

5. 外国における使用状況

(1) 承認国

バルデナフィル錠は、2003年3月6日にヨーロッパ諸国で、同年8月19日に米国で承認され、2003年12月の時点で世界62カ国で承認されている。海外における主要国での承認状況を表イ-2に示す。

表イ-2 海外における主要国での承認状況

国名	承認日	国名	承認日
ドイツ	2003年3月6日	オーストリア	2003年3月6日
イギリス	2003年3月6日	ルクセンブルグ	2003年3月6日
フランス	2003年3月6日	スウェーデン	2003年3月6日
イタリア	2003年3月6日	ギリシャ	2003年3月6日
オランダ	2003年3月6日	フィンランド	2003年3月6日
スペイン	2003年3月6日	デンマーク	2003年3月6日
ベルギー	2003年3月6日	オーストラリア	2003年4月8日
ポルトガル	2003年3月6日	米国	2003年8月19日
アイルランド	2003年3月6日	スイス	2003年9月29日

(2) 主要国における添付文書の概要……………添付資料イ-1, 2

バルデナフィル錠の輸入先国であるドイツを含めたヨーロッパ及び米国における承認「効能・効果」、「用法・用量」、添付文書の概要、並びにCCDS (Company Core Data Sheet) を表イ-3に示した。

6. 一般的名称

(1) JAN

平成13年6月6日開催の医薬品名称調査会において表イ-4のとおり決定され、平成13年9月3日付医薬審発第1335号により通知された。

表イ-4 一般的名称及び化学名 (JAN)

一般的名称	日本名：塩酸バルデナフィル水和物 英名：Vardenafil Hydrochloride Hydrate
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合物 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

(2) INN

INNを表イ-5に示した。

(Recommended INN: List 44, WHO Drug Information, Vol.14., No.3 (2000))

表イ-5 国際一般的名称及び化学名 (INN)

一般的名称	英名: Vardenafil
化学名	1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-ethylpiperazine

7. 同種同効品一覧表

バルデナフィル錠と同じPDE5阻害薬であるシルデナフィル錠の承認「効能・効果」, 「用法・用量」及び「使用上の注意」を表イ-6に示した。

表イ-3 CCDS 及び主要国における添付文書の概要

国名等	CCDS	アメリカ	EU
販売名	—	Levitra	Levitra
会社名	—	米国・バイエル社	ドイツ・バイエル社
承認年月日	—	2003年8月19日	2003年3月6日
剤型・含量	錠剤：2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg	錠剤：2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg	錠剤：5 mg, 10 mg, 20 mg
効能・効果	勃起不全治療（満足な性行為を行うに十分な陰茎勃起又はその維持が不能であること）	勃起不全に対する治療。	勃起不全，すなわち満足な性行為を行うために十分な陰茎勃起とその維持ができない場合の治療。 レビトラが効果を発現するには性的な刺激が必要である。 レビトラの女性に対する適応はない。
用法・用量	<p>推奨用量：推奨開始用量は 10 mg で，必要に応じて性行為の約 25～60 分前に服用する。臨床試験では，性行為の 4～5 時間前までの服用が有効であると示された。推奨投与頻度は最大 1 日 1 回である。バルデナフィンは食事と関係なく服用できる。治療への自然な反応には性的刺激が必要である。</p> <p>用量の範囲：有効性および忍容性に基づき，投与量は 20 mg まで増量してもよく，5 mg まで減量してもよい。推奨される最大用量は 20 mg 1 日 1 回である。</p> <p>用法：経口投与。</p> <p>高齢者（65 歳以上）：65 歳以上の患者では開始用量を 5 mg にすべきである。</p> <p>小児（新生児から 16 歳まで）：小児に対する適応はない。</p> <p>肝障害：軽度肝障害患者（Child-Pugh A）に対する用量調整は不要である。中等度肝障害患者（Child-Pugh B）ではバルデナフィンのクリアランスが減少するため，開始用量は 5 mg が望ましく，以降，忍容性および有効性に基づき，これを最大 10 mg まで増量してもよい。重度肝障害患者（Child-Pugh C）を対象に薬物動態試験は実施していない。</p> <p>腎障害：軽度（クレアチニンクリアランス[CLcr]>50～80 ml/分），中等度（CLcr>30～50 ml/分）又は重度（CLcr<30 ml/分）腎障害の患者に用量調整は不要である。透析患者を対象にバルデナフィンの薬物動態試験は実施していない。</p> <p>併用薬：α遮断薬とバルデナフィンは血管拡張作用を有するため，バルデナフィンをα遮断薬と併用すると，低血圧症状があらわれる場合がある。今後データが得られるまで，α遮断薬との併用ではバルデナフィンの最大用量を 5 mg とし，これを超えてはならない。α遮断薬の投与から 6 時間以内にバルデナフィンを 5 mg を投与してはならない。ただし，α遮断薬であるタムスロシンを服用している場合，投与間隔をあける必要はない（「他の薬物治療との相互作用，その他の相互作用」を参照のこと）。併用治療はα遮断薬による治療が安定している場合のみ開始すべきである。 特定の CYP3A4 阻害薬（例，ケトコナゾール，イトラコナゾール，リトナビル，インジナビルおよびエリスロマイシン）を投与する患者では，LEVITRA の投与量を調節することが必要な場合がある。</p>	<p>大部分の患者では，推奨開始量は 10 mg で，性行為の約 60 分前に経口的に服用する。この投与量は，有効性および副作用に基づいて最高推奨量 20 mg まで増量または 5 mg まで減量することができる。推奨投与回数は最高 1 日 1 回である。食事と関係なく服用できる。治療に反応するためには性的刺激が必要である。</p> <p>高齢者：65 歳以上の患者では開始用量を 5 mg にすべきである（『臨床薬理学』，「特別な集団における薬物動態」，『使用上の注意』参照）。</p> <p>肝障害：軽度肝障害患者（Child-Pugh A）に対する用量調整は不要である。中等度肝障害患者（Child-Pugh B）ではバルデナフィンのクリアランスが減少するため，開始用量は 5 mg が望ましい。最高用量は 10 mg を超えてはならない。重度肝障害患者（Child-Pugh C）では，評価されていない（『臨床薬理学』，「代謝および排泄」，『警告』，『使用上の注意』参照）。</p> <p>腎障害：軽度（クレアチニンクリアランス[CLcr]>50～80 ml/分），中等度（CLcr>30～50 ml/分）又は重度（CLcr<30 ml/分）腎障害の患者に用量調整は不要である。透析患者では，評価されていない（『臨床薬理学』，「代謝および排泄」，『使用上の注意』参照）。</p> <p>併用薬：特定の CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール，リトナビル，インジナビル，エリスロマイシンなど）を投与している患者では，LEVITRA の投与量を調節する必要がある（『警告』，『使用上の注意』，「薬物相互作用」参照）。リトナビルについて，その投与から 72 時間以内は LEVITRA の 1 回量を 2.5 mg とし，これを超えてはならない。インジナビル，ケトコナゾール 1 日 1 回 400 mg およびイトラコナゾール 1 日 1 回 400 mg について，これらの投与から 24 時間以内は LEVITRA の 1 回量を 2.5 mg とし，これを超えてはならない。ケトコナゾール 1 日 1 回 200 mg，イトラコナゾール 1 日 1 回 200 mg およびエリスロマイシンについて，これらの投与から 24 時間以内は LEVITRA の 1 回量を 5 mg とし，これを超えてはならない。</p>	<p>経口投与。</p> <p>成人男子 性行為の約 25 分から 60 分前に推奨用量 10 mg を服用する。有効性と忍容性に基づき，用量は 20 mg まで増量，または 5 mg まで減量することができる。最大推奨投与量は 20 mg，最大推奨投与回数は 1 日 1 回である。レビトラは食事と関係なく服用できる。高脂肪食とともに服用すると，効果発現時間が遅れることがある。</p> <p>高齢男子 高齢患者ではバルデナフィンのクリアランスが低下するため，初回は 5 mg を投与すべきである。有効性と忍容性に基づき，用量は 10 mg，20 mg に増量することができる。</p> <p>小児及び青少年 レビトラの 18 歳未満への適応はない。</p> <p>肝機能障害患者への使用 軽度及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）では用量 5 mg からの開始を検討すべきである。有効性と忍容性に基づき，用量は 10 mg，その後 20 mg に増量することができる。</p> <p>腎機能障害患者への使用 軽度から中等度の腎機能障害患者においては用量の調整は必要ない。</p> <p>重度の腎障害（クレアチニンクリアランス<30 ml/min）の患者においては，用量 5 mg からの開始を検討すべきである。有効性と忍容性に基づき，用量は 10 mg，20 mg に増量することができる。</p> <p>他の医薬品を使用中の患者への使用 CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシンと併用する場合には，バルデナフィンの用量は 5 mg を超えてはならない。</p>

表イー3 CCDS 及び主要国における添付文書の概要 つづき1

国名等	CCDS	アメリカ	EU
<p>用法・用量 (つづき)</p>	<p>2.5 mg 錠が入手可能な場合： リトナビルについて、その投与から 72 時間以内は LEVITRA の 1 回量を 2.5 mg とし、これを超えてはならない。インジナビル、ケトコナゾール 1 日 1 回 400 mg およびイトラコナゾール 1 日 1 回 400 mg について、これらの投与から 24 時間以内は LEVITRA の 1 回量を 2.5 mg とし、これを超えてはならない。ケトコナゾール 1 日 1 回 200 mg、イトラコナゾール 1 日 1 回 200 mg およびエリスロマイシンについて、これらの投与から 24 時間以内は LEVITRA の 1 回量を 5 mg とし、これを超えてはならない。</p> <p>2.5 mg 錠が入手できない場合： 強力なチトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害剤であるエリスロマイシンを併用する場合、最大用量を 5 mg とし、これを超えてはならない。強力なチトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害剤であるケトコナゾールおよびイトラコナゾールを併用する場合、最大用量を 5 mg とし、これを超えてはならない。バルデナフィルは 200 mg を超える用量のケトコナゾールおよびイトラコナゾールと併用してはならない。インジナビルおよびリトナビルなど、きわめて強力な CYP3A4 阻害剤である HIV プロテアーゼ阻害剤は併用禁忌である。</p>		
<p>使用上の注意</p>	<p>禁忌</p> <p>(有効成分又は不活性成分を問わず) いずれかのバルデナフィルの成分に過敏性を有する患者に対し禁忌である。</p> <p>一酸化窒素/cGMP 経路に対する PDE 阻害作用と同じく、PDE5 阻害剤は硝酸剤の血圧降下作用を増強するおそれがある。したがってバルデナフィルは硝酸剤又は一酸化窒素供与体を併用する患者には禁忌である。</p> <p>2.5 mg 錠が入手できない場合： インジナビル又はリトナビルなどの HIV プロテアーゼ阻害剤は、CYP3A4 の強力な阻害剤であるため、バルデナフィルとの併用は禁忌である。</p> <p>警告及び使用上の注意</p> <p>性行為はある程度心臓へのリスクを伴うため、医師は勃起不全に対する治療開始前に、患者の心血管状態を考慮しなければならない。バルデナフィルは血管拡張作用を有し、軽度で一時的な血圧低下を招くおそれがある。左室流出路の閉塞(例、大動脈弁狭窄症および特発性肥大型大動脈弁下狭窄症)を認める患者は、PDE5 阻害剤を含む血管拡張作用による影響を受ける場合がある。</p> <p>原疾患としての心血管状態のために性行為が勧められない男性には、一般に勃起不全の治療薬を使用しないこととする。</p> <p>59 例の健常男性を対象とした QT 間隔に対する LEVITRA の作用に関する試験で、LEVITRA の治療量 (10 mg) および治療量を上回る用量 (80 mg) によって、QTc 間隔が延長した(「薬動学的性質」、血圧および心臓パラメーターに対する作用の項を参照のこと)。LEVITRA を処方する場合、この結果を考慮すべきである。先天的 QT 延長 (QT 延長症候群) 患者およびクラス IA (例、キニジン、プロカインアミド) 又はクラス III (例、アミオダロン、ソタロール) 抗不整脈薬投与患者は LEVITRA の使用を避けることとする。</p>	<p>禁忌</p> <p>硝酸薬： LEVITRA と硝酸薬(定期的および/または間欠的)および酸化窒素供与体の併用は禁忌である(『臨床薬理学』, 「薬力学」, 「LEVITRA と硝酸薬を併用する場合の血圧および心拍数に対する作用」参照)。 一酸化窒素/cGMP 経路に対する PDE5 阻害作用と同じく、PDE5 阻害薬は硝酸薬の降圧作用を増強するおそれがある。LEVITRA 投与後にどのくらいの間隔において硝酸薬または一酸化窒素供与体を投与すれば安全か否かは明らかにされていない。</p> <p>α 遮断薬： α 遮断薬と LEVITRA の併用は低血圧を生じる場合があるため、α 遮断薬投与患者には LEVITRA は禁忌である(『使用上の注意』, 「薬物相互作用」参照)。</p> <p>過敏症： 本錠剤の何らかの成分に過敏症の既往歴がある患者には LEVITRA は禁忌である。</p> <p>警告</p> <p>心血管作用</p> <p>一般： 性行為にはある程度の心リスクが伴うため、医師は患者の心血管状態を考慮すべきである。心血管系基礎疾患のため性行為が勧められない男性では、LEVITRA などの勃起障害治療薬は一般に使用すべきでない。</p> <p>左室流出路の閉塞： 大動脈弁狭窄症および特発性肥大型大動脈弁下狭窄症などの左室流出路の閉塞を有する患者は、PDE5 阻害薬などの血管拡張薬の作用による影響を受ける場合がある。</p> <p>血圧に対する作用： LEVITRA には全身性血管拡張作用があるため、健常被験者において一過性の仰臥位血圧の低下がみられた。(収縮期血圧が平均して最大 7 mmHg, 拡張期血圧が 8 mmHg) (『臨床薬理学』,</p>	<p>禁忌</p> <p>バルデナフィルと硝酸薬あるいは一酸化窒素供与体 (亜硝酸アミル等) はいかなる種類のものであっても併用してはならない。</p> <p>勃起不全治療薬は性行為を勧められない男性 (例えば、不安定狭心症や重篤な心不全 [NYHA 分類ⅢまたはⅣ] のある患者) には一般的に使用するべきではない。</p> <p>バルデナフィルの安全性は次に示す患者群では検討していないので、さらに詳細がわかるまでは使用してはならない。重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C), 透析を必要とする末期腎不全, 低血圧症 (血圧 <90/50 mmHg), 脳梗塞や心筋梗塞の既往 (最近 6 ヶ月以内), 不安定狭心症及び網膜色素変性症のような遺伝性の網膜変性疾患が分かっている患者。</p> <p>バルデナフィルと強力な CYP3A4 阻害薬 (リトナビル, インジナビル, ケトコナゾール, 及びイトラコナゾール (経口)) は, 75 歳を超える高齢男子では併用してはならない。</p> <p>バルデナフィルまたは添加物のいずれかに対し過敏症のある患者。</p> <p>警告及び使用上の注意</p> <p>薬理的な治療を検討する前には、勃起不全と診断して潜在的な根本原因を確認するために既往歴調査及び理学的検査を実施しなければならない。</p> <p>性行為にはある程度心臓へのリスクがあるため、勃起不全のいかなる治療を開始する前にも、医師は患者の心血管状態を考慮に入れなければならない。バルデナフィルには血管拡張作用があるため、軽度で一過性の血圧低下を生じる。</p>

表イー3 CCDS 及び主要国における添付文書の概要 つづき2

国名等	CCDS	アメリカ	EU
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>勃起不全の治療薬は、陰茎の構造上の変形（屈曲、陰茎海綿体の線維化、Peyronie 病等）のある患者、あるいは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）のある患者には慎重に使用しなければならない。</p> <p>バルデナフィルと他の勃起不全治療薬とを併用した場合の安全性と有効性は検討していないため、このような併用は推奨しない。</p> <p>バルデナフィルの安全性は次に示す患者群では検討していないので、さらに詳細がわかるまでは使用してはならない。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）、透析を必要とする末期腎不全、低血圧症（安静時収縮期血圧が 90 mmHg 未満）、脳梗塞や心筋梗塞の既往（最近 6 ヶ月以内）、不安定狭心症及び網膜色素変性症のような遺伝性の網膜変性疾患が分かっている患者。</p> <p>α 遮断薬とバルデナフィルは血管拡張作用を有するため、バルデナフィルを α 遮断薬と併用すると、低血圧症状があらわれる場合がある。今後データが得られるまで、α 遮断薬との併用ではバルデナフィルの最大用量を 5 mg とし、これを超えてはならない。α 遮断薬の投与から 6 時間以内にバルデナフィル 5 mg を投与してはならない。ただし、α 遮断薬であるタムスロシンを服用している場合、投与間隔をあける必用はない（「他の薬物治療との相互作用、その他の相互作用」を参照のこと）。併用治療は α 遮断薬による治療が安定している場合のみ開始すべきである。</p> <p>2.5 mg 錠が入手できない場合： 強力なチトクローム P450 3A4 (CYP 3A4) 阻害剤であるケトコナゾール、イトラコナゾール、インジナビル又はリトナビルとの併用は、バルデナフィルの血漿中濃度の著しい上昇が予測される。エリスロマイシンと併用する場合、最大用量を 5 mg とし、これを超えてはならない。ケトコナゾールおよびイトラコナゾールと併用する場合にも、最大用量を 5 mg とし、これを超えてはならない。ケトコナゾールおよびイトラコナゾールの用量が 200 mg を超える場合、バルデナフィルを投与してはならない（「用法・用量」の項を参照のこと）。きわめて強力な CYP3A4 阻害剤であるインジナビル又はリトナビルは併用禁忌である。</p> <p>2.5 mg 錠が入手可能な場合： リトナビル又はインジナビルとの併用によって、バルデナフィルの血漿濃度がかなり上昇する。CYP3A4 代謝の強力な阻害剤であるリトナビル又はインジナビルをバルデナフィルと併用する患者では、有害事象発症の可能性を下げるため、LEVITRA の 1 回量を最大 2.5 mg とし、これを超えてはならない。リトナビルは LEVITRA の半減期を延長するため（5～6 倍）、リトナビルを投与中の患者が 72 時間以内に LEVITRA を服用する場合、1 回量を 2.5 mg にしなければならない。インジナビル、ケトコナゾール 1 日 1 回 400 mg 又はイトラコナゾール 1 日 1 回 400 mg を投与中の患者は、LEVITRA を 1 日 1 回 2.5 mg とし、これを超えないこととする。ケトコナゾール又はイトラコナゾール 1 日 1 回 200 mg を投与中の患者では、投与から 24 時間以内の LEVITRA 1 回量を 5 mg とし、これを超えないものとする（「用法・用量」の項を参照のこと）。</p>	<p>「薬力学」参照）。この作用は通常であれば大部分の患者においてはほとんど影響しないと思われるが、医師は、LEVITRA を処方する前に、心血管系基礎疾患を有する患者ではそのような血管拡張作用が悪影響を及ぼさないか否かを慎重に考慮すべきである。</p> <p>強力な CYP3A4 阻害薬の併用の作用</p> <p>バルデナフィルと HIV プロテアーゼ阻害薬の併用について長期安全性情報は得られていない。リトナビルまたはインジナビルと併用すると、バルデナフィルの血漿中濃度が相当上昇する。リトナビルまたはインジナビル（どちらも CYP3A4 代謝の強力な阻害薬）を併用している患者で有害事象が発生する機会を減少させるためには、最高単回投与量 2.5 mg を超えないようにすべきである。リトナビルは LEVITRA の半減期を延長（5～6 倍）するため、リトナビル併用投与患者では 72 時間に LEVITRA の単回投与量 2.5 mg 以上は服用すべきでない。インジナビル、ケトコナゾール 1 日 1 回 400 mg またはイトラコナゾール 1 日 1 回 400 mg を投与している患者では、LEVITRA 2.5 mg 1 日 1 回を超えないようにすべきである。ケトコナゾールまたはイトラコナゾール 1 日 1 回 200 mg を投与している患者では、24 時間に LEVITRA 単回投与量 5 mg を超えないようにすべきである（『使用上の注意』，「薬物相互作用」，『用法・用量』参照）。</p> <p>その他の作用</p> <p>バルデナフィルなど同クラスの化合物では、4 時間以上の勃起の延長と持続勃起（6 時間以上持続する有痛性勃起）はまれである。勃起が 4 時間以上持続する場合は、直ちに医師に相談すべきである。持続勃起を直ちに治療しないと、陰茎組織が破壊され、性交能力が永続的に失われる。</p> <p>臨床試験で検討されていない患者サブグループ</p> <p>以下の患者では LEVITRA の安全性または有効性を検討した臨床データが報告されていないため、さらに情報が入手できるようになるまで使用すべきでない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 不安定狭心症；低血圧（安静時収縮期血圧 < 90 mmHg）；コントロール不良の高血圧 (> 170/110 mmHg)；卒中、致命的な不整脈または心筋梗塞の近時の既往歴（6 ヶ月以内）；重症の心不全。 重症の肝障害（Child-Pugh C）。 透析を必要とする末期腎疾患。 網膜色素変性症のような遺伝性の網膜変性疾患。 <p>使用上の注意</p> <p>勃起機能障害は、基礎となる原因、医学的評価、適切な治療の確認などの決定要因に基づいて評価するべきである。</p> <p>LEVITRA を処方する前に、以下の事柄に注意することが重要である。</p>	<p>勃起不全の治療薬は、陰茎の構造上の変形（屈曲、陰茎海綿体の線維化、Peyronie 病等）のある患者、あるいは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）のある患者には慎重に使用しなければならない。</p> <p>バルデナフィルと他の勃起不全治療薬とを併用した場合の安全性と有効性は検討していないため、このような併用は推奨しない。</p> <p>バルデナフィルと α 遮断薬とを併用すると、症候性低血圧に至る場合がある。さらに詳細がわかるまでは、バルデナフィルと α 遮断薬の併用は推奨しない。</p> <p>バルデナフィルと強力な CYP3A4 阻害薬（リトナビル、インジナビル、イトラコナゾール、及びケトコナゾール（経口））は、組み合わせて使用するとバルデナフィルの血漿中濃度が非常に高くなるため併用してはならない。</p> <p>CYP3A4 阻害薬のエリスロマイシンを併用する場合には、バルデナフィルの用量調整が必要となる場合がある。</p> <p>グレープフルーツジュースを同時に摂取するとバルデナフィルの血漿中濃度が増加することが予測される。組み合わせて摂取してはならない。</p> <p>バルデナフィルは、脊髄損傷や他の中樞神経系疾患、性欲減退のある患者、及び骨盤の外科処置（神経保護した前立腺摘除術を除く）、骨盤の外傷、または放射線治療を受けた患者では使用経験がない。</p> <p>ヒト血小板を用いた <i>in vitro</i> 試験において、バルデナフィルはそれ自身では抗凝集作用はないが、高濃度（治療濃度を超える）では一酸化窒素供与体のニトロプルシドナトリウムの抗凝集作用を増強する。ヒトにおいては、バルデナフィルは単独でもアセチルサリチル酸と併用しても出血時間には影響しなかった。出血性疾患または活動性消化性潰瘍患者に対するバルデナフィル投与の安全性に関する情報は無い。したがって、このような患者に対してはリスクとメリットを慎重に評価した上でのみバルデナフィルを投与しなければならない。</p> <p>他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用</p> <p><u>他の医薬品がバルデナフィルに与える影響</u> <i>In vitro</i> 試験： バルデナフィルは、その大部分が肝酵素チトクローム P450 (CYP) のイソ型 3A4 により、加えて CYP3A5 及び CYP2C イソ型がある程度寄与して代謝される。そのため、これらの酵素の阻害薬はバルデナフィルのクリアランスを低下させる可能性がある。</p> <p><i>In vivo</i> 試験： 強力な CYP3A4 阻害薬である HIV プロテアーゼ阻害薬のインジナビル（800 mg、1 日 3 回）をバルデナフィル（10 mg）と併用すると、バルデナフィルの AUC は 16 倍、Cmax は 7 倍に上昇する結果となった。バルデナフィルの血漿中濃度は 24 時間後に最高血漿中濃度（Cmax）の約 4% に下がった。</p>

表イ-3 CCDS 及び主要国における添付文書の概要 つづき 3

国名等	CCDS	アメリカ	EU
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>出血性疾患または活動性消化性潰瘍患者に対するバルデナフィル投与の安全性に関する情報は無い。したがって、このような患者に対しては危険性とメリットを慎重に評価した上でのみバルデナフィルを投与しなければならない。</p> <p>ヒトにおいては、バルデナフィルは単独でもアセチルサリチル酸と併用しても出血時間には影響しなかった。</p> <p>ヒト血小板を用いた <i>in vitro</i> 試験で、バルデナフィル単独では種々の血小板作働物質が誘発する血小板凝集を阻害しなかった。治療濃度を越えたバルデナフィルにより、一酸化窒素供与体であるニトロプルシドナトリウムの抗凝集作用がわずかながら濃度依存性に亢進されることが観察された。</p> <p>バルデナフィルをヘパリンと併用してもラットの出血時間に対する作用は認められなかったが、ヒトを対象にこの相互作用を試験していない。</p> <p>運転および機械類の操作能力：各地域の法的要件によって異なる。</p> <p>他の薬物治療との相互作用，その他の相互作用</p> <p>CYP 阻害剤：バルデナフィルは、その大部分が肝酵素チトクローム P450 (CYP) のイソ型 3A4 により、加えて CYP3A5 及び CYP2C イソ型がある程度寄与して代謝される。そのため、これらの酵素の阻害薬はバルデナフィルのクリアランスを低下させる可能性がある。</p> <p><u>シメチジン</u> (400 mg 1 日 2 回) は非特異的チトクローム P450 阻害剤であるが、健常被験者にバルデナフィル (20 mg) と同時投与しても、バルデナフィルの AUC と Cmax に対する作用はみられなかった。</p> <p><u>エリスロマイシン</u> (500 mg 1 日 3 回) は CYP 3A4 阻害剤であり、健常被験者にバルデナフィル (5 mg) と同時投与すると、バルデナフィルの AUC が 4 倍 (300%) に、Cmax が 3 倍 (200%) に増加した。</p> <p><u>ケトコナゾール</u> (200 mg) は強力な CYP 3A4 阻害剤であり、健常被験者にバルデナフィル (5 mg) と同時投与すると、バルデナフィルの AUC が 10 倍 (900%) に、Cmax が 4 倍 (300%) に増加した。</p> <p>バルデナフィル (10 mg) を HIV プロテアーゼ阻害剤である <u>インジナビル</u> (800 mg 1 日 3 回) と同時投与すると、バルデナフィルの AUC が 16 倍 (1500%) に、Cmax が 7 倍 (600%) に増加した。同時投与から 24 時間後に、バルデナフィルの血漿中濃度は最高血漿中濃度 (Cmax) の約 4% になった。</p> <p><u>リトナビル</u> (1 日 2 回 600 mg) をバルデナフィル 5 mg と併用すると、バルデナフィルの Cmax が 13 倍上昇し、AUC₀₋₂₄ が 49 倍上昇した。この相互作用はきわめて強力な CYP3A4 阻害剤であると同時に CYP2C9 も阻害するリトナビルが LEVITRA の肝代謝を阻害したことによる。リトナビルは LEVITRA の半減期を 25.7 時間に著しく延長した。</p>	<p>肝機能不全：中等度障害(Child-Pugh B)の被験者では、健康な対照被験者と比較して、バルデナフィル 10 mg 投与後の Cmax および AUC がそれぞれ 130%および 160%増加した。そのため、中等度肝障害患者には 5 mg から投与を開始することが推奨され、最高投与量は 10 mg を超えるべきでない(『臨床薬理学』, 「特別な集団における薬物動態」, 『用法・用量』参照)。バルデナフィルは重度肝障害(Child-Pugh C)患者では評価されていない。</p> <p>先天性または後天性 QT 延長：健康な男性 59 名を対象として QT 間隔に対する LEVITRA の作用を検討する試験では(『臨床薬理学』, 「電気生理学」参照), 治療量(10 mg)および治療量を上回る用量(80 mg)の LEVITRA と実薬対照 moxifloxacin(400 mg)は QTc 間隔を同様に延長した。この結果は、臨床で LEVITRA を処方する際に考慮すべきである。先天性 QT 延長患者と、クラス IA(キニジン, プロカイナミドなど)またはクラス III(アミオダロン, ソタロールなど)の抗不整脈薬を投与している患者では LEVITRA の使用を避けることとする。</p> <p>腎機能不全：中等度 (CLcr=30~50 ml/min)~重度 (CLcr<30 ml/min) 腎障害患者では、腎機能正常 (CLcr>80 ml/min) の対照群と比較すると、バルデナフィルの AUC が 20~30%高かった(『臨床薬理学』, 「特別な集団における薬物動態」参照)。透析を必要とする患者ではバルデナフィルの薬物動態は評価されていない。</p> <p>一般：ヒトでは、20 mg 以下のバルデナフィルを単独で投与しても出血時間を延長しない。バルデナフィルとアスピリンを投与すると出血時間がさらに延長されるという臨床的エビデンスは報告されていない。バルデナフィルは、出血性疾患または重大な活動性消化性潰瘍の患者には投与されていない。したがって、これらの患者ではベネフィットとリスクを慎重に評価した後に LEVITRA を投与すること。</p> <p>勃起不全の治療薬は、陰茎の構造上の変形(屈曲, 陰茎海綿体の線維化, Peyronie 病等)のある患者、あるいは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)のある患者には慎重に使用しなければならない。</p> <p>LEVITRA と他の勃起症治療薬を併用した場合の安全性および有効性は検討されていない。そのため、そのような併用は推奨されない。</p> <p>患者のための情報</p> <p>医師は、LEVITRA と有機硝酸薬の定期的および/または間欠的併用については禁忌であることを患者に説明すること。LEVITRA と硝酸薬を併用すると、血圧が危険なレベルにまで突然低下することがあり、めまい, 失神, さらに心発作あるいは脳梗塞の原因になることを患者に説明すること。</p> <p>医師は、LEVITRA と α 遮断薬を併用すると低血圧を起こすため禁忌であることを患者に説明すること。</p> <p>医師は、LEVITRA の適切な使用方法と予測されるその効果について患者と話し合うべきである。LEVITRA 服用後に勃起が発生するためには性的刺激が必要であることも説明すべきである。LEVITRA は性行為の約</p>	<p>強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール (200 mg) をバルデナフィル (5 mg) と併用すると、バルデナフィルの AUC は 10 倍, Cmax は 4 倍に上昇する結果となった。</p> <p>特異的な相互作用試験は実施していないが、他の強力な CYP3A4 阻害薬(イトラコナゾール, リトナビル等)を併用するとバルデナフィルの血漿中濃度はケトコナゾールやインジナビルの場合と同様になると予測される。バルデナフィルと強力な CYP3A4 阻害薬(リトナビル, インジナビル, イトラコナゾール, ケトコナゾール(経口)等)は併用してはならない。</p> <p>CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシン (500 mg, 1 日 3 回) をバルデナフィル (5 mg) と併用すると、バルデナフィルの AUC は 4 倍, Cmax は 3 倍に上昇する結果となった。エリスロマイシンと併用する場合には、バルデナフィルの用量調整が必要となる場合がある。非特異的チトクローム P450 阻害薬であるシメチジン(400 mg, 1 日 2 回)をバルデナフィル(20 mg)と併用して健常被験者に投与したが、バルデナフィルの AUC と Cmax に影響はなかった。</p> <p>グレープフルーツジュースは消化管内壁代謝における CYP3A4 の弱い阻害剤であり、バルデナフィルの血漿中濃度を緩やかに上昇させる可能性がある。</p> <p>バルデナフィル (20 mg) の薬物動態は、H₂拮抗薬のラニチジン (150 mg, 1 日 2 回), ジゴキシン, ワルファリン, グリベンクラミド, アルコール (最高血中アルコール濃度平均 73 mg/dl), または制酸剤 (水酸化マグネシウム/水酸化アルミニウム) の単回投与を併用しても影響を受けなかった。</p> <p>すべての医薬品に対する特異的な相互作用試験は実施しなかったが、母集団薬物動態解析により次の医薬品, すなわち、アセチルサリチル酸, ACE 阻害薬, β 遮断薬, 弱い CYP3A4 阻害薬, 利尿薬, 及び糖尿病治療薬 (スルホニルウレア及びメトホルミン) を併用してもバルデナフィルの薬物動態に影響がないことが示された。</p> <p><u>バルデナフィルが他の医薬品に与える影響</u> テオフィリンやジピリダモールのような非特異的ホスホジエステラーゼ阻害薬とバルデナフィルとの相互作用についてはデータが得られていない。</p> <p><u>In vivo 試験：</u> 健常男子 18 例に対してニトログリセリン投与前に種々の時間間隔 (1 時間から 24 時間) でバルデナフィル(10 mg)を投与したところ、ニトログリセリン(0.4 mg)舌下投与の血圧降下作用の増強作用は認められなかった。しかし、患者におけるバルデナフィルによる硝酸剤の血圧降下作用の増強作用についてはその可能性に関して情報が得られておらず、したがって併用は禁忌である。CYP2C9 により代謝されるワルファリン (25 mg) やジゴキシン (0.375 mg) をバルデナフィル (20 mg) と併用した場合には特に相互作用は認められなかった。グリベンクラミド (3.5 mg) の相対的バイオアベイラビリティはバルデナフィル (20 mg) と併用しても影響を受けなかった。高血圧患者に対して徐放性ニフェジピン (30 mg または 60 mg) とバルデナフィル (20 mg) を併用した特異的な試験では、仰臥位の収縮期血圧がさらに 6 mmHg, 拡張期血圧が 5 mmHg 減少し、心拍数が 4 bpm 上昇した。</p>

表イ-3 CCDS 及び主要国における添付文書の概要 つづき 4

国名等	CCDS	アメリカ	EU																																								
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>2.5 mg錠が入手できない場合： ケトコナゾール、イトラコナゾール、インジナビル又はリトナビルなど、強力な CYP 3A4 阻害剤との併用でバルデナフィルの血漿中濃度の著明な上昇が予測される。エリスロマイシンと併用する場合、バルデナフィルの最大用量を 5 mg とし、これを超えてはならない。ケトコナゾールおよびイトラコナゾールと併用する場合、最大用量を 5 mg とし、これを超えてはならない。ケトコナゾールおよびイトラコナゾールの用量が 200 mg を超える場合、バルデナフィルを投与してはならない(「用法・用量」の項を参照のこと)。きわめて強力な CYP3A4 阻害剤であるインジナビル又はリトナビルは併用禁忌である。</p> <p>2.5 mg錠が入手できる場合： リトナビル又はインジナビルと併用すると、バルデナフィルの血漿濃度がかかなり上昇する。CYP3A4 代謝の強力な阻害剤であるリトナビル又はインジナビルとバルデナフィルを併用する患者では、有害事象発症の可能性を下げるために、LEVITRA の 1 回量を最大 2.5 mg とし、これを超えてはならない。リトナビルは LEVITRA の半減期を延長するため(5~6 倍)、リトナビルを服用中の患者が 72 時間以内に LEVITRA を服用する場合、1 回量を 2.5 mg にしなければならない。インジナビル、ケトコナゾール 1 日 1 回 400 mg 又はイトラコナゾール 1 日 1 回 400 mg を投与中の患者は、LEVITRA を 1 日 1 回 2.5 mg とし、これを超えてはならないこととする。ケトコナゾール又はイトラコナゾール 1 日 1 回 200 mg を投与中の患者では、投与から 24 時間以内の LEVITRA 1 回量を 5 mg とし、これを超えないこととする(「用法・用量」の項を参照のこと)。</p> <p>硝酸剤、一酸化窒素供与体</p> <p>健常男性被験者 18 名を対象にした試験で、<u>ニトログリセリン</u> (0.4 mg) 舌下投与の前にバルデナフィル (10 mg) を投与する時間間隔を種々に (24 時間から 1 時間まで) 変化させても、ニトログリセリンの血圧降下作用の増強は観察されなかった。バルデナフィル 20 mg は中年健常被験者において、投与から 1 および 4 時間後に服用した舌下<u>硝酸塩</u> (0.4 mg) の降圧作用を増強した。ニトログリセリン投与の 24 時間前にバルデナフィル 20 mg を服用しても、このような作用は認められなかった。患者における、硝酸塩と併用時のバルデナフィルの降圧作用に関する情報がないため、併用は禁忌である。</p> <p>その他：バルデナフィル (20 mg) を <u>グリベンクラミド</u> (Glyburide, 3.5 mg) と同時投与しても、グリベンクラミドの生体内利用能に変化はなかった (グリベンクラミドの AUC および Cmax に対する影響がない)。バルデナフィルの薬物動態がグリベンクラミドの同時投与によって変化するという根拠は認められなかった。</p> <p><u>ワルファリン</u> (25 mg) をバルデナフィル (20 mg) と同時投与しても、薬物動態相互作用および薬力学相互作用 (プロトロンビン時間および第 II, VII および X 凝固因子) は認められなかった。ワルファリンの同時投与によってバルデナフィルの薬物動態に変化はなかった。</p> <p>バルデナフィル (20 mg) を <u>ニフェジピン</u> (30 又は 60 mg) と同時投与しても、薬物動態相互作用はみられなかった。バルデナフィルとニフェジピンの併用によって、薬力学相互作用は生じなかった (プラセボに比して、バルデナフィルでは仰臥位の収縮期血圧と拡張期血圧がそれぞれ平均 5.9 mmHg と 5.2 mmHg 低下した)。</p>	<p>60 分前に服用すべきである。LEVITRA の服用量についても患者に説明すること。LEVITRA を服用しても性行為の質に満足できない場合、または望ましくない作用が発生した場合は、医療関係者に相談し、投与量を変更してもらうよう説明する。他の医療関係者から LEVITRA との相互作用が疑われる新薬を処方された場合は主治医に相談すべきである。</p> <p>既存の心血管系危険因子を有する患者における性行為には潜在的に心臓に対するリスクが伴うことを、医師は患者に説明する必要がある。</p> <p>LEVITRA を使用しても性感染症は予防できない。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) などの性感染症の予防法を患者に説明する必要がある。</p> <p>医師は、LEVITRA および同クラスの化合物では、4 時間以上の勃起の延長および持続勃起 (6 時間以上の有痛性勃起) がまれであることを患者に知らせるべきである。勃起が 4 時間以上持続する場合は、直ちに医師に相談すべきである。持続勃起を直ちに治療しないと、陰茎組織が破壊され、性交能力が永続的に失われる。</p> <p>薬物相互作用</p> <p>LEVITRA に対する他剤の作用</p> <p>In vitro 試験：ヒト肝ミクロソームを使った試験では、バルデナフィルが主にチトクローム P450 (CYP) イソ型 3A4/5 と CYP2C9 で代謝されることが示されている。したがって、これらの酵素の阻害薬はバルデナフィルのクリアランスを低下させると考えられる(『警告』、『用法・用量』参照)。</p> <p>In vivo 試験：チトクローム P450 阻害薬</p> <p>シメチジン (400 mg 1 日 2 回) と LEVITRA 20 mg を健康な被験者に併用投与しても、バルデナフィルのバイオアベイラビリティ (AUC) と最高血漿中濃度 (Cmax) に影響は見られなかった。</p> <p>エリスロマイシン (500 mg 1 日 3 回) と LEVITRA 5 mg を健康な被験者に併用投与すると、バルデナフィルの AUC が 4 倍、Cmax が 3 倍増加した(『用法・用量』参照)。エリスロマイシンと併用する場合は、24 時間に LEVITRA 5 mg 単回を超えないようにすべきである。</p> <p>ケトコナゾール (200 mg 1 日 1 回) と LEVITRA (5 mg) を健康な被験者に併用投与すると、バルデナフィルの AUC が 10 倍、Cmax が 4 倍増加した。ケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回と併用する場合は、LEVITRA 5 mg を越えないようにすべきである。ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回は Cmax と AUC を増加させるため、ケトコナゾール 400 mg/day と併用する場合は、24 時間に LEVITRA 2.5 mg 単回を超えないようにすべきである(『警告』、『用法・用量』参照)。</p>	<p>バルデナフィル (20 mg) とアルコール (最大アルコール血中濃度平均が 73 mg/dl) を併せて摂取した場合、バルデナフィルはアルコールが血圧や心拍数に与える影響を増強することではなく、バルデナフィルの薬物動態は変わらなかった。</p> <p>バルデナフィル (10 mg) はアセチルサリチル酸 (2×81 mg) により生じた出血時間の延長を増強することはない。</p> <p>妊娠及び授乳期</p> <p>レビトラの女性に対する適応はない。</p> <p>自動車の運転や機械操作能力に及ぼす影響</p> <p>バルデナフィルの臨床試験においてめまいや視覚異常が報告されているため、患者は自動車の運転や機械を操作する前に、自分がレビトラに対してどのように反応するかを認識しておかなければならない。</p> <p>有害事象</p> <p>臨床試験においては 3750 例を超える症例にレビトラを投与した。副作用は全般に一過性であり、その性質は軽度から中等度のものであった。10% 以上の患者に発生し、もっとも報告の多かった副作用は頭痛とほてりであった。</p> <p>臨床試験では次に示すような副作用が報告された。</p> <table border="1" data-bbox="2071 1136 2852 1518"> <thead> <tr> <th>身体部位</th> <th>頻度が非常に高い (10% 以上)</th> <th>頻度が高い (1%~10% 未満)</th> <th>頻度が低い (0.1%~1% 未満)*</th> <th>頻度が非常に低い (0.01%~0.1% 未満)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>消化不良、嘔気</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td></td> <td>めまい</td> <td></td> <td>緊張亢進</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>ほてり</td> <td></td> <td>高血圧</td> <td>低血圧、失神</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>鼻炎</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>頭痛</td> <td></td> <td>光線過敏性反応</td> <td></td> </tr> <tr> <td>特殊感覚器</td> <td></td> <td></td> <td>視覚異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿生殖器</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>勃起障害</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 1% 未満の症例で報告のあった副作用については、特別な注意を払わなければ重篤な病状につながる可能性があったり、臨床問題となったりすると思われるもので、3 例以上報告のあったもののみを示す。</p> <p>さらに、バルデナフィル 40 mg (最大推奨投与量の 2 倍) を投与した第 I 相試験で、2 例の持続勃起症が認められた。</p> <p>バルデナフィルの最大推奨投与量の 2 倍を用いて視覚機能を評価する試験において、青~緑の範囲及び紫の範囲で投与 1 時間後に軽度で一過性の色識別障害を認めた症例が数例あった。このような変化は 6 時間で改善し、24 時間後には消失していた。これらの症例のほとんどには視覚の自覚所見はなかった。</p>	身体部位	頻度が非常に高い (10% 以上)	頻度が高い (1%~10% 未満)	頻度が低い (0.1%~1% 未満)*	頻度が非常に低い (0.01%~0.1% 未満)*	消化器		消化不良、嘔気			神経系		めまい		緊張亢進	循環器	ほてり		高血圧	低血圧、失神	呼吸器		鼻炎			全身症状	頭痛		光線過敏性反応		特殊感覚器			視覚異常		泌尿生殖器				勃起障害
身体部位	頻度が非常に高い (10% 以上)	頻度が高い (1%~10% 未満)	頻度が低い (0.1%~1% 未満)*	頻度が非常に低い (0.01%~0.1% 未満)*																																							
消化器		消化不良、嘔気																																									
神経系		めまい		緊張亢進																																							
循環器	ほてり		高血圧	低血圧、失神																																							
呼吸器		鼻炎																																									
全身症状	頭痛		光線過敏性反応																																								
特殊感覚器			視覚異常																																								
泌尿生殖器				勃起障害																																							

表イー3 CCDS 及び主要国における添付文書の概要 つづき 5

国名等	CCDS	アメリカ	EU
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>α遮断薬による単剤療法は血圧を著明に低下させ、特に起立性低血圧および失神が生じるため、バルデナフィルとの相互作用に関する各種の試験が行われた。血圧が正常な被験者を対象に、1日1回テラゾシン10 mg 又はタムスロシン0.4 mg のα遮断薬を短期間投与し、α遮断薬とバルデナフィルの Cmax を同時にするように、α遮断薬にバルデナフィル10 mg および20 mg を投与すると、多くの症状で起立時収縮期血圧が85 mmHg 未満となり、起立時収縮期血圧が30 mmHg 以上低下しており、起立性低血圧症もみられた。Cmax が6時間あくように投与すると、起立時収縮期血圧の低下例および起立時収縮期血圧が85 mmHg 未満の症例数が少なく、特にタムスロシンではその傾向がみられた。投与間隔にかかわらず、タムスロシンでは最大降圧平均値が起立時収縮期血圧で8 mmHg、起立時拡張期血圧で最大7 mmHg であった。長期間、安定したα遮断薬(タムスロシン0.4 mg 又はテラゾシン5 mg および10 mg)の治療が行われている前立腺肥大症(BPH)患者を対象に、バルデナフィル5 mg に対する試験が行われた。α遮断薬およびバルデナフィル5 mg の同時投与、又は6時間の間隔をあけて投与した。α遮断薬の投与間隔にかかわらず、最大降圧平均値は起立時収縮期血圧で6 mmHg、起立時拡張期血圧で3 mmHg であった。バルデナフィル投与後、タムスロシン投与群3例で少なくとも1回、一時的に起立時収縮期血圧が85 mmHg 未満になったが、3例のうち低血圧症状を発現した被験者はいなかった。バルデナフィル5 mg を同時に投与したテラゾシン投与群では、起立時収縮期血圧が30 mmHg 以上低下した被験者が5例みられた(プラセボ群では2例)、1例は起立時収縮期血圧が85 mmHg 未満でめまいを伴った。テラゾシンおよびバルデナフィル5 mg を6時間間隔で投与しても、起立時収縮期血圧が30 mmHg 以上低下した症例はなく、起立時収縮期血圧が85 mmHg 未満である症例及び低血圧症状がみられた症例もなかった。</p> <p>14日間1日おきに、定常状態のジゴキシシン(0.375 mg)をバルデナフィル(20 mg)と同時に投与しても、薬物動態相互作用はみられなかった。ジゴキシシンとの同時投与によって、バルデナフィルの薬物動態が変化することを示す根拠はなかった。</p> <p>マーロックス(制酸剤:水酸化マグネシウム/水酸化アルミニウム)の単回投与によって、バルデナフィルの生物学的利用能(AUC)又は最高血中濃度(Cmax)に変化はなかった。</p> <p>バルデナフィル(20 mg)の生物学的利用能は、H₂拮抗剤であるラニチジン(150 mg 1日2回)およびシメチジン(400 mg 1日2回)と同時に投与しても変化しなかった。</p> <p>バルデナフィル(10 mg 又は20 mg)は単独投与しても、低用量アセチルサリチル酸(2×81 mg 錠)と併用しても、出血時間に変化はなかった。</p> <p>バルデナフィル(20 mg)はアルコール(0.5 g/体重kg)の血圧降下作用を増強しなかった。この場合、バルデナフィルの薬物動態に変化はなかった。</p> <p>第Ⅲ相試験データの母集団解析により、バルデナフィルの薬物動態に対するアセチルサリチル酸、ACE阻害剤、β遮断薬、弱いCYP 3A4阻害剤、利尿剤および糖尿病治療薬(スルホニル尿素およびメトホルミン)の作用は有意でないことが明らかにされた。</p>	<p>HIV プロテアーゼ阻害薬</p> <p>インジナビル(800 mg 1日3回)とLEVITRA 10 mg を併用すると、バルデナフィルのAUCが16倍、Cmax が7倍増加し、半減期が2倍延長した。インジナビルと併用する場合は、24時間にLEVITRA 2.5 mg 単回を超えないようにすべきである(『警告』、『用法・用量』参照)。</p> <p>リトナビル(600 mg 1日2回)とLEVITRA 5 mg を併用投与すると、バルデナフィルのAUCが49倍、Cmax が13倍増加した。この相互作用は、リトナビル(非常に強力なCYP3A4阻害薬で、CYP2C9も阻害する)がバルデナフィルの肝代謝を阻害した結果である。リトナビルはバルデナフィルの半減期を26時間まで有意に延長した。そのため、リトナビルと併用する場合は、72時間にLEVITRA 2.5 mg 単回を超えないようにすべきである(『警告』、『用法・用量』参照)。</p> <p>他剤との相互作用:バルデナフィルと以下の薬剤との間には薬物動態学的相互作用は観察されなかった:グリブライド、ワルファリン、ジゴキシシン、マーロックス、ラニチジン。ワルファリンを使った試験では、バルデナフィルはプロトロンビン時間または他の薬力学的パラメータに作用を示さなかった。</p> <p>他剤に対するLEVITRAの作用</p> <p>In vitro 試験</p> <p>バルデナフィルおよびその代謝産物はCYP1A2, 2A6, 2E1に対し作用を示さなかった(Ki > 100 μM)。他のイソ型(CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)に対しては弱い阻害作用が見られたが、Ki値は投与後に到達した血漿中濃度以上であった。最も強力な阻害活性はバルデナフィルの代謝物M1で観察され、CYP3A4に対するKiは1.4 μMで、この値はLEVITRA 80 mg 投与後のM1のCmax値より約20倍高かった。</p> <p>In vivo 試験</p> <p>硝酸薬:健康な中年被験者では、バルデナフィル投与1および4時間後に服用した硝酸薬舌下錠(0.4 mg)の血圧低下作用と、1, 4, 8時間後に服用した場合の心拍数の増加がLEVITRA 20 mgにより増強された。NTG服用24時間前にLEVITRA 20 mgを服用しても、これらの作用は観察されなかった。虚血性心疾患患者では、硝酸薬の血圧低下作用の増強は評価されておらず、LEVITRAと硝酸薬の併用は禁忌である(『臨床薬理学』,「薬力学」,「LEVITRAと硝酸薬を併用した場合の血圧および心拍数に対する作用」,『禁忌』参照)。</p> <p>ニフェジピン:バルデナフィル20 mgと緩徐放出型ニフェジピン30 mgまたは60 mg 1日1回を併用投与しても、ニフェジピン(CYP3A4で代謝される薬剤)の相対バイオアベイラビリティ(AUC)または最高血漿濃度(Cmax)に影響は見られなかった。ニフェジピンとLEVITRAを併用投与しても、LEVITRAの血漿中濃度は変化しなかった。ニフェジピンで高血圧をコントロールしているこれらの患者では、プラセボと比較すると、LEVITRA 20 mgにより仰臥位の収縮期/拡張期血圧が平均6/5 mmHg低下した。</p>	<p>脳血管出血、心筋梗塞、突然心臓死、一過性脳虚血発作、心室性不整脈のような重篤な心血管系事象が本剤と同系統の薬剤で市販後に報告されている。</p> <p>過量投与</p> <p>健常被験者への単回投与試験において、1日80 mgまで用量を増加しても重篤な有害事象なく忍容された。</p> <p>バルデナフィルを推奨投与量よりも高用量高頻度(40 mg, 1日2回)で投与した場合に重度の背部痛が報告された。これは筋肉系や神経系の毒性に関連するものではない。</p> <p>過量投与の場合には、必要に応じて標準的な対症療法を行わなければならない。バルデナフィル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。</p>

表イー3 CCDS 及び主要国における添付文書の概要 つづき 6

国名等	CCDS	アメリカ	EU																											
使用上の注意 (つづき)	<p>妊娠および授乳</p> <p>適応外である。</p> <p>副作用</p> <p>バルデナフィルは世界中の臨床試験で、7,800 例を超える患者に投与されている (2003 年 6 月現在)。全般に忍容性は良好であった。有害事象は全般に一過性で、軽度ないし中等度であった。</p> <p>特記: 下記の A) 項および B) 項は、それぞれ EU 又は米国での要件に合致する。</p> <p>A) US-PI 法:</p> <p>プラセボ対照試験 (有害事象): 推奨用量のバルデナフィルをプラセボ対照試験において投与した場合、次の有害事象が報告された (2003 年 7 月現在)。</p> <p>表: バルデナフィルの用量を 5 mg、10 mg および 20 mg とした全プラセボ対照試験において、被験者の 2% 以上から報告され、プラセボに比して高頻度であった有害事象</p> <table border="1" data-bbox="424 961 1205 1306"> <thead> <tr> <th>有害事象</th> <th>バルデナフィル (n=3, 103)</th> <th>プラセボ (n=1, 502)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>頭痛</td><td>13.4%</td><td>4.0%</td></tr> <tr><td>ほてり</td><td>12.2%</td><td>0.9%</td></tr> <tr><td>鼻炎</td><td>9.0%</td><td>3.4%</td></tr> <tr><td>消化不良</td><td>3.3%</td><td>0.5%</td></tr> <tr><td>事故による創傷</td><td>2.4%</td><td>1.7%</td></tr> <tr><td>インフルエンザ症候群</td><td>2.4%</td><td>1.9%</td></tr> <tr><td>クレアチンキナーゼ増加</td><td>2.1%</td><td>1.5%</td></tr> </tbody> </table>	有害事象	バルデナフィル (n=3, 103)	プラセボ (n=1, 502)	頭痛	13.4%	4.0%	ほてり	12.2%	0.9%	鼻炎	9.0%	3.4%	消化不良	3.3%	0.5%	事故による創傷	2.4%	1.7%	インフルエンザ症候群	2.4%	1.9%	クレアチンキナーゼ増加	2.1%	1.5%	<p>α遮断薬: テラゾシン 10 mg と同時に、または 6 時間後に、LEVITRA 10 mg または 20 mg を健康な被験者に投与すると、多くの被験者において顕著な低血圧が発生した。LEVITRA 10 mg とテラゾシン 10 mg を同時に投与すると、被験者 8 名中 6 名で立位収縮期血圧が 85 mmHg 以下に低下した。LEVITRA 20 mg とテラゾシン 10 mg を同時に投与すると、被験者 9 名中 2 名で立位収縮期血圧が 85 mmHg 以下に低下した。テラゾシン 10 mg 投与 6 時間後に LEVITRA を投与すると、LEVITRA 20 mg 投与 被験者 28 名中 7 名で立位収縮期血圧が 85 mmHg 以下に低下した。健康な被験者にタムスロシンを投与する同様の試験では、タムスロシン 0.4 mg 投与 6 時間後に LEVITRA 20 mg を投与した被験者 24 名中 1 名で立位収縮期血圧が 85 mmHg 以下に低下した。LEVITRA 10 mg とタムスロシン 0.4 mg を同時に投与した被験者 16 名中 2 名で立位収縮期血圧が 85 mmHg 以下に低下した。低用量の LEVITRA と α遮断薬を併用投与しても安全か否かは完全には評価されていない。従って、LEVITRA は α遮断薬投与患者には使用すべきでない (『禁忌』参照)。</p> <p>リトナビルおよびインジナビル: LEVITRA 5 mg とリトナビル 600 mg 1 日 2 回を併用投与すると、リトナビルの Cmax と AUC が約 20% 減少した。LEVITRA 10 mg とインジナビル 800 mg 1 日 3 回を併用投与すると、インジナビルの Cmax と AUC がそれぞれ 40% と 30% 減少した。</p> <p>アルコール: LEVITRA とアルコール (0.5 g/体重 kg、体重 70 kg の人で絶対アルコール約 40 mL) を併用しても、アルコールおよびバルデナフィルの血中濃度に変化はみられなかった。LEVITRA (20 mg) とアルコール (0.5 g/体重 kg) を健康な被験者に併用投与しても、4 時間の観察時間中にアルコールの血圧低下作用は増強されなかった。</p> <p>アスピリン: LEVITRA (10 mg と 20 mg) はアスピリン (81 mg 剤 2 錠) による出血時間の延長を増強しなかった。</p> <p>他の相互作用: LEVITRA はグリブリド (グルコースおよびインスリン濃度) およびワルファリン (プロトロンビン時間または他の薬力学的パラメータ) の薬力学に影響を与えなかった。</p>				
	有害事象	バルデナフィル (n=3, 103)	プラセボ (n=1, 502)																											
頭痛	13.4%	4.0%																												
ほてり	12.2%	0.9%																												
鼻炎	9.0%	3.4%																												
消化不良	3.3%	0.5%																												
事故による創傷	2.4%	1.7%																												
インフルエンザ症候群	2.4%	1.9%																												
クレアチンキナーゼ増加	2.1%	1.5%																												
<p>B) EU-SmPC 法:</p> <p>プラセボ対照試験 (副作用): 推奨用量のバルデナフィルをプラセボ対照試験において投与した場合、次の副作用が報告された (2003 年 7 月現在)。</p> <p>表: バルデナフィルの用量を 5 mg、10 mg および 20 mg とした全プラセボ対照試験において、患者の 1% 以上から報告され、プラセボに比して高頻度であった副作用</p> <table border="1" data-bbox="424 1612 1205 1917"> <thead> <tr> <th>器 官</th> <th>副作用</th> <th>バルデナフィル (n=3, 103)</th> <th>プラセボ (n=1, 502)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>全身症状</td><td>頭痛</td><td>10.5%</td><td>2.1%</td></tr> <tr><td>心血管系</td><td>ほてり</td><td>11.6%</td><td>0.9%</td></tr> <tr><td>消化器系</td><td>消化不良</td><td>2.7%</td><td><0.1%</td></tr> <tr><td></td><td>嘔気</td><td>1.2%</td><td>0.2%</td></tr> <tr><td>神経系</td><td>めまい</td><td>1.8%</td><td>0.4%</td></tr> <tr><td>呼吸器系</td><td>鼻炎</td><td>4.4%</td><td>0.3%</td></tr> </tbody> </table>	器 官	副作用	バルデナフィル (n=3, 103)	プラセボ (n=1, 502)	全身症状	頭痛	10.5%	2.1%	心血管系	ほてり	11.6%	0.9%	消化器系	消化不良	2.7%	<0.1%		嘔気	1.2%	0.2%	神経系	めまい	1.8%	0.4%	呼吸器系	鼻炎	4.4%	0.3%	<p>発癌性、変異原性、生殖障害</p> <p>バルデナフィルをラットとマウスに 1 日 1 回 24 ヶ月間投与しても発癌性はみられなかった。これらの試験では、非結合 (遊離) バルデナフィルおよびその主要代謝産物の全身薬物暴露 (AUCs) は、Maximum Recommended Human Dose (MRHD ; ヒト最高推奨量) 20 mg を投与したヒト男性で観察された暴露と比較して、雄および雌ラットでそれぞれ約 400 および 170 倍、雄および雌マウスでそれぞれ 21 および 37 倍であった。In vitro 細菌エームス法またはチャイニーズハムスター V79 細胞を使った前進突然変異法のいずれかで評価したように、バルデナフィルに変異原性はみられなかった。In vitro 染色体異常試験または in vivo マウス小核試験のいずれかで評価したように、バルデナフィルに染色体異常誘発性はみられなかった。雄には交配前に 28 日間、雌には交配前 14 日間と妊娠 7 日まで 100 mg/kg/day 以下のバルデナフィルを投与しても、雄および雌ラットに生殖障害はみられなかった。ラット 1 ヶ月間毒性試験では、この投与量により非結合 バルデナフィルの AUC 値が MRHD 20 mg を投与したヒトの AUC の 200 倍となった。</p>	
器 官	副作用	バルデナフィル (n=3, 103)	プラセボ (n=1, 502)																											
全身症状	頭痛	10.5%	2.1%																											
心血管系	ほてり	11.6%	0.9%																											
消化器系	消化不良	2.7%	<0.1%																											
	嘔気	1.2%	0.2%																											
神経系	めまい	1.8%	0.4%																											
呼吸器系	鼻炎	4.4%	0.3%																											

表イー3 CCDS 及び主要国における添付文書の概要 つづき7

国名等	CCDS	アメリカ	EU																					
使用上の注意 (つづき)	<p>全臨床試験（副作用）：</p> <p>特記：アスタリスクのついた副作用は、「きわめて高頻度」および「高頻度」の副作用であるほか、WHO Critical Term 又は臨床的に重要で、地域/国の製品情報に含むことが義務付けられている。その他の用語は、該当地域の要件に合致している。</p> <p>治験薬投与中に発現した副作用の一覧作成は、あらかじめ規定しておいたアルゴリズムに従って決定した。頻度分類では、下記の基準に従い、最終服用日当日又はその翌日に副作用が発現した場合、その副作用を含めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> • きわめて低頻度 : WHO Critical Terms で各1~2 件が重篤であること。かつ、薬剤投与がなければ稀である。 • 低頻度 : 助言、モニタリングおよび治療決定のために重大な副作用が3~9 件以上。全体で10 件以上。 • 高頻度およびきわめて高頻度 : すべて。 <p>下記の副作用はすべての臨床試験を対象に、バルデナフィル投与患者で発現したものを報告した。(2003年6月現在)</p>	<p>健康な被験者にバルデナフィル 20 mg を単回経口投与しても精子の運動能および形態に影響はみられなかった。</p> <p>妊婦、授乳中の女性および小児への使用</p> <p>LEVITRA は女性、新生児または小児には適用されない。バルデナフィルは、ラットの血漿より乳汁において約10 倍の濃度で排泄された。3 mg/kg 単回経口投与後、投与量の3.3%が24 時間以内に乳汁中に排泄された。バルデナフィルがヒト母乳中に排泄されるか否かは不明である。</p> <p>妊娠カテゴリーB：器官形成期にバルデナフィル 18 mg/kg/day 以下を投与したラットとウサギでは、催奇性、胚毒性または胎児毒性の特別な可能性を示すエビデンスは認められなかった。この投与量は、MRHD 20 mg を投与したヒトにおける非結合バルデナフィルおよびその主要代謝産物のAUC 値より約100 倍(ラット)および29 倍(ウサギ)高いものであった。ラットの出産前および出産後発育試験では、母動物毒性のNOAEL(無影響量)は8 mg/kg/day であった。母動物に1および8 mg/kg を投与すると、おそらく血管拡張および/または薬剤の乳汁中への分泌により、母動物には影響が見られないにもかかわらず、仔の身体発育遅延が観察された。出産前および出産後に暴露したラットから生まれた生存仔の数は60 mg/kg/day で減少した。出産前および出産後試験の結果から、発育NOAELは1 mg/kg/day 以下であった。ラット発育毒性試験の血漿濃度から、妊娠ラットに1 mg/kg/day を投与すると、MRHD 20 mg におけるヒトAUC と同等の、非結合バルデナフィルおよびその主要代謝産物の総AUC 値を生じると推定される。妊婦を対象とするバルデナフィルの臨床試験は実施されていない。</p> <p>高齢者における使用</p> <p>65 歳以上の高齢男性では、若年男性(18~45 歳)よりバルデナフィル血漿中濃度が高く、平均C_{max} とAUC はそれぞれ34%と52%高かった(『臨床薬理学』、「特別な集団における薬物動態」、『用法・用量』参照)。第Ⅲ相臨床試験は高齢患者834 名以上を対象とするもので、高齢患者と若年患者を比較すると、LEVITRA 5, 10, 20 mg の安全性または有効性に差はみられなかった。しかしながら、高齢者ではバルデナフィル濃度が上昇するため、65 歳以上の患者ではLEVITRA 5 mg から投与を開始することを考えるべきである。</p> <p>有害事象</p> <p>世界規模の比較対照および非比較対照臨床試験において、LEVITRA を男性4430 名以上(平均年齢56 歳, 18~89 歳; 白人81%, 黒人6%, アジア人2%, ラテンアメリカ人2%, その他9%)に投与した。患者2200 名以上に6ヶ月以上、880 名に少なくとも1年投与した。</p> <p>プラセボ比較対照臨床試験では、有害事象による中止率はLEVITRA 群3.4%, プラセボ群1.1%であった。</p> <p>プラセボ比較対照臨床試験で推奨されたようにLEVITRA を投与すると、以下の有害事象が報告された(表2 参照)。</p>																						
	<p>表：世界中の臨床試験の患者から報告された副作用</p>																							
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">頻度分類 10%以上 (きわめて高頻度)</td> </tr> <tr> <td>器官:</td> <td>副作用:</td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td>心血管系</td> <td>ほてり</td> </tr> </table>			頻度分類 10%以上 (きわめて高頻度)		器官:	副作用:	全身症状	頭痛	心血管系	ほてり													
	頻度分類 10%以上 (きわめて高頻度)																							
	器官:			副作用:																				
	全身症状			頭痛																				
	心血管系			ほてり																				
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">頻度分類 1%以上 10%未満 (高頻度)</td> </tr> <tr> <td>器官:</td> <td>副作用:</td> </tr> <tr> <td>消化器系</td> <td>消化不良, 嘔気</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>めまい</td> </tr> <tr> <td>呼吸器系</td> <td>鼻炎</td> </tr> </table>			頻度分類 1%以上 10%未満 (高頻度)		器官:	副作用:	消化器系	消化不良, 嘔気	神経系	めまい	呼吸器系	鼻炎											
	頻度分類 1%以上 10%未満 (高頻度)																							
	器官:			副作用:																				
消化器系	消化不良, 嘔気																							
神経系	めまい																							
呼吸器系	鼻炎																							
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">頻度分類 0.1%以上 1%未満 (低頻度)</td> </tr> <tr> <td>器官:</td> <td>副作用:</td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>腹痛, 無力症, 背部痛*, 胸痛, 顔面浮腫*, 疼痛, 光線過敏性反応*</td> </tr> <tr> <td>心血管系</td> <td>高血圧*, 心悸亢進, 頻脈</td> </tr> <tr> <td>消化器系</td> <td>肝機能検査異常*, 下痢, 口内乾燥, 胃炎, GGTP 上昇*, 嘔吐</td> </tr> <tr> <td>代謝・栄養系</td> <td>クレアチンキナーゼ増加*</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>関節痛, 筋肉痛*</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>感覚鈍麻, 不眠症, 異常感覚, 傾眠*, 眩暈</td> </tr> <tr> <td>呼吸器系</td> <td>呼吸困難*, 副鼻腔炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚・付属器系</td> <td>そう痒, 発疹, 発汗</td> </tr> <tr> <td>特殊感覚系</td> <td>視覚異常*, 弱視, 彩視症, 結膜炎, 眼痛, 羞明, 耳鳴, 流涙*</td> </tr> <tr> <td>尿路・生殖器系</td> <td>持続勃起* (持続性または有痛性勃起など*)</td> </tr> </table>	頻度分類 0.1%以上 1%未満 (低頻度)		器官:	副作用:	全身症状	腹痛, 無力症, 背部痛*, 胸痛, 顔面浮腫*, 疼痛, 光線過敏性反応*	心血管系	高血圧*, 心悸亢進, 頻脈	消化器系	肝機能検査異常*, 下痢, 口内乾燥, 胃炎, GGTP 上昇*, 嘔吐	代謝・栄養系	クレアチンキナーゼ増加*	筋・骨格系	関節痛, 筋肉痛*	神経系	感覚鈍麻, 不眠症, 異常感覚, 傾眠*, 眩暈	呼吸器系	呼吸困難*, 副鼻腔炎	皮膚・付属器系	そう痒, 発疹, 発汗	特殊感覚系	視覚異常*, 弱視, 彩視症, 結膜炎, 眼痛, 羞明, 耳鳴, 流涙*	尿路・生殖器系	持続勃起* (持続性または有痛性勃起など*)
頻度分類 0.1%以上 1%未満 (低頻度)																								
器官:	副作用:																							
全身症状	腹痛, 無力症, 背部痛*, 胸痛, 顔面浮腫*, 疼痛, 光線過敏性反応*																							
心血管系	高血圧*, 心悸亢進, 頻脈																							
消化器系	肝機能検査異常*, 下痢, 口内乾燥, 胃炎, GGTP 上昇*, 嘔吐																							
代謝・栄養系	クレアチンキナーゼ増加*																							
筋・骨格系	関節痛, 筋肉痛*																							
神経系	感覚鈍麻, 不眠症, 異常感覚, 傾眠*, 眩暈																							
呼吸器系	呼吸困難*, 副鼻腔炎																							
皮膚・付属器系	そう痒, 発疹, 発汗																							
特殊感覚系	視覚異常*, 弱視, 彩視症, 結膜炎, 眼痛, 羞明, 耳鳴, 流涙*																							
尿路・生殖器系	持続勃起* (持続性または有痛性勃起など*)																							
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">頻度分類 0.01%以上 0.1%未満 (きわめて低頻度)</td> </tr> <tr> <td>器官:</td> <td>副作用:</td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>アナフィラキシー反応* (喉頭浮腫など*), インフルエンザ症候群, 頸部痛</td> </tr> <tr> <td>心血管系</td> <td>狭心症*, 低血圧*, 心筋虚血*, 起立性低血圧*, 失神*</td> </tr> <tr> <td>消化器系</td> <td>嚥下障害, 食道炎, 胃食道逆流</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>緊張亢進*</td> </tr> <tr> <td>呼吸器系</td> <td>鼻出血*</td> </tr> <tr> <td>特殊感覚系</td> <td>緑内障*</td> </tr> <tr> <td>尿路・生殖器系</td> <td>射精障害</td> </tr> </table>	頻度分類 0.01%以上 0.1%未満 (きわめて低頻度)		器官:	副作用:	全身症状	アナフィラキシー反応* (喉頭浮腫など*), インフルエンザ症候群, 頸部痛	心血管系	狭心症*, 低血圧*, 心筋虚血*, 起立性低血圧*, 失神*	消化器系	嚥下障害, 食道炎, 胃食道逆流	神経系	緊張亢進*	呼吸器系	鼻出血*	特殊感覚系	緑内障*	尿路・生殖器系	射精障害						
頻度分類 0.01%以上 0.1%未満 (きわめて低頻度)																								
器官:	副作用:																							
全身症状	アナフィラキシー反応* (喉頭浮腫など*), インフルエンザ症候群, 頸部痛																							
心血管系	狭心症*, 低血圧*, 心筋虚血*, 起立性低血圧*, 失神*																							
消化器系	嚥下障害, 食道炎, 胃食道逆流																							
神経系	緊張亢進*																							
呼吸器系	鼻出血*																							
特殊感覚系	緑内障*																							
尿路・生殖器系	射精障害																							
<p>*: 必須。WHO Critical Term (重篤な疾病状態に結びつく可能性があるため、特に注意を要する) 又は臨床的に重大。</p>																								

表イー3 CCDS 及び主要国における添付文書の概要 つづき 8

国名等	CCDS	アメリカ	EU																																													
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>市販後</p> <p>バルデナフィルの使用と性的活動の時間的関連が認められるなかで、心筋梗塞 (MI) が報告されているが、MI が直接バルデナフィルと関係するのか、あるいは性的活動、心血管系の原疾患又はこうした諸因子が複合して関係するのか、判断できない。</p> <p>注：下記の項は各国の法的要件に従った表示に含めることとする。</p> <p>同種の別の薬剤による市販後の経験から、下記の重篤な有害事象は他の PDE5 阻害剤の使用との時間的関連が報告されている：</p> <table border="1" data-bbox="448 611 1207 827"> <thead> <tr> <th>器官：</th> <th>有害事象：</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管系</td> <td>脳血管出血、肺出血、くも膜下出血および脳内出血、心臓突然死、一過性脳虚血発作、心室性不整脈</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>不安、痙攣；</td> </tr> <tr> <td>尿路・生殖器系</td> <td>血尿</td> </tr> <tr> <td>特殊感覚系</td> <td>視力低下/一過性失明</td> </tr> </tbody> </table> <p>過量投与</p> <p>健常被験者を対象とした単回投与試験で、1日 80 mg までの用量を試験した。試験した最大用量 (1日 80 mg) でも、重篤な副作用もなく忍容された。これは1日1回 40 mg 4週間投与試験でも確認された。</p> <p>40 mg を1日2回投与すると、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。</p> <p>過量投与の場合には、必要に応じて標準的な対症療法を行わなければならない。バルデナフィル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。</p>	器官：	有害事象：	心血管系	脳血管出血、肺出血、くも膜下出血および脳内出血、心臓突然死、一過性脳虚血発作、心室性不整脈	神経系	不安、痙攣；	尿路・生殖器系	血尿	特殊感覚系	視力低下/一過性失明	<p>表 2 バルデナフィル 5 mg, 10 mg, 20 mg の固定用量および可変用量^γ 無作為化比較対照臨床試験において、LEVITRA 投与患者の 2% 以上に報告された有害事象と、プラセボより頻繁に報告された有害事象</p> <table border="1" data-bbox="1270 401 2039 768"> <thead> <tr> <th rowspan="2">有害事象</th> <th colspan="2">イベントを報告した患者の割合</th> </tr> <tr> <th>プラセボ N = 1199</th> <th>LEVITRA N = 2203</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>頭痛</td><td>4%</td><td>15%</td></tr> <tr><td>ほてり</td><td>1%</td><td>11%</td></tr> <tr><td>鼻炎</td><td>3%</td><td>9%</td></tr> <tr><td>消化不良</td><td>1%</td><td>4%</td></tr> <tr><td>事故による創傷*</td><td>2%</td><td>3%</td></tr> <tr><td>副鼻腔炎</td><td>1%</td><td>3%</td></tr> <tr><td>インフルエンザ症候群</td><td>2%</td><td>3%</td></tr> <tr><td>めまい</td><td>1%</td><td>2%</td></tr> <tr><td>クレアチンキナーゼ増加</td><td>1%</td><td>2%</td></tr> <tr><td>嘔気</td><td>1%</td><td>2%</td></tr> </tbody> </table> <p>* 事故による創傷を除き、上記の表の事象は全て副作用と思われた。 ^γ 可変用量の試験では、患者全員において LEVITRA 10 mg から投与を開始し、副作用および有効性に基づいて 5 mg まで減量または 20 mg まで増量可能であった。</p> <p>背部痛は LEVITRA 投与患者の 2.0% とプラセボ投与患者の 1.7% に報告された。</p> <p>プラセボ比較対照臨床試験では、LEVITRA 5 mg, 10 mg, 20 mg で一部の有害事象(頭痛, ほてり, 消化不良, 嘔気, 鼻炎)の発生率に用量作用が示唆された。以下のセクションでは、LEVITRA の臨床開発において頻度の低い (<2%) イベントを確認する。頻度が低く重要でないイベント、薬物療法中以外にもよく見られるイベント、本剤との関連性がないと思われるイベントは本リストから除外した。</p> <p>全身：アナフィラキシー反応(咽頭水腫など)、無力症、顔面浮腫、疼痛。</p> <p>聴覚：耳鳴。</p> <p>心血管：狭心症、胸痛、高血圧、低血圧、心筋虚血、心筋梗塞、心悸亢進、起立性低血圧、失神、頻脈。</p> <p>消化器：腹痛、肝機能検査値異常、下痢、口内乾燥、嚥下障害、食道炎、胃炎、胃食道逆流、GGTP 上昇、嘔吐。</p> <p>筋骨格：関節痛、背部痛、筋肉痛、頸部痛。</p> <p>神経：緊張亢進、感覚鈍麻、不眠、異常感覚、傾眠、眩暈。</p> <p>呼吸器：呼吸困難、鼻出血、咽頭炎。</p> <p>皮膚および付属器：光線過敏性反応、そう痒、発疹、発汗。</p> <p>眼：視覚異常、霧視、彩視症、色覚の変化、結膜炎(眼の発赤増加)、暗視野、眼痛、緑内障、羞明、流涙。</p> <p>尿生殖器：射精異常、持続勃起(持続性または有痛性勃起など)。</p>	有害事象	イベントを報告した患者の割合		プラセボ N = 1199	LEVITRA N = 2203	頭痛	4%	15%	ほてり	1%	11%	鼻炎	3%	9%	消化不良	1%	4%	事故による創傷*	2%	3%	副鼻腔炎	1%	3%	インフルエンザ症候群	2%	3%	めまい	1%	2%	クレアチンキナーゼ増加	1%	2%	嘔気	1%	2%	
器官：	有害事象：																																															
心血管系	脳血管出血、肺出血、くも膜下出血および脳内出血、心臓突然死、一過性脳虚血発作、心室性不整脈																																															
神経系	不安、痙攣；																																															
尿路・生殖器系	血尿																																															
特殊感覚系	視力低下/一過性失明																																															
有害事象	イベントを報告した患者の割合																																															
	プラセボ N = 1199	LEVITRA N = 2203																																														
頭痛	4%	15%																																														
ほてり	1%	11%																																														
鼻炎	3%	9%																																														
消化不良	1%	4%																																														
事故による創傷*	2%	3%																																														
副鼻腔炎	1%	3%																																														
インフルエンザ症候群	2%	3%																																														
めまい	1%	2%																																														
クレアチンキナーゼ増加	1%	2%																																														
嘔気	1%	2%																																														

表イー3 CCDS 及び主要国における添付文書の概要 つづき9

国名等	CCDS	アメリカ	EU
<p>使用上の注意 (つづき)</p>		<p>過量投与</p> <p>ヒトで用いられた LEVITRA の最高量は、健康な男性被験者 8 名に投与された 120 mg 単回である。これらの被験者の大多数に可逆性の背部痛/筋肉痛および/または視覚異常がみられた。</p> <p>過量投与の場合には、必要に応じて標準的な対症療法を行わなければならない。バルデナフィル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。</p>	

表イ-6 同種同効品の一覧表

一般的名称	塩酸バルデナフィル水和物 (Vardenafil Hydrochloride Hydrate)
販売名	レビトラ錠 5 mg, 10 mg
会社名	バイエル薬品 (株)
承認年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	—
化学構造式	
剤型・含量	錠剤：5 mg, 10 mg
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10 mg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，5 mg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	<p>警告</p> <p>(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，過度に血圧を下降させるおそれがあるので，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〕。</p> <p>(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〕。</p> <p>禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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〕</p> <p>(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</p> <p>(4) 先天性のQT延長患者 (QT延長症候群)，クラスIA(キニジン，プロカイナミド等)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</p> <p>(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</p> <p>(6) 重度の肝障害のある患者</p> <p>(7) 血液透析が必要な腎障害，低血圧 (安静時収縮期血圧<90 mmHg) 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>170 mmHg又は安静時拡張期血圧>100 mmHg)，不安定狭心症のある患者</p> <p>(8) リトナビル，インジナビル，ケトコナゾール，イトラコナゾール (チトクロームP450 3A4を強く阻害する薬剤) を投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕</p> <p>(9) α遮断薬を投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕</p> <p>(10) 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。〕</p>

表イ-6 同種同効品の一覧表 (2) つづき 1

一般的名称	塩酸バルデナフィル水和物 (Vardenafil Hydrochloride Hydrate)																			
使用上の注意 (つづき)	<p>使用上の注意</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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。]</p> <p>(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</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(5) チトクロームP450 3A4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 5 mg を超えないこと(「相互作用」(2)の項参照)。]</p> <p>(6) 高齢者(65歳以上) [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(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(5 mg)から投与を開始するなど慎重に投与すること。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(5) 本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。</p> <p>(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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤は, 主にチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="397 1520 1320 1923"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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)</td> <td>併用により, 降圧作用を増強し, 過度に血圧を下降させるおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>リトナビル ノービア</td> <td>本剤の AUC₀₋₂₄ 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 [「薬物動態」の項参照。]</td> <td>CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少する。</td> </tr> <tr> <td>インジナビル クリキシバン</td> <td>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 [「薬物動態」の項参照。]</td> <td>CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少する。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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 [「薬物動態」の項参照。]</td> <td>CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少する。</td> </tr> <tr> <td>α 遮断薬 (テラゾシン, タムスロシン等)</td> <td>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 [「薬物動態」の項参照。]</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>		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, 降圧作用を増強し, 過度に血圧を下降させるおそれがある。	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 [「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 [「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。	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 [「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 [「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。
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, 降圧作用を増強し, 過度に血圧を下降させるおそれがある。	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 [「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 [「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。																		
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 [「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 [「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。																		

表イ-6 同種同効品の一覧表 (2) つづき 2

<p>一般的名称</p>	<p>塩酸バルデナフィル水和物 (Vardenafil Hydrochloride Hydrate)</p>				
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p>				
	<p>薬剤名等</p>	<p>臨床症状・措置方法</p>	<p>機序・危険因子</p>		
	<p>エリスロマイシン</p>	<p>本剤の AUC が 4 倍に増加し、C_{max} が 3 倍に上昇するとの報告がある [「薬物動態」の項参照。]</p>	<p>CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少する。</p>		
	<p>ピカルタミド</p>	<p>本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。</p>	<p>CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少する。</p>		
	<p>CYP 3A4 誘導薬 (リファンピシン等)</p>	<p>本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</p>	<p>代謝酵素誘導によりクリアランスが増加する。</p>		
	<p>カルベリチド</p>	<p>併用により、降圧作用が増強するおそれがある。</p>	<p>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。</p>		
	<p>4. 副作用</p>				
	<p>(1) 国内データ</p>				
	<p>国内データ：承認時まで、本剤5 mg、10 mgを投与された総症例143 例中58例(40.56%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり36例(25.17%)、頭痛14例(9.79%)、鼻炎8例(5.59%)等であった。</p>				
	<p>外国データ：外国で実施された臨床試験において、本剤 5 mg、10 mg、20 mgを投与された総症例 3172 例中1075例 (33.89%) に副作用が認められた^{※1}。主な副作用は頭痛426例(13.43%)、ほてり 369 例(11.63%)、鼻炎197例(6.21%)、消化不良128例(4.04%)及びめまい73例(2.30%) であった。</p>				
<p>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。</p>					
<p>頻度</p>	<p>10%以上</p>	<p>1~10%未満</p>	<p>0.1~1%未満</p>	<p>0.01~0.1%未満</p>	<p>頻度不明^{※1}</p>
<p>種類</p>	<p>循環器</p>	<p>ほてり</p>	<p>顔面浮腫、高血圧、心悸亢進、頻脈</p>	<p>狭心症、低血圧、心筋虚血、起立性低血圧、失神</p>	<p>心筋梗塞^{※2}</p>
<p>精神・神経系</p>	<p>頭痛</p>	<p>めまい</p>	<p>感覚鈍麻、不眠症、異常感覚、傾眠、眩暈</p>	<p>緊張亢進</p>	
<p>肝臓</p>			<p>肝機能検査異常、γ-GTP 上昇</p>		
<p>呼吸器</p>		<p>鼻炎</p>	<p>呼吸困難、副鼻腔炎</p>	<p>鼻出血</p>	
<p>筋・骨格系</p>			<p>背部痛、関節痛、筋肉痛</p>	<p>頸部痛</p>	
<p>皮膚</p>			<p>光線過敏性反応、そう痒、発疹、発汗</p>		
<p>消化器</p>		<p>消化不良、嘔気</p>	<p>腹痛、下痢、口内乾燥、胃炎、嘔吐</p>	<p>嚥下障害、食道炎、胃食道逆流</p>	
<p>感覚器</p>			<p>視覚異常、弱視、彩視症、結膜炎、眼痛、羞明、耳鳴、流涙</p>	<p>緑内障</p>	
<p>その他</p>			<p>無力症、胸痛、疼痛、CK(CPK) 上昇、持続勃起</p>	<p>射精障害、アナフィラキシー反応、インフルエンザ症候群</p>	
<p>*1：自発報告等を含むため頻度不明</p>					
<p>*2：因果関係は明らかではないが、市販後、外国において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。</p>					
<p>5. 高齢者への投与</p>					
<p>本剤の血漿中濃度が上昇することがあるので、低用量(5 mg)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]。</p>					
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>					
<p>女性に対する適応はない。</p>					
<p>7. 小児等への投与</p>					
<p>小児等に対する適応はない。</p>					

表イ-6 同種同効品の一覧表 (2) つづき 3

<p>一般的名称</p>	<p>塩酸バルデナフィル水和物 (Vardenafil Hydrochloride Hydrate)</p>	
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>8. 過量投与 (1) 症状 外国において、健康成人男子に対する120 mg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。40 mg 1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^{注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。</p> <p>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]。</p> <p>10. その他の注意 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。 注1：20 mg, 40 mg, 80 mgは国内承認用量と異なる。</p>	

表イ-6 同種同効品の一覧表 (2) つづき 4

一般的名称	塩酸バルデナフィル水和物 (Vardenafil Hydrochloride Hydrate)	
使用上の注意 (つづき)		
添付文書の 作成年月	-	
備 考	-	