg群5/68例 (7.4%)、本剤10mg群9/75例 (12.0%) 及び本剤20mg群7/66例 (10.6%)、鼻炎：プラセボ群0/71例 (0%)、本剤5mg群3/68例 (4.4%)、本剤10mg群5/75例 (6.7%) 及び本剤20mg群6/66例 (9.1%) であった。心血管系の有害事象の発現例数は、プラセボ群7/71例 (9.9%)、本剤5mg群18/68例 (26.5%)、本剤10mg群25/75例 (33.3%) 及び本剤20mg群27/66例 (40.9%) であった。

以上の結果より、3用量 (5mg、10mg及び20mg) すべてにおいて勃起障害に対する有効性が示されたとされた。また、いずれの用量も忍容性は良好であるが、主な有害事象の発現率は全般的に用量依存的に上昇したとされた。

海外臨床試験

第 I 相臨床試験

(3) 単回投与試験・・・添付資料トー2

健康成人男子 (54例) を対象に5用量 (5mg、10mg、20mg、40mg、80mg：液剤) を空腹時単回経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するためにプラセボ対照無作為化二重盲検試験が行われた。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤群29例中11例に計18件の有害事象が認められ、頭痛が6例に6件、視覚異常が3例に3件認められた。診察、バイタルサイン及び心電図検査において特記すべき所見は認められず、臨床検査値にも臨床上有意な変動は認められなかった。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

(4) 液剤を用いた反復投与試験・・・添付資料トー3

健康成人男子 (25例) を対象に40mg (液剤) を1日1回もしくは1日2回 (14日間) 反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するためにプラセボ対照二重盲検試験が行われた。

安全性では、本剤40mgの1日1回投与群では重篤な有害事象として8例中1例に肝機能検査異常が認められ、投与開始8日目で投与中止され、関連性が否定できない有害事象とされた。本症例では投与開始前のAST (GOT)、ALT (GPT) 及びGLDH値は基準値の範囲内であったが、GLDHは11日目に12.2 U/Lまで、AST (GOT)、ALT (GPT) は12日目にそれぞれ66.0 U/L、142.0 U/Lまで上昇した。上記の検査異常も含め本剤群8例中7例に計46件の有害事象が認められ、主な事象は頭痛が4例に23件、背部痛が5例に8件認められ、副作用としてめまいが2例に、嘔気、心悸亢進、嘔吐、消化不良及び視覚異常が各1例に認められた。背部痛及び筋肉痛は被験者5例で認められたが、その症状は断続的であり、試験期間中に無処置にて

消失していることから治験薬との因果関係はないものとされた。また、本剤40 mgの1日2回投与群では、4日目に被験者12例中8例に中等度の背部痛及び筋肉痛（下肢痛）が認められ、投与4日目に緊急に開鍵された。被験者8例はいずれも本剤群であり、プラセボ群の4例にはこれらの症状は全く認められていなかった。背部痛及び筋肉痛は筋肉の機能低下や神経系の障害ではないとされ、電解質やCK等の臨床検査値はいずれも基準値の範囲内にあり、ウイルス検査や免疫学的検査でも異常所見は認められず、診察、バイタルサイン及び心電図検査でも特記すべき所見は認められなかった。これらの症状は投与期間に応じて増悪したため、4日目には治験が中止された。なお、血漿中薬物濃度も単回投与試験の結果から予測された範囲内にあり、特に変動は認められなかった。薬物動態に関してはへ項参照のこと。

(5) エンカプセル剤を用いた反復投与試験・・・添付資料ト-4

健康成人男子（12例）を対象に40mg（エンカプセル剤）を1日1回14日間反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するためにプラセボ対照二重盲検試験が行われた。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤群8例中6例に74件、プラセボ群4例中3例に8件の有害事象が認められた。主な有害事象は頭痛（8例中6例）であり、背部痛及び筋肉痛は5例に認められ、そのうちの3例については治験薬の投与が中止された。診察、バイタルサイン及び心電図検査の結果、臨床上特記すべき所見はなく、臨床検査値にも臨床上有意な変動は認められなかった。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

(6) 中高年健康男子を対象とした反復投与試験・・・添付資料ト-5

中高年健康成人男子（50例）を対象に40mg（液剤）を1日1回31日間反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討する目的でプラセボ対照二重盲検試験が行われた。本剤群として、20mg1日1回投与、40mg隔日1回投与、40mg1日1回投与の3群が検討されている。

安全性では、死亡例はなく、重篤な有害事象は本剤20mg1日1回投与群の心房細動の1例で、因果関係は「多分関係なし」とされた。本剤20mg1日1回投与群では12例中10例、40mg隔日1回及び40mg1日1回投与群ではいずれも13例中12例に、プラセボ群では12例中6例に有害事象が認められた。主な有害事象は頭痛、背部痛及び消化不良であった。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

(7) 網膜機能への影響・・・添付資料ト-6

健康成人男子志願者25例を対象に40mg（申請製剤）を単回投与した時の網膜機能、特に色覚に及ぼす影響を検討する目的でプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が行われた。

有効性では、ファーンズワース-マンセル100試験の結果、ライン1からライン4までを合計した総エラースコア（平均値±SD）には投与後1時間目、6時間目及び24時間目でそれぞれプラセボ群：49.9±25.1、51.1±23.4及び57.6±26.0、本剤群：64.4±34.4、61.0±33.7及び58.4±31.0であり、投与後1時間目及び6時間目で比較的大きな差が認められた。投与後1時間目及び6時間目のライン3（青緑領域）及びライン4（紫領域）のエラースコアに本剤投与時とプラセボ投与時で比較的大きな差が認められた。いずれも投与後24時間目にはほぼ同じであった。網膜電位検査では、本剤投与後1時間20分目の錐体のb波の振幅（5 cds/m²）はベースライン値に比し27%低下した。錐体のb波の低下は投与後6時間20分目においてもわずかに認められた。また、投与後24時間目の振幅はベースライン値付近まで回復したがプラセボ投与時と比較すると差が認められた。錐体及び杆体のb波の振幅（2.4 cds/m²）は、投与後1時間20分目及び6時間20分目には本剤投与時とプラセボ投与時でほとんど差は認めら

れなかったが、24時間後では本剤とプラセボの間で差が認められた。以上のようにb波の振幅に軽度かつ一過性の低下が認められた。a波の振幅には臨床上有意な変動は認められなかった。また、ERG応答時間についてはa波又はb波のいずれについても投与後24時間目まで本剤投与時とプラセボ投与時との間で有意差はなかった。本試験において発現した有害事象に関しては第I相臨床薬理試験の安全性のまとめを参照のこと。

(8) 精子運動能に及ぼす影響・・・添付資料ト-7

健康成人男子（16例）を対象として20mg（申請製剤）を単回投与した時の精子運動能を検討するためにプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が行われた。

有効性では、WHOグレード（A+B）の運動能を示す精子の割合（%、平均±SD）は、スクリーニング時：59.9±9.3、プラセボ投与後1.5時間目：61.7±8.7、本剤投与後1.5時間目：63.1±9.2であり、WHOグレードAの運動能を示す精子の割合（%、平均±SD）は、スクリーニング時：11.5±3.7、プラセボ投与後1.5時間目：11.5±2.8、本剤投与後1.5時間目：12.1±2.9であった。個々の被験者についてみても、“WHOのグレード（A+B）”に該当する運動能を持つ精子の数が20%以上減少（臨床的に有意な変化の判定基準として予め治験開始前に規定）した被験者はいなかった。本試験において発現した有害事象に関しては第I相臨床薬理試験の安全性のまとめを参照のこと。

(9) 冠動脈疾患患者における運動耐容能に及ぼす影響・・・添付資料ト-8

安定した冠動脈疾患患者（41例）を対象として20mg（申請製剤）を単回投与した時の運動耐容能に及ぼす影響を検討するためにプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が行われた。

トレッドミル運動時間（n=39）：プラセボ群427±105秒、本剤群433±109秒、狭心痛までの時間（n=34）：プラセボ群292±110秒、本剤群291±123秒、ベースラインから1mm以上のST低下までの時間（n=31）：プラセボ群334±108秒、本剤群381±108秒であった。本試験において発現した有害事象に関しては第I相臨床薬理試験の安全性のまとめを参照のこと。

(10) 第I相臨床薬理試験の安全性のまとめ

国内外第I相臨床試験、国外前期第II相臨床試験2試験、国外第III相臨床試験1試験、生物学的利用性試験及び臨床薬理試験の安全性成績について集計解析された。被験者687例が集計解析対象とされ、本剤が少なくとも1回投与された被験者は633例であった。

死亡例はなく、重篤な有害事象として、本剤10mg投与時に敗血症、本剤20mg投与時に血管迷走神経性失神、気管支肺感染症、事故による創傷、カテーテルの装着・透析及び心房細動が認められ、いずれも本剤との因果関係はなし、もしくは多分なしとされた。有害事象による中止例は、本剤10mg投与時で末梢性浮腫・発疹・発熱、本剤20mg投与時で頭痛・嘔吐、気管支炎、事故による創傷、気管支肺感染症、血管迷走性失神及び心房細動であった。有害事象発現頻度は、本剤2.5mg投与時で4例/24例（16.7%）、本剤5mg投与時で13例/48例（27.1%）、本剤10mg投与時で58例/143例（40.6%）、本剤20mg投与時で190例/387例（49.1%）及び本剤40mg投与時で46例/69例（66.7%）であった。因果関係が否定できないものは、本剤2.5mg投与時で2例/24例（8.3%）、本剤5mg投与時で10例/48例（20.8%）、本剤10mg投与時で46例/143例（32.2%）、本剤20mg投与時で138例/387例（35.7%）及び本剤40mg投与時で43例/69例（62.3%）であり、各投与時の主なもの（3%以上の頻度）は、本剤2.5mg投与時で頭痛及び勃起増加各1例（4.2%）、本剤5mg投与時で頭痛6例（12.5%）及び鼻炎2例（4.2%）、

本剤10mg投与時で頭痛20例(14.0%)、血管拡張11例(7.7%)、眼痛9例(6.3%)、無力症7例(4.9%)、めまい7例(4.9%)及び鼻炎5例(3.5%)、本剤20mg投与時で頭痛82例(21.2%)、血管拡張38例(9.8%)及び鼻炎26例(6.7%)、本剤40mg投与時で頭痛32例(46.4%)、鼻炎20例(29.0%)、背部痛6例(8.7%)、上腕痛5例(7.2%)、疼痛5例(5.8%)、下肢痛5例(5.8%)、発疹5例(5.8%)、血管拡張及びめまい各3例(4.3%)であった。眼に関する有害事象のほとんどは眼痛及び視覚異常であり、多くは反復投与試験や高用量投与時(40mg投与時、40mg1日2回投与時、80mg投与時)に認められ、これらの症状の多くは軽度もしくは中等度であり、投与30分～1時間後に発現し3～4時間持続した後、いずれも無処置にて消失した。

海外第Ⅱ相臨床試験

(11) 前期第Ⅱ相臨床試験：陰茎体積変動記録試験(RigiScan) I・・・添付資料ト-9

勃起障害を有する白人男性患者(22例)を対象として、10mg及び20mg(液剤)単回投与時の安全性、忍容性、薬力学的作用(RigiScan装置による陰茎硬度の測定)及び薬物動態を検討する目的でプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が行われた。薬力学的作用と薬物動態学的検討の解析対象患者は21例、安全性の解析対象患者は22例とされた。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

薬力学的作用では、硬度60～100%持続時間(主要評価項目)の平均値±標準偏差は、陰茎先端部及び陰茎根部でそれぞれ、プラセボ群：17.09±19.81分及び30.55±23.48分、本剤10mg群：39.18±26.27分及び54.05±26.64分、本剤20mg群：44.62±35.95分及び66.86±38.49分と用量依存的に延長し、本剤10mg群-プラセボ群(差24.81分：p=0.004、差24.38分：p=0.006：分散分析)と本剤20mg群-プラセボ群(差28.68分：p<0.001、差37.19分：p<0.001：分散分析)の間に有意な差がみられたが、本剤20mg群-本剤10mg群(差3.88分：p=0.601、差12.81分：p=0.127：分散分析)では有意でなかった。また、副次的評価項目である硬度80～100%持続時間、硬度機能単位(RAU)及び膨張機能単位(TAU)でも同様の傾向がみられた。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象は10件報告され、因果関係を否定できない事象9件の内訳は、プラセボ群で頭痛が1件、本剤10mg群で頭痛3件、無力症(疲労)1件及び鼻炎(鼻充血)1件、本剤20mg群で血管拡張(潮紅)、鼻炎(鼻充血)及び頭痛各1件であった。

以上の結果から、本剤は勃起不全障害患者において有効で、10mg及び20mgはいずれも治療域にあることが示されたとされた。

(12) 前期第Ⅱ相試験：陰茎体積変動記録試験(RigiScan) II・・・添付資料ト-10

勃起障害を有する白人男性患者(24例)を対象として、20mg及び40mg(液剤)単回投与時の安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討するためにプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が行われた。薬力学的作用と薬物動態学的検討の解析対象患者は21例、安全性の解析対象患者は24例とされた。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

薬力学作用では、本剤投与時の硬度60～100%持続時間(主要評価項目)の平均値±標準偏差は、陰茎先端部及び陰茎根部でそれぞれ、プラセボ群：12.76±15.11分及び13.58±15.24分、本剤20mg群：48.71±30.35分及び58.07±35.33分、本剤40mg群：48.74±26.68及び64.48±26.35分と用量依存的に延長し、本剤20mg群-プラセボ群(差34.60分：p<0.001、差42.88分：p<0.001：分散分析)と本剤40mg群-プラセボ(差34.63分：p<0.001、差49.28分：p<0.001：分散分析)の間に有意な差がみられたが、本剤20mg-本剤40mg群(差-0.02分：

p=0.997、差-6.40分：p=0.336：分散分析）では有意でなかった。また、副次的評価項目である硬度80～100%持続時間、硬度機能単位（RAU）及び膨張機能単位（TAU）でも同様の傾向がみられた。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は66件報告され、因果関係を否定できない有害事象はプラセボ群で7例10件、本剤20mg群で9例16件、本剤40mg群で13例29件であり、プラセボ群で頭痛6件、無力症2件、血管拡張（潮紅）1件及び眩暈1件、本剤20mg群で頭痛7件、血管拡張（潮紅）5件、鼻炎3件及び無力症1件、本剤40mg群で頭痛9件、血管拡張（潮紅）7件、鼻炎4件、無力症4件、口内乾燥、嘔気、筋痛、眩暈及び視覚異常各1件であった。

以上の結果から、本剤は勃起障害患者に対して有効で、20mg及び40mgはいずれも治療域にあることが示されたとされた。

(13) 後期第Ⅱ相試験（ブリッジング対象試験）・・・添付資料ト-11

勃起障害を有する男性患者（601例）を対象として、3用量（5mg、10mg、20mg：エンカプセル剤）1日1回12週間投与時の有効性及び安全性を検討するためにプラセボ対照二重盲検群間比較試験が行われた。糖尿病患者及び根治的前立腺全摘除術既往のある患者は除外された。安全性解析対象例数は治験薬を服用した590例、ITT解析対象例数は580例、有効性解析対象例数は506例であった。BMIの平均値は 26.9 ± 4.3 で、病型の分布は器質性30.3%、機能性27.3%、混合型42.4%であった。服薬回数はいずれの4週間においても平均8～11回であった。

有効性では、主要評価項目として国際勃起機能スコア（IIEF）調査票のQ3（挿入の頻度）及びQ4（勃起の維持）の最終スコア（LOCF）が使用された。主要な解析対象集団であるITT解析対象例では、IIEF Q3（平均値±SD、以下同じ）は、プラセボ群 2.7 ± 0.12 、本剤5mg群 3.7 ± 0.12 、本剤10mg群 3.9 ± 0.13 及び本剤20mg群 4.0 ± 0.12 で、IIEF Q4は、プラセボ群 2.5 ± 0.13 、本剤5mg群 3.5 ± 0.13 、本剤10mg群 3.6 ± 0.13 及び本剤20mg群 3.8 ± 0.13 であり、いずれの本剤群もプラセボ群に比して有意に優れていた（ $p < 0.0001$ ：ベースライン値を共変量とした共分散分析）。本剤群とプラセボ群との最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、IIEF Q3で本剤5mg群-プラセボ群：1.01（0.69, 1.32）、本剤10mg群-プラセボ群：1.16（0.84, 1.48）、本剤20mg群-プラセボ群：1.28（0.97, 1.59）、IIEF Q4で本剤5mg群-プラセボ群：0.95（0.62, 1.27）、本剤10mg群-プラセボ群：1.08（0.75, 1.41）、本剤20mg群-プラセボ群：1.26（0.94, 1.59）であり、用量の増加に伴い大きくなった。有効性解析対象例でも同様の結果が得られた。

安全性では、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で関節炎、手術、呼吸困難及び前立腺癌、本剤5mg群で不整脈、冠動脈疾患、心筋梗塞及び関節炎、本剤10mg群で事故による創傷、本剤20mg群で注射部位反応、睇炎、手術（消化器）、前立腺癌及び前立腺疾患であり、関連性は否定された。有害事象発現例数は、プラセボ群34/152例（22.4%）、本剤5mg群60/147例（40.8%）、本剤10mg群55/141例（39.0%）及び本剤20mg群74/150例（49.3%）であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群13/152例（8.6%）、本剤5mg群31/147例（21.1%）、本剤10mg群34/141例（24.1%）及び本剤20mg群49/150例（32.7%）であり、本剤群でみられた主なものは、血管拡張（潮紅）：プラセボ群1/152例（0.7%）、本剤5mg群14/147例（9.5%）、本剤10mg群14/141例（9.9%）及び本剤20mg群15/150例（10.0%）、頭痛：プラセボ群5/152例（3.3%）、本剤5mg群9/147例（6.1%）、本剤10mg群8/141例（5.7%）及び本剤20mg群19/150例（12.7%）、消化不良：プラセボ群0/152例（0%）、本剤5mg群1/147例（0.7%）、本剤10mg群4/141例（2.8%）及び本剤20mg群6/150

例 (4.0%) 並びに鼻炎：プラセボ群0/152例 (0%)、本剤5mg群3/147例 (2.0%)、本剤10mg群4/141例 (2.8%) 及び本剤20mg群7/150例 (4.7%) であった。

以上の結果から、本剤3用量 (5mg、10mg、20mg) すべてにおいて勃起障害に対する有効性が証明されたとされた。また、いずれの用量も忍容性は良好であったとされた。

海外第Ⅲ相臨床試験

(14) 北アメリカ第Ⅲ相臨床試験・・・添付資料ト-13

勃起障害を有する男性患者 (805例) を対象として、3用量 (5mg、10mg、20mg：申請製剤) の6カ月間投与の有効性及び安全性を検討するためにプラセボ対照二重盲検試験が行われた。根治的前立腺全摘除術の既往のある患者は除外された。安全性解析対象例数は762例、ITT解析対象例数は749例、有効性解析対象例数は715例であった。糖尿病合併例は約20%、服薬回数は4週間の期間では平均8~11回であった。

有効性では、主要評価項目は国際勃起機能スコア (IIEF) 調査票/勃起機能 (EF) ドメインスコア (Q1~Q5及びQ15の総和) の投与12週後におけるスコア (LOCF) とされ、主要な解析対象集団であるITT解析対象例ではプラセボ群 15.0 ± 0.7 (最小二乗平均 \pm SE、以下同じ)、本剤5mg群 18.4 ± 0.6 、本剤10mg群 20.6 ± 0.6 及び本剤20mg群 21.4 ± 0.6 であった。また、主要評価項目である患者日記/「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与12週後までの成功率 (%) は、それぞれプラセボ群 51.7 ± 2.5 及び 32.2 ± 2.7 、本剤5mg群 65.5 ± 2.4 及び 50.6 ± 2.6 、本剤10mg群 75.5 ± 2.4 及び 64.5 ± 2.6 、本剤20mg群 80.5 ± 2.5 及び 64.5 ± 2.7 であった。いずれの評価項目においても本剤群がプラセボ群に比して有意に優れていた ($p < 0.0001$ ：ベースライン値を共変量とした共分散分析)。

安全性では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群：ヘルニア3例、事故による創傷、アレルギー反応、癌、失神、心房細動、狭心症、心筋症、心筋梗塞、膵炎、糖尿病、高脂血症、関節炎、手術 (筋・骨格) 及び睾丸疾患各1例、本剤5mg群：腹痛、失神、血管障害、胆嚢炎、嘔吐、手術 (消化器官)、高血糖、関節炎、骨疾患、骨髄炎、肺炎、前立腺疾患及び膀胱結石各1例、本剤10 mg群：失神、心房細動、大動脈弁狭窄症、心血管障害、胆石症、胃腸炎、肝機能検査異常及び高血糖各1例、本剤20 mg群：ヘルニア、腫瘍、うっ血性心不全、冠動脈閉塞、関節異常、中枢神経新生物、前立腺癌及び腎結石各1例であり、関連性が否定できないものは2例 (本剤5mg群：失神、本剤10mg群：心房細動) であった。有害事象発現例数は、プラセボ群70/182例 (38%)、本剤5mg群110/193例 (57%)、本剤10mg群135/199例 (68%)、本剤20mg群127/188例 (68%) であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群13/182例 (7%)、本剤5mg群37/193例 (19%)、本剤10mg群66/199例 (33%)、本剤20mg群79/188例 (42%) であり、本剤群でみられた主なものは、頭痛：プラセボ群2/182例 (1%)、本剤5mg群13/193例 (7%)、本剤10mg群34/199例 (17%) 及び本剤20mg群33/188例 (18%)、血管拡張 (潮紅)：プラセボ群0/182例 (0%)、本剤5mg群8/193例 (4%)、本剤10mg群19/199例 (10%) 及び本剤20mg群23/188例 (12%)、鼻炎：プラセボ群2/182例 (1%)、本剤5mg群3/193例 (2%)、本剤10mg群16/199例 (8%) 及び本剤20mg群17/188例 (9%)、消化不良：プラセボ群0/182例 (0%)、本剤5mg群2/193例 (1%)、本剤10mg群5/199例 (3%) 及び本剤20mg群10/188例 (5%) であった。心血管系の有害事象はプラセボ群9/182例 (4.9%)、本剤5mg群20/193例 (10.4%)、本剤10mg群25/199例 (12.6%) 及び本剤20mg群37/188例 (19.7%) であった。

以上の結果から、3用量 (5mg、10mg、20mg) すべてにおいて勃起障害に対する有効性が示され、投与6カ月後においても投与12週後と同様の効果が示されたとされた。また、いずれの用量も忍容性は良好であったとされた。

(15) ヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験・・・添付資料ト-14

勃起障害を有する男性患者（845例）を対象として、3用量（5mg、10mg、20mg：申請製剤）及び類薬であるシルデナフィル（バイアグラTM）50mgの1日1回12週間投与の有効性及び安全性を検討する目的でプラセボ対照二重盲検試験が行われた。根治的前立腺全摘除術の既往のある患者は除外された。安全性解析対象例数は803例、ITT解析対象例数は798例、有効性解析対象例数は778例であった。糖尿病合併患者は約20%であった。シルデナフィルの使用経験のある患者は約60%でそのうちシルデナフィルにより勃起が改善した（有効）患者は約70%であった。服薬回数は4週間の期間では平均8～10回であった。

有効性では、主要評価項目の国際勃起機能スコア（IIEF）調査票／勃起機能（EF）ドメインスコア（Q1～Q5及びQ15の総和）の投与12週後におけるスコア（LOCF）は、ITT解析対象例では、プラセボ群 13.2 ± 0.62 （最小二乗平均±SE、以下同じ）、本剤5mg群 19.8 ± 0.63 、本剤10mg群 20.9 ± 0.62 、本剤20mg群 21.5 ± 0.62 及びシルデナフィル群 21.3 ± 0.62 であった。また、主要評価項目である患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与12週後までの成功率（%）は、それぞれプラセボ群 45.3 ± 2.57 及び 24.9 ± 2.92 、本剤5mg群 71.7 ± 2.56 及び 54.9 ± 2.89 、本剤10mg群 76.4 ± 2.56 及び 61.6 ± 2.90 、本剤20mg群 79.5 ± 2.54 及び 63.9 ± 2.87 、シルデナフィル群 78.7 ± 2.54 及び 64.9 ± 2.87 であった。いずれの主要評価項目においても、本剤群がプラセボ群に比して有意に優れていた（ $p < 0.0001$ ：ベースライン値を共変量とした共分散分析）。本試験前にシルデナフィルが無効であった患者について、投与12週後の成功率の投与前値からの変化量（平均±SD）は、IIEF勃起機能ドメインスコアではプラセボ群 -1.3 ± 5.4 、本剤5mg群 5.0 ± 7.8 、本剤10mg群 8.7 ± 8.8 、本剤20mg群 8.5 ± 8.4 及びシルデナフィル群 3.5 ± 9.2 であり、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」では、プラセボ群 -12.0 ± 24.9 及び 9.6 ± 27.9 、本剤5mg群 15.0 ± 28.5 及び 31.6 ± 34.5 、本剤10mg群 33.8 ± 40.0 及び 35.8 ± 40.1 、本剤20mg群 38.5 ± 37.8 及び 35.2 ± 36.1 、シルデナフィル群 22.7 ± 38.5 及び 26.7 ± 39.4 であった。

安全性では、死亡例は2例報告された。1例は心筋梗塞（シルデナフィル群）であり、1例は治験薬が投与されていなかった。重篤な有害事象はプラセボ群：胸痛2件、事故による創傷、感染、手術（心血管系）、脳血管障害、消化管悪性腫瘍、肝腫瘍、嘔吐、糖尿病2件及び手術（泌尿・生殖系）、本剤5mg群：胆石症、本剤10mg群：事故による創傷2件、胸痛、ヘルニア及びCPK上昇、本剤20mg群ヘルニア、頻脈、糖尿病、眩暈、鼻出血、難聴及び耳鳴、シルデナフィル群：胸骨下痛、心筋梗塞、 γ -GTP上昇、肝機能検査異常、CPK上昇、手術（筋・骨格）及び急性腎不全であり、シルデナフィル群の2例（ γ -GTP上昇、Al-P上昇）では関連性が否定されなかった。有害事象発現例数は、プラセボ群60/160例（38%）、本剤5mg群59/157例（38%）、本剤10mg群75/159例（47%）、本剤20mg群101/163例（62%）及びシルデナフィル群82/164例（50%）であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数はプラセボ群16/160例（10%）、本剤5mg群30/157例（19%）、本剤10mg群44/159例（28%）、本剤20mg群66/163例（41%）及びシルデナフィル群46/164例（28%）であり、本剤群でみられた主なものは血管拡張（潮紅）：プラセボ群3/160例（2%）、本剤5mg群12/157例（8%）、本剤10mg群20/159例（13%）、本剤20mg群22/163例（14%）及びシルデナフィル群18/164例（11%）、頭痛：プラセボ5/160例（3%）、本剤5mg群15/157例（10%）、本剤10mg群8/159例（5%）、本剤20mg群28/163例（17%）及びシルデナフィル群17/164例（10%）、消化不良：プラセボ群1/160例（<1%）、本剤5mg群5/157例（3%）、本剤10mg群5/159例（3%）、本剤20mg群11/163例（7%）及びシルデナフィル群8/164例（5%）であった。心血管系の有害事象発現例数はプラセボ群10/160例（6.3%）、本剤5mg群17/157例（10.8%）、本剤10mg

群25/159例 (15.7%)、本剤20mg群33/163例 (20.2%) 及びシルデナフィル群25/164例 (15.2%) であった。

以上より、3用量 (5mg、10mg、20mg) すべてにおいて、勃起障害に対する有効性が確認され、本剤10mgのシルデナフィル50mgに対する非劣性が示唆されたとされた。また、いずれの用量も忍容性は良好であったとされた。

(16) 2.5 mg用量試験・・・添付資料ト-15

勃起障害を有する男性患者 (525例) を対象として、2用量 (2.5mg、5mg : 申請製剤) 1日1回12週間投与の有効性及び安全性を検討するためにプラセボ対照二重盲検試験が行われた。安全性解析対象例数は511例、ITT解析対象例数は509例、有効性解析対象例数は491例であった。シルデナフィルの使用経験がある患者は約50%、そのうちシルデナフィルにより勃起が改善した (有効) 患者は約80%であった。

有効性では、主要評価項目の国際勃起機能スコア (IIEF) 調査票/勃起機能 (EF) ドメインスコア (Q1~Q5及びQ15の総和) の投与12週後におけるスコア (LOCF) は、ITT解析対象例では、プラセボ群 15.1 ± 0.7 (最小二乗平均 \pm SE、以下同じ)、本剤2.5mg群 18.8 ± 0.7 及び本剤5mg群 20.3 ± 0.7 であった。また、主要評価項目である患者日記/「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与12週後までの成功率 (%) は、それぞれプラセボ群 54.7 ± 2.8 及び 28.7 ± 3.1 、本剤2.5mg群 65.9 ± 2.7 及び 47.4 ± 3.0 、本剤5mg群 76.3 ± 2.6 及び 59.0 ± 2.9 であった。本剤群がプラセボ群に比して有意に優れていた ($p < 0.0001$: ベースラインを共変量とした共分散分析)。

安全性では、死亡例は2例 (プラセボ群、2.5mg群) にみられたが、いずれも薬剤との関連性が否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群3例で腹痛、死亡及び検査 (心血管系)、本剤2.5mg群3例で多臓器不全、心筋梗塞、胆管炎、手術 (筋、骨格)、肺炎、手術 (泌尿・生殖器) 及び尿路障害、本剤5mg群4例で心不全、閉塞、肝機能検査異常及び高血糖であり、肝機能悪化 (本剤5mg群) の1例で関連性が否定できないとされた。有害事象発現例数は、プラセボ群64/168例 (38.1%)、本剤2.5mg群80/173例 (46.2%) 及び本剤5mg群88/170例 (51.8%) であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群18/168例 (10.7%)、本剤2.5mg群33/173例 (19.1%) 及び本剤5mg群43/170例 (25.3%) であり、主なものは、血管拡張 (潮紅) : プラセボ群1/168例 (<1%)、本剤2.5mg群7/173例 (4%) 及び本剤5mg群17/170例 (10%)、頭痛 : プラセボ群4/168例 (2%)、本剤2.5mg群9/173例 (5%) 及び本剤5mg群13/170例 (8%)、鼻炎 : プラセボ群1/168例 (<1%)、本剤2.5mg群3/173例 (2%) 及び本剤5mg群4/170例 (2%)、めまい : プラセボ群1/168例 (<1%)、本剤2.5mg群4/173例 (2%) 及び本剤5mg群2/170例 (1%) であった。

2.5mgで認められた効果は臨床的に意味のある改善としてあらかじめプロトコールに定めた基準 (プラセボとの差が、IIEF勃起機能ドメインスコアで5ポイント以上、患者日記で18%以上) を満たしていなかった。さらに、5mgと比較した場合、有効性については有意に劣っている評価項目があり、また、安全性についても明らかな優位性がないことから2.5mgの有効性は十分でないとされた。

(17) 糖尿病を有する勃起障害患者における検討・・・添付資料ト-16

糖尿病を有する勃起障害患者 (452例) を対象として、2用量 (10mg、20mg : 申請製剤) の1日1回12週間投与の有効性及び安全性を検討する目的でプラセボ対照二重盲検試験が行われた。安全性解析対象例数は439例、ITT解析対象例数は430例、有効性解析対象例数は420例であった。病型は器質性が約80%を占め、シルデナフィルの無効例は有効性解析対象か

らは除外された。服薬回数は4週間の期間で平均7～9回であった。

有効性では、主要評価項目の国際勃起機能スコア (IIEF) 調査票/勃起機能 (EF) ドメインスコア (Q1～Q5及びQ15の総和) の投与12週後におけるスコア (LOCF) は、ITT解析対象例では、プラセボ群 12.6 ± 0.7 (最小二乗平均 \pm SE、以下同じ)、本剤10mg群 17.1 ± 0.7 及び本剤20mg群 19.0 ± 0.7 であった。また、主要評価項目である患者日記/「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与12週後までの成功率 (%) は、それぞれプラセボ群 36.4 ± 2.8 及び 23.0 ± 3.1 、本剤10mg群 61.2 ± 2.8 及び 49.2 ± 3.1 、本剤20mg群 63.8 ± 2.8 及び 54.2 ± 3.1 であった。いずれの主要評価項目においても、本剤群がプラセボ群に比して有意に優れ ($p < 0.0001$: ベースラインを共変量とした共分散分析)、本剤投与群間の比較においてはIIEF勃起機能ドメインスコアで本剤10mg群と本剤20mg群との間で有意な差 ($p = 0.0292$: ベースラインを共変量とした共分散分析) を認めた。

安全性では、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群4例で胸痛、フレグモーネ、嘔気、直腸出血、めまい、皮膚潰瘍形成及び手術 (泌尿・生殖器)、本剤10mg群3例で胸痛、事故による創傷、感染、冠動脈疾患、ST低下、喘息、喉頭浮腫及び呼吸困難、本剤20mg群4例で心房細動、心筋梗塞、健忘症、感覚鈍麻及び検査 (泌尿・生殖器) であり、関連性が否定できないものは、本剤10mg群で喘息・喉頭浮腫・呼吸困難等及びST低下、本剤20mg群で感覚鈍麻及び健忘症であった。有害事象発現例数は、プラセボ群65/143例 (45%)、本剤10mg群83/152例 (55%)、本剤20mg群89/144例 (62%) であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群10/143例 (7%)、本剤10mg群40/152例 (26%)、本剤20mg群52/144例 (36%) であり、主なものは、頭痛: プラセボ群3/143例 (2%)、本剤10mg群14/152例 (9%) 及び本剤20mg群15/144例 (10%)、血管拡張 (潮紅): プラセボ群1/143例 (<1%)、本剤10mg群13/152例 (9%) 及び本剤20mg群14/144例 (10%)、鼻炎: プラセボ群0/143例 (0%)、本剤10mg群4/152例 (3%) 及び本剤20mg群8/144例 (6%)、消化不良: プラセボ群0/143例 (0%)、本剤10mg群4/152例 (3%) 及び本剤20mg群6/144例 (4%)、めまい: プラセボ群1/143例 (<1%)、本剤10mg群5/152例 (3%) 及び本剤20mg群4/144例 (3%)、弱視: プラセボ群0/143例 (0%)、本剤10mg群0/152例 (0%) 及び本剤20mg群3/144例 (2%)、胸痛: プラセボ群0/143例 (0%)、本剤10mg群3/152例 (2%) 及び本剤20mg群0/144例 (0%) であった。また、心血管系の有害事象はプラセボ群6/143例 (4.2%)、10mg群23/152例 (15.1%)、20mg群20/144例 (13.9%) であった。

以上の結果から、10mg及び20mgのいずれにおいても糖尿病を有する勃起障害に対する有効性が示され、IIEFドメインスコア等において10mgと20mgとの間で統計学的に有意な差を認めたとされた。また、いずれの用量も忍容性は良好であったとされた。

(18) 根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者における検討・・・添付資料ト-17

根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者 (440例) を対象として、2用量 (10mg、20mg: 申請製剤) の1日1回12週間投与の有効性及び安全性を検討する目的でプラセボ対照二重盲検試験が行われた。安全性解析対象例数は427例、ITT解析対象例数は423例、有効性解析対象例数は394例であった。根治的前立腺全摘除術からの期間は平均1.7年で約70%の患者では両側の神経温存術が施行された。なお、シルデナフィルの無効例は除外され、服薬回数は4週間の期間で平均6～8回であった。

有効性では、主要評価項目の国際勃起機能スコア (IIEF) 調査票/勃起機能 (EF) ドメインスコア (Q1～Q5及びQ15の総和) の投与12週後におけるスコア (LOCF) は、ITT解析対象例では、プラセボ群 9.2 ± 0.7 (最小二乗平均 \pm SE、以下同じ)、本剤10mg群 15.3 ± 0.7 及び本剤20mg群 15.3 ± 0.7 であった。また、主要評価項目である患者日記/「挿入の成功」

及び「勃起の持続」の投与12週後までの成功率 (%) は、それぞれプラセボ群 21.8 ± 3.4 及び 9.9 ± 3.3 、本剤10mg群 46.6 ± 3.4 及び 37.2 ± 3.3 、本剤20mg群 47.5 ± 3.4 及び 34.2 ± 3.3 であった。いずれの主要評価項目においても、本剤群がプラセボ群に比して有意に優れた ($p < 0.0001$: ベースラインを共変量とした共分散分析) が、本剤10mg群と本剤20mg群との間には差はみられなかった。

安全性では、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群1例: 事故による創傷及び血胸、本剤10mg群3例: 事故による創傷、肺動脈塞栓症及び副睾丸炎、本剤20mg群1例: 事故による創傷であり、全て因果関係は否定された。有害事象発現例数は、プラセボ群56/140例 (40%)、本剤10mg群80/140例 (57%) 及び本剤20mg群96/147例 (65%) であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群13/140例 (9%)、本剤10mg群51/140例 (36%) 及び本剤20mg群73/147例 (50%) であり、主なものは、血管拡張 (潮紅): プラセボ群0/140例 (0%)、本剤10mg群26/140例 (19%) 及び本剤20mg群31/147例 (21%)、頭痛: プラセボ群4/140例 (3%)、本剤10mg群21/140例 (15%) 及び本剤20mg群31/147例 (21%)、鼻炎: プラセボ群1/140例 (<1%)、本剤10mg群11/140例 (8%) 及び本剤20mg群14/147例 (10%)、消化不良: プラセボ群0/140例 (0%)、本剤10mg群4/140例 (3%) 及び本剤20mg群7/147例 (5%)、嘔気: プラセボ群1/140例 (<1%)、本剤10mg群2/140例 (1%) 及び本剤20mg群5/147例 (3%)、副鼻腔炎: プラセボ群0/140例 (0%)、本剤10mg群0/140例 (0%) 及び本剤20mg群6/147例 (4%)、頻脈: プラセボ群1/140例 (<1%)、本剤10mg群2/140例 (1%) 及び本剤20mg群4/147例 (3%)、めまい: プラセボ群2/140例 (1%)、本剤10mg群2/140例 (1%) 及び本剤20mg群4/147例 (3%)、胸痛: プラセボ群0/140例 (0%)、本剤10mg群2/140例 (1%) 及び本剤20mg群3/147例 (2%) であった。

以上より、10mg及び20mgにおいて、根治的前立腺全摘除術後の勃起障害に対する有効性が確認されたとされ、ITT解析対象集団において、本剤10mg群と20mg群の間では差は認められなかったとされた。いずれの用量も忍容性は良好であったとされた。

(19) 効果発現時期の検討・・・添付資料ト-18

勃起障害を有する白人男性患者 (46例) を対象として、本剤2用量 (10 mg、20 mg: 申請製剤) 単回投与時の勃起発現時間及び安全性を検討する目的でプラセボを対照とした二重盲検3群クロスオーバー試験が行われた。

有効性では、主要評価項目である陰茎根部での硬度が60%に達した時間の中央値は、プラセボ群: 12.5分、本剤10mg群: 17.0分及び本剤20mg群: 11.0分であり、本剤群はプラセボ群と統計学的に差は認められなかった。この結果について、申請者は、本試験ではプロトコル上、対象患者の重症度に関する基準があまり厳しくなかったために軽症の被験者が多く試験に組み入れられ、実際、プラセボ投与後、早期に陰茎硬化を示した被験者が比較的多く (44例中20例) みられたためと説明している。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。有害事象発現頻度はプラセボ群4例、本剤10mg群16例及び本剤20mg群17例であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、プラセボ群4/46例 (9%)、本剤10mg群15/46例 (33%) 及び本剤20mg群16/46例 (35%) であり、主なものは頭痛: プラセボ群2/46例 (4%)、本剤10mg群7/46例 (15%) 及び本剤20mg群10/46例 (22%)、血管拡張 (潮紅): プラセボ群0/46例 (0%)、本剤10mg群5/46例 (11%) 及び本剤20mg群4/46例 (9%)、鼻炎: プラセボ群0/46例 (0%)、本剤10mg群4/46例 (9%) 及び本剤20mg群4/46例 (9%)、視覚異常: プラセボ群1/46例 (2%)、本剤10mg群1/46例 (2%) 及び本剤20mg群1/46例 (2%)、弱視: プラセボ群0/46例 (0%)、本剤10mg群0/46例 (0%) 及び本剤20mg群1/46例 (2%) であった。

本試験ではプラセボでの効果が強く出現して全体の結果に著しく影響を及ぼしたために主要評価項目において3群間に有意差が認められなかったとされた。また、安全性については本剤10mg及び20mg投与は概して安全でかつ良好な忍容性を示したとされた。

海外長期投与試験

(20) 長期投与試験①：・・・添付資料ト-19

勃起障害を有する男性患者（574例）を対象として、20mg（申請製剤）の1日1回6ヵ月間投与における安全性及び忍容性を検討するためにオープン試験が行われた。本試験には国外後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-11）に組み入れられた症例も含まれている。服薬回数は1週平均で2.7回であった。安全性解析対象例は574例、ITT解析対象例は550例であった。病型は、器質性32%、機能的25%、混合型43%であった。

有効性では、IIEF勃起機能ドメインスコアは投与4週後 24.0 ± 6.9 （平均 \pm SD、以下同じ）、投与24週後 24.5 ± 7.0 であり、患者日記/「挿入の成功」（%）及び「勃起の持続」（%）はそれぞれ4週後 86.2 ± 26.9 及び 74.9 ± 34.7 、投与24週後 87.8 ± 23.9 及び 78.5 ± 30.0 であった。いずれの主要評価項目においても、投与4週後に顕著な改善を示し、24週後でも同様なスコアあるいは成功率であったとされた。

安全性では、死亡が1例（自殺）に報告されたが、試験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象は、22例（4%）に報告され、関連性が否定できないものは3例（心房細動・めまい・呼吸困難等、心房細動、関節痛・筋肉痛）であった。有害事象発現頻度は、256/574例（45%）で試験薬との関連性が否定できないものは97/574例（17%）であり、発現率の高い有害事象は、頭痛41/574例（7%）、血管拡張（潮紅）38/574例（7%）及び鼻炎16/574例（3%）であった。

以上の結果より、20mgの6ヵ月投与により、安全性に問題となるような有害事象は認められなかったとされた。

(21) 長期投与試験②・・・添付資料ト-20

糖尿病を合併した勃起障害を有する男性患者（340例）を対象として、2用量（10mg、20mg：申請製剤）の1日1回24週間投与における有効性及び安全性を検討する目的で、糖尿病を有する勃起障害患者における検討試験（添付資料ト-16）に引き続き二重盲検試験が行われた。組み入れられた症例のうち、糖尿病を有する勃起障害患者における検討試験（添付資料ト-16）においてプラセボ群に割り付けられていた症例は本剤10mg又は20mg群に割り付けられ、本剤10mg群及び20mg群であった症例には引き続きその用量が投与された。安全性解析対象例は328例、ITT解析対象例は328例であった。服薬回数は1週平均で1.9～2.1回であった。

有効性では、主要評価項目である投与24週後のIIEF勃起機能ドメインスコア（LOCF）は、本剤20mg群〔「プラセボ→本剤20mg」： 19.1 ± 9.5 （平均 \pm SD、以下同じ）及び「本剤20mg→本剤20mg」： 20.3 ± 8.9 〕が本剤10mg群（「プラセボ→本剤10mg」： 17.7 ± 9.6 及び「本剤10mg→本剤10mg」： 17.8 ± 9.7 ）に比して高かった。主要評価項目である投与24週後の患者日記/「挿入の成功」及び「勃起の持続」は、同様に本剤20mg群（「プラセボ→本剤20mg」： 65.3 ± 40.3 、 54.2 ± 40.8 及び「本剤20mg→本剤20mg」： 72.6 ± 39.2 、 61.4 ± 41.6 ）が本剤10mg群（「プラセボ→本剤10mg」： 55.5 ± 43.2 、 46.8 ± 43.2 及び「本剤10mg→本剤10mg」： 63.2 ± 41.8 、 54.0 ± 41.8 ）に比して高かったが、同じ用量間では、糖尿病を有する勃起障害患者における検討（添付資料ト-16）での用量が本剤であった群（「本剤10mg→本剤10mg」及び「本剤20mg→本剤20mg」）がプラセボ（「プラセボ→本剤10mg」及び「プラセボ→本

剤20mg)) であった群に比して高値を示した。

安全性では、死亡が1例(心筋梗塞)に報告されたが、治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象は、「プラセボ→本剤10mg」3例:心筋梗塞で死亡1件、脳血管障害2件、「プラセボ→本剤20mg」: (0%)、「本剤10mg→本剤10mg」6例:脳血管障害1件、心筋梗塞1件、胸痛1件、肝機能検査異常2件、手術(消化管)1件及び前立腺癌1件、「本剤20mg→本剤20mg」2例:事故による創傷1件、心筋梗塞1件及び関節異常1件であり、因果関係が否定できない重篤な有害事象は1例(脳血管障害)であった。有害事象発現例数は、「プラセボ→本剤10mg」:21/51例(41%)、「プラセボ→本剤20mg」:18/47(38%)、「本剤10mg→本剤10mg」:48/116例(41%)、「本剤20mg→本剤20mg」:42/114例(37%)であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は「プラセボ→本剤10mg」:6/51例(12%)、「プラセボ→本剤20mg」:6/47(13%)、「本剤10mg→本剤10mg」:11/116例(9%)、「本剤20mg→本剤20mg」:12/114例(11%)であり、主なものは血管拡張(潮紅):「プラセボ→本剤10mg」:1/51例(2%)、「プラセボ→本剤20mg」:2/47(4%)、「本剤10mg→本剤10mg」:12/116例(10%)、「本剤20mg→本剤20mg」:13/114例(11%)、頭痛:「プラセボ→本剤10mg」:1/51例(2%)、「プラセボ→本剤20mg」:4/47(9%)、「本剤10mg→本剤10mg」:10/116例(9%)、「本剤20mg→本剤20mg」:12/114例(11%)、鼻炎:「プラセボ→本剤10mg」:2/51例(4%)、「プラセボ→本剤20mg」:2/47(4%)、「本剤10mg→本剤10mg」:4/116例(3%)、「本剤20mg→本剤20mg」:6/114例(5%)及び消化不良:「プラセボ→本剤10mg」:0/51例(0%)、「プラセボ→本剤20mg」:1/47(2%)、「本剤10mg→本剤10mg」:5/116例(4%)、「本剤20mg→本剤20mg」:6/114例(5%)であった。

以上より、糖尿病を有する勃起障害に対する10mg及び20mgの6ヶ月間投与では安全性に問題となるような有害事象は認められなかったとされた。

(22) 長期投与試験③・・・添付資料ト-21

勃起障害を有する男性患者(1020例)を対象として、2用量(10mg、20mg:申請製剤)の12ヵ月間(52週間)投与における安全性及び有効性を検討する目的で二重盲検試験が行われた。安全性解析対象例は1020例、ITT解析対象例は1000例であった。服薬回数は1週平均で本剤10mg群2.3回及び本剤20mg群2.4回であった。

有効性では、主要評価項目である国際勃起機能スコア(IIEF)調査票/勃起機能(EF)ドメインスコア(Q1~Q5及びQ15の総和)の投与54週後におけるスコア(及び投与前値からの変化量、それぞれ平均±SD)は、それぞれ本剤10mg群 22.6 ± 8.1 (9.6 ± 8.5)及び本剤20mg群 23.9 ± 7.7 (10.7 ± 8.1)であった。また、主要評価項目である患者日記/「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与12週後までの成功率(%)は本剤10mg群 84.5 ± 28.5 及び 73.5 ± 35.6 、本剤20mg群 87.5 ± 26.6 及び 78.9 ± 33.3 であった。

安全性では、死亡例は2例に報告され、1例は観察期間中(投与前)に死亡した。他の1例(本剤10mg群)は心血管系疾患の合併による死亡であり治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象発現例数は、本剤10mg群35/514例(7%)、本剤20mg群42/506例(8%)に報告され、関連性が否定できない重篤な有害事象は、本剤10mg群2例(左下肢の血栓1例、肝機能検査値上昇1例)、本剤20mg群1例(CK上昇)であった。有害事象発現例数は本剤10mg群318/514例(62%)、本剤20mg群359/506例(71%)であった。因果関係の否定できない有害事象発現例数は、本剤10mg群182/514例(35%)、20mg群228/506例(45%)であり、主なものは、頭痛:本剤10mg群70/514例(14%)、20mg群101/506例(20%)、血管拡張(潮紅):本剤10mg群59/514例(11%)、20mg群86/506例(17%)、鼻炎:本剤10mg群

38/514例（7%）、20mg群55/506例（11%）及び消化不良：本剤10mg群22/514例（4%）、20mg群31/506例（6%）であった。

以上の結果から、本剤10mg及び20mgを12カ月間投与した際の忍容性は良好であり、安全性に問題となるような予想し得ない新たな有害事象は認められなかったとされた。また、本剤は投与12カ月後においても十分な有効性を示していたとされた。

2. 審査センターでの審査の概要

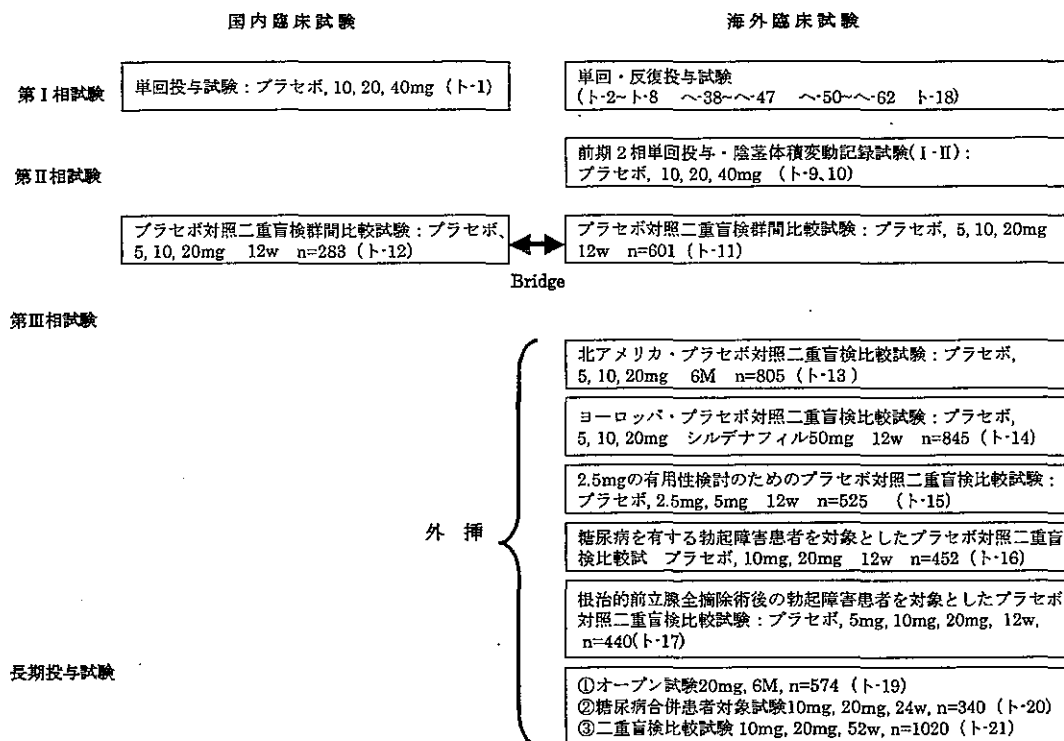
審査センターは、審査の経緯について、以下のようにまとめた。

(1) 臨床試験成績のデータパッケージについて

1) Complete Clinical Data Packageの構成について

審査センターではComplete Clinical Data Packageの構成について図1のように考え、臨床試験成績の評価を行った。

図1 Complete Clinical Data Package



2) ブリッジングの妥当性について

本申請はブリッジングコンセプトにもとづく申請である。申請者は、本剤に関する外国臨床データの本邦への外挿可能性について、民族的要因の検討、ブリッジング試験における用量反応性の比較を行い以下のように説明した。

①民族的要因

勃起障害の定義に関し、欧米では、インポテンスとは「性交のチャンスの75%以上で、勃起が不十分なために挿入が不可能なもの」(Masters, Johnson, 1970)、「挿入するのに十分な勃起が得られなかったり、勃起が維持できないもののみをインポテンスと言うべきで、早漏や、逆行性射精のような射精障害や性欲の欠如のような性機能障害はこれに含めない」(Smith, 1981)等と定義され、日本でもこれらを参考にインポテンス研究会(現日本性機能学会)により「インポテンスとは、性交時に有効な勃起が得られないため満足な性交が行えない状態と定義し、通常性交のチャンスの75%以上で性交が行えない状態とする」と定められている。また、分類についてはその発症原因により、機能性インポテンス、器質性インポテンス、混合性インポテンス、その他のインポテンスに分類されている。なお、インポテンスという用語が欧米で使用されなくなったのに伴い、本邦でも日本性機能学会の用語委員会においてこれを「勃起障害」とすることが決められている。勃起障害の治療に関して日米で比較した場合、第一選択としては日米ともに薬物療法ではシルデナフィルが、薬物療法を望まない患者等には心理療法が適用されている。第二選択としては、本邦で未承認の治療法も存在するが、選択肢はほぼ同様であると考えられる。薬効評価に関しては、国際勃起機能スコア(IIEF)¹⁾が各国で多く採用されているエンドポイントであり、また、日本語版IIEFの妥当性についても既に検討されている²⁾。

以上より、本薬の適応症である勃起障害に関する定義と診断、治療方法等は、国内外で類似していると考えられる。

1) Rosen, R.C. et al.: Urology, 49: 822-830, 1997

2) 白井将文ら: IMPOTENCE, 14(1): 1-28, 1999

②用量反応の比較

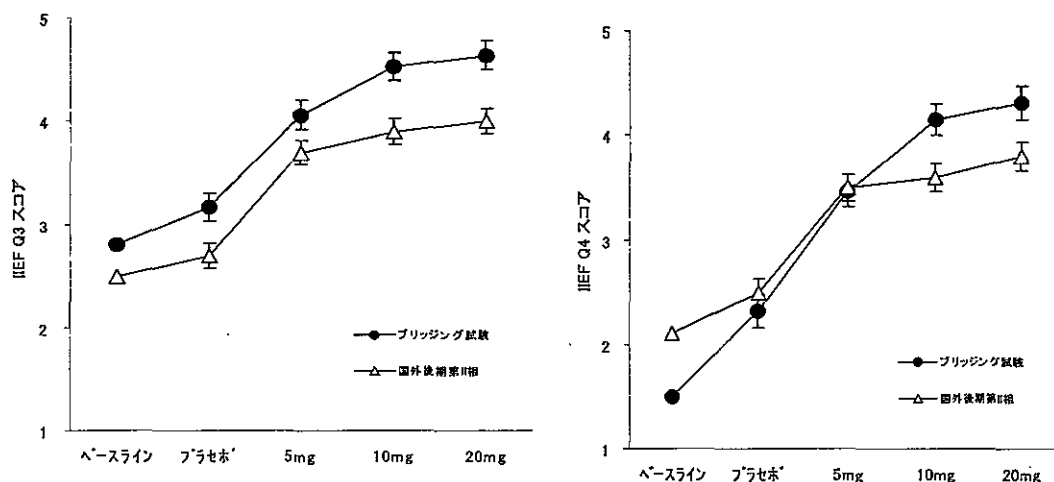
国内用量反応試験(添付資料ト-12)と海外後期第Ⅱ相試験成績(添付資料ト-11)との比較に際し、申請者は類似性の判断基準について以下のように定めていた。すなわち、有効性に関して国内用量反応試験の結果(ITT解析対象例における主要評価項目IIEFのQ3及びQ4の最終スコア:LOCF)について、①すべての本剤群でプラセボ群と比較して有意に優れた成績が得られること、②本剤群の投与量に対する最終スコアの関係に一次回帰式をあてはめた場合の傾きが0より大きいこと、③本剤10mg群及び20mg群に関しては、最終スコアにおけるプラセボ群との差が1点以上であること、の3点であった。その結果、国内用量反応試験のITT解析対象例において、①IIEF Q3及びQ4の最終スコア(LOCF)は、本剤群のすべての用量群がプラセボ群に比して有意に高かった。②プラセボ群を除く3つの本剤用量群について、Q3及びQ4の最終スコア(LOCF)を反応変数、用量を説明変数とした回帰分析の結果、用量に関する傾きの推定値(標準誤差)はQ3で0.03(0.01)、Q4で0.05(0.02)であり、傾きが0であるという帰無仮説が棄却されたことから回帰直線の傾きが正であることが確認された。③Q3及びQ4の最終スコア(LOCF)におけるプラセボ群と本剤10mg群及び20mg群の差(最小二乗平均の差)は、Q3でそれぞれ1.36及び1.48、Q4でそれぞれ1.84及び2.00といずれも1点以上であった。

以上より、国内及び海外の臨床試験において用量反応性は類似していると判断され、外国臨床データを日本人患者へ外挿することが可能であると結論した。

審査センターは、国内外臨床試験での背景因子の違いと、国内用量反応試験における有効性(IIEFのQ3及びQ4スコア)の用量反応曲線が国外後期第Ⅱ相試験と比較して高く推移しており、また、特にQ4に関しては本剤10mg群及び20mg群とプラセボ群との差が大きい点について説明するよう求めた(図2)。

申請者は以下のように説明した。組み入れられた患者の背景因子として、「病型」、「BMI」及び「Q4のベースライン」が比較された2試験では大きく異なっている。「病型」の差異が用量反応試験成績に及ぼす影響は明らかではないものの、北アメリカ・ヨーロッパ第Ⅲ相試験（添付資料ト-13、14）では、機能性の勃起障害患者で他の病型の被験者と比較してQ3及びQ4スコアが高くなる傾向があり、機能性の勃起障害患者の占める割合の多い国内用量反応試験（添付資料ト-12）では、Q3及びQ4スコアが高く推移した可能性が考えられる。また、「BMI」については国内用量反応試験においては明確ではなかったが、国外後期第Ⅱ相試験及び北アメリカ・ヨーロッパ第Ⅲ相試験においては、値が高いほどQ3及びQ4いずれについても用量反応曲線が下方に位置する傾向が見られた。Q3及びQ4のベースライン値についてはほぼ全ての試験においてその値が低いほど用量反応曲線の全般的な傾きが大きくなる傾向が見られた。よって、国内用量反応試験（添付資料ト-12）における「BMI」や「Q4のベースライン」を含めた背景因子の違いが複合的に影響して、他の海外の試験より国内の用量反応曲線が上方に位置した可能性がある。

図2 国内ブリッジング試験成績と海外試験成績の比較
 IIEF Q3スコア (LOCF) IIEF Q4スコア (LOCF)



以上の回答に対し、審査センターは、ブリッジングの妥当性について以下のように考えている。

民族的要因については、勃起障害の定義、分類及び治療等に国内外で大きな違いはないと考える。しかし、臨床試験の背景因子において、「病型」は、国内用量反応試験（ブリッジング試験）では器質型：6.8%、機能型：87.8%、混合型：5.4%、海外後期第Ⅱ相試験成績では器質型：30.7%、機能型：27.1%、混合型：42.2%であり、「BMI」に関連して「体重」の平均±SDは国内用量反応試験（ブリッジング試験）：68±9kg、海外後期第Ⅱ相試験成績：84±15kgであり、国内外で大きく異なっていた。審査センターでは、国内用量反応試験（ブリッジング試験）とブリッジング対象とされた国外後期第Ⅱ相試験について、全体での有効性の主要評価項目（IIEFのQ3及びQ4）の結果の類似性に関しては、申請者が当初設定した3項目において検証されていると考える。しかし、それを踏まえた上で、実際には国内で本剤群のIIEFのQ3及びQ4が高く見えることに関し、被験者背景の違いが影響している可能性があるとの申請者の主張は内因性民族的要因が存在することも示唆していることから、相違の見られた被験者背景の違いを含め検討した。「病型」に関して、国内で多い機能性勃起障害の患者の有効性を国内用量反応試験（添付資料ト-12）と国外後期第Ⅱ相試験（添

付資料ト-11)において比較すると用量反応は類似している。また、器質性及び混合性では国内用量反応試験(添付資料ト-12)では症例数が少なく比較するには十分でないが、少なくとも国内外で本薬群の有効性はプラセボ群より優っている。また、実際には「BMI」に大きく影響していると考えられる「体重」に関しては国内で多い85kg以下の症例で国内用量反応試験(添付資料ト-12)と国外後期第Ⅱ相試験成績(添付資料ト-11)を比較すると用量反応は類似している。したがって、本邦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られ、有効性に関して海外臨床試験の結果を外挿する事は可能と考えられる。

しかしながら、日本人における推奨用量については、有効性のみでなく国内外における安全性等も踏まえながら慎重に判断すべきと考える。(「5.用量設定の妥当性」の項参照)

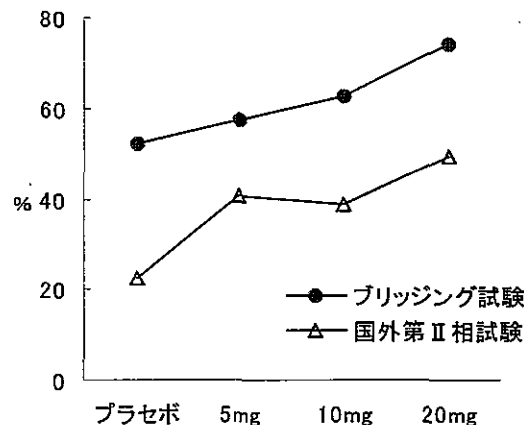
3) 国内外の安全性の比較

申請者は、国内用量反応試験(添付資料ト-12)と国外後期第Ⅱ相試験(添付資料ト-11)の安全性の比較では、本剤群の有害事象発現率は国内試験で高かったがプラセボ群でも高く、プラセボ群との差を考慮すると大きな差ではないと説明した。また、国内外で有害事象の比較を行い、器官分類別の有害事象発現率では心血管系、血液・リンパ系、代謝・栄養及び呼吸器系障害が国内試験で多かったが、このうち血液・リンパ系及び代謝・栄養障害は治験薬との関連性が否定できないものは少なく、心血管系障害では血管拡張が、呼吸器系障害では鼻炎が大半を占めていたため临床上重要な差ではないと説明した。

審査センターでは、有害事象発現率は、国内用量反応試験(添付資料ト-12)：プラセボ群52.1%、本剤5mg群57.4%、本剤10mg群62.7%、本剤20mg群74.2%、国外後期第Ⅱ相試験(添付資料ト-11)：プラセボ群22.4%、本剤5mg群40.8%、本剤10mg群39.0%、本剤20mg群49.3%であり、プラセボ群と本剤群の差は国内外で大きな違いはないことは了承できる。

しかしながら、国内外共に有害事象発現数は用量依存的に増加しているため、最大推奨用量設定の妥当性についてはリスク・ベネフィットを十分に考慮しなければならないと考える。(図3及び「5.用量設定の妥当性」の項参照)

図3 国内ブリッジング試験成績と海外試験成績の安全性の比較



4) 類薬(シルデナフィル)との比較

類薬であるシルデナフィルとの比較について、申請者は、有効性では本剤10mg群とシルデナフィル50mg群は同等であり、安全性では概ね本剤20mg群とシルデナフィル50mg群が

近似していると説明した。

ヨーロッパ第Ⅲ相試験（添付資料ト-14）では、シルデナフィル50mg群を対照薬として臨床試験が実施されており、主要評価項目であるIIEFドメインスコアや患者日記／「挿入の成功」及び患者日記／「勃起の持続」について本剤20mg群は、シルデナフィル50mg群（国内最高用量）と同等～やや高い有効性を示している。一方、安全性については、直接比較を行ったヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-14）において、因果関係の有無に係わらない全ての有害事象の発現率で本剤5mg群、本剤10mg群、本剤20mg群及びシルデナフィル50mg群はそれぞれ38%、47%、62%及び50%、高度の有害事象の発現率はそれぞれ3%、3%、7%及び6%、投与中止に至った有害事象は1%以下、1%、6%及び4%であり、心血管系有害事象発現率は11%、16%、20%、15%であった。したがって、審査センターは、安全性について、本剤20mg群はシルデナフィル50mg群に劣っており、本剤10mg群と概ね同等であると考ええる。

これに対し申請者は、関連が否定できない有害事象の発現率や高度な（被験者の日常生活の遂行を完全に不可能にする程度）有害事象等より比較し、本剤5mg群はシルデナフィル50mg群よりも明らかに高い安全性を示し、また、本剤10mg群についても安全性は高いと説明した。一方、本剤20mg群はシルデナフィル50mg群に比べて有害事象の発現率は高く、精神・神経系障害および特殊感覚器系障害では異夢、不安や眩暈等本剤20mg群にのみ発現し他の用量ではみられない有害事象が散見されたが、本剤20mg群で認められた有害事象は軽度のもが多く、中等度＋高度の有害事象の発現率や投与中止に至った有害事象の発現率に両群で差異が認められないことを勘案すると、本剤20mg群の安全性はシルデナフィル50mg群と比べて必ずしも劣らないと回答した。

審査センターでは、有効性及び安全性の試験成績より、完全に一致しているのではないものの本剤とシルデナフィルの効力は、ほぼ5：1の関係になっていると判断している。つまり、本剤20mgはシルデナフィルの国内未承認用量である100mgに相当すると考えられる。なお、申請者の主張している中等度＋高度の有害事象の発現率は本剤5mg群、本剤10mg群、本剤20mg群及びシルデナフィル50mg群でそれぞれ15%、21%、20%及び22%であり、本剤10mg群とシルデナフィル50mg群とも大きく差はない。

5) 用量設定の妥当性について

国内用量反応試験において本剤20mg群の有効性は10mg群の有効性と比較しその増量効果が明らかであるとは言い難い（図2）。審査センターは、本邦において本剤20mgを最大推奨用量として設定することについて、有効性及び安全性の両側面から以下のように考える。

国内臨床試験（国内用量反応試験：添付資料ト-12）で主要評価項目は、IIEF Q3：本剤5mg群 4.06 ± 0.14 、本剤10mg群 4.53 ± 0.13 、本剤20mg群 4.64 ± 0.14 及びIIEF Q4：本剤5mg群 3.47 ± 0.16 、本剤10mg群 4.15 ± 0.15 、本剤20mg群 4.31 ± 0.16 であり、本剤5mg群と10mg群の差と比較すると本剤10mg群と20mg群では大きな差はない。したがって、有効性では本剤10mg以上の用量でほぼ頭打ちになり本剤10mg群と20mg群では大きな違いはないと考えられる。一方、安全性については、因果関係の否定できない有害事象発現頻度は、プラセボ群15/71例（21.1%）、本剤5mg群24/68例（35.3%）、本剤10mg群34/75例（45.3%）及び本剤20mg群36/66例（54.5%）であり、心血管系の有害事象の発現頻度は、プラセボ群7/71例（9.9%）、本剤5mg群18/68例（26.5%）、本剤10mg群25/75例（33.3%）及び本剤20mg群27/66例（40.9%）と用量に依存して増加するため、リスクがベネフィットを上回ると考えられる。

さらに、海外臨床試験（海外第Ⅲ相試験：添付資料ト-13、14）では、高度の有害事象（被験者の日常生活の遂行を完全に不可能にする程度）は、プラセボ群4.1%（14/342例）、

本剤5mg群4.0% (14/350例)、本剤10mg群3.4% (12/358例) 及び本剤20mg群7.4% (26/351例)、中止例はプラセボ群2.0% (7/342例)、本剤5mg群2.3% (8/350例)、本剤10mg群2.5% (9/358例) 及び本剤20mg群6.6% (23/351例) であり、本剤20mg群での高度の有害事象及び中止例の発現頻度はプラセボ、本剤5mg及び10mgと比較して著しく高かった。また、PDE阻害薬の特徴的な有害事象である視覚障害は、プラセボ群0.3% (1/342例)、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) に認め、心血管系の有害事象はプラセボ群5.6% (19/342例)、本剤5mg群10.6% (37/350例)、本剤10mg群14.0% (50/358例) 及び本剤20mg群19.9% (70/351例) に認めており、発現頻度は用量依存的に増加した。なお、心血管系の有害事象として血管拡張が多くを占めるが、本剤20mg群では血管拡張以外の心血管系有害事象も多く認めている。

したがって、国内外臨床試験成績より、日本人に対し本剤20mgを投与することの妥当性には疑問があると考え、審査センターは本剤20mgの用量設定の必要性について申請者に回答を求めた。

申請者は、以下のように「本剤10mgで有効性が認められない患者」に対して本剤20mgの用量設定の妥当性を主張した。

海外第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-13、14）において、対象患者を罹病期間、重症度、糖尿病の有無で層別解析した結果、「糖尿病を有する患者」、「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」、「重症（IIEF勃起機能ドメインスコア10以下）の患者」では、本剤10mg群と比較し、本剤20mg群でより有効性（各試験で主要評価項目とされたIIEFドメインスコア、患者日誌／「挿入の成功」及び「勃起の持続」の成功率）が認められた。

一方、国内用量反応試験（添付資料ト-12）では、糖尿病患者や根治的前立腺全摘除術の既往のある重症と思われる患者などは組み入れ基準より除外されているため、本剤10mg群と20mg群との間に明らかな用量相関は認められなかったが、重症の患者群ではその傾向が窺えた。

さらに、安全性について、海外第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-13、14）の「糖尿病を有する患者」、「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」及び「重症の患者」において、これら以外の勃起障害患者に比べて有害事象の発現リスクが高くなる傾向はないと考える。

また、難治性（糖尿病を有する又は勃起障害の罹病期間が3年）あるいは重症の勃起障害患者は、本邦で全勃起障害患者の20～50%程度を占めると推定される。したがって、本剤10mgに比し20mg投与が特に有効であると考えられる症例が少なからず存在することから、難治性あるいは重症の患者群に対し、本剤10mg投与では十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された場合に、本剤20mgに増量して治療を継続することは、妥当であると考えられる。

以上の回答に対し、審査センターは、提出された資料より、リスク・ベネフィットの観点から承認用量に本剤20mgを含める必要性はないと考える。難治性あるいは重症の患者群に対し、本剤10mgより20mgに増量して治療を継続することの妥当性については以下に審査センターの見解を示す。

6) 「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」及び「重症の患者」への本剤の投与について

申請者は、「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」及び「重症の患者」について海外臨床試験では北アメリカ及びヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験成績の結果やその海外第Ⅲ相臨床試験を統合して解析した結果から、本剤10mg群に比して20mg群が高い有効性を示したと説明した。さらに、安全性について、「3年以上の患者」と「3年未満の患者」、「重症の患者」と「中等症及び軽症の患者」の間で有害事象発現率に相違はないと説明した。

審査センターは、有効性では、海外臨床試験で「重症の患者」及び「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」に本剤10mg群に比して本剤20mg群が高い有効性を示したが、国内用量反応試験において、海外と同様に検討すると、IIEF勃起機能ドメインスコア（平均±SE）に関しては罹病期間「3年以上の患者」でプラセボ群15.3±1.0、本剤5mg群22.2±1.0、本剤10mg群26.5±1.1及び本剤20mg群26.6±1.3、「重症の患者」についてはプラセボ群11.6±1.8、本剤5mg群22.2±1.9、本剤10mg群23.9±1.8及び本剤20mg群25.1±2.0、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与12週後までの成功率（%）は、それぞれ「3年以上の患者」でプラセボ群59.8±4.4及び19.2±6.0、本剤5mg群84.7±4.3及び57.6±5.8、本剤10mg群97.2±4.6及び80.2±6.2、本剤20mg群95.0±5.3及び77.4±7.2であり、「重症の患者」についてはプラセボ群48.5±6.1及び17.8±7.4、本剤5mg群80.8±6.3及び62.4±8.2、本剤10mg群94.8±6.0及び65.0±7.5、本剤20mg群94.0±6.1及び71.2±7.8で、本剤10mg群と比較した20mgの明らかな有効性はみられていないと考える。安全性に関しては、「3年以上の患者」と「3年未満の患者」、「重症の患者」と「中等症及び軽症の患者」の間で有害事象発現率に相違はないものの、全体で見た場合と同様、発現率が「勃起障害の罹病期間が3年以上の患者」及び「重症の患者」においても用量依存的に増加し、本剤20mg群で最も多いことは考慮すべきであるとする。

7) 糖尿病患者に対する有効性及び安全性について

糖尿病患者における有効性について、申請者は、北アメリカ第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-13）及びヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-14）の一般的な勃起障害患者を対象とした2試験では糖尿病患者における本剤10mg群と20mg群には差がなく、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」の成功率ではむしろ本剤20mg群の有効性が低かったが、これについては組み入れ患者に糖尿病患者が占める割合が約20%と低かったため、この成績を糖尿病患者に当てはめることはできないと主張した。

さらに、全臨床試験成績の結果より、糖尿病患者は非糖尿病患者と比較し、ドメインスコア／成功率で低値を示したものの、糖尿病患者の検討では、本剤20mg群は10mg群と比較し、IIEFドメインスコアの最終スコアで有意に高値を示し、より高い臨床効果が認められたと回答した。

これに対し、審査センターでは、前述の第Ⅲ相試験2試験の糖尿病患者では、IIEFドメインスコアの最終スコアは、プラセボ群14.4±0.91、本剤5mg群16.2±0.92、本剤10mg群18.3±0.92及び本剤20mg群18.5±0.86であり、「挿入の成功」はそれぞれプラセボ群45.1±3.58%、本剤5mg群53.6±3.66%、本剤10mg群67.2±3.74%及び本剤20mg群66.0±3.44%、「勃起の持続」はプラセボ群28.4±3.96%、本剤5mg群33.6±4.03%、本剤10mg群52.3±4.11%及び本剤20mg群47.8±3.78%であり、本剤10mg群と比して20mg群の有効性はみられないが、今回提出された本剤10mg及び20mgの有効性が検討されたプラセボ対象試験（添付資料ト-13、14、16、17）での糖尿病を有する患者の検討及び糖尿病を有する勃起障害患者における検討（資料ト-16）では、本剤10mg群より20mg群のほうが高い有効性を示していることを確認した。

安全性について、申請者は以下のように主張した。

糖尿病を有する勃起障害患者における試験（添付資料ト-16）の有害事象は、本剤10mg群に比して20mg群で高い発現率を示したが、ほとんどが軽度または中等度で、比較的発現率が高い有害事象（頭痛、血管拡張）では、用量間に大きな差はみられなかった。心血管系有害事象は用量依存的に増加する傾向はなく、高度の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は本剤10mg群と20mg群で差は見られなかった。

北アメリカ第Ⅲ相臨床試験及びヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験の糖尿病患者は糖尿病のない患者に比べ有害事象の高くなるような傾向は見られていない。頭痛及び腹痛の有害事象、心血管系有害事象については用量依存的に増加する傾向が認められたが、臨床上問題となる重篤な有害事象はなかったと回答した。

以上より、本剤20mgは糖尿病を有する勃起障害患者に安全に使用できると回答した。

審査センターでは、北アメリカ第Ⅲ相臨床試験及びヨーロッパ第Ⅲ相臨床試験の有害事象は糖尿病患者と糖尿病のない患者では、それぞれプラセボ群35.2%及び38.7%、5mg群48.5%及び48.2%、10mg群58.2%及び58.8%、20mg群59.4%及び66.5%であり、心血管系の有害事象もそれぞれプラセボ群7.0%及び5.2%、5mg群10.2%及び10.6%、10mg群14.9%及び13.4%、20mg群20.3%及び19.9%と大きく差はなかった。しかし、糖尿病患者の心血管系有害事象では、5mg群及び10mg群の有害事象のほとんどが血管拡張であるが、20mg群では血管拡張以外の有害事象（狭心症、うっ血性心不全、冠動脈閉塞、心ブロック等）が散見されている。

以上より、審査センターは、海外試験成績より海外における糖尿病患者に対する本剤20mgの有効性については否定しないものの、安全性については狭心症等の心血管系の有害事象が認められていると考える。また、日本人に関しては、国内用量反応試験において本剤20mgへの増量効果は認められなかったと判断しており、それに対して有害事象発現率は用量依存的に増加していると考え。さらに、当該試験には糖尿病を有する勃起障害患者が含まれておらず、そのような集団に対する本邦における有効性は確認することができない。従って、日本人の糖尿病を有する勃起障害患者に対し、本剤20mgの安全性の低下を上回る有効性の存在について十分に確認できたとは言い難いと考え。

8) 根治的前立腺全摘除術後の患者に対する有効性及び安全性について

根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者における試験（添付資料トー17）ではIIEF勃起機能ドメインスコアは、本剤10mg群 15.3 ± 0.7 、本剤20mg群 15.3 ± 0.7 、患者日記/「挿入の成功」及び「勃起の持続」の成功率（%）は、それぞれ本剤10mg群 46.6 ± 3.4 及び 37.2 ± 3.3 、本剤20mg群 47.5 ± 3.4 及び 34.2 ± 3.3 であり、有効性について本剤10mg群と20mg群に差はなく、一方、安全性については、有害事象発現例数は、本剤10mg群80/140例（57%）、20mg群96/147例（65%）であり本剤20mg群の有害事象発現率が高い。このため、根治的前立腺全摘除術後の患者に対する本剤20mg投与の妥当性について回答を申請者に求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

根治的前立腺全摘除術後の勃起機能の回復には24カ月以上を要するとされているが、本試験では手術後3年未満の患者が87%を占め、これらの患者は回復に個人差があるため用量依存的な効果が現れにくい可能性がある。手術後3年未満と手術後3年以上に分けて解析すると、IIEF勃起機能ドメインスコアのベースライン値からの変化量は3年未満の患者でプラセボ群：0.3、本剤10mg群6.2、本剤20mg群5.7、3年以上の患者でプラセボ群：-2.0、本剤10mg群1.3、本剤20mg群7.9と明らかな改善が認められた。

安全性に関して、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は、本剤10mg群と比較し20mg群で高いものの、重篤な有害事象（10mg群：3例2%、20mg群：1例<1%）、高度な有害事象（10mg群：7例5%、20mg群：5例3%）の発現率は、本剤20mg群では低く、本剤20mg群の安全性が10mg群に比べて低下しているとは一概にはいえない。

審査センターは、本剤20mgで10mgと比較してより有効性が示されたとされる手術後3年以上の患者の症例数は少なく、この集団における用量群間の比較は困難と考えられること、手術後3年未満の症例においては逆に本剤20mg群の有効性が低くなっているように見えることから、この部分集団解析による本剤20mgの有効性の主張は妥当でないと考え。また、

安全性については用量増加に伴う有害事象発現率の上昇は否めないと考えられることから、用量に20mgまで含めることは妥当でないとする。

9) 投与時間について

申請者は、投与時間について、効果発現時期の検討試験（添付資料ト-18）で治験薬を経口投与25分後に本剤20mg投与時はプラセボ投与時と比較し有効性（薬力学的作用、RigiScan装置による陰茎硬度60%を示した患者の比率）に差を認めていること、薬物動態の検討では、本剤20mgのTmaxは約1時間であることから、「性行為の25分～1時間前に経口投与する」と定めている。なお、当該試験において本剤10mg投与時とプラセボ投与時との間には差異が見られなかったが、その理由については軽症の患者が多く含まれたためにプラセボでも早期に陰茎効果を示した症例が多かったためと推察されるとした。

また、本剤10mg投与時及び20mg投与時では、陰茎根部で硬度が60%に達した時間の中央値は短く、本剤5mg、10mg及び20mgの用量間でTmaxに差異がないことから、投与後ほとんど同じ時点で効果が発現すると考えられた。

審査センターは、投与時間について、Tmaxは約1時間であり、性行為の1時間前に経口投与することは了承できる。しかし、効果発現時期の検討試験（添付資料ト-18）では本剤10mg投与時ではプラセボ投与時と比較して有効性に差がないこと、陰茎根部で硬度が60%に達した時間の中央値に関しては本剤10mg投与時よりプラセボ投与時のほうが短いこと等から、本試験における本剤20mg投与時の断片的なデータのみを考慮して、性行為の25分前から効果が発現するという申請者の主張は根拠が不十分であり了承できない。

また、審査センターでは、本剤投与後4～5時間までなら性行為の開始を可能とされている根拠について尋ねた。

申請者は、海外のプラセボを対照とした臨床試験における患者日記から、性交開始までの時間と「挿入の成功」及び「勃起の持続」の成功率の推移を検討した。その結果本剤10mg群及び20mg群は投与0～15分後から4～5時間後にわたり、プラセボ群に比して有意に高い成功率を示していたためと回答した。

審査センターは、この説明は開始時間の検討を目的とした試験の結果によるものではなく、多数の試験を併合した解析の結果であること、投与後時間の経過と共に性交を試みた症例数が少なくなること及び投与後比較的長時間経過して性交を試みた患者の背景がそれ以外の患者と異なる可能性もあることから、本剤投与後4～5時間までなら性行為の開始が可能という申請者の考察は根拠が弱いと考える。

(2) 安全性について

1) 血圧が不安定な患者への投与について

類薬シルデナフィルの添付文書では、低血圧や高血圧の患者は禁忌とされているが、本薬では特に記載されていない。審査センターは、本薬は血圧に影響を及ぼすため注意喚起の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。海外第I相単回投与試験（添付資料ト-2）において、80mgまで投与したが著しい血圧の変動はみられていない。また、海外で本態性高血圧患者に対してニフェジピン徐放性製剤との併用を検討した結果、血圧や心拍数に影響せず、用量調節の必要性はないと考える。海外で実施されたプラセボ対照第III相比較試験の心血管系有害事象は、降圧薬の併用時あるいは非併用時でも同様の発現率であった。注意喚起に関しては、心血管系障害を有する患者や脳梗塞や脳出血の患者に対する注意喚起を行っている」と回答した。

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あり、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（添付資料ヘ-47、ヘ項参照）。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で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える。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、光応答が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膵臓への影響が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えるが、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] パ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、本剤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）を対象に本剤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C_{max}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。ビカルタミドは、*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、ビ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дена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年とすることが適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



**

(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 号	5mg 21600AMY00075
	10mg 21600AMY00076
	20mg 21900AMX00934
薬 価 収 載	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 始 期	5mg 2004年6月
	10mg 2004年6月
	20mg
国 際 生 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適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, ロビナビル・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, クロスポビドン, 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[ニトロプロシドナトリウム(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上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はらうこと。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莖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、過度に血圧を下降させることがある。	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、Cmax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 ⁹⁾ 。〔薬物動態〕の項参照]	CYP 3A4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、Cmax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 ⁹⁾ 。〔薬物動態〕の項参照]	CYP 3A4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 ホスアンプレナビル 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。	CYP 3A4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、Cmaxが4倍に上昇するとの報告がある ⁹⁾ 。〔薬物動態〕の項参照]	CYP 3A4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 ¹⁰⁾ 。〔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、プロカインアミド等) クラスIII抗不整脈薬 (アミオダロン、ソクロール等)	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 ⁹⁾ 。〔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、Cmaxが3倍に上昇するとの報告がある ⁹⁾ 。〔薬物動態〕の項参照]	CYP 3A4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。	CYP 3A4阻害によりクリアランスが減少する。
CYP 3A4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、痒痒、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。

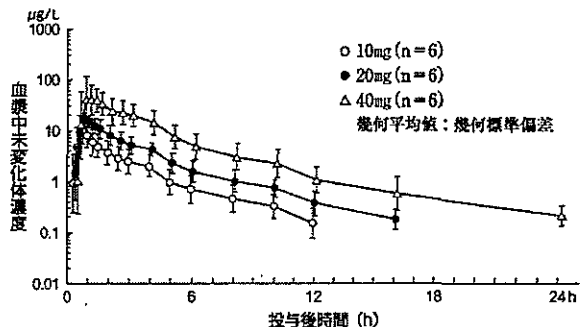
注1：40mg, 120mgは国内承認用量と異なる。

■ 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^{※3}、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¹¹⁾。



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、バルデナフィンを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)バルデナフィンを33mgを単回経口投与した場合¹²⁾、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、未変化体とほぼ等量存在したが、その多くはN-グルクロン酸抱合体であった。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^{15, 17)}。

4. 食事の影響(外国人における成績)

健康成人男子24例にバルデナフィンを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Cmax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、バルデナフィンを40mgを空腹時単回経口投与した場合¹²⁾、高齢男子では未変化体のAUC及びCmax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、バルデナフィンを20mgを空腹時単回経口投与した場合、中等度の腎障害患者(CLCr = 30~50mL/min)及び重度の腎障害患者(CLCr ≤ 30mL/min)の未変化体AUC及びCmax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、CLCrとAUCあるいはCmax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、バルデナフィンを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Cmax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600mg 1日2回反復投与時に、バルデナフィンを5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィンのAUC₀₋₂₄及びCmax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¹⁾。

(2)インジナビル

健康成人男子17例に対し、インジナビル800mg 1日3回反復投与時に、バルデナフィンを10mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィンのAUC及びCmax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²⁾。

(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)にバルデナフィンを5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィンのAUC及びCmax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³⁾。

(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500mg 1日3回反復投与時にバルデナフィンを5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィンのAUC及びCmax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⁴⁾。

(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10mg 1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、バルデナフィンを10mg、20mg及びプラセボをテラゾシンと同時に投与6時間後に単回投与した。バルデナフィン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。バルデナフィンをテラゾシン投与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⁵⁾。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、バルデナフィンを5mg及びプラセボをテラゾシンと同時に投与6時間後に単回投与した。バルデナフィン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。バルデナフィンをテラゾシン投与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⁶⁾。

(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0.4mg 1日1回(国内承認用法・用量は0.2mg 1日1回食後投与)反復投与時の定常状態において、バルデナフィンを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。バルデナフィン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。バルデナフィン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⁷⁾。

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、バルデナフィンを5mg及びプラセボをタムスロシンと同時に投与6時間後に単回投与した。バルデナフィン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。バルデナフィン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⁸⁾。

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²²⁻²⁴⁾。

注2: 33mg, 40mgは国内承認用量と異なる。

9. QT間隔に対する影響(外国人における成績)

健康成人男子59例に対し、バルデナフィル10mg, 80mg^{※1}, シルデナフィル50mg, 400mg^{※2}, モキシフロキサシン400mg及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により単回投与した。12誘導心電図を各単回投与前に3回(投与30日以内, 30分前及び15分前)及び投与後に5回(30分後, 1時間後, 1.5時間後, 2.5時間後及び4時間後)測定した。バルデナフィルの通常臨床用量である10mg投与におけるQTcFの延長時間は平均8msec, 8倍量の80mg^{※2}投与では平均10msecの延長時間であった。これらのQTcFの変化にシルデナフィルの50mg及び400mg^{※2}投与時と大きな差異は認められなかった²⁾。

薬剤	プラセボとの差(90%信頼区間)		
	補正前QT延長時間(msec)	心拍数(bpm)	QTcF ^{※1} 延長時間(msec)
バルデナフィル80mg ^{※3}	-2(-4, 0)	6(5, 7)	10(8, 11)
バルデナフィル10mg	-2(-4, 0)	5(4, 6)	8(6, 9)
シルデナフィル400mg ^{※2}	-1(-3, 1)	5(4, 6)	9(8, 11)
シルデナフィル50mg	-2(-4, 0)	4(3, 5)	6(5, 8)
モキシフロキサシン400mg	3(1, 5)	2(1, 3)	8(6, 9)

※1: Fridericia補正QT, ※2: 80mg, 400mgは国内承認用量と異なる。
注3: 80mg, 400mgは国内承認用量と異なる。

■ 臨床成績

1. 国内データ

※※(1)国内用量反応試験(ブリッジング試験)

国内用量反応試験(ブリッジング試験)における臨床効果はIIEF(International Index of Erectile Function: 国際勃起機能スコア)質問票(15質問)の内, 挿入の頻度に関する質問「ここ4週間, 性交を試みた時, 何回挿入することができましたか?」及び勃起の維持に関する質問「ここ4週間, 性交中, 挿入後何回勃起を維持することができましたか?」を以下のスコアで評価した。

- 性交の試み一度もなし 0
- 毎回又はほぼ毎回(10回中9回以上)..... 5
- おおかた毎回
(半分よりかなり上回る回数: 10回中7回程度) 4
- 時々(10回中5回)..... 3
- たまに(半分よりかなり下回る回数: 10回中3回程度)..... 2
- 全くなし又はほとんどなし(10回中1回以下)..... 1

バルデナフィル5mg群及び10mg群においてプラセボに比し有意な改善がみられた³⁰⁾。なお, 本試験では糖尿病患者, 脊髄損傷による勃起不全患者, 根治的前立腺全摘除術の既往のある患者は対象から除外されている。

	プラセボ	バルデナフィル	
		5mg	10mg
挿入の頻度	N=71	N=67	N=75
投与前	2.6	2.9	2.8
投与後	3.2±0.1	4.1±0.1 p<0.0001	4.5±0.1 p<0.0001
勃起の維持	N=71	N=67	N=75
投与前	1.5	1.6	1.5
投与後	2.3±0.2	3.5±0.2 p<0.0001	4.2±0.2 p<0.0001

投与前の値は算術平均値(Mean), 投与後の値は調整済平均値(LS mean)±SE。
検定は共分散分析を用いたプラセボとの比較。

副作用は, プラセボ群では21.1%(15/71例), 5mg群では35.3%(24/68例), 10mg群では45.3%(34/75例), 20mg群では54.5%(36/66例)に認められた。

※※(2)糖尿病を有する勃起不全患者に対する臨床比較試験

IIEF質問票の内, 勃起機能ドメインスコア(質問1~質問5及び質問15の総和)により評価した結果, バルデナフィル10mg群及び20mg群ともにプラセボに比し有意な改善がみられた。また, 20mg投与群と10mg投与群との間に統計学的に有意な差(p<0.05)が認められた³¹⁾。

	プラセボ	バルデナフィル	
		10mg	20mg
IIEF勃起機能ドメインスコア	N=106	N=337	N=335
投与前	13.7	13.6	13.9
投与後	16.3±0.7	21.8±0.4 p<0.0001	22.9±0.4 p<0.0001

投与前の値は算術平均値(Mean), 投与後の値は調整済平均値(LS mean)±SE。

検定は共分散分析を用いたプラセボとの比較。

副作用は, プラセボ群では6.6%(7/106例), 10mg群では22.0%(74/337例), 20mg群では24.2%(81/335例)に認められた。

※※(3)脊髄損傷を有する勃起不全患者に対する一般臨床試験

バルデナフィル10mgで治療を開始し, 投与4週後の時点で十分な治療効果が得られず, 忍容性が良好であった症例に対して20mgへ増量した結果, 勃起機能の更なる改善が認められた³²⁾。

	投与パターン ^{※1}	
	10mg→10mg	10mg→20mg
IIEF勃起機能ドメインスコア	N=10	N=22
投与前	12.2±7.3	10.3±5.7
投与4週後	26.9±4.3	17.5±7.5
投与8週後	27.3±2.3	22.3±8.1
投与12週後	25.0±8.5	22.2±8.1

算術平均値(Mean)±SD

※1: バルデナフィル10mgを開始用量として, 投与4週後に増量の可否を行った。

副作用は, 10mgを継続した症例では40.0%(4/10例), 20mgへ増量した症例では13.6%(3/22例)に認められた。

国内では, 糖尿病及び脊髄損傷を有する患者以外の器質性又は混合型勃起不全患者に対して, バルデナフィル20mgへの増量によるリスク・ベネフィットは検討されていない。

2. 外国データ

外国で実施された第Ⅲ相試験においては, IIEF勃起機能ドメインスコア並びに患者日記/「挿入の成功」, 患者日記/「勃起の持続」により評価した結果, バルデナフィル5mg群及び10mg群においてプラセボに比し有意な改善がみられた^{33,34)}。

(1)北アメリカ第Ⅲ相試験

	プラセボ	バルデナフィル	
		5mg	10mg
IIEF勃起機能ドメインスコア	N=170	N=188	N=195
投与前	13.6	12.5	13.4
投与後	15.0±0.7	18.4±0.6 p<0.0001	20.6±0.6 p<0.0001
患者日記/「挿入の成功」(%)	N=171	N=189	N=194
投与前	46.0	42.8	45.4
投与後	51.7±2.5	65.5±2.4 p<0.0001	75.5±2.4 p<0.0001
患者日記/「勃起の持続」(%)	N=171	N=188	N=194
投与前	14.9	14.0	14.6
投与後	32.2±2.7	50.6±2.6 p<0.0001	64.5±2.6 p<0.0001

投与前の値は調整済平均値(LS mean), 投与後の値は調整済平均値(LS mean)±SE。

検定は共分散分析を用いたプラセボとの比較。

副作用は, プラセボ群では7.1%(13/182例), 5mg群では19.2%(37/193例), 10mg群では33.2%(66/199例), 20mg群では42.0%(79/188例)に認められた。

(2)ヨーロッパ第Ⅲ相試験

	プラセボ	バルデナフィル	
		5mg	10mg
IIEF勃起機能 ドメインスコア	N=158	N=150	N=155
投与前 投与後	13.0 13.2±0.6	13.2 19.8±0.6 p<0.0001	13.0 20.9±0.6 p<0.0001
患者日記/ 「挿入の成功」(%)	N=152	N=152	N=151
投与前 投与後	41.7 45.3±2.6	47.8 71.7±2.6 p<0.0001	43.9 76.4±2.6 p<0.0001
患者日記/ 「勃起の持続」(%)	N=151	N=152	N=151
投与前 投与後	15.9 24.9±2.9	14.6 54.9±2.9 p<0.0001	15.9 61.6±2.9 p<0.0001

投与前の値は調整済平均値 (LS mean), 投与後の値は調整済平均値 (LS mean)±SE.
検定は共分散分析を用いたプラセボとの比較。

副作用は、プラセボ群では10.0% (16/160例), 5mg群では19.1% (30/157例), 10mg群では27.7% (44/159例), 20mg群では40.5% (66/163例)に認められた。

■ 薬効薬理

1. 作用機序

陰茎海綿体平滑筋及び関連小動脈を弛緩させて陰茎を勃起させるcGMPは、グアニル酸シクラーゼによる合成とPDE5による加水分解とのバランスにより調節されている。バルデナフィルはPDE5を阻害することによりcGMP量を増加させ、陰茎を勃起させる³⁰。

2. PDE5阻害作用

バルデナフィルは強力にPDE5を阻害する。ヒト血小板、ヒト陰茎海綿体及び遺伝子組換えヒト型のPDE5に対するIC₅₀値は、それぞれ0.7, 3.4及び0.89nMであった (*in vitro*)^{35,36}。

3. PDE5選択性

バルデナフィルはPDE5を選択的に阻害し、その作用は他のPDEsに対する作用より10~1000倍強い (*in vitro*)³⁰。(IC₅₀値; PDE5: 0.89nM, PDE1: 121nM, PDE6: 11~157nM, PDE11: 308nM, PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9及びPDE10に対するIC₅₀値: ≥1000nM)。

4. 陰茎海綿体中cGMP増加作用

3nM以上の濃度で、NO供与体であるニトロプロシドナトリウム (SNP) 1μMによるヒト摘出陰茎海綿体中cGMP濃度増加を濃度依存的に増強した (*in vitro*)³⁷。

5. 海綿体弛緩増強作用

ヒト摘出陰茎海綿体のSNPによる弛緩に対し、3nM以上で濃度依存的で有意な増強作用を示した (*in vitro*)³⁷。

6. 陰茎勃起作用

ウサギに1, 3, 10, 30mg/kgを経口投与することにより用量依存的な陰茎勃起作用が認められた。また、性的刺激に代わるものとしてのSNP0.2mg/kg静脈内投与によりバルデナフィルの陰茎勃起作用は著明に増強され、0.1mg/kg以上で用量依存的で、かつ有意な増強作用がみられた^{37,38}。

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名: 塩酸バルデナフィル水和物

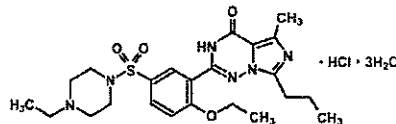
(Vardenafil Hydrochloride Hydrate) JAN
(Vardenafil INN)

化学名: 1-[3-(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo [5,1-f] [1,2,4] triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-ethylpiperazine monohydrochloride trihydrate

分子式: C₂₇H₃₂N₆O₄S·HCl·3H₂O

分子量: 579.11

構造式:



性状: 塩酸バルデナフィル水和物は白色~微黄色の結晶性の粉末である。

本品はエタノール (99.5) 又は水にやや溶けやすい。

■ 包装

錠剤

5mg PTP包装 20錠 (4錠×5)

10mg PTP包装 20錠 (4錠×5), 40錠 (4錠×10)

** 20mg PTP包装 20錠 (4錠×5), 40錠 (4錠×10)

■ 主要文献

- 1) Rajagopalan, P. et al.: バイエル薬品社内資料
- 2) Lettieri, J. et al.: バイエル薬品社内資料
- 3) Bauer, R. J. et al.: バイエル薬品社内資料
- 4) Spera, P. A. et al.: バイエル薬品社内資料
- 5) Spera, P. A. et al.: バイエル薬品社内資料
- 6) Mazzu, A. L. et al.: バイエル薬品社内資料
- 7) Morganroth, J. et al.: *Am. J. Cardiol.*, 93(11), 1378 (2004)
- 8) Ruf, T. et al.: バイエル薬品社内資料
- ** 9) Gilad, R. et al.: *Br. Med. J.*, 325(7369), 869 (2002)
- ** 10) Striano, P. et al.: *Br. Med. J.*, 333(7572), 785 (2006)
- 11) 香月正憲: バイエル薬品社内資料
- 12) Bauer, R. J. et al.: バイエル薬品社内資料
- 13) Hollister, A. et al.: バイエル薬品社内資料
- 14) Rohde, G. et al.: バイエル薬品社内資料
- 15) Radtke, M. et al.: バイエル薬品社内資料
- 16) Witt-Laido, A. et al.: バイエル薬品社内資料
- 17) Kohlsdorfer, C. et al.: バイエル薬品社内資料
- 18) Rajagopalan, P. et al.: *J. Clin. Pharmacol.*, 43(3), 260 (2003)
- 19) Hollister, A. et al.: バイエル薬品社内資料
- 20) Rohde, G. et al.: バイエル薬品社内資料
- 21) Rajagopalan, P. et al.: バイエル薬品社内資料
- 22) Bauer, R. J. et al.: バイエル薬品社内資料
- 23) Bauer, R. J. et al.: バイエル薬品社内資料
- 24) Bauer, R. J. et al.: バイエル薬品社内資料
- 25) Rohde, G. et al.: バイエル薬品社内資料
- 26) Bauer, R. J. et al.: バイエル薬品社内資料
- 27) Rohde, G. et al.: バイエル薬品社内資料
- 28) Rajagopalan, P. et al.: バイエル薬品社内資料
- 29) Bauer, R. J. et al.: バイエル薬品社内資料
- 30) Nagao, K. et al.: *Int. J. Urology*, 11(7), 515 (2004)
- ** 31) Ishii, N. et al.: *Int. J. Urology*, 13(8), 1066 (2006)
- ** 32) Kimoto, Y. et al.: *Int. J. Urology*, 13(11), 1428 (2006)
- 33) Hellstrom, W. J. et al.: *J. Androl.*, 23(6), 763 (2002)
- 34) Collins, O. et al.: バイエル薬品社内資料
- 35) Bischoff, E. et al.: バイエル薬品社内資料
- 36) Bischoff, E. et al.: バイエル薬品社内資料
- 37) Saenz de Tejada, I. et al.: *Int. J. Impotence Res.*, 13(5), 282 (2001)
- 38) Bischoff, E. et al.: *J. Urol.*, 165, 1316 (2001)

■ 文献請求先

バイエル薬品株式会社・学術情報
〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

要望書

平成19年 4月 18日

厚生労働大臣 柳沢 伯夫 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課 課長 伏見 環 殿

拝啓

時下、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

この度、日本性機能学会は、以下に記載いたしました理由から、レビトラ錠の添付文書改訂を要望いたします。宜しくご検討頂きますようお願い申し上げます。

敬具

記

1. 薬品名:バルデナフィル
2. 要望事項: 現行の添付文書における禁忌から「 α 遮断薬を投与中の患者」を削除し、使用上の注意-1.慎重投与の項に加えることを検討する
3. 背景及び要望理由:

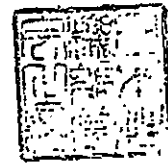
PDE5阻害剤は経口投与可能な勃起障害治療薬として、本邦では1999年にシルデナフィルが上市され、その後2004年にバルデナフィルが上市されている。先に上市されたシルデナフィルは α 遮断薬との併用が「慎重投与」とされているが、バルデナフィルではその併用は「禁忌」とされている。後者の設定に際しては、米国における承認当初、FDAが当該併用例の安全性情報が十分でないと判断し、「禁忌」としたことが影響していると思われる。しかし、その後米国における添付文書では「慎重投与」へと改訂されている。また、欧州各国では承認当初より「慎重投与」扱いである。

本邦で実施されたシルデナフィルの臨床試験(西日本泌尿器科 62(8): 373-382, 2000)によると、投与12週後の有効率は72.4%であり、約30%の無効例が存在することが示された。シルデナフィル無効例のみを対象としたバルデナフィルの国外臨床試験(BJU Int 94(9): 1301-1309, 2004)では、半数以上で有効であったことから、このような難治例に対しては、バルデナフィルへの切り替えを検討すべきと考えられる。しかしながら、本邦の添付文書に従えば、その対象は α 遮断薬非併用例に限定されるため、前立腺肥大症などの合併症のため α 遮断薬を併用することが多いこれら患者の多くは適用外となる。

2 剤目のバルデナフィルにおいても、国内外で多くの臨床データが集積された現時点では、 α 遮断薬との併用の取り扱いに関してシルデナフィルと差があるのは不自然であり、本邦においても科学的根拠に基づいて添付文書の見直しを早急を実施することを要望いたします。

以上

日本性機能学会 理事長
東邦大学医学部泌尿器科学講座
教授 石井 延久



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LEVITRA 5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 5 mg vardenafil (as hydrochloride trihydrate)

For excipients, see 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Orange round tablets marked with the BAYER-cross on one side and 5 on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of erectile dysfunction, which is the inability to achieve or maintain a penile erection sufficient for satisfactory sexual performance.

In order for LEVITRA to be effective, sexual stimulation is required.

LEVITRA is not indicated for use by women.

4.2 Posology and method of administration

Oral use.

Adult men

The recommended dose is 10 mg taken as needed approximately 25 to 60 minutes before sexual activity. Based on efficacy and tolerability the dose may be increased to 20 mg or decreased to 5 mg. The maximum recommended dose is 20 mg. The maximum recommended dosing frequency is once per day. LEVITRA can be taken with or without food. The onset of activity may be delayed if taken with a high fat meal (see Section 5.2).

Elderly men

Since vardenafil clearance is reduced in elderly patients (see Section 5.2) a first dose of 5 mg should be used. Based on efficacy and tolerability the dose may be increased to 10 mg and 20 mg.

Children and adolescents

LEVITRA is not indicated for individuals below 18 years of age.

Use in patients with impaired hepatic function

A starting dose of 5 mg should be considered in patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh A-B). Based on tolerability and efficacy, the dose may be increased to 10 mg and then 20 mg (see section 5.2).

Use in patients with impaired renal function

No dosage adjustment is required in patients with mild to moderate renal impairment.

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), a starting dose of 5 mg should be considered. Based on tolerability and efficacy the dose may be increased to 10 mg and 20 mg.

Use in patients using other medicinal products

When used in combination with the CYP 3A4 inhibitor erythromycin, the dose of vardenafil should not exceed 5 mg (see Section 4.5).

4.3 Contraindications

The coadministration of vardenafil with nitrates or nitric oxide donors (such as amyl nitrite) in any form is contraindicated (see Section 4.5 and 5.1).

Agents for the treatment of erectile dysfunction should generally not be used in men for whom sexual activity is inadvisable (e.g. patients with severe cardiovascular disorders such as unstable angina or severe cardiac failure [New York Heart Association III or IV]).

The safety of vardenafil has not been studied in the following sub-groups of patients and its use is therefore contraindicated until further information is available: severe hepatic impairment (Child-Pugh C), endstage renal disease requiring dialysis, hypotension (blood pressure <90/50 mmHg), recent history of stroke or myocardial infarction (within the last 6 months), unstable angina and known hereditary retinal degenerative disorders such as retinitis pigmentosa.

Concomitant use of vardenafil with potent CYP3A4 inhibitors (ritonavir, indinavir, ketoconazole and itraconazole (oral form)) is contraindicated in men older than 75 years.

Hypersensitivity to vardenafil or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

A medical history and physical examination should be undertaken to diagnose erectile dysfunction and determine potential underlying causes, before pharmacological treatment is considered.

Prior to initiating any treatment for erectile dysfunction, physicians should consider the cardiovascular status of their patients, since there is a degree of cardiac risk associated with sexual activity (see Section 4.3). Vardenafil has vasodilator properties, resulting in mild and transient decreases in blood pressure (see Section 5.1).

Agents for the treatment of erectile dysfunction should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease), or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma or leukaemia).

The safety and efficacy of combinations of vardenafil with other treatments for erectile dysfunction have not been studied. Therefore the use of such combinations is not recommended.

The concomitant use of vardenafil with alpha-blockers may lead to symptomatic hypotension in some patients. Until further information is available, the concomitant use of vardenafil and alpha-blockers is not recommended.

Concomitant use of vardenafil with potent CYP 3A4 inhibitors (ritonavir, indinavir, itraconazole and ketoconazole (oral form)) should be avoided as very high plasma concentrations of vardenafil are reached if the drugs are combined (see Section 4.5 and 4.3).

Vardenafil dose adjustment might be necessary if the CYP 3A4 inhibitors, erythromycin, is given concomitantly (see Section 4.5 and Section 4.2).

Concomitant intake of grapefruit juice is expected to increase the plasma concentrations of vardenafil. The combination should be avoided (see Section 4.5).

Vardenafil has not been studied in patients with spinal cord injury or other CNS disease, hypoactive sexual desire and in patients who have undergone pelvic surgery (except nerve-sparing prostatectomy), pelvic trauma or radiotherapy.

In vitro studies with human platelets indicate that vardenafil has no antiaggregatory effect on its own, but at high (super-therapeutic) concentrations vardenafil potentiates the antiaggregatory effect of the nitric oxide donor sodium nitroprusside. In humans, vardenafil had no effect on bleeding time alone or in combination with acetylsalicylic acid (see section 4.5). There is no safety information available on the administration of vardenafil to patients with bleeding disorders or active peptic ulceration. Therefore vardenafil should be administered to these patients only after careful benefit-risk assessment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on vardenafil

In vitro studies:

Vardenafil is metabolised predominantly by hepatic enzymes via cytochrome P450 (CYP) isoform 3A4, with some contribution from CYP3A5 and CYP2C isoforms. Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce vardenafil clearance.

In vivo studies:

Co-administration of the HIV protease inhibitor indinavir (800 mg t.i.d.), a potent CYP3A4 inhibitor, with vardenafil (10 mg) resulted in a 16-fold increase in vardenafil AUC and a 7-fold increase in vardenafil C_{max} . At 24 hours, the plasma levels of vardenafil had fallen to approximately 4% of the maximum vardenafil plasma level (C_{max}) (see Section 4.4).

Co-administration of ketoconazole (200 mg), a potent CYP3A4 inhibitor, with vardenafil (5 mg) resulted in a 10-fold increase in vardenafil AUC and a 4-fold increase in vardenafil C_{max} (see Section 4.4).

Although specific interaction studies have not been conducted, the concomitant use of other potent CYP3A4 inhibitors (such as itraconazole or ritonavir) can be expected to produce vardenafil plasma levels comparable to those produced by ketoconazole and indinavir. Concomitant use of vardenafil with potent CYP 3A4 inhibitors (ritonavir, indinavir, itraconazole and ketoconazole (oral form)) should be avoided (see Section 4.4).

Co-administration of erythromycin (500 mg t.i.d.), a CYP3A4 inhibitor, with vardenafil (5 mg) resulted in a 4-fold increase in vardenafil AUC and a 3-fold increase in C_{max} . When used in combination with erythromycin, vardenafil dose adjustment might be necessary (see Section 4.2 and

Section 4.4). Cimetidine (400 mg b.i.d.), a non-specific cytochrome P450 inhibitor, had no effect on vardenafil AUC and C_{max} when co-administered with vardenafil (20 mg) to healthy volunteers.

Grapefruit juice being a weak inhibitor of CYP3A4 gut wall metabolism, may give rise to modest increases in plasma levels of vardenafil (see Section 4.4).

The pharmacokinetics of vardenafil (20 mg) was not affected by co-administration with the H₂-antagonist ranitidine (150-mg-b.i.d.), digoxin, warfarin, glibenclamide, alcohol (mean maximum blood alcohol level of 73 mg/dl) or single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminium hydroxide).

Although specific interaction studies were not conducted for all medicinal products, population pharmacokinetic analysis showed no effect on vardenafil pharmacokinetics of the following concomitant medicinal products: acetylsalicylic acid, ACE-inhibitors, beta-blockers, weak CYP 3A4 inhibitors, diuretics and medications for the treatment of diabetes (sulfonylureas and metformin).

Effects of vardenafil on other medicinal products

There are no data on the interaction of vardenafil and non-specific phosphodiesterase inhibitors such as theophylline or dipyridamole.

In vivo studies:

No potentiation of the blood pressure lowering effect of sublingual nitroglycerin (0.4 mg) was observed when vardenafil (10 mg) was given at varying time intervals (1 h to 24 h) prior to the dose of nitroglycerin in a study in 18 healthy male subjects. However, there is no information on the possible potentiation of the hypotensive effects of nitrates by vardenafil in patients, and concomitant use is therefore contraindicated (see Section 4.3). No significant interactions were shown when warfarin (25 mg), which is metabolised by CYP2C9, or digoxin (0.375 mg) was co-administered with vardenafil (20 mg). The relative bioavailability of glibenclamide (3.5 mg) was not affected when co-administered with vardenafil (20 mg). In a specific study, where vardenafil (20 mg) was co-administered with slow release nifedipine (30 mg or 60 mg) in hypertensive patients, there was an additional reduction on supine systolic blood pressure of 6 mmHg and supine diastolic blood pressure of 5 mmHg accompanied with an increase in heart rate of 4 bpm.

When vardenafil (20 mg) and alcohol (mean maximum blood alcohol level of 73 mg/dl) were taken together, vardenafil did not potentiate the effects of alcohol on blood pressure and heart rate and the pharmacokinetics of vardenafil were not altered.

Vardenafil (10 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetylsalicylic acid (2 x 81 mg).

4.6 Pregnancy and lactation

LEVITRA is not indicated for use by women.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

As dizziness and abnormal vision have been reported in clinical trials with vardenafil, patients should be aware of how they react to LEVITRA, before driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Over 3750 patients have received LEVITRA in clinical trials. The adverse reactions were generally transient and mild to moderate in nature. The most commonly reported adverse drug reactions occurring in $\geq 10\%$ of patients are headache and flushing.

The following adverse reactions have been reported in clinical trials:

Body System	Very Common (≥ 10%)	Common (>1% < 10%)	Uncommon (> 0.1% < 1%)*	Rare (> 0.01% < 0.1%)*
Digestive		Dyspepsia Nausea		
Nervous System		Dizziness		Hypertonia
Cardiovascular	Flushing		Hypertension	Hypotension Syncope
Respiratory		Rhinitis		
Body as a Whole	Headache		Photosensitivity reaction	
Special senses			Abnormal vision	
Urogenital				Erectile disturbance

*For adverse reactions reported in <1% of patients, only those which warrant special attention, because of their possible association with serious disease states or of otherwise clinical relevance, and which have been reported in >2 cases are listed.

In addition, two cases of priapism have been observed in a Phase I clinical study with 40 mg vardenafil (twice the maximum recommended dose).

In a study evaluating visual function with twice the maximum recommended dose of vardenafil, some patients were found to have mild and transient impairment of colour discrimination in the blue/green range and in the purple range one hour after dosing. These changes had improved by six hours and no changes were present at 24 hours. The majority of these patients had no subjective visual symptoms.

Serious cardiovascular events, including cerebrovascular haemorrhage, myocardial infarction, sudden cardiac death, transient ischaemic attack and ventricular arrhythmia have been reported post marketing in temporal association with another medicinal product in this class.

4.9 Overdose

In single dose volunteer studies, doses up to and including 80 mg per day were tolerated without exhibiting serious adverse reactions.

When vardenafil was administered in higher doses and more frequently than the recommended dosing regimen (40 mg b.i.d.) cases of severe back pain have been reported. This was not associated with any muscle or neurological toxicity.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance, as vardenafil is highly bound to plasma proteins and not significantly eliminated in the urine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Medicinal product used in erectile dysfunction, ATC code: G04B E09

Vardenafil is an oral therapy for the improvement of erectile function in men with erectile dysfunction. In the natural setting, i.e. with sexual stimulation it restores impaired erectile function by increasing blood flow to the penis.

Penile erection is a haemodynamic process. During sexual stimulation, nitric oxide is released. It activates the enzyme guanylate cyclase, resulting in an increased level of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in the corpus cavernosum. This in turn results in smooth muscle relaxation, allowing increased inflow of blood into the penis. The level of cGMP is regulated by the rate of synthesis via guanylate cyclase and by the rate of degradation via cGMP hydrolysing phosphodiesterases (PDEs).

Vardenafil is a potent and selective inhibitor of the cGMP specific phosphodiesterase type 5 (PDE5), the most prominent PDE in the human corpus cavernosum. Vardenafil potently enhances the effect of endogenous nitric oxide in the corpus cavernosum by inhibiting PDE5. When nitric oxide is released in response to sexual stimulation, inhibition of PDE5 by vardenafil results in increased corpus cavernosum levels of cGMP. Sexual stimulation is therefore required for vardenafil to produce its beneficial therapeutic effects.

In vitro studies have shown that vardenafil is more potent on PDE5 than on other known phosphodiesterases (>15-fold relative to PDE6, >130-fold relative to PDE1, >300-fold relative to PDE11, and >1000-fold relative to PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 and PDE10).

In a penile plethysmography (RigiScan) study, vardenafil 20 mg produced erections considered sufficient for penetration (60% rigidity by RigiScan) in some men as early as 15 minutes after dosing. The overall response of these subjects to vardenafil became statistically significant, compared to placebo, 25 minutes after dosing.

Vardenafil causes mild and transient decreases in blood pressure which, in the majority of the cases, do not translate into clinical effects. The mean maximum decreases in supine systolic blood pressure following 20 mg and 40 mg vardenafil were - 6.9 mmHg under 20 mg and - 4.3 mmHg under 40 mg of vardenafil, when compared to placebo. These effects are consistent with the vasodilatory effects of PDE5-inhibitors and are probably due to increased cGMP levels in vascular smooth muscle cells. Single and multiple oral doses of vardenafil up to 40 mg produced no clinically relevant changes in the ECGs of normal male volunteers.

Further information on clinical trials

In clinical studies vardenafil was administered to over 3750 men with erectile dysfunction (ED) aged 18 - 89 years, many of whom had multiple co-morbid conditions. Over 1630 patients have been treated with LEVITRA for six months or longer. Of these, over 730 have been treated for one year or longer. The following patient groups were represented: elderly (22%), patients with hypertension (35%), diabetes mellitus (29%), ischaemic heart disease and other cardiovascular diseases (7%), chronic pulmonary disease (5%), hyperlipidaemia (22%), depression (5%), radical prostatectomy (9%). The following groups were not well represented in clinical trials: elderly (>75 years, 2.4%), and patients with certain cardiovascular conditions (see Section 4.3). No clinical studies in spinal cord injury or other CNS diseases, patients with severe renal or hepatic impairment, pelvic surgery (except nerve-sparing prostatectomy) or trauma or radiotherapy and hypoactive sexual desire or penile anatomic deformities have been performed.

Across the pivotal trials, treatment with vardenafil resulted in an improvement of erectile function compared to placebo. In the small number of patients who attempted intercourse up to four to five hours after dosing the success rate for penetration and maintenance of erection was consistently greater than placebo.

In fixed dose studies in a broad population of men with erectile dysfunction, 68% (5 mg), 76% (10 mg) and 80% (20 mg) of patients experienced successful penetrations (SEP 2) compared to 49% on placebo over a three month study period. The ability to maintain the erection (SEP 3) in this broad

ED population was given as 53% (5 mg), 63% (10 mg) and 65% (20 mg) compared to 29% on placebo.

In pooled data from the major efficacy trials, the proportion of patients experiencing successful penetration on vardenafil were as follows: psychogenic erectile dysfunction (77-87%), mixed erectile dysfunction (69-83%), organic erectile dysfunction (64-75%), elderly (52-75%), ischaemic heart disease (70-73%), hyperlipidemia (62-73%), chronic pulmonary disease (74-78%), depression (59-69%), and patients concomitantly treated with antihypertensives (62-73%).

In a clinical trial in patients with diabetes mellitus, vardenafil significantly improved the erectile function domain score, the ability to obtain and maintain an erection long enough for successful intercourse and penile rigidity compared to placebo at vardenafil doses of 10 mg and 20 mg. The response rates for the ability to obtain and maintain an erection was 61% and 49% on 10 mg and 64% and 54% on 20 mg vardenafil compared to 36% and 23% on placebo for patients who completed three months treatment.

In a clinical trial in patients post-prostatectomy patients, vardenafil significantly improved the erectile function domain score, the ability to obtain and maintain an erection long enough for successful intercourse and penile rigidity compared to placebo at vardenafil doses of 10 mg and 20 mg. The response rates for the ability to obtain and maintain an erection was 47% and 37% on 10 mg and 48% and 34% on 20 mg vardenafil compared to 22% and 10% on placebo for patients who completed three months treatment.

The safety and efficacy of vardenafil was maintained in long term studies.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Vardenafil is rapidly absorbed with maximum observed plasma concentrations reached in some men as early as 15 minutes after oral administration. However, 90% of the time, maximum plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. The mean absolute oral bioavailability is 15 %. After oral dosing of vardenafil AUC and C_{max} increase almost dose proportionally over the recommended dose range (5 – 20 mg).

When vardenafil is taken with a high fat meal (containing 57% fat), the rate of absorption is reduced, with an increase in the median t_{max} of 1 hour and a mean reduction in C_{max} of 20%. Vardenafil AUC is not affected. After a meal containing 30% fat, the rate and extent of absorption of vardenafil (t_{max} , C_{max} and AUC) are unchanged compared to administration under fasting conditions.

Distribution

The mean steady state volume of distribution for vardenafil is 208 l, indicating distribution into the tissues. Vardenafil and its major circulating metabolite (M1) are highly bound to plasma proteins (approximately 95% for vardenafil or M1). For vardenafil as well as M1, protein binding is independent of total drug concentrations.

Based on measurements of vardenafil in semen of healthy subjects 90 minutes after dosing, not more than 0.00012% of the administered dose may appear in the semen of patients.

Metabolism

Vardenafil is metabolised predominantly by hepatic metabolism via cytochrome P450 (CYP) isoform 3A4 with some contribution from CYP3A5 and CYP2C isoforms.

In humans the one major circulating metabolite (M1) results from desethylation of vardenafil and is subject to further metabolism with a plasma elimination half life of approximately 4 hours. Parts of M1 are in the form of the glucuronide in systemic circulation. Metabolite M1 shows a phosphodiesterase selectivity profile similar to vardenafil and an *in vitro* potency for phosphodiesterase type 5 of approximately 28% compared to vardenafil, resulting in an efficacy contribution of about 7%.

Elimination

The total body clearance of vardenafil is 56 l/h with a resultant terminal half life of approximately 4-5 hours. After oral administration, vardenafil is excreted as metabolites predominantly in the faeces (approximately 91-95% of the administered dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 2-6% of the administered dose).

Pharmacokinetics in special patient groups

Elderly

Hepatic clearance of vardenafil in healthy elderly volunteers (65 years and over) was reduced as compared to healthy younger volunteers (18 - 45 years). On average elderly males had a 52% higher AUC, and a 34% higher C_{max} than younger males (see Section 4.2).

Renal insufficiency

In volunteers with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance 30 – 80 ml/min), the pharmacokinetics of vardenafil were similar to that of a normal renal function control group. In volunteers with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) the mean AUC was increased by 21% and the mean C_{max} decreased by 23%, compared to volunteers with no renal impairment. No statistically significant correlation was observed between creatinine clearance and vardenafil exposure (AUC and C_{max}) (see Section 4.2). Vardenafil pharmacokinetics have not been studied in patients requiring dialysis (see section 4.3).

Hepatic insufficiency

In patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and B), the clearance of vardenafil was reduced in proportion to the degree of hepatic impairment. In patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), the mean AUC and C_{max} increased 17% and 22% respectively, compared to healthy control subjects. In patients with moderate impairment (Child-Pugh B), the mean AUC and C_{max} increased 160% and 133% respectively, compared to healthy control subjects (see Section 4.2). The pharmacokinetics of vardenafil in patients with severely impaired hepatic function (Child-Pugh C) have not been studied (see Section 4.3).

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Crospovidone,
Magnesium Stearate,
Microcrystalline cellulose,
Silica, colloidal anhydrous.

Film coat:

Macrogol 400,
Hypromellose,
Titanium dioxide (E171),
Ferric oxide yellow (E172),
Ferric oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

No special precautions for storage.

6.5 Nature and contents of container

PP/Aluminium foil blisters in cartons of 2, 4, 8 and 12 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LEVITRA 10 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 10 mg vardenafil (as hydrochloride trihydrate)

For excipients, see 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Orange round tablets marked with the BAYER-cross on one side and 10 on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of erectile dysfunction, which is the inability to achieve or maintain a penile erection sufficient for satisfactory sexual performance.

In order for LEVITRA to be effective, sexual stimulation is required.

LEVITRA is not indicated for use by women.

4.2 Posology and method of administration

Oral use.

Adult men

The recommended dose is 10 mg taken as needed approximately 25 to 60 minutes before sexual activity. Based on efficacy and tolerability the dose may be increased to 20 mg or decreased to 5 mg. The maximum recommended dose is 20 mg. The maximum recommended dosing frequency is once per day. LEVITRA can be taken with or without food. The onset of activity may be delayed if taken with a high fat meal (see Section 5.2).

Elderly men

Since vardenafil clearance is reduced in elderly patients (see Section 5.2) a first dose of 5 mg should be used. Based on efficacy and tolerability the dose may be increased to 10 mg and 20 mg.

Children and adolescents

LEVITRA is not indicated for individuals below 18 years of age.

Use in patients with impaired hepatic function

A starting dose of 5 mg should be considered in patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh A-B). Based on tolerability and efficacy, the dose may be increased to 10 mg and then 20 mg (see section 5.2).

Use in patients with impaired renal function

No dosage adjustment is required in patients with mild to moderate renal impairment.

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), a starting dose of 5 mg should be considered. Based on tolerability and efficacy the dose may be increased to 10 mg and 20 mg.

Use in patients using other medicinal products

When used in combination with the CYP 3A4 inhibitor erythromycin, the dose of vardenafil should not exceed 5 mg (see Section 4.5).

4.3 Contraindications

The coadministration of vardenafil with nitrates or nitric oxide donors (such as amyl nitrite) in any form is contraindicated (see Section 4.5 and 5.1).

Agents for the treatment of erectile dysfunction should generally not be used in men for whom sexual activity is inadvisable (e.g. patients with severe cardiovascular disorders such as unstable angina or severe cardiac failure [New York Heart Association III or IV]).

The safety of vardenafil has not been studied in the following sub-groups of patients and its use is therefore contraindicated until further information is available: severe hepatic impairment (Child-Pugh C), endstage renal disease requiring dialysis, hypotension (blood pressure <90/50 mmHg), recent history of stroke or myocardial infarction (within the last 6 months), unstable angina and known hereditary retinal degenerative disorders such as retinitis pigmentosa.

Concomitant use of vardenafil with potent CYP3A4 inhibitors (ritonavir, indinavir, ketoconazole and itraconazole (oral form)) is contraindicated in men older than 75 years.

Hypersensitivity to vardenafil or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

A medical history and physical examination should be undertaken to diagnose erectile dysfunction and determine potential underlying causes, before pharmacological treatment is considered.

Prior to initiating any treatment for erectile dysfunction, physicians should consider the cardiovascular status of their patients, since there is a degree of cardiac risk associated with sexual activity (see Section 4.3). Vardenafil has vasodilator properties, resulting in mild and transient decreases in blood pressure (see Section 5.1).

Agents for the treatment of erectile dysfunction should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease), or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma or leukaemia).

The safety and efficacy of combinations of vardenafil with other treatments for erectile dysfunction have not been studied. Therefore the use of such combinations is not recommended.

The concomitant use of vardenafil with alpha-blockers may lead to symptomatic hypotension in some patients. Until further information is available, the concomitant use of vardenafil and alpha-blockers is not recommended.

Concomitant use of vardenafil with potent CYP 3A4 inhibitors (ritonavir, indinavir, itraconazole and ketoconazole (oral form)) should be avoided as very high plasma concentrations of vardenafil are reached if the drugs are combined (see Section 4.5 and 4.3).

Vardenafil dose adjustment might be necessary if the CYP 3A4 inhibitors, erythromycin, is given concomitantly (see Section 4.5 and Section 4.2).

Concomitant intake of grapefruit juice is expected to increase the plasma concentrations of vardenafil. The combination should be avoided (see Section 4.5).

Vardenafil has not been studied in patients with spinal cord injury or other CNS disease, hypoactive sexual desire and in patients who have undergone pelvic surgery (except nerve-sparing prostatectomy), pelvic trauma or radiotherapy.

In vitro studies with human platelets indicate that vardenafil has no antiaggregatory effect on its own, but at high (super-therapeutic) concentrations vardenafil potentiates the antiaggregatory effect of the nitric oxide donor sodium nitroprusside. In humans, vardenafil had no effect on bleeding time alone or in combination with acetylsalicylic acid (see section 4.5). There is no safety information available on the administration of vardenafil to patients with bleeding disorders or active peptic ulceration. Therefore vardenafil should be administered to these patients only after careful benefit-risk assessment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on vardenafil

In vitro studies:

Vardenafil is metabolised predominantly by hepatic enzymes via cytochrome P450 (CYP) isoform 3A4, with some contribution from CYP3A5 and CYP2C isoforms. Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce vardenafil clearance.

In vivo studies:

Co-administration of the HIV protease inhibitor indinavir (800 mg t.i.d.), a potent CYP3A4 inhibitor, with vardenafil (10 mg) resulted in a 16-fold increase in vardenafil AUC and a 7-fold increase in vardenafil C_{max} . At 24 hours, the plasma levels of vardenafil had fallen to approximately 4% of the maximum vardenafil plasma level (C_{max}) (see Section 4.4).

Co-administration of ketoconazole (200 mg), a potent CYP3A4 inhibitor, with vardenafil (5 mg) resulted in a 10-fold increase in vardenafil AUC and a 4-fold increase in vardenafil C_{max} (see Section 4.4).

Although specific interaction studies have not been conducted, the concomitant use of other potent CYP3A4 inhibitors (such as itraconazole or ritonavir) can be expected to produce vardenafil plasma levels comparable to those produced by ketoconazole and indinavir. Concomitant use of vardenafil with potent CYP 3A4 inhibitors (ritonavir, indinavir, itraconazole and ketoconazole (oral form)) should be avoided (see Section 4.4).

Co-administration of erythromycin (500 mg t.i.d.), a CYP3A4 inhibitor, with vardenafil (5 mg) resulted in a 4-fold increase in vardenafil AUC and a 3-fold increase in C_{max} . When used in combination with erythromycin, vardenafil dose adjustment might be necessary (see Section 4.2 and Section 4.4). Cimetidine (400 mg b.i.d.), a non-specific cytochrome P450 inhibitor, had no effect on vardenafil AUC and C_{max} when co-administered with vardenafil (20 mg) to healthy volunteers.

Grapefruit juice being a weak inhibitor of CYP3A4 gut wall metabolism, may give rise to modest increases in plasma levels of vardenafil (see Section 4.4).

The pharmacokinetics of vardenafil (20 mg) was not affected by co-administration with the H₂-antagonist ranitidine (150-mg-b.i.d.), digoxin, warfarin, glibenclamide, alcohol (mean maximum blood alcohol level of 73 mg/dl) or single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminium hydroxide).

Although specific interaction studies were not conducted for all medicinal products, population pharmacokinetic analysis showed no effect on vardenafil pharmacokinetics of the following concomitant medicinal products: acetylsalicylic acid, ACE-inhibitors, beta-blockers, weak CYP 3A4 inhibitors, diuretics and medications for the treatment of diabetes (sulfonylureas and metformin).

Effects of vardenafil on other medicinal products

There are no data on the interaction of vardenafil and non-specific phosphodiesterase inhibitors such as theophylline or dipyridamole.

In vivo studies:

No potentiation of the blood pressure lowering effect of sublingual nitroglycerin (0.4 mg) was observed when vardenafil (10 mg) was given at varying time intervals (1 h to 24 h) prior to the dose of nitroglycerin in a study in 18 healthy male subjects. However, there is no information on the possible potentiation of the hypotensive effects of nitrates by vardenafil in patients, and concomitant use is therefore contraindicated (see Section 4.3). No significant interactions were shown when warfarin (25 mg), which is metabolised by CYP2C9, or digoxin (0.375 mg) was co-administered with vardenafil (20 mg). The relative bioavailability of glibenclamide (3.5 mg) was not affected when co-administered with vardenafil (20 mg). In a specific study, where vardenafil (20 mg) was co-administered with slow release nifedipine (30 mg or 60 mg) in hypertensive patients, there was an additional reduction on supine systolic blood pressure of 6 mmHg and supine diastolic blood pressure of 5 mmHg accompanied with an increase in heart rate of 4 bpm.

When vardenafil (20 mg) and alcohol (mean maximum blood alcohol level of 73 mg/dl) were taken together, vardenafil did not potentiate the effects of alcohol on blood pressure and heart rate and the pharmacokinetics of vardenafil were not altered.

Vardenafil (10 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetylsalicylic acid (2 x 81 mg).

4.6 Pregnancy and lactation

LEVITRA is not indicated for use by women.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

As dizziness and abnormal vision have been reported in clinical trials with vardenafil, patients should be aware of how they react to LEVITRA, before driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Over 3750 patients have received LEVITRA in clinical trials. The adverse reactions were generally transient and mild to moderate in nature. The most commonly reported adverse drug reactions occurring in $\geq 10\%$ of patients are headache and flushing.

The following adverse reactions have been reported in clinical trials:

Body System	Very Common (≥ 10%)	Common (>1% < 10%)	Uncommon (> 0.1% < 1%)*	Rare (> 0.01% < 0.1%)*
Digestive		Dyspepsia Nausea		
Nervous System		Dizziness		Hypertonia
Cardiovascular	Flushing		Hypertension	Hypotension Syncope
Respiratory		Rhinitis		
Body as a Whole	Headache		Photosensitivity reaction	
Special senses			Abnormal vision	
Urogenital				Erectile disturbance

*For adverse reactions reported in <1% of patients, only those which warrant special attention, because of their possible association with serious disease states or of otherwise clinical relevance, and which have been reported in >2 cases are listed.

In addition, two cases of priapism have been observed in a Phase I clinical study with 40 mg vardenafil (twice the maximum recommended dose).

In a study evaluating visual function with twice the maximum recommended dose of vardenafil, some patients were found to have mild and transient impairment of colour discrimination in the blue/green range and in the purple range one hour after dosing. These changes had improved by six hours and no changes were present at 24 hours. The majority of these patients had no subjective visual symptoms.

Serious cardiovascular events, including cerebrovascular haemorrhage, myocardial infarction, sudden cardiac death, transient ischaemic attack and ventricular arrhythmia have been reported post marketing in temporal association with another medicinal product in this class.

4.9 Overdose

In single dose volunteer studies, doses up to and including 80 mg per day were tolerated without exhibiting serious adverse reactions.

When vardenafil was administered in higher doses and more frequently than the recommended dosing regimen (40 mg b.i.d.) cases of severe back pain have been reported. This was not associated with any muscle or neurological toxicity.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance, as vardenafil is highly bound to plasma proteins and not significantly eliminated in the urine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Medicinal product used in erectile dysfunction, ATC code: G04B E09

Vardenafil is an oral therapy for the improvement of erectile function in men with erectile dysfunction. In the natural setting, i.e. with sexual stimulation it restores impaired erectile function by increasing blood flow to the penis.

Penile erection is a haemodynamic process. During sexual stimulation, nitric oxide is released. It activates the enzyme guanylate cyclase, resulting in an increased level of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in the corpus cavernosum. This in turn results in smooth muscle relaxation, allowing increased inflow of blood into the penis. The level of cGMP is regulated by the rate of synthesis via guanylate cyclase and by the rate of degradation via cGMP hydrolysing phosphodiesterases (PDEs).

Vardenafil is a potent and selective inhibitor of the cGMP specific phosphodiesterase type 5 (PDE5), the most prominent PDE in the human corpus cavernosum. Vardenafil potently enhances the effect of endogenous nitric oxide in the corpus cavernosum by inhibiting PDE5. When nitric oxide is released in response to sexual stimulation, inhibition of PDE5 by vardenafil results in increased corpus cavernosum levels of cGMP. Sexual stimulation is therefore required for vardenafil to produce its beneficial therapeutic effects.

In vitro studies have shown that vardenafil is more potent on PDE5 than on other known phosphodiesterases (>15-fold relative to PDE6, >130-fold relative to PDE1, >300-fold relative to PDE11, and >1000-fold relative to PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 and PDE10).

In a penile plethysmography (RigiScan) study, vardenafil 20 mg produced erections considered sufficient for penetration (60% rigidity by RigiScan) in some men as early as 15 minutes after dosing. The overall response of these subjects to vardenafil became statistically significant, compared to placebo, 25 minutes after dosing.

Vardenafil causes mild and transient decreases in blood pressure which, in the majority of the cases, do not translate into clinical effects. The mean maximum decreases in supine systolic blood pressure following 20 mg and 40 mg vardenafil were - 6.9 mmHg under 20 mg and - 4.3 mmHg under 40 mg of vardenafil, when compared to placebo. These effects are consistent with the vasodilatory effects of PDE5-inhibitors and are probably due to increased cGMP levels in vascular smooth muscle cells. Single and multiple oral doses of vardenafil up to 40 mg produced no clinically relevant changes in the ECGs of normal male volunteers.

Further information on clinical trials

In clinical studies vardenafil was administered to over 3750 men with erectile dysfunction (ED) aged 18 - 89 years, many of whom had multiple co-morbid conditions. Over 1630 patients have been treated with LEVITRA for six months or longer. Of these, over 730 have been treated for one year or longer. The following patient groups were represented: elderly (22%), patients with hypertension (35%), diabetes mellitus (29%), ischaemic heart disease and other cardiovascular diseases (7%), chronic pulmonary disease (5%), hyperlipidaemia (22%), depression (5%), radical prostatectomy (9%). The following groups were not well represented in clinical trials: elderly (>75 years, 2.4%), and patients with certain cardiovascular conditions (see Section 4.3). No clinical studies in spinal cord injury or other CNS diseases, patients with severe renal or hepatic impairment, pelvic surgery (except nerve-sparing prostatectomy) or trauma or radiotherapy and hypoactive sexual desire or penile anatomic deformities have been performed.

Across the pivotal trials, treatment with vardenafil resulted in an improvement of erectile function compared to placebo. In the small number of patients who attempted intercourse up to four to five hours after dosing the success rate for penetration and maintenance of erection was consistently greater than placebo.

In fixed dose studies in a broad population of men with erectile dysfunction, 68% (5 mg), 76% (10 mg) and 80% (20 mg) of patients experienced successful penetrations (SEP 2) compared to 49% on placebo over a three month study period. The ability to maintain the erection (SEP 3) in this broad ED population was given as 53% (5 mg), 63% (10 mg) and 65% (20 mg) compared to 29% on placebo.

In pooled data from the major efficacy trials, the proportion of patients experiencing successful penetration on vardenafil were as follows: psychogenic erectile dysfunction (77-87%), mixed erectile dysfunction (69-83%), organic erectile dysfunction (64-75%), elderly (52-75%), ischaemic heart disease (70-73%), hyperlipidemia (62-73%), chronic pulmonary disease (74-78%), depression (59-69%), and patients concomitantly treated with antihypertensives (62-73%).

In a clinical trial in patients with diabetes mellitus, vardenafil significantly improved the erectile function domain score, the ability to obtain and maintain an erection long enough for successful intercourse and penile rigidity compared to placebo at vardenafil doses of 10 mg and 20 mg. The response rates for the ability to obtain and maintain an erection was 61% and 49% on 10 mg and 64% and 54% on 20 mg vardenafil compared to 36% and 23% on placebo for patients who completed three months treatment.

In a clinical trial in patients post-prostatectomy patients, vardenafil significantly improved the erectile function domain score, the ability to obtain and maintain an erection long enough for successful intercourse and penile rigidity compared to placebo at vardenafil doses of 10 mg and 20 mg. The response rates for the ability to obtain and maintain an erection was 47% and 37% on 10 mg and 48% and 34% on 20 mg vardenafil compared to 22% and 10% on placebo for patients who completed three months treatment.

The safety and efficacy of vardenafil was maintained in long term studies.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Vardenafil is rapidly absorbed with maximum observed plasma concentrations reached in some men as early as 15 minutes after oral administration. However, 90% of the time, maximum plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. The mean absolute oral bioavailability is 15 %. After oral dosing of vardenafil AUC and C_{max} increase almost dose proportionally over the recommended dose range (5 – 20 mg).

When vardenafil is taken with a high fat meal (containing 57% fat), the rate of absorption is reduced, with an increase in the median t_{max} of 1 hour and a mean reduction in C_{max} of 20%. Vardenafil AUC is not affected. After a meal containing 30% fat, the rate and extent of absorption of vardenafil (t_{max} , C_{max} and AUC) are unchanged compared to administration under fasting conditions.

Distribution

The mean steady state volume of distribution for vardenafil is 208 l, indicating distribution into the tissues. Vardenafil and its major circulating metabolite (M1) are highly bound to plasma proteins (approximately 95% for vardenafil or M1). For vardenafil as well as M1, protein binding is independent of total drug concentrations.

Based on measurements of vardenafil in semen of healthy subjects 90 minutes after dosing, not more than 0.00012% of the administered dose may appear in the semen of patients.

Metabolism

Vardenafil is metabolised predominantly by hepatic metabolism via cytochrome P450 (CYP) isoform 3A4 with some contribution from CYP3A5 and CYP2C isoforms.

In humans the one major circulating metabolite (M1) results from desethylation of vardenafil and is subject to further metabolism with a plasma elimination half life of approximately 4 hours. Parts of

M1 are in the form of the glucuronide in systemic circulation. Metabolite M1 shows a phosphodiesterase selectivity profile similar to vardenafil and an *in vitro* potency for phosphodiesterase type 5 of approximately 28% compared to vardenafil, resulting in an efficacy contribution of about 7%.

Elimination

The total body clearance of vardenafil is 56 l/h with a resultant terminal half life of approximately 4-5 hours. After oral administration, vardenafil is excreted as metabolites predominantly in the faeces (approximately 91-95% of the administered dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 2-6% of the administered dose).

Pharmacokinetics in special patient groups

Elderly

Hepatic clearance of vardenafil in healthy elderly volunteers (65 years and over) was reduced as compared to healthy younger volunteers (18 - 45 years). On average elderly males had a 52% higher AUC, and a 34% higher C_{max} than younger males (see Section 4.2).

Renal insufficiency

In volunteers with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance 30 – 80 ml/min), the pharmacokinetics of vardenafil were similar to that of a normal renal function control group. In volunteers with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) the mean AUC was increased by 21% and the mean C_{max} decreased by 23%, compared to volunteers with no renal impairment. No statistically significant correlation was observed between creatinine clearance and vardenafil exposure (AUC and C_{max}) (see Section 4.2). Vardenafil pharmacokinetics have not been studied in patients requiring dialysis (see section 4.3).

Hepatic insufficiency

In patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and B), the clearance of vardenafil was reduced in proportion to the degree of hepatic impairment. In patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), the mean AUC and C_{max} increased 17% and 22% respectively, compared to healthy control subjects. In patients with moderate impairment (Child-Pugh B), the mean AUC and C_{max} increased 160% and 133% respectively, compared to healthy control subjects (see Section 4.2). The pharmacokinetics of vardenafil in patients with severely impaired hepatic function (Child-Pugh C) have not been studied (see Section 4.3).

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Crospovidone,
Magnesium Stearate,
Microcrystalline cellulose,
Silica, colloidal anhydrous.

Film coat:

Macrogol 400,

Hypromellose,
Titanium dioxide (E171),
Ferric oxide yellow (E172),
Ferric oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

No special precautions for storage.

6.5 Nature and contents of container

PP/Aluminium foil blisters in cartons of 2, 4, 8 and 12 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LEVITRA 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 20 mg vardenafil (as hydrochloride trihydrate)

For excipients, see 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Orange round tablets marked with the BAYER-cross on one side and 20 on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of erectile dysfunction, which is the inability to achieve or maintain a penile erection sufficient for satisfactory sexual performance.

In order for LEVITRA to be effective, sexual stimulation is required.

LEVITRA is not indicated for use by women.

4.2 Posology and method of administration

Oral use.

Adult men

The recommended dose is 10 mg taken as needed approximately 25 to 60 minutes before sexual activity. Based on efficacy and tolerability the dose may be increased to 20 mg or decreased to 5 mg. The maximum recommended dose is 20 mg. The maximum recommended dosing frequency is once per day. LEVITRA can be taken with or without food. The onset of activity may be delayed if taken with a high fat meal (see Section 5.2).

Elderly men

Since vardenafil clearance is reduced in elderly patients (see Section 5.2) a first dose of 5 mg should be used. Based on efficacy and tolerability the dose may be increased to 10 mg and 20 mg.

Children and adolescents

LEVITRA is not indicated for individuals below 18 years of age.

Use in patients with impaired hepatic function

A starting dose of 5 mg should be considered in patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh A-B). Based on tolerability and efficacy, the dose may be increased to 10 mg and then 20 mg (see section 5.2).

Use in patients with impaired renal function

No dosage adjustment is required in patients with mild to moderate renal impairment.

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), a starting dose of 5 mg should be considered. Based on tolerability and efficacy the dose may be increased to 10 mg and 20 mg.

Use in patients using other medicinal products

When used in combination with the CYP 3A4 inhibitor erythromycin, the dose of vardenafil should not exceed 5 mg (see Section 4.5).

4.3 Contraindications

The coadministration of vardenafil with nitrates or nitric oxide donors (such as amyl nitrite) in any form is contraindicated (see Section 4.5 and 5.1).

Agents for the treatment of erectile dysfunction should generally not be used in men for whom sexual activity is inadvisable (e.g. patients with severe cardiovascular disorders such as unstable angina or severe cardiac failure [New York Heart Association III or IV]).

The safety of vardenafil has not been studied in the following sub-groups of patients and its use is therefore contraindicated until further information is available: severe hepatic impairment (Child-Pugh C), endstage renal disease requiring dialysis, hypotension (blood pressure <90/50 mmHg), recent history of stroke or myocardial infarction (within the last 6 months), unstable angina and known hereditary retinal degenerative disorders such as retinitis pigmentosa.

Concomitant use of vardenafil with potent CYP3A4 inhibitors (ritonavir, indinavir, ketoconazole and itraconazole (oral form)) is contraindicated in men older than 75 years.

Hypersensitivity to vardenafil or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

A medical history and physical examination should be undertaken to diagnose erectile dysfunction and determine potential underlying causes, before pharmacological treatment is considered.

Prior to initiating any treatment for erectile dysfunction, physicians should consider the cardiovascular status of their patients, since there is a degree of cardiac risk associated with sexual activity (see Section 4.3). Vardenafil has vasodilator properties, resulting in mild and transient decreases in blood pressure (see Section 5.1).

Agents for the treatment of erectile dysfunction should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease), or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma or leukaemia).

The safety and efficacy of combinations of vardenafil with other treatments for erectile dysfunction have not been studied. Therefore the use of such combinations is not recommended.

The concomitant use of vardenafil with alpha-blockers may lead to symptomatic hypotension in some patients. Until further information is available, the concomitant use of vardenafil and alpha-blockers is not recommended.

Concomitant use of vardenafil with potent CYP 3A4 inhibitors (ritonavir, indinavir, itraconazole and ketoconazole (oral form)) should be avoided as very high plasma concentrations of vardenafil are reached if the drugs are combined (see Section 4.5 and 4.3).

Vardenafil dose adjustment might be necessary if the CYP 3A4 inhibitors, erythromycin, is given concomitantly (see Section 4.5 and Section 4.2).

Concomitant intake of grapefruit juice is expected to increase the plasma concentrations of vardenafil. The combination should be avoided (see Section 4.5).

Vardenafil has not been studied in patients with spinal cord injury or other CNS disease, hypoactive sexual desire and in patients who have undergone pelvic surgery (except nerve-sparing prostatectomy), pelvic trauma or radiotherapy.

In vitro studies with human platelets indicate that vardenafil has no antiaggregatory effect on its own, but at high (super-therapeutic) concentrations vardenafil potentiates the antiaggregatory effect of the nitric oxide donor sodium nitroprusside. In humans, vardenafil had no effect on bleeding time alone or in combination with acetylsalicylic acid (see section 4.5). There is no safety information available on the administration of vardenafil to patients with bleeding disorders or active peptic ulceration. Therefore vardenafil should be administered to these patients only after careful benefit-risk assessment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on vardenafil

In vitro studies:

Vardenafil is metabolised predominantly by hepatic enzymes via cytochrome P450 (CYP) isoform 3A4, with some contribution from CYP3A5 and CYP2C isoforms. Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce vardenafil clearance.

In vivo studies:

Co-administration of the HIV protease inhibitor indinavir (800 mg t.i.d.), a potent CYP3A4 inhibitor, with vardenafil (10 mg) resulted in a 16-fold increase in vardenafil AUC and a 7-fold increase in vardenafil C_{max} . At 24 hours, the plasma levels of vardenafil had fallen to approximately 4% of the maximum vardenafil plasma level (C_{max}) (see Section 4.4).

Co-administration of ketoconazole (200 mg), a potent CYP3A4 inhibitor, with vardenafil (5 mg) resulted in a 10-fold increase in vardenafil AUC and a 4-fold increase in vardenafil C_{max} (see Section 4.4).

Although specific interaction studies have not been conducted, the concomitant use of other potent CYP3A4 inhibitors (such as itraconazole or ritonavir) can be expected to produce vardenafil plasma levels comparable to those produced by ketoconazole and indinavir. Concomitant use of vardenafil with potent CYP 3A4 inhibitors (ritonavir, indinavir, itraconazole and ketoconazole (oral form)) should be avoided (see Section 4.4).

Co-administration of erythromycin (500 mg t.i.d.), a CYP3A4 inhibitor, with vardenafil (5 mg) resulted in a 4-fold increase in vardenafil AUC and a 3-fold increase in C_{max} . When used in combination with erythromycin, vardenafil dose adjustment might be necessary (see Section 4.2 and Section 4.4). Cimetidine (400 mg b.i.d.), a non-specific cytochrome P450 inhibitor, had no effect on vardenafil AUC and C_{max} when co-administered with vardenafil (20 mg) to healthy volunteers.

Grapefruit juice being a weak inhibitor of CYP3A4 gut wall metabolism, may give rise to modest increases in plasma levels of vardenafil (see Section 4.4).

The pharmacokinetics of vardenafil (20 mg) was not affected by co-administration with the H₂-antagonist ranitidine (150-mg-b.i.d.), digoxin, warfarin, glibenclamide, alcohol (mean maximum blood alcohol level of 73 mg/dl) or single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminium hydroxide).

Although specific interaction studies were not conducted for all medicinal products, population pharmacokinetic analysis showed no effect on vardenafil pharmacokinetics of the following concomitant medicinal products: acetylsalicylic acid, ACE-inhibitors, beta-blockers, weak CYP 3A4 inhibitors, diuretics and medications for the treatment of diabetes (sulfonylureas and metformin).

Effects of vardenafil on other medicinal products

There are no data on the interaction of vardenafil and non-specific phosphodiesterase inhibitors such as theophylline or dipyridamole.

In vivo studies:

No potentiation of the blood pressure lowering effect of sublingual nitroglycerin (0.4 mg) was observed when vardenafil (10 mg) was given at varying time intervals (1 h to 24 h) prior to the dose of nitroglycerin in a study in 18 healthy male subjects. However, there is no information on the possible potentiation of the hypotensive effects of nitrates by vardenafil in patients, and concomitant use is therefore contraindicated (see Section 4.3). No significant interactions were shown when warfarin (25 mg), which is metabolised by CYP2C9, or digoxin (0.375 mg) was co-administered with vardenafil (20 mg). The relative bioavailability of glibenclamide (3.5 mg) was not affected when co-administered with vardenafil (20 mg). In a specific study, where vardenafil (20 mg) was co-administered with slow release nifedipine (30 mg or 60 mg) in hypertensive patients, there was an additional reduction on supine systolic blood pressure of 6 mmHg and supine diastolic blood pressure of 5 mmHg accompanied with an increase in heart rate of 4 bpm.

When vardenafil (20 mg) and alcohol (mean maximum blood alcohol level of 73 mg/dl) were taken together, vardenafil did not potentiate the effects of alcohol on blood pressure and heart rate and the pharmacokinetics of vardenafil were not altered.

Vardenafil (10 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetylsalicylic acid (2 x 81 mg).

4.6 Pregnancy and lactation

LEVITRA is not indicated for use by women.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

As dizziness and abnormal vision have been reported in clinical trials with vardenafil, patients should be aware of how they react to LEVITRA, before driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Over 3750 patients have received LEVITRA in clinical trials. The adverse reactions were generally transient and mild to moderate in nature. The most commonly reported adverse drug reactions occurring in $\geq 10\%$ of patients are headache and flushing.

The following adverse reactions have been reported in clinical trials:

Body System	Very Common (≥ 10%)	Common (>1% < 10%)	Uncommon (> 0.1% < 1%)*	Rare (> 0.01% < 0.1%)*
Digestive		Dyspepsia Nausea		
Nervous System		Dizziness		Hypertonia
Cardiovascular	Flushing		Hypertension	Hypotension Syncope
Respiratory		Rhinitis		
Body as a Whole	Headache		Photosensitivity reaction	
Special senses			Abnormal vision	
Urogenital				Erectile disturbance

*For adverse reactions reported in <1% of patients, only those which warrant special attention, because of their possible association with serious disease states or of otherwise clinical relevance, and which have been reported in >2 cases are listed.

In addition, two cases of priapism have been observed in a Phase I clinical study with 40 mg vardenafil (twice the maximum recommended dose).

In a study evaluating visual function with twice the maximum recommended dose of vardenafil, some patients were found to have mild and transient impairment of colour discrimination in the blue/green range and in the purple range one hour after dosing. These changes had improved by six hours and no changes were present at 24 hours. The majority of these patients had no subjective visual symptoms.

Serious cardiovascular events, including cerebrovascular haemorrhage, myocardial infarction, sudden cardiac death, transient ischaemic attack and ventricular arrhythmia have been reported post marketing in temporal association with another medicinal product in this class.

4.9 Overdose

In single dose volunteer studies, doses up to and including 80 mg per day were tolerated without exhibiting serious adverse reactions.

When vardenafil was administered in higher doses and more frequently than the recommended dosing regimen (40 mg b.i.d.) cases of severe back pain have been reported. This was not associated with any muscle or neurological toxicity.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance, as vardenafil is highly bound to plasma proteins and not significantly eliminated in the urine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Medicinal product used in erectile dysfunction, ATC code: G04B E09

Vardenafil is an oral therapy for the improvement of erectile function in men with erectile dysfunction. In the natural setting, i.e. with sexual stimulation it restores impaired erectile function by increasing blood flow to the penis.

Penile erection is a haemodynamic process. During sexual stimulation, nitric oxide is released. It activates the enzyme guanylate cyclase, resulting in an increased level of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in the corpus cavernosum. This in turn results in smooth muscle relaxation, allowing increased inflow of blood into the penis. The level of cGMP is regulated by the rate of synthesis via guanylate cyclase and by the rate of degradation via cGMP hydrolysing phosphodiesterases (PDEs).

Vardenafil is a potent and selective inhibitor of the cGMP specific phosphodiesterase type 5 (PDE5), the most prominent PDE in the human corpus cavernosum. Vardenafil potently enhances the effect of endogenous nitric oxide in the corpus cavernosum by inhibiting PDE5. When nitric oxide is released in response to sexual stimulation, inhibition of PDE5 by vardenafil results in increased corpus cavernosum levels of cGMP. Sexual stimulation is therefore required for vardenafil to produce its beneficial therapeutic effects.

In vitro studies have shown that vardenafil is more potent on PDE5 than on other known phosphodiesterases (>15-fold relative to PDE6, >130-fold relative to PDE1, >300-fold relative to PDE11, and >1000-fold relative to PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 and PDE10).

In a penile plethysmography (RigiScan) study, vardenafil 20 mg produced erections considered sufficient for penetration (60% rigidity by RigiScan) in some men as early as 15 minutes after dosing. The overall response of these subjects to vardenafil became statistically significant, compared to placebo, 25 minutes after dosing.

Vardenafil causes mild and transient decreases in blood pressure which, in the majority of the cases, do not translate into clinical effects. The mean maximum decreases in supine systolic blood pressure following 20 mg and 40 mg vardenafil were - 6.9 mmHg under 20 mg and - 4.3 mmHg under 40 mg of vardenafil, when compared to placebo. These effects are consistent with the vasodilatory effects of PDE5-inhibitors and are probably due to increased cGMP levels in vascular smooth muscle cells. Single and multiple oral doses of vardenafil up to 40 mg produced no clinically relevant changes in the ECGs of normal male volunteers.

Further information on clinical trials

In clinical studies vardenafil was administered to over 3750 men with erectile dysfunction (ED) aged 18 - 89 years, many of whom had multiple co-morbid conditions. Over 1630 patients have been treated with LEVITRA for six months or longer. Of these, over 730 have been treated for one year or longer. The following patient groups were represented: elderly (22%), patients with hypertension (35%), diabetes mellitus (29%), ischaemic heart disease and other cardiovascular diseases (7%), chronic pulmonary disease (5%), hyperlipidaemia (22%), depression (5%), radical prostatectomy (9%). The following groups were not well represented in clinical trials: elderly (>75 years, 2.4%), and patients with certain cardiovascular conditions (see Section 4.3). No clinical studies in spinal cord injury or other CNS diseases, patients with severe renal or hepatic impairment, pelvic surgery (except nerve-sparing prostatectomy) or trauma or radiotherapy and hypoactive sexual desire or penile anatomic deformities have been performed.

Across the pivotal trials, treatment with vardenafil resulted in an improvement of erectile function compared to placebo. In the small number of patients who attempted intercourse up to four to five hours after dosing the success rate for penetration and maintenance of erection was consistently greater than placebo.

In fixed dose studies in a broad population of men with erectile dysfunction, 68% (5 mg), 76% (10 mg) and 80% (20 mg) of patients experienced successful penetrations (SEP 2) compared to 49% on placebo over a three month study period. The ability to maintain the erection (SEP 3) in this broad ED population was given as 53% (5 mg), 63% (10 mg) and 65% (20 mg) compared to 29% on placebo.

In pooled data from the major efficacy trials, the proportion of patients experiencing successful penetration on vardenafil were as follows: psychogenic erectile dysfunction (77-87%), mixed erectile dysfunction (69-83%), organic erectile dysfunction (64-75%), elderly (52-75%), ischaemic heart disease (70-73%), hyperlipidemia (62-73%), chronic pulmonary disease (74-78%), depression (59-69%), and patients concomitantly treated with antihypertensives (62-73%).

In a clinical trial in patients with diabetes mellitus, vardenafil significantly improved the erectile function domain score, the ability to obtain and maintain an erection long enough for successful intercourse and penile rigidity compared to placebo at vardenafil doses of 10 mg and 20 mg. The response rates for the ability to obtain and maintain an erection was 61% and 49% on 10 mg and 64% and 54% on 20 mg vardenafil compared to 36% and 23% on placebo for patients who completed three months treatment.

In a clinical trial in patients post-prostatectomy patients, vardenafil significantly improved the erectile function domain score, the ability to obtain and maintain an erection long enough for successful intercourse and penile rigidity compared to placebo at vardenafil doses of 10 mg and 20 mg. The response rates for the ability to obtain and maintain an erection was 47% and 37% on 10 mg and 48% and 34% on 20 mg vardenafil compared to 22% and 10% on placebo for patients who completed three months treatment.

The safety and efficacy of vardenafil was maintained in long term studies.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Vardenafil is rapidly absorbed with maximum observed plasma concentrations reached in some men as early as 15 minutes after oral administration. However, 90% of the time, maximum plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. The mean absolute oral bioavailability is 15 %. After oral dosing of vardenafil AUC and C_{max} increase almost dose proportionally over the recommended dose range (5 – 20 mg).

When vardenafil is taken with a high fat meal (containing 57% fat), the rate of absorption is reduced, with an increase in the median t_{max} of 1 hour and a mean reduction in C_{max} of 20%. Vardenafil AUC is not affected. After a meal containing 30% fat, the rate and extent of absorption of vardenafil (t_{max} , C_{max} and AUC) are unchanged compared to administration under fasting conditions.

Distribution

The mean steady state volume of distribution for vardenafil is 208 l, indicating distribution into the tissues. Vardenafil and its major circulating metabolite (M1) are highly bound to plasma proteins (approximately 95% for vardenafil or M1). For vardenafil as well as M1, protein binding is independent of total drug concentrations.

Based on measurements of vardenafil in semen of healthy subjects 90 minutes after dosing, not more than 0.00012% of the administered dose may appear in the semen of patients.

Metabolism

Vardenafil is metabolised predominantly by hepatic metabolism via cytochrome P450 (CYP) isoform 3A4 with some contribution from CYP3A5 and CYP2C isoforms.

In humans the one major circulating metabolite (M1) results from desethylation of vardenafil and is subject to further metabolism with a plasma elimination half life of approximately 4 hours. Parts of

M1 are in the form of the glucuronide in systemic circulation. Metabolite M1 shows a phosphodiesterase selectivity profile similar to vardenafil and an *in vitro* potency for phosphodiesterase type 5 of approximately 28% compared to vardenafil, resulting in an efficacy contribution of about 7%.

Elimination

The total body clearance of vardenafil is 56 L/h with a resultant terminal half life of approximately 4-5 hours. After oral administration, vardenafil is excreted as metabolites predominantly in the faeces (approximately 91-95% of the administered dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 2-6% of the administered dose).

Pharmacokinetics in special patient groups

Elderly

Hepatic clearance of vardenafil in healthy elderly volunteers (65 years and over) was reduced as compared to healthy younger volunteers (18 - 45 years). On average elderly males had a 52% higher AUC, and a 34% higher C_{max} than younger males (see Section 4.2).

Renal insufficiency

In volunteers with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance 30 – 80 ml/min), the pharmacokinetics of vardenafil were similar to that of a normal renal function control group. In volunteers with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) the mean AUC was increased by 21% and the mean C_{max} decreased by 23%, compared to volunteers with no renal impairment. No statistically significant correlation was observed between creatinine clearance and vardenafil exposure (AUC and C_{max}) (see Section 4.2). Vardenafil pharmacokinetics have not been studied in patients requiring dialysis (see section 4.3).

Hepatic insufficiency

In patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and B), the clearance of vardenafil was reduced in proportion to the degree of hepatic impairment. In patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), the mean AUC and C_{max} increased 17% and 22% respectively, compared to healthy control subjects. In patients with moderate impairment (Child-Pugh B), the mean AUC and C_{max} increased 160% and 133% respectively, compared to healthy control subjects (see Section 4.2). The pharmacokinetics of vardenafil in patients with severely impaired hepatic function (Child-Pugh C) have not been studied (see Section 4.3).

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Crospovidone,
Magnesium Stearate,
Microcrystalline cellulose,
Silica, colloidal anhydrous.

Film coat:

Macrogol 400,

Hypromellose,
Titanium dioxide (E171),
Ferric oxide yellow (E172),
Ferric oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

No special precautions for storage.

6.5 Nature and contents of container

PP/Aluminium foil blisters in cartons of 2, 4, 8 and 12 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

バルデナフィルと α 遮断薬の併用禁忌措置に関する、米国における対応状況

米国では、2003年8月19日に承認されたが、その際には α 遮断薬を投与中の患者は禁忌とされ、承認時におけるPhase IV commitmentsとして、本薬と α 遮断薬との相互作用に関する臨床薬理試験を追加実施することが計画されていた。しかしながら、その後、承認時に実施中であった臨床薬理試験（試験No. 100547）の成績、第II相から第IV相臨床試験で得られた安全性データの統合解析結果及び市販後の使用成績調査結果等をFDAに提出し、本薬と α 遮断薬との併用投与に関する協議を行った結果、2005年5月13日に、 α 遮断薬を投与中の患者を禁忌から外すことが了承された。

その詳細な経緯及びFDAとの協議内容を以下に示します。

米国では、本薬の承認時（2003年8月19日）に、「健康成人男子を対象とした α 遮断薬との相互作用試験」（試験No. 100480及び試験No. 100481）の成績に基づいて、FDAより α 遮断薬を投与中の患者が「禁忌」とされ、Phase IV commitmentとして、本薬2.5 mgの α 遮断薬との相互作用試験及びタムロシンとテラゾシン以外の α 遮断薬との相互作用試験の2試験を追加実施することが指示されました。

その後、承認の直前に得られていた「 α 遮断薬（タムスロシンとテラゾシン）による治療で安定している良性前立腺肥大症患者を対象とした相互作用試験（試験No. 100535）」の成績に加えて、承認当時実施中であった「 α 遮断薬（タムスロシン）による治療で安定している良性前立腺肥大症患者を対象とした相互作用試験（試験No. 100547）」の成績が新たに得られました。これら2試験の成績から、 α 遮断薬による治療で安定している患者では、本薬との併用による血圧の低下は僅かであり、忍容性も良好であることが確認されたことから、2003年12月22日にこれら試験成績がFDAに提出され、本薬の α 遮断薬との併用投与に関する協議が改めて開始されました。

米国・バイエル社とFDAとの間で行われた一連の協議に関する概略を以下に示します。

2004年3月2日 第1回目の会議

新たに提出した良性前立腺肥大症患者を対象とした相互作用試験2試験の成績が、本薬と α 遮断薬との併用投与の可否及び α 遮断薬と併用する場合の本薬の適切な用量を検討するために十分な情報であるか、Phase IV commitmentとして指示された α 遮断薬との相互作用試験の追加実施がやはり必要であるかについて、FDAに照会した。また、添付文書における α 遮断薬を投与中の患者を「禁忌」から外し、併用投与に関して下記のような注意事項を追記することを提案した。

- ・本薬は α 遮断薬であるタムスロシン0.4 mgと併用することができる。
- ・タムスロシン以外の α 遮断薬と併用する際には本薬の用量は5 mgを超えないこと。
また、 α 遮断薬の投与から6時間以内の投与は避けること。
- ・ α 遮断薬による治療で患者の状態が安定している場合のみ、本薬との併用投与を開始すること。

その結果、本薬と α 遮断薬との併用投与に関する添付文書改訂の提案も含めた米国・バイエル社からの照会事項に対して、FDA から明確な回答は得られなかったが、「併用禁忌」の根拠となった「健康成人男子を対象とした α 遮断薬との相互作用試験」（試験 No. 100480 及び試験 No. 100481）は、健康成人男子に α 遮断薬を強制的に高用量まで漸増したものであり、これらの成績は両剤の併用投与により実地臨床上起こり得る血圧低下のリスクを反映するものではないとの主張に対して同意が得られ、引き続き FDA 内部で本件に関する検討を行うことが約束された。

また、 α 遮断薬との併用投与に関する Phase IV commitment（2 試験）については、上述の確認事項に対する FDA の回答が得られるまで、その実施を延期することが両者で合意された。

2004 年 3 月 25 日 第 2 回目の会議

前回、米国・バイエル社が照会した事項に対する FDA の回答が得られた。

- 1) 新たに提出した良性前立腺肥大症患者を対象とした相互作用試験（試験 No. 100535 及び試験 No. 100547）の成績が、本薬と α 遮断薬との併用投与時の本薬の適切な用量を検討するために十分な情報であると考えるか？

<回答>

タムスロシンと併用投与した際の立位収縮期血圧における血圧低下のアウトライヤー（最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下）をみると、本薬 10 又は 20 mg 投与時（試験 No. 100547）と比較して、5 mg 投与時（試験 No. 100535）で多く認められており、用量依存性が明らかでないこと、また、一般的にテラゾシンがより強力な α 遮断薬と考えられているが、タムスロシンとの併用時の方がテラゾシンとの併用時よりも立位収縮期血圧でアウトライヤーが多くみられた（試験 No. 100535）ことから、現時点では α 遮断薬との併用投与時における本薬の適切な用量を見出すことはできない。

- 2) 良性前立腺肥大症患者を対象とした相互作用試験（試験 No. 100547）試験の成績を以って、Phase IV commitment として要求されている本薬 2.5 mg と α 遮断薬との相互作用試験の追加実施を再考して頂けるか？

<回答>

α 遮断薬との併用投与を安全に行えるか否かを判断するためには、本薬の承認用量である 5 mg、10 mg 及び 20 mg と α 遮断薬との併用投与に関する安全性データが更に必要と考える。本薬 2.5 mg を用いた相互作用試験が必要か否かは、5～20 mg における成績次第である。これらの用量で安全であることが明らかになれば、本薬 2.5 mg と α 遮断薬との相互作用試験を免除することを考慮することになるであろう。

さらに、FDA から、 α 遮断薬との併用投与時における本薬の適切な用量を設定するために

は、追加試験が必要と考えられるが、プラセボを対照とした並行群間比較により各群最低 20 症例で検討されるべきであること、市販後の使用成績調査に基づく α 遮断薬との併用投与に関する安全性データが提出された際には、その成績も考慮するとのコメントを得た。

2004年7月21日 第3回目の協議

米国・バイエル社は、2004年4月26日に社外の専門家を招聘して Expert Meeting を開催し、これまでに得られた本薬の α 遮断薬との相互作用試験成績、欧米で実施中の市販後使用成績調査の中間結果等を基に、本薬と α 遮断薬との併用投与に関する安全性を討議した結果、得られた以下の見解をFDAに報告した。

- ・ 本薬の血圧低下作用には、治療用量の範囲内で用量反応性がみられておらず、 α 遮断薬と併用投与した際の血圧低下に対する相互作用は、相乗的ではなく、相加的である。
- ・ これまでに得られた相互作用試験の成績から、本薬と検討された α 遮断薬との間で血圧低下に関して重大な相互作用がないことが示されており、本薬5~20 mgを用いた追加試験を実施しても新たな知見は得られないであろう。
- ・ 試験 100535 で本薬とタムスロシンを併用投与した良性前立腺肥大症患者にみられた無症候性で一過性の立位収縮期血圧の低下（併用後の血圧値：80~85 mmHg）は、臨床的に意味のあるリスクとは言えないと考える。

さらに、上述の見解に加えて、欧米で実施中である市販後使用成績調査の中間結果においても、本薬と α 遮断薬が併用投与された症例で非併用例に比して臨床上的リスクが高くなる傾向は認められていないことから、本薬の添付文書の「使用上の注意」の項に、①本薬の5~20 mgはタムスロシン0.4 mgと投与間隔に関わらず併用することが可能であること、②その他の α 遮断薬では本薬5 mgを6時間の間隔をあけて投与すること、③本薬が併用される前に、 α 遮断薬による治療で患者の状態が安定していること、を「使用上の注意」の項に記載した上で、 α 遮断薬を投与中の患者を「禁忌」から外すことを再度提案した。

その結果、FDAから、Phase IV commitment として要求した α 遮断薬との相互作用試験を追加実施せずに、 α 遮断薬を投与中の患者を「禁忌」から外せる可能性はあり、他のPDE5阻害剤の添付文書における記載内容も含めて検討する旨の回答が得られると共に、その結論が出るまで、本薬2.5 mgにおける α 遮断薬との相互作用試験の実施を延期することに対しても同意が得られた。

2004年9月15日 第4回目の協議

FDAは、既に承認されている本薬を含むPDE5阻害剤3剤の添付文書において、 α 遮断薬との併用投与に関する注意事項の記載がそれぞれ異なっていることが、医療従事者や患者に混乱を招いていることを認め、これら薬剤の添付文書の記載を再検討する必要性があると考え、以下の結論に達したことを米国・バイエル社に伝達した。

- ・ 現在までに承認したPDE5阻害剤の各添付文書における α 遮断薬との併用投与に関する注意事項の記載が異なるのは妥当ではない。

- これら PDE5 阻害剤において、 α 遮断薬を投与中の患者を「禁忌」にする必要はない。
- α 遮断薬との併用投与に関しては、3 薬剤とも「使用上の注意」の項に同様の記載を行うこととし、FDA がその原案を作成する。
- 「使用上の注意」の“薬物相互作用”の項に、 α 遮断薬との併用投与に関連するすべての臨床薬理試験成績を記載する。

2004 年 10 月 20 日に、FDA から添付文書の原案が提示され、FDA がそれぞれ PDE5 阻害剤を販売する製薬会社と記載内容に関する調整等を行った後、2005 年 5 月 13 日に α 遮断薬を投与中の患者を「禁忌」から外すことが了承され、添付文書中の「使用上の注意」及び「用法・用量」の項に表 4 に示す内容を記載することになった。

表 4 米国の添付文書における α 遮断薬との併用投与に関する記載

(原文)

PRECAUTION
<p>Alpha-blockers: Caution is advised when PDE5 inhibitors are co-administered with alpha-blockers. Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) inhibitors, including LEVITRA, and alpha-adrenergic blocking agents are both vasodilators with blood-pressure lowering effects. When vasodilators are used in combination, an additive effect on blood pressure may be anticipated. In some patients, concomitant use of these two drug classes can lower blood pressure significantly (see PRECAUTIONS, Drug Interactions) leading to symptomatic hypotension (e.g., fainting). Consideration should be given to the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients should be stable on alpha-blocker therapy prior to initiating a PDE5 inhibitor. Patients who demonstrate hemodynamic instability on alpha-blocker therapy alone are at increased risk of symptomatic hypotension with concomitant use of PDE5 inhibitors. • In those patients who are stable on alpha-blocker therapy, PDE5 inhibitors should be initiated at the lowest recommended starting dose (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). • In those patients already taking an optimized dose of PDE5 inhibitor, alpha-blocker therapy should be initiated at the lowest dose. Stepwise increase in alpha-blocker dose may be associated with further lowering of blood pressure in patients taking a PDE5 inhibitor. • Safety of combined use of PDE5 inhibitors and alpha-blockers may be affected by other variables, including intravascular volume depletion and other anti-hypertensive drugs. <p style="text-align: center;">DOSAGE and ADMINISTRATION</p> <p>..... For alpha-blockers, caution is advised when PDE5 inhibitors, including LEVITRA, are used concomitantly with alpha-blockers because of the potential for an additive effect on blood pressure. In some patients, concomitant use of these two drug classes can lower blood pressure significantly (see PRECAUTIONS, Alpha-blockers and Drug Interactions) leading to symptomatic hypotension (e.g., fainting). Concomitant treatment should be initiated only if the patient is stable on his alpha-blocker therapy. In those patients who are stable on alpha-blocker therapy, LEVITRA should be initiated at a dose of 5 mg (2.5 mg when used concomitantly with certain CYP3A4 inhibitors - see Drug Interactions).</p>

(和訳)

使用上の注意
<p>α 遮断薬：PDE5 阻害薬と α 遮断薬を併用する場合には注意が必要である。レビトラを含む PDE5 阻害薬と α 遮断薬はともに降圧作用を有する血管拡張薬である。血管拡張薬を組み合わせる場合には、血圧に対する相加的作用がみられる可能性がある。患者によっては、これら 2 つのクラスの薬剤を併用することにより、血圧を著しく低下させ、症候性低血圧（失神等）を起こす場合がある（「使用上の注意」の「薬物相互作用」参照）。以下の事項に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> • PDE5 阻害薬の投与を開始する前に、α 遮断薬による治療で安定していること。α 遮断薬の単独療法に対して血行動態が不安定な患者では、PDE5 阻害薬の併用により症候性低血圧のリスクが増加する。 • α 遮断薬による治療で安定している患者に PDE5 阻害薬を投与する場合には、最低推奨用量から開始すること（「用法・用量」参照）。 • PDE5 阻害薬の適正用量が既に投与されている患者では、α 遮断薬による治療は最低用量から開始すること。

PDE5 阻害薬が投与されている患者で α 遮断薬を段階的に増量すると、さらに血圧が低下する可能性がある。
・PDE5 阻害薬と α 遮断薬との併用時における安全性は、血管内容量の減少や他の降圧剤等により影響を受ける可能性がある。

用法・用量

……。 α 遮断薬について、レビトラを含む PDE5 阻害薬が α 遮断薬と併用投与される場合には、血圧に対する相加的作用がみられる可能性があるため、注意が必要である。患者によっては、これら 2 つのクラスの薬剤を併用することにより、血圧を著しく低下させ、症候性低血圧（失神等）を起こす場合がある（「使用上の注意」の「 α 遮断薬」及び「薬物相互作用」参照）。患者が α 遮断薬による治療で安定している場合のみ、併用投与を開始すること。 α 遮断薬による治療で安定している患者に対して、レビトラは 5 mg から投与を開始すること（CYP3A4 阻害薬が併用されている場合には 2.5 mg、「薬物相互作用」参照）。

なお、Phase IV commitment であった α 遮断薬との相互作用試験については、FDA と引き続き協議が行われていたが、最近、アルフゾシンとの相互作用試験を 1 試験実施することで同意が得られ、現在試験実施計画書の調整が行われており、来年実施される予定である。

その後、米国で α 遮断薬を投与中の患者を「禁忌」から外すことが了承され、添付文書が改訂されたことに伴い、2006 年 2 月 14 日に Company Core Data Sheet (CCDS) が改訂されました（表 5）。

表 5 CCDS における α 遮断薬との併用に関する記載

(原文)

SPECIAL WARNING AND PRECAUTION

Consistent with vasodilatory effects of alpha-blockers and vardebafile, the concomitant use of vardenafil with alpha-blockers may lead to symptomatic hypotension in some patients. Concomitant treatment should only be initiated if the patient is stable on his alpha-blocker therapy. In those patients who are stable on alpha-blocker therapy, vardenafil should be initiated at the lowest recommended starting dose of 5 mg. Vardenafil may be administered at any time with tamsulosin. With other alpha-blockers a time separation of dosing should be considered when vardenafil is prescribed concomitantly. In those patients already taking an optimized dose of vardenafil, alpha-blocker therapy should be initiated at the lowest dose. Stepwise increase in alpha-blocker dose may be associated with further lowering of blood pressure in patients taking a PDE5 inhibitor including vardenafil.

POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION,

(Same as the above)

(和訳)

警告及び使用上の注意

α 遮断薬とバルデナフィルはともに血管拡張作用を有することから、バルデナフィルと α 遮断薬を併用すると、症候性低血圧に至る場合がある。 α 遮断薬による治療が安定している患者に限り、バルデナフィルとの併用を開始するべきである。 α 遮断薬による治療で安定している患者では、最低推奨用量の 5 mg から投与を開始するべきである。バルデナフィルはタムスロシンと投与間隔に関わらず併用してもよい。その他の α 遮断薬では、バルデナフィルが併用処方された場合、投与間隔を考慮するべきである。既にバルデナフィルの適正用量が投与されている患者では、 α 遮断薬は最低用量から開始するべきである。バルデナフィルが投与されている患者で α 遮断薬を段階的に増量すると、さらに血圧が低下する可能性がある。

用法・用量

(上記と同一内容)

LEVITRA[®]
(vardenafil HCl)
TABLETS

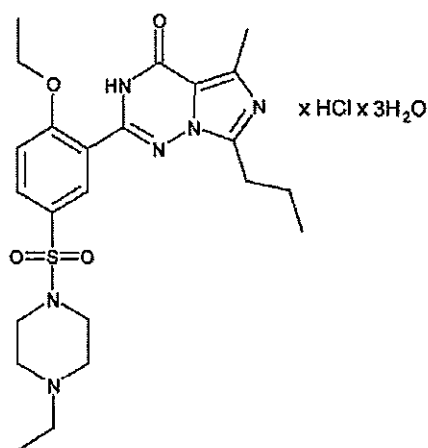
08918646, R.3

3/07

DESCRIPTION

LEVITRA[®] is an oral therapy for the treatment of erectile dysfunction. This monohydrochloride salt of vardenafil is a selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type 5 (PDE5).

Vardenafil HCl is designated chemically as piperazine, 1-[[3-(1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-ethyl-, monohydrochloride and has the following structural formula:



Vardenafil HCl is a nearly colorless, solid substance with a molecular weight of 579.1 g/mol and a solubility of 0.11 mg/mL in water. LEVITRA is formulated as orange, round, film-coated tablets with "BAYER" cross debossed on one side and "2.5", "5", "10", and "20" on the other side corresponding to 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, and 20 mg of vardenafil, respectively. In addition to the active ingredient, vardenafil HCl, each tablet contains microcrystalline cellulose, croscopovidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose, polyethylene glycol, titanium dioxide, yellow ferric oxide, and red ferric oxide.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Penile erection is a hemodynamic process initiated by the relaxation of smooth muscle in the corpus cavernosum and its associated arterioles. During sexual stimulation, nitric oxide is released from nerve endings and endothelial cells in the corpus cavernosum. Nitric oxide activates the enzyme guanylate cyclase resulting in increased synthesis of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in the smooth muscle cells of the corpus cavernosum. The cGMP in turn triggers smooth muscle relaxation, allowing increased blood flow into the penis, resulting in erection. The tissue concentration of cGMP is regulated by both the rates of synthesis and degradation via phosphodiesterases (PDEs). The most

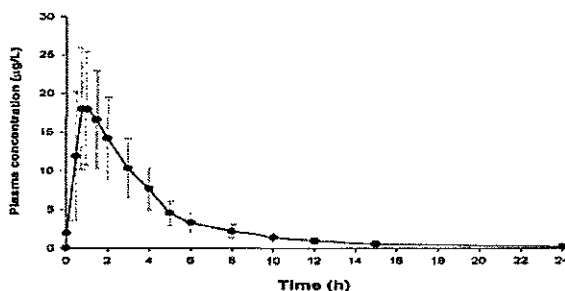
abundant PDE in the human corpus cavernosum is the cGMP-specific phosphodiesterase type 5 (PDE5); therefore, the inhibition of PDE5 enhances erectile function by increasing the amount of cGMP. Because sexual stimulation is required to initiate the local release of nitric oxide, the inhibition of PDE5 has no effect in the absence of sexual stimulation.

In vitro studies have shown that vardenafil is a selective inhibitor of PDE5. The inhibitory effect of vardenafil is more selective on PDE5 than for other known phosphodiesterases (>15-fold relative to PDE6, >130-fold relative to PDE1, >300-fold relative to PDE11, and >1,000-fold relative to PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, and 10).

Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of vardenafil are approximately dose proportional over the recommended dose range. Vardenafil is eliminated predominantly by hepatic metabolism, mainly by CYP3A4 and to a minor extent, CYP2C isoforms. Concomitant use with potent CYP3A4 inhibitors such as ritonavir, indinavir, ketoconazole, as well as moderate CYP3A inhibitors such as erythromycin results in significant increases of plasma levels of vardenafil (see **PRECAUTIONS, WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Mean vardenafil plasma concentrations measured after the administration of a single oral dose of 20 mg to healthy male volunteers are depicted in Figure 1.

Figure 1: Plasma Vardenafil Concentration (Mean \pm SD) Curve for a Single 20 mg LEVITRA Dose



Absorption: Vardenafil is rapidly absorbed with absolute bioavailability of approximately 15%. Maximum observed plasma concentrations after a single 20 mg dose in healthy volunteers are usually reached between 30 minutes and 2 hours (median 60 minutes) after oral dosing in the fasted state. Two food-effect studies were conducted which showed that high-fat meals caused a reduction in C_{max} by 18%-50%.

Distribution: The mean steady-state volume of distribution (V_{ss}) for vardenafil is 208 L, indicating extensive tissue distribution. Vardenafil and its major circulating metabolite, M1, are highly bound to plasma proteins (about 95% for parent drug and M1). This protein binding is reversible and independent of total drug concentrations.

Following a single oral dose of 20 mg vardenafil in healthy volunteers, a mean of 0.00018% of the administered dose was obtained in semen 1.5 hours after dosing.

Metabolism: Vardenafil is metabolized predominantly by the hepatic enzyme CYP3A4, with contribution from the CYP3A5 and CYP2C isoforms. The major circulating metabolite, M1, results from desethylation at the piperazine moiety of vardenafil. M1 is subject to further metabolism. The plasma concentration of M1 is approximately 26% that of the parent compound. This metabolite shows a phosphodiesterase selectivity profile similar to that of vardenafil and an *in vitro* inhibitory potency for PDE5 28% of that of vardenafil. Therefore, M1 accounts for approximately 7% of total pharmacologic activity.

Excretion: The total body clearance of vardenafil is 56 L/h, and the terminal half-life of vardenafil and its primary metabolite (M1) is approximately 4-5 hours. After oral administration, vardenafil is excreted as metabolites predominantly in the feces (approximately 91-95% of administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 2-6% of administered oral dose).

Pharmacokinetics in Special Populations

Pediatrics: Vardenafil trials were not conducted in the pediatric population.

Geriatrics: In a healthy volunteer study of elderly males (≥ 65 years) and younger males (18-45 years), mean C_{max} and AUC were 34% and 52% higher, respectively, in the elderly males (see **PRECAUTIONS, Geriatric Use** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Consequently, a lower starting dose of LEVITRA (5 mg) in patients ≥ 65 years of age should be considered.

Renal Insufficiency: In volunteers with mild renal impairment ($CL_{cr} = 50-80$ ml/min), the pharmacokinetics of vardenafil were similar to those observed in a control group with normal renal function. In the moderate ($CL_{cr} = 30-50$ ml/min) or severe ($CL_{cr} < 30$ ml/min) renal impairment groups, the AUC of vardenafil was 20-30% higher compared to that observed in a control group with normal renal function ($CL_{cr} > 80$ ml/min). Vardenafil pharmacokinetics have not been evaluated in patients requiring renal dialysis (see **PRECAUTIONS, Renal Insufficiency**, and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Hepatic Insufficiency: In volunteers with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), the C_{max} and AUC following a 10 mg vardenafil dose were increased by 22% and 17%, respectively, compared to healthy control subjects. In volunteers with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B), the C_{max} and AUC following a 10 mg vardenafil dose were increased by 130% and 160%, respectively, compared to healthy control subjects. Consequently, a starting dose of 5 mg is recommended for patients with moderate hepatic impairment, and the maximum dose should not exceed 10 mg (see **PRECAUTIONS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Vardenafil has not been evaluated in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment.

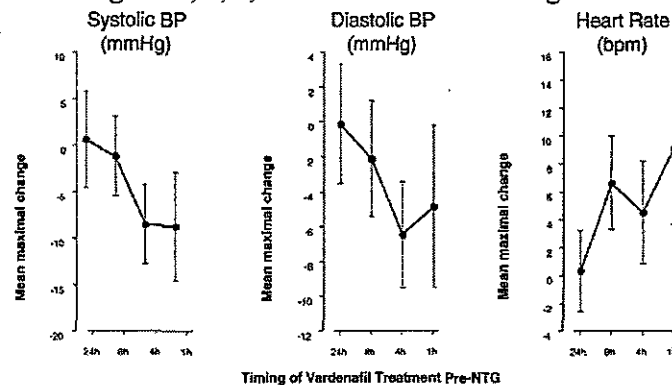
Pharmacodynamics

Effects on Blood Pressure: In a clinical pharmacology study of patients with erectile dysfunction, single doses of vardenafil 20 mg caused a mean maximum decrease in supine blood pressure of 7 mmHg systolic and 8 mmHg diastolic (compared to placebo), accompanied by a mean maximum increase of heart rate of 4 beats per minute. The maximum decrease in blood pressure occurred between 1 and 4 hours after dosing. Following multiple dosing for 31 days, similar blood pressure responses were observed on Day 31 as on Day 1. Vardenafil may add to the blood pressure lowering effects of antihypertensive agents (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

Effects on Blood Pressure and Heart Rate when LEVITRA is Combined with Nitrates: A study was conducted in which the blood pressure and heart rate response to 0.4 mg nitroglycerin (NTG) sublingually was evaluated in 18 healthy subjects following pretreatment with LEVITRA 20 mg at various times before NTG administration. LEVITRA 20 mg caused an additional time-related reduction in blood pressure and increase in heart rate in association with NTG administration. The blood pressure effects were observed when LEVITRA 20 mg was dosed 1 or 4 hours before NTG and

the heart rate effects were observed when 20 mg was dosed 1, 4, or 8 hours before NTG. Additional blood pressure and heart rate changes were not detected when LEVITRA 20 mg was dosed 24 hours before NTG. (See Figure 2.)

Figure 2: Placebo-subtracted point estimates (with 90% CI) of mean maximal blood pressure and heart rate effects of pre-dosing with LEVITRA 20 mg at 24, 8, 4, and 1 hour before 0.4 mg NTG sublingually.



Because the disease state of patients requiring nitrate therapy is anticipated to increase the likelihood of hypotension, the use of vardenafil by patients on nitrate therapy or on nitric oxide donors is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**).

Electrophysiology: The effect of 10 mg and 80 mg vardenafil on QT interval was evaluated in a single-dose, double-blind, randomized, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) crossover study in 59 healthy males (81% White, 12% Black, 7% Hispanic) aged 45-60 years. The QT interval was measured at one hour post dose because this time point approximates the average time of peak vardenafil concentration. The 80 mg dose of LEVITRA (four times the highest recommended dose) was chosen because this dose yields plasma concentrations covering those observed upon co-administration of a low-dose of LEVITRA (5 mg) and 600 mg BID of ritonavir. Of the CYP3A4 inhibitors that have been studied, ritonavir causes the most significant drug-drug interaction with vardenafil. Table 1 summarizes the effect on mean uncorrected QT and mean corrected QT interval (QT_c) with different methods of correction (Fridericia and a linear individual correction method) at one hour post-dose. No single correction method is known to be more valid than the other. In this study, the mean increase in heart rate associated with a 10 mg dose of LEVITRA compared to placebo was 5 beats/minute and with an 80 mg dose of LEVITRA the mean increase was 6 beats/minute.

Table 1. Mean QT and QT_c changes in msec (90% CI) from baseline relative to placebo at 1 hour post-dose with different methodologies to correct for the effect of heart rate.

Drug/Dose	QT Uncorrected (msec)	Fridericia QT Correction (msec)	Individual QT Correction (msec)
Vardenafil 10 mg	-2 (-4, 0)	8 (6, 9)	4 (3, 6)
Vardenafil 80 mg	-2 (-4, 0)	10 (8, 11)	6 (4, 7)
Moxifloxacin* 400 mg	3 (1, 5)	8 (6, 9)	7 (5, 8)

* Active control (drug known to prolong QT)

Therapeutic and supratherapeutic doses of vardenafil and the active control moxifloxacin produced similar increases in QT_c interval. This study, however, was not designed to make direct statistical comparisons between the drug or the dose levels. The clinical impact of these QT_c changes is unknown (see **PRECAUTIONS**).

In a separate postmarketing study of 44 healthy volunteers, single doses of 10 mg LEVITRA resulted in a placebo-subtracted mean change from baseline of QTcF (Fridericia correction) of 5 msec (90% CI: 2,8). Single doses of gatifloxacin 400mg resulted in a placebo-subtracted mean change from baseline QTcF of 4 msec (90% CI: 1,7). When LEVITRA 10mg and gatifloxacin 400 mg were co-administered, the mean QTcF change from baseline was additive when compared to either drug alone and produced a mean QTcF change of 9 msec from baseline (90% CI: 6,11). The clinical impact of these QT changes is unknown (see **PRECAUTIONS**, Congenital or Acquired QT Prolongation).

Effects on Exercise Treadmill Test in Patients with Coronary Artery Disease (CAD): In two independent trials that assessed 10 mg (n=41) and 20 mg (n=39) vardenafil, respectively, vardenafil did not alter the total treadmill exercise time compared to placebo. The patient population included men aged 40-80 years with stable exercise-induced angina documented by at least one of the following: 1) prior history of MI, CABG, PTCA, or stenting (not within 6 months); 2) positive coronary angiogram showing at least 60% narrowing of the diameter of at least one major coronary artery; or 3) a positive stress echocardiogram or stress nuclear perfusion study.

Results of these studies showed that LEVITRA did not alter the total treadmill exercise time compared to placebo (10 mg LEVITRA vs. placebo: 433±109 and 426±105 seconds, respectively; 20 mg LEVITRA vs. placebo: 414±114 and 411±124 seconds, respectively). The total time to angina was not altered by LEVITRA when compared to placebo (10 mg LEVITRA vs. placebo: 291±123 and 292±110 seconds; 20 mg LEVITRA vs. placebo: 354±137 and 347±143 seconds, respectively). The total time to 1 mm or greater ST-segment depression was similar to placebo in both the 10 mg and the 20 mg LEVITRA groups (10 mg LEVITRA vs. placebo: 380±108 and 334±108 seconds; 20 mg LEVITRA vs. placebo: 364±101 and 366±105 seconds, respectively).

Effects on Vision: Single oral doses of phosphodiesterase inhibitors have demonstrated transient dose-related impairment of color discrimination (blue/green) using the Farnsworth-Munsell 100-hue test and reductions in electroretinogram (ERG) b-wave amplitudes, with peak effects near the time of peak

plasma levels. These findings are consistent with the inhibition of PDE6 in rods and cones, which is involved in phototransduction in the retina. The findings were most evident one hour after administration, diminishing but still present 6 hours after administration. In a single dose study in 25 normal males, LEVITRA 40 mg, twice the maximum daily recommended dose, did not alter visual acuity, intraocular pressure, fundoscopic and slit lamp findings.

CLINICAL STUDIES

LEVITRA was evaluated in four major double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose, parallel design, multicenter trials in 2431 men aged 20-83 (mean age 57 years; 78% White, 7% Black, 2% Asian, 3% Hispanic and 10% Other/Unknown). The doses of LEVITRA in these studies were 5 mg, 10 mg, and 20 mg. Two of these trials were conducted in the general ED population and two in special ED populations (one in patients with diabetes mellitus and one in post-prostatectomy patients). LEVITRA was dosed without regard to meals on an as needed basis in men with erectile dysfunction (ED), many of whom had multiple other medical conditions. The primary endpoints were assessed at 3 months.

Primary efficacy assessment in all four major trials was by means of the Erectile Function (EF) Domain score of the validated International Index of Erectile Function (IIEF) Questionnaire and two questions from the Sexual Encounter Profile (SEP) dealing with the ability to achieve vaginal penetration (SEP2), and the ability to maintain an erection long enough for successful intercourse (SEP3).

In all four fixed-dose efficacy trials, LEVITRA showed clinically meaningful and statistically significant improvement in the EF Domain, SEP2, and SEP3 scores compared to placebo. The mean baseline EF Domain score in these trials was 11.8 (scores range from 0-30 where lower scores represent more severe disease). LEVITRA (5 mg, 10 mg, and 20 mg) was effective in all age categories (<45, 45 to <65, and ≥65 years) and was also effective regardless of race (White, Black, Other).

Trials in a General Erectile Dysfunction Population: In the major North American fixed-dose trial, 762 patients (mean age 57, range 20-83 years; 79% White, 13% Black, 4% Hispanic, 2% Asian and 2% Other) were evaluated. The mean baseline EF Domain scores were 13, 13, 13, 14 for the LEVITRA 5 mg, 10 mg, 20 mg and placebo groups, respectively. There was significant improvement ($p < 0.0001$) at 3 months with LEVITRA (EF Domain scores of 18, 21, 21, for the 5 mg, 10 mg, and 20 mg dose groups, respectively) compared to the placebo group (EF Domain score of 15). The European trial (total N=803) confirmed these results. The improvement in mean score was maintained at all doses at 6 months in the North American trial.

In the North American trial, LEVITRA significantly improved the rates of achieving an erection sufficient for penetration (SEP2) at doses of 5 mg, 10 mg, and 20 mg compared to placebo (65%, 75%, and 80%, respectively, compared to a 52% response in the placebo group at 3 months; $p < 0.0001$). The European trial confirmed these results.

LEVITRA demonstrated a clinically meaningful and statistically significant increase in the overall per-patient rate of maintenance of erection to successful intercourse (SEP3) (51% on 5 mg, 64% on 10 mg, and 65% on 20 mg, respectively, compared to 32% on placebo; $p < 0.0001$) at 3 months in the North American trial. The European trial showed comparable efficacy. This improvement in mean score was maintained at all doses at 6 months in the North American trial.

Trial in Patients with ED and Diabetes Mellitus: LEVITRA demonstrated clinically meaningful and statistically significant improvement in erectile function in a prospective, fixed-dose (10 and 20 mg LEVITRA), double-blind, placebo-controlled trial of patients with diabetes mellitus ($n=439$; mean age 57 years, range 33-81; 80% White, 9% Black, 8% Hispanic, and 3% Other).

Significant improvements in the EF Domain were shown in this study (EF Domain scores of 17 on 10 mg LEVITRA and 19 on 20 mg LEVITRA compared to 13 on placebo; $p < 0.0001$).

LEVITRA significantly improved the overall per-patient rate of achieving an erection sufficient for penetration (SEP2) (61% on 10 mg and 64% on 20 mg LEVITRA compared to 36% on placebo; $p < 0.0001$).

LEVITRA demonstrated a clinically meaningful and statistically significant increase in the overall per-patient rate of maintenance of erection to successful intercourse (SEP3) (49% on 10 mg, 54% on 20 mg LEVITRA compared to 23% on placebo; $p < 0.0001$).

Trial in Patients with ED after Radical Prostatectomy: LEVITRA demonstrated clinically meaningful and statistically significant improvement in erectile function in a prospective, fixed-dose (10 and 20 mg LEVITRA), double-blind, placebo-controlled trial in post-prostatectomy patients ($n=427$, mean age 60, range 44-77 years; 93% White, 5% Black, 2% Other).

Significant improvements in the EF Domain were shown in this study (EF Domain scores of 15 on 10 mg LEVITRA and 15 on 20 mg LEVITRA compared to 9 on placebo; $p < 0.0001$).

LEVITRA significantly improved the overall per-patient rate of achieving an erection sufficient for penetration (SEP2) (47% on 10 mg and 48% on 20 mg LEVITRA compared to 22% on placebo; $p < 0.0001$).

LEVITRA demonstrated a clinically meaningful and statistically significant increase in the overall per-patient rate of maintenance of erection to successful intercourse (SEP3) (37% on 10 mg, 34% on 20 mg LEVITRA compared to 10% on placebo; $p < 0.0001$).

INDICATIONS AND USAGE

LEVITRA is indicated for the treatment of erectile dysfunction.

CONTRAINDICATIONS

Nitrates: Administration of LEVITRA with nitrates (either regularly and/or intermittently) and nitric oxide donors is contraindicated (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Effects on Blood Pressure and Heart Rate when LEVITRA is Combined with Nitrates**). Consistent with the effects of PDE5 inhibition on the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway, PDE5 inhibitors may potentiate the hypotensive effects of nitrates. A suitable time interval following LEVITRA dosing for the safe administration of nitrates or nitric oxide donors has not been determined.

Hypersensitivity: LEVITRA is contraindicated for patients with a known hypersensitivity to any component of the tablet.

WARNINGS

Cardiovascular effects

General: Physicians should consider the cardiovascular status of their patients, since there is a degree of cardiac risk associated with sexual activity. In men for whom sexual activity is not recommended because of their underlying cardiovascular status, any treatment for erectile dysfunction, including LEVITRA, generally should not be used.

Left Ventricular Outflow Obstruction: Patients with left ventricular outflow obstruction, e.g., aortic stenosis and idiopathic hypertrophic subaortic stenosis, can be sensitive to the action of vasodilators including Type 5 phosphodiesterase inhibitors.

Blood Pressure Effects: LEVITRA has systemic vasodilatory properties that resulted in transient decreases in supine blood pressure in healthy volunteers (mean maximum decrease of 7 mmHg systolic and 8 mmHg diastolic) (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics**). While this

normally would be expected to be of little consequence in most patients, prior to prescribing LEVITRA, physicians should carefully consider whether their patients with underlying cardiovascular disease could be affected adversely by such vasodilatory effects.

Effect of Co-administration of Potent CYP3A4 Inhibitors

Long-term safety information is not available on the concomitant administration of vardenafil with HIV protease inhibitors. Concomitant administration with ritonavir or indinavir substantially increases plasma concentrations of vardenafil. Because ritonavir prolongs LEVITRA elimination half-life (5 to 6-fold), no more than a single 2.5 mg dose of LEVITRA should be taken in a 72-hour period by patients also taking ritonavir. Patients taking indinavir, saquinavir, atazanavir or other potent CYP3A4 inhibitors such as clarithromycin, ketoconazole 400 mg daily, or itraconazole 400 mg daily, should not exceed a dose of LEVITRA 2.5 mg once daily. For patients taking ketoconazole 200 mg daily or itraconazole 200 mg daily, a single dose of 5 mg LEVITRA should not be exceeded in a 24-hour period (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions and DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Other Effects

There have been rare reports of prolonged erections greater than 4 hours and priapism (painful erections greater than 6 hours in duration) for this class of compounds, including vardenafil. In the event that an erection persists longer than 4 hours, the patient should seek immediate medical assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency may result.

Patient Subgroups Not Studied in Clinical Trials

There are no controlled clinical data on the safety or efficacy of LEVITRA in the following patients; and therefore its use is not recommended until further information is available.

- unstable angina; hypotension (resting systolic blood pressure of <90 mmHg); uncontrolled hypertension (>170/110 mmHg); recent history of stroke, life-threatening arrhythmia, or myocardial infarction (within the last 6 months); severe cardiac failure
- severe hepatic impairment (Child-Pugh C)
- end stage renal disease requiring dialysis
- known hereditary degenerative retinal disorders, including retinitis pigmentosa

PRECAUTIONS

The evaluation of erectile dysfunction should include a determination of potential underlying causes, a medical assessment, and the identification of appropriate treatment.

Before prescribing LEVITRA, it is important to note the following:

Alpha-blockers: Caution is advised when PDE5 inhibitors are co-administered with alpha-blockers. Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) inhibitors, including Levitra, and alpha-adrenergic blocking agents are both vasodilators with blood-pressure lowering effects. When vasodilators are used in combination, an additive effect on blood pressure may be anticipated. In some patients, concomitant use of these two drug classes can lower blood pressure significantly (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions**) leading to symptomatic hypotension (e.g., fainting). Consideration should be given to the following:

- Patients should be stable on alpha-blocker therapy prior to initiating a PDE5 inhibitor. Patients who demonstrate hemodynamic instability on alpha-blocker therapy alone are at increased risk of symptomatic hypotension with concomitant use of PDE5 inhibitors.

- In those patients who are stable on alpha-blocker therapy, PDE5 inhibitors should be initiated at the lowest recommended starting dose (see **DOSAGE and ADMINISTRATION**).
- In those patients already taking an optimized dose of PDE5 inhibitor, alpha-blocker therapy should be initiated at the lowest dose. Stepwise increase in alpha-blocker dose may be associated with further lowering of blood pressure in patients taking a PDE5 inhibitor.
- Safety of combined use of PDE5 inhibitors and alpha-blockers may be affected by other variables, including intravascular volume depletion and other anti-hypertensive drugs.

Hepatic Insufficiency: In volunteers with moderate impairment (Child-Pugh B), the C_{max} and AUC following a 10 mg vardenafil dose were increased 130% and 160%, respectively, compared to healthy control subjects. Consequently, a starting dose of 5 mg is recommended for patients with moderate hepatic impairment and the maximum dose should not exceed 10 mg (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics in Special Populations, and DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Vardenafil has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C).

Congenital or Acquired QT Prolongation: In a study of the effect of LEVITRA on QT interval in 59 healthy males (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Electrophysiology**), therapeutic (10 mg) and supratherapeutic (80 mg) doses of LEVITRA and the active control moxifloxacin (400 mg) produced similar increases in QT_c interval. A postmarketing study evaluating the effect of combining LEVITRA with another drug of comparable QT effect showed an additive QT effect when compared with either drug alone (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Electrophysiology**). These observations should be considered in clinical decisions when prescribing LEVITRA to patients with known history of QT prolongation or patients who are taking medications known to prolong the QT interval. Patients taking Class IA (e.g. quinidine, procainamide) or Class III (e.g. amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medications or those with congenital QT prolongation, should avoid using LEVITRA.

Renal Insufficiency: In patients with moderate ($CL_{cr} = 30-50$ ml/min) to severe ($CL_{cr} < 30$ ml/min) renal impairment, the AUC of vardenafil was 20 – 30% higher compared to that observed in a control group with normal renal function ($CL_{cr} > 80$ ml/min) (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics in Special Populations**). Vardenafil pharmacokinetics have not been evaluated in patients requiring renal dialysis.

General: In humans, vardenafil alone in doses up to 20 mg does not prolong the bleeding time. There is no clinical evidence of any additive prolongation of the bleeding time when vardenafil is administered with aspirin. Vardenafil has not been administered to patients with bleeding disorders or significant active peptic ulceration. Therefore LEVITRA should be administered to these patients after careful benefit-risk assessment.

Treatment for erectile dysfunction should generally be used with caution by patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis, or Peyronie's disease) or by patients who have conditions that may predispose them to priapism (such as sickle cell anemia, multiple myeloma, or leukemia).

The safety and efficacy of LEVITRA used in combination with other treatments for erectile dysfunction have not been studied. Therefore, the use of such combinations is not recommended.

Information for Patients

Physicians should discuss with patients the contraindication of LEVITRA with regular and/or intermittent use of organic nitrates. Patients should be counseled that concomitant use of LEVITRA with nitrates could cause blood pressure to suddenly drop to an unsafe level, resulting in dizziness, syncope, or even heart attack or stroke.

Physicians should inform their patients that in some patients concomitant use of PDE5 inhibitors, including LEVITRA, with alpha-blockers can lower blood pressure significantly leading to symptomatic hypotension (e.g., fainting). Patients prescribed LEVITRA who are taking alpha-blockers should be started on the lowest recommended starting dose of LEVITRA (see **Drug Interactions** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Patients should be advised of the possible occurrence of symptoms related to postural hypotension and appropriate countermeasures. Patients should be advised to contact the prescribing physician if other anti-hypertensive drugs or new medications that may interact with LEVITRA are prescribed by another healthcare provider.

Physicians should discuss with patients the appropriate use of LEVITRA and its anticipated benefits. It should be explained that sexual stimulation is required for an erection to occur after taking LEVITRA. LEVITRA should be taken approximately 60 minutes before sexual activity. Patients should be counseled regarding the dosing of LEVITRA. Patients should be advised to contact their healthcare provider for dose modification if they are not satisfied with the quality of their sexual performance with LEVITRA or in the case of an unwanted effect. Patients should be advised to contact the prescribing physician if new medications that may interact with LEVITRA are prescribed by another healthcare provider.

Physicians should advise patients to stop use of all PDE5 inhibitors, including LEVITRA, and seek medical attention in the event of sudden loss of vision in one or both eyes. Such an event may be a sign of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), a cause of decreased vision, including permanent loss of vision, that has been reported rarely post-marketing in temporal association with the use of all PDE5 inhibitors. It is not possible to determine whether these events were related directly to the use of PDE5 inhibitors or to other factors. Physicians should also discuss with patients the increased risk of NAION in individuals who have already experienced NAION in one eye, including whether such individuals could be adversely affected by use of vasodilators such as PDE5 inhibitors (see **POST-MARKETING EXPERIENCE, Ophthalmologic**).

Physicians should discuss with patients the potential cardiac risk of sexual activity for patients with preexisting cardiovascular risk factors.

The use of LEVITRA offers no protection against sexually transmitted diseases. Counseling of patients about protective measures necessary to guard against sexually transmitted diseases, including the Human Immunodeficiency Virus (HIV), should be considered.

Physicians should inform patients that there have been rare reports of prolonged erections greater than 4 hours and priapism (painful erections greater than 6 hours in duration) for LEVITRA and this class of compounds. In the event that an erection persists longer than 4 hours, the patient should seek immediate medical assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency may result.

Drug Interactions

Effect of other drugs on LEVITRA

In vitro studies: Studies in human liver microsomes showed that vardenafil is metabolized primarily by cytochrome P450 (CYP) isoforms 3A4/5, and to a lesser degree by CYP2C9. Therefore, inhibitors of these enzymes are expected to reduce vardenafil clearance (see **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

In vivo studies: Cytochrome P450 Inhibitors

Cimetidine (400 mg b.i.d.) had no effect on vardenafil bioavailability (AUC) and maximum concentration (C_{max}) of vardenafil when co-administered with 20 mg LEVITRA in healthy volunteers. Erythromycin (500 mg t.i.d.) produced a 4-fold increase in vardenafil AUC and a 3-fold increase in C_{max} when co-administered with LEVITRA 5 mg in healthy volunteers (see **DOSAGE AND**

ADMINISTRATION). It is recommended not to exceed a single 5 mg dose of LEVITRA in a 24-hour period when used in combination with erythromycin.

Ketoconazole (200 mg once daily) produced a 10-fold increase in vardenafil AUC and a 4-fold increase in C_{max} when co-administered with LEVITRA (5 mg) in healthy volunteers. A 5-mg LEVITRA dose should not be exceeded when used in combination with 200 mg once daily ketoconazole. Since higher doses of ketoconazole (400 mg daily) may result in higher increases in C_{max} and AUC, a single 2.5 mg dose of LEVITRA should not be exceeded in a 24-hour period when used in combination with ketoconazole 400 mg daily (see **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

HIV Protease Inhibitors:

Indinavir (800 mg t.i.d.) co-administered with LEVITRA 10 mg resulted in a 16-fold increase in vardenafil AUC, a 7-fold increase in vardenafil C_{max} and a 2-fold increase in vardenafil half-life. It is recommended not to exceed a single 2.5 mg LEVITRA dose in a 24-hour period when used in combination with indinavir (see **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Ritonavir (600 mg b.i.d.) co-administered with LEVITRA 5 mg resulted in a 49-fold increase in vardenafil AUC and a 13-fold increase in vardenafil C_{max} . The interaction is a consequence of blocking hepatic metabolism of vardenafil by ritonavir, a highly potent CYP3A4 inhibitor, which also inhibits CYP2C9. Ritonavir significantly prolonged the half-life of vardenafil to 26 hours. Consequently, it is recommended not to exceed a single 2.5 mg LEVITRA dose in a 72-hour period when used in combination with ritonavir (see **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Other CYP3A4 inhibitors: Although specific interactions have not been studied, other CYP3A4 inhibitors, including grapefruit juice would likely increase vardenafil exposure.

Other Drug Interactions: No pharmacokinetic interactions were observed between vardenafil and the following drugs: glyburide, warfarin, digoxin, Maalox, and ranitidine. In the warfarin study, vardenafil had no effect on the prothrombin time or other pharmacodynamic parameters.

Effects of LEVITRA on other drugs

In vitro studies:

Vardenafil and its metabolites had no effect on CYP1A2, 2A6, and 2E1 ($K_i > 100 \mu\text{M}$). Weak inhibitory effects toward other isoforms (CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) were found, but K_i values were in excess of plasma concentrations achieved following dosing. The most potent inhibitory activity was observed for vardenafil metabolite M1, which had a K_i of 1.4 μM toward CYP3A4, which is about 20 times higher than the M1 C_{max} values after an 80 mg LEVITRA dose.

In vivo studies:

Nitrates: The blood pressure lowering effects of sublingual nitrates (0.4 mg) taken 1 and 4 hours after vardenafil and increases in heart rate when taken at 1, 4 and 8 hours were potentiated by a 20 mg dose of LEVITRA in healthy middle-aged subjects. These effects were not observed when LEVITRA 20 mg was taken 24 hours before the NTG. Potentiation of the hypotensive effects of nitrates for patients with ischemic heart disease has not been evaluated, and concomitant use of LEVITRA and nitrates is contraindicated (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Effects on Blood Pressure and Heart Rate when LEVITRA is Combined with Nitrates; CONTRAINDICATIONS**).

Nifedipine: Vardenafil 20 mg, when co-administered with slow-release nifedipine 30 mg or 60 mg once daily, did not affect the relative bioavailability (AUC) or maximum concentration (C_{max}) of nifedipine, a drug that is metabolized via CYP3A4. Nifedipine did not alter the plasma levels of LEVITRA when taken in combination. In these patients whose hypertension was controlled with nifedipine, LEVITRA 20 mg produced mean additional supine systolic/diastolic blood pressure reductions of 6/5 mmHg compared to placebo.

Alpha-blockers:

Blood pressure effects in patients on stable alpha-blocker treatment:

Two clinical pharmacology studies were conducted in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) on stable-dose alpha-blocker treatment for at least four weeks.

Study 1: This study was designed to evaluate the effect of 5 mg vardenafil compared to placebo when administered to BPH patients on chronic alpha-blocker therapy in two separate cohorts: tamsulosin 0.4 mg daily (cohort 1, n=21) and terazosin 5 or 10 mg daily (cohort 2, n=21). The design was a randomized, double blind, cross-over study with four treatments: vardenafil 5 mg or placebo administered simultaneously with the alpha-blocker and vardenafil 5 mg or placebo administered 6 hours after the alpha-blocker. Blood pressure and pulse were evaluated over the 6-hour interval after vardenafil dosing. For BP results see Table 2. One patient after simultaneous treatment with 5 mg vardenafil and 10 mg terazosin exhibited symptomatic hypotension with standing blood pressure of 80/60 mmHg occurring one hour after administration and subsequent mild dizziness and moderate lightheadedness lasting for 6 hours. For vardenafil and placebo, five and two patients, respectively, experienced a decrease in standing systolic blood pressure (SBP) of >30 mmHg following simultaneous administration of terazosin. Hypotension was not observed when vardenafil 5 mg and terazosin were administered 6 hours apart. Following simultaneous administration of vardenafil 5 mg and tamsulosin, two patients had a standing SBP of <85 mmHg; two and one patient (vardenafil and placebo, respectively) had a decrease in standing SBP of >30 mmHg. When tamsulosin and vardenafil 5 mg were separated by 6 hours, two patients had a standing SBP <85 mmHg and one patient had a decrease in SBP of >30 mmHg. There were no severe adverse events related to hypotension reported during the study. There were no cases of syncope.

Table 2: Mean (95% C.I.) maximal change from baseline in systolic blood pressure (mmHg) following vardenafil 5 mg in BPH patients on stable alpha-blocker therapy (Study 1)

Alpha-Blocker		Simultaneous dosing of Vardenafil 5 mg and Alpha-Blocker, Placebo-Subtracted	Dosing of Vardenafil 5 mg and Alpha-Blocker Separated by 6 Hours, Placebo-Subtracted
Terazosin 5 or 10 mg daily	Standing SBP	-3 (-6.7, 0.1)	-4 (-7.4, -0.5)
	Supine SBP	-4 (-6.7, -0.5)	-4 (-7.1, -0.7)
Tamsulosin 0.4 mg daily	Standing SBP	-6 (-9.9, -2.1)	-4 (-8.3, -0.5)
	Supine SBP	-4 (-7.0, -0.8)	-5 (-7.9, -1.7)

Blood pressure effects (standing SBP) in normotensive men on stable dose tamsulosin 0.4 mg following simultaneous administration of vardenafil 5 mg or placebo, or following administration of vardenafil 5 mg or placebo separated by 6 hours are shown in Figure 3. Blood pressure effects (standing SBP) in normotensive men on stable dose terazosin (5 or 10 mg) following simultaneous administration of vardenafil 5 mg or placebo, or following administration of vardenafil 5 mg or placebo separated by 6 hours, are shown in Figure 4.

Figure 3: Mean change from baseline in standing systolic blood pressure (mmHg) over 6 hour interval following simultaneous or 6 hr separation administration of vardenafil 5 mg or placebo with stable dose tamsulosin 0.4 mg in normotensive BPH patients (Study 1)

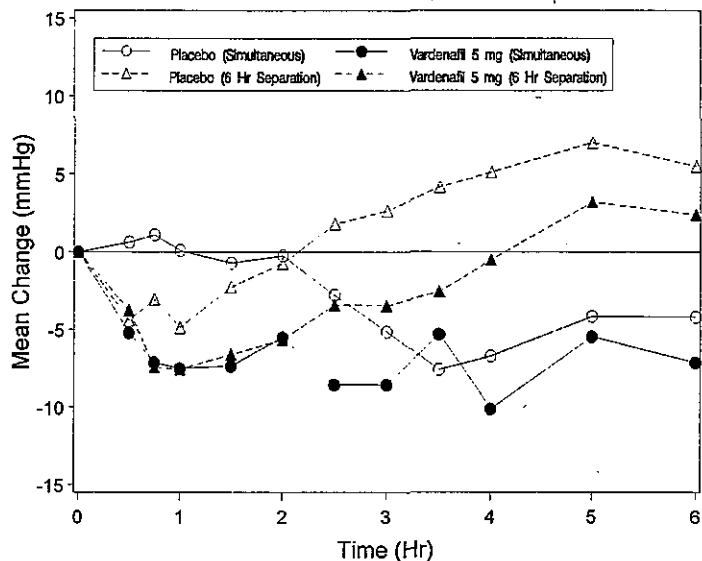
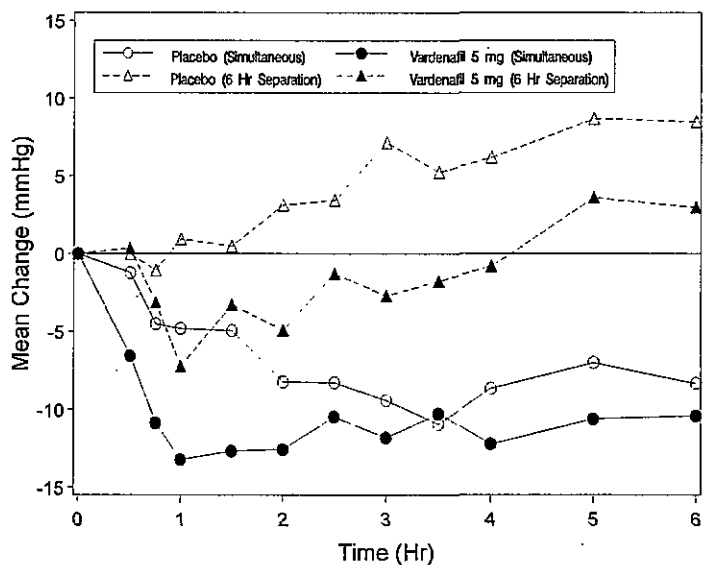


Figure 4: Mean change from baseline in standing systolic blood pressure (mmHg) over 6 hour interval following simultaneous or 6 hr separation administration of vardenafil 5 mg or placebo with stable dose terazosin (5 or 10 mg) in normotensive BPH patients (Study 1)



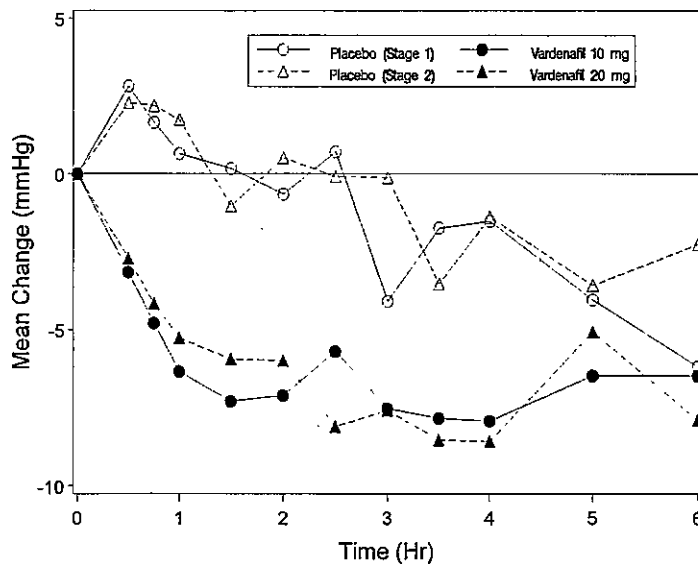
Study 2: This study was designed to evaluate the effect of 10 mg vardenafil (stage 1) and 20 mg vardenafil (stage 2) compared to placebo, when administered to a single cohort of BPH patients (n=23) on stable therapy with tamsulosin 0.4 mg or 0.8 mg daily for at least four weeks. The design was a randomized, double blind, two-period cross-over study. Vardenafil or placebo was given simultaneously with tamsulosin. Blood pressure and pulse were evaluated over the 6-hour interval after vardenafil dosing. For BP results see Table 3. One patient experienced a decrease from baseline in standing SBP of >30 mmHg following vardenafil 10 mg. There were no other instances of outlier blood pressure values (standing SBP <85 mmHg or decrease from baseline in standing SBP of >30 mmHg). Three patients reported dizziness following vardenafil 20 mg. There were no cases of syncope.

Table 3: Mean (95% C.I.) maximal change from baseline in systolic blood pressure (mmHg) following vardenafil 10 and 20 mg in BPH patients on stable alpha-blocker therapy with tamsulosin 0.4 or 0.8 mg daily (Study 2)

	Vardenafil 10 mg Placebo-subtracted	Vardenafil 20 mg Placebo-subtracted
Standing SBP	-4 (-6.8, -0.3)	-4 (-6.8, -1.4)
Supine SBP	-5 (-8.2, -0.8)	-4 (-6.3, -1.8)

Blood pressure effects (standing SBP) in normotensive men on stable dose tamsulosin 0.4 mg following simultaneous administration of vardenafil 20 mg or placebo, or following administration of vardenafil 20 mg or placebo separated by 6 hours are shown in Figure 5.

Figure 5: Mean change from baseline in standing systolic blood pressure (mmHg) over 6 hour interval following simultaneous administration of vardenafil 10 mg (Stage 1), vardenafil 20 mg (Stage 2), or placebo with stable dose tamsulosin 0.4 mg in normotensive BPH patients (Study 2)



Concomitant treatment with vardenafil and alpha-blockers should be initiated only if the patient is stable on his alpha-blocker therapy. In those patients who are stable on alpha-blocker therapy, LEVITRA should be initiated at the lowest recommended starting dose (see **DOSAGE and ADMINISTRATION**).

Blood pressure effects in normotensive men after forced titration with alpha-blockers:

Two randomized, double blind, placebo-controlled clinical pharmacology studies with healthy normotensive volunteers (age range, 45-74 years) were performed after forced titration of the alpha-blocker terazosin to 10 mg daily over 14 days (n=29), and after initiation of tamsulosin 0.4 mg daily for five days (n=24). There were no severe adverse events related to hypotension in either study. Symptoms of hypotension were a cause for withdrawal in 2 subjects receiving terazosin and in 4 subjects receiving tamsulosin. Instances of outlier blood pressure values (defined as standing SBP <85 mmHg and/or a decrease from baseline of standing SBP >30 mmHg) were observed in 9/24 subjects receiving tamsulosin and 19/29 receiving terazosin. The incidence of subjects with standing SBP <85 mmHg given vardenafil and terazosin to achieve simultaneous T_{max} led to early termination of that arm of the study. In most (7/8) of these subjects, instances of standing SBP <85 mmHg were not associated with symptoms. Among subjects treated with terazosin, outlier values were observed more frequently when vardenafil and terazosin were given to achieve simultaneous T_{max} than when dosing was administered to separate T_{max} by 6 hours. There were 3 cases of dizziness observed with concomitant administration of terazosin and vardenafil. Seven subjects experienced dizziness mainly occurring with simultaneous T_{max} administration of tamsulosin. There were no cases of syncope.

Table 4. Mean (95% C.I.) maximal change in baseline in systolic blood pressure (mmHg) following vardenafil 10 and 20 mg in healthy volunteers on daily alpha-blocker therapy

		Dosing of Vardenafil and Alpha-Blocker Separated by 6 Hours		Simultaneous dosing of Vardenafil and Alpha-Blocker	
		Vardenafil 10 mg Placebo-Subtracted	Vardenafil 20 mg Placebo-Subtracted	Vardenafil 10 mg Placebo-Subtracted	Vardenafil 20 mg Placebo-Subtracted
Terazosin 10 mg daily	Standing SBP	-7 (-10, -3)	-11 (-14, -7)	-23 (-31, 16)*	-14 (-33, 11)*
	Supine SBP	-5 (-8, -2)	-7 (-11, -4)	-7 (-25, 19)*	-7 (-31, 22)*
Tamsulosin 0.4 mg daily	Standing SBP	-4 (-8, -1)	-8 (-11, -4)	-8 (-14, -2)	-8 (-14, -1)
	Supine SBP	-4 (-8, 0)	-7 (-11, -3)	-5 (-9, -2)	-3 (-7, 0)

* Due to the sample size, confidence intervals may not be an accurate measure for these data. These values represent the range for the difference.

Figure 6: Mean change from baseline in standing systolic blood pressure (mmHg) over 6 hour interval following simultaneous or 6 hr separation administration of vardenafil 10 mg, vardenafil 20 mg or placebo with terazosin (10 mg) in healthy volunteers

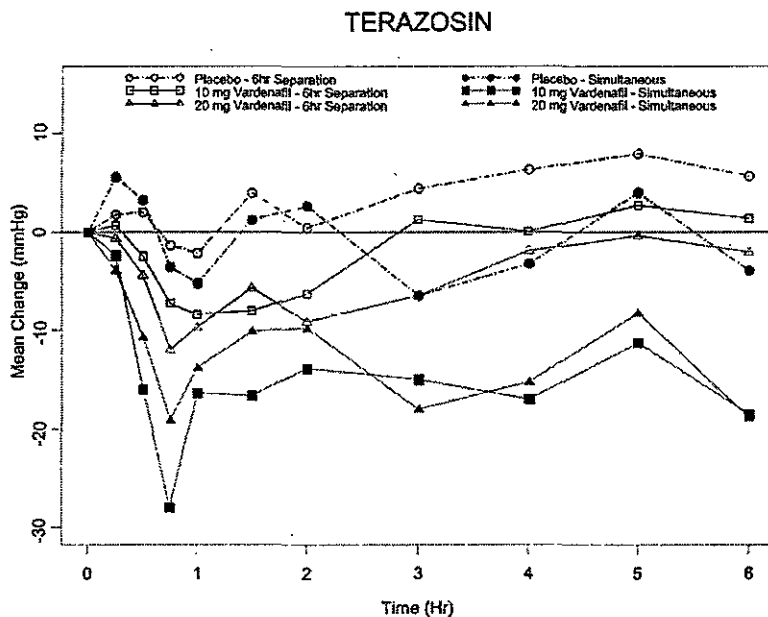
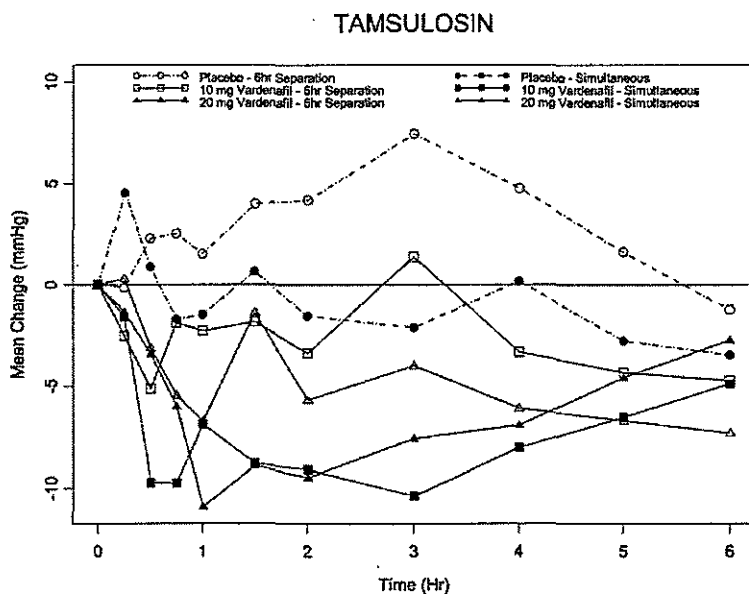


Figure 7: Mean change from baseline in standing systolic blood pressure (mmHg) over 6 hour interval following simultaneous or 6 hr separation administration of vardenafil 10 mg, vardenafil 20 mg or placebo with tamsulosin (0.4 mg) in healthy volunteers



Ritonavir and indinavir: Upon concomitant administration of 5 mg of LEVITRA with 600 mg BID ritonavir, the C_{max} and AUC of ritonavir were reduced by approximately 20%. Upon administration of 10 mg of LEVITRA with 800 mg TID indinavir, the C_{max} and AUC of indinavir were reduced by 40% and 30%, respectively.

Alcohol: Alcohol (0.5 g/kg body weight: approximately 40 mL of absolute alcohol in a 70 kg person) and vardenafil plasma levels were not altered when dosed simultaneously. LEVITRA (20 mg) did not potentiate the hypotensive effects of alcohol during the 4-hour observation period in healthy volunteers when administered with alcohol (0.5 g/kg body weight).

Aspirin: LEVITRA (10 mg and 20 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by aspirin (two 81 mg tablets).

Other interactions: LEVITRA had no effect on the pharmacodynamics of glyburide (glucose and insulin concentrations) and warfarin (prothrombin time or other pharmacodynamic parameters).

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Vardenafil was not carcinogenic in rats and mice when administered daily for 24 months. In these studies systemic drug exposures (AUCs) for unbound (free) vardenafil and its major metabolite were approximately 400- and 170-fold for male and female rats, respectively, and 21- and 37-fold for male and female mice, respectively, the exposures observed in human males given the Maximum Recommended Human Dose (MRHD) of 20 mg. Vardenafil was not mutagenic as assessed in either the *in vitro* bacterial Ames assay or the forward mutation assay in Chinese hamster V₇₉ cells.

Vardenafil was not clastogenic as assessed in either the *in vitro* chromosomal aberration test or the *in vivo* mouse micronucleus test. Vardenafil did not impair fertility in male and female rats administered doses up to 100 mg/kg/day for 28 days prior to mating in male, and for 14 days prior to mating and through day 7 of gestation in females. In a corresponding 1-month rat toxicity study, this dose produced an AUC value for unbound vardenafil 200 fold greater than AUC in humans at the MRHD of 20 mg.

There was no effect on sperm motility or morphology after single 20 mg oral doses of vardenafil in healthy volunteers.

Pregnancy, Nursing Mothers and Pediatric Use

LEVITRA is not indicated for use in women, newborns, or children. Vardenafil was secreted into the milk of lactating rats at concentrations approximately 10-fold greater than found in the plasma. Following a single oral dose of 3 mg/kg, 3.3% of the administered dose was excreted into the milk within 24 hours. It is not known if vardenafil is excreted in human breast milk.

Pregnancy Category B: No evidence of specific potential for teratogenicity, embryotoxicity or fetotoxicity was observed in rats and rabbits that received vardenafil at up to 18 mg/kg/day during organogenesis. This dose is approximately 100 fold (rat) and 29 fold (rabbit) greater than the AUC values for unbound vardenafil and its major metabolite in humans given the MRHD of 20 mg. In the rat pre- and postnatal development study, the NOAEL (no observed adverse effect level) for maternal toxicity was 8 mg/kg/day. Retarded physical development of pups in the absence of maternal effects was observed following maternal exposure to 1 and 8 mg/kg possibly due to vasodilatation and/or secretion of the drug into milk. The number of living pups born to rats exposed pre- and postnatally was reduced at 60 mg/kg/day. Based on the results of the pre- and postnatal study, the developmental NOAEL is less than 1 mg/kg/day. Based on plasma exposures in the rat developmental toxicity study, 1 mg/kg/day in the pregnant rat is estimated to produce total AUC values for unbound vardenafil and its major metabolite comparable to the human AUC at the MRHD of 20 mg. There are no adequate and well-controlled trials of vardenafil in pregnant women.

Geriatric Use

Elderly males age 65 years and older have higher vardenafil plasma concentrations than younger males (18 – 45 years), mean C_{max} and AUC were 34% and 52% higher, respectively (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics in Special Populations, and DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Phase 3 clinical trials included more than 834 elderly patients, and no differences in safety or effectiveness of LEVITRA 5, 10, or 20 mg were noted when these elderly patients were compared to younger patients. However, due to increased vardenafil concentrations in the elderly, a starting dose of 5 mg LEVITRA should be considered in patients ≥ 65 years of age.

ADVERSE REACTIONS

LEVITRA was administered to over 4430 men (mean age 56, range 18-89 years; 81% White, 6% Black, 2% Asian, 2% Hispanic and 9% Other) during controlled and uncontrolled clinical trials worldwide. Over 2200 patients were treated for 6 months or longer, and 880 patients were treated for at least 1 year.

In placebo-controlled clinical trials, the discontinuation rate due to adverse events was 3.4% for LEVITRA compared to 1.1% for placebo.

When LEVITRA was taken as recommended in placebo-controlled clinical trials, the following adverse events were reported (see Table 5).

Table 5: Adverse Events Reported By $\geq 2\%$ of Patients Treated with LEVITRA and More Frequent on Drug than Placebo in Fixed and Flexible^Y Dose Randomized, Controlled Trials of 5 mg, 10 mg, or 20 mg Vardenafil

Adverse Event	Percentage of Patients Reporting Event	
	Placebo N = 1199	LEVITRA N = 2203
Headache	4%	15%
Flushing	1%	11%
Rhinitis	3%	9%
Dyspepsia	1%	4%
Accidental Injury*	2%	3%
Sinusitis	1%	3%
Flu Syndrome	2%	3%
Dizziness	1%	2%
Increased Creatine Kinase	1%	2%
Nausea	1%	2%

* All the events listed in the above table were deemed to be adverse drug reactions with the exception of accidental injury.

^Y Flexible dose studies started all patients at LEVITRA 10 mg and allowed decrease in dose to 5 mg or increase in dose to 20 mg based on side effects and efficacy.

Back pain was reported in 2.0% of patients treated with LEVITRA and 1.7% of patients on placebo. Placebo-controlled trials suggested a dose effect in the incidence of some adverse events (headache, flushing, dyspepsia, nausea, rhinitis) over the 5 mg, 10 mg, and 20 mg doses of LEVITRA. The following section identifies additional, less frequent events (<2%) reported during the clinical development of LEVITRA. Excluded from this list are those events that are infrequent and minor, those events that may be commonly observed in the absence of drug therapy, and those events that are not reasonably associated with the drug.

BODY AS A WHOLE: anaphylactic reaction (including laryngeal edema), asthenia, face edema, pain

AUDITORY: tinnitus

CARDIOVASCULAR: angina pectoris, chest pain, hypertension, hypotension, myocardial ischemia, myocardial infarction, palpitation, postural hypotension, syncope, tachycardia

DIGESTIVE: abdominal pain, abnormal liver function tests, diarrhea, dry mouth, dysphagia, esophagitis, gastritis, gastroesophageal reflux, GGTP increased, vomiting

MUSCULOSKELETAL: arthralgia, back pain, myalgia, neck pain

NERVOUS: hypertonia, hypesthesia, insomnia, paresthesia, somnolence, vertigo

RESPIRATORY: dyspnea, epistaxis, pharyngitis

SKIN AND APPENDAGES: photosensitivity reaction, pruritus, rash, sweating

OPHTHALMOLOGIC: abnormal vision, blurred vision, chromatopsia, changes in color vision, conjunctivitis (increased redness of the eye), dim vision, eye pain, glaucoma, photophobia, watery eyes.

UROGENITAL: abnormal ejaculation, priapism (including prolonged or painful erections)

POST-MARKETING EXPERIENCE

Ophthalmologic

Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), a cause of decreased vision including permanent loss of vision, has been reported rarely post-marketing in temporal association with the use of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors, including LEVITRA. Most, but not all, of these patients had underlying anatomic or vascular risk factors for development of NAION, including but not necessarily limited to: low cup to disc ratio ("crowded disc"), age over 50, diabetes, hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia and smoking. It is not possible to determine whether these events are related directly to the use of PDE5 inhibitors, to the patient's underlying vascular risk factors or anatomical defects, to a combination of these factors, or to other factors (see **PRECAUTIONS, Information for Patients**).

PRECAUTIONS, Information for Patients

Visual disturbances including vision loss (temporary or permanent), such as visual field defect, retinal vein occlusion, and reduced visual acuity, have also been reported rarely in post-marketing experience. It is not possible to determine whether these events are related directly to the use of LEVITRA.

OVERDOSAGE

The maximum dose of LEVITRA for which human data are available is a single 120 mg dose administered to eight healthy male volunteers. The majority of these subjects experienced reversible back pain/myalgia and/or "abnormal vision."

In cases of overdose, standard supportive measures should be taken as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance because vardenafil is highly bound to plasma proteins and is not significantly eliminated in the urine.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For most patients, the recommended starting dose of LEVITRA is 10 mg, taken orally approximately 60 minutes before sexual activity. The dose may be increased to a maximum recommended dose of 20 mg or decreased to 5 mg based on efficacy and side effects. The maximum recommended dosing frequency is once per day. LEVITRA can be taken with or without food. Sexual stimulation is required for a response to treatment.

Geriatrics: A starting dose of 5 mg LEVITRA should be considered in patients ≥ 65 years of age (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics in Special Populations** and **PRECAUTIONS**).

Hepatic Impairment: For patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), no dose adjustment of LEVITRA is required. Vardenafil clearance is reduced in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B), and a starting dose of 5 mg LEVITRA is recommended. The maximum dose in patients with moderate hepatic impairment should not exceed 10 mg. LEVITRA has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Metabolism and Excretion, WARNINGS** and **PRECAUTIONS**).

Renal Impairment: For patients with mild ($CL_{cr} = 50-80$ ml/min), moderate ($CL_{cr} = 30-50$ ml/min), or severe ($CL_{cr} < 30$ ml/min) renal impairment, no dose adjustment is required. LEVITRA has not been evaluated in patients on renal dialysis (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Metabolism and Excretion** and **PRECAUTIONS**).

Concomitant Medications: The dosage of LEVITRA may require adjustment in patients receiving potent CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, atazanavir, and clarithromycin as well as in other patients receiving moderate CYP3A4 inhibitors such as erythromycin (see **WARNINGS, PRECAUTIONS, Drug Interactions**). For ritonavir, a single dose of 2.5 mg LEVITRA should not be exceeded in a 72-hour period. For indinavir, saquinavir, atazanavir, ketoconazole 400 mg daily, itraconazole 400 mg daily, and clarithromycin, a single dose of 2.5 mg LEVITRA should not be exceeded in a 24-hour period. For ketoconazole 200 mg daily, itraconazole 200 mg daily, and erythromycin, a single dose of 5 mg LEVITRA should not be exceeded in a 24-hour period. For alpha-blockers, caution is advised when PDE5 inhibitors, including LEVITRA, are used concomitantly with alpha-blockers because of the potential for an additive effect on blood pressure. In some patients, concomitant use of these two drug classes can lower blood pressure significantly (see **PRECAUTIONS, Alpha-blockers and Drug Interactions**) leading to symptomatic hypotension (e.g., fainting). Concomitant treatment should be initiated only if the patient is stable on his alpha blocker therapy. In those patients who are stable on alpha-blocker therapy, LEVITRA should be initiated at a dose of 5 mg (2.5 mg when used concomitantly with certain CYP3A4 inhibitors - see **Drug Interactions**).

HOW SUPPLIED

LEVITRA (vardenafil HCl) is formulated as orange, film-coated round tablets with debossed "BAYER" cross on one side and "2.5", "5", "10", and "20" on the other side equivalent to 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, and 20 mg of vardenafil, respectively.

Package	Strength	NDC Code
Bottles of 30	2.5 mg	0085-1923-01
	5 mg	0085-1945-01
	10 mg	0085-1901-01
	20 mg	0085-1934-01

Recommended Storage: Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Manufactured by:



Bayer HealthCare

Bayer Pharmaceuticals Corporation
400 Morgan Lane
West Haven, CT 06516
Made in Germany

Marketed by:



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline
Research Triangle Park
NC 27709

Distributed and Marketed by:



Schering-Plough

Schering Corporation
Kenilworth, NJ 07033

LEVITRA is a registered trademark of Bayer Aktiengesellschaft and is used under license by GlaxoSmithKline and Schering Corporation.

Rx Only

08918646, R.3

©2007 Bayer Pharmaceuticals Corporation

3/07

13341

Printed in U.S.A.

Patient Information
LEVITRA[®] (Luh-VEE-Trah)
(vardenafil HCl) Tablets

Read the Patient Information about LEVITRA before you start taking it and again each time you get a refill. There may be new information. You may also find it helpful to share this information with your partner. This leaflet does not take the place of talking with your doctor. You and your doctor should talk about LEVITRA when you start taking it and at regular checkups. If you do not understand the information, or have questions, talk with your doctor or pharmacist.

WHAT IMPORTANT INFORMATION SHOULD YOU KNOW ABOUT LEVITRA?

LEVITRA can cause your blood pressure to drop suddenly to an unsafe level if it is taken with certain other medicines. With a sudden drop in blood pressure, you could get dizzy, faint, or have a heart attack or stroke.

Do not take LEVITRA if you:

- take any medicines called “nitrates.”
- use recreational drugs called “poppers” like amyl nitrate and butyl nitrate.

(See “Who Should Not Take LEVITRA?”)

Tell all your healthcare providers that you take LEVITRA. If you need emergency medical care for a heart problem, it will be important for your healthcare provider to know when you last took LEVITRA.

WHAT IS LEVITRA?

LEVITRA is a prescription medicine taken by mouth for the treatment of erectile dysfunction (ED) in men.

ED is a condition where the penis does not harden and expand when a man is sexually excited, or when he cannot keep an erection. A man who has trouble getting or keeping an erection should see his doctor for help if the condition bothers him. LEVITRA may help a man with ED get and keep an erection when he is sexually excited.

LEVITRA does not:

- cure ED
- increase a man’s sexual desire
 - protect a man or his partner from sexually transmitted diseases, including HIV. Speak to your doctor about ways to guard against sexually transmitted diseases.
- serve as a male form of birth control

LEVITRA is only for men with ED. LEVITRA is not for women or children. LEVITRA must be used only under a doctor’s care.

HOW DOES LEVITRA WORK?

When a man is sexually stimulated, his body’s normal physical response is to increase blood flow to his penis. This results in an erection. LEVITRA helps increase blood flow to the penis and may help men with ED get and keep an erection satisfactory for sexual activity. Once a man has completed sexual activity, blood flow to his penis decreases, and his erection goes away.

WHO CAN TAKE LEVITRA?

Talk to your doctor to decide if LEVITRA is right for you.

LEVITRA has been shown to be effective in men over the age of 18 years who have erectile dysfunction, including men with diabetes or who have undergone prostatectomy.

WHO SHOULD NOT TAKE LEVITRA?

Do not take LEVITRA if you:

- **take any medicines called “nitrates”** (See “What important information should you know about LEVITRA?”). Nitrates are commonly used to treat angina. Angina is a symptom of heart disease and can cause pain in your chest, jaw, or down your arm.

Medicines called nitrates include nitroglycerin that is found in tablets, sprays, ointments, pastes, or patches. Nitrates can also be found in other medicines such as isosorbide dinitrate or isosorbide mononitrate. Some recreational drugs called “poppers” also contain nitrates, such as amyl nitrate and butyl nitrate. Do not use LEVITRA if you are using these drugs. Ask your doctor or pharmacist if you are not sure if any of your medicines are nitrates.

- **you have been told by your healthcare provider to not have sexual activity because of health problems.** Sexual activity can put an extra strain on your heart, especially if your heart is already weak from a heart attack or heart disease.
- **are allergic to LEVITRA or any of its ingredients.** The active ingredient in LEVITRA is called vardenafil. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients.

WHAT SHOULD YOU DISCUSS WITH YOUR DOCTOR BEFORE TAKING LEVITRA?

Before taking LEVITRA, tell your doctor about all your medical problems, including if you:

- **have heart problems** such as angina, heart failure, irregular heartbeats, or have had a heart attack. Ask your doctor if it is safe for you to have sexual activity.
- **have low blood pressure or have high blood pressure that is not controlled**
- **have had a stroke**
- **or any family members have a rare heart condition known as prolongation of the QT interval (long QT syndrome)**
- **have liver problems**
- **have kidney problems and require dialysis**
- **have retinitis pigmentosa, a rare genetic (runs in families) eye disease**
- **have ever had severe vision loss, or if you have an eye condition called non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)**
- **have stomach ulcers**
- **have a bleeding problem**
- **have a deformed penis shape or Peyronie’s disease**
- **have had an erection that lasted more than 4 hours**
- **have blood cell problems** such as sickle cell anemia, multiple myeloma, or leukemia

CAN OTHER MEDICATIONS AFFECT LEVITRA?

Tell your doctor about all the medicines you take including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. LEVITRA and other medicines may affect each other.

Always check with your doctor before starting or stopping any medicines. Especially tell your doctor if you take any of the following:

- medicines called nitrates (See “What important information should you know about LEVITRA?”)
- medicines called alpha-blockers. These include Hytrin[®] (terazosin HCl), Flomax[®] (tamsulosin HCl), Cardura[®] (doxazosin mesylate), Minipress[®] (prazosin HCl) or Uroxatral[®] (alfuzosin HCl). Alpha-blockers are sometimes prescribed for prostate problems or high blood pressure. In some patients the use of PDE5 inhibitor drugs, including LEVITRA, with alpha-blockers can lower blood pressure significantly leading to fainting. You should contact the prescribing physician if alpha-blockers or other drugs that lower blood pressure are prescribed by another healthcare provider.
 - medicines that treat abnormal heartbeat. These include quinidine, procainamide, amiodarone and sotalol.
- ritonavir (Norvir[®]) or indinavir sulfate (Crixivan[®]), saquinavir (Fortavase[®] or Invirase[®]) or atazanavir (Reyataz[®])
- ketoconazole or itraconazole (such as Nizoral[®] or Sporanox[®])
- erythromycin or clarithromycin
- other medicines or treatments for ED

HOW SHOULD YOU TAKE LEVITRA?

Take LEVITRA exactly as your doctor prescribes. LEVITRA comes in different doses (2.5 mg, 5 mg, 10 mg, and 20 mg). For most men, the recommended starting dose is 10 mg. **Take LEVITRA no more than once a day.** Doses should be taken at least 24 hours apart. Some men can only take a low dose of LEVITRA because of medical conditions or medicines they take. Your doctor will prescribe the dose that is right for you.

- If you are older than 65 or have liver problems, your doctor may start you on a lower dose of LEVITRA.
- If you have prostate problems or high blood pressure, for which you take medicines called alpha-blockers, your doctor may start you on a lower dose of Levitra.
- If you are taking certain other medicines your doctor may prescribe a lower starting dose and limit you to one dose of LEVITRA in a 72-hour (3 days) period.

Take 1 LEVITRA tablet about 1 hour (60 minutes) before sexual activity. Some form of sexual stimulation is needed for an erection to happen with LEVITRA. LEVITRA may be taken with or without meals.

Do not change your dose of LEVITRA without talking to your doctor. Your doctor may lower your dose or raise your dose, depending on how your body reacts to LEVITRA.

If you take too much LEVITRA, call your doctor or emergency room right away.

WHAT ARE THE POSSIBLE SIDE EFFECTS OF LEVITRA?

The most common side effects with LEVITRA are headache, flushing, stuffy or runny nose, indigestion, upset stomach, or dizziness. These side effects usually go away after a few hours. Call your doctor if you get a side effect that bothers you or one that will not go away.

LEVITRA may uncommonly cause:

- **an erection that won't go away (priapism).** If you get an erection that lasts more than 4 hours, get medical help right away. Priapism must be treated as soon as possible or lasting damage can happen to your penis including the inability to have erections.

- **color vision changes**, such as seeing a blue tinge to objects or having difficulty telling the difference between the colors blue and green.

In rare instances, men taking PDE5 inhibitors (oral erectile dysfunction medicines, including LEVITRA) reported a sudden decrease or loss of vision in one or both eyes. It is not possible to determine whether these events are related directly to these medicines, to other factors such as high blood pressure or diabetes, or to a combination of these. If you experience sudden decrease or loss of vision, stop taking PDE5 inhibitors, including LEVITRA, and call a doctor right away.

These are not all the side effects of LEVITRA. For more information, ask your doctor or pharmacist.

HOW SHOULD LEVITRA BE STORED?

- Store LEVITRA at room temperature between 59° and 86° F (15° to 30° C).
- **Keep LEVITRA and all medicines out of the reach of children.**

GENERAL INFORMATION ABOUT LEVITRA.

Medicines are sometimes prescribed for conditions other than those described in patient information leaflets. Do not use LEVITRA for a condition for which it was not prescribed. Do not give LEVITRA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This leaflet summarizes the most important information about LEVITRA. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your doctor or pharmacist for information about LEVITRA that is written for health professionals.

For more information you can also visit www.LEVITRA.com, or call 1-866-LEVITRA.

WHAT ARE THE INGREDIENTS OF LEVITRA?

Active Ingredient: vardenafil hydrochloride

Inactive Ingredients: microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose, polyethylene glycol, titanium dioxide, yellow ferric oxide, and red ferric oxide.

Norvir (ritonavir) is a trademark of Abbott Laboratories

Crixivan (indinavir sulfate) is a trademark of Merck & Co., Inc.

Invirase or Fortavase (saquinavir mesylate) is a trademark of Roche Laboratories Inc.

Reyataz (atazanavir sulfate) is a trademark of Bristol-Myers Squibb Company

Nizoral (ketoconazole) is a trademark of Johnson & Johnson

Sporanox (itraconazole) is a trademark of Johnson & Johnson

Hytrin (terazosin HCl) is a trademark of Abbott Laboratories

Flomax (tamsulosin HCl) is a trademark of Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

Cardura (doxazosin mesylate) is a trademark of Pfizer Inc.

Minipress (prazosin HCl) is a trademark of Pfizer Inc.

Uroxatral (alfuzosin HCl) is a trademark of Sanofi-Synthelabo

Manufactured by:



Bayer HealthCare

Bayer Pharmaceuticals Corporation
400 Morgan Lane
West Haven, CT 06516
Made in Germany

Marketed by:



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline
Research Triangle Park
NC 27709

Distributed and Marketed by:



Schering-Plough

Schering Corporation
Kenilworth, NJ 07033

LEVITRA is a registered trademark of Bayer Aktiengesellschaft and is used under license by GlaxoSmithKline and Schering Corporation.

Rx Only

089186461P, R.3

©2007 Bayer Pharmaceuticals Corporation

3/07

13341

Printed in U.S.A.

本剤と α 遮断薬の併用に関して、国内外で実施された試験成績及び市販後データ、並びに海外の対応状況、及び国内での対応について

I. 国内外で現在までに得られた本薬と α 遮断薬との併用に関する臨床試験成績及び市販後データ

本薬と α 遮断薬との併用投与に関して、臨床薬理試験成績、第II相から第IV相臨床試験で集積された安全性データの統合解析結果、市販後の使用成績調査結果及び有害事象自発報告例について以下に述べる。

1) α 遮断薬との相互作用に関する臨床薬理試験成績

国外において、健康成人男子を対象とした2試験（試験No. 100480, 100481）及び良性前立腺肥大症患者を対象とした2試験（試験No. 100535, 100547）の計4試験が実施された。

各試験成績の要約を以下に示す。

なお、試験No. 100480、試験No. 100481及び試験No. 100535の3試験の成績については、本薬の初回承認申請時における審査過程で、追加資料として既に提出している。

健康成人男子を対象としたテラゾシンとの相互作用試験（試験No. 100480）

中高年（45～75歳）の健康男子を対象に、 α 遮断薬のテラゾシンを1日1回投与で、14日間かけて10 mg〔国内承認用量は1日最高8 mgまで（分2）〕まで増量し、定常状態で本薬10 mg及び20 mgを併用投与し、血圧への影響を検討した。

本試験はパートIとIIに分かれており、いずれのパートともプラセボ対照、二重盲検、3期クロスオーバー法により実施された。

試験開始1日目から14日目までテラゾシンを1日1回単独投与したが、その間に用量漸増法により1回10 mgまで増量し、以後、治験期間を通じて継続投与した。15日目より、パートIとして、プラセボ、本薬10 mg、20 mgをそれぞれ48時間の休薬期間において、テラゾシンの投与6時間後に単回経口投与した。さらに、22日目からは、パートIIとして、プラセボ、本薬10 mg、20 mgをそれぞれテラゾシンの投与と同時に単回経口投与した。

主要評価パラメータは、治験薬投与後6時間以内に認められた立位収縮期血圧のベースラインからの最大変化量とした。

パートIでは、被験者30例中、第1期で2例、さらに第3期で2例において有害事象（起立性低血圧が2例、起立性低血圧・浮動性めまい及び胃食道逆流・食道潰瘍が各1例）によりそれ以降の治験薬の投与が中止された（補足資料1）。また、その後に実施されたパートIIでは、参加した26例のうち、第1期に13例で有害事象（低血圧が12例、起立性低血圧が1例）が発現し、治験薬の投与が中止されたことから、この時点で当該治験を中止した（補足資料1）。

本試験における被験者数、投与中止例数及び中止時期を表1-1に、中止の原因となった有害事象の概略を表1-2に、パートIIの第1期で投与が中止された13例の立位血圧及び脈拍数を表1-3に示す。

表 1 - 1 被験者数, 投与中止例数及び中止時期

	無作為化	テラゾシン 導入期	パート I			パート II
			第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 1 期
被験者数	30	30	30	28	28	26
投与中止例数	0	0	2	0	2	13
被験者 No.			No. 17, 28		No. 11, 13	No. 6, 8, 14, 15, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 30

表 1 - 2 投与中止の原因となった有害事象の概要

被験者 No.	有害事象名	パート, 期	投与法*	発現時期 (治験薬投与後の時間)	持続時間	程度	転帰
6	低血圧	II, 1	F	17 分後	11 時間 36 分間	軽度	消失
8	低血圧	II, 1	E	27 分後	6 時間 30 分間	軽度	消失
11	起立性低血圧	I, 3	A	1 日と 2 時間 24 分後	1 時間 16 分間	中等度	消失
13	胃食道逆流 食道潰瘍	I, 2 I, 3	C B	6 時間 36 分後 4 日と 3 時間 36 分後	4 日間と 17 時間 -	軽度 高度	消失 継続
14	低血圧	II, 1	E	23 分後	11 時間 30 分間	軽度	消失
15	低血圧	II, 1	F	2 時間 57 分後	3 時間 56 分間	軽度	消失
17	起立性低血圧	I, 1	C**	5 時間 51 分後**	26 分間	中等度	消失
18	低血圧	II, 1	E	42 分後	3 時間 15 分間	軽度	消失
19	低血圧	II, 1	F	23 分後	30 分間	軽度	消失
21	低血圧	II, 1	F	42 分後	1 時間 15 分間	軽度	消失
22	低血圧	II, 1	E	27 分後	1 時間 30 分間	軽度	消失
23	低血圧	II, 1	E	1 時間 28 分後	3 時間 25 分間	軽度	消失
25	低血圧	II, 1	D	5 時間 57 分後	56 分間	軽度	消失
26	低血圧	II, 1	F	4 時間 53 分後	1 時間	軽度	消失
27	起立性低血圧	II, 1	F	1 時間 8 分後	15 分間	中等度	消失
28	浮動性めまい 起立性低血圧	I, 1 I, 1	B B	6 時間 24 分後 6 時間 27 分後	4 時間 27 分間 11 時間 26 分間	軽度 中等度	消失 消失
30	低血圧	II, 1	E	4 時間 53 分後	7 時間	軽度	消失

* : A : テラゾシン投与 6 時間後にプラセボを投与, B : テラゾシン投与 6 時間後に本薬 10 mg を投与

C : テラゾシン投与 6 時間後に本薬 20 mg を投与, D : テラゾシンとプラセボを同時投与

E : テラゾシンと本薬 10 mg を同時投与, F : テラゾシンと本薬 20 mg を同時投与

** : バルデナフィル 20 mg 投与前に発現しており, 発現時期はテラゾシン投与後の時間

表 1-3 パートIIの第1期で投与中止となった被験者の立位血圧及び脈拍数

被験者 No.	有害事象名	投与法*	収縮期血圧 (mmHg)			拡張期血圧 (mmHg)			脈拍数 (/min.)		
			ベースライン	最小値	変化量	ベースライン	最小値	変化量	ベースライン	最大値	変化量
6	低血圧	F	99	84	-15	72	52	-20	76	110	34
8	低血圧	E	110	80	-30	70	43	-27	70	90	20
14	低血圧	E	101	73	-28	67	48	-19	85	111	26
15	低血圧	F	117	86	-31	78	55	-23	76	117	41
18	低血圧	E	130	88	-42	69	50	-19	79	103	24
19	低血圧	F	107	92	-15	67	58	-9	73	88	15
21	低血圧	F	117	90	-27	72	56	-16	58	80	22
22	低血圧	E	105	75	-30	67	53	-14	64	100	36
23	低血圧	E	123	69	-54	65	42	-23	67	86	19
25	低血圧	D	113	96	-17	67	56	-11	80	97	17
26	低血圧	F	143	94	-49	73	53	-20	83	100	17
27	起立性低血圧	F	126	82	-44	71	43	-28	53	100	47
30	低血圧	E	112	82	-30	68	45	-23	60	75	15

* D: テラゾシンとプラセボを同時投与, E: テラゾシンと本薬 10 mg を同時投与, F: テラゾシンと本薬 20 mg を同時投与

<試験成績>

薬力学的検討において、テラゾシンの投与 6 時間後に本薬 10 mg, 20 mg を単回投与した場合には、プラセボを投与した場合と比較して立位での収縮期血圧が最大でそれぞれ 7 mmHg, 11 mmHg, 拡張期血圧が最大で 4 mmHg, 7 mmHg 低下し、本薬の投与量に依存した血圧の低下が認められた (表 1-4)。

また、第1期のみの成績ではあるが、テラゾシンと本薬 10 mg, 20 mg を同時投与した場合には、立位での収縮期血圧が最大でそれぞれ 23 mmHg, 14 mmHg, 拡張期血圧は両投与量とも最大で 9 mmHg 低下しており、その程度はテラゾシンの投与 6 時間後に本薬を投与した場合と比較して大きかった (表 1-5)。

表 1-4 パートIにおける立位収縮期及び拡張期血圧の最大変化量
- テラゾシン投与 6 時間後に治験薬を投与 (28 例) -

	投与群	平均値 ¹ (SE)	比較	点推定値 ²	95%信頼区間
立位収縮期血圧 (mmHg) ³	プラセボ (A)	-10 (1.40)			
	10 mg (B)	-17 (1.40)	B-A	-7	[-10, -3]
	20 mg (C)	-21 (1.40)	C-A	-11	[-14, -7]
立位拡張期血圧 (mmHg) ³	プラセボ (A)	-5 (0.96)			
	10 mg (B)	-9 (0.95)	B-A	-4	[-6, -1]
	20 mg (C)	-12 (0.96)	C-A	-7	[-9, -4]

1: ANCOVA モデルからの算術平均値 2: 算術平均値の差 3: ベースラインからの最大変化量

表 1-5 パート II における立位収縮期及び拡張期血圧の最大変化量
- テラゾシンと治験薬を同時投与 (9 例) -

	プラセボ N=9	10 mg N=8	20 mg N=9
立位収縮期血圧 (mmHg)			
ベースライン	122 (13.7)	118 (13.9)	118 (13.8)
最小値	108 (6.5)	82 (10.0)	90 (6.6)
ベースラインからの最大変化量	-14 (13.1)	-37 (9.0)	-28 (14.5)
立位拡張期血圧 (mmHg)			
ベースライン	77 (6.8)	71 (7.0)	75 (4.8)
最小値	66 (6.5)	50 (7.5)	54 (4.7)
ベースラインからの最大変化量	-11 (6.9)	-20 (5.8)	-20 (5.6)

平均値 (SE)

薬物動態学的検討において、テラゾシンの投与 6 時間後に本薬を投与した場合、テラゾシンの薬物動態に影響は認められなかった (表 1-6)。また、本薬の薬物動態学的パラメータ (AUC_{0-t} 及び C_{max}) は、単独投与時と大差はなく、テラゾシンとの併用による影響は認められなかった (表 1-7)。なお、パート II では、第 1 期で試験が中止されたため、検討例数が少なく、被験者間にばらつきがみられたが、テラゾシンの薬物動態学的パラメータは投与群間で類似しており、本薬の薬物動態学的パラメータもパート I とほぼ同様の成績であった (表 1-8, 1-9)。

表 1-6 テラゾシンの薬物動態学的パラメータ [幾何平均値 (CV : %)]
- パート I (テラゾシン投与 6 時間後に治験薬を投与) -

投与群	N	AUC_{0-t} [ng·h/mL]	C_{max} [ng/mL]	T_{max}^* [h]
プラセボ	28	2667 (26)	293 (24)	0.75 (0.50-3.00)
本薬 10 mg	28	2686 (28)	276 (27)	1.00 (0.50-4.00)
本薬 20 mg	28	2689 (30)	289 (31)	1.00 (0.50-2.00)

*: 中央値 (範囲)

表 1-7 本薬の薬物動態学的パラメータ [算術平均値±標準偏差]
- パート I (テラゾシン投与 6 時間後に治験薬を投与) -

投与群	N	AUC_{0-t} [ng·h/mL]	C_{max} [ng/mL]	T_{max}^* [h]
本薬 10 mg	28	34.6±12.4	7.4±3.0	2.00 (0.50-4.00)
本薬 20 mg	24**	73.6±31.4	15.4±6.3	2.00 (1.00-6.00)

*: 中央値 (範囲)

** : 解析困難な PK データを示した 2 例、本薬 20 mg 錠を 2 錠服用した 1 例、いずれの採血時点でも血漿中濃度が NQ (Not Quantifiable) であった 1 例の計 4 例を除いた。

表 1-8 テラゾシンの薬物動態学的パラメータ [幾何平均値 (CV : %)]

- パートII (テラゾシンと治験薬を同時投与) -

投与群	N	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} * [h]
プラセボ	9	3601 (1245)	392 (144)	0.50 (0.50-1.50)
本薬 10 mg	8	2864 (392)	382 (89)	0.50 (0.50-2.00)
本薬 20 mg	9	2418 (448)	298 (47)	1.00 (0.50-1.00)

*: 中央値 (範囲)

表 1-9 本薬の薬物動態学的パラメータ [算術平均値±標準偏差]

- パートII (テラゾシンと治験薬を同時投与) -

投与群	N	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} * [h]
本薬 10 mg	8	29.5± 9.9	9.3± 5.7	1.00 (0.50-2.00)
本薬 20 mg	9	84.7±38.7	25.7±10.2	1.00 (0.50-1.50)

*: 中央値 (範囲)

試験期間中に、有害事象が計 69 件認められ、低血圧が 13 件と最も多かったが、テラゾシンの投与 6 時間後に本薬を投与した場合では低血圧は認められなかった (表 1-10)。

表 1-10 試験期間中に認められた有害事象発現例数

	テラゾシン 導入期	投与群					
		A	B	C	D	E	F
被験者数	30	28	29	28	9	8	9
有害事象発現例数	10	3	10	14	1	6	6
有害事象発現件数	10	3	15	19	1	9	12
最多発現有害事象: 低血圧	0	0	0	0	1	6	6

A: テラゾシン投与 6 時間後にプラセボを投与, B: テラゾシン投与 6 時間後に本薬 10 mg を投与,
C: テラゾシン投与 6 時間後に本薬 20 mg を投与, D: テラゾシンとプラセボを同時投与,
E: テラゾシンと本薬 10 mg を同時投与, F: テラゾシンと本薬 20 mg を同時投与

健康成人男子を対象としたタムスロシンとの相互作用試験 (試験 No. 100481)

中高年 (45~75 歳) の健康男子を対象に、α遮断薬のタムスロシン 0.4 mg [国内通常用量は 0.2 mg (分 1)] を 1 日 1 回反復投与し、定常状態下で本薬 10 mg 及び 20 mg を併用投与し、血圧への影響を検討した。

本試験はパート I と II に分かれており、いずれのパートともプラセボ対照、二重盲検、3 期クロスオーバー法により実施された。

試験開始 1 日目から 5 日目まではタムスロシン 0.4 mg を 1 日 1 回単独投与した。以後、

タムスロシンは試験期間を通じて同用法・用量にて継続投与された。6日目より、パートIとして、プラセボ、本薬10mg、20mgをそれぞれ48時間の休薬期間をおいて、タムスロシンの投与10時間後に単回経口投与した。さらに13日目からは、パートIIとして、プラセボ、本薬10mg、20mgをそれぞれタムスロシンの投与4時間後（本薬のCmaxがタムスロシンと同時期になるように）に単回経口投与した。

主要評価パラメータは、治験薬投与後6時間以内に認められた立位収縮期血圧のベースラインからの最大変化量とした。

<試験成績>

本試験における組み入れ例数は31例であり、そのうち30例で治験薬の投与が行われた。薬力学的検討において、タムスロシンの投与10時間後に本薬10mg、20mgを単回投与した場合には、プラセボを投与した場合と比較して、立位での収縮期血圧が最大でそれぞれ4mmHg、8mmHg、拡張期血圧が最大で3mmHg、4mmHg低下した。また、タムスロシンの投与4時間後に本薬10mg、20mgを単回投与した場合には、両投与量とも立位での収縮期血圧が最大8mmHg、拡張期血圧が最大7mmHgの低下であり、本薬とタムスロシンとの投与間隔の違いによる明らかな差は認められなかった（表1-11）。

表1-11 立位収縮期及び拡張期血圧の最大変化量

	投与群	平均値 ¹ (SE)	比較	点推定値 ²	95%信頼区間
パートI：タムスロシン投与10時間後に治験薬を投与（20例）					
立位収縮期血圧 (mmHg) ³	プラセボ (A)	-9 (2.1)			
	10 mg (B)	-13 (2.1)	B-A	-4	[-8, -1]
	20 mg (C)	-17 (2.1)	C-A	-8	[-11, -4]
立位拡張期血圧 (mmHg) ³	プラセボ (A)	-8 (1.4)			
	10 mg (B)	-11 (1.4)	B-A	-3	[-6, 0]
	20 mg (C)	-12 (1.4)	C-A	-4	[-7, 0]
パートII：タムスロシン投与4時間後に治験薬を投与（14例）					
立位収縮期血圧 (mmHg) ³	プラセボ (A)	-11 (2.6)			
	10 mg (B)	-19 (2.5)	B-A	-8	[-14, -2]
	20 mg (C)	-19 (2.7)	C-A	-8	[-14, -1]
立位拡張期血圧 (mmHg) ³	プラセボ (A)	-7 (2.5)			
	10 mg (B)	-14 (2.4)	B-A	-7	[-12, -2]
	20 mg (C)	-13 (2.5)	C-A	-7	[-12, -1]

1：ANCOVAモデルからの算術平均値 2：算術平均値の差 3：ベースラインからの最大変化量

薬物動態学的検討において、タムスロシンの投与 10 時間後あるいは 4 時間後に本薬を投与した場合のいずれにおいても、タムスロシン及び本薬の薬物動態に影響はみられなかった (表 1 - 12, 1 - 13, 1 - 14 及び 1 - 15)。

表 1 - 12 タムスロシンの薬物動態学的パラメータ [幾何平均値 (CV : %)]
- パート I (タムスロシン投与 10 時間後に治験薬を投与) -

投与群	N	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	Cmax [ng/mL]	Tmax* [h]
プラセボ	21	178 (49)	13.8 (45)	3.98 (1.50-6.00)
本薬 10 mg	20	174 (48)	13.2 (43)	4.00 (3.00-8.00)
本薬 20 mg	21	171 (49)	14.3 (34)	4.00 (2.13-12.00)

* : 中央値 (範囲)

表 1 - 13 本薬の薬物動態学的パラメータ [算術平均値±標準偏差]
- パート I (タムスロシン投与 10 時間後に治験薬を投与) -

投与群	N	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	Cmax [ng/mL]	Tmax* [h]
本薬 10 mg	20	31.0±18.6	8.2± 4.9	1.13 (0.48-2.15)
本薬 20 mg	22	63.7±37.0	16.7±12.4	1.54 (0.55-2.98)

* : 中央値 (範囲)

表 1 - 14 タムスロシンの薬物動態学的パラメータ [幾何平均値 (CV : %)]
- パート II (タムスロシン投与 4 時間後に治験薬を投与) -

投与群	N	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	Cmax [ng/mL]	Tmax* [h]
プラセボ	14	190 (63)	15.0 (56)	4.00 (2.12-6.00)
本薬 10 mg	14	164 (60)	15.0 (54)	3.57 (3.00-8.00)
本薬 20 mg	12	190 (53)	14.9 (50)	3.57 (3.00-6.12)

* : 中央値 (範囲)

表 1 - 15 本薬の薬物動態学的パラメータ [算術平均値±標準偏差]
- パート II (タムスロシン投与 4 時間後に治験薬を投与) -

投与群	N	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	Cmax [ng/mL]	Tmax* [h]
本薬 10 mg	13	37.0±19.9	8.2±3.8	1.60 (0.58-3.00)
本薬 20 mg	13	82.9±36.7	16.0±5.9	1.20 (0.63-2.15)

* : 中央値 (範囲)

試験期間中に、有害事象が計 175 件認められ、最も多かった有害事象は頭痛の 29 件であった（表 1 - 16）。なお、立位収縮期血圧が 85 mmHg 以下に低下した症例が、タムスロシンの投与 10 時間後に本薬 20 mg を投与した 1 例（1 件：80 mmHg）及びタムスロシンの投与 4 時間後に本薬 10 mg を投与した 2 例（3 件：すべて 80 mmHg）に認められており、これらの事象は重篤な有害事象であると判断された。

表 1 - 16 試験期間中に認められた有害事象発現例数

	タムスロシン 導入期	投与群					
		A	B	C	D	E	F
被験者数	30	21	21	24	15	16	13
有害事象発現例数	11	12	12	12	3	13	9
有害事象発現件数	29	23	26	35	4	30	28
最多発現有害事象：頭痛	4	4	5	7	1	5	3

A：タムスロシン投与 10 時間後にプラセボを投与，B：タムスロシン投与 10 時間後に本薬 10 mg を投与，
C：タムスロシン投与 10 時間後に本薬 20 mg を投与，D：タムスロシン投与 4 時間後にプラセボを投与，
E：タムスロシン投与 4 時間後に本薬 10 mg を投与，F：タムスロシン投与 4 時間後に本薬 20 mg を投与

これら 2 試験（試験 No. 100480 及び試験 No. 100481）は、本薬と α 遮断薬（テラゾシン及びタムスロシン）の薬学的相互作用が最大となるような試験デザインで実施された。すなわち、健康成人男子である被験者に対して α 遮断薬の高用量を反復投与（特に試験 No. 100480 では α 遮断薬であるテラゾシンが 14 日間かけて強制的に高用量である 10 mg まで漸増）し、頻回に起立させるという体位負荷がかかった条件下で、本薬との併用投与による血圧への影響が検討された。したがって、これらの試験から得られた成績は、本薬と α 遮断薬との併用により臨床的に起こり得る血圧低下のリスクを過大評価したものと考えられた。

そこで、実際に α 遮断薬による治療が行われている良性前立腺肥大症患者を対象とした本薬と α 遮断薬との相互作用に関する更なる検討が必要と考えられた。

α 遮断薬（タムスロシンあるいはテラゾシン）が投与されている良性前立腺肥大症患者における相互作用試験（試験 No. 100535）

α 遮断薬（タムスロシンあるいはテラゾシン）による治療で安定している良性前立腺肥大症患者（40～80 歳）を対象として、本薬 5 mg を併用投与し、血圧への影響を検討した。

本試験はステージ I とステージ II に分かれており、いずれのステージともプラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー法により実施された。

α 遮断薬を 1 日 1 回連日服用している患者に対して、ステージ I ではプラセボと本薬 5 mg を 3～5 日間の休薬期間をおいて、 α 遮断薬（本試験に組み入れられる前と同じ用量）の投与 6 時間後に、ステージ II では α 遮断薬の投与と同時に単回経口投与した。

主要評価項目は、治験薬投与後 6 時間以内に認められた臥位収縮期血圧のベースラインからの最大変化量とした。

<試験成績>

本試験では 42 例に治験薬の投与が行われた。

タムスロシンを服用している患者及びテラゾシンを服用している患者における収縮期血圧の最大変化量をそれぞれ表 1 - 17 及び表 1 - 18 に示す。

タムスロシン投与 6 時間後あるいは同時に本薬を投与した場合、臥位収縮期血圧における平均最大変化量は、プラセボ投与時との差で見るとそれぞれ -5 mmHg, -4 mmHg と小さく、立位収縮期血圧における平均最大変化量は -4 mmHg, -6 mmHg と臥位収縮期血圧における平均最大変化量と差は認められなかった。

一方、テラゾシン投与 6 時間後あるいは同時に本薬を投与した場合においても、臥位の収縮期血圧における平均最大変化量はともに -4 mmHg, 立位収縮期血圧でそれぞれ -4 mmHg, -3 mmHg であり、本薬の投与時期に関わらず収縮期血圧における平均最大変化量は小さかった。

なお、臥位及び立位の拡張期血圧についても平均最大変化量は同様に小さく、タムスロシンとの併用時で -1 ~ -3 mmHg, テラゾシンとの併用時で -2 ~ -5 mmHg の範囲内であった。

表 1 - 17 タムスロシン服用患者における臥位及び立位収縮期血圧の最大変化量

	投与群	平均値 ¹	比較	点推定値	95%信頼区間
ステージ I : タムスロシン投与 6 時間後に治験薬を投与 (20 例)					
臥位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-8.7			
	5 mg (B)	-13.5	B-A	-5	[-7.9, -1.7]
立位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-11.2			
	5 mg (B)	-15.6	B-A	-4	[-8.3, -0.5]
ステージ II : タムスロシンと治験薬を同時投与 (21 例)					
臥位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-8.4			
	5 mg (B)	-12.3	B-A	-4	[-7.0, -0.8]
立位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ (A)	-9.5			
	5 mg (B)	-15.5	B-A	-6	[-9.9, -2.1]

1 : ANCOVA からの LS mean

2 : ベースラインからの最大変化量

表 1 - 18 テラゾシン服用患者における臥位及び立位収縮期血圧の最大変化量

	投与群	平均値 ¹	比較	点推定値	95%信頼区間
ステージ I : テラゾシン投与 6 時間後に治験薬を投与 (19 例)					
臥位収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ (A)	-6.7			
	5 mg (B)	-10.6	B-A	-4	[-7.1, -0.7]
立位収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ (A)	-9.1			
	5 mg (B)	-13.0	B-A	-4	[-7.4, -0.5]
ステージ II : テラゾシンと治験薬を同時投与 (20 例)					
臥位収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ (A)	-10.4			
	5 mg (B)	-14.0	B-A	-4	[-6.7, -0.5]
立位収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ (A)	-12.8			
	5 mg (B)	-16.1	B-A	-3	[-6.7, -0.1]

1 : ANCOVA からの LS mean

次に、血圧低下に関するアウトライヤー (Outlier) 解析を行った。

アウトライヤーの基準については治験実施計画書で予め規定しており、「拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下」、「収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下」、「最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下」あるいは「最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下」に該当した症例をアウトライヤーとした。

タムスロシンを服用している患者及びテラゾシンを服用している患者におけるアウトライヤー解析結果をそれぞれ表 1 - 19 及び表 1 - 20 に示す。

タムスロシン服用患者では、本薬投与時とプラセボ投与時との間で、臥位及び立位とも「拡張期血圧が 20mmHg 以上の低下」あるいは「収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下」を認めた症例数に差はみられなかった。また、「最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下」となった症例は臥位及び立位ともに認められなかった。一方、「最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下」であった症例は、臥位では 1 例も認められなかったが、立位では本薬をタムスロシン投与 6 時間後した場合と同時に投与した場合とで 2 例ずつ認められた。これらの症例では、浮動性めまいを含む神経系の有害事象は報告されていなかった。また、いずれの症例ともプラセボ投与時には、「最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下」の基準には達しなかったものの、100 mmHg 未満に低下しており、タムスロシンの単独投与でも著明な血圧低下が認められていた症例であった。

テラゾシン服用患者についてみると、臥位では本薬投与時とプラセボ投与時の間で「拡張期血圧が 20mmHg 以上の低下」あるいは「収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下」に該当した症例数に差はみられなかったが、立位では本薬とテラゾシンを同時投与した場合において「収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下」を示した症例が 5 例 (プラセボでは 2 例) 認められた。これらの症例のうち、「最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下」となった症例は 1 例で、当該症例における最低収縮期血圧は 80 mmHg (本薬投与 1 時間後) であり、その 30 分後には 109 mmHg に上昇し、それ以降は投与 6 時間後まで 88 から 104 mmHg の範囲で推移した。この間に認められた有害事象は軽度の浮動性めまいと頭部ふらふら感であった。また、当該症例におけるブ

ラセボ投与時の立位収縮期血圧は 91 mmHg と低かった。

表 1 - 19 タムスロシン服用患者におけるアウトライヤー解析結果

	<ステージ I> タムスロシン投与 6 時間後に 治験薬を投与		<ステージ II> タムスロシンと治験薬を 同時投与	
	プラセボ	5 mg	プラセボ	5 mg
臥 位				
症例数	21	21	21	21
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
立 位				
症例数	21	21	21	21
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	2 (10%)

表 1 - 20 テラゾシン服用患者におけるアウトライヤー解析結果

	<ステージ I> テラゾシン投与 6 時間後に 治験薬を投与		<ステージ II> テラゾシンと治験薬を 同時投与	
	プラセボ	5 mg	プラセボ	5 mg
臥 位				
症例数	21	19~20	21	20
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	0 (0%)	1 (5%)	2 (10%)	2 (10%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
立 位				
症例数	21	19~20	21	20
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	0 (0%)	0 (0%)	3 (14%)	3 (15%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	5 (25%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)

本試験における有害事象発現率は、プラセボ及び本薬 5 mg をタムスロシン投与 6 時間後に投与した場合でそれぞれ 24% (5/21 例) 及び 48% (10/21 例), 同時投与した場合で 10% (2/21 例) 及び 48% (10/21 例) であり, テラゾシンとの併用投与時では, 投与 6 時間後の投与で 19% (4/21 例) 及び 24% (5/21 例), 同時投与で 19% (4/21 例) 及び 38% (8/21 例) であった。比較的多く認められた有害事象は頭痛, 鼻閉及び潮紅であり, PDE5 阻害剤によくみられる症状であった (表 1 - 21)。なお, それらのほとんどは軽度で一過性であり, 高度の有害事象は認められなかった。

また, 試験期間中に臨床的に問題となるような臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表 1 - 21 有害事象発現頻度

投与群	<ステージ 1> α遮断薬投与 6 時間後に 治験薬を投与		<ステージ 2> α遮断薬と治験薬を 同時投与	
	プラセボ	5 mg	プラセボ	5 mg
タムスロシン服用患者				
症例数	21	21	21	21
有害事象発現例数	5 (24%)	10 (48%)	2 (10%)	10 (48%)
頭痛	3 (14%)	4 (19%)	1 (5%)	1 (5%)
鼻閉	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	3 (14%)
潮紅	0 (0%)	5 (24%)	0 (0%)	3 (14%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
テラゾシン服用患者				
症例数	21	21	21	21
有害事象発現例数	4 (19%)	5 (24%)	4 (19%)	8 (38%)
頭痛	2 (10%)	3 (14%)	1 (5%)	1 (5%)
鼻閉	1 (5%)	5 (24%)	2 (10%)	4 (19%)
潮紅	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
浮動性めまい	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	3 (14%)

以上のように, α遮断薬 (タムスロシンあるいはテラゾシン) による治療で安定している良性前立腺肥大症患者に対して, α遮断薬の投与 6 時間後又は同時に本薬 5 mg を併用投与して血圧に対する影響を検討した結果, 本薬 5 mg の併用投与による血圧低下は僅かであり, その程度は臨床使用上特に問題となるものではないと考えられた。

α遮断薬（タムスロシン）が投与されている良性前立腺肥大症患者における相互作用試験（試験 No. 100547）

α遮断薬（タムスロシン）による治療で安定している良性前立腺肥大症患者（40～80歳）を対象として、本薬 10 mg 及び 20 mg を併用投与し、血圧への影響を検討した。

本試験はステージⅠとステージⅡに分かれており、いずれのステージもプラセボ対照、二重盲検、2期クロスオーバー法により実施された。

タムスロシンを1日1回連日投与している患者に対して、ステージⅠではプラセボと本薬 10 mg を、ステージⅡではプラセボと本薬 20 mg を3～5日間の休薬期間をおいて、タムスロシン（本試験に組み入れられる前と同じ用量）の投与と同時に単回経口投与した。

主要な評価項目は、治験薬投与後6時間以内にみられた臥位収縮期血圧のベースラインからの最大変化量とした。

<試験成績>

本試験においては23例で治験薬の投与が行われた。

本薬 10 mg あるいは 20 mg を併用投与した際の臥位収縮期血圧における平均最大変化量は、プラセボ投与時との差で見るとそれぞれ -5 mmHg、-4 mmHg と小さく、本薬の投与量による差は認められなかった。立位収縮期血圧では両投与量とも -4 mmHg であり、臥位収縮期血圧と同様に小さく、投与量間の差もみられなかった（表 1 - 22）。

なお、臥位及び立位での拡張期血圧についても平均最大変化量は同様に小さく、-1～-3 mmHg の範囲内であった。

表 1 - 22 臥位及び立位収縮期血圧の最大変化量

	投与群	平均値 ¹	比較	点推定値	95%信頼区間
ステージⅠ（22例）					
臥位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ（A）	-9.6			
	10 mg（B）	-14.1	B-A	-5	[-8.2, -0.8]
立位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ（A）	-10.4			
	10 mg（B）	-13.9	B-A	-4	[-6.8, -0.3]
ステージⅡ（22例）					
臥位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ（A）	-9.5			
	20 mg（C）	-13.5	C-A	-4	[-6.3, -1.8]
立位収縮期血圧 (mmHg) ²	プラセボ（A）	-9.1			
	20 mg（C）	-13.2	C-A	-4	[-6.8, -1.4]

1：ANCOVA からの LS mean

2：ベースラインからの最大変化量

アウトライヤー解析の結果を表 1 - 23 に示す。

本薬 10 mg 又は 20 mg 投与時とプラセボ投与時との間で、臥位及び立位とも「拡張期血圧

が 20mmHg 以上の低下」あるいは「収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下」に該当した症例数において特に差はみられなかった。また、「最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下」あるいは「最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下」に低下した症例は 1 例も認められなかった。本薬の併用投与後に認められた最低収縮期血圧は、本薬 20 mg の併用例における 95.0 mmHg (立位) であった。

表 1 - 23 アウトライヤー解析結果

	ステージ I		ステージ II	
	プラセボ	10 mg	プラセボ	20 mg
臥 位				
症例数	23	22	22	22
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
立 位				
症例数	23	22	22	22
拡張期血圧が 20 mmHg 以上の低下	1 (4%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
収縮期血圧が 30 mmHg 以上の低下	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
最低拡張期血圧が 45 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
最低収縮期血圧が 85 mmHg 以下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

本試験における有害事象発現率は、ステージ I においてプラセボ及び本薬 10 mg でそれぞれ 9% (2/23 例) 及び 50% (11/22 例)、ステージ II ではプラセボ及び本薬 20 mg でそれぞれ 14% (3/22 例) 及び 45% (10/22 例) であった。比較的多く認められた有害事象は本薬 10 mg 及び 20 mg 投与時ともに潮紅、頭痛及び鼻閉であった (表 1 - 24)。なお、それらの程度はほとんどが軽度であり、高度の有害事象は認められなかった。

また、試験期間中に臨床的に問題となるような臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表 1 - 24 有害事象発現頻度

投与群	ステージ 1		ステージ 2	
	プラセボ	10 mg	プラセボ	20 mg
症例数	23	22	22	22
有害事象発現例数	2 (9%)	11 (50%)	3 (14%)	10 (45%)
潮 紅	1 (4%)	6 (27%)	0 (0%)	5 (23%)
頭 痛	1 (4%)	2 (9%)	2 (9%)	3 (14%)
鼻 閉	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)	1 (4%)
浮動性めまい	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (14%)

以上のように、タムスロシンによる治療で安定している良性前立腺肥大症患者に対して、本薬 10 mg あるいは 20 mg とタムスロシンの併用投与による血圧の低下は僅かで、かつ忍容性も良好であることが確認された。

2) 第Ⅱ相から第Ⅳ相臨床試験で集積された安全性データの統合解析結果

国内外の第Ⅱ相から第Ⅳ相臨床試験で集積された安全性データの統合解析を行い、本薬を α 遮断薬と併用投与した際の安全性について検討した。

本解析には、20■■年■月から20■■年■月の間にバイエル社により実施された本薬(2.5~20 mg)の臨床試験 40 試験において集積された安全性解析対象例 13, 499 例が用いられた。

α 遮断薬との併用例は 839 例で、そのうち 790 例 (94.7%) では本薬投与開始以前から α 遮断薬が投与されていた症例であった。併用された α 遮断薬はアルフゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、タムスロシン、テラゾシン、ブナゾシン、インドラミン、ナフトピジル、トリマゾシン、ウラピジルであった。

平均年齢は α 遮断薬併用例で 61.5 歳、非併用例で 54.0 歳と併用例で高く、高齢者 (65 歳以上) の割合はそれぞれ 38% (320/839 例) 及び 15% (1, 878/12, 660 例) であった。 α 遮断薬併用例における心血管系疾患及び高脂血症の有病率はそれぞれ 13% (108/839 例) 及び 30% (252/839 例) であり、非併用例の 7% (928/12, 660 例) 及び 20% (2, 520/12, 660 例) と比較して高かった。また、シルデナフィルの使用経験がある症例の割合は α 遮断薬併用例で 70% (590/839 例)、非併用例で 62% (7, 867/12, 660 例) であった。

本薬の平均投与期間 (中央値) は α 遮断薬併用例で 130 日間 (75 日間) 及び非併用例で 111 日間 (79 日間) であり、平均服用回数はそれぞれ 42 回及び 40 回であった。

有害事象の発現率は、 α 遮断薬併用例で 47% (394/839 例) 及び非併用例で 42% (5, 341/12, 660 例) と両者で大きな差は認められなかった。比較的よく見られた有害事象 (発現率が 2%以上) のうち頭痛が最も多かったが、その発現率は α 遮断薬併用例及び非

併用例とも12%であった。次いで、潮紅、鼻閉、浮動性めまい、消化不良の順であったが、これらの有害事象についても両者で発現率に差はなかった（表2）。

本薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は、 α 遮断薬併用例で29%（242/839例）及び非併用例で26%（3,304/12,660例）に認められた。最も多かった副作用は頭痛でそれぞれ11%（94/839例）及び10%（1,272/12,660例）、次いで潮紅の7%（62/839例）及び8%（984/12,660例）の発現率であった。

表2 有害事象発現頻度

	α 遮断薬併用例	α 遮断薬非併用例
安全性解析対象例数	839	12660
有害事象発現例数 (%)	394 (47%)	5341 (42%)
頭痛	103 (12%)	1457 (12%)
潮紅	64 (8%)	1021 (8%)
鼻閉	31 (4%)	500 (4%)
浮動性めまい	24 (3%)	192 (2%)
消化不良	19 (2%)	371 (3%)
背部痛	18 (2%)	163 (1%)
鼻咽頭炎	17 (2%)	333 (3%)

有害事象は発現率が2%以上のものを表示

死亡は、 α 遮断薬併用例で839例中1例（0.1%）、非併用例で12,660中9例（0.1%）に報告されたが、いずれも本薬との関連性は否定された。 α 遮断薬併用例における死亡1例は55歳の良性前立腺肥大症患者であり、ドキサゾシンを1mg/日が使用されていた。本薬20mgの最終投与22日後に狭心症が発現し、救急治療室に搬送された。高度の冠動脈疾患と診断され、血管形成術が施行されたが、狭心症は悪化し、同日に死亡した。死因は血管形成術の合併症と考えられ、本薬との関連性は否定されている。

重篤な有害事象の発現率は α 遮断薬併用例で4%（31/839例）及び非併用例で2%（275/12,660例）であった。また、投与中止に至った有害事象は α 遮断薬併用例で3%（26/839例）、非併用例で2%（279/12,660例）と両者に差はみられなかった。

3) 市販後使用成績調査結果及び有害事象自発報告例

国外では、世界的に大規模な使用成績調査 (Real-Life Safety and Efficacy of Levitra Study, REALISE 試験) が実施されており、成人の勃起障害患者を対象として本薬 5~20 mg を投与し、初回処方後約 2 ヶ月間の追跡調査を行い、本薬が少なくとも 1 回以上投与されている症例が評価対象例とされている。

ドイツ及び米国では既に本使用成績調査が終了しており、これら 2 ヶ国で集積された安全性データを基に、本薬と α 遮断薬との併用投与例における安全性について検討した。なお、本検討では、「重篤な有害事象」、「失神」、「低血圧」、「卒中発作」、「心筋梗塞」及び「浮動性めまい」を“重要な有害事象”として取り上げた。

ドイツで実施された REALISE 試験 (試験 No. LV0301)

本試験では、5,023 施設において 29,568 例が集積された。そのうち、安全性解析対象例は 29,358 例であり、 α 遮断薬との併用例が 1,239 例及び非併用例が 28,119 例であった。 α 遮断薬については、タムスロシンが 725 例と最も多く併用され、次いでアルフゾシンの 223 例、ドキサゾシンの 189 例、テラゾシンの 103 例及びプラゾシンの 6 例であった (2 剤以上使用された症例あり)。また、ほとんど (96.2%) の症例でこれら α 遮断薬が長期に使用されていた。

平均年齢は、 α 遮断薬併用例で 63.7 歳と非併用例の 57.6 歳と比較して高かった。合併症について、良性前立腺肥大症及び高血圧症を有する症例の割合が、 α 遮断薬併用例ではそれぞれ 82.3% 及び 42.0% と、非併用例での 14.4% 及び 34.0% より高かったが、それ以外の合併症については両者の間で大きな差はみられなかった。また、併用薬を ATC (Anatomical Therapeutic Classification) のカテゴリー別にみると、 α 遮断薬がカテゴリーとして分類される「泌尿器科用薬」あるいは「降圧薬」を除き、 α 遮断薬併用例と非併用例でその併用率に大きな差が認められた薬剤カテゴリーはなかった。

本薬の初回処方時における 1 回投与量は、 α 遮断薬併用例で 5 mg が 3.6%、10 mg が 66.9% 及び 20 mg が 29.0%、非併用例でそれぞれ 6.6%、72.3% 及び 20.5% と、両者とも 10 mg で投与を開始した症例が 3 分の 2 以上を占めていた。調査期間中における服用回数は 5~8 回が α 遮断薬併用例で 49.0% 及び非併用例で 51.6% と最も多く、次いで 9~12 回が 19.4% 及び 18.5%、3~4 回が 17.4% 及び 13.9% であった。

器官分類別の有害事象発現率を表 3-1 に示す。

本薬の投与期間中に認められたすべての有害事象の発現率は α 遮断薬併用例で 2.3% (28/1,239 例)、非併用例で 1.4% (389/28,119 例) であり、そのうち本薬との関連性が否定できない有害事象 (以下、副作用) ではそれぞれ 1.9% (24/1,239 例)、1.3% (355/28,119 例) と両者で大きな差はみられなかった。器官分類別にみると、 α 遮断薬併用例及び非併用例ともに神経系障害が最も多く、その発現率は有害事象でそれぞれ 1.1% (13/1,239 例) 及び 0.8% (217/28,119 例)、副作用で 0.9% (11/1,239 例) 及び 0.7% (207/28,119 例) であった。

表 3 - 1 器官分類別有害事象発現頻度

	すべての有害事象		本薬との関連性が否定できない有害事象 (副作用)	
	α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例
安全性解析対象例数	1239	28119	1239	28119
有害事象発現例数 (%)	28 (2.3%)	389 (1.4%)	24 (1.9%)	355 (1.3%)
神経系障害	13 (1.1%)	217 (0.8%)	11 (0.9%)	207 (0.7%)
全身障害及び投与局所様態	6 (0.5%)	36 (0.1%)	6 (0.5%)	35 (0.1%)
血管障害	5 (0.4%)	48 (0.2%)	5 (0.4%)	48 (0.2%)
心臓障害	4 (0.3%)	16 (<0.1%)	4 (0.3%)	15 (<0.1%)
眼障害	4 (0.3%)	18 (<0.1%)	3 (0.2%)	17 (<0.1%)
胃腸障害	3 (0.2%)	43 (0.2%)	3 (0.2%)	37 (0.1%)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	3 (0.2%)	32 (0.1%)	2 (0.2%)	31 (0.1%)
腎及び尿路障害	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (<0.1%)	11 (<0.1%)	0 (0.0%)	8 (<0.1%)
精神障害	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)
皮膚及び皮下組織障害	1 (<0.1%)	46 (0.2%)	1 (<0.1%)	43 (0.2%)
生殖系及び乳房障害	0 (0.0%)	10 (<0.1%)	0 (0.0%)	9 (<0.1%)
良性, 悪性及び詳細不明の新生物	0 (0.0%)	8 (<0.1%)	0 (0.0%)	3 (<0.1%)
耳及び迷路障害	0 (0.0%)	3 (<0.1%)	0 (0.0%)	3 (<0.1%)
感染症及び寄生虫症	0 (0.0%)	3 (<0.1%)	0 (0.0%)	3 (<0.1%)
臨床検査	0 (0.0%)	3 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外科及び内科処置	0 (0.0%)	3 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	0 (0.0%)	2 (<0.1%)	0 (0.0%)	2 (<0.1%)
血液及びリンパ系障害	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害, 中毒及び処置合併症	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)

α遮断薬併用例では、“重要な有害事象”（「重篤な有害事象」, 「失神」, 「低血圧」, 「卒中発作」, 「心筋梗塞」あるいは「浮動性めまい」）が7例に認められた。その内訳は、「浮動性めまい」が5例（いずれも非重篤）, 「疲労」及び「失神」が各1例（いずれも重篤）であった。

「浮動性めまい」の5例はいずれも本薬服用後5時間以内に発現したが、そのうち3例では特に処置を必要とせず症状は消失し、残りの2例では本薬の投与が中止された。本薬の1回投与量は投与中止例のうち1例が10 mgで、それ以外の4例は20 mgであった。これら5例とも発現事象と本薬との関連性は否定できないと判断された。

「疲労」が発現した症例は67歳の患者であり、良性前立腺肥大症に伴う排尿障害に対してタムスロシン0.4 mg/日を服用していた。本薬10 mgが処方され、初回服用時には性行為中（服用後5時間以内）に、第2回目及び第3回目服用時には性行為後2時間以上経過した後（服用後5時間以内）に「疲労」を訴えた症例である。これらは発現1日後には消失したが、本患者はバスの運転手であり、仕事に支障を来たしたとのことから、重篤な有害事象と判定された。本薬との関連性は否定できず、それ以降の本薬の投与は中止された。

「失神」の症例は73歳の患者で、卒中発作及び高血圧症の既往を有し、タムスロシン0.4 mg/日が投与されていた。本薬10 mg初回服用時の性行為後2時間以上経過した後（服用後5～24時間）に「失神」が認められた。心電図、臨床検査等の情報は得られていなかった。その後、本薬の投与は中止された。担当医師により本薬との関連性は否定された。

米国で実施された REALISE 試験（試験 No. 100477）

本試験では、4,284施設において30,964例が集積された。そのうち、安全性解析対象例は30,010例であり、 α 遮断薬との併用例が316例及び非併用例が29,694例であった。 α 遮断薬については、タムスロシンが141例と最も多く併用され、次いでテラゾシンの86例、ドキサゾシンの72例、プラゾシンの11例及びアルフゾシンの9例であった（2剤以上使用された症例あり）。また、大多数（95.9%）の症例でこれら α 遮断薬が長期に使用されていた。

平均年齢は、 α 遮断薬併用例で64.9歳と非併用例の56.0歳と比較して高かった。合併症について、高血圧及び良性前立腺肥大症を有する症例の割合は、 α 遮断薬併用例でそれぞれ57.9%及び36.1%、非併用例で44.5%及び8.8%と α 遮断薬併用例で高かった。また、併用薬をATC（Anatomical Therapeutic Classification）のカテゴリー別にみると、 α 遮断薬がカテゴリーとして分類される「泌尿器科用薬」あるいは「降圧薬」のみならず、その他の薬剤カテゴリーにおいても α 遮断薬併用例では非併用例と比較して全体的に併用率が高かった。

本薬の初回処方時における1回投与量は、 α 遮断薬併用例で5 mgが7.3%、10 mgが60.8%及び20 mgが27.5%、非併用例でそれぞれ6.0%、65.6%及び24.6%と、両者とも10 mgで投与を開始した症例が過半数を占めていた。調査期間中における服用回数は5～8回が α 遮断薬併用例で35.4%及び非併用例で31.4%、9～12回が両者とも33.2%と最も多く、次いで3～4回の11.4%及び7.9%であった。

器官分類別の有害事象発現率を表3-2に示す。

本薬の投与期間中に認められたすべての有害事象の発現率は α 遮断薬併用例で10.8%（34/316例）、非併用例で8.7%（2,590/29,694例）であり、そのうち本薬との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）発現率はそれぞれ7.9%（25/316例）、7.2%（2,125/29,694例）と両者間で大きな差は認められなかった。器官分類別にみても、その

発現率に差違はみられず、 α 遮断薬併用例と非併用例で有害事象及び副作用の発現パターンは類似していた。

表 3 - 2 器官分類別有害事象発現頻度

	すべての有害事象		本薬との関連性が否定できない有害事象 (副作用)	
	α 遮断薬併用例	α 遮断薬非併用例	α 遮断薬併用例	α 遮断薬非併用例
安全性解析対象例数	316	29694	316	29694
有害事象発現例数 (%)	34 (10.8%)	2590 (8.7%)	25 (7.9%)	2125 (7.2%)
神経系障害	16 (5.1%)	1283 (4.3%)	13 (4.1%)	1212 (4.1%)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	5 (1.6%)	395 (1.3%)	5 (1.6%)	344 (1.2%)
血管障害	4 (1.3%)	513 (1.7%)	3 (1.0%)	489 (1.7%)
全身障害及び投与局所様態	3 (1.0%)	201 (0.7%)	2 (0.6%)	156 (0.5%)
眼障害	2 (0.6%)	132 (0.4%)	2 (0.6%)	123 (0.4%)
胃腸障害	2 (0.6%)	370 (1.2%)	2 (0.6%)	309 (1.1%)
感染症及び寄生虫症	2 (0.6%)	166 (0.6%)	0 (0.0%)	16 (0.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (0.6%)	81 (0.3%)	0 (0.0%)	43 (0.1%)
腎及び尿路障害	2 (0.6%)	19 (0.1%)	1 (0.3%)	3 (<0.1%)
心臓障害	1 (0.3%)	90 (0.3%)	1 (0.3%)	62 (0.2%)
臨床検査	1 (0.3%)	79 (0.3%)	1 (0.3%)	61 (0.2%)
精神障害	1 (0.3%)	70 (0.2%)	1 (0.3%)	51 (0.2%)
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.3%)	80 (0.3%)	0 (0.0%)	54 (0.2%)

α 遮断薬併用例では、“重要な有害事象”が5例に認められた。その内訳は、「浮動性めまい」が3例（いずれも非重篤）、「血圧低下」（非重篤）及び「意識消失」（重篤）が各1例であった。

「浮動性めまい」の3例はいずれもタムスロシンが投与されていた症例であり、本薬10mgの初回服用後に発現したが、特に処置を必要とせず、発現当日又は翌日に消失した。これら3例ともそれ以降、本薬は服用されず、うち1例では本薬との関連性は否定された。

「血圧低下」の症例は82歳の患者で、高血圧、脂質代謝障害、呼吸器障害及び心臓障害を有し、アトロバスタチン、ワルファリン、カンデサルタン、テラゾシン（5mg/日）が投与されていた。本薬（10mg）の第5回目服用後に血圧が過度に低下（患者の自己測定）したが、失神や発汗等の症状は特に認められなかった。本事象は発現当日に回復した。本薬の投与は継続されたが、その後「血圧低下」は認められなかった。本薬との関連性は否定できないと判定された。

「意識消失」の症例は73歳の患者であり、胃食道逆流症、前立腺肥大症及び浮動性めまいを有し、タムスロシン（0.4 mg/日）、ビタミン等が投与されていたが、タムスロシンについては本事象発現3日前に投与が中止されていた。本薬（10 mg）の第2回目服用30分後から10分間意識を消失した。その後、患者は救急治療室を訪れたが、特に処置は行われず、今後の本薬服用については心臓病専門家に相談するよう指導された。そのため、担当医師は心臓病専門家から指示されるまで本薬の投与を中止するよう指示した。本事象は重篤な有害事象（医学的に重大）で、本薬との関連性は否定できないと判定された。

ドイツ及び米国で実施された大規模の市販後使用成績調査において、本薬をα遮断薬と併用した症例は1,555例（ドイツ：1,239例、米国：316例）であった。これらα遮断薬併用例では非併用例と比べ、平均年齢が高く、合併症を有していた症例や併用薬が使用されていた症例の割合が高かったが、α遮断薬併用例における本薬の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは非併用例と比較して特に劣るものではないと考えられた。しかしながら、α遮断薬併用例で認められた“重要な有害事象”はいずれも本薬10 mgあるいは20 mgで発現していることから、α遮断薬が投与されている患者では本薬の5 mgを開始用量とすることが推奨される。

次に、ドイツ及び米国以外で実施された市販後使用成績調査を表3-3に示す、α遮断薬併用例と非併用例における有害事象及び副作用発現率、低血圧関連の有害事象及び副作用発現率に大きな差は認められなかった

表 3-3 調査国別有害事象発現頻度

調査国		すべての有害事象		本薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）		
		α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	
ハンガリー	安全性解析対象例数	51	964	51	964	
	有害事象発現例数 (%)	2 (3.9%)	5 (0.5%)	2 (3.9%)	5 (0.5%)	
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	なし	-	-	-	
ベトナム	安全性解析対象例数	46	1805	46	1805	
	有害事象発現例数 (%)	4 (8.7%)	116 (6.4%)	4 (8.7%)	109 (6.0%)	
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい 低血圧	0 (0.0%) 0 (0.0%)	1 (0.1%) 1 (0.1%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)	1 (0.1%) 1 (0.1%)
オーストリア	安全性解析対象例数	108	1606	108	1606	
	有害事象発現例数 (%)	7 (6.5%)	75 (4.7%)	7 (6.5%)	73 (4.5%)	
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい 頻脈 血圧低下 低血圧	0 (0.0%) 0 (0.0%) 2 (1.9%) 0 (0.0%)	7 (0.4%) 2 (0.1%) 0 (0.0%) 1 (<0.1%)	0 (0.0%) 0 (0.0%) 2 (1.9%) 0 (0.0%)	7 (0.4%) 2 (0.1%) 0 (0.0%) 1 (<0.1%)

表 3-3 調査国別有害事象発現頻度 (続き 1)

調査国		すべての有害事象		本薬との関連性が否定できない有害事象 (副作用)		
		α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	
中央アメリカ ^a	安全性解析対象例数		4	283	4	283
	有害事象発現例数 (%)		2 (50.0%)	36 (12.7%)	2 (50.0%)	32 (11.3%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい 頻脈	0 (0.0%) 1 (25.0%)	2 (0.7%) 0 (0.0%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)	2 (0.7%) 0 (0.0%)
ブラジル	安全性解析対象例数		46	2228	46	2228
	有害事象発現例数 (%)		5 (10.9%)	276 (12.4%)	5 (10.9%)	259 (11.6%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい 頻脈 血圧低下	0 (0.0%) 0 (0.0%) 0 (0.0%)	10 (0.4%) 7 (0.3%) 1 (<0.1%)	0 (0.0%) 0 (0.0%) 0 (0.0%)	9 (0.4%) 7 (0.3%) 1 (<0.1%)
南アフリカ	安全性解析対象例数		18	479	18	479
	有害事象発現例数 (%)		1 (5.6%)	25 (5.2%)	1 (5.6%)	23 (4.8%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
台湾	安全性解析対象例数		50	626	50	626
	有害事象発現例数 (%)		3 (6.0%)	21 (3.4%)	3 (6.0%)	20 (3.2%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	低血圧	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
スペイン	安全性解析対象例数		27	327	27	327
	有害事象発現例数 (%)		1 (3.7%)	34 (10.4%)	1 (3.7%)	33 (10.1%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい 低血圧	0 (0.0%) 0 (0.0%)	3 (0.9%) 2 (0.6%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)	3 (0.9%) 2 (0.6%)
マレーシア	安全性解析対象例数		6	762	6	762
	有害事象発現例数 (%)		0 (0.0%)	39 (5.1%)	0 (0.0%)	39 (5.1%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	0 (0.0%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)
オランダ	安全性解析対象例数		13	248	13	248
	有害事象発現例数 (%)		0 (0.0%)	34 (13.7%)	0 (0.0%)	33 (13.3%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
フィリピン	安全性解析対象例数		46	165	46	165
	有害事象発現例数 (%)		11 (23.9%)	11 (6.7%)	10 (21.7%)	11 (6.7%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	2 (4.3%)	1 (0.6%)	2 (4.3%)	1 (0.6%)
スイス	安全性解析対象例数		51	1788	51	1788
	有害事象発現例数 (%)		6 (11.8%)	134 (7.5%)	5 (9.8%)	124 (6.9%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい 低血圧	0 (0.0%) 1 (2.0%)	2 (0.1%) 1 (<0.1%)	0 (0.0%) 1 (2.0%)	2 (0.1%) 1 (<0.1%)

a: Aruba, Bahamas, Barbados, Cayman Islands, Costa Rica, Curacao, Dominican Republic, El Salvador, Guatemala, Honduras, Jamaica, Nicaragua, Panama, Trinidad and Tobago

表 3-3 調査国別有害事象発現頻度 (続き 2)

調査国		すべての有害事象		本薬との関連性が否定できない有害事象 (副作用)		
		α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	
ギリシャ	安全性解析対象例数		176	1962	176	1962
	有害事象発現例数 (%)		15 (8.5%)	138 (7.0%)	15 (8.5%)	136 (6.9%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	1 (0.6%)	16 (0.8%)	1 (0.0%)	16 (0.8%)
		頻脈	1 (0.6%)	1 (<0.1%)	1 (0.0%)	1 (<0.1%)
低血圧		0 (0.0%)	4 (0.2%)	0 (0.0%)	4 (0.2%)	
中近東 ^b	安全性解析対象例数		145	2679	145	2679
	有害事象発現例数 (%)		17 (11.7%)	284 (10.6%)	16 (11.0%)	242 (9.0%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	1 (0.6%)	15 (0.6%)	1 (0.6%)	11 (0.4%)
		頻脈	0 (0.0%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
低血圧		0 (0.0%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)	
ポーランド ^c	安全性解析対象例数		431	4942	431	4942
	有害事象発現例数 (%)		6 (1.4%)	34 (0.7%)	6 (1.4%)	28 (0.6%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	なし	-	-	-	-
ハクト・アン デノ ^c	安全性解析対象例数		35	611	35	611
	有害事象発現例数 (%)		2 (5.7%)	50 (8.2%)	1 (2.9%)	48 (7.9%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		頻脈	0 (0.0%)	4 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
起立性低血圧		0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	
香港	安全性解析対象例数		32	382	32	382
	有害事象発現例数 (%)		0 (0.0%)	26 (6.8%)	0 (0.0%)	25 (6.5%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
チコ	安全性解析対象例数		83	7354	83	7354
	有害事象発現例数 (%)		5 (6.0%)	527 (7.2%)	5 (6.0%)	507 (6.9%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	1 (1.2%)	27 (0.4%)	1 (1.2%)	24 (0.3%)
		頻脈	0 (0.0%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	4 (0.1%)
低血圧		0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	
韓国	安全性解析対象例数		131	1358	131	1358
	有害事象発現例数 (%)		7 (5.3%)	25 (1.8%)	7 (5.3%)	25 (1.8%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	頻脈	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

b: Bahrain, Jordan, Kuwait, Lebanon, Oman, Qatar, Saudi Arabia, United Arab Emirates.

c: Colombia, Ecuador, Peru, Venezuela.

表 3-3 調査国別有害事象発現頻度 (続き 3)

調査国		すべての有害事象		本薬との関連性が否定できない有害事象 (副作用)		
		α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	α遮断薬併用例	α遮断薬非併用例	
アイランド	安全性解析対象例数		5	133	5	133
	有害事象発現例数 (%)		2 (40.0%)	23 (17.3%)	2 (40.0%)	19 (14.3%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	1 (20.0%)	1 (0.8%)	1 (20.0%)	1 (0.8%)
インドネシア	安全性解析対象例数		10	1161	10	1161
	有害事象発現例数 (%)		2 (20%)	32 (2.8%)	2 (20.0%)	30 (2.6%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい 頻脈	0 (0.0%) 0 (0.0%)	5 (0.4%) 1 (0.1%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)	5 (0.4%) 1 (0.1%)
総計	安全性解析対象例数		1514	31863	1514	31863
	有害事象発現例数 (%)		98 (6.5%)	1945 (6.1%)	94 (6.2%)	1821 (5.7%)
	低血圧関連の有害事象発現例数 (%)	浮動性めまい	6 (0.4%)	97 (0.3%)	6 (0.4%)	88 (0.3%)
		頻脈	2 (0.1%)	20 (<0.1%)	1 (<0.1%)	20 (<0.1%)
		血圧低下	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	1 (<0.1%)
低血圧		1 (<0.1%)	13 (<0.1%)	1 (<0.1%)	13 (<0.1%)	
	起立性低血圧	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	

市販後の有害事象自発報告例

本薬は、2003年3月6日にヨーロッパ諸国で、同年8月19日に米国でそれぞれ承認され、2007年3月の時点で世界110カ国において承認され、99カ国で市販されている。2007年3月までの全世界における本薬の累積総曝露量は■■■■、■■■■、■■■■ patient-daysと推計されている。2007年3月までの調査期間中における有害事象自発報告例は4,558例で、このうちα遮断薬との併用例は127例(2.8%)であった。

α遮断薬併用例における「低血圧及び低血圧の可能性のある」の自発報告例は18例のみであった。本薬の投与量は10mgが13例、20mgが4例、不明が1例であった。投与されていたα遮断薬はテラゾシンが8例、タムスロシンが4例、ドキサゾシンが8例であった(表3-4)。

表 3 - 4 自発報告/ α 遮断薬との併用例における低血圧及び低血圧の可能性のある事象発現例

	CASE ID	MEDDRA PT	Dose of Vardenafil	GENERIC NAME	Causality
Before removal of alpha-blockers from Contraindication in US (05-Sep-03 to 12-May-05; 20 months)	200323273BWH	ORTHOSTATIC HYPOTENSION DIZZINESS	10 mg	TERAZOSIN	Not assessable
	200323674BWH	HYPOTENSION	NS	DOXAZOSIN MESILATE	Not assessable
	200323826BWH	DIZZINESS	10mg	TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	Not excluded
	200326189BWH	DIZZINESS	10mg	TERAZOSIN HYDROCHLORIDE	Not excluded
	200328524BWH	DIZZINESS DIZZINESS	10mg	DOXAZOSIN MESILATE	Not excluded
	200329736BWH	BLOOD PRESSURE DECREASED LOSS OF CONSCIOUSNESS	10 mg	TERAZOSIN HYDROCHLORIDE	Not excluded
	200410244GDS	HYPOTENSION DIZZINESS LOSS OF CONSCIOUSNESS	10 mg	DOXAZOSIN MESILATE	Not excluded
	200411044BWH	DIZZINESS POSTURAL	10mg	TERAZOSIN HYDROCHLORIDE	Not excluded
	200412476BWH	DIZZINESS	20mg	TERAZOSIN	Not excluded
	200415434BWH	BLOOD PRESSURE DECREASED DIZZINESS	10mg	TERAZOSIN	Not excluded
	200419072BWH	DIZZINESS DIZZINESS	10mg	DOXAZOSIN MESILATE TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	Not excluded
	200421030BWH	HYPOTENSION	10mg	DOXAZOSIN TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	Not excluded
	200510420BWH	DIZZINESS	10mg	DOXAZOSIN	Not excluded
After removal of alpha-blockers from Contraindication in US (13-May-05 to 03-Mar-07; 21 months)	200511363BWH	DIZZINESS	20mg	DOXAZOSIN	Not excluded
	200512098BWH	DIZZINESS	20 mg	TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	Not assessable
	200610146BWH	BLOOD PRESSURE DECREASED	20 mg	TERAZOSIN HYDROCHLORIDE	Not excluded
	200614798GDS	Tachycardia	10 mg	DOXAZOSIN	Not excluded
	200710233BWH	DIZZINESS	10 mg	TERAZOSIN	Not assessable

NS: Not specified

4) 結 論

国外において本薬と α 遮断薬(タムスロシンあるいはテラゾシン)との相互作用に関する臨床薬理試験4試験が実施された結果、本薬及び α 遮断薬の薬物動態への影響は認められず、 α 遮断薬による治療で安定している良性前立腺肥大症患者に対しては、本薬5 mg、10 mg又は20 mgとタムスロシンの併用投与は投与間隔に関わらず安全であり、テラゾシンとの併用については本薬5 mgを開始用量とし、投与間隔に注意すれば、症候性の低血圧の発現リスクは非常に低いことが示された。

国内外の第II相から第IV相臨床試験及び国外で実施された市販後の使用成績調査で集積された安全性データを用いて、本薬と α 遮断薬との併用投与例における安全性を検討した結果、本薬の α 遮断薬併用例における安全性プロファイルは非併用例と比較して特に劣るものではないと考えられた。

以上のことから、バイエル社では本薬と α 遮断薬との併用投与について、以下に示す内容を添付文書の「使用上の注意」の項に付記する必要があるとの結論に至った。

- ・ 本薬と α 遮断薬との併用は α 遮断薬による治療で安定している患者に対してのみ可能であり、その場合は本薬5 mgを開始用量とすること。
- ・ タムスロシンとの併用に際しては投与間隔に関わらず併用可能であるが、その他の α 遮断薬では投与間隔に留意すること。
- ・ 本薬の適正用量が既に投与されている患者では、 α 遮断薬による治療は最低用量から開始すること。

健常人を対象とした薬物相互作用試験における低血圧発現例について

健常人を対象としたレビトラと α 遮断薬との相互作用試験では、100 mmHg 未満の収縮期血圧および60 mmHg 未満の拡張期血圧を低血圧として、また、立位収縮期血圧が臥位収縮期血圧より20 mmHg 以上の低下している場合もしくは立位拡張期血圧が臥位拡張期血圧より10 mmHg 以上低下している場合を起立性低血圧としてそれぞれ有害事象に取り上げた。したがって、有害事象のうち、低血圧および起立性低血圧は被験者から訴えられた自覚症状ではない。

試験 100480 の場合、試験期間中に低血圧もしくは起立性低血圧が認められた16例中、それらの発現中に自覚症状を訴えた被験者は6例であった。認められた自覚症状の内訳は浮動性めまい(2例)、消化不良(2例)、胃食道逆流(1例)および頭痛(1例)であった。残りの10例には、低血圧もしくは起立性低血圧の発現中、自覚症状は認められなかった。

表 試験 No. 100480 で認められた低血圧・起立性低血圧および
低血圧・起立性低血圧の発現中に認められた自覚症状

被験者 No.	パート, 期	投与方法	有害事象名	発現時間 (本薬投与後の時間)	持続時間	程度	転帰
6	II, 1	本薬20mg 同時投与	低血圧	17分後	11時間36分	軽度	消失
			浮動性めまい	1時間30分後	20分間	軽度	消失
8	II, 1	本薬10mg 同時投与	低血圧	27分後	6時間30分	軽度	消失
			消化不良	3時間9分後	1時間7分	軽度	消失
11	I, 3	プラセボ 6時間後投与	起立性低血圧	26時間24分後	1時間16分	中等度	消失
14	II, 1	本薬10mg 同時投与	低血圧	23分後	11時間30分	軽度	消失
			消化不良	2時間34分後	7時間	軽度	消失
15	II, 1	本薬20mg 同時投与	低血圧	2時間57分後	3時間56分	軽度	消失
17	I, 1	本薬20mg 6時間後投与	起立性低血圧	本薬投与9分前	26分間	中等度	消失
18	II, 1	本薬10mg 同時投与	低血圧	42分後	3時間15分	軽度	消失
19	II, 1	本薬20mg 同時投与	低血圧	23分後	30分間	軽度	消失
21	II, 1	本薬20mg 同時投与	低血圧	42分後	1時間15分	軽度	消失
			胃食道逆流	1時間45分後	19時間35分	軽度	消失
22	II, 1	本薬10mg 同時投与	低血圧	27分後	1時間30分	軽度	消失
23	II, 1	本薬10mg 同時投与	低血圧	1時間28分後	3時間25分	軽度	消失
25	II, 1	プラセボ 同時投与	低血圧	5時間57分後	56分間	軽度	消失
26	II, 1	本薬20mg 同時投与	頭痛	2時間10分後	5時間50分	軽度	消失
			低血圧	4時間53分後	1時間	軽度	消失
27	II, 1	本薬20mg 同時投与	低血圧	45分後	23時間3分後	軽度	消失
			起立性低血圧	1時間8分後	15分間	中等度	消失
28	I, 1	本薬10mg 6時間後投与	浮動性めまい	24分後	4時間27分間	軽度	消失
			起立性低血圧	27分後	11時間26分間	中等度	消失
30	II, 1	本薬10mg 同時投与	低血圧	4時間53分後	7時間	軽度	消失

なお、低血圧もしくは起立性低血圧発現中に浮動性めまいが認められた被験者 No. 6 と No. 28 について、それらの詳細を以下に記載した。

被験者 No. 6

当該被験者は、特記すべき既往歴のない50歳のヒスパニック系男性であった。

20■■年■■月■■日(パートII, 第1期の投与日), テラゾシン 10 mg 及びレビトラ 20 mg 同時投与後1時間目の臥位収縮期/拡張期血圧は99/62 mmHgで, 立位収縮期/拡張期血圧は84/67 mmHgであった。この時点では何ら自覚症状は認められなかったが, その約50分後, 採血のために静脈穿刺を行ったところ, 浮動性めまいを訴えた。しかしながら, 静脈穿刺の直前に測定した血圧値は, 臥位血圧が114/65 mmHg, 立位血圧が101/61 mmHgであった。また, 治験薬投与前における立位血圧は96/74 mmHgで, 自覚症状も何ら認められなかった。

治験担当医師は, これらの軽度のめまいおよび低血圧はいずれも非重篤で, 本薬投与との因果関係については, めまいは関係なし, 低血圧は関係ありと判定された。なお, 低血圧が認められた後, 当該被験者に対する治験の継続を中止した。

被験者 No. 28

当該被験者は, 64歳のヒスパニック系男性であった。

20■■年■■月■■日(パートI, 第1期の投与日), テラゾシン 10 mg 投与後, 6時間の間隔をあけてレビトラ 10 mg を投与した。レビトラ投与の約15分前に測定した立位血圧は90/56 mmHgで, 心拍数は100 bpmであった。レビトラ投与後約30分目に浮動性めまいが発現し, その時の立位血圧および心拍数はそれぞれ85/54 mmHg および94 bpmであった。その測定時点において再度, 血圧を測定したところ, 血圧および心拍数はそれぞれ88/49 mmHg および86 bpmであった。それ以降も, 投与後1.5, 6および8時間目の測定時点において, 100 mmHg未滿の立位収縮期血圧および60 mmHg未滿の立位拡張期血圧が認められた。なお, めまいは発現後約4時間半で無処置にて消失した。

治験担当医師はめまいについて, 軽度かつ非重篤で, 血圧測定時の体位変換に起因した, 本薬投与との因果関係はない症状であると判定した。起立性低血圧については中等度, 非重篤で, 本薬投与との因果関係はありと判定された。これらの有害事象が認められたことから, 当該被験者に対する治験の継続を中止した。

レビトラ錠/国内における製造販売後調査について

1. 使用成績調査

本調査は解析目標例数を 3000 例に設定して 20■■年■■月■■日から開始し、症例の登録を 20■■年■■月■■日に終了した。登録症例 4,083 例のうち、調査用紙の回収不能例が 57 例で、4,026 例の調査用紙が回収された。これらの症例のうち、初診以後来院しなかった、または服薬が確認できなかった 728 例を除く、3,298 例を解析対象とした。

α遮断薬の併用は、解析対象例 3,298 例のうち、53 例に認められた。併用された α遮断薬の種類と本剤の処方量を表 1 に示す。有害事象については、併用例 53 例のうち、3 例に、前立腺癌、血圧上昇、頭重感がそれぞれ 1 件 (2.1%) 報告されたが、本剤との因果関係が疑われた事象は頭重感 (軽微) の 1 件のみであった。

表 1. α遮断薬との併用状況

項目		例数
解析対象例		3,298
α遮断薬との併用例		53
α遮断薬の種類	ナフトピジル	21 (39.6)
	塩酸タムスロシン	23 (43.4)
	メシル酸ドキサゾシン	8 (15.1)
	塩酸プラゾシン	1 (1.9)
	ウラピジル	1 (1.9)
本剤の処方量	5mg	6
	10mg	47

塩酸タムスロシン併用例と、メシル酸ドキサゾシン併用例のうち 1 例は同一症例

2. 特別調査 (長期投与)

本調査は解析対象例数を 300 例に設定して 20■■年■■月■■日から開始し、症例の登録を 20■■年■■月■■日に終了した。登録症例 373 例のうち、調査用紙の回収不能例は 8 例で、365 例の調査用紙が回収された。これらの症例のうち、特別調査観察期間中に来院しなかった、または服薬が確認できなかった 42 例を除く、323 例を解析対象とした。

解析対象例 323 例中 α -遮断薬との併用例は 7 例であった。併用された α -遮断薬の種類と本剤の処方量を表 2 に示す。 α -遮断薬併用例において有害事象は、「不安定膀胱（軽微）」が 1 件 1 例に報告されたが、合併症の前立腺肥大症による症状と考えられ、本剤との因果関係は否定された。

表 2. α -遮断薬との併用状況

項目		例数
解析対象例		323
α -遮断薬との併用		7
種類	ナフトピジル	5 (71.4)
	塩酸タムスロシン	1 (14.3)
	塩酸プラゾシン	1 (14.3)
本剤の処方量	5mg	0
	10mg	7

3. 当局に報告した国内副作用症例（2007年4月25日時点）

当局に報告した副作用症例を表3に示す。自発報告では、これまでに α 遮断薬との相互作用による副作用は報告されていない。

表3. 当局に報告した副作用症例の一覧表

番号	副作用の種類	性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	調査名
1	*しゃっくり	男	30歳代	2004/03 下旬	回復	自発報告 J200401362-003
2	浮動性めまい	男	40歳代	2004/07/11	回復	自発報告 J200401446-007
2	*麻痺	男	40歳代	2004/07/11	回復	自発報告 J200401446-007
2	*会話障害	男	40歳代	2004/07/11	回復	自発報告 J200401446-007
3	*心筋梗塞 ^{注1)}	男	50歳代	2005/01/31	死亡 (副作用疑)	自発報告 J200500285-003
4	*鼓腸	男	60歳代	2004/11/09	回復	自発報告 J200402141-004
5	*意識消失	男	50歳代	2004/08/13	回復	自発報告 J200401904-009
6	*不整脈 ^{注2)}	男	50歳代	2004/09/21	死亡 (副作用疑)	自発報告 J200401883-018
6	*心肺停止 ^{注2)}	男	50歳代	2004/09/21	死亡 (副作用疑)	自発報告 J200401883-018
7	緑内障	男	50歳代	2004/12	回復	自発報告 J200402382-002
8	*網膜動脈閉塞	男	70歳代	2006/08/29	回復	自発報告 J200603162-005
9	*持続勃起症 ^{注3)}	男	不明	不明	回復	自発報告 J200603907-002

*：使用上の注意から予測できない副作用を示す。

注1)「心筋梗塞」は、「使用上の注意」に記載しているが、死亡に至る症例であったため、予測できない副作用として取り扱った。

注2) 同一症例、企業は本剤との因果関係を否定。

注3)「持続勃起症」は、「使用上の注意」に記載しているが、「重大な副作用」に記載がないため、予測できない副作用として取り扱った。

4. まとめ

レビレラ錠の使用成績調査及び特別調査において、 α 遮断薬との併用がそれぞれ53例及び7例に認められた。本剤による副作用は、使用成績調査の1例に認められた軽微の頭重感のみであり、特別調査では認められなかった。また、自発報告からは、これまでに α 遮断薬との相互作用による副作用は報告されていない。

塩酸バルデナフィルを併用禁忌とするα遮断薬一覧

No.	一般名	販売名	製造販売元
1	ウラピジル	エブランチル15、同30	科研製薬株式会社
2	シロドシン	ユリーフカプセル2mg、同4mg	キッセイ薬品工業株式会社
3	塩酸タムスロシン	ハルナールD錠0.1mg、同0.2mg	アステラス製薬株式会社
4	塩酸テラゾシン	ハイトラシン錠0.25mg、同0.5mg、同1mg、同2mg	アボットジャパン株式会社
5	塩酸テラゾシン	バソメット錠0.25mg、同0.5mg、同1mg、同2mg	三菱ウェルファーマ株式会社
6	メシル酸ドキサゾシン	カルデナリン錠0.5mg、同1mg、同2mg、同4mg	ファイザー株式会社
7	ナフトピジル	アビショット錠25mg、同50mg、同75mg	日本オルガノン株式会社
8	ナフトピジル	フリバスOD錠50mg、フリバス錠25mg、同50mg、同75mg	旭化成ファーマ株式会社
9	塩酸ブナゾシン	デタントール錠0.5mg、同1mg、同3mg、デタントール細粒0.5%、デタントールR錠3mg、同6mg	エーザイ株式会社
10	塩酸プラゾシン	ミニプレス錠0.5mg、同1mg	ファイザー株式会社

レビトラ[®]錠と α 遮断薬との併用
「使用上の注意」改訂（併用禁忌から併用注意へ変更）後の安全対策

1. 製造販売後調査の実施

(1) 特定使用成績調査

「使用上の注意」改訂後、出来る限り速やかに α 遮断薬との併用例における特定使用成績調査を実施する。調査の概要を以下に示す。

- 調査の主な目的
診療下において、勃起不全患者における本剤と α -遮断薬併用使用時の安全性を把握する。
- 調査を予定する症例数
調査予定症例数：320例（評価対象例）
- 調査方式
調査方式は中央登録方式とする。
- 主な調査項目
低血圧関連事象、重篤性、転帰、レビトラ錠との因果関係

(2) 20mg 併用例における特定使用成績調査

追加承認（本年5月24日）された新用量20mgに対して使用成績調査を実施予定であり、当該調査から収集される α 遮断薬との併用例について集計解析を行い、安全性を検討する。

2. 医療機関に対する注意喚起

「使用上の注意」を改訂した際には、医療関係者に対して「本剤と α 遮断薬を併用した場合、症候性低血圧が発現するおそれがあるので、患者の状態を十分観察を行い、“めまい”、“立ちくらみ”等の訴えがあれば、弊社医薬情報担当者に連絡するよう依頼する。また、「使用上の注意の解説」を改訂して、 α 遮断薬との併用に関わる安全性情報を追記して、本剤が納入されている医療機関に提供し、適正使用を促す。

3. 患者に対する注意喚起

本剤処方時に患者へ手渡すよう依頼している「指導箋」を改訂し、 α 遮断薬と服用した際には、症候性低血圧が発現するおそれがあること、“めまい”、“立ちくらみ”等の低血圧症状が認められた場合には、担当医に相談することを記載する。

指定医薬品
 ※処方せん医薬品

バイアグラ[®]錠25mg
バイアグラ[®]錠50mg
VIAGRA[®] Tablets
 クエン酸シルデナフィル錠

貯法：室温保存
 使用期限：外箱に記載

	25mg	50mg
承認番号	21100AMZ00053000	21100AMZ00054000
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始	1999年3月	
国際誕生	1998年1月	

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、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前に、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」(9)の項参照】。
- (2)死亡例を含む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適当と考えられる患者
- (4)重度の肝機能障害のある患者
- (5)低血圧の患者（血圧<90/50mmHg）又は治療による管理がなされていない高血圧の患者（安静時収縮期血圧>170mmHg又は安静時拡張期血圧>100mmHg）
- (6)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
- (7)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の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。】

【組成・性状】

販売名	バイアグラ錠25mg
成分・分量 【1錠中】	クエン酸シルデナフィル35.12mg (シルデナフィルとして25mg)
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	青色/フィルムコート錠/Pfizer VGR 25
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖、酸化チタン、トリアセチン、青色2号

販売名	バイアグラ錠50mg
成分・分量 【1錠中】	クエン酸シルデナフィル70.23mg (シルデナフィルとして50mg)
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	青色/フィルムコート錠/Pfizer VGR 50
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖、酸化チタン、トリアセチン、青色2号

【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回シルデナフィルとして25mg～50mgを性行為の約1時間前に経口投与する。
 高齢者（65歳以上）、肝障害のある患者及び重度の腎障害（Ccr<30mL/min）のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25mg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。

【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【ニトログリセリン（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)高齢者（65歳以上）【高齢者では血漿中濃度が増加することが認められているので、低用量（25mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること【「高齢者への投与」の項参照】。】
- (6)重度の腎障害（Ccr<30mL/min）のある患者【血漿中濃度が増加することが認められているので、低用量（25mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。】
- (7)肝障害のある患者【血漿中濃度が増加することが認められているので、低用量（25mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。】
- (8)チトクロームP450 3A4を阻害する薬剤を投与中の患者【本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、低用量（25mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること【「相互作用」(2)の項参照】。】
- (9)カルペリチドを投与中の患者【「相互作用」(2)の項参照】
- (10)多系統萎縮症（Shy-Drager症候群等）のある患者【本剤の血管拡張作用により、原疾患による低血圧を増悪させることがある。】

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による降圧作用を有するため、硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤の降圧作用を増強することがある。
- (3)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は禁忌であるが、それ以前に脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴のある患者に投与する場合には心血管系障害の有無等を十分確認すること【「禁忌」の項参照】。
- (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）が外国市販後有害事象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、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自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。
- (7)食事と共に本剤を投与すると、空腹時に投与した場合に比べ効果発現時間が遅れることがある。

3. 相互作用

本剤は主にチトクロームP450 (CYP) 3A4によって代謝されるが、CYP2C9もわずかではあるが関与している〔薬物動態〕2の項参照〕。

(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、硝酸イソソルビド等)	併用により、降圧作用を増強することがある ¹⁻⁴⁾ 。	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。

(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
チトクロームP450 3A4阻害薬 (シメチジン、エリスロマイシン、リトナビル、サキナビルとの併用により、本剤の最高血漿中濃度 (Cmax)、血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) の増加が認められたとの報告がある ⁵⁻¹⁰⁾ 。	シメチジン、エリスロマイシン、リトナビル、サキナビルとの併用により、本剤の最高血漿中濃度 (Cmax)、血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) の増加が認められたとの報告がある ⁵⁻¹⁰⁾ 。	代謝酵素阻害薬によるクリアランスの減少
チトクロームP450 3A4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。	代謝酵素誘導によるクリアランスの増加
降圧剤	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある ¹¹⁾ 。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
α遮断剤	ドキサゾリン等のα遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある ¹²⁾ 。降圧作用が増強することがあるので、低用量 (25mg) から投与を開始するなど慎重に投与すること。	
カルベリナド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	

4. 副作用

(1)国内データ

承認時までに、本剤25mg～50mgを投与された総症例157例中40例 (25.48%) に副作用、31例 (19.75%) に臨床検査値異常変動が認められた。

主な副作用は、頭痛20例 (12.74%)、ほてり16例 (10.19%)、視覚障害3例 (彩視症1例、光視症1例、眼球充血1例) (1.91%) 等であった。主な臨床検査値異常変動は、CK (CPK) の上昇が132例中9例 (6.82%) 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。

種類	頻度	頻度不明*1	5%以上	1～5%未満	1%未満
循環器		心筋梗塞*2、低血圧、失神、類脈、血管拡張	ほてり	高血圧、潮紅	動悸、不整脈、不完全右房ブロック
精神・神経系		緊張亢進	頭痛	昏迷	めまい、無気力、傾眠、記憶力低下、興奮、不眠症
肝臓				血清総蛋白減少、血清アルブミン低下、総ビリルビン値上昇、AST (血清GOT) 上昇、ALT (血清GPT) 上昇、血清LDH上昇、γ-GTP上昇、トリグリセライド上昇	LAP上昇、血清アマラーゼ上昇、血清リン脂質上昇

種類	頻度	頻度不明*1	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器		嘔気、嘔吐、腹痛			下痢、消化不良、胃不快感、便秘、腹部膨満感、口唇乾燥、舌苔
泌尿・生殖器		勃起の延長、持続勃起、尿路感染症、前立腺疾患			陰莖疼痛、半勃起持続、朝立ちの延長、射精障害
呼吸器		鼻閉、鼻出血、咽頭炎、気道感染症、副鼻腔炎、呼吸障害			
筋・骨格系		関節痛、背部痛			筋肉痛
皮膚		発疹			かゆみ、眼痒感、皮膚乾燥
血液				ヘマトクリット値減少、白血球増多症、好酸球増多症、リンパ球増多	赤血球減少症、赤血球増加症、血色素減少、ヘマトクリット値増加、リンパ球減少
感覚器		眼痛、結膜炎、視覚異常、霧視、視力低下、網膜出血、網膜静脈閉塞			彩視症、光視症、眼球充血
その他		過敏性反応、感染症、無力症、疼痛、インフルエンザ症候群	CK (CPK) 上昇	BUN上昇、尿沈渣赤血球増加	疲労、血中尿酸上昇、血中ナトリウム低下、血清無機リン上昇、尿蛋白陽性、尿糖陽性、ウロビリノーゲン陽性

※※

*1: 自発報告等のため頻度不明。

*2: 因果関係は明らかではないが、市販後において本剤投与後に心筋梗塞が発症したとの報告がある (「外国市販後有害事象」の項参照)。

(2)外国データ

1)臨床試験

外国で実施された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験でプラセボを対照とした固定用量試験 (用時投与) において、本剤25mg及び50mg投与例823例では、頭痛109例 (13.2%)、血管拡張 (潮紅) 125例 (15.2%)、消化不良28例 (3.4%) 及びめまい18例 (2.2%) が主な副作用であった。

種類	頻度	2%以上	2%未満
循環器		血管拡張 (潮紅)	頸脈、心停亢進、胸痛、末梢性浮腫
精神・神経系		めまい、頭痛	緊張亢進、異常感覚、不安、不眠症、傾眠、錯乱、神経炎、神経過敏症、神経症、思考異常、向下屈直
肝臓			肝機能検査異常、AST (血清GOT) 上昇
消化器		消化不良	嚥下障害、嘔気、口渇、おくび、消化管障害、嘔吐、胃炎、下痢、便秘、舌疾患、腹痛
泌尿・生殖器			射精障害
呼吸器			喘息、呼吸障害、鼻炎
筋・骨格系			関節痛、筋肉痛、骨痛、背部痛
皮膚			脱毛症、男性型多毛症、発疹、皮膚疾患、発汗
感覚器			結膜炎、羞明、味覚喪失、眼痛、屈折異常、耳の障害、目の乾燥、味覚錯乱、視覚異常、流涙異常
その他			無力症、疼痛、インフルエンザ症候群、体重増加、注射部反応、リンパ節症

2) 外国市販後有害事象

外国における市販後の自発報告により、以下の有害事象(因果関係不明のものも含む)が報告されている(頻度不明)。これらには100mg投与例も含まれている。

心血管系：心原性突然死、心筋梗塞、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作と高血圧などの重篤な心血管系障害が本剤投与後に発現している。すべてではないが、これらの多くが心血管系のリスクファクターをすでに有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしに本剤投与後に認められたものもあった。その他は、本剤を投与し性行為の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、本剤、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。

その他の事象：

精神・神経系：発作、不安

泌尿・生殖器：勃起の延長、持続勃起、血尿

眼：複視、一時的な視力喪失/視力低下、眼の充血、眼の灼熱感、眼球的腫脹/圧迫感、眼圧の上昇、網膜血管の障害又は出血、硝子体剥離/牽引、黄斑周囲の浮腫

5. 高齢者への投与

高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、低用量(25mg)から投与を開始するなど慎重に投与すること。

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、健常被験者に800mgまで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200mg投与ではより高い有効性を示すことはなかったが有害事象(頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常)の発現率は増加した。100mgの有害事象発現率は、承認用量である25mg及び50mgより高かった。

(2) 処置

過量投与の際の特異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、更には穿孔をお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) 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

(3) ラットの経口1ヵ月毒性試験では45mg/kg及び200mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験(6ヵ月、12ヵ月)の最高用量50mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

(4) 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健常成人20名にシルденаフィル25, 50, 100及び150mgを単回経口投与した時のCmaxはそれぞれ105, 192, 425及び674ng/mLであった。AUC₀₋₁はそれぞれ231, 504, 1148及び1977ng・hr/mLであり、投与量に比例して増加した。

血漿中のシルденаフィルは終末相における半減期(T_{1/2})3.23~3.31時間で速やかに消失した¹⁹⁾。

投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₁ (ng・hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
25	0.8±0.6	105±62	231±103	—	—
50	0.9±0.4	192±102	504±202	—	—
100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

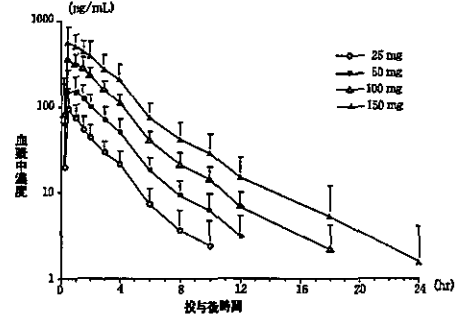
平均値±標準偏差(n=20)

Tmax：最高血漿中濃度到達時間

Cmax：最高血漿中濃度

AUC：血漿中濃度・時間曲線下面積

T_{1/2}：血漿中濃度半減期



(2) 連続投与

健常成人6名にシルденаフィル50及び100mgを1日1回7日間反復経口投与した時のCmin(投与後24時間値)は試験期間中を通して定量限界値(1ng/mL)付近であった。Tmax及びT_{1/2}は7日間の反復投与により変化はしなかった¹⁹⁾。(注：本剤の日本での承認用量は1日1回25mg~50mgである。)

2. 代謝・排泄

(1) 健常成人6名にシルденаフィル10, 25, 50, 75, 100及び150mgを単回経口投与した時の投与後48時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、0.3~0.6%と僅かであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した¹⁹⁾。

(2) 健常成人6名にシルденаフィル50又は100mgを1日1回7日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体の24時間毎の尿中排泄率は0.2~0.9%の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった¹⁹⁾。

(注：本剤の日本での承認用量は1日1回25mg~50mgである。)

(3) シルденаフィルは主として肝臓で代謝され、その主要代謝物N-脱メチル体の生成速度はCYP3A4が最も速く、次いでCYP2C9であった¹⁹⁾。

3. 食事の影響

健常成人16名にシルденаフィル50mgを食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルденаフィルのTmaxは食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び1.2時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少し、Tmaxが1.8時間延長することが認められた。Cmaxは食後投与で149ng/mL、空腹時投与で255ng/mLであり、AUC_{0-∞}はそれぞれ697.5及び806.2ng・hr/mLであった。食後投与によりCmax及びAUC_{0-∞}は空腹時に比べてそれぞれ42%及び14%有意に減少した¹⁹⁾。

4. 高齢者

外国人のデータ

健常高齢者(65歳以上)15名及び健常若年者(18~45歳)15名を対象にシルденаフィル50mgを単回経口投与した時のTmaxは高齢者及び若年者でそれぞれ1.2時間及び1.1時間となりほぼ同様であった。Cmaxは高齢者で302.5ng/mL、若年者で178.2ng/mLであり、高齢者は若年者より60~70%高い値を示した。AUC_{0-∞}は高齢者及び若年者でそれぞれ1077.0ng・hr/mL及び586.0ng・hr/mLとなり、高齢者が若年者の約2倍高い値を示した。T_{1/2}は高齢者で3.8時間、若年者で2.6時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが有意に減少することが示された¹⁹⁾。

5. 腎機能障害患者

外国人のデータ

健常者8名及び腎機能障害患者16名を対象にシルденаフィル50mgを単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度(クレアチニンクリアランス：Ccr=50-80mL/min)及び中等度(Ccr=30-49mL/min)の障害者では血漿中シルденаフィルのCmax及びAUC_{0-∞}は健常者における値と有意差がなかったが、重度障害者(Ccr<30mL/min)ではCmax及びAUC_{0-∞}ともに健常者に比べて約2倍と高い値を示した¹⁹⁾。

6. 肝機能障害患者

外国人のデータ

健常者12名及び肝機能障害患者12名を対象にシルデナフィル50mgを単回経口投与した時のシルデナフィルのC_{max}及びAUC_{0-∞}の平均値は健常者に比較して、それぞれ約47%及び85%増加し、シルデナフィルのクリアランス (CL/F) は46%減少した²⁰⁾。

【臨床成績】

臨床効果

主として臨床効果はIIEF (International Index of Erectile Function: 国際勃起機能スコア) 質問票 (15質問) のうち、挿入の頻度に関する質問「ここ4週間、性交を試みた時、何回挿入することができましたか?」及び勃起の維持に関する質問「ここ4週間、性交中、挿入後何回勃起を維持することができましたか?」により行い、以下のスコアで評価した。

	スコア
性交の試み一度もなし	0
毎回又はほぼ毎回 (10回中9回以上)	5
おおた毎回 (半分よりかなり上回る回数: 10回中7回程度)	4
時々 (10回中5回)	3
たまに (半分よりかなり下回る回数: 10回中3回程度)	2
全くなし又はほとんどなし (10回中1回以下)	1

国内の後期第Ⅱ相試験²¹⁾、欧州及び米国²²⁾の第Ⅲ相試験では、「挿入の頻度」及び「勃起の維持」とともに全体として群間に有意差が認められた。さらに、本剤の各用量群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

「挿入の頻度」と「勃起の維持」のスコアの推移

プライマリーエンドポイント	統計量	実施国	投与前	投与後		ANCOVA			
				プラセボ群	シルデナフィル群				
挿入の頻度	平均値 ±SE (例数)	日本	1.65 ±0.08 (243)	2.17 ±0.19 (60)	3.52** ±0.19 (60)	3.32** ±0.19 (58)	p<0.001		
	平均値 ±SE (例数)		欧州	2.20 ±0.08 (481)	2.17 ±0.14 (117)	3.18* ±0.14 (121)		3.65* ±0.14 (123)	p<0.001
	平均値 ±SE (例数)			米国	1.98 ±0.07 (481)	2.31 ±0.15 (190)		3.27* ±0.19 (95)	
勃起の維持	平均値 ±SE (例数)	日本	1.30 ±0.06 (243)	1.72 ±0.19 (60)	2.97** ±0.19 (60)	3.53** ±0.19 (58)	p<0.001		
	平均値 ±SE (例数)		欧州	1.83 ±0.07 (474)	1.96 ±0.15 (118)	2.99* ±0.14 (119)		3.40* ±0.14 (122)	p<0.001
	平均値 ±SE (例数)			米国	1.58 ±0.06 (480)	2.20 ±0.16 (189)		3.15* ±0.20 (95)	

投与前の値は単純平均値で、投与後の値は調整済平均値 (LS mean) である。

++ : プラセボとのDunnett型の多重比較 p<0.001

+ : プラセボとの比較 (多量性の調整なし) p<0.001

【日・欧・米の各試験は100mg群を含む4群比較で実施されたことから、調整済平均値ならびにANCOVAの結果は、4群全体での解析結果を示した。本剤の日本での承認用量は1日1回25mg~50mgである。】

【薬効薬理】

1. PDE 5 阻害作用

ヒト陰茎海綿体のcGMP分解酵素であるPDE 5の活性を、選択的かつ競合的に阻害した (IC₅₀値: 3.5nmol/L)²³⁾。

2. 陰茎海綿体内cGMP増大作用

NO供与体であるニトロプルシドナトリウム (SNP) との併用により、cAMP量に影響を及ぼすことなく、摘出ウサギ海綿体内のcGMP量を増大した (EC₅₀値: 0.43~0.52 μmol/L)²⁴⁾。

3. 海綿体弛緩増強作用

摘出ヒト海綿体の経壁神経刺激による弛緩反応を10nmol/L以上で増強し、100nmol/L以上で弛緩反応の持続時間を延長した。また、SNP及び海綿体内皮細胞に作用してNOを遊離させるメサコリンによる摘出ウサギ海綿体の弛緩反応を10nmol/L以上で増強した。

4. 海綿体内圧増強作用

血圧及び心拍数に影響を及ぼすことなく、骨盤神経刺激及びSNPによる麻酔イヌの陰茎海綿体内圧の上昇を増強した (ED₅₀値: 12.0 μg/kg 神経刺激、16.2 μg/kg SNP; 静脈内投与)²⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

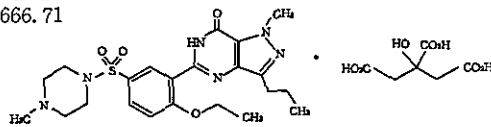
一般名: クエン酸シルデナフィル (sildenafil citrate)

化学名: 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl] sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate

分子式: C₂₂H₃₀N₆O₄S · C₆H₈O₇

分子量: 666.71

構造式:



性状: クエン酸シルデナフィルは白色の結晶性の粉末である。ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリル、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

25mg錠: 2錠 (PTP) × 10

50mg錠: 10錠 (PTP) × 2、10錠 (PTP) × 10

【主要文献】

- 社内資料 [L19990201049]
- 社内資料 [L19990201040]
- Webb, D. J. et al. : Am. J. Cardiol. 83(5A) : 21C, 1999 [L19990405048]
- Webb, D. J. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 36(1) : 25, 2000 [L20000707014]
- 社内資料 [L19990201044]
- 社内資料 [L19990201046]
- Zusman, R. M. et al. : Am. J. Cardiol. 83(5A) : 35C, 1999 [L19990405051]
- 社内資料 [L19990610011]
- 社内資料 [L19990610010]
- Muirhead, G. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 50(2) : 99, 2000 [L20000829008]
- 社内資料 [L19990201042]
- 社内資料 [L20050225041]
- 社内資料 [L19990201025]
- 社内資料 [L19990201024]
- 社内資料 [L19990201022]
- 社内資料 [L19990201016]
- 社内資料 [L19990201036]
- 社内資料 [L19990201041]
- 社内資料 [L19990201043]
- 社内資料 [L19990201045]
- 白井 勝文ほか: 西日本泌尿器科 62(6) : 373, 2000 [L20000706007]
- Ballard, S. A. et al. : J. Urol. 159(6) : 2164, 1998 [L19980818045]
- Jeremy, J. Y. et al. : Br. J. Urol. 79(6) : 958, 1997 [L19980810010]
- Carter, A. J. et al. : J. Urol. 160(1) : 242, 1998 [L19980818034]

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
フリーダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
004
80063

