

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 の範囲内にあった。

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%)