

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%)
		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	-	-	-	-
パクト・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5mg,10mg又は20mg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5mg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5mg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。