

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。ピカルタミドは、*in vitro*の検討ではCYP3A4を阻害することが確認され、主にCYP3A4により代謝される薬物は併用注意に設定されている。したがって、ピカルタミドの併用により本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないことから併用注意とする。また、今後本薬とこれら前立腺癌治療薬との併用に関する情報収集に努め、得られた情報については臨床現場への適正な提供を行う。

審査センターは、本薬の消失におけるCYP3A4の関与は大きく、絶対BAの値及び薬物相互作用試験成績等からみて、CYP3A4の阻害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は、シル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られる。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られる。(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払うこと。本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度な血圧低下があらわれる場合がある。大動脈弁狭窄症、特発性肥大型大動脈弁下狭窄症等、左室流出路の閉塞を有する患者は本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合がある。心血管系の状態によって性行為が望ましくない患者には勃起不全治療薬の使用は行うべきではない。
 (3)臨床薬理試験において本剤投与によるQTc延長がみられていることから、心血管系障害又は肝障害を有する患者に対しては、本剤投与中に必要に応じて心電図検査を実施することが望ましい。
 (4)4時間以上の勃起の延長又は持続勃起(6時間以上持続する痛みを伴う勃起)が外国臨床試験で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰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]	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。
インジナビル クリキシバン	本剤のAUCが16倍に増加し、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]	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル レイアタツツ サキナビル フォートベイス メシル酸サキナビル インビラーゼ ホスアンプレナビル 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。	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。
ケトコナゾール 経口剤：国内未発売 イトラコナゾール イトリゾール	本剤のAUCが10倍に増加し、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]	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。
α遮断薬 (テラゾシン、タムスロシン等)	併用により、低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある 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、プロカイナムド等) 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]	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。
ビカルタミド	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。
CYP3A4誘導薬 (リファンピシン等)	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	代謝酵素誘導によりクリアランスが増加する。
カルベリチド	併用により、降圧作用が増強するおそれがある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

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

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

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

頻度 種類	10% 以上	1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.01~0.1% 未満	頻度 不明 ^{※1}
循環器	ほてり		顔面浮腫、高血圧、心悸亢進、頻脈、低血圧、起立性低血圧	狭心症、心筋虚血、失神	心筋梗塞 ^{※2}
精神 神経系	頭痛	めまい	感覚鈍麻、不眠症、異常感覚、傾眠、眩暈	緊張亢進、不安	
肝臓			肝機能検査異常、γ-GTP上昇		
呼吸器		鼻閉	呼吸困難、副鼻腔うっ血、鼻出血		
筋・ 骨格系			背部痛、関節痛、筋肉痛	頸部痛	
皮膚			光線過敏性反応、痒痒、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。

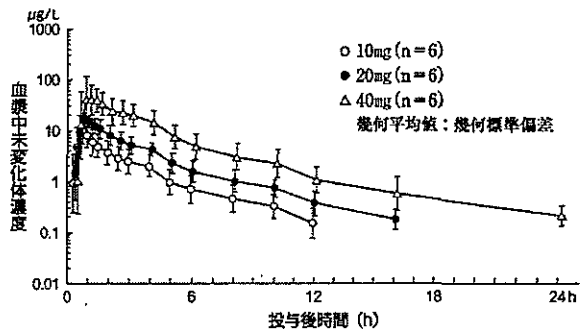
注1：40mg, 120mgは国内承認用量と異なる。

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

2. 吸収・代謝・排泄(外国人における成績)

本剤は経口投与後に初回通過効果を受け、絶対的バイオアベイラビリティは約15%であった¹⁴⁾。健康成人男子に¹⁴Cバルデナフィル33mgを単回経口投与した場合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例にバルデナフィル20mgを標準的な食事(総エネルギーに占める脂肪の割合が約30%)摂取直後に投与した場合、未変化体のAUC及び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、バルデナフィル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、バルデナフィル20mgを空腹時単回経口投与した場合、中等度の腎障害患者(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、バルデナフィル10mgを空腹時単回経口投与した場合、中等度の肝障害患者(Child-Pugh class B)の未変化体AUC及び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、バルデナフィル5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC₀₋₂₄及び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、バルデナフィル10mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC及び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)にバルデナフィル5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC及び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ル5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC及び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、バルデナフィル10mg、20mg及びプラセボをテラゾシンと同時に並びに投与6時間後に単回投与した。バルデナフィルをテラゾシンと同時に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、立位の収縮期血圧で最大14~23mmHg、拡張期血圧で最大9mmHg低下した。バルデナフィルをテラゾシン投与6時間後に投与した場合には、立位血圧がそれぞれ最大7~11mmHg及び4~7mmHg低下した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、バルデナフィル5mg及びプラセボをテラゾシンと同時に並びに投与6時間後に単回投与した。バルデナフィルをテラゾシンと同時に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、臥位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大3mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下した。バルデナフィルをテラゾシン投与6時間後に投与した場合には、臥位血圧がそれぞれ最大4mmHg及び5mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大3mmHg低下した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、バルデナフィル10mg、20mg及びプラセボをタムスロシン投与4時間後並びに投与10時間後に単回投与した。バルデナフィルをタムスロシン投与4時間後に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、立位の収縮期血圧で最大8mmHg、拡張期血圧で最大7mmHg低下した。バルデナフィルをタムスロシン投与10時間後に投与した場合には、立位血圧がそれぞれ最大4~8mmHg及び3~4mmHg低下した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、バルデナフィル5mg及びプラセボをタムスロシンと同時に並びに投与6時間後に単回投与した。バルデナフィルをタムスロシンと同時に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、臥位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大1mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大6mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下した。バルデナフィルをタムスロシン投与6時間後に投与した場合には、臥位血圧がそれぞれ最大5mmHg及び3mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下した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、バルデナフィル併用による薬物動態学的相互作用は認められなかった。また、本剤投与によりニフェジピン又はアルコールの降圧作用に対する明らかな増強は認められず、さらにワルファリン及びアスピリン使用時の凝固能にも影響を及ぼさなかった²²⁻²⁴⁾。

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}, モキシシロキサシン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)
モキシシロキサシン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。