

貯法：室温保存
有効期間：3年

勃起不全治療剤

バルデナフィル塩酸塩錠

処方箋医薬品^(注)バルデナフィル錠10mg「サワイ」
バルデナフィル錠20mg「サワイ」
VARDENAFIL Tablets [SAWAI]

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠10mg	錠20mg
承認番号	30200AMX00456000	30200AMX00457000
販売開始	2020年7月	2020年7月

1. 警告

- 1.1 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。[2.2、10.1参照]
- 1.2 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。[2.3、2.5、2.8、2.9、8.1、11.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

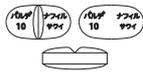
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 硝酸剤あるいは一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等)を投与中の患者[1.1、10.1参照]
- 2.3 心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる患者[1.2、8.1参照]
- 2.4 先天性のQT延長患者(QT延長症候群)、クラスIA(キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド(経口剤)、シベンゾリン、ピルメノール)又はクラスIII(アミオダロン(経口剤)、ソタロール)の抗不整脈薬を投与中の患者[8.2、10.1参照]
- 2.5 脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者[1.2、8.1参照]
- 2.6 重度の肝障害のある患者[9.3.1参照]
- 2.7 血液透析が必要な腎障害のある患者[9.2.1参照]
- 2.8 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)患者[1.2、8.1参照]
- 2.9 不安定狭心症のある患者[1.2、8.1参照]
- * 2.10 リオシグアト、CYP3A4を阻害する薬剤(リトナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、ロピナビル・リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、ダルナビルを含有する製剤、ケトコナゾール(外用剤を除く)、イトラコナゾール、エンシトレルビル、コビシスタットを含有する製剤)を投与中の患者[10.1参照]
- 2.11 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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	バルデナフィル錠10mg「サワイ」	バルデナフィル錠20mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	バルデナフィル塩酸塩水和物 (バルデナフィルとして)	
	11.852mg (10mg)	23.705mg (20mg)
添加剤	カルナウバロウ、クエン酸トリエチル、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース	

3.2 製剤の性状

品名	バルデナフィル錠10mg「サワイ」	バルデナフィル錠20mg「サワイ」
外形		
剤形	割線入りフィルムコーティング錠	
性状	淡黄赤色	
直径(mm)	8.5×4.5	11.1×5.8
厚さ(mm)	2.9	3.6
重量(mg)	約93	約186
本体表示	バルデナフィル 10 サワイ	バルデナフィル 20 サワイ

4. 効能又は効果

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)

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 チトクロームP450 3A4を阻害する薬剤(マクロライド系抗生物質)との併用により、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。[10.2参照]
- 7.2 a遮断薬との併用により、症候性低血圧があらわれるおそれがあるので、a遮断薬による治療で患者の状態が安定していることを確認した上で、低用量(5mg)から投与を開始すること。[10.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[1.2、2.3、2.5、2.8、2.9参照]
- 8.2 臨床薬理試験において本剤投与によるQTc延長がみられることから、心血管系障害又は肝障害のある患者に対しては、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。[2.4、17.3.1参照]
- 8.3 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報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合には直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。
- 8.4 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。

8.5 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 陰莖の構造上欠陥(屈曲、陰莖の線維化、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。

9.1.2 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

9.1.3 PDE5阻害薬又は他の勃起不全治療薬を投与中の患者

これらの薬剤との併用使用の経験がない。

9.1.4 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

ニトロプルシドナトリウム(NO供与剤)の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。

9.1.5 大動脈弁狭窄症、特発性肥大型大動脈弁下狭窄症等、左室流出路の閉塞のある患者

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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 血液透析が必要な腎障害のある患者

投与しないこと。安全性が検討されていない。[2.7参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[2.6、16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝障害のある患者

低用量(5mg)から投与を開始するなど慎重に投与すること。Child-Pugh分類Bの患者で本剤の血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.2参照]

9.8 高齢者

低用量(5mg)から投与を開始するなど慎重に投与すること。本剤の血漿中濃度が上昇することがある。[16.6.3参照]

10. 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。

10.1 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 [1.1、2.2参照]	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。	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。
リオシグアト(アデムパ ス) [2.10参照]	症候性低血圧を起こす ことがある。	細胞内cGMP濃度が増 加し、全身血圧に相加 的な影響を及ぼすおそ れがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬 剤 リトナビル(ノービ ア) [2.10、16.7.1参照]	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 ¹⁾ 。	CYP3A4阻害によりク リアランスが減少する。
* アタザナビル(レイア タツ) ホスアンブレナビル (レクシヴァ) ロピナビル・リトナ ビル(カレトラ) ニルマトレルビル・ リトナビル(パキロ ビッド) ダルナビルを含有す る製剤(プリジスタ、 プレジコビックス、 シムツェザ) [2.10参照]	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。	
* ケトコナゾール(外用 剤を除く) (経口剤は国内未発 売) イトラコナゾール(イ トリゾール) [2.10、16.7.2参照]	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 ²⁾ 。	
* エンシトレルビル(ゾ コーバ) [2.10参照]	本剤の血漿中濃度が上 昇するおそれがある。	
コピシスタットを含有 する製剤(スタリビ ルド、ゲンボイヤ、 プレジコビックス、 シムツェザ) [2.10参照]	本剤の血漿中濃度が上 昇するおそれがある。	コピシスタットの CYP3A4阻害によりク リアランスが減少する。
クラスIA抗不整脈薬 キニジン、プロカイ ンアミド(アミサリ ン)、ジソピラミド (リスモダン(経口 剤))、シベンゾリン (シベノール)、ピル メノール(ピメノ ール) クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン(アンカ ロン(経口剤))、ソタ ロール(ソタコール) [2.4、17.3.1参照]	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 ³⁾ 。	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。

10.2 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
CYP3A4を阻害する薬 剤 マクロライド系抗生 物質(エリスロマイシ ン等) [7.1、16.7.3参照]	エリスロマイシンで、 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 ⁴⁾ 。	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を誘導する薬 剤 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。	CYP3A4誘導によりク リアランスが増加する。
カルペリチド	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。
α遮断薬 テラゾシン、タムス ロシン等 [7.2、16.7.4、16.7.5 参照]	併用により、症候性低 血圧があらわれるおそ れがあるので、α遮断 薬と併用する場合は、 α遮断薬との投与 間隔を考慮すること ⁵⁾⁻⁸⁾ 。	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	ほてり(10.6%)、心悸亢進	頰脈、高血圧	失神、低血圧、顔面浮腫、心筋虚血、心筋梗塞 ^{注)}	起立性低血圧、狭心症
精神神経系	頭痛(11.7%)、めまい	不眠症、異常感覚、傾眠、眩暈、感覚鈍麻	不安、緊張亢進、一過性全健忘	
肝臓		肝機能検査異常、 γ -GTP上昇		
呼吸器	鼻閉	副鼻腔うっ血、呼吸困難、鼻出血		
筋・骨格系		背部痛、筋肉痛	関節痛、頸部痛	
皮膚		紅斑、発汗、そう痒、光線過敏性反応、発疹		
消化器	消化不良、嘔気	腹痛、口内乾燥、下痢、胃炎、嘔吐、胃食道逆流	嚥下障害、食道炎	
感覚器		視覚異常、結膜炎、霧視、羞明、彩視症、眼痛、耳鳴、流涙		緑内障
その他		CK上昇、灼熱感、無力症、胸痛、異常感、勃起増強(勃起時疼痛等)	インフルエンザ症候群、射精障害、アナフィラキシー反応、持続勃起	

注)因果関係は明らかではないが、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。[1.2参照]

13. 過量投与

13.1 処置

特異的な解毒薬はない。また、本剤は血漿タンパク結合率が高く、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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

14.1.2 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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

外国において、NAIONを発現した45歳以上の男性を対象として実施された自己対照研究では、PDE5阻害薬の投与から消失半減期($t_{1/2}$)の5倍の期間内(バルデナフィルの場合約1日以内に相当)は、NAION発現リスクが約2倍になることが報告されている⁹⁾。[8.5参照]

15.1.2 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)、11)}。

15.1.3 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、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめ

まいを伴うことがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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¹²⁾、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¹²⁾。

投与量	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	Cmax ($\mu\text{g/L}$)	tmax* (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)

幾何平均値(幾何標準偏差)、n=6

*: 中央値(範囲)

16.1.2 反復投与

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¹³⁾、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^{13)、14)}(外国人データ)。

16.1.3 生物学的同等性試験

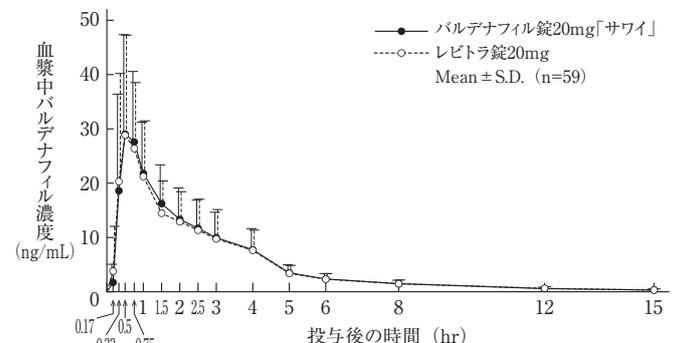
(バルデナフィル錠20mg「サワイ」)

バルデナフィル錠20mg「サワイ」とレビトラ錠20mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(バルデナフィルとして20mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中バルデナフィル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁵⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-15hr} (ng·hr/mL)
バルデナフィル錠20mg「サワイ」	35.74±14.72	0.8±0.6	3.2±0.6	74.37±26.19
レビトラ錠20mg	35.54±16.84	0.7±0.6	3.3±0.8	72.83±27.68

(Mean±S. D., n=59)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

バルデナフィル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¹⁶⁾(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

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¹⁷⁾(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血漿タンパク結合率

未変化体及び血漿中主代謝物であるN-脱エチル体(M1)の血漿タンパク結合率は、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¹⁸⁾(in vitro)。

16.4 代謝

血漿中主代謝物は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¹⁹⁾(外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人男子4例に¹⁴Cバルデナフィル33mgを単回経口投与した場

合³¹⁾、投与量の約93%が投与後168時間までの糞中に排泄された¹⁹⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

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(C_{Lcr}=30~50mL/min)の未変化体AUC及びC_{max}、重度の腎障害患者(C_{Lcr}≤30mL/min)の未変化体AUC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、C_{Lcr}とAUCあるいはC_{max}との間に有意な相関は認められなかった²⁰⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝障害患者

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分類B)の未変化体AUC及びC_{max}は健康成人男子と比べ、約2.3~2.6倍に増加した²¹⁾(外国人データ)。^[9.3.1、9.3.2参照]

16.6.3 高齢者

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²¹⁾、高齢男子では未変化体のAUC及びC_{max}が非高齢男子に比べて約1.3~1.5倍とやや高かった²²⁾(外国人データ)。^[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル

健康成人男子18例に対し、リトナビル600mg1日2回反復投与時に、バルデナフィル5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC₀₋₂₄及びC_{max}が単独投与時と比較して、それぞれ49倍及び13倍に増加し、t_{1/2}が10倍に延長した¹⁾(外国人データ)。^[10.1参照]

16.7.2 ケトコナゾール

健康成人男子12例に対し、ケトコナゾール200mgを経口にて1日1回反復投与時(経口剤は国内未発売)にバルデナフィル5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC及びC_{max}が単独投与時と比較して、それぞれ10倍及び4倍に増加した。t_{1/2}の延長は認められなかった²⁾(外国人データ)。^[10.1参照]

16.7.3 エリスロマイシン

健康成人男子12例に対し、エリスロマイシン500mg1日3回反復投与時にバルデナフィル5mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC及びC_{max}が単独投与時と比較して、それぞれ4倍及び3倍に増加した。t_{1/2}の延長は認められなかった⁴⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.4 テラゾシン

中高年健康成人男子30例に対し、テラゾシン10mg1日1回²³⁾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と比べて、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と比べて、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⁷⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.5 タムスロシン

中高年健康成人男子30例に対し、タムスロシン0.4mg1日1回²³⁾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と比べて、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⁶⁾。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と比べて、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23例に対し、バルデナフィル10mg、20mg及びプラセボをタムスロシンと同時に単回投与した。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と比べて、臥位の収縮期血圧で最大

~5mmHg、拡張期血圧で最大2~3mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大1~3mmHg低下した⁸⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.6 その他の薬剤

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、バルデナフィル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²³⁾⁻³⁰⁾(外国人データ)。

16.8 その他

<バルデナフィル錠10mg「サワイ」>

バルデナフィル錠10mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、バルデナフィル錠20mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた³¹⁾。

注1)本剤の承認用量は通常1日1回10mgで、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。

注2)テラゾシンの承認されている1日最高用量は8mgである。

注3)タムスロシンの承認用量は1日1回0.2mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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³²⁾。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。

17.1.2 糖尿病を有する勃起不全患者に対する国内臨床比較試験

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^{33)、34)}。

	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。

17.1.3 脊髄損傷を有する勃起不全患者に対する国内一般臨床試験

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^{35)、36)}。

	投与パターン*	
	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

※：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。

17.1.4 北アメリカ第Ⅲ相試験

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^{37)、38)}。

	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。

17.1.5 ヨーロッパ第Ⅲ相試験

外国で実施された第Ⅲ相試験(投与例数：プラセボ群168例、バルデナフィル5mg群168例、10mg群169例)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、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³⁹⁾。

	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	投与前 13.0 投与後 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」(%)	投与前 41.7 投与後 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」(%)	投与前 15.9 投与後 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。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人男子59例に対し、バルデナフィル10mg、80mg^{註1)}、シルデナフィル50mg、400mg^{註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(30分前、15分前及び直前)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^{註1)}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^{註2)}投与時と大きな差異は認められなかった³⁾(外国人データ)。^[8.2、10.1参照]

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*延長時間(msec)
バルデナフィル80mg ^{註1)}	-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 ^{註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)

※：Fridericia補正QT

注1)本剤の承認用量は通常1日1回10mgで、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。

注2)シルデナフィルの承認用量は1日1回25mg~50mgである。

18. 薬効薬理

18.1 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⁴⁰⁾。

18.2 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*)⁴¹⁾。

18.3 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*)⁴¹⁾。(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)。

18.4 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ルシドナトリウム(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*)⁴²⁾。

18.5 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*)⁴²⁾。

18.6 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^{42)、43)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：バルデナフィル塩酸塩水和物

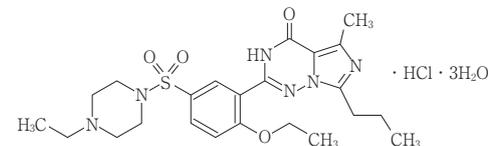
(Vardenafil Hydrochloride Hydrate)

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：C₂₂H₃₂N₆O₄S・HCl・3H₂O

分子量：579.11

構造式：



性状：白色～微黄色又は微褐色の粉末である。ジメチルスルホキシド又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水又はアセトニトリルにやや溶けにくい。

*22. 包装

〈バルデナフィル錠10mg「サワイ」〉

PTP：20錠(5錠×4)

〈バルデナフィル錠20mg「サワイ」〉

PTP：20錠(5錠×4)、40錠(5錠×8)

23. 主要文献

- リトナビルとの相互作用試験(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
- ケトコナゾールとの相互作用試験(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
- Morganroth, J. et al. : Am. J. Cardiol., 2004 ; 93 : 1378-1383
- エリスロマイシンの相互作用試験(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
- テラゾシンとの相互作用試験(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
- タムスロシンの相互作用試験(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)

- 日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
- 7) α 遮断薬との相互作用試験(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
 - 8) Auerbach, S. M. et al. : Urology, 2004 ; 64 : 998-1004
 - 9) Campbell, U. B. et al. : JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE, 2015 ; 12 : 139-151
 - 10) Gilad, R. et al. : Br. Med. J., 2002 ; 325 : 869
 - 11) Striano, P. et al. : Br. Med. J., 2006 ; 333 : 785
 - 12) 吉川健一他：臨床薬理, 2003 ; 34 : 197S-198S
 - 13) 薬物動態(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.4)
 - 14) 薬物動態(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.4)
 - 15) 田中孝典他：診療と新薬, 2020 ; 57(6) : 553-560
 - 16) 薬物動態(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.1)
 - 17) Rajagopalan, P. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2003 ; 43 : 260-267
 - 18) 血漿タンパク結合率(*in vitro*)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.2.2.6)
 - 19) 薬物動態(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.6)
 - 20) 腎障害患者における薬物動態(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.8)
 - 21) 肝障害患者における薬物動態(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.8)
 - 22) 高齢者における薬物動態(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.8)
 - 23) 制酸剤との相互作用(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
 - 24) シメチジン及びラニチジンとの相互作用(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
 - 25) ジゴキシンの相互作用(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
 - 26) ワルファリンとの相互作用(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
 - 27) グリベンクラミドとの相互作用(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
 - 28) ニフェジピンの相互作用(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
 - 29) アスピリンとの相互作用(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
 - 30) アルコールとの相互作用(外国人)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
 - 31) 社内資料：生物学的同等性試験(錠10mg)
 - 32) 国内用量反応試験(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.5.2)
 - 33) Ishii, N. et al. : Int. J. Urol., 2006 ; 13 : 1066-1072
 - 34) 糖尿病を有する勃起不全患者に対する国内臨床比較試験(レビトラ錠：2007年5月24日承認、審査報告書)
 - 35) Kimoto, Y. et al. : Int. J. Urol., 2006 ; 13 : 1428-1433
 - 36) 脊髄損傷を有する勃起不全患者に対する国内一般臨床試験(レビトラ錠：2007年5月24日承認、審査報告書)
 - 37) 海外第Ⅲ相臨床試験(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.6.1)
 - 38) Hellstrom, W. J. et al. : J. Androl., 2002 ; 23 : 763-771
 - 39) 海外第Ⅲ相臨床試験(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.6.2)
 - 40) 薬効薬理(*in vitro*)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.1)
 - 41) 薬効薬理(*in vitro*)(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.2)
 - 42) Saenz de Tejada, I. et al. : Int. J. Impot. Res., 2001 ; 13 : 282-290
 - 43) Bischoff, E. et al. : J. Urol., 2001 ; 165 : 1316-1318

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

KA1 A230104