


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>勃起不全治療剤 バルデナフィル塩酸塩水和物錠 処方箋医薬品</p> <p>レビトラ[®]錠 5mg レビトラ[®]錠 10mg レビトラ[®]錠 20mg</p> <p>LEVITRA tablets 5mg/10mg/20mg</p>

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	レビトラ錠5mg：1錠中バルデナフィルとして5mg含有 （バルデナフィル塩酸塩水和物として5.926mg） レビトラ錠10mg：1錠中バルデナフィルとして10mg含有 （バルデナフィル塩酸塩水和物として11.852mg） レビトラ錠20mg：1錠中バルデナフィルとして20mg含有 （バルデナフィル塩酸塩水和物として23.705mg）
一般名	和名：バルデナフィル塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Vardenafil Hydrochloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2004年4月23日（5mg/10mg） 2007年5月24日（20mg） 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2004年6月21日（5mg/10mg） 2007年7月18日（20mg）
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 FAX：06-6344-2249 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 I F は 2021 年 2 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
 - (1)承認条件 2
 - (2)流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
 - (1)和名 3
 - (2)洋名 3
 - (3)名称の由来 3
2. 一般名 3
 - (1)和名（命名法） 3
 - (2)洋名（命名法） 3
 - (3)ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
 - (1)外観・性状 5
 - (2)溶解性 5
 - (3)吸湿性 6
 - (4)融点（分解点）、沸点、凝固点 6
 - (5)酸塩基解離定数 6
 - (6)分配係数 6
 - (7)その他の主な示性値 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 8
 - (1)剤形の区別 8
 - (2)製剤の外観及び性状 8
 - (3)識別コード 8
 - (4)製剤の物性 8
 - (5)その他 8
2. 製剤の組成 8
 - (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 8
 - (2)電解質等の濃度 8
 - (3)熱量 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 10

10. 容器・包装 11
 - (1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報 11
 - (2)包装 11
 - (3)予備容量 11
 - (4)容器の材質 11
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 12
 - (1)用法及び用量の解説 12
 - (2)用法及び用量の設定経緯・根拠 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 13
 - (1)臨床データパッケージ 13
 - (2)臨床薬理試験 13
 - (3)用量反応探索試験 15
 - (4)検証的試験 18
 - 1)有効性検証試験 18
 - 2)安全性試験 27
 - (5)患者・病態別試験 28
 - (6)治療的使用 35
 - 1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 35
 - 2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 36
 - (7)その他 36

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 37
2. 薬理作用 37
 - (1)作用部位・作用機序 37
 - (2)薬効を裏付ける試験成績 38
 - (3)作用発現時間・持続時間 46

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 47
 - (1)治療上有効な血中濃度 47
 - (2)臨床試験で確認された血中濃度 47
 - (3)中毒域 50
 - (4)食事・併用薬の影響 50
2. 薬物速度論的パラメータ 57
 - (1)解析方法 57
 - (2)吸収速度定数 57
 - (3)消失速度定数 57
 - (4)クリアランス 57
 - (5)分布容積 57
 - (6)その他 57

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	58	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 解析方法	58	1. 薬理試験	104
(2) パラメータ変動要因	58	(1) 薬効薬理試験	104
4. 吸収	58	(2) 安全性薬理試験	104
5. 分布	59	(3) その他の薬理試験	105
(1) 血液－脳関門通過性	59	2. 毒性試験	105
(2) 血液－胎盤関門通過性	59	(1) 単回投与毒性試験	105
(3) 乳汁への移行性	60	(2) 反復投与毒性試験	106
(4) 髄液への移行性	60	(3) 遺伝毒性試験	108
(5) その他の組織への移行性	60	(4) がん原性試験	109
(6) 血漿蛋白結合率	62	(5) 生殖発生毒性試験	110
6. 代謝	62	(6) 局所刺激性試験	111
(1) 代謝部位及び代謝経路	62	(7) その他の特殊毒性	111
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	63	X. 管理的事項に関する項目	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	63	1. 規制区分	112
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	64	2. 有効期間	112
7. 排泄	65	3. 包装状態での貯法	112
8. トランスポーターに関する情報	65	4. 取扱い上の注意	112
9. 透析等による除去率	65	5. 患者向け資材	112
10. 特定の背景を有する患者	66	6. 同一成分・同効薬	112
11. その他	68	7. 国際誕生年月日	112
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	112
1. 警告内容とその理由	69	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	112
2. 禁忌内容とその理由	69	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	113
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	71	11. 再審査期間	113
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	71	12. 投薬期間制限に関する情報	113
5. 重要な基本的注意とその理由	72	13. 各種コード	113
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	73	14. 保険給付上の注意	113
(1) 合併症・既往歴等のある患者	73	XI. 文献	
(2) 腎機能障害患者	74	1. 引用文献	114
(3) 肝機能障害患者	74	2. その他の参考文献	118
(4) 生殖能を有する者	75	XII. 参考資料	
(5) 妊婦	75	1. 主な外国での発売状況	119
(6) 授乳婦	75	2. 海外における臨床支援情報	120
(7) 小児等	75	XIII. 備考	
(8) 高齢者	75	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	123
7. 相互作用	76	(1) 粉砕	123
(1) 併用禁忌とその理由	76	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	123
(2) 併用注意とその理由	83	2. その他の関連資料	123
8. 副作用	90		
(1) 重大な副作用と初期症状	90		
(2) その他の副作用	90		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	102		
10. 過量投与	102		
11. 適用上の注意	103		
12. その他の注意	103		
(1) 臨床使用に基づく情報	103		
(2) 非臨床試験に基づく情報	103		

略語表

略語	略語内容
[¹⁴ C]	¹⁴ Cで標識した
ANCOVA	共分散分析 (analysis of covariance)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
cAMP	環状アデノシンーリン酸 (cyclic adenosine monophosphate)
CAS	Chemical Abstracts Service (アメリカ化学会の下部組織)
cGMP	環状グアノシンーリン酸 (cyclic guanosine monophosphate)
Child-Pugh	チャイルド・ピュー分類 (肝障害度の分類)
CL	クリアランス (clearance)
CL _{cr}	クレアチニンクリアランス (creatinine clearance)
CL _R	腎クリアランス (renal clearance)
C _{max}	最高血漿 (清) 中濃度 (maximal plasma concentration)
C _{max, norm}	体重当たりの投与量 (mg/kg) で標準化したC _{max} (dose-normalized C _{max})
CK、CPK	クレアチンホスホキナーゼ (creatinine phosphokinase)
CYP	チトクロームP450 (cytochrome P450)
EFS	電気フィールド刺激 (Electrical Field Stimulation)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
HOT番号	(管理番号の通称)
IC ₅₀	50%阻害濃度 (50% inhibitory concentration)
IIEF	国際勃起機能スコア (International Index of Erectile Function)
INN	医薬品国際一般的名称 (International Nonproprietary Name)
ITT	Intent-to-treat
JAN	日本医薬品一般名称 (Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals)
LOCF	キャリーフォワードした最終評価 (Last Observation Carried Forward)
n (N)	検体数 (the number of samples)
n.d.	定量限界未満 (not detectable)
NAION	非動脈炎性前部虚血性視神経症 (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy)
NANC	非アドレナリン非コリン作動性 (nonadrenergic noncholinergic nervous system)
NIH	アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health)
NO	一酸化窒素 (nitric oxide)
PDE	ホスホジエステラーゼ (Phosphodiesterase)
pH	水素イオン指数 (hydronium ion concentration)
pKa	酸解離定数 (acid dissociation constant)
PTP	press through pack
QTc	心拍数で補正したQT間隔 (heart rate-corrected QT (QTc) interval)
RH	相対湿度 (relative humidity)
S.D.	標準偏差 (standard deviation)
S.E.	標準誤差 (standard error)
sGC	可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylate cyclase)
SNP	ニトロプルシドナトリウム (sodium nitroprusside)
SPC	Summary of Product Characteristics
t _{1/2}	消失半減期 (elimination half-life)
t _{max}	最高血漿 (清) 中濃度到達時間 (time to reach maximum plasma concentration)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バルデナフィル（レビトラ[®]錠）（以下「本剤」）は、ドイツ・バイエル社で開発されたホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬である。現在、勃起不全に対する治療にはPDE5（ホスホジエステラーゼ5）阻害剤が第一選択薬とされ、日常診療に汎用されている。PDEには1～11型のアイソザイムが存在することが知られているが、陰茎海綿体に多く存在するPDE5に対してより強い阻害作用を有し、かつ選択性が高い、すなわち、その他のPDEアイソザイムに対する阻害作用が弱いPDE5阻害剤の開発が有効性及び安全性の面より望まれていた。ドイツ・バイエル社では、上述を目的に種々の化合物の検索を行った結果、PDE5阻害作用がより強くかつ選択的なバルデナフィル（レビトラ[®]錠）を見出し、勃起不全治療薬として開発するに至った。

海外では1998年に第I相試験を開始し、その後、ヨーロッパ及びアメリカを中心に第II/III相試験を実施した。一方、本邦では1999年に第I相試験を、引き続き、海外と同用量（5 mg、10 mg、20 mg）を用いてブリッジング試験として用量反応試験を実施した。

その結果、本剤の薬物動態ならびに勃起不全治療における用量反応性、有効性及び安全性が日本人と外国人とで類似しており、さらに種々の民族的要因を勘案し、海外臨床データを日本人患者に外挿することが可能であると判断し得た。そこで、国内第I相試験及びブリッジング試験に加え、海外臨床試験成績を主要評価資料として用いて2001年12月にレビトラ錠5 mg及び10 mgの承認申請を行い、2004年4月に承認を取得した。

その後、国内において「糖尿病を有する勃起不全患者を対象とした本剤10 mg及び20 mgのプラセボとの臨床比較試験」と「脊髄損傷を有する勃起不全患者を対象とした本剤の可変用量による一般臨床試験」の2試験を実施し、国外で実施された2試験の成績も併せて、難治性の勃起不全患者に対する本剤20 mg投与の有効性及び安全性に関する評価を行った。その結果、糖尿病を有する日本人勃起不全患者において、本剤20 mg投与の有効性は10 mg投与に比し有意に高いこと、並びに糖尿病あるいは脊髄損傷を有する国内外の勃起不全患者において、本剤10 mg投与では十分な効果が得られない症例に20 mgへ増量することで勃起機能の更なる改善が得られることが確認された。また、これら臨床試験における安全性検討成績に加え、国内外の製造販売後安全性情報から、現行の添付文書に記載された「使用上の注意」に従って適正に使用される限り、本剤10 mg投与で忍容性が良好な勃起不全患者に対して20 mgへ増量しても、臨床的に特に問題となる有害事象が発現するリスクは低いと考えられた。

以上より、本剤の通常用量である10 mg投与では十分な効果が得られない勃起不全患者に対する本剤20 mg投与のベネフィットはそのリスクを上回ると判断し、現行の承認「用法・用量」を一部変更する申請を行うとともに、新用量医薬品としてレビトラ錠20 mgの承認申請を行い、2007年5月に承認を取得した。

また、2014年4月28日付の再審査の結果報告で「レビトラ5 mg、10 mg及び20 mg錠の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。」との通知を受け、現行の「効能又は効果」及び「用法及び用量」は変更されなかった。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- 1) PDE5に対する高い選択性と強い阻害作用を示す (*in vitro*)。 [「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項 (P.38-39) 参照]
- 2) 標準的な食事による薬物動態への影響はない (外国人のデータ)。 [「VII.1.(4) 食事・併用薬の影響」の項 (P.50) 参照]
- 3) 機能性、器質性及び混合型の勃起障害患者に対して有効であり、その効果は12ヵ月後も持続した。 [「V.5.(4) 2) 安全性試験」の項 (P.27) 参照]
- 4) 糖尿病患者の勃起不全に対して、レビトラ10 mg及び20 mgはプラセボ群に比べて有意な勃起機能の改善を示し ($p < 0.0001$ 、共分散分析)、さらに20 mgの10 mgに対する有意差^{注)} ($p < 0.05$ 、共分散分析) が認められた。 [「V.5.(5) 患者・病態別試験」の項 (P.28-30) 参照]
- 5) 国内及び国外臨床試験において認められた主な副作用は、頭痛、“ほてり”を主徴とする血管拡張、消化不良などであった。 [「V.5.(3) 用量反応探索試験」、「V.5.(4) 検証的試験」及び「V.5.(5) 患者・病態別試験」の項 (P.15-34)、「VIII.8 副作用」の項 (P.90-102) 参照]

注) IIEF勃起機能ドメインスコア及び患者日記「挿入の成功」、「勃起の維持」で「挿入は成功した」あるいは「勃起は維持した」と答えた患者の比率

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レビトラ[®]錠 5 mg
レビトラ[®]錠 10 mg
レビトラ[®]錠 20 mg

(2) 洋名

LEVITRA tablets 5 mg
LEVITRA tablets 10 mg
LEVITRA tablets 20 mg

(3) 名称の由来

フランス語の男性定冠詞“le”、ラテン語で生命を意味する“vitra”に由来。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

バルデナフィル塩酸塩水和物 (JAN)

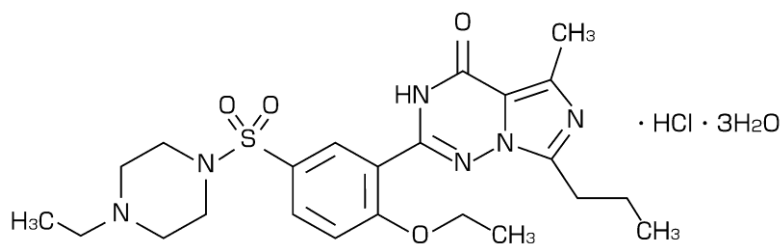
(2) 洋名 (命名法)

Vardenafil Hydrochloride Hydrate (JAN)
Vardenafil (INN)

(3) ステム

血管拡張作用を持つホスホジエステラーゼPDE5阻害剤：-afil

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₃₂N₆O₄S · HCl · 3H₂O

分子量：579.11

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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 (JAN)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：BAY 38-9456

CAS 登録番号：224785-91-5 (Vardenafil Hydrochloride)

224785-90-4 (Vardenafil)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色又は微褐色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はエタノール（99.5）又は水にやや溶けやすい。

バルデナフィル塩酸塩水和物の各種溶媒に対する溶解度（25℃）

溶媒名	溶解度（mg/mL）
酢酸（100）	>1000
N、N-ジメチルホルムアミド	>1000
エタノール（99.5）	54
アセトニトリル	52
水	35
アセトン	7.9
酢酸エチル	0.69
トルエン	<0.1
ヘプタン	<0.1

バルデナフィル塩酸塩水和物の各種pH溶液に対する溶解度（25℃）

溶媒名	溶解度（mg/mL）
0.1mol/L塩酸	65
0.01mol/L塩酸	26
pH3の緩衝液	2.8
pH4の緩衝液	0.87
pH5の緩衝液	0.53
pH6の緩衝液	0.31
pH7の緩衝液	<0.1
pH8の緩衝液	<0.1
pH9の緩衝液	<0.1
0.1 mol/L水酸化ナトリウム	5.9

各種pH緩衝液は0.15 mol/Lのリン酸塩緩衝液を用いた。

遊離塩基の溶解度については該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(3) 吸湿性

高湿度条件下 (25°C85%RH) での吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 217°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 8.8

(6) 分配係数

log P=0.0 (1-オクタノール/水)

log P=3.2 (1-オクタノール/リン酸塩緩衝液 [pH7])

(7) その他の主な示性値

吸光度 : $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (214 nm) = 501 (メタノール)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存期間	保存容器	試験成績
苛酷試験	温度	60°C	6ヵ月	気密容器 (褐色ガラス製)	変化は認められ なかった
	湿度	40°C 75%RH	6ヵ月	開放容器 (褐色ガラス製)	変化は認められ なかった
	光	キセノンライト (217000Lx)	10時間	2 mm石英セル	変化は認められ なかった
加速試験		40°C 75%RH	6ヵ月	気密容器 (内面ポリアミ ド・外面ポリエチ レンの2層袋)	変化は認められ なかった
長期保存試験		25°C 60%RH	36ヵ月		変化は認められ なかった

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

液体クロマトグラフィー







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			直径	厚さ	質量	色調
	表面	裏面	側面				
レビトラ錠5 mg		5		6.0 mm	2.7-3.1 mm	89.8 mg	淡黄赤色
レビトラ錠10 mg		10		7.0 mm	3.0-3.4 mm	129.0 mg	淡黄赤色
レビトラ錠20 mg		20		8.0 mm	3.3-3.7 mm	182.6 mg	淡黄赤色

(3) 識別コード

	レビトラ錠5 mg	レビトラ錠10 mg	レビトラ錠20 mg
識別コード	5	10	20
記載場所	錠剤・PTPシート	錠剤・PTPシート	錠剤・PTPシート

(4) 製剤の物性

硬度：レビトラ錠5 mg、10 mg及び20 mgの硬度を各3回測定したとき、その硬度は、それぞれ、119～132N、123～157N及び150～156Nであった。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レビトラ錠5 mg、10 mg、20 mg
有効成分	1錠中にバルデナフィルとして5 mg、10 mg又は20 mg含有（バルデナフィル塩酸塩水和物として5.926 mg、11.852 mg又は23.705 mg）
添加剤	結晶セルロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

	構造式
スルホトリアジノン酸 (合成中間体、 分解生成物)	
N-オキシド体 (分解生成物)	
脱エチル体 (分解生成物)	
7-メチル体 (合成過程の副生成物)	
ピペラジン体 (合成過程の副生成物)	

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

レビトラ錠（5 mg・10 mg・20 mg）の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存容器	試験成績	
長期保存試験	25℃ 60%RH	36ヵ月	気密容器 PTP/ポリプロピレン	変化は認められなかった	
苛酷試験 a)	光	キセノンライト 80000 Lux又は (217000 Lux・h)	24時間	開放容器 (シャーレ)	変化は認められなかった
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	気密容器 PTP/ポリプロピレン	変化は認められなかった	

a) 温度（60℃）、湿度（40℃ 75%RH）に対する苛酷試験については、原薬の含有率が最小である2.5 mg錠^注と最大である20 mg錠について実施し、両製剤ともにいずれの条件下でも変化は認められず安定であった。
(バイエル薬品社内資料)

注) 承認用法及び用量：通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

15分後の溶出率は80%以上 日局溶出試験法（パドル法）

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

錠剤

5 mg 10錠 [10錠 (PTP) ×1]

10 mg 20錠 [10錠 (PTP) ×2]、40錠 [10錠 (PTP) ×4]

20 mg 20錠 [10錠 (PTP) ×2]、40錠 [10錠 (PTP) ×4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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）
（設定根拠）

バルデナフィル及び勃起障害に関する民族的要因（内因性及び外因性）、バルデナフィルの日本人と外国人における薬物動態の比較、並びにブリッジング試験成績から本剤の勃起障害治療における用量反応性、安全性及び有効性の検討を行い、国外臨床試験成績の日本人患者への外挿が可能であると判断されたことから、国内ブリッジング試験成績に加えて、主として以下の国外第Ⅲ相試験成績に基づき設定した。

- ①国内ブリッジング試験（No.10178）（P.15-17参照）
- ②北アメリカ第Ⅲ相試験（No.100249）（P.22-24参照）
- ③ヨーロッパ第Ⅲ相試験（No.10128）（P.25-27参照）
- ④糖尿病を有する勃起障害患者での検討試験（No.100250）
- ⑤根治的前立腺全摘除術後の勃起障害患者での検討試験（No.100285）（P.34参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

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上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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

①1回投与量について

1回投与量については、プラセボを対照として、バルデナフィル3用量（5 mg、10 mg、20 mg）を用時12週間経口投与して有効性及び安全性が検討された国外後期第Ⅱ相試験、国内用量反応試験（ブリッジング試験）及び国外第Ⅲ相試験の成績に基づき設定した。20 mgについては、糖尿病を有する勃起障害患者を対象とした比較臨床試験（No.100607）（P.28-30参照）、脊髄損傷を有する勃起障害患者を対象とした非盲検非対照試験（No.100608）（P.31-33参照）、海外で実施された難治性の勃起障害患者を対象とした臨床試験2試験の成績に基づき設定した。

②高齢者（65歳以上）、中等度の肝障害のある患者における1回投与量について

海外で実施された健康高齢男性志願者を対象とした本剤の薬物動態試験において、高齢者では未変化体のAUC及びC_{max}が非高齢者に比べて約1.3～1.5倍と高く、また、肝障害患者における薬物動態試験の結果、中等度の肝障害（Child-Pugh class B）患者では健康成人に比して本剤投与後の血漿中未変化体濃度（C_{max}及びAUC）が2倍以上上昇したことから、高齢者、

V. 治療に関する項目

中等度の肝障害のある患者では、5 mgを開始用量とすることが適切であると判断した。

以上より、本剤の用法及び用量に、「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。」を記載した。

③投与間隔について

本剤の投与間隔については、国内ブリッジング試験、国外後期第Ⅱ相国内ブリッジング試験、及び第Ⅲ相試験で、本剤の投与は1日1回として試験を実施し、前述のとおり勃起障害患者に対して明らかな改善効果が示された。

④投与時期について

国内ブリッジング試験及び国外後期第Ⅱ相・第Ⅲ相臨床試験において本剤の用法を「性交1時間前に投与する」としたことから、類薬（シルデナフィル）の記載を参考にして、本剤の投与時期を「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。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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 5 mg を超えないこと。

[10.2 参照]

7.2 α 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、α 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（5 mg）から投与を開始すること。 [10.2 参照]

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

(2009年4月以降承認品目) 該当しない

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与試験（国内試験300020）¹⁾

健康成人男子18例（20～24歳）を対象にプラセボを対照とした無作為化二重盲検法により本剤エンカプセル剤^{註1)}（盲検化のため錠剤をカプセルに封入した剤型）にて10、20、40^{註2)} mgを空腹時単回経口投与した際、実薬投与群18例中4例に7件の有害事象（勃起4件、頭痛2件、めまい1件）が認められたが、いずれも軽度かつ一過性で無処置にて消失しており、本剤40 mgまでの単回投与時の忍容性は良好であった。また、各種検査・観察項目において、異常所見又は臨床検査値の異常変動は認められず、忍容性は良好であった。

注 1) 本剤の承認された剤形は錠剤である。

注 2) 承認用法及び用量：通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

V. 治療に関する項目

2) 反復投与試験（試験10006）²⁾、（試験10047）³⁾、（試験100196）⁴⁾（外国人のデータ）

①健康成人男子を対象として液剤^{注1)}での本剤40 mg^{注2)}1日1回もしくは1日2回14日間反復投与試験（25例）（試験10006）²⁾ならびにエンカプセル剤^{注1)}での本剤40 mg1日1回14日間反復投与試験（12例）（試験10047）³⁾を実施した。その結果、液剤での40 mg1日2回投与時には筋肉痛／背部痛が本剤投与群の全例（8例）に認められたことから治験が中止された。また、エンカプセル剤での40 mg1日1回投与時には筋肉痛／背部痛による中止例（3例）が認められた。

②中高年健康男子50例（45～70歳）を対象に、液剤^{注1)}での本剤20 mg1日1回、40 mg^{注2)}隔日1回又は1日1回31日間反復投与試験（試験100196）を、プラセボを対照とした無作為化二重盲検法により実施した⁴⁾。その結果、40 mg1日1回投与にこれら有害事象の頻度が比較的高かったものの、本剤の忍容性は良好であった。

注 1) 本剤の承認された剤形は錠剤である。

注 2) 承認用法及び用量：通常，成人には1日1回バルデナフィルとして10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

3) 海外前期第Ⅱ相試験（試験10010；外国人のデータ）⁵⁾

6ヵ月以上にわたり勃起不全を有する男性患者22例（22～52歳）を対象に本剤10、20 mg又はプラセボ（いずれも液剤^{注1)}）を経口投与し、二重盲検3群クロスオーバー試験を実施した。薬力学的作用の主要評価項目である陰茎先端部及び根部における硬度60～100%の持続時間の平均値はプラセボ投与時に比べ本剤10 mg、20 mgと用量依存的に延長した。

本剤は安全で良好な忍容性を示すとともに、勃起不全患者に有効で、10 mg及び20 mgはいずれも治療域にあることが示された。

注1) 本剤の承認された剤形は錠剤である。

表 V-1 陰茎硬度60～100%の持続時間（分）

	バルデナフィル10 mg	バルデナフィル20 mg	プラセボ
陰茎先端部	39.18 ± 26.27 (20)	44.62 ± 35.95 (21)	17.09 ± 19.81 (17)
陰茎根部	54.05 ± 26.64 (21)	66.86 ± 38.49 (21)	30.55 ± 23.48 (20)

平均値 ± 標準偏差 (n)

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 国内用量反応試験（ブリッジング試験；10178試験）⁶⁾

目的	勃起障害を有する男性患者を対象として、本剤3用量（5 mg、10 mg、20 mg）の有効性、安全性を、プラセボを対照とした二重盲検群間比較法により検討する。なお、本治験はブリッジング試験と位置づけて実施し、本治験で得られた結果は、国外臨床試験成績と比較検討することにより、国外臨床試験成績の日本人への外挿可能性を判断する根拠として活用する。
デザイン	無作為化二重盲検群間比較試験
対象	勃起障害を有する男性患者283例（プラセボ群72例、本剤5 mg群68例、10 mg群76例、20 mg群67例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・本治験開始前6ヵ月以上にわたり勃起障害を有する男性患者 ・観察期間中に4回以上、性交を試みた患者 ・本治験開始前6ヵ月以上にわたり安定した異性関係のある患者 ・年齢20～70歳の患者 ・観察期間開始時の12誘導心電図所見にて临床上問題となる異常が認められない患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験実施が困難と考えられる重大な疾患あるいは病態のみられる患者（感情・精神障害あるいは薬物乱用を含む） ・糖尿病患者 ・脊髄損傷による勃起障害患者 ・前立腺切除術の既往のある患者 ・網膜色素変性症を合併している患者あるいは既往のある患者 等
試験方法	<p>使用薬剤：本剤5 mg、10 mg、20 mg錠、プラセボ錠</p> <p>投与群は1回用量として本剤5 mg、10 mg、20 mg投与及びプラセボ投与の4群とする。4週間の観察期間に引き続き、本剤として5 mg、10 mg、20 mgあるいはプラセボを性交1時間前に1回3錠経口投与する。治験薬投与期間は12週間とする。なお、治験薬は1日に1回限りの投与とし、投与間隔は24時間以上とする。</p> <p>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出来ましたか？（問3）」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出来ましたか？（問4）」を以下のスコアで評価した。</p> <p>性交の試み一度も無し……………□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</p>
評価項目	<p>有効性の評価項目：</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際勃起機能スコア（IIEF）調査票のQ3及びQ4の最終スコア（LOCF） <p>[副次的評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・IIEF調査票のQ3及びQ4の投与4週後、8週後及び12週後におけるスコア等 <p>安全性の評価項目：有害事象、副作用</p>
解析方法	<p>本治験の主要な解析は、投与12週後のIIEF調査票のQ3及びQ4の最終スコアを指標として、プラセボに対する本剤の優越性を証明する。</p> <p>主要評価項目：IIEFQ3及びQ4の最終スコアに関しては、ベースライン値を共変量、投与群を要因とした主効果モデルによる共分散分析をそれぞれ行い、投与群の効果のp値、及び投与群間を対比較した場合のp値等を表示する。ただし、最終スコアとしては、原則として投与12週後のスコアを用いることとするが、欠測の場合には、投与開始後に得られた最終の値で代用する（LOCF）。</p> <p>副次的評価項目：IIEFQ3及びQ4の投与4週後、8週後、12週後（LOCFを行わなかった場合）のスコアに関しても、ベースライン値を共変量、投与群を要因とした主効果モデルによる共分散分析を行う。</p>

V. 治療に関する項目

■有効性の結果

6ヵ月以上にわたり勃起不全を有する男性患者283例（20～70歳）を対象に本剤5、10、20 mg錠又はプラセボを性交の1時間前に投与し、二重盲検群間比較により有効性及び安全性を検討した。なお、投与期間は12週間とした。

有効性の主要評価項目であるIIEFの「挿入の頻度」（問3）、「勃起の維持」（問4）の最終スコアにおいて、本剤はいずれの投与群（5、10、20 mg）とも、プラセボ群に比べて有意な改善を示した（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）。また、いずれの最終スコアにおいても10 mg群と5 mg群、20 mg群と5 mg群との間にも有意な差が認められた（ $p < 0.05$ 、共分散分析）。

本剤5 mg群、10 mg群及び20 mg群においてプラセボ群に比し有意な改善がみられた。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。

表 V-2 各群の投与前後における効果の比較

	プラセボ群	本剤群		
		5 mg	10 mg	20 mg
挿入の頻度	n = 71	n = 67	n = 75	n = 66
投与前	2.6	2.9	2.8	2.6
投与後	3.2 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.5 ± 0.1	4.6 ± 0.1
		p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
勃起の維持	n = 71	n = 67	n = 75	n = 66
投与前	1.5	1.6	1.5	1.5
投与後	2.3 ± 0.2	3.5 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2
		p < 0.0001	p < 0.0001	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） ± S.E.

検定は共分散分析を用いたプラセボ群との比較。

■安全性の結果

本試験における本剤との関連性が否定できない有害事象の発現率は、5 mg群35.3%（24/68例）、10 mg群45.3%（34/75例）及び20 mg群54.5%（36/66例）と用量依存的に増加した。プラセボ群の発現率は21.1%（15/71例）であった。主な有害事象は血管拡張（潮紅）、頭痛、鼻炎であった。本剤との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群で発現率2%以上）を表に示す。

表 V-3 本剤との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群で発現率2%以上）

有害事象*	プラセボ群	本剤群		
		5 mg	10 mg	20 mg
症例数 (%)	n = 71	n = 68	n = 75	n = 66
血管拡張（潮紅）	4 (5.6)	14 (20.6)	22 (29.3)	24 (36.4)
頭痛	4 (5.6)	5 (7.4)	9 (12.0)	7 (10.6)
鼻炎	0	3 (4.4)	5 (6.7)	6 (9.1)
心悸亢進	0	3 (4.4)	4 (5.3)	2 (3.0)
CK 上昇	0	0	1 (1.3)	2 (3.0)
消化不良	0	1 (1.5)	0	2 (3.0)
鼓腸放屁	1 (1.4)	0	0	2 (3.0)

* COSTART用語のJ-ARTによる和訳を用いた。

V. 治療に関する項目

- ・投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群4例（5.6%）、5 mg群2例（2.9%）、10 mg群2例（2.7%）及び20 mg群2例（3.0%）であった。

治験薬との関連性が否定できなかったもの（因果関係が「関係あるかもしれない」又は「多分関係あり」）は、プラセボ群の呼吸困難及び胃潰瘍 各1例、本剤5 mg群の痙攣1例、10 mg群の血管拡張2例、20 mg群の血管拡張及び頭痛 各1例であった。投与中止によりいずれも消失、回復又は軽快した。

- ・重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群1例（1.4%）に感染症（急性虫垂炎）、5 mg群1例（1.5%）にCK上昇、20 mg群1例（1.5%）に脳梗塞が発現した。いずれも治験薬との関連性は否定された。死亡例はみられなかった。

■結論

本剤の3用量（5 mg、10 mg、20 mg）は、いずれも主要評価項目であるIIEFQ3及びQ4スコアにおいて、プラセボに比して有意な改善を示した。また、10 mgと5 mg、20 mgと5 mgにそれぞれ有意な差を認めた。10 mgと20 mgとの間に差はみられなかった。いずれの投与群も忍容性は良好であった。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 無作為化並行用量反応試験⁷⁾

国外後期第Ⅱ相試験（ブリッジング対象試験：試験100199；外国人のデータ）

目的	勃起障害を有する男性患者を対象として、本剤3用量（5 mg、10 mg、20 mg）の有効性及び安全性を、プラセボを対照とした二重盲検群間比較法により検討する。
デザイン	無作為化二重盲検群間比較試験 海外39施設（ベルギー2、フランス5、ドイツ7、オランダ3、ポーランド2、南アフリカ5、アメリカ15）
対象	勃起障害を有する男性患者601例（プラセボ群155例、本剤5 mg群149例、10 mg群144例、20 mg群153例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・本試験開始前6ヵ月以上にわたり勃起障害（NIH consensus statementの定義：勃起を発現、あるいは持続できないために、満足な性行為ができない状態）を有する男性 ・観察期間中に4回以上、性交を試みた患者 ・本試験開始前6ヵ月以上にわたり安定した異性関係のある患者 ・年齢21～70歳の患者 ・観察開始時の12誘導心電図所見にて臨床上問題となる異常が認められない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・試験責任医師又は試験分担医師の判断により、試験実施が困難と考えられる重大な疾患あるいは病態のみられる患者（感情・精神障害あるいは薬物乱用を含む） ・糖尿病（Ⅰ型及びⅡ型）患者 ・脊椎損傷による勃起障害患者 ・前立腺切除術の既往のある患者 ・網膜色素変性症を合併している患者あるいは既往のある患者 等
試験方法	<p>使用薬剤：本剤5 mg錠、20 mg錠入りカプセル^{注1)}、プラセボカプセル</p> <p>投与群は1回用量として本剤5 mg、10 mg、20 mg投与及びプラセボ投与の4群とする。4週間の観察期間に引き続き、本剤として5 mg、10 mg、20 mgあるいはプラセボを性交1時間前に1回経口投与する。試験薬投与期間は12週間とした。なお、試験薬は1日に1回限りの投与とする。</p>
評価項目	<p>有効性の評価項目：</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際勃起機能スコア（IIEF）調査票のQ3及びQ4の最終スコア（LOCF） <p>[副次的評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・IIEF調査票のQ3及びQ4の投与4週後、8週後及び12週後におけるスコア 等 <p>安全性の評価項目：有害事象、副作用</p>
解析方法	<p>有効性の主要な解析は、ITT（Intent-to-treat）解析対象例において行った。主要評価項目はIIEFQ3及びQ4の最終スコア（LOCF）で、投与前値を共変量、施設と投与群を要因とした共分散分析（ANCOVA）を用いてそれぞれ解析した。プラセボと差が認められる実薬群を決定するため、Bonferroni-Holmの方法を用いた。有効性の副次的評価項目についてはITT解析対象例についてのみ解析を行った。投与12週後における有効性評価項目の解析にはLOCF法によるデータを用いた。</p>

注 1) 本剤の承認された剤形は錠剤である。

V. 治療に関する項目

■有効性の結果

有効性の主要評価項目であるIIEFの「挿入の頻度」（問3）、「勃起の維持」（問4）の最終スコアにおいて、本剤はいずれの投与群（5、10、20 mg）とも、プラセボ群に比べて有意な改善を示した（ $p < 0.001$ 、共分散分析）。

表 V-4 各群の投与前後における効果の比較

	プラセボ群	本剤群		
		5 mg	10 mg	20 mg
IIEF問3：挿入の頻度				
投与前	2.5	2.5	2.6	2.5
投与後	2.7 ± 0.1	3.7 ± 0.1	3.9 ± 0.1	4.0 ± 0.1
IIEF問4：勃起の維持				
投与前	2.0	2.1	2.1	2.1
投与後	2.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.6 ± 0.1	3.8 ± 0.1

LS mean ± S.E. 検定は共分散分析を用いたプラセボ群との比較

■安全性の結果

本試験における本剤との関連性が否定できない有害事象の発現率は、5 mg群21.1%（31/147例）、10 mg群24.1%（34/141例）及び20 mg群32.7%（49/150例）と用量依存的に増加した。プラセボ群の発現率は8.6%（13/152例）であった。主な有害事象は頭痛、血管拡張（潮紅）、鼻炎、消化不良であった。本剤との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群で発現率2%以上）を表に示す。

表 V-5 本剤との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群で発現率2%以上）

有害事象*	プラセボ群	本剤群		
		5 mg	10 mg	20 mg
症例数 (%)	n = 152	n = 147	n = 141	n = 150
血管拡張（潮紅）	1 (0.7)	14 (9.5)	14 (9.9)	15 (10.0)
頭痛	5 (3.3)	9 (6.1)	8 (5.7)	19 (12.7)
消化不良	0	1 (0.7)	4 (2.8)	6 (4.0)
鼻炎	0	3 (2.0)	4 (2.8)	7 (4.7)
呼吸困難	0	0	3 (2.1)	2 (1.3)
眼痛	0	0	2 (1.4)	3 (2.0)
視覚異常	0	0	0	3 (2.0)

*COSTART用語のJ-ARTによる和訳を用いた。

V. 治療に関する項目

- ・投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群2例（1.3%）、本剤5 mg群7例（4.8%）、10 mg群2例（1.4%）及び20 mg群1例（0.7%）であった。

治験薬との関連性が否定できなかったものは、本剤5 mg群の γ -GTP上昇、片頭痛及び潮紅／結膜炎／鼻炎 各1例、10 mg群のめまい／無力症及び心悸亢進／呼吸困難 各1例であった。 γ -GTP上昇の1例については、患者のアルコール大量摂取に関連することも考えられるかもしれないとされ、治験薬の投与中止後も完全には正常化しなかった。その他は投与中止により回復した。

- ・重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群4例（2.6%；関節炎、手術（筋・骨格）、呼吸困難、前立腺癌 各1例）、本剤5 mg群4例（2.7%；不整脈、冠動脈疾患、心筋梗塞、関節炎 各1例）、10 mg群1例（0.7%；事故による創傷1例）、20 mg群5例（3.3%；注射部反応、膝炎、手術（消化器官）、前立腺癌、前立腺疾患 各1例）であった。いずれも治験薬との関連性は否定された。死亡例はみられなかった。

■結論

本剤の3用量（5 mg、10 mg、20 mg）において、勃起障害に対する有効性が証明された。主要評価項目であるIIEFQ3及びQ4スコアにおいて、本剤はプラセボに比して有意な改善を示した。いずれの投与群も忍容性は良好であった。

V. 治療に関する項目

2. 外国人を対象とした第Ⅲ相比較試験

第Ⅲ相臨床試験（海外）においては、IIEF勃起機能ドメインスコア（IIEF調査票の問1～5及び問15の総和）などを主要評価項目として有効性を検討した。

（参考：IIEF勃起機能ドメインスコア [IIEF問1～5及び問15の総和]）^{8),9)}

問 1. ここ4週間、性的行為におよんでいる時、何回勃起を経験しましたか。

- 性交の試み一度も無し 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

問 2. ここ4週間、性的刺激による勃起の場合、何回挿入可能な勃起の硬さになりましたか。

- 性交の試み一度も無し 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

問 3. ここ4週間、性交を試みた時、何回挿入することが出来ましたか。

- 性交の試み一度も無し 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

問 4. ここ4週間、性交中、挿入後何回勃起を維持することが出来ましたか。

- 性交の試み一度も無し 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

問 5. ここ4週間で、性交中に、性交を終了するまで勃起を維持するのはどれくらい困難でしたか。

- 性交の試み一度も無し 0
- 困難でない 5
- やや困難 4
- 困難 3
- かなり困難 2
- ほとんど困難 1

問 15. ここ4週間、勃起を維持する自信の程度はどれくらいありましたか。

- 非常に高い 5
- 高い 4
- 普通 3
- 低い 2
- 非常に低い全くない 1

V. 治療に関する項目

①海外第Ⅲ相試験（北アメリカ）（試験100249；外国人のデータ）¹⁰⁾

目的	勃起障害を有する男性患者を対象として、本剤3用量（5 mg、10 mg、20 mg）の6ヵ月間投与における有効性及び安全性を、プラセボを対照とした二重盲検群間比較法により検討する。また、母集団解析も行う。
デザイン	多施設無作為化二重盲検群間比較試験 60施設（カナダ11、アメリカ49）
対象	勃起障害を有する男性患者（20～83歳）805例（プラセボ群197例、本剤5 mg群205例、10 mg群206例、20 mg群197例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 本治験開始前6ヵ月以上にわたり勃起障害（NIH consensus statementの定義：勃起を発現、あるいは持続できないために、満足な性行為ができない状態）を有する男性 本治験開始前6ヵ月以上にわたり安定した異性関係のある患者 年齢18歳以上の患者 観察期間中に4日間4回以上性交を試み、50%以上が不成功であった患者等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験実施が困難と考えられる不安定な医学的障害、精神障害あるいは薬物乱用がある患者 勃起機能に重大な障害を与えると考えられる陰茎の解剖学的異常が認められる患者（陰茎の繊維化、ペーロニー病等） 元来、性的欲求の低い患者 脊椎損傷による勃起障害患者 根治的前立腺全摘除術の既往のある患者 網膜色素変性症を合併している患者 等
試験方法	投与群は1回用量として本剤5 mg、10 mg、20 mg投与及びプラセボ投与の4群とする。4週間の観察期間に引き続き、本剤として5 mg、10 mg、20 mgあるいはプラセボを性交1時間前に1回経口投与する。治験薬投与期間は6ヵ月間とする。なお、治験薬は1日に1回限りの投与とする。
評価項目	<p>有効性の評価項目：</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 国際勃起機能スコア（IIEF）調査票／勃起機能（EF）ドメインスコア（Q1～Q5及びQ15の総和）の投与12週後におけるスコア（LOCFによる） 患者日記／「挿入の成功」の投与12週後までの成功率 患者日記／「勃起の持続」の投与12週後までの成功率 <p>[副次的評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> IIEF調査票／EFドメインスコアの投与12週後におけるスコア 等 <p>安全性の評価項目：有害事象、副作用</p> <p>母集団解析</p>
解析方法	有効性の主要な解析はITT（Intent-to-treat）解析対象集団に対して行われ、主要評価項目は、投与12週後におけるIIEF勃起機能ドメインスコア（LOCFによる）、患者日記の「挿入」に関する成功率、及び「勃起の持続」に関する成功率であった。なお、それぞれの主要評価項目に関する、プラセボ群と本剤の3用量群との対比較においては、検定の有意水準を両側1.67%とする（Bonferroniの方法）。

V. 治療に関する項目

■有効性の結果

有効性の主要評価項目であるIIEFの勃起機能ドメインスコア（IIEFの間1～5及び間15の総和）の最終スコアでは、本剤は12週後及び26週後において、いずれの投与群（5、10、20 mg）とも、プラセボ群に比べて有意な改善を示した（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）。また、12週後及び26週後において10 mg群と5 mg群、20 mg群と5 mg群との間にも有意な差が認められた（ $p < 0.01$ 、共分散分析）。

IIEF勃起機能ドメインスコア、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」の投与12週後のスコア（LOCF）及び成功率における、共分散分析の結果を表に示す。

いずれの主要評価項目においても、本剤群がプラセボ群に比して有意に優れていた（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）。

表 V-6 各群の投与前後における効果の比較

	プラセボ群	本剤群		
		5 mg	10 mg	20 mg
IIEF勃起機能ドメインスコア	n = 170	n = 188	n = 195	n = 183
投与前	13.6	12.5	13.4	12.8
投与12週後	15.0 ± 0.7	18.4 ± 0.6	20.6 ± 0.6	21.4 ± 0.6
		$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$
患者日記 / 「挿入の成功」 (%)	n = 171	n = 189	n = 194	n = 182
投与前	46.0	42.8	45.4	40.9
投与12週後	51.7 ± 2.5	65.5 ± 2.4	75.5 ± 2.4	80.5 ± 2.5
		$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$
患者日記 / 「勃起の持続」 (%)	n = 171	n = 188	n = 194	n = 182
投与前	14.9	14.0	14.6	14.7
投与12週後	32.2 ± 2.7	50.6 ± 2.6	64.5 ± 2.6	64.5 ± 2.7
		$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$

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）± S.E. 検定は共分散分析を用いたプラセボ群との比較。

■安全性の結果

本試験における本剤との関連性が否定できない有害事象の発現率は、5 mg群19.2%（37/193例）、10 mg群33.2%（66/199例）、20 mg群42.0%（79/188例）であった。プラセボ群の発現率は7.1%（13/182例）であった。本剤との関連性が否定できない主な有害事象は、頭痛、血管拡張（潮紅）、鼻炎、消化不良であった。本剤との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群で発現率2%以上）を表に示す。

V. 治療に関する項目

表 V-7 本剤との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群で発現率2%以上）

有害事象*	プラセボ群	本剤群		
		5 mg	10 mg	20 mg
症例数 (%)	n = 182	n = 193	n = 199	n = 188
頭痛	2 (1)	13 (7)	34 (17)	33 (18)
血管拡張 (潮紅)	0	8 (4)	19 (10)	23 (12)
鼻炎	2 (1)	3 (2)	16 (8)	17 (9)
消化不良	0	2 (1)	5 (3)	10 (5)
めまい	0	2 (1)	6 (3)	8 (4)
嘔気	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	5 (3)
副鼻腔炎	0	0	1 (<1)	5 (3)
視覚異常	0	1 (<1)	0	3 (2)
CPK上昇	2 (1)	3 (2)	0	1 (<1)
下痢	0	0	0	3 (2)

*COSTART用語のJ-ARTによる和訳を用いた。

- ・投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群4例（2%）、本剤5 mg群7例（4%）、10 mg群7例（4%）及び20 mg群14例（7%）であった。

本剤との関連性が否定できなかったものは、5 mg群の失神及び頭痛／うつ病／神経過敏症各1例、10 mg群の肝機能検査異常、鼻炎、血管拡張及び嚥下障害／感覚鈍麻 各1例、20 mg群の嘔気、めまい、頭痛、事象不明、肝機能検査異常、頭痛／嘔気／緊張亢進／流涙異常及び無力症 各1例であった。

- ・重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群10例（5%；ヘルニア／睾丸疾患、事故による創傷／アレルギー反応、心房細動、関節炎、狭心症、ヘルニア、失神／ヘルニア、筋・骨格系の手術、癌／糖尿病／膵炎／心筋症／高脂血症、心筋梗塞 各1例）、本剤5 mg群9例（5%；関節炎、前立腺疾患／膀胱結石、胆のう炎／消化器の手術、肺炎、骨髄炎、血管障害、失神、骨疾患、高血糖／腹痛／嘔吐 各1例）、10 mg群6例（3%；肝機能検査異常／高血糖、胃腸炎、心房細動、心血管障害／大動脈弁狭窄症、失神、胆石症 各1例）、20 mg群8例（4%；腫瘍、腎結石、中枢神経系新生物、ヘルニア、冠動脈閉塞、うつ血性心不全、前立腺癌、関節異常 各1例）であった。治験薬との関連性が否定できなかったものは、プラセボ群の心房細動1例、5mg群の失神1例であった。死亡例はみられなかった。

■結論

本剤の3用量（5 mg、10 mg、20 mg）において、勃起障害に対する有効性が証明された。主要評価項目である、IIEF勃起機能ドメインスコア、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」において、本剤はプラセボに比して有意な改善を示した。また、10 mgと5 mg、20 mgと5 mgとの間にそれぞれ有意な差を認めた。しかしながら、10 mgと20 mgとの間には有意差は認められなかった。また、投与6ヵ月後においても、投与12週後と同様の効果を示した。いずれの投与群も忍容性は良好であった。

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅲ相試験（ヨーロッパ）（試験10128；外国人のデータ）¹¹⁾

目的	勃起障害を有する男性患者を対象として、本剤3用量（5 mg、10 mg、20 mg）の12週間投与における有効性及び安全性を、プラセボを対照とした二重盲検群間比較法により検討する。また、シルデナフィル50 mgと比較検討する。さらに、母集団解析も行う。
デザイン	多施設無作為化二重盲検群間比較試験 海外47施設（イギリス8、フランス10、デンマーク2、ベルギー6、イタリア13、スウェーデン3、ポーランド2、オランダ3）
対象	勃起障害を有する男性患者（21～81歳）845例（プラセボ群168例、本剤5 mg 168例、10 mg群169例、20 mg群169例、シルデナフィル50 mg群171例）
主な登録基準	試験100249と同様の選択基準。
主な除外基準	次の項目を除き、試験No.100249と同様の除外基準である。 試験100249では、「シルデナフィルによる治療効果がなかった、又は投与中止に至る副作用が認められた患者」を除外したが、本治験では不問とした。
試験方法	投与群は1回用量として本剤5 mg、10 mg、20 mg投与、シルデナフィル50 mg投与、及びプラセボ投与の5群とする。4週間の観察期間に引き続き、本剤として5 mg、10 mg、20 mg、あるいはシルデナフィルとして50 mg、あるいはプラセボを性交1時間前に1回経口投与する。治験薬投与期間は12週間とする。なお、治験薬は1日に1回限りの投与とする。
評価項目	有効性の評価項目： [主要評価項目] ・国際勃起機能スコア（IIEF）調査票／勃起機能（EF）ドメインスコア（Q1～Q5及びQ15の総和）の投与12週間後におけるスコア（LOCF*による） ・患者日記／「挿入の成功」の投与12週間までの成功率 ・患者日記／「勃起の持続」の投与12週間までの成功率 [副次的評価項目] ・IIEF調査票／EFドメインスコアの投与12週間後におけるスコア 等 安全性の評価項目：有害事象、副作用 母集団解析
解析方法	有効性の主要な解析はITT（Intent-to-treat）解析対象集団に対して行われ、主要評価項目は、投与12週間後におけるIIEF勃起機能ドメインスコア（LOCFによる）、患者日記の「挿入」に関する成功率、及び「勃起の持続」に関する成功率であった。なお、それぞれの主要評価項目に関する、プラセボ群と本剤の3用量群との対比較においては、検定の有意水準を両側1.67%とする（Bonferroniの方法）。IIEF勃起機能ドメインスコアを指標としてシルデナフィル50 mgに対する非劣性を検討した。

■有効性の結果

IIEF勃起機能ドメインスコアの最終スコアにおける群間の最小二乗平均の差（本剤10 mg－シルデナフィル50 mg）は、ITT解析対象集団で-0.21（95%信頼区間：-1.98～1.57）、また有効性解析対象集団で-0.27（95%信頼区間：-2.02～1.49）であった。同スコアの取り得る値が0～30であることを考えると、これらの差はわずかであると考えられ、また95%信頼区間の下限が-4を超えていることから、本剤10 mg群のシルデナフィル50 mg群に対する非劣性が示された。

IIEF勃起機能ドメインスコア、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」の最終スコア（LOCF）あるいは投与12週間までの成功率における、共分散分析の結果を表に示す。いずれの主要評価項目においても、本剤群がプラセボ群に比して有意に優れていた（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）。また、本剤投与群間では、20 mg群と5 mg群との間で有意な差（ $p < 0.05$ 、共分散分析）を認めたが、5 mg群と10 mg群及び10 mg群と20 mg群との間には差はみられなかった。

V. 治療に関する項目

表 V-8 各群の投与前後における効果の比較

	プラセボ群	本剤群		
		5 mg	10 mg	20 mg
IIEF勃起機能ドメインスコア	n = 158	n = 150	n = 155	n = 158
投与前	13.0	13.2	13.0	13.3
投与12週後	13.2 ± 0.6	19.8 ± 0.6	20.9 ± 0.6	21.5 ± 0.6
		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
患者日記 / 「挿入の成功」 (%)	n = 152	n = 152	n = 151	n = 156
投与前	41.7	47.8	43.9	43.8
投与12週後	45.3 ± 2.6	71.7 ± 2.6	76.4 ± 2.6	79.5 ± 2.5
		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
患者日記 / 「勃起の持続」 (%)	n = 151	n = 152	n = 151	n = 156
投与前	15.9	14.6	15.9	15.3
投与12週後	24.9 ± 2.9	54.9 ± 2.9	61.6 ± 2.9	63.9 ± 2.9
		p<0.0001	p<0.0001	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) ± S.E. 検定は共分散分析を用いたプラセボ群との比較。

■安全性の結果

本試験における本剤との関連性が否定できない有害事象の発現率は、5 mg群19.1% (30/157例)、10 mg群27.7% (44/159例) 及び20 mg群40.5% (66/163例) と用量依存的に増加した。プラセボ群の発現率は10.0% (16/160例) であった。主な有害事象は、頭痛、血管拡張 (潮紅)、消化不良、鼻炎であった。本剤との関連性が否定できない有害事象 (いずれかの群で2例以上に発現) を表に示す。

表 V-9 本剤との関連性が否定できない有害事象 (いずれかの群で2例以上に発現)

有害事象*	プラセボ群	本剤群		
		5 mg	10 mg	20 mg
症例数 (%)	n = 160	n = 157	n = 159	n = 163
頭痛	5 (3)	15 (10)	8 (5)	28 (17)
腹痛	0	1 (<1)	3 (2)	7 (4)
疼痛	0	0	0	2 (1)
血管拡張 (潮紅)	3 (2)	12 (8)	20 (13)	22 (14)
心悸亢進	0	0	3 (2)	1 (<1)
消化不良	1 (<1)	5 (3)	5 (3)	11 (7)
嘔気	0	1 (<1)	1 (<1)	5 (3)
口内乾燥	0	0	0	2 (1)
CPK上昇	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)
めまい	1 (<1)	0	3 (2)	2 (1)
不眠 (症)	0	0	1 (<1)	2 (1)
鼻炎	1 (<1)	1 (<1)	8 (5)	10 (6)
弱視	0	0	0	2 (1)

*COSTART用語のJ-ARTによる和訳を用いた。

V. 治療に関する項目

- ・投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群3例（2%）、本剤5 mg群1例（<1%）、10 mg群2例（1%）、20 mg群9例（6%）であった。

本剤との関連性が否定できなかったものは、5 mg群の頭痛1例、10 mg群の腹痛及び心筋虚血 各1例、20 mg群の頭痛／口内乾燥、頭痛／嘔気、疼痛／消化不良、眩暈、腹痛／血管拡張／鼻炎、緊張亢進及び腰痛／骨盤炎／食道炎／不眠症／鼻炎 各1例であり、10 mg群の心筋虚血1例（不変）を除き、投与中止により回復した。

- ・重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群8例（5%；心血管系の手術、糖尿病、消化管悪性腫瘍／肝腫瘍、泌尿・生殖器の手術、胸痛、感染／嘔吐／糖尿病／胸痛、事故による創傷、脳血管障害 各1例）、本剤5 mg群1例（<1%；胆石症）、10 mg群5例（3%；事故による創傷2例、胸痛、ヘルニア、CPK上昇 各1例）、20 mg群5例（3%；ヘルニア、頻脈、糖尿病、鼻出血、眩暈／難聴／耳鳴 各1例）であった。本剤投与群に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

■結論

本剤の3用量（5 mg、10 mg、20 mg）において、勃起障害に対する有効性が証明された。主要評価項目である、IIEF勃起機能ドメインスコア、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」において、本剤はプラセボに比して有意な改善を示した。また、20 mgと5 mgとの間に有意な差を認めた。しかしながら、5 mgと10 mg、及び10 mgと20 mgの間には有意な差が認められなかった。IIEF勃起機能ドメインスコアを指標として、本剤10 mgのシルデナフィル50 mgに対する非劣性が示された。さらに、本剤はシルデナフィルが無効であった症例に対しても、シルデナフィル50 mg群に比してIIEF勃起機能ドメインスコアで約5ポイント高値を示した。

いずれの用量も忍容性は良好であった。本剤との関連性が否定できない主な有害事象は、頭痛、血管拡張（潮紅）、鼻炎であった。

2) 安全性試験（外国人のデータ）^{12),13),14)}

長期投与試験として3試験を実施し、本剤10 mg及び20 mg錠の6ヵ月間あるいは12ヵ月間投与における安全性を主として検討した。12ヵ月投与試験（1020例）においては、本剤との関連性が否定できない有害事象の発現率は10 mg群35.4%、20 mg群45.1%であった。主な有害事象は頭痛、ほてり、鼻炎、消化不良であり、これらは20 mg群が10 mg群に比して若干高率であったが、12ヵ月間投与においても安全性に問題となるような、予想し得ない新たな有害事象の発現は認められず、本剤の忍容性は良好であった。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

1) 糖尿病を有する勃起不全患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験100607）¹⁵⁾

目的	糖尿病を有する勃起障害患者に対するバルデナフィルの10 mg投与と20 mg投与の有効性及び安全性を検討し、投与12週後（LOCF）における国際勃起機能スコア調査票／勃起ドメインスコアを主要評価項目として20 mg投与の10 mg投与に対する優越性を検証する。
デザイン	無作為化二重盲検群間比較試験
対象	糖尿病を有する勃起障害患者790例 安全性解析対象集団：778例（プラセボ群106例、10 mg群337例、20 mg群335例） ITT解析対象集団：778例（プラセボ群106例、10 mg群337例、20 mg群335例） プロトコール適合集団：770例（プラセボ群106例、10 mg群333例、20 mg群331例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 本治験開始前3年以上にわたり勃起障害（NIH consensus statementの定義：勃起を発現、あるいは持続できないために、満足な性行為ができない状態）を有する患者 本治験開始前3年以上にわたり糖尿病を有する患者 年齢20～64歳の患者 観察期間中の異なる日に4回以上性交を試み、50%以上が不成功であった患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験実施が困難と考えられる不安定な医学的障害、精神障害あるいは薬物乱用がある患者 脊髄損傷患者 根治的前立腺全摘除術（経尿道的前立腺切除術は除く）の既往がある患者 網膜色素変性症を合併している患者 勃起機能に重大な障害を与えると考えられる陰茎の解剖学的異常が認められる患者（陰茎の線維化、ペーロニー病等） 不安定狭心症の患者 等
試験方法	対象患者をバルデナフィル10 mg群、20 mg群、又はプラセボ群のいずれかに3：3：1の割付比で無作為に割付けた。治験薬は性交の1時間前に服用し、投与回数は1日1回に限り、投与間隔を24時間以上、治療期間は12週間とした。
評価項目	<p>有効性の評価項目</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与12週後（LOCF）の国際勃起機能スコア（IIEF）調査票／勃起機能ドメインスコア（Q1～5及びQ15の総和） <p>[副次的評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 総合効果調査票の投与4、8、12週後及びLOCFにおける評価 IIEF勃起機能ドメインスコアの投与4、8及び12週後におけるスコア IIEF勃起機能ドメインスコア以外のIIEFドメインスコアの投与4、8、12週後及びLOCFにおけるスコア IIEF調査票のQ1～Q15の投与4、8、12週後及びLOCFにおけるスコア 患者日記に記載された各種項目の、開始直前～4週、4～8週、8～12週、LOCF及び開始直前～12週の評価 <p>安全性の評価項目：有害事象及び副作用の発現率 等</p>
解析方法	<p>有効性の主要な解析は、最大の解析対象集団（ITT解析対象集団）に基づき行った。主要評価項目－投与12週後（LOCF）のIIEF勃起機能ドメインスコア：投与12週後（LOCF）のIIEF勃起機能ドメインスコアに対して、ベースライン値を共変量、投与群を要因とした主効果モデルによる共分散分析を行った。投与群ごとに調整済平均（LS-mean）とその標準誤差を表示した。また投与群間のLS meanの差と、その95%信頼区間を表示した。投与群間の比較は有意水準両側0.05で行った。</p> <p>副次評価項目：IIEF調査票から得られるその他の評価項目は、主要評価項目と同様な解析を行った。総合効果票については、「はい」と回答した患者の割合を投与群ごとに要約し、群間の割合の差、及びその95%信頼区間を表示した。患者日記に対する回答は、患者ごとの成功割合に対して、ベースライン値を共変量、投与群を要因とした共分散分析を行った。</p>

V. 治療に関する項目

■有効性の結果

1) IIEF 勃起機能ドメインスコア

投与12週後（LOCF）におけるIIEF勃起機能ドメインスコア（LS mean±S.E.）は、プラセボ群で16.28±0.71、10 mg群で21.76±0.40及び20 mg群で22.87±0.40であり、本剤投与群のスコアはいずれもプラセボ投与群と比較して有意に高かった（いずれもp<0.0001、共分散分析）。

さらに20 mg群と10 mg群との間に有意差が認められた（p=0.0488、共分散分析）。

表 V-10 各群の投与前後における効果の比較（ITT解析対象例）

	プラセボ群	本剤群	
		10 mg	20 mg
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	22.9 ± 0.4
		p<0.0001	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）± S.E. 検定は共分散分析を用いたプラセボ群との比較。

2) 患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の持続」

患者日記の「挿入の成功」及び「勃起の持続」における成功割合（LS mean±S.E.）は、プラセボ群でそれぞれ51.1±2.9%及び29.3±3.5%、本剤10 mg群で72.7±1.6%及び57.8±2.0%、20 mg群で78.0±1.6%及び63.3±2.0%であり、いずれの項目においても本剤群とプラセボ群との間で有意な差（p<0.0001、共分散分析）が認められた。また、いずれの成功割合も本剤10 mg群に比し、20 mg群で有意に高かった（p=0.0215及びp=0.0451、共分散分析）。

3) 総合効果調査票

投与12週間後（LOCF）における総合効果調査票の質問「この4週間を通じてあなたが服用したお薬により、あなたの勃起機能は改善しましたか？」に「はい」と回答した患者の割合は、本剤群がプラセボ群に比して有意に高かった（p<0.0001、共分散分析）。本剤の10 mg群と20 mgとの間には有意な差はみられなかった。

■安全性の結果

本試験における本剤との関連性が否定できない有害事象の発現率は、10 mg群22.0%（74/337例）、20 mg群24.2%（81/335例）であった。プラセボ群の発現率は6.6%（7/106例）であった。本剤との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群で2例以上に発現）を表に示す。

V. 治療に関する項目

表 V-11 本剤との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群で2例以上に発現）

有害事象*	プラセボ群	本剤群	
		10 mg	20 mg
症例数 (%)	n = 106	n = 337	n = 335
ほてり	3 (2.8)	32 (9.5)	44 (13.1)
潮紅	0	2 (0.6)	5 (1.5)
頭痛	1 (0.9)	10(3.0)	18 (5.4)
浮動性めまい	0	1 (0.3)	2 (0.6)
動悸	2(1.9)	10(3.0)	7 (2.1)
鼻閉	0	9 (2.7)	6 (1.8)
消化不良	0	3 (0.9)	2 (0.6)
上腹部痛	0	2 (0.6)	0
γ-GTP増加	0	0	2 (0.6)
眼充血	0	0	2 (0.6)
倦怠感	0	2 (0.6)	0
口渇	0	2 (0.6)	0
多汗症	0	0	2 (0.6)

*MedDRA Preferred Termによる

・投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群1例（0.9%）、本剤10 mg群2例（0.6%）、20 mg群6例（1.8%）であった。

本剤との関連性が否定できなかったものは、20 mg群の下痢、紅斑／動悸／頭痛及びγ-GTP増加／AST増加 各1例で、いずれも非重篤で軽度であり、投与中止により回復した。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象は、本剤10 mg群4例（1.2%；びらん性胃炎、脳幹梗塞、脑梗塞、損傷 各1例）、20 mg群5例（1.5%；胃癌、鎖骨骨折、蜂巣炎、急性肝炎、虫垂炎／腹膜炎 各1例）であった。いずれも治験薬との関連性は否定された。プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。

■結論

糖尿病を有する勃起障害患者における本剤10 mg及び20 mgのプラセボに対する優越性に加え、20 mgの10 mgに対する優越性が示された。本剤10 mg及び20 mg投与群とも忍容性は全般的に良好と考えられた。

V. 治療に関する項目

2) 脊髄損傷を有する勃起不全患者対象とした国内第Ⅲ相試験（試験100608）¹⁶⁾

目的	脊髄損傷を有する勃起障害患者に対する本剤の10 mg投与と20 mg投与の有効性及び安全性を検討する。
デザイン	非盲検、非対照試験
対象	脊髄損傷を有する勃起障害患者（日本人）32例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 脊髄に対する外傷（受傷後6ヵ月以上経過）のため、勃起障害（NIH consensus statementの定義：勃起を発現、あるいは持続できないために、十分な性行為ができない状態）となった男性患者 性機能に関する質問に「はい」と回答した（性機能の損傷のない）患者 年齢20～64歳の患者 観察期間中の異なる日に4回以上性交を試み、50%以上が不成功であった患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験実施が困難と考えられる不安定な医学的障害、精神障害あるいは薬物乱用がある患者 活動性、症候性の尿路感染症と診断された患者 過去1ヵ月以内に腎盂腎炎の既往、症候性またはコントロール不良の自律神経過緊張反射の既往がある患者 尿道カテーテルを留置している患者 糖尿病患者 根治的前立腺全摘除術（経尿道的前立腺切除術は除く）の既往がある患者 網膜色素変性症を合併している患者 等
試験方法	本剤10 mgを開始用量とし、投与4週後に10 mg投与の安全性・忍容性に問題がなく、IIEF勃起機能ドメインスコアが25以下の患者では20 mgに増量した。ただし、勃起機能ドメインスコアが25以下であっても患者が治療効果について十分満足していることを確認した場合には10mgを継続投与した。治験薬は性交の1時間前に服用し、投与回数は1日1回に限り、投与間隔を24時間以上、治療期間は12週間とした。
評価項目	<p>有効性の評価項目</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与12週後（LOCF）の国際勃起機能スコア（IIEF）調査票／勃起機能ドメインスコア（Q1～5及びQ15の総和） <p>[副次的評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 総合効果調査票の投与4、8、12週後及びLOCFにおける評価 IIEF勃起機能ドメインスコアの投与4、8及び12週後におけるスコア IIEF勃起機能ドメインスコア以外のIIEFドメインスコアの投与4、8、12週後及びLOCFにおけるスコア IIEF調査票のQ1～Q15の投与4、8、12週後及びLOCFにおけるスコア 患者日記に記載された各種項目の、開始直前～4週、4～8週、8～12週、LOCF及び開始直前～12週の評価 <p>安全性の評価項目：有害事象及び副作用の発現率 等</p>
解析方法	<p>有効性の主要な解析は、最大の解析対象集団（ITT解析対象集団）に基づき行った。</p> <p>主要評価項目：投与12週後（LOCF）のIIEF勃起機能ドメインスコアについて、投与パターンごとに記述統計量を表示した。ベースライン値からの変化量に関しても、記述統計量とともに95%信頼区間を表示した。また、治験薬投与後のIIEF勃起機能ドメインスコアを「正常化（25点超）」、「非正常化（25点以下）」の2値に分類し、勃起機能の正常化割合を評価した。</p> <p>副次評価項目：IIEF調査票から得られるその他の評価項目に関しても、投与12週後（LOCF）のIIEF勃起機能ドメインスコアと同様な解析を行った。総合効果調査票に対する回答については「はい」と回答した患者の割合を示した。患者日記に対する回答については、患者ごとの成功割合（「成功」に相当する回答の総和を試みの回数で割った量）を計量値とみなして、投与パターンごとに記述統計量を示した。ベースライン値（投与前4週間の患者日記から計算される同様な割合）からの差に対しても、記述統計量とともに95%信頼区間を表示した。患者を通じて観察されたすべての「成功」回数を、すべての試みの回数で割った割合に関しても投与パターンごとに要約した。</p>

V. 治療に関する項目

■有効性の結果

1) IIEF 勃起機能ドメインスコア

10 mg→10 mg 投与例における投与前、投与4週後、8週後及び12週後のIIEF勃起機能ドメインスコア (Mean±S.D.) は投与4週後からスコアの増加が認められた。本剤10 mg 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20 mgへ増量した結果、勃起機能のさらなる改善が認められた。

表 V-12 本剤を増量した場合の効果の比較 (ITT解析対象例)

	投与パターン*1	
	10 mg→10 mg	10 mg→20 mg
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
投与12週後 (LOCF)	25.0 ± 8.5	22.5 ± 8.0

算術平均値 (Mean) ± S.D.

*1: 本剤10 mgを開始用量として、投与4週後に増量の可否を行った。

IIEF勃起機能ドメインスコアの投与前からの変化量の推移を表に示す。いずれの投与パターンのいずれの評価時点においても、投与前からの有意なスコアの増加が認められた ($p < 0.05$)。

表 V-13 IIEF勃起機能ドメインスコアの投与前からの変化量の推移 (ITT解析対象例)

	投与パターン*1	
	10 mg→10 mg	10 mg→20 mg
IIEF勃起機能ドメインスコア	n = 10	n = 22
投与4週後	14.7 (9.04, 20.36)	7.3 (3.46, 11.09)
投与8週後	15.1 (8.93, 21.27)	12.0 (8.29, 15.71)
投与12週後	12.8 (5.22, 20.38)	11.9 (7.75, 16.06)
投与12週後 (LOCF)	12.8 (5.22, 20.38)	12.2 (8.19, 16.18)

変化量 (95%信頼区間)

*1: 本剤10 mgを開始用量として、投与4週後に増量の可否を行った。

2) 患者日記 / 「挿入の成功」及び「勃起の持続」

いずれの評価項目においても、10 mg→10 mg 投与例では治療開始後の0～4週以降、成功割合は80%以上であった。一方、10 mg→20 mg 投与例では投与4週で20 mgに増量後、これらの割合がさらに増大した。

3) 総合効果調査票

総合効果調査票の質問「この4週間を通じてあなたが服用したお薬により、あなたの勃起機能は改善しましたか？」に「はい」と回答した患者の割合は、10 mg→10 mg 投与例では4週以降100%であった。一方、10 mg→20 mg 投与例では20 mg増量後に「はい」と回答した患者の割合が増加した。

V. 治療に関する項目

■安全性の結果

本試験における本剤との関連性が否定できない有害事象の発現率は、本剤10 mgを継続した症例では40.0% (4/10例)、20 mgへ増量した症例では13.6% (3/22例)であった。本剤との関連性が否定できない有害事象を表に示す。

表 V-14 本剤との関連性が否定できない有害事象

有害事象*	10 mg →10 mg (n = 10)	10 mg →20 mg (n = 22)
ほてり	3 (30.0)	0
頭痛	0	2 (9.1)
下痢	1 (10.0)	0
胸部不快感	1 (10.0)	0
動悸	0	1 (4.5)

*MedDRA Preferred Termによる

- ・投与中止に至った有害事象
本試験において中止に至った有害事象はなかった。
- ・重篤な有害事象
本試験において重篤な有害事象はなかった。

■結論

本剤の10 mg投与と20 mg投与は、脊髄損傷を有する勃起障害患者に対して安全で有効な治療となり得ること、また、10 mg投与で十分な効果が得られない場合には20 mgへ増量することで勃起機能がさらに改善し得ることが示された。

なお、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、本剤20 mg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。

V. 治療に関する項目

3) 根治的前立腺全摘除術後の勃起不全患者における検討（試験100285；外国人のデータ）¹⁷⁾

根治的前立腺全摘除術後の勃起不全患者440例（44～77歳）を対象に、プラセボを対照として、本剤2用量（10、20 mg錠）の12週間投与による無作為化二重盲検群間比較試験を実施し、有効性及び安全性を検討した。いずれの主要評価項目（IIEF勃起機能ドメインスコア（LOCFによる）、患者日記／「挿入の成功」及び「勃起の維持」の投与12週間までの成功率）においても、本剤投与群はプラセボ群に比べて有意に改善した（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）が、10 mgと20 mgの間には有意差は認められなかった。しかしながら、両側の神経温存術後の患者では、IIEF勃起機能ドメインスコアにて、20 mgが10 mgに比べて高い改善を示した（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）。

本試験における本剤との関連性が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、10 mg群36.4%（51/140例）、20 mg群49.7%（73/147例）であった。プラセボ群の発現率は9.3%（13/140例）であった。本剤10 mg群および20 mg群の主な副作用は、血管拡張（潮紅）（それぞれ19%及び21%）、頭痛（それぞれ15%及び21%）、鼻炎（それぞれ8%及び10%）、消化不良（それぞれ3%及び5%）であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群1例（<1%）、10 mg群5例（4%）、20 mg群4例（3%）であった。本剤との関連性が否定できなかったものは、10 mg群の頭痛、血管拡張、心悸亢進／頻脈、胸痛 各1例、20 mg群の頭痛、顔面浮腫／頭痛／心悸亢進／頻脈／血管拡張／嘔気／副鼻腔炎／結膜炎、不眠症、頭痛／血管拡張 各1例であったが、いずれも非重篤で、20 mg群の不眠症の1例（不変）を除き、投与中止により回復した。

重篤な有害事象は、プラセボ群1例（<1%；事故による創傷／血胸）、10 mg群3例（2%；事故による創傷、肺動脈塞栓症、副睾丸炎 各1例）、20 mg群1例（<1%；事故による創傷）であった。いずれも治験薬との関連性は否定された。死亡例はみられなかった。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・使用成績調査¹⁸⁾

[安全性]

安全性解析対象症例3118例中78例（2.50%）に副作用が認められたが、いずれも非重篤の副作用であった。主な副作用は、「ほてり」39件（1.25%）で、次いで「頭痛」14件（0.45%）、「動悸」12件（0.38%）、「鼻閉」9件（0.29%）、「潮紅」5件（0.16%）であり、いずれも本剤の薬理作用に基づくものと推察された。

[有効性]

安全性解析対象症例3118例の全例を有効性解析対象症例とした。

患者満足度を「非常に満足」、「満足」、「不満」の3段階で評価し、有効性解析対象症例に占める「満足」以上の症例の割合を満足率として表記した。満足率は、89.87%（2802/3118例）であった。

・特定使用成績調査（5 mg、10 mgの長期使用に関する調査）

使用成績調査での評価終了後、引き続き本剤での治療を希望する勃起障害患者を対象に実施した。標準的な観察期間は、使用成績調査の期間を含め処方開始日から6ヵ月間とした。

[安全性]

安全性解析対象症例318例中の副作用発現症例率は0.94%（3/318例）であり、その内訳は「鼻閉」、「動悸」及び「潮紅」が各1件であった。いずれも非重篤であった。

[有効性]

安全性解析対象症例318例の全例を有効性解析対象症例とした。患者満足度を「非常に満足」、「満足」、「不満」の3段階で評価し、有効性解析対象症例数に占める「満足」以上の症例の割合を満足率とした場合、満足率は98.11%（312/318例）であった。

・特定使用成績調査（20 mgの長期使用に関する調査）

対象は器質性又は混合型勃起不全患者とし、標準的な観察期間を処方開始から6ヵ月間とした。

[安全性]

安全性解析対象症例972例中の副作用発現症例率は2.88%（28/972例）であった。その内訳は、「ほてり」13件、「頭痛」6件、「潮紅」5件、「動悸」及び「鼻閉」が各2件、「眼の異常感」、「眼充血」、「紅斑」及び「腹部不快感」が各1件の計32件であり、いずれも非重篤であった。

[有効性]

970例を有効性解析対象症例とした。患者満足度を「非常に満足」、「満足」、「不満」の3段階で評価し、有効性解析対象症例に占める「満足」以上の症例を満足率とした場合、満足率は92.27%（895/970例）であった。

V. 治療に関する項目

- ・ 特定使用成績調査（ α 遮断薬併用時の安全性に関する調査）

対象は α 遮断薬と併用された勃起障害患者とし、標準的な観察期間を処方開始から2ヵ月間とした。

[安全性]

安全性解析対象症例437例中の副作用発現症例率は1.14%（5/437例）であり、その内訳は、「頭痛」2件ならびに「ほてり」、「口内乾燥」、「舌炎」、「発熱」、「便秘」各1件の計7件で、いずれも非重篤であった。

[有効性]

安全性解析対象症例437例の全例を有効性解析対象症例とした。

患者満足度を「非常に満足」、「満足」、「不満」の3段階で評価し、有効性解析対象症例に占める「満足」以上の症例の割合を満足率とした場合、満足率は91.53%（400/437例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シルденаフィルクエン酸塩、タダラフィル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

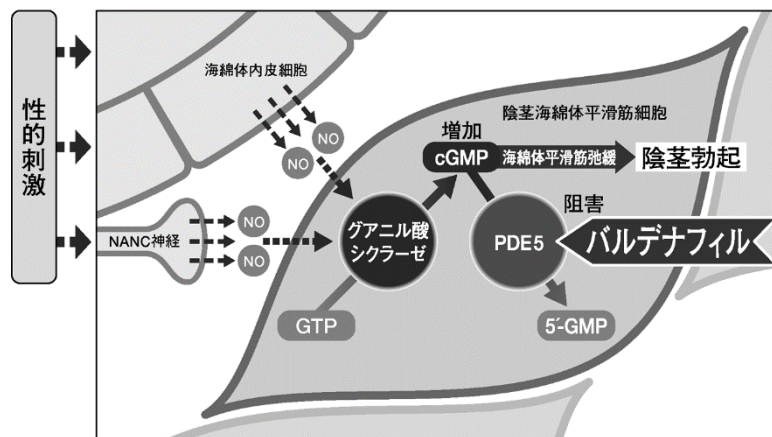
(1) 作用部位・作用機序

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（ホスホジエステラーゼ5）型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¹⁹⁾。

想定作用機序

- ①性的刺激により、非アドレナリン非コリン作動性（NANC）神経から陰茎海綿体平滑筋に一酸化窒素（NO）が遊離する。
- ②NOにより海綿体平滑筋のグアニル酸シクラーゼが活性化され、サイクリックGMP（cGMP）が産生される。
- ③バルデナフィルによりcGMP分解酵素であるPDE5が阻害され、cGMP濃度が高まる。
- ④海綿体平滑筋が弛緩し、海綿体に血液が流入、貯留して勃起が引き起こされる。

図VI-1 バルデナフィルの想定作用機序



NANC：非アドレナリン非コリン作動性 NO：一酸化窒素 PDE5：ホスホジエステラーゼ5型
GTP：グアノシン三リン酸 cGMP：サイクリックグアノシンーリン酸 5'-GMP：グアノシンーリン酸

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) PDE5阻害作用 (*in vitro*)^{20),21)}

本剤のPDE5に対する阻害作用を*in vitro*試験において他のPDEに対する阻害作用と比較すると、ヒト血小板、遺伝子組換えヒト型及びウシ大動脈由来のPDE5に対するIC₅₀値※(nM)は、それぞれ0.7、0.89及び2.4であった。それに対し、PDE1～11に対するIC₅₀値(nM)は、121～>10,000で、他のいずれのPDEに対する阻害作用よりもPDE5に対する阻害作用の方が強力であることが示された。

表VI-1 バルデナフィル及びシルデナフィルのPDEs阻害作用(IC₅₀値)

PDEアイソザイム	由来	IC ₅₀ 値(nM)		
		バルデナフィル		シルデナフィル
PDE5	ヒト血小板	0.7		6.6
	遺伝子組換えヒト型	0.89		8.5
	ウシ大動脈	2.4		14
PDE1	遺伝子組換えヒト型	121		350
	ウシ大動脈	180～210		380～396
PDE2	遺伝子組換えヒト型	>10000		>10000
PDE3	遺伝子組換えヒト型	2400		>10000
PDE4	遺伝子組換えヒト型	2055		3190
PDE6 ^{a)}	ウシ網膜	11	100 157	49 120 726
PDE7	遺伝子組換えヒト型	4600		>10000
PDE8	遺伝子組換えマウス型	>10000		>10000
PDE9	遺伝子組換えマウス型	3370		>10000
PDE10	遺伝子組換えヒト型	1000		3800
PDE11	遺伝子組換えヒト型	308		1725

a) 基質であるcGMP濃度がそれぞれ10、3.3、100 μMのときのIC₅₀値。
IC₅₀値は[³H]-cAMPもしくは[³H]-cGMPを基質としたときのPDEアイソザイム阻害曲線から求めた。遺伝子組換えPDEアイソザイムはバキュロウイルスを用いてトランスフェクション法によりSF9細胞に発現させた。

※IC₅₀値：ある酵素の活性を50%阻害するのに要する濃度。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) PDE5選択性 (*in vitro*)²⁰⁾

バルデナフィルのPDE5に対する阻害作用を1とした場合、PDE1～10に対する比は16～>10,000倍であった。

表VI-2 PDE5阻害作用 (C₅₀値) に対する他のPDEアイソザイムの阻害作用 (C₅₀値) の比

PDE アイソザイム	主な局在組織	阻害による影響	バルデナフィル	シルデナフィル
1	脳、心臓、血管平滑筋	低血圧	257	60
2	副腎皮質、脳、海綿体	不明	>10000	not cal.
3	心臓、海綿体、 肝臓、血管平滑筋	不整脈	3600	2600
4	肺、肥満細胞、血管平滑筋	非炎症性嘔吐	5700	1800
5	海綿体、血管平滑筋、 血小板	海綿体平滑筋弛緩	1	1
6	網膜	網膜の異常	16	7.4
7B	骨格筋、T細胞	T細胞活性化阻害	5290	not cal.
8	精巣、甲状腺	不明	>10000	not cal.
9A	広範囲に発現するが、 局在箇所は判明していない。	不明	3870	not cal.
10	脳、精巣	不明	1150	317

not cal. : 算出せず

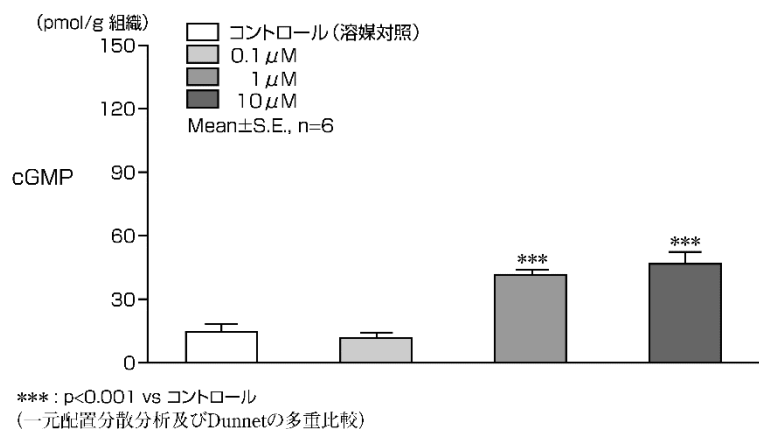
VI. 薬効薬理に関する項目

3) 陰茎海綿体内のcGMP濃度増加作用 (*in vitro*)

①ウサギ陰茎海綿体¹⁹⁾

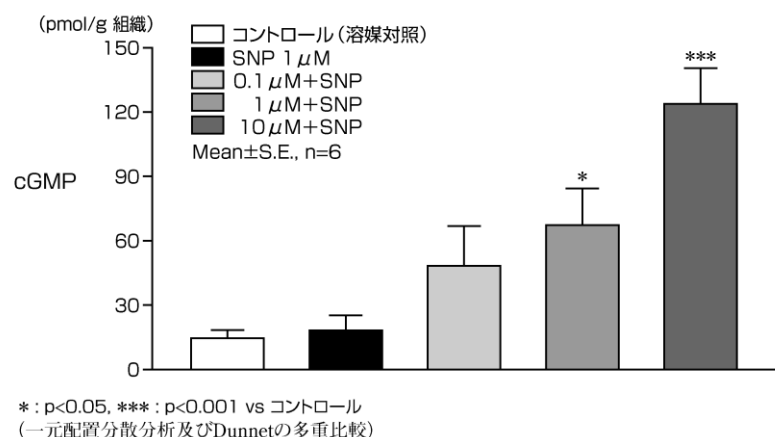
雄性チンチラウサギ陰茎海綿体切片において、バルデナフィル (0.1、1及び10 μM) は濃度依存的にcGMPの蓄積を促進し、1 μM の濃度でcGMPを約3倍に増加させた。

図VI-2 ニトロプルシドナトリウム (SNP) ※非存在下でのウサギ陰茎海綿体におけるcGMPの蓄積に対するバルデナフィルの作用



1 μM のSNP存在下では、バルデナフィルはcGMPの蓄積を0.1 μM の濃度から濃度依存的に促進した。このcGMPの増加はバルデナフィルの濃度が10 μM のとき極めて顕著であり、溶媒対照群の約10倍の増加を示した。

図VI-3 SNP1 μM 存在下でのウサギ陰茎海綿体におけるcGMPの蓄積に対するバルデナフィルの作用



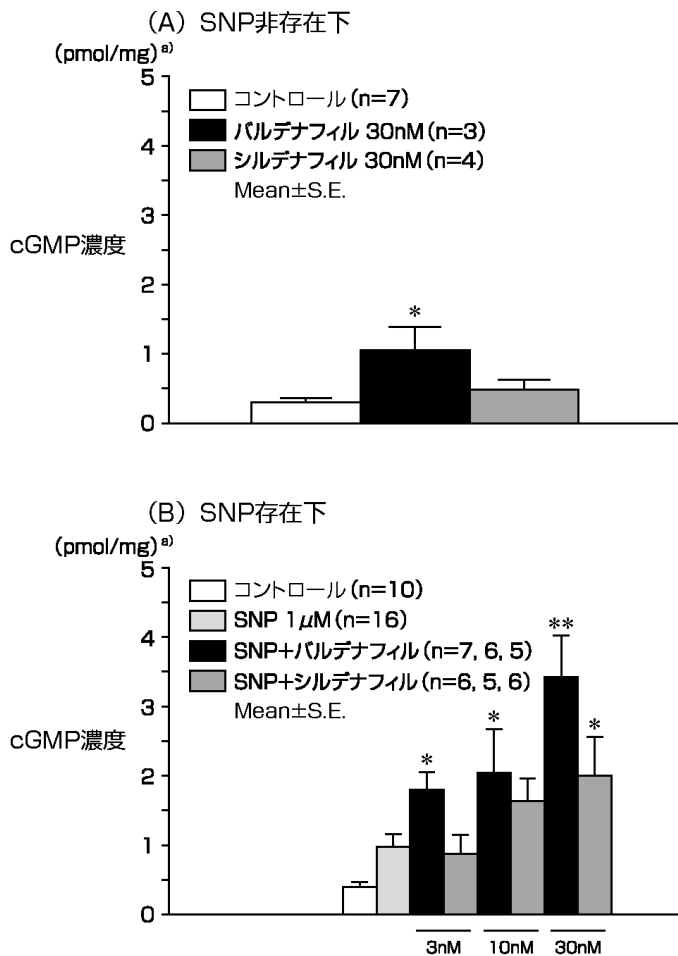
※ニトロプルシドナトリウム (SNP) : 一酸化窒素 (NO) 供与体として作用し、海綿体平滑筋のグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP量を増加させる。

VI. 薬効薬理に関する項目

②ヒト陰茎海綿体²²⁾

摘出ヒト陰茎海綿体を用いて、海綿体中のcGMP濃度に及ぼすバルデナフィル及びシルデナフィルの影響を、SNP非存在下と存在下について検討したところ、バルデナフィルはSNP非存在下でも30nMでcGMP濃度を溶媒対照（コントロール）に比べて有意に増加させた。また、バルデナフィルはSNPのcGMP増加作用を3nMから濃度依存的に有意に増強し、30nMではSNP単独に比べて3倍以上増加させた。

図VI-4 摘出ヒト陰茎海綿体におけるcGMP蓄積に対するバルデナフィル及びシルデナフィルの作用



(A) ; * : $p < 0.05$ vs コントロール

(B) ; * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.005$ vs SNP

(一元配置分散分析及びStudent-Newman-Keuls test)

a) 組織中タンパク質1mgあたりのcGMP濃度

VI. 薬効薬理に関する項目

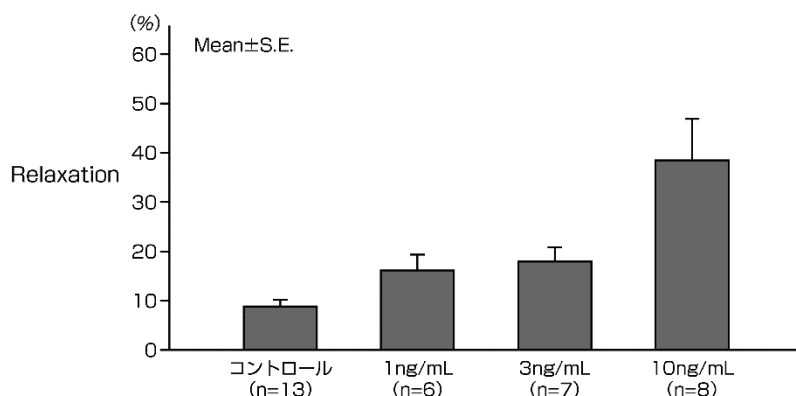
4) 陰茎海綿体弛緩増強作用 (*in vitro*)

①ウサギ陰茎海綿体¹⁹⁾

摘出陰茎海綿体のフェニレフリン*収縮に対する Electrical Field Stimulation (EFS) による収縮抑制作用(弛緩作用)はバルデナフィル(1~10 ng/mL)により濃度依存的に増強した。2HzのEFSのみに観察された収縮抑制(弛緩)と比べて、バルデナフィル添加時に認められた収縮抑制は、1 ng/mLで8%、3 ng/mLで11%、10 ng/mLでは30%増強した。

10 ng/mLを超える濃度を用いると、バルデナフィル自体の弛緩作用が著明になるため、本試験ではそのような高濃度は用いなかった。この作用は、低い刺激頻度(例えば2Hz)による刺激時の方が高い刺激頻度時より比較的明確であった。バルデナフィルは、EFSによる摘出陰茎海綿体の弛緩の程度を増強するだけでなく、弛緩作用の持続時間も延長した。

図VI-5 EFS (2Hz) 誘発ウサギ摘出陰茎海綿体弛緩に対するバルデナフィルの作用



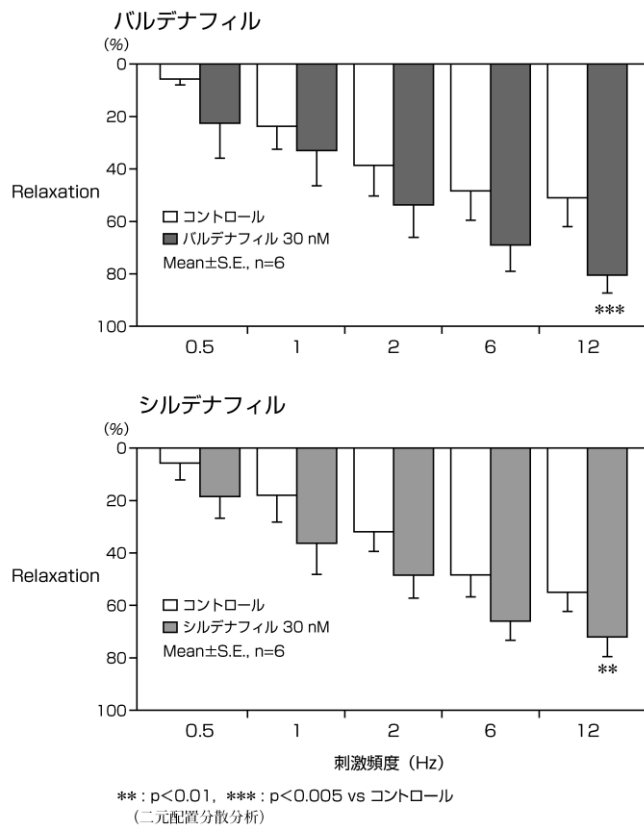
*フェニレフリン: アドレナリン α_1 受容体作動薬。血管収縮作用を示す。

②ヒト陰茎海綿体²³⁾

摘出ヒト陰茎海綿体を用いて、EFSによって誘発されるフェニレフリン収縮抑制(弛緩)に対するバルデナフィルとシルデナフィルの作用を比較検討した。ただし、電極には75mAの電流を通電(pulse:0.5msec)し、刺激頻度は0.5、1、2、6及び12Hzへ順次増加させた(各刺激頻度とも15秒)。バルデナフィルは刺激頻度12HzのときのEFSによる弛緩反応を、薬物非添加時に比べ有意に増強した。その他の刺激頻度を用いてのEFSの場合にも薬物非添加時に比べ弛緩反応を増強したが、有意なものではなかった。

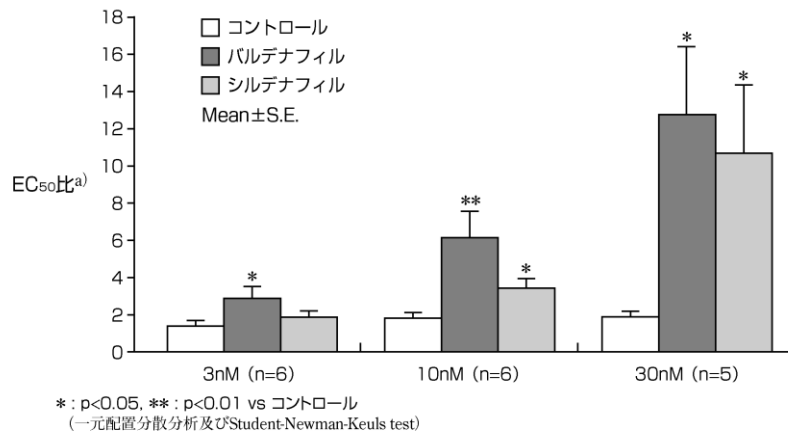
VI. 薬効薬理に関する項目

図VI-6 摘出ヒト陰茎海綿体におけるEFS誘発弛緩反応に対するバルデナフィル及びシルデナフィルの作用



また、SNPは摘出ヒト陰茎海綿体を濃度依存的に（1 nM～1 μM）弛緩させる。バルデナフィルはこのSNPの弛緩作用を3 nMから濃度依存的に有意に増強した。

図VI-7 摘出ヒト陰茎海綿体におけるEFS誘発弛緩反応に対するバルデナフィル及びシルデナフィルの作用



a) EC₅₀比 = $\frac{\text{最大弛緩の50\%弛緩に要するSNP濃度 (SNP単独)}}{\text{最大弛緩の50\%弛緩に要するSNP濃度 (バルデナフィルまたはシルデナフィル添加時)}}$
実験の最後に塩酸ノバペリン0.1mMを添加し、そのときに得られる弛緩を100%弛緩とした。

VI. 薬効薬理に関する項目

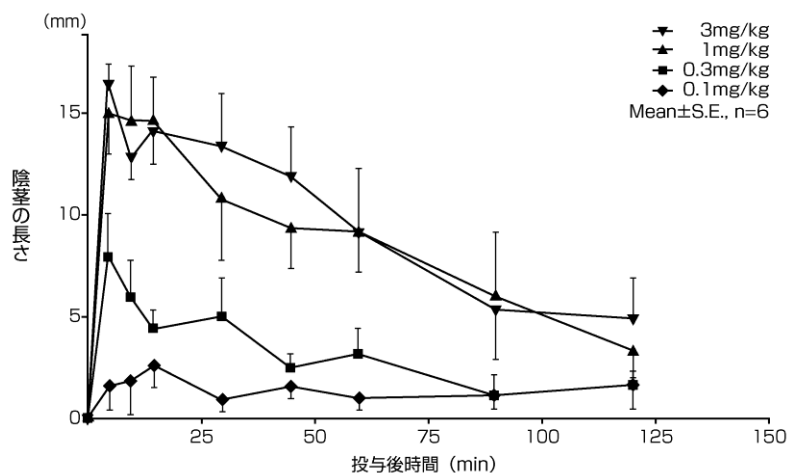
5) 陰茎勃起作用 (ウサギ) ^{24),25)}

成熟した雄性チンチラウサギ (平均体重3.5~4.5 kg) を用い、バルデナフィルを0.9%NaCl又は適当な溶媒に溶解して耳静脈内投与もしくは強制経口投与し、陰茎勃起の程度は露出している陰茎の長さ (mm) を、被験薬物投与5、10、15、30、50、60、90及び120分後に測ることによって判定した。経口投与後6時間までこの測定を行った。

① 静脈内投与時の勃起作用²⁴⁾

バルデナフィル0.1 mg/kgを静脈内投与すると陰茎勃起がみられた。用量を増加させると勃起はより強くなり、またより長く持続した。静脈内投与の場合、1 mg/kgから3 mg/kgに増量してもわずかな作用の増強が認められるに過ぎず、本作用は3 mg/kgでプラトーに達することが示された。作用発現時間は約5分で、最大勃起作用は約10~15分の間に見られた。作用持続時間は用量に依存しており、30分から2時間以上の範囲であった。

図VI-8 覚醒ウサギにバルデナフィルを静脈内投与した際の勃起作用



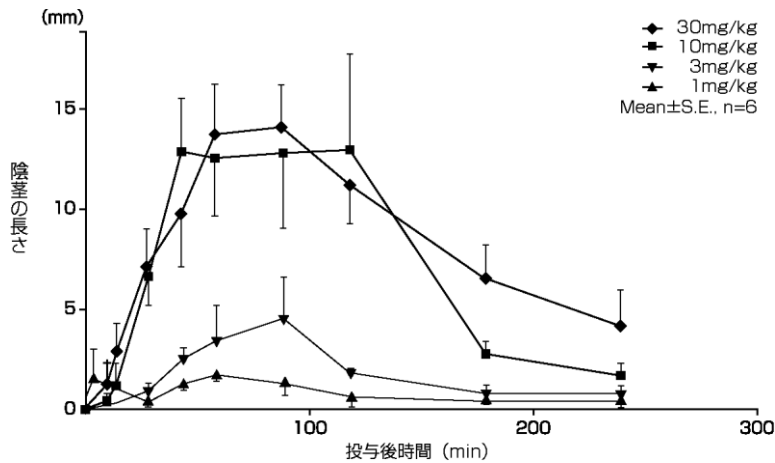
VI. 薬効薬理に関する項目

②経口投与時の勃起作用²⁵⁾

経口投与時の作用発現時間は約20分であった。最小有効用量は1 mg/kgで、30 mg/kgまで増量することにより勃起はより強くなり、長く持続した。

10 mg/kgから30 mg/kgに増量しても作用の増強はわずかであった。最大作用は投与60～90分後に認められた。

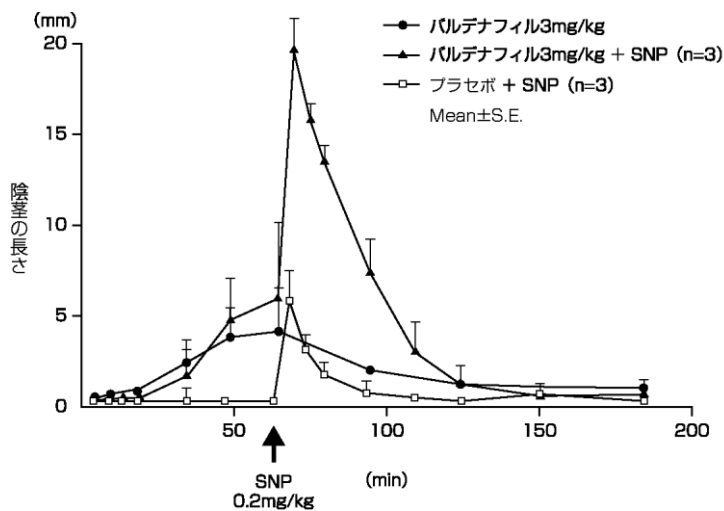
図VI-9 覚醒ウサギにバルデナフィルを経口投与した際の勃起作用



③ニトロプルシドナトリウム (SNP) による陰茎勃起作用の増強 (経口投与)²⁵⁾

バルデナフィル3 mg/kg経口投与60分後にSNPを0.2 mg/kg静注すると、それぞれの薬物を単独で投与した場合より著明な勃起が誘発された。これはcGMPを増加させるこれら二つの物質が相乗作用を示すことを示している。

図VI-10 バルデナフィル3 mg/kg経口投与60分後にSNP0.2 mg/kgを静脈内投与した際の勃起作用の増強

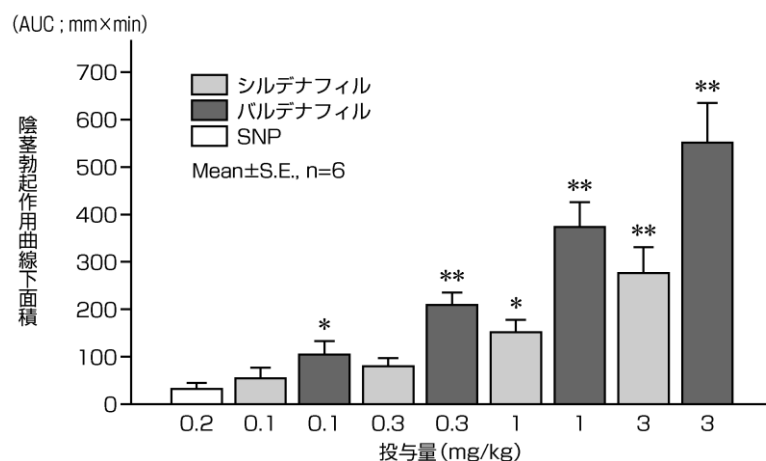


VI. 薬効薬理に関する項目

④ニトロプルシドナトリウム (SNP) による陰茎勃起作用増強作用の比較 (経口投与)²²⁾

バルデナフィル及びシルデナフィル0.1、0.3、1、3 mg/kgをウサギに経口投与し、60分後にSNP0.2 mg/kgを静脈内投与してSNPによる陰茎勃起増強作用を比較した。両薬物投与後120分間の陰茎勃起作用曲線下面積 (AUC) を指標として比較した場合、両薬物とも用量依存的にAUCを増加させたが、バルデナフィルは0.1 mg/kgの用量からAUCを有意に増加させた。

図VI-11 覚醒ウサギにバルデナフィル及びシルデナフィルを経口投与し、その60分後にSNP0.2 mg/kgを静脈内投与した際の陰茎勃起増強作用の比較



*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ SNP 単独投与群に比し有意差あり
(一元配置分散分析及び Student-Newman-Keuls test)

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間 (日本人、外国人のデータ)^{26),27)}: 10~15分

作用持続時間 (外国人のデータ)²⁸⁾: 8時間 (±2時間)

(指標: 患者日記「勃起の維持」の成功)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

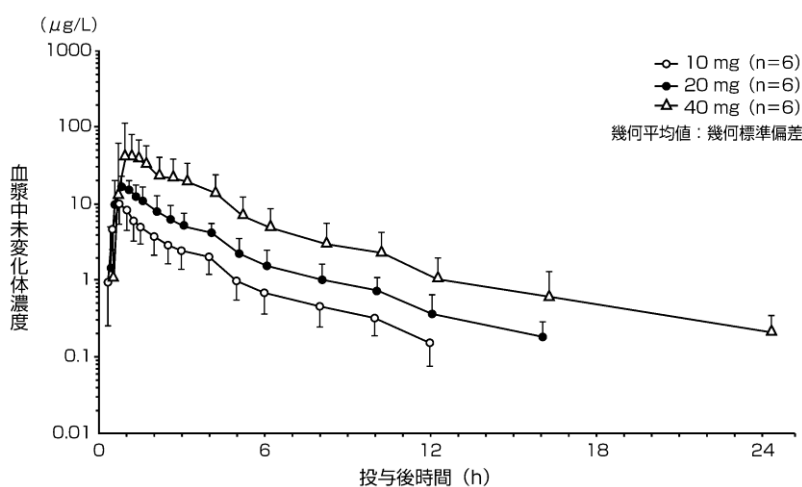
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の血中濃度¹⁾

日本人健康成人男子18例に、バルデナフィル10 mg、20 mg及び40 mg^{注)}を空腹時単回経口投与した場合、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C_{max}は、用量比にほぼ応じて増加した。

図VII-1 バルデナフィル空腹時単回投与時の血漿中未変化体濃度の推移（日本人）



表VII-1 薬物動態学的パラメータ

投与量	AUC [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]
10 mg	20.94 (1.72)	10.05 (1.86)	0.75 (0.50-1.00)	3.19 (1.08)
20 mg	44.14 (1.39)	18.35 (1.29)	0.75 (0.50-1.00)	3.98 (1.46)
40 mg	137.73 (1.72)	51.71 (1.86)	0.75 (0.75-3.00)	5.33 (1.20)

a) 中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=6

注) 承認用法及び用量：通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

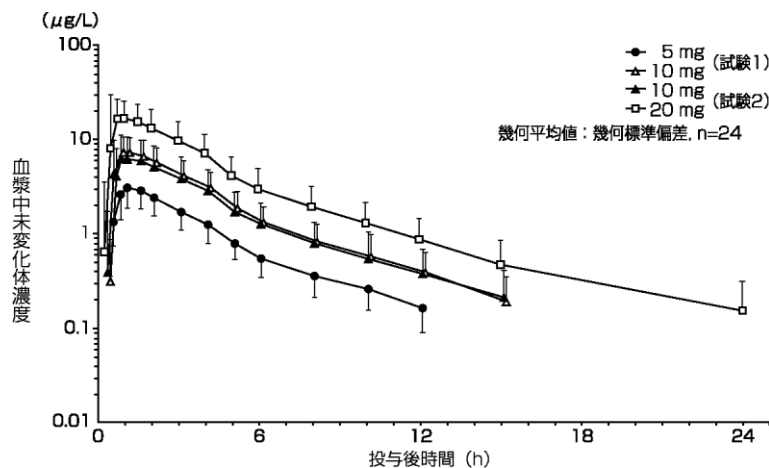
本剤の承認された「効能又は効果」、「用法及び用量」については、「V. 治療に関する項目」を併せてご参照ください。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 単回投与時の血中濃度（外国人のデータ）^{29),30)}

健康成人男子24例を対象に、バルデナフィル5 mg及び10 mg（試験1）、又は10 mg及び20 mg（試験2）を空腹時単回経口投与し、クロスオーバー法で薬物動態を検討したところ、投与後0.9～1時間で C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は4.1～4.8時間であった。

図VII-2 バルデナフィル空腹時単回投与時の血漿中未変化体濃度の推移（外国人）



表VII-2 薬物動態学的パラメータ

投与量		AUC [µg·h/L]	C_{max} [µg/L]	t_{max}^a [h]	$t_{1/2}$ [h]
試験1	5 mg	13.0 (1.52)	3.41 (1.62)	1.00 (0.52-2.00)	4.12 (1.44)
	10 mg	30.8 (1.43)	8.24 (1.45)	0.98 (0.50-2.00)	4.76 (1.54)
試験2	10 mg	28.8 (1.62)	7.03 (1.73)	0.88 (0.50-1.52)	4.76 (1.51)
	20 mg	70.0 (1.53)	18.5 (1.52)	0.99 (0.48-1.52)	4.80 (1.36)

a) 中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=24

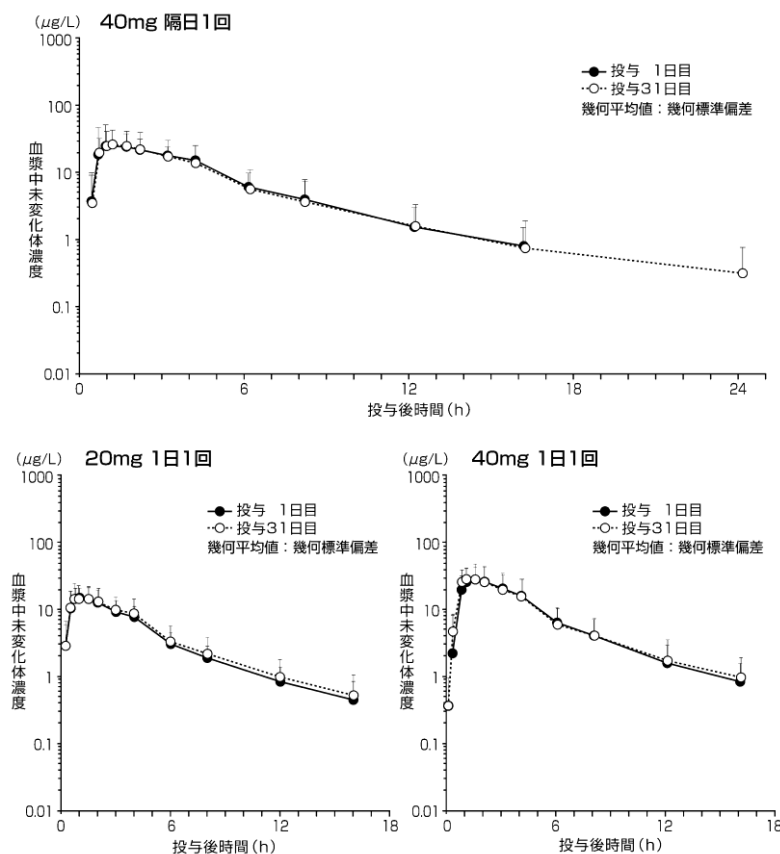
VII. 薬物動態に関する項目

3) 反復投与時の血中濃度（外国人のデータ）^{2),3),4)}

健康成人男子43例*に、バルデナフィルを1日1回14日間（40 mg^注）、1日1回（20 mg、40 mg）又は隔日1回（40 mg）31日間反復経口投与した場合、血漿中未変化体濃度推移は、いずれの投与量、投与方法及び投与期間においても初回投与後とほぼ同様であった。また、未変化体の薬物動態学的パラメータにも大きな変動はみられず、反復投与による蓄積性は認められなかった。

*14日間投与群：5例

図VII-3 バルデナフィル反復投与時の血漿中未変化体濃度の推移（外国人）



表VII-3 薬物動態学的パラメータ

投与方法	投与日	AUC [µg·h/L]	AUC ₀₋₂₄ [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	t _{max} [h]	t _{1/2} [h]
20 mg1日1回 (n = 12)	1日目	71.5(1.5)	70.1(1.5)	17.0(1.5)	0.9(1.4)	4.2(1.4)
	31日目	—	75.7(1.6)	16.6(1.6)	0.9(1.5)	5.1(1.4)
40 mg1日1回 (n = 13)	1日目	138.7(1.7)	136.6(1.7)	30.9(1.7)	1.3(1.6)	4.2(1.4)
	31日目	—	139.0(1.7)	31.0(1.6)	1.1(1.4)	4.8(1.5)
40 mg隔日1回 (n = 13)	1日目	132.5(1.6)	130.3(1.6)	29.5(1.6)	0.9(1.6)	4.2(1.5)
	31日目	—	127.2(1.8)	30.2(1.6)	1.0(1.6)	4.6(1.4)

幾何平均値（幾何標準偏差）

注) 承認用法及び用量：通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

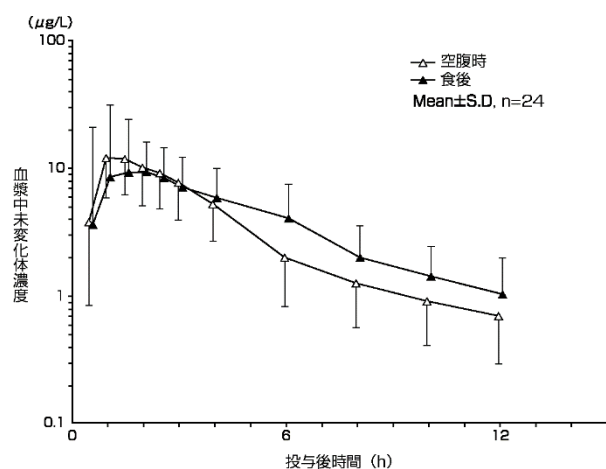
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

■ 食事の影響（外国人のデータ）³¹⁾

健康成人男子24例にバルデナフィル20 mg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C_{max}に食事摂取による影響は認められなかった。

図VII-4 バルデナフィル20 mgを空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中未変化体濃度（外国人）



表VII-4 薬物動態学的パラメータ

投与	AUC [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]
空腹時	51.97(72)	14.22(70)	1.00(0.5-3.0)	3.9(66)
食後	59.12(56)	13.04(66)	1.00(0.5-4.0)	3.8(39)

a) 中央値（範囲）

幾何平均値（変動係数%）、n=24

VII. 薬物動態に関する項目

■併用薬の影響

1) 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）との相互作用（外国人のデータ）³²⁾

健康成人男子12例（23～44歳）に対し、クロスオーバー法により水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤10mLと併用して、あるいは併用せずにバルデナフィル20 mgを空腹時単回経口投与し、薬物動態に及ぼす水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤の影響を検討したところ、併用によりバルデナフィルのC_{max}はやや低下したが、その併用/単独比は0.82であった。

表VII-5 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤併用時におけるバルデナフィルの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC [μg・h/L]	C _{max} [μg/L]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]
単独投与	56.5(1.52)	19.1(1.55)	0.75(0.50-2.0)	5.84(1.18)
併用投与	54.8(1.51)	15.7(1.57)	0.77(0.50-1.50)	5.47(1.27)
併用/単独比	0.97	0.82	—	—

—：算出せず、a)中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=12

2) シメチジン及びラニチジンとの相互作用（外国人のデータ）³³⁾

健康成人男子10例（24～44歳）に、クロスオーバー法によりシメチジンあるいはラニチジンと併用して、もしくは併用せずにバルデナフィル20 mgを空腹時単回経口投与し、バルデナフィルの薬物動態に及ぼす影響を検討した。なお、シメチジン及びラニチジンはバルデナフィル投与の3日前より併用時まで、1回400 mgを1日2回（シメチジン）、あるいは1回150 mgを1日2回（ラニチジン）、計8回反復経口投与した。その結果、併用によりAUC又はC_{max}はわずかに上昇した。

表VII-6 シメチジンあるいはラニチジン併用時におけるバルデナフィルの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC [μg・h/L]	C _{max} [μg/L]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]
単独投与	56.8(1.64)	18.7(1.70)	0.88(0.50-1.50)	3.87(1.33)
シメチジン併用投与	64.9(1.56)	19.1(1.55)	0.75(0.75-2.00)	4.17(1.29)
併用/単独比	1.12	1.00	—	—
ラニチジン併用投与	58.9(1.89)	20.7(1.90)	0.75(0.50-2.00)	4.04(1.27)
併用/単独比	1.00	1.06	—	—

—：算出せず、a)中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=10

VII. 薬物動態に関する項目

3) ジゴキシンの相互作用（外国人のデータ）³⁴⁾

健康成人男子18例（23～43歳）に対し、クロスオーバー法によりジゴキシンをバルデナフィールと併用して、あるいは併用せずにバルデナフィール20 mgを朝食後単回経口投与し、ジゴキシンの薬物動態に及ぼすバルデナフィールの影響を検討した。なお、ジゴキシンは0.375 mgを1日1回14日間、またバルデナフィールは20 mgを隔日1回7日間、それぞれ反復経口投与した。併用による血漿中濃度の推移に変動は認められず、ジゴキシンの尿中排泄率も単独投与で54.3±11.4%、併用投与で54.3±14.3%と併用による変動は認められなかった。

表VII-7 ジゴキシンの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC _{τ,ss} [μg·h/L]	C _{trough,ss} ^{a)}	C _{max,τ,ss} [μg/L]	t _{max,ss} ^{b)}	CLR [%]	A _{eur τ,ss} ^{c)} [%]
単独投与	16.5(1.31)	0.613(1.32)	1.45(1.37)	3.0(1.0-4.0)	12.0(1.40)	54.3(11.4)
併用投与	17.9(1.28)	0.635(1.33)	1.72(1.47)	2.0(0.5-4.0)	10.9(1.54)	54.3(14.3)
併用/単独比	1.08	1.04	—	—	—	—

A_{eur τ,ss}：定常状態における投与間隔での尿中排泄率 幾何平均値（幾何標準偏差）、n=18

—：算出せず

a) 12、13及び14日目、b)中央値（範囲）、c)算術平均（標準偏差）

VII. 薬物動態に関する項目

4) ワルファリンとの相互作用（外国人のデータ）³⁵⁾

健康成人男子23例（18～45歳）を対象に、バルデナフィルとワルファリンとの薬物間相互作用をクロスオーバー法により検討した。バルデナフィル又はプラセボ投与開始の21日前にワルファリン25 mgを単回投与した後、バルデナフィル20 mgあるいはプラセボを1日1回、5日間反復投与した。また、バルデナフィルあるいはプラセボの反復投与期間中の投与2日目に、再度、ワルファリン25 mgを単回投与した。

バルデナフィルのAUC及びC_{max}はそれぞれ単独投与時の85%、82%に低下したが、t_{1/2}及びt_{max}に併用による影響は認められず、また、血液凝固系への影響も認められなかった。

表VII-8 ワルファリン併用時におけるバルデナフィルの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]
単独投与	73.8(1.65)	32.7(1.81)	0.5(0.5-1.0)	4.09(1.39)
併用投与	62.7(1.59)	26.8(1.59)	0.75(0.5-1.0)	4.17(1.37)
併用/単独比	0.85	0.82	—	1.02

—：算出せず、a)中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=23

表VII-9 ワルファリンの薬物動態学的パラメータ

化合物	投与方法	AUC [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]
(R)- ワルファリン	単独投与	71.5(1.23)	1.46(1.13)	1.5(0.45-5.0)	40.1(1.22)
	併用投与	71.7(1.25)	1.42(1.16)	1.75(0.5-5.0)	40.9(1.22)
	併用/単独比	1.01	0.97	—	—
(S)- ワルファリン	単独投与	44.1(1.21)	1.49(1.15)	1.5(0.5-3.03)	28.1(1.17)
	併用投与	44.2(1.21)	1.44(1.18)	1.75(0.5-5.0)	28.8(1.16)
	併用/単独比	1.00	0.97	—	—

—：算出せず、a)中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=22

表VII-10 ワルファリンの血液凝固系に対する作用

パラメータ(AUC ₀₋₉₆)	バルデナフィル併用	単独
プロトロンビン時間(sec·h)	1,588(1.12) [1,249-1,941]	1,598(1.13) [1,200-1,897]
第II凝固因子活性 (%·h)	5,896(1.15) [4,375-7,527]	5,956(1.14) [4,624-7,659]
第VI凝固因子活性 (%·h)	4,494(1.29) [2,602-7,164]	4,471(1.32) [3,089-7,986]
第X凝固因子活性 (%·h)	5,794(1.18) [4,219-8,824]	5,867(1.19) [4,576-10,071]

[]：範囲

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=22

VII. 薬物動態に関する項目

5) グリベンクラミドとの相互作用（外国人のデータ）³⁶⁾

健康成人男子11例（24～50歳）を対象に、クロスオーバー法によりバルデナフィル20 mgを併用して、あるいは併用せずにグリベンクラミド3.5 mgを空腹時単回経口投与し、グリベンクラミドの薬物動態に及ぼすバルデナフィルの影響を検討したところ、 $t_{1/2}$ は併用により約69%短縮したが、AUC及び C_{max} に併用による影響は認められなかった。

表VII-11 グリベンクラミドの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC [$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$]	C_{max} [$\mu\text{g/L}$]	t_{max} ^{a)} [h]	$t_{1/2}$ [h]
単独投与	592(1.50)	178(1.45)	1.0(0.5-1.0)	3.34(1.79)
併用投与	599(1.45)	176(1.37)	1.0(1.0-1.0)	2.30(1.52)
併用/単独比	1.00	0.98	—	—

a)中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=11

6) ニフェジピンとの相互作用（外国人のデータ）³⁷⁾

ニフェジピン徐放性製剤^{*}（30 mg又は60 mgを1日1回投与）で血圧コントロールされている本態性高血圧男性患者22例（27～65歳）を対象に、クロスオーバー法によりバルデナフィル10 mg又はプラセボを単回投与し、ニフェジピンの薬物動態ならびに血圧に対する影響を検討した。その結果、ニフェジピンのAUC及び C_{max} に関する併用/単独比はそれぞれ0.94であり、いずれのパラメータにもわずかな低下が認められた。また、収縮期血圧及び拡張期血圧に-6～-3mmHgの変動が認められ、心拍数もわずかに増加した。

表VII-12 ニフェジピンの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC ₀₋₂₄ [$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$]	C_{max} [$\mu\text{g/L}$]
単独投与	522(1.66)	29.8(1.59)
併用投与	489(1.78)	27.9(1.77)
併用/単独比	0.94	0.94

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=22

表VII-13 血圧及び心拍数の最大変化量の差（投与後0～4時間）

バイタルサイン		ベースライン [算術平均値(標準偏差)]		最大変化量の差 (併用-単独) 平均値
		ニフェジピン+ バルデナフィル	ニフェジピン	
収縮期血圧 (mmHg)	臥位	132(14.2)	131(15.1)	-5.87
	立位	130(14.5)	129(20.7)	-5.10
拡張期血圧 (mmHg)	臥位	80.5(9.16)	79.1(8.95)	-5.18
	立位	84.6(9.73)	84.0(10.0)	-2.68
心拍数(bpm)	臥位	69.1(8.96)	67.3(9.32)	3.66
	立位	79.9(7.75)	79.6(10.0)	3.67

^{*}本試験に用いたニフェジピン徐放性製剤は本邦未承認。

VII. 薬物動態に関する項目

7) アスピリンとの相互作用（外国人のデータ）³⁸⁾

健康成人男子19例（18～36歳）を対象に、出血時間をパラメータとしてバルデナフィルとアスピリンとの薬物間相互作用をクロスオーバー法により検討した。アスピリン162 mg（81 mg錠×2）を4日間あるいは7日間反復投与した後、バルデナフィル10 mgあるいはプラセボを単回投与したところ、併用による出血時間の変動はみられなかった。

表VII-14 アスピリンの出血時間に対する影響

出血時間(min)	アスピリン+ バルデナフィル	アスピリン単独	併用/単独比
投与前	7.61(28%)	7.96(24%)	—
投与後1時間	9.17(27%)	8.93(35%)	1.04
投与後4時間	9.20(29%)	8.50(20%)	1.09

幾何平均値（変動係数）

■他剤との相互作用

1) ニトログリセリンとの相互作用（外国人のデータ）³⁹⁾

健康成人男子18例に対し、バルデナフィル20 mg及びニトログリセリン0.4 mg舌下錠を24時間、8時間、4時間及び1時間の投与間隔をあけて併用投与した場合、本剤投与24時間後にニトログリセリンを投与した場合の坐位血圧及び心拍数の変動は、ニトログリセリン単独投与時と類似したものであった。また、本剤投与8時間後にニトログリセリンを投与した場合には心拍数の有意な増加が認められたが、血圧の変化はわずかであり、有意差は認められなかった。

ニトログリセリンの投与4時間前又は1時間前に本剤を投与した場合には、プラセボを投与した場合に比して、ニトログリセリン投与後の血圧が収縮期で最大約9mmHg、拡張期で最大約6mmHg低下し、また、心拍数も最大約5～9bpm増加しており、いずれも有意差が認められた（ $p < 0.05$ 、共分散分析）。

なお、17例中8例に有害事象が認められ、その内訳はめまいが5例、低血圧が3例であった。低血圧が認められた3例のうち2例は85mmHg未満への立位収縮期血圧の低下がみられた重篤例であった。〔「VIII.7.(1) 1) ニトログリセリンとの相互作用（外国人のデータ）」の項（P.76-77）参照〕

2) リトナビルとの相互作用（外国人のデータ）⁴⁰⁾

健康成人男子18例に対し、リトナビル600 mg1日2回反復投与時に、バルデナフィル5 mg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。〔「VIII.7.(1) 3) ① リトナビルとの相互作用（外国人のデータ）」の項（P.78）参照〕

3) ケトコナゾール（外用剤を除く）（経口剤は国内未発売）との相互作用（外国人のデータ）⁴¹⁾

健康成人男子12例に対し、ケトコナゾール200 mg（経口剤は国内未発売）を経口にて1日1回反復投与時にバルデナフィル5 mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC_{norm}及びC_{max, norm}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。〔「VIII.7.(1) 3) ③ ケトコナゾール（外用剤を除く）（経口剤は国内未発売）、イトラコナゾールとの相互作用（外国人のデータ）」の項（P.80）参照〕

4) エリスロマイシンの相互作用（外国人のデータ）⁴²⁾

エリスロマイシンの併用により、降圧作用が増強あるいは本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は「併用注意」とした。

健康成人男子12例に対し、エリスロマイシン500 mg1日3回反復投与時にバルデナフィル5 mg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

VII. 薬物動態に関する項目

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。[「VIII.7.(2) 1) ① エリスロマイシンとの相互作用（外国人のデータ）」の項（P.83）参照]

■アルコールの影響（外国人のデータ）⁴³⁾

健康成人男子12例（26～43歳）を対象として、バルデナフィル20 mgをエタノール（0.5 g/kg 体重）とともに服用した際の薬物動態及び血圧、心拍数の変化をクロスオーバー法により検討したところ、併用による本剤及びエタノールの薬物動態学的パラメータにおける変動はみられなかった。

エタノール投与群とエタノール非投与群（＝バルデナフィル単独投与群）の間には、投与後4時間以内に最大心拍数の有意な増加が認められたが、バルデナフィル投与群とバルデナフィル非投与群（＝エタノール単独投与群）の間には有意差は認められず、エタノールによる心拍数の増加が示唆された。収縮期血圧及び拡張期血圧の最大降圧に各群間で有意差は認められなかった。

表VII-15 エタノール併用時におけるバルデナフィルの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]
単独	45.5(2.03)	11.7(2.30)	1.25(0.5-4.0)	3.76(1.19)
エタノール併用	45.3(1.89)	12.6(2.21)	1.5(0.5-2.0)	4.0(1.25)

a) 中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=12

表VII-16 エタノールの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC _{0-tn} [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	t _{max} ^{a)} [h]	0次消失速度 定数[h]
エタノール	1,948(1.18)	734(1.20)	0.5(0.5-1.0)	117(1.22)
エタノール+バルデナフィル	1,965(1.19)	728(1.17)	1.0(0.5-1.5)	115(1.27)

a) 中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=12

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-17 血圧及び心拍数の最大変化（単独投与時及び併用投与時）

	バイタルサイン	バルデナフィル +エタノール	エタノール	バルデナフィル
収縮期血圧	ベースライン (mmHg)	112 ± 6.1 (112)	114 ± 9.4 (111)	115 ± 9.8 (115)
	ベースラインに対する 最大変化量 (mmHg)	-9.4 ± 6.2 (-10.5) [-22~2]	-12.1 ± 7.5 (-13) [-24~3]	-10.4 ± 6.3 (-8.5) [-20~0]
拡張期血圧	ベースライン (mmHg)	61 ± 6.1 (60)	60 ± 6.4 (59)	60.0 ± 9.9 (59)
	ベースラインに対する 最大変化量 (mmHg)	-15.3 ± 5.0 (-15) [-25~-9]	-11.5 ± 5.6 (-11) [-26~-5]	-11.3 ± 10.2 (-10) [-38~-1]
心拍数	ベースライン (bpm)	55 ± 9 (53)	56 ± 9 (54)	58 ± 12 (54)
	ベースラインに対する 最大変化量 (bpm)	23 ± 9 (26) [10~40]	20 ± 9 (22) [6~33]	12 ± 8 (13) [-3~23]

(): 中央値、[]: 範囲 算術平均値 ± 標準偏差

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ（外国人のデータ）⁴⁴⁾

健康成人男子12例（25～36歳）を対象に本剤10 mg錠を空腹時単回経口投与又は本剤2 mg（液量：20 mL）を単回持続静脈内投与した際の各AUC（経口投与時：25.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、静脈内投与時：35.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ ）との比較から算出した絶対的バイオアベイラビリティは14.5%であった。

表VII-18 バルデナフィル10 mg錠を経口投与及び2 mgを静脈内投与した際の未変化体の薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC _{norm} ^{a)} [g·h/L]	C _{max, norm} ^{b)} [g/L]	AUC [$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$]	C _{max} [$\mu\text{g/L}$]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]	CL/f ^{d)} [L/h]	V _z /f ^{d)} [L/kg]
経口投与 (10 mg)	217 (1.49)	73.9 (1.48)	25.7 (1.48)	8.74 (1.42)	0.75 (0.50-1.25)	3.84 (1.45)	390 (1.48)	25.5 (1.88)
静脈内 投与(2 mg)	1,499 (1.15)	495 (1.29)	35.4 (1.23)	11.7 (1.32)	1.00 (0.50-1.00)	3.80 (1.32)	56.4 (1.23)	3.65 (1.32)
fabs ^{e)}	14.5 (8.08-25.2)	—	14.5 (8.08-25.2)	—	—	—	—	—

—：算出せず

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=12

a)AUC/（投与量[mg]/体重[kg]）、b)C_{max}/（投与量[mg]/体重[kg]）、c)中央値（範囲）、

d)f=1（静脈内投与時）、e)幾何平均値（範囲）

AUCについてはfabs=AUC_{po}×Dose(iv)/AUC_{iv}×Dose(po)

吸収部位：該当資料なし

腸肝循環：（ラット）⁴⁵⁾

[¹⁴C]バルデナフィル3 mg/kgを十二指腸内投与後24時間までのラット胆汁を別の胆管ろう形成ラットの十二指腸内に投与した際、投与後24時間までの胆汁、尿中に投与量のそれぞれ1.96%及び0.14%が排泄された。また、この時点での消化管を除く屍体中には投与量の0.22%が残存していたことから、投与量の約2.3%が腸肝循環により再吸収されることが示唆された。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

(ラット) ⁴⁶⁾

ラットでは通過しにくい。濃度は「VII.5.(5) その他の組織への移行性」の項 (P.60) を参照。

(2) 血液—胎盤関門通過性

(ラット) ⁴⁷⁾

妊娠19日目の雌性ラットに¹⁴C]バルデナフィルを絶食下に、単回経口投与 (3 mg/kg) した時、胎児肝臓、副腎及び皮膚に高いC_{max}を認めた。母体血液に対する胎児血液及び胎児中放射能のAUCの比は低かったが、胎児脳への放射能の分布は母体脳に比較して高く、AUCは約2倍の高い値を示した。胎児肝臓及び副腎では他の臓器・組織よりも高いAUCを示したが、母体同組織よりも明らかに低かった。各臓器・組織中放射能の消失は速やかで、t_{1/2}は羊膜での25時間を除き3~10時間であった。投与後48時間ではいずれの胎児臓器・組織でも放射能は検出されなかった。

表VII-19 妊娠ラットにおける¹⁴C]バルデナフィル (3 mg/kg) 単回経口投与後の胎児の臓器・組織内放射能濃度

胎児	放射能濃度[$\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$]					AUC [$\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/L}$]
	2時間	4時間	8時間	24時間	48時間	
褐色脂肪	91.8 (1.04)	36.0 (1.11)	11.1 (1.14)	n.d.	n.d.	327
副腎	202 (1.08)	90.8 (1.11)	18.7 (1.11)	3.64(1.19)	n.d.	838
血液	76.6 (1.29)	36.5 (1.07)	9.07(1.03)	n.d.	n.d.	291
脳	86.9 (1.06)	23.6 (1.19)	3.36 (1.97)	n.d.	n.d.	235
腎臓	115 (1.31)	46.9(1.09)	9.66 (1.18)	n.d.	n.d.	390
肝臓	212 (1.07)	115 (1.88)	21.8 (1.24)	3.71 (1.78)	n.d.	948
肺	145 (1.12)	60.4 (1.73)	24.4 (1.09)	n.d.	n.d.	581
心筋	139 (1.34)	47.0 (1.24)	10.0 (1.37)	n.d.	n.d.	437
骨格筋	85.8 (1.28)	33.2 (1.45)	9.73 (1.21)	n.d.	n.d.	303
皮膚	221 (1.10)	50.3 (1.21)	15.7 (1.05)	n.d.	n.d.	605
全胎児組織	114 (1.24)	53.5 (1.08)	12.0 (1.14)	n.d.	n.d.	420

n.d. : 定量限界未満

幾何平均値 (幾何標準偏差)、n=3

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

(ラット) ⁴⁸⁾

哺育中ラットに¹⁴C]バルデナフィル3 mg/kgを単回経口投与したところ、血漿中放射能の6.9～19.4倍に相当する放射能が乳汁中に認められ、AUCは血漿中の約12倍であった。また、1日あたりの乳汁分泌量を体重の20%として算出した投与後24時間までの乳汁中移行量は投与量の3.3%であった。

表VII-20 哺育中ラットにおける¹⁴C]バルデナフィル経口投与後の乳汁中放射能排泄

時間(h)	乳汁(μg·eq./L)	血漿(μg·eq./L)	比(乳汁/血漿)
2	1712 (1.25)	248 (1.26)	6.91
4	2296 (1.55)	159 (1.23)	14.5
8	878 (1.28)	45.2 (1.13)	19.4
24	20.3 (1.57)	2.56 (1.17)	7.91
AUC(μg·eq.·h/L)	15454	1264	12.2
C _{max} (μg·eq./L)	2315	248	9.34
t _{max} (h)	3.48	2.00	1.74
t _{1/2} (h)	2.94	3.49	0.842

(4) 髄液への移行性

(ラット) ⁴⁷⁾

ラットでは通過しにくい。濃度は「VII.5.(5) その他の組織への移行性」の項 (P.60) を参照。

(5) その他の組織への移行性

精液への移行 (外国人のデータ) ⁴⁹⁾

健康成人男子15例を対象に本剤20 mg錠単回投与1.5時間後に採取した精液中の未変化体濃度は、投与量の0.000188%であった。なお、本剤投与による精子の運動能に対する本剤の影響は認められなかった。

表VII-21 WHOグレード (A+B) の運動能を示す精子の割合

	被検者数	グレード(A+B)の精子が50%以下の被験者数	算術平均±標準偏差(%)	中央値(%)	最低値(%)	最高値(%)
スクリーニング検査	15	2	59.9±9.3	54.0	50	78
プラセボ投与後1.5時間目	15	2	61.7±8.7	62.0	44	75
実薬投与後1.5時間目	15	1	63.1±9.2	65.0	49	75

(ラット) ⁴⁶⁾

¹⁴C]バルデナフィルを雄性ラットに単回経口投与した際、大部分の臓器・組織で投与後20分に高い放射能濃度を認めた。肝臓で高く、次いで、副腎、腎臓、肺、ハーダー腺、脾臓、骨髄、腎周囲脂肪、甲状腺、顎下腺の順で高かったが、精巣及び脳では低かった。大半の臓器・組織における消失半減期は血漿中と同等以下であったが、精巣では血漿よりもやや緩慢な消失が示された。

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-22 雄性ラットにおける¹⁴C]バルデナフィル（1 mg/kg）単回経口投与後の
臓器・組織内放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度(μg·eq./g or mL)							
	20分	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間	48時間	168時間
血漿	0.125 (1.24)	0.0347 (1.18)	0.0229 (1.16)	0.0119 (1.19)	0.00607 (1.12)	0.00137 (1.13)	n.d.	n.d.
血球	0.0892 (1.17)	0.0334 (1.23)	0.0215 (1.16)	0.00708 (1.38)	0.00217 (1.16)	0.00043 (1.12)	n.d.	n.d.
脾臓	0.558 (1.22)	0.2 (1.28)	0.144 (1.24)	0.171 (1.86)	0.0274 (2.19)	0.00101 (1.1)	n.d.	n.d.
肝臓	5.39 (1.18)	1.01 (1.13)	0.683 (1.19)	0.272 (1.14)	0.0974 (1.13)	0.0232 (1.13)	0.0127 (1.13)	0.00298 (1.16)
腎臓	1.22 (1.26)	0.285 (1.26)	0.187 (1.14)	0.141 (1.25)	0.0298 (1.54)	0.00252 (1.1)	0.00115 (1.05)	0.00051 (1.11)
脂肪組織 (腎周囲)	0.445 (1.67)	0.13 (1.87)	0.448 (2.78)	0.785 (1.25)	0.0274 (1.36)	n.d.	n.d.	n.d.
副腎	1.25 (1.30)	0.358 (1.37)	0.18 (1.31)	0.153 (1.66)	0.0177 (1.21)	n.d.	n.d.	n.d.
精巣	0.0187 (1.37)	0.0189 (1.15)	0.0149 (1.24)	0.011 (1.43)	0.00767 (1.1)	0.00282 (1.23)	0.0017 (1.17)	n.d.
精巣上体	0.0648 (1.32)	0.0591 (1.19)	0.0452 (1.26)	0.0287 (1.64)	0.0114 (1.17)	0.00133 (1.19)	n.d.	n.d.
骨格筋	0.118 (1.21)	0.0615 (1.23)	0.035 (1.17)	0.0157 (1.29)	0.00382 (1.13)	n.d.	n.d.	n.d.
大腿骨	0.119 (1.27)	0.0578 (1.2)	0.0317 (1.21)	0.0125 (1.26)	0.0034 (1.18)	n.d.	n.d.	n.d.
心臓	0.282 (1.31)	0.0779 (1.23)	0.0508 (1.25)	0.0202 (1.4)	0.00551 (1.16)	0.00062 (1.12)	n.d.	n.d.
肺	0.809 (1.19)	0.325 (1.23)	0.173 (1.93)	0.154 (1.48)	0.0398 (1.29)	0.00189 (1.32)	n.d.	n.d.
脳	0.0125 (1.41)	0.00389 (1.3)	0.00255 (1.08)	0.00097 (1.41)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
甲状腺	0.43 (1.52)	0.117 (1.54)	0.0801 (1.43)	0.0388 (1.71)	0.0149 (1.65)	n.d.	n.d.	n.d.
顎下腺	0.376 (1.58)	0.151 (1.24)	0.0723 (1.65)	0.0307 (1.37)	0.00778 (1.07)	0.0008 (1.05)	n.d.	n.d.
包皮腺	0.269 (1.29)	0.117 (1.78)	0.0762 (1.73)	0.0593 (1.27)	0.016 (1.37)	0.00425 (1.58)	n.d.	n.d.
ハーガー腺	0.453 (1.48)	0.607 (1.29)	0.362 (1.12)	0.229 (1.4)	0.127 (1.14)	0.0256 (1.57)	0.00303 (1.54)	n.d.
皮膚	0.101 (1.33)	0.0703 (1.16)	0.054 (1.18)	0.0202 (1.18)	0.00687 (1.76)	0.00247 (2.3)	0.00112 (1.35)	n.d.
眼球	0.0795 (1.37)	0.0328 (1.37)	0.0213 (1.17)	0.0128 (1.32)	0.00367 (1.34)	n.d.	n.d.	n.d.
大動脈	0.344 (1.43)	0.0981 (1.2)	0.0771 (1.44)	0.033 (1.43)	0.0116 (1.35)	n.d.	n.d.	n.d.
骨髄	0.501 (1.29)	0.226 (1.17)	0.123 (1.29)	0.0413 (1.36)	0.009 (1.05)	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. : 定量限界未満

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=5

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清に *in vitro* で添加した [¹⁴C]バルデナフィルの未変化体及び血漿中主代謝物であるM1の血漿蛋白結合率（限外濾過法）は約95%であり、その結合は可逆的で、主にアルブミンと結合することが示された^{50), 51)}。

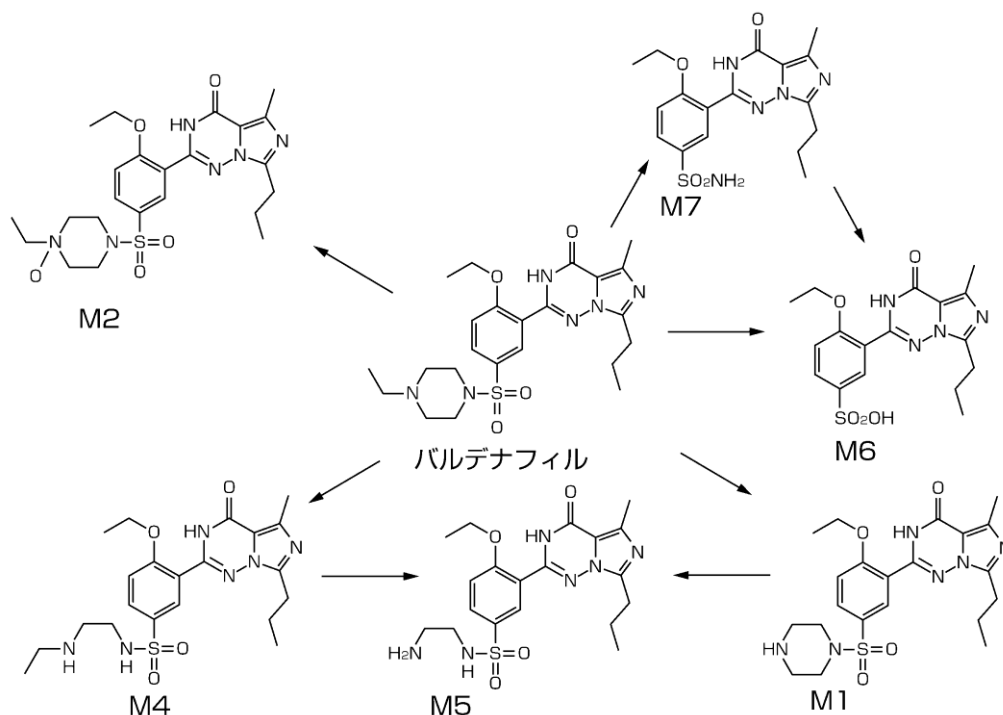
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓及び小腸

主要代謝経路⁵²⁾：ピペラジン環N-脱エチル化、ピペラジン環の酸化及び開裂、アリルメチル基及びプロピル基の水酸化の5つの経路が推定されている。

図VII-5 推定代謝経路



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

代謝に関与するチトクロームP450（CYP）の分子種⁵³⁾

単一CYP発現系ヒト肝ミクロソームを用い、バルデナフィルから主代謝物M1（N-脱エチル体）への代謝に関与するCYP分子種を検討した。ヒト肝臓中のCYP相対的含量で補正した代謝固有クリアランスから、M1への代謝の約80%がCYP3A4によるもので、他の分子種の寄与率は2.1～10.7%と低いことが示された。

表VII-23 主代謝物M1（N-脱エチル体）の生成に対するヒト発現系CYPの寄与

CYP	肝臓中総CYP含量に占める割合(%)	CL _{int} ^{a)}	M1生成への寄与率(%)
2C8/2C9	14.7	0.00382	5.9
2C19	3.5	0.00138	2.1
2D6	1.5	0.00021	0.3
3A4	28.8	0.05270	80.9
3A5	3 ^{b)}	0.00699	10.7

a) 肝臓中相対的含量により補正した代謝固有クリアランス、b)CYP3A4の約10%

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

（外国人のデータ）⁴⁴⁾

本剤10 mg錠経口投与時における絶対的バイオアベイラビリティは14.5%であり、経口投与後の血漿中代謝物（M1、M4）濃度は静脈内投与後に比較して明らかに高かった。

（ラット、イヌ）^{54)~57)}

動物での経口投与後における消化管吸収率は、ラット：91%、イヌ：76%であった。絶対的バイオアベイラビリティはラットでは7.4～28.6%、イヌでは27～33%と低かった。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

本剤のヒトにおける主要代謝物であるM1、M4、M5のPDE5に対するIC₅₀値 (nM) はそれぞれ3.2、16及び18で、いずれの代謝物もバルデナフィル [IC₅₀値 (nM) =0.89] に比べ弱かった⁵⁸⁾。

活性代謝物の速度論的パラメータ

(外国人のデータ)⁵⁹⁾

健康成人男子4例 (43～51歳) に¹⁴C]バルデナフィル33 mg^{注)} を空腹時単回経口投与した時、活性代謝物M1及びM1のN-グルクロン酸抱合体は血漿中にほぼ等量の割合で認められ、それらのAUCは未変化体のそれぞれ25.9%、34.3%に相当した。一方、M4及びM5のAUCは未変化体の12.5%、ならびに1.09%であった。

薬物動態学的パラメータ

代謝物	AUC [$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$]	C _{max} [$\mu\text{g/L}$]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]
M1	28.7 (1.78)	13.8 (1.47)	0.75(0.50-1.00)	3.96 (1.39)
M1 N-グルクロン酸抱合体	38.1 (1.88)	22.2 (1.45)	0.75(0.50-1.00)	3.54 (1.51)
M4	13.9 (1.63)	5.68 (1.26)	0.88(0.50-1.00)	3.82 (1.36)
M5	1.21(1.95)	0.684(1.31)	0.88(0.75-1.00)	0.872(1.84)

a) 中央値

幾何平均値 (幾何標準偏差)、n=4

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

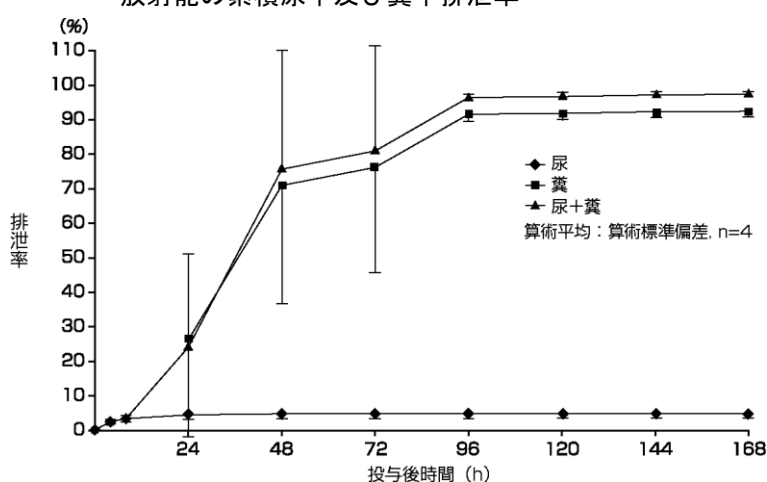
本剤の主な排泄経路は糞中である⁵⁹⁾。

(2) 排泄率

(外国人のデータ)⁵⁹⁾

健康成人男子4例（43～51歳）に¹⁴C]バルデナフィル33 mg^{注)}を空腹時単回経口投与した際、投与後168時間までに投与量の92.5%（範囲：90.7～94.7%）が糞中から回収された。尿中排泄率は4.89%（範囲：2.89～6.21%）であった。

図Ⅶ-6 健康成人男子に¹⁴C]バルデナフィル33 mgを単回経口投与した際の放射能の累積尿中及び糞中排泄率



注) 承認用法及び用量：通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

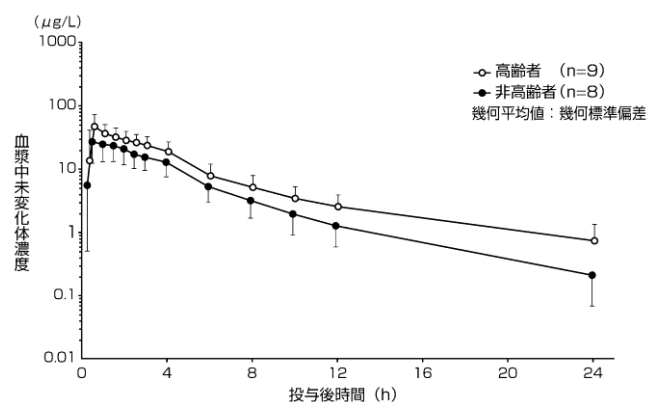
10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者における血中濃度（外国人のデータ）⁶⁰⁾

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40 mg^{注)}を空腹時単回経口投与した場合、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。

従って、投与量の調節が必要である。〔VIII.6.(8) 高齢者〕の項（P.75）参照]

図VII-7 高齢者及び非高齢者におけるバルデナフィル単回投与時の血漿中未変化体濃度の推移（外国人）



表VII-25 薬物動態学的パラメータ

被験者	AUC [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	AUC _{norm} ^{a)} [g·h/L]	C _{max, norm} ^{b)} [g/L]	t _{max} [h]	t _{1/2} [h]
高齢者(n = 9)	191.0(1.4)	48.7(1.5)	407.1(1.4)	103.8(1.6)	0.5(1.3)	6.0(1.2)
非高齢者(n = 8)	125.8(1.8)	36.3(2.1)	256.6(1.9)	74.1(2.2)	0.6(1.9)	4.8(1.3)

a) AUC/(投与量[mg]/体重[kg])、

幾何平均値（幾何標準偏差）

b) C_{max}/(投与量[mg]/体重[kg])

注) 承認用法及び用量：通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 腎障害患者における血中濃度（外国人のデータ）⁶¹⁾

健康成人男子8例及び腎障害患者〔軽度：50～80 mL/min（8例）、中等度：30～50 mL/min（8例）、重度：≤30 mL/min（8例）〕24例に、バルデナフィル20 mgを空腹時単回経口投与した場合、中等度の腎障害患者及び重度の腎障害患者の未変化体のAUC及びC_{max}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、CL_{cr}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〔共分散分析：AUC（p=0.6492）、C_{max}（p=0.3443）〕。〔「VIII.6.(2) 腎機能障害患者」の項（P.74）参照〕

表VII-26 腎障害患者におけるバルデナフィル空腹時単回投与時の薬物動態学的パラメータ

被験者	AUC [μg·h/L]	C _{max} [μg/L]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]
健康成人(n = 8)	78.2(2.08)	22.4(2.67)	0.75(0.25-2.00)	4.60(1.27)
軽度の腎障害患者(n = 8) 対健康成人比	77.9(1.68) 1.00	22.7(1.46) 1.02	0.75(0.75-1.50) —	5.00(1.44) —
中等度の腎障害患者(n = 8) 対健康成人比	102(1.37) 1.31	31.0(1.79) 1.39	0.63(0.50-3.00) —	5.61(1.32) —
重度の腎障害患者(n = 8) 対健康成人比	94.3(1.50) 1.21	17.2(1.51) 0.77	1.38(0.50-5.00) —	5.81(1.44) —

—：算出せず、a) 中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 肝障害患者における血中濃度（外国人のデータ）⁶²⁾

健康成人男子6例及び肝障害患者12例（Child-Pugh class A：6例、B：6例）に、バルデナフィル10 mgを空腹時単回経口投与した場合、中等度の肝障害患者（Child-Pugh class B）の未変化体AUC及びC_{max}は健康成人男子と比べ、約2.3～2.6倍に増加した。

従って、重度の肝障害患者には禁忌、中等度の肝障害患者では投与量調節の必要がある。

〔「VIII.6.(3) 肝機能障害患者」の項（P.74）参照〕

表VII-27 肝障害患者におけるバルデナフィル空腹時単回投与時の薬物動態学的パラメータ

被験者	AUC [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]
健康成人 (n = 6)	54.4(1.73)	13.5(1.60)	1.5(1.0-1.5)	3.2(1.26)
肝障害患者 (Child-Pugh class A) (n = 6)	63.5(2.06)	16.4(1.93)	0.5(0.5-1.0)	4.29(1.61)
対健康成人比	1.17	1.22	—	—
肝障害患者 (Child-Pugh class B) (n = 6)	141.4(1.46)	31.4(1.16)	1.0(0.5-1.5)	4.86(1.75)
対健康成人比	2.60	2.33	—	—

—：算出せず、a) 中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）

〔参考〕 Child-Pugh分類：臨床所見と機能検査を組み合わせた肝硬変重症度の判定法。血清ビリルビン（mg/dL）、血清アルブミン（g/dL）、腹水、脳症、プロトロンビン時間の延長（秒）の各項目を重症度に応じて1～3点にスコア化し、その合計が5～6点をclass A、7～9点を class B、10点以上をclass Cと3段階に分類する。

項目	スコア(重症度)		
	1	2	3
血清ビリルビン(mg/dL)	1～<2.0	2.0～3.0	>3.0
血清アルブミン(g/dL)	>3.5	2.8～3.5	<2.8
腹水	なし	軽度(管理容易)	中等度(管理困難)
脳症	なし	I度、II度(軽度)	III度、IV度(昏睡)
プロトロンビン時間の延長(秒)	1～<4.0	4.0～6.0	>6.0

Pugh, R. N.H. et al.:Brit. J. Surg., 60(8):646-64, 1973

注) 承認用法及び用量：通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

【解説】

本剤はPDE5（ホスホジエステラーゼ5）阻害剤であり、PDE5が存在する血管平滑筋において一酸化窒素（NO）の弛緩反応を増強することが認められている。したがって、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考えられる。また海外におけるニトログリセリン舌下投与との相互作用を検討した臨床試験において、本剤とニトログリセリンとの併用による重篤な低血圧が2例認められている。[「VIII.7.(1) 1) ニトログリセリンとの相互作用（外国人のデータ）」の項（P.76）参照]

1. 警告

- 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]

【解説】

因果関係は明らかではないが、海外において本剤投与後に心筋梗塞が発症した症例が報告されていることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

【解説】

一般的な注意として「禁忌」に設定した。本剤により発疹等の過敏症の既往が判明した患者では過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため、本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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]

【解説】

「VIII.1. 警告内容とその理由」の項（P.69）参照

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.3 心血管系障害を有するなど性行為が不相当と考えられる患者 [1.2、8.1参照]

【解説】

性行為は血圧、心拍数を増加させるため、勃起不全の治療を開始する前に脳・心血管系の状態に注意を払う必要がある。脳・心血管系の状態によって性行為が不相当と考えられる患者には本剤を投与しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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]

【解説】

本剤の心臓伝導系に対する影響を検討した試験において本剤投与によるQTc延長が認められている。[「VIII.7.(1) 4 クラスIA又はクラスIIIの抗不整脈薬との併用」の項（P.81-82）参照]

先天性のQT延長を有する患者（QT延長症候群）、あるいはQT延長が報告されているクラスIA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスIII（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者では本剤服用後にQT延長が増強されるおそれがあることから「禁忌」に設定した。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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]

【解説】

性行為は血圧、心拍数を増加させるため、勃起不全の治療を開始する前に脳・心血管系の状態に注意を払う必要がある。脳・心血管系の状態によって性行為が不相当と考えられる患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.6 重度の肝障害のある患者 [9.3.1参照]

【解説】

海外で実施された肝障害患者における薬物動態試験では、中等度の肝障害患者（Child-Pugh class B）における本剤投与後の血漿中濃度（未変化体AUC及びC_{max}）は、健康成人に比べて、約2.3～2.6倍に増加した。[「VII.10.(3) 肝障害患者における血中濃度」の項（P.68）参照]

本剤は主として、肝で代謝され胆汁を介して排泄されることから、肝障害患者におけるAUC及びC_{max}の上昇は、肝クリアランス能の低下によると考えられる。重度の肝障害のある患者では、本剤の代謝及び排泄経路から考えると非常に高い血漿中濃度に達するおそれがあることから、「禁忌」に設定した。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.7 血液透析が必要な腎障害のある患者 [9.2.1参照]

【解説】

これらの患者に対してはこれまでに本剤の安全性が検討されていないことから「禁忌」に設定した。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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]

【解説】

これらの患者に対してはこれまでに本剤の安全性が検討されていないことから「禁忌」に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.9 不安定狭心症のある患者 [1.2、8.1参照]

【解説】

これらの患者に対してはこれまでに本剤の安全性が検討されていないことから「禁忌」に設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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、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、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]

【解説】

リトナビル、ケトコナゾール（外用剤を除く）等チトクロームP450 3A4を強く阻害する薬剤を投与している患者では本剤の血漿中濃度が著明に増加することがあるため、「禁忌」に設定した。[「VIII.7.(1) 3) CYP3A4を阻害する薬剤との併用」の項（P.78-81）参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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。]

【解説】

網膜色素変性症は、先天性進行性夜盲をきたす遺伝性の網膜疾患であり、その患者の一部にPDE6（ホスホジエステラーゼ6）のBサブユニット遺伝子異常を有することが知られており、本剤ではPDE5（ホスホジエステラーゼ5）阻害作用の約1/16のPDE6阻害作用が認められている。また、本剤の臨床試験においても本疾患は対象から除外されており、臨床使用経験がないことも勘案し、「禁忌」に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」（P.12）を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」（P.13）を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

【解説】

心血管系障害のある患者に対する注意を喚起するため設定した。

8. 重要な基本的注意

- 8.2 臨床薬理試験において本剤投与によるQTc延長がみられていることから、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]

【解説】

健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において、本剤投与によるQTc間隔の延長が認められている。[「VIII.7.(1)4 クラスIA又はクラスIIIの抗不整脈薬との併用」の項（P.81-82）参照]
心血管系障害を有する患者あるいは、本剤の血漿中濃度が増加することが認められている中等度あるいは重度の肝障害患者[「VII.10.(3) 肝障害患者における血中濃度」の項（P.68）参照]では、心臓伝導系障害のリスクが高まるおそれがあるため設定した。

8. 重要な基本的注意

- 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。

【解説】

海外の臨床薬理試験（中高年健康男子を対象とした反復投与試験）における40 mg^注投与例において、持続勃起が2例に認められている。いずれも40 mgを隔日1回投与された51歳と45歳の白人男性で、持続勃起は投与開始後3週目（少なくとも13回投与後）に発現し、7～9時間後に消失した。51歳の被験者は無処置にて消失したが、45歳の被験者はアイスパックによる処置を必要とした。持続勃起は、処置を速やかに行わない場合、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ため、勃起が4時間以上持続する場合には、直ちに医師の診断を受けるよう患者に指導すること。

注) 承認用法・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。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

8. 重要な基本的注意

- 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。

【解説】

国内及び海外の臨床試験において「めまい」、「視覚異常（副作用名：視覚異常、目の異常、羞明）」等が認められている。これらの副作用が発現した場合には、自動車の運転や機械の操作に従事する場合に危険を伴う可能性があるため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 重要な基本的注意

- 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]

【解説】

PDE5阻害薬投与中に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ため、急激な視力喪失が現れた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに診察を受ける必要があるため設定した⁶⁴。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

【解説】

陰茎の屈曲、線維化、Peyronie病（形成性陰茎硬化）等の陰茎に構造上欠陥のある患者は、性行為そのものが困難であり、痛みを伴う可能性があるため設定した。

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

- 9.1.2 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

【解説】

これらの患者では持続勃起症の発現が懸念されることから設定した。

持続勃起は、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ため、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患者に指導すること。

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

- 9.1.3 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。

【解説】

漢方薬を含む他の勃起不全治療薬との併用使用の経験がないことから、これらを投与中の患者に対して設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

9.1.4 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。

【解説】

in vitro 試験において、臨床用量以上の用量において、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おり、かつ、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ため設定した。

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

9.1.5 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。

(2) 腎機能障害患者

9 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

【解説】

これらの患者に対してはこれまでに本剤の安全性が検討されていないことから「禁忌」に設定した。

(3) 肝機能障害患者

9 特定の背景を有する患者に関する注意

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（5 mg）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]

【解説】

海外で実施された肝障害患者における薬物動態試験では、中等度の肝障害（Child-Pugh class B）患者における本剤投与後の血漿中濃度（AUC及びC_{max}）は、健康成人に比べて、約2.3～2.6倍に増加したことから、中等度の肝障害のある患者では、5 mgを開始用量とすることが適切であると判断し、設定した。 [「VII.10.(3) 肝障害患者における血中濃度」の項（P.68）参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

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。本剤の血漿中濃度が上昇することがある。 [16.6.3参照]

【解説】

高齢者では肝機能をはじめ、一般的に生理機能が低下していることが多く、症例によっては本剤の血漿中濃度が著明に上昇する可能性があることから設定した。 [「VII.10.(1) 高齢者における血中濃度」の項（P.66）参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

本剤は、主にP450 3A4（CYP3A4）により代謝される。

1) ニトログリセリンとの相互作用（外国人のデータ）³⁹⁾

10 相互作用

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、過度に血圧を低下させることがある。	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。

【解説】

本剤は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、降圧作用を増強し、過度に血圧を低下させるおそれがあるため、当該薬との併用は「併用禁忌」とした。

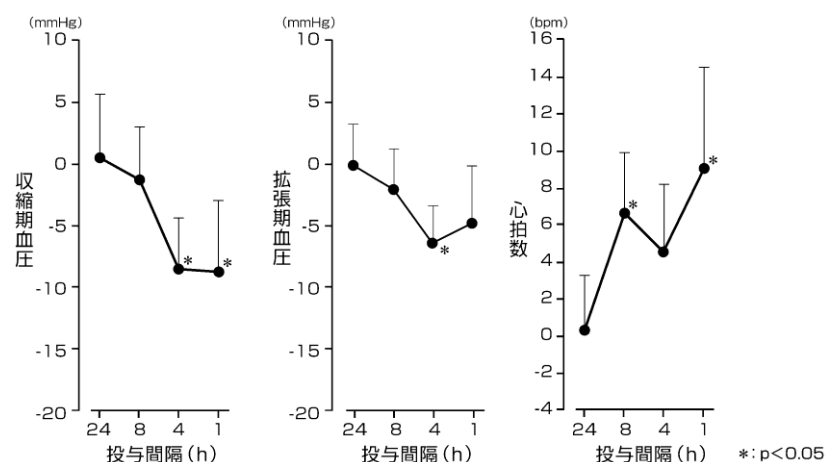
健康成人男子18例に対し、バルデナフィル20 mg及びニトログリセリン0.4 mg舌下錠を24時間、8時間、4時間及び1時間の投与間隔をあけて併用投与した場合、本剤投与24時間後にニトログリセリンを投与した場合の坐位血圧及び心拍数の変動は、ニトログリセリン単独投与時と類似したものであった。また、本剤投与8時間後にニトログリセリンを投与した場合には心拍数の有意な増加が認められたが、血圧の変化はわずかであり、有意差は認められなかった。

ニトログリセリンの投与4時間前又は1時間前に本剤を投与した場合には、プラセボを投与した場合に比して、ニトログリセリン投与後の血圧が収縮期で最大約9mmHg、拡張期で最大約6mmHg低下し、また、心拍数も最大約5～9bpm増加しており、いずれも有意差が認められた（ $p < 0.05$ 、共分散分析）。

なお、17例中8例に有害事象が認められ、その内訳はめまいが5例、低血圧が3例であった。低血圧が認められた3例のうち2例は85mmHg未満への立位収縮期血圧の低下がみられた重篤例であった。

ニトログリセリンとバルデナフィル投与時における血圧心拍数の変化量

（点推定値及び90%信頼区間）



VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ニトログリセリンとバルデナフィル投与時における血圧及び心拍数の変化量
 (投与後0~120分)
 (1時間後に投与)

バイタルサイン		単独	併用	差 (併用－単独)
収縮期血圧 (mmHg)	投与前からの 最大変化量の平均値	-16.78	-25.65	-8.87
	投与前からの 平均変化量の平均値	-2.03	-6.6	-4.57
拡張期血圧 (mmHg)	投与前からの 最大変化量の平均値	-18.91	-24.34	-5.43
	投与前からの 平均変化量の平均値	-3.13	-6.52	-3.4
心拍数 (bpm)	投与前からの 最大変化量の平均値	12.67	19.3	6.63
	投与前からの 平均変化量の平均値	-0.85	0.75	1.6

2) リオシグアトとの相互作用

10 相互作用

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
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。

【解説】

本剤とリオシグアトはNO-sGC-cGMPシグナル経路に働くため、併用により全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) CYP3A4を阻害する薬剤との併用

【解説】

本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝されるため、本酵素に対して阻害作用を有する薬剤と併用した場合には、本剤の C_{max} 、AUCが増加することが認められている。したがって、CYP3A4を阻害するリトナビル（ノービア）、アタザナビル（レイアタツ）、ホスアンプレナビル（レクシヴァ）、ロピナビル・リトナビル（カレトラ）、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）、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）、コビス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）との併用は「併用禁忌」とした。

①リトナビルとの相互作用（外国人のデータ）⁴⁰⁾

10 相互作用

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
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、 C_{max} 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。	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。

【解説】

健康成人男子18例に対し、リトナビル600 mg1日2回反復投与時に、バルデナフィル5 mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルの AUC_{0-24} 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。

リトナビル併用時におけるバルデナフィルの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC_{0-24} [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$]	AUC [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$]	C_{max} [$\mu\text{g}/\text{L}$]	$t_{max}^a)$ [h]	$t_{1/2}$ [h]
単独投与	7.11(2.01)	7.19(2.02)	2.37(2.14)	1.0(0.5-2.0)	2.64(1.72)
併用投与	349.1(1.24)	778.9(1.42)	30.05(1.41)	2.0(0.5-24)	25.66(1.72)
併用/単独比	49.07	108.3	12.69	—	9.70

—：算出せず、a)中央値（範囲）

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=18

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②アタザナビル、ホスアンプレナビル、ロピナビル・リトナビル、ダルナビルを含有する製剤との相互作用

10 相互作用

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
CYP3A4 を阻害する薬剤 アタザナビル（レイアタツ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） 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、シムツーザ） [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。	CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少する。

【解説】

本剤とアタザナビル、ホスアンプレナビル、ロピナビル・リトナビル、ダルナビルを含有する製剤との併用について検討されたデータはないが、併用した際に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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

③ケトコナゾール（外用剤を除く）（経口剤は国内未発売）、イトラコナゾールとの相互作用（外国人のデータ）⁴¹⁾

10 相互作用

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
CYP3A4 を阻害する薬剤 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、 C _{max} が4倍に上昇するとの報告 がある。	CYP3A4 阻害によりクリ アランスが減少する。

【解説】

i) ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

健康成人男子12例に対し、ケトコナゾール200 mg（経口剤は国内未発売）を経口にて1日1回反復投与時にバルデナフィル5 mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC_{norm}及びC_{max, norm}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。

ケトコナゾール併用時におけるバルデナフィルの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC _{norm} ^{a)} [g·h/L]	C _{max, norm} ^{b)} [g/L]	AUC [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	t _{max} ^{c)} [h]	t _{1/2} [h]
単独投与	319(1.74)	103(1.77)	76.3(1.71)	24.6(1.76)	0.75(0.5-4.0)	3.89(1.20)
併用投与	3171(1.44)	418(1.26)	190(1.46)	25.0(1.32)	1.75(0.75-5.0)	4.82(1.22)
併用/単独比	9.95	4.06	2.49	1.02	—	1.23

—：算出せず

幾何平均値(幾何標準偏差)、n=12

a)AUC/(投与量[mg]/体重[kg])、b)C_{max}/(投与量[mg]/体重[kg])、c)中央値(範囲)

単独投与群とケトコナゾール併用投与時で本剤の投与量が異なるため、評価にあたりAUC及びC_{max}は体重あたりの投与量で補正した。

ii) イトラコナゾール

本剤とイトラコナゾールとの併用について検討されたデータはないが、併用した際に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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

④コビシタットを含有する製剤との併用

10 相互作用

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
CYP3A4を阻害する薬剤 コビシ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 ザ) [2.10 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	コビシタットの CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少する。

【解説】

本剤は主にCYP3A4により代謝される。スタリビルド錠の配合成分であるコビシタットはCYP3A4に対する阻害作用がリトナビルと類似の性質を有しているため、併用により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

4) クラスⅠA又はクラスⅢの抗不整脈薬との併用

10 相互作用

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
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。	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。

【解説】

本剤の心臓伝導系に対する影響を検討した試験において、本剤投与によるQTc延長が認められている（P.82参照）。クラスⅠA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬はQT延長作用を有しており、これらを投与中の患者では、本剤投与後にQT延長が増強されるおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

QT間隔に対する影響（外国人のデータ）⁶⁴⁾

健康成人男子59例に対し、バルデナフィル10 mg、80 mg^{注)}、シルデナフィル50 mg、400 mg^{*}、モキシフロキサシン400 mg及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により単回投与した。12誘導心電図を各単回投与前に3回（投与30日以内、30分前及び15分前）及び投与後に5回（30分後、1時間後、1.5時間後、2.5時間後及び4時間後）測定した。バルデナフィルの通常臨床用量である10 mg投与におけるQTcFの延長時間は平均8msec、8倍量の80 mg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50 mg及び400 mg投与時と大きな差異は認められなかった。

投与1時間後におけるバルデナフィル、シルデナフィル及びモキシフロキサシンのQT延長時間と心拍数の変化量

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 ^{a)} 延長時間 (msec)
バルデナフィル80 mg ^{b)}	-2(-4, 0)	6 (5, 7)	10(8, 11)
バルデナフィル10 mg	-2(-4, 0)	5 (4, 6)	8(6, 9)
シルデナフィル400 mg ^{b)}	-1(-3, 1)	5 (4, 6)	9(8, 11)
シルデナフィル50 mg	-2(-4, 0)	4 (3, 5)	6(5, 8)
モキシフロキサシン400 mg	3(1, 5)	2 (1, 3)	8(6, 9)

a)Fridericia補正QT

b)バルデナフィル80 mg、シルデナフィル400 mgは国内承認用量と異なる。

※シルデナフィル400 mgは国内承認用量と異なる。

注) 承認用法及び用量：通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

1) CYP3A4を阻害する薬剤との併用

① エリスロマイシンとの相互作用（外国人のデータ）⁴²⁾

10 相互作用		
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、C _{max} が3倍に上昇するとの報告がある。	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。

【解説】

エリスロマイシンとの併用により、降圧作用が増強あるいは本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は「併用注意」とした。

健康成人男子12例に対し、エリスロマイシン500 mg1日3回反復投与時にバルデナフィル5 mg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。

エリスロマイシン併用時におけるバルデナフィルの薬物動態学的パラメータ

投与方法	AUC _{norm} ^{a)} [g・h/L]	C _{max, norm} ^{b)} [g/L]	C _{max} [µg/L]	AUC [µg・h/L]	t _{max} ^{c)} [h]	t _{1/2} [h]
単独投与	204(1.74)	63.9(1.70)	16.6(1.62)	53.0(1.65)	1.0(0.5-2.0)	3.83(1.36)
併用投与	821(1.63)	199(1.63)	12.9(1.58)	53.3(1.57)	1.0(0.5-3.0)	4.62(1.29)
併用/単独比	4.03	3.12	0.78	1.01	—	1.21

—：算出せず、a)AUC/(投与量[mg]/体重[kg])、

幾何平均値(幾何標準偏差)、n=12

b)C_{max}/(投与量[mg]/体重[kg])、c)中央値(範囲)

単独投与時とエリスロマイシン併用投与時で本剤の投与量が異なるため、評価にあたりAUC及びC_{max}は体重あたりの投与量で補正した。

② ビカルタミドとの相互作用

10 相互作用		
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 ビカルタミド	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。

【解説】

ビカルタミドはCYP3A4阻害作用を有する、前立腺癌を適応症とする非ステロイド性の抗アンドロゲン薬である。本剤は前立腺癌治療中の患者にも投与される可能性があることから、ビカルタミドと併用される可能性がある。本剤とビカルタミドとの薬物相互作用試験は実施されておらず、国内外臨床試験においても、抗アンドロゲン薬を服用している患者を試験対象から除外していたことから、本剤とビカルタミドが併用された症例はなかった。しかしながら、主にCYP3A4により代謝される本剤とCYP3A4を阻害するビカルタミドとを併用した場合、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) CYP3A4を誘導する薬剤との併用

10 相互作用		
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。

【解説】

本剤の薬物動態に対するCYP3A4を誘導する薬剤（リファンピシン等）の影響を検討した薬物相互作用試験は実施されていない。しかしながら、リファンピシン等のCYP3A4を誘導する薬剤については、CYP3A4により代謝される薬剤のAUCを低下させることが知られており、本剤に対しても同様の影響を及ぼす可能性がある。したがって、リファンピシン等のCYP3A4を誘導する薬剤との併用により、本剤の薬物動態がどの程度影響を受けるか明らかでないものの、血漿中濃度の低下により本剤の治療効果が低下するおそれがある。

3) カルペリチドとの相互作用

10 相互作用		
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
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。

【解説】

カルペリチドは急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）の治療薬で、 α 型ヒトナトリウム利尿ペプチドの受容体に結合し、膜結合性グアニル酸シクラーゼを活性化させることにより、細胞内cGMPを増加させ、血管拡張作用や利尿作用を示す薬剤である。現在のところ、本剤とカルペリチドとの併用に関する非臨床及び臨床データは得られていない。しかしながら、本剤との併用により血管拡張作用による降圧作用が増強するおそれがあることから、同種同効品であるシルデナフィルと同様に、カルペリチドとの併用は「併用注意」とした。

4) α 遮断薬との併用

10 相互作用		
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
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ため、 α 遮断薬と併用する場合には、 α 遮断薬との投与間隔を考慮すること。	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。

【解説】

海外で実施された α 遮断薬（テラゾシン、タムスロシン）との相互作用試験において、血圧低下例がみられたことから、 α 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

①テラゾシンとの相互作用（外国人のデータ）

i) 中高年健康成人男子30例に対し、テラゾシン10 mg1日1回（国内で承認されている1日最高用量は8 mg）反復投与時の定常状態において、バルデナフィル10 mg、20 mg及びプラセボをテラゾシンと同時ならびに投与6時間後に単回投与した。バルデナフィルをテラゾシンと同時に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、立位の収縮期血圧で最大14～23mmHg、拡張期血圧で最大9mmHg低下した。バルデナフィルをテラゾシン投与6時間後に投与した場合には、立位血圧がそれぞれ最大7～11mmHg及び4～7mmHg低下した。テラゾシン投与の6時間後にバルデナフィルを投与した試験において、10 mg投与後に起立性低血圧及びめまいが1例に、20 mg投与後に胃食道逆流が、次いで実施した10 mg投与後に食道潰瘍が1例認められ、いずれも中止とした。また、同時投与の第1期において、26例中13例に低血圧もしくは起立性低血圧が発現したため、試験全体を中止した⁶⁵⁾。

テラゾシンとバルデナフィル投与時における血圧及び脈拍数の変化量

（同時投与）

バイタルサイン		プラセボ (n=9)	バルデナフィル 10 mg(n=8)	バルデナフィル 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)
立位脈拍数(bpm)	ベースライン	75 (6.5)	76(12.1)	72(11.5)
	最小値	95 (8.8)	100(18.7)	100(12.8)
	ベースラインからの 最大変化量	19 (5.2)	24(10.3)	28(11.7)

算術平均値(算術標準偏差)

（6時間後に投与）

バイタルサイン	投与群*	平均値 ^{a)} ± S.E.	点推定値 ^{b)} (プラセボとの差)
立位収縮期血圧 (mmHg) ^{c)}	プラセボ	-10 ± 1.40	
	バルデナフィル10 mg	-17 ± 1.40	-7
	バルデナフィル20 mg	-21 ± 1.40	-11
立位拡張期血圧 (mmHg) ^{c)}	プラセボ	-5 ± 0.96	
	バルデナフィル10 mg	-9 ± 0.95	-4
	バルデナフィル20 mg	-12 ± 0.96	-7
立位脈拍数(bpm) ^{d)}	プラセボ	4 ± 1.61	
	バルデナフィル10 mg	11 ± 1.60	7
	バルデナフィル20 mg	11 ± 1.60	7

*プラセボ(n=28)、バルデナフィル10 mg(n=29)、バルデナフィル20 mg(n=28)

a)ANCOVAモデルからの算術平均値、b)算術平均値の差、c)ベースラインからの最大変化量(最小値－最大値)、d)ベースラインからの最大変化量(最大値－最小値)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ii) 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5 mg及びプラセボをテラゾシンと同時ならびに投与6時間後に単回投与した。バルデナフィルをテラゾシンと同時に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、臥位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大3mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下した。バルデナフィルをテラゾシン投与6時間後に投与した場合には、臥位血圧がそれぞれ最大4mmHg及び5mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大3mmHg低下した。なお、本試験で認められた有害事象のほとんどは一過性の頭痛、鼻炎もしくはほてりであり、いずれも軽度であった⁶⁶⁾。テラゾシンとの併用時においても有害事象プロファイルを悪化させず、バルデナフィルによる治療を受ける患者に対し臨床問題となるとは考えられなかった。

テラゾシンとバルデナフィル投与時における血圧及び脈拍数の変化量

(同時投与)

バイタルサイン		投与群(n=20)	平均値 ^{a)}	点推定値 (プラセボとの差)
臥位	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-10	
		バルデナフィル5 mg	-14	-4
	拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-8	
		バルデナフィル5 mg	-10	-2
	脈拍数(bpm)	プラセボ	7	
		バルデナフィル5 mg	8	1
立位	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-13	
		バルデナフィル5 mg	-16	-3
	拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-9	
		バルデナフィル5 mg	-11	-2
	脈拍数(bpm)	プラセボ	8	
		バルデナフィル5 mg	10	3

a) ANCOVAによる調整済み平均値

(6時間後に投与)

バイタルサイン		投与群(n=19)	平均値 ^{a)}	点推定値 (プラセボとの差)
臥位	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-7	
		バルデナフィル5 mg	-11	-4
	拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-5	
		バルデナフィル5 mg	-9	-5
	脈拍数(bpm)	プラセボ	5	
		バルデナフィル5 mg	7	1
立位	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-9	
		バルデナフィル5 mg	-13	-4
	拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-5	
		バルデナフィル5 mg	-9	-3
	脈拍数(bpm)	プラセボ	5	
		バルデナフィル5 mg	6	1

a) ANCOVAによる調整済み平均値

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②タムスロシンとの相互作用（外国人のデータ）

i) 中高年健康成人男子30例に対し、タムスロシン0.4 mg1日1回（国内承認用法・用量は0.2 mg1日1回食後投与）反復投与時の定常状態において、バルデナフィル10 mg、20 mg及びプラセボをタムスロシン投与4時間後ならびに投与10時間後に単回投与した。バルデナフィルをタムスロシン投与4時間後に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、立位の収縮期血圧で最大8mmHg、拡張期血圧で最大7mmHg低下した。バルデナフィルをタムスロシン投与10時間後に投与した場合には、立位血圧がそれぞれ最大4～8mmHg及び3～4mmHg低下した。なお、本試験で認められた有害事象は、タムスロシン投与10時間後にバルデナフィル10 mgを投与した時21例中12例に、バルデナフィル20 mgでは24例中12例に認められた。タムスロシン投与4時間後の時は、バルデナフィル10 mgで16例中13例、バルデナフィル20 mgで13例中9例に認められた。主な有害事象はほてり、頭痛であった⁶⁷⁾。

タムスロシンとバルデナフィル投与における血圧および脈拍数の変化量 （4時間後に投与）

バイタルサイン	投与群*	平均値 ^{a)} ±S.E.	点推定値 ^{b)} (プラセボとの差)
立位収縮期血圧(mmHg) ^{c)}	プラセボ	-11 ± 2.6	
	バルデナフィル10 mg	-19 ± 2.5	-8
	バルデナフィル20 mg	-19 ± 2.7	-8
立位拡張期血圧(mmHg) ^{c)}	プラセボ	-7 ± 2.5	
	バルデナフィル10 mg	-14 ± 2.4	-7
	バルデナフィル20 mg	-13 ± 2.5	-7
立位脈拍数(bpm) ^{d)}	プラセボ	12 ± 3.0	
	バルデナフィル10 mg	9 ± 3.0	-3
	バルデナフィル20 mg	9 ± 3.1	-2

*プラセボ(n=15)、バルデナフィル10 mg(n=16)、バルデナフィル20 mg(n=13)

a)ANCOVAモデルからの算術平均値、b)算術平均値の差、c)ベースラインからの最大変化量(最小値－最大値)、d)ベースラインからの最大変化量(最大値－最小値)

（10時間後に投与）

バイタルサイン	投与群*	平均値 ^{a)} ±S.E.	点推定値 ^{b)} (プラセボとの差)
立位収縮期血圧(mmHg) ^{c)}	プラセボ	-9 ± 2.1	
	バルデナフィル10 mg	-13 ± 2.1	-4
	バルデナフィル20 mg	-17 ± 2.1	-8
立位拡張期血圧(mmHg) ^{c)}	プラセボ	-8 ± 1.4	
	バルデナフィル10 mg	-11 ± 1.4	-3
	バルデナフィル20 mg	-12 ± 1.4	-4
立位脈拍数(bpm) ^{d)}	プラセボ	7 ± 2.1	
	バルデナフィル10 mg	11 ± 2.2	4
	バルデナフィル20 mg	13 ± 2.2	6

*プラセボ(n=21)、バルデナフィル10 mg(n=21)、バルデナフィル20 mg(n=24)

a)ANCOVAモデルからの算術平均値、b)算術平均値の差、c)ベースラインからの最大変化量(最小値－最大値)、d)ベースラインからの最大変化量(最大値－最小値)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ii) 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5 mg及びプラセボをタムスロシンと同時ならびに投与6時間後に単回投与した。バルデナフィルをタムスロシンと同時に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、臥位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大1mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大6mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下した。バルデナフィルをタムスロシン投与6時間後に投与した場合には、臥位血圧がそれぞれ最大5mmHg及び3mmHg低下し、立位の収縮期血圧で最大4mmHg、拡張期血圧で最大2mmHg低下した。なお、本試験で認められた有害事象のほとんどは一過性の頭痛、鼻炎もしくはほてりであり、いずれも軽度であった⁶⁶⁾。

タムスロシンとの併用時においても有害事象プロファイルを悪化させず、バルデナフィルによる治療を受ける患者に対し臨床問題となるとは考えられなかった。

タムスロシンとバルデナフィル投与時における血圧及び脈拍数の変化量

(同時投与)

バイタルサイン		投与群	平均値 ^{a)}	点推定値 (プラセボとの差)
臥位 (n=21)	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-8	
		バルデナフィル5 mg	-12	-4
	拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-7	
		バルデナフィル5 mg	-8	-1
脈拍数(bpm)	プラセボ	5		
	バルデナフィル5 mg	8	2	
立位 (n=20)	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-9	
		バルデナフィル5 mg	-15	-6
	拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-7	
		バルデナフィル5 mg	-9	-2
脈拍数(bpm)	プラセボ	8		
	バルデナフィル5 mg	9	1	

a) ANCOVAによる調整済み平均値

(6時間後に投与)

バイタルサイン		投与群(n=20)	平均値 ^{a)}	点推定値 (プラセボとの差)
臥位	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-9	
		バルデナフィル5 mg	-14	-5
	拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-8	
		バルデナフィル5 mg	-10	-3
脈拍数(bpm)	プラセボ	5		
	バルデナフィル5 mg	7	2	
立位	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-11	
		バルデナフィル5 mg	-16	-4
	拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-7	
		バルデナフィル5 mg	-9	-2
脈拍数(bpm)	プラセボ	5		
	バルデナフィル5 mg	6	2	

a) ANCOVAによる調整済み平均値

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

③タムスロシンが投与されている前立腺肥大症患者における相互作用（外国人のデータ）

タムスロシン0.4 mg1日1回又は0.8 mg1日1回（国内承認用法・用量は0.2 mg1日1回食後投与）による治療で状態が安定している前立腺肥大症患者23例に対し、ステージⅠではバルデナフィル10 mgとプラセボをタムスロシンの投与と同時に単回投与した。3～5日間の休薬期間において、ステージⅡではバルデナフィル20 mgとプラセボをタムスロシンの投与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に比べて、臥位の収縮期血圧で最大4～5mmHg、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。なお、本試験で認められた有害事象は、バルデナフィル10 mgを投与した時22例中11例に、バルデナフィル20 mgでは22例中12例に認められた。主な有害事象はほてり、頭痛及び鼻閉であった⁶⁸⁾。

タムスロシンとバルデナフィル投与時における血圧の変化量

	バイタルサイン ^{c)}		投与群	平均値 ^{a)}	点推定値 ^{b)} (プラセボとの差)
ステージⅠ (n=22)	臥位	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-9.6	
			バルデナフィル10 mg	-14.1	-5
		拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-8.4	
			バルデナフィル10 mg	-10.6	-2
	立位	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-10.4	
			バルデナフィル10 mg	-13.9	-4
拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-9.0			
	バルデナフィル10 mg	-9.9	-1		
ステージⅡ (n=22)	臥位	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-9.5	
			バルデナフィル20 mg	-13.5	-4
		拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-8.4	
			バルデナフィル20 mg	-11.3	-3
	立位	収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	-9.1	
			バルデナフィル20 mg	-13.2	-4
拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	-8.0			
	バルデナフィル20 mg	-11.3	-3		

a) 共分散分析で求めた最小二乗平均値

b) 算術平均値の差

c) ベースラインからの最大変化量(最小値－最大値)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11. 副作用				
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	頻脈、高血圧	失神、低血圧、顔面浮腫、心筋虚血、心筋梗塞 ^{注1)}	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1) 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]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

1) 使用成績調査における副作用

副作用発現状況一覧（使用成績調査：2004年4月23日～2012年4月22日）

	承認時	使用成績調査	合計
調査施設数	817	640	1457
調査症例数	7993	3118	11111
副作用等の発現症例数	2463	78	2541
副作用等の発現件数	4212	93	4305
副作用等の発現症例率	30.81%	2.50%	22.87%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	60(0.75)	1(0.03)	61(0.55)
気管支炎	1(0.01)		1(0.01)
眼感染	1(0.01)		1(0.01)
インフルエンザ	4(0.05)		4(0.04)
迷路炎	1(0.01)		1(0.01)
鼻咽頭炎	7(0.09)		7(0.06)
鼻炎	43(0.54)	1(0.03)	44(0.40)
副鼻腔炎	3(0.04)		3(0.03)
歯肉腫瘍	1(0.01)		1(0.01)
口腔ヘルペス	1(0.01)		1(0.01)
血液およびリンパ系障害	1(0.01)		1(0.01)
貧血	1(0.01)		1(0.01)
免疫系障害	4(0.05)		4(0.04)
アナフィラキシーショック	1(0.01)		1(0.01)
過敏症	1(0.01)		1(0.01)
季節性アレルギー	2(0.03)		2(0.02)
代謝および栄養障害	15(0.19)		15(0.14)
糖尿病	2(0.03)		2(0.02)
高血糖	1(0.01)		1(0.01)
高カリウム血症	1(0.01)		1(0.01)
高トリグリセリド血症	2(0.03)		2(0.02)
高尿酸血症	2(0.03)		2(0.02)
低血糖症	1(0.01)		1(0.01)
低カリウム血症	1(0.01)		1(0.01)
食欲亢進	2(0.03)		2(0.02)
食欲減退	1(0.01)		1(0.01)
高脂血症	1(0.01)		1(0.01)
2型糖尿病	1(0.01)		1(0.01)
精神障害	50(0.63)		50(0.45)
異常な夢	1(0.01)		1(0.01)
激越	1(0.01)		1(0.01)
無オルガズム症	1(0.01)		1(0.01)
不安	6(0.08)		6(0.05)
抑うつ気分	1(0.01)		1(0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
うつ病	1(0.01)		1(0.01)
解離性障害	1(0.01)		1(0.01)
不快気分	2(0.03)		2(0.02)
多幸気分	1(0.01)		1(0.01)
全般性不安障害	1(0.01)		1(0.01)
不眠症	24(0.30)		24(0.22)
リビドー減退	1(0.01)		1(0.01)
神経過敏	3(0.04)		3(0.03)
悪夢	1(0.01)		1(0.01)
早漏	1(0.01)		1(0.01)
落ち着きのなさ	1(0.01)		1(0.01)
睡眠障害	3(0.04)		3(0.03)
涙ぐむ	1(0.01)		1(0.01)
緊張	1(0.01)		1(0.01)
過覚醒	1(0.01)		1(0.01)
オルガズム感減少	1(0.01)		1(0.01)
精神病性障害	1(0.01)		1(0.01)
神経系障害	1095(13.70)	15(0.48)	1110(9.99)
健忘	1(0.01)		1(0.01)
無嗅覚	1(0.01)		1(0.01)
前兆	1(0.01)		1(0.01)
灼熱感	7(0.09)		7(0.06)
脳血管発作	1(0.01)		1(0.01)
痙攣	1(0.01)		1(0.01)
意識レベルの低下	1(0.01)		1(0.01)
浮動性めまい	129(1.61)		129(1.16)
味覚異常	2(0.03)		2(0.02)
蟻走感	1(0.01)		1(0.01)
頭部不快感	4(0.05)	1(0.03)	5(0.05)
頭痛	923(11.55)	14(0.45)	937(8.43)
感覚鈍麻	8(0.10)		8(0.07)
嗜眠	4(0.05)		4(0.04)
精神的機能障害	1(0.01)		1(0.01)
片頭痛	3(0.04)		3(0.03)
末梢性ニューロパチー	1(0.01)		1(0.01)
眼振	1(0.01)		1(0.01)
錯感覚	21(0.26)		21(0.19)
嗅覚錯誤	1(0.01)		1(0.01)
失神寸前の状態	1(0.01)		1(0.01)
精神運動亢進	2(0.03)		2(0.02)
坐骨神経痛	1(0.01)		1(0.01)
副鼻腔炎に伴う頭痛	14(0.18)		14(0.13)
傾眠	15(0.19)		15(0.14)
昏迷	1(0.01)		1(0.01)
失神	6(0.08)		6(0.05)
緊張性頭痛	7(0.09)		7(0.06)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
振戦	4(0.05)		4(0.04)
平衡障害	1(0.01)		1(0.01)
下肢静止不能症候群	1(0.01)		1(0.01)
睡眠の質低下	1(0.01)		1(0.01)
眼障害	234(2.93)	2(0.06)	236(2.12)
眼の異常感	12(0.15)		12(0.11)
弱視	1(0.01)		1(0.01)
眼精疲労	1(0.01)		1(0.01)
色視症	4(0.05)		4(0.04)
後天性色盲	2(0.03)		2(0.02)
結膜変色	1(0.01)		1(0.01)
結膜出血	1(0.01)		1(0.01)
結膜刺激	1(0.01)		1(0.01)
結膜炎	10(0.13)		10(0.09)
糖尿病網膜症	1(0.01)		1(0.01)
複視	1(0.01)		1(0.01)
眼乾燥	3(0.04)		3(0.03)
眼瞼紅斑	1(0.01)		1(0.01)
眼の障害	4(0.05)		4(0.04)
眼刺激	12(0.15)		12(0.11)
眼痛	2(0.03)		2(0.02)
眼部腫脹	3(0.04)		3(0.03)
流涙増加	11(0.14)		11(0.10)
散瞳	1(0.01)		1(0.01)
眼充血	34(0.43)	2(0.06)	36(0.32)
光視	2(0.03)		2(0.02)
羞明	28(0.35)		28(0.25)
光視症	3(0.04)		3(0.03)
網膜色素上皮症	1(0.01)		1(0.01)
網膜症	1(0.01)		1(0.01)
霧視	42(0.53)		42(0.38)
視力低下	3(0.04)		3(0.03)
視力障害	31(0.39)		31(0.28)
硝子体浮遊物	1(0.01)		1(0.01)
黄視症	1(0.01)		1(0.01)
視覚の明るさ	8(0.10)		8(0.07)
結膜充血	5(0.06)		5(0.05)
青視症	24(0.30)		24(0.22)
眼そう痒症	1(0.01)		1(0.01)
眼運動障害	1(0.01)		1(0.01)
耳および迷路障害	29(0.36)	1(0.03)	30(0.27)
乗物酔い	3(0.04)		3(0.03)
耳鳴	11(0.14)	1(0.03)	12(0.11)
回転性めまい	12(0.15)		12(0.11)
耳不快感	3(0.04)		3(0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
心臓障害	122(1.53)	12(0.38)	134(1.21)
不整脈	2(0.03)		2(0.02)
心房細動	4(0.05)		4(0.04)
第一度房室ブロック	1(0.01)		1(0.01)
左脚ブロック	1(0.01)		1(0.01)
右脚ブロック	2(0.03)		2(0.02)
伝導障害	1(0.01)		1(0.01)
心筋梗塞	1(0.01)		1(0.01)
心筋虚血	1(0.01)		1(0.01)
動悸	82(1.03)	12(0.38)	94(0.85)
上室性期外収縮	3(0.04)		3(0.03)
頻脈	24(0.30)		24(0.22)
心室性期外収縮	2(0.03)		2(0.02)
頻脈性不整脈	1(0.01)		1(0.01)
左室肥大	1(0.01)		1(0.01)
血管障害	860(10.76)	44(1.41)	904(8.14)
潮紅	673(8.42)	5(0.16)	678(6.10)
高血圧	13(0.16)		13(0.12)
低血圧	3(0.04)		3(0.03)
末梢冷感	1(0.01)		1(0.01)
血栓症	1(0.01)		1(0.01)
静脈瘤	1(0.01)		1(0.01)
血管拡張	8(0.10)		8(0.07)
出血	1(0.01)		1(0.01)
ほてり	171(2.14)	39(1.25)	210(1.89)
虚血	1(0.01)		1(0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	437(5.47)	11(0.35)	448(4.03)
喘息	1(0.01)		1(0.01)
咳嗽	1(0.01)		1(0.01)
咽喉乾燥	2(0.03)		2(0.02)
発声障害	1(0.01)		1(0.01)
呼吸困難	24(0.30)	2(0.06)	26(0.23)
鼻出血	11(0.14)		11(0.10)
喀血	1(0.01)		1(0.01)
しゃっくり	1(0.01)		1(0.01)
喉頭浮腫	1(0.01)		1(0.01)
鼻閉	327(4.09)	9(0.29)	336(3.02)
鼻乾燥	8(0.10)		8(0.07)
鼻閉塞	24(0.30)		24(0.22)
鼻浮腫	2(0.03)		2(0.02)
呼吸障害	1(0.01)		1(0.01)
萎縮性鼻炎	2(0.03)		2(0.02)
季節性鼻炎	1(0.01)		1(0.01)
鼻漏	5(0.06)		5(0.05)
副鼻腔うっ血	29(0.36)		29(0.26)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
くしゃみ	1(0.01)		1(0.01)
咽喉絞扼感	1(0.01)		1(0.01)
喘鳴	2(0.03)		2(0.02)
気道うっ血	1(0.01)		1(0.01)
鼻部不快感	4(0.05)		4(0.04)
副鼻腔障害	1(0.01)		1(0.01)
上気道閉塞	2(0.03)		2(0.02)
口腔咽頭痛	1(0.01)		1(0.01)
上気道咳症候群	1(0.01)		1(0.01)
胃腸障害	521(6.52)	2(0.06)	523(4.71)
腹部不快感	19(0.24)		19(0.17)
腹部膨満	8(0.10)		8(0.07)
腹痛	11(0.14)		11(0.10)
上腹部痛	46(0.58)		46(0.41)
呼気臭	1(0.01)		1(0.01)
便秘	4(0.05)		4(0.04)
便意切迫	1(0.01)		1(0.01)
下痢	29(0.36)		29(0.26)
口内乾燥	49(0.61)		49(0.44)
消化不良	233(2.92)		233(2.10)
嚥下障害	5(0.06)		5(0.05)
おくび	2(0.03)		2(0.02)
鼓腸	9(0.11)		9(0.08)
排便回数増加	2(0.03)		2(0.02)
胃拡張	1(0.01)		1(0.01)
胃炎	22(0.28)		22(0.20)
胃食道逆流性疾患	10(0.13)		10(0.09)
胃腸障害	1(0.01)		1(0.01)
消化器痛	2(0.03)		2(0.02)
舌痛	1(0.01)		1(0.01)
胃酸過多	9(0.11)		9(0.08)
口唇乾燥	1(0.01)		1(0.01)
口唇腫脹	1(0.01)		1(0.01)
悪心	89(1.11)	2(0.06)	91(0.82)
食道潰瘍	1(0.01)		1(0.01)
食道炎	1(0.01)		1(0.01)
消化性潰瘍	3(0.04)		3(0.03)
歯周病	1(0.01)		1(0.01)
直腸出血	1(0.01)		1(0.01)
流涎過多	1(0.01)		1(0.01)
嘔吐	13(0.16)		13(0.12)
肛門括約筋無緊張症	1(0.01)		1(0.01)
空気嚥下	1(0.01)		1(0.01)
心窩部不快感	6(0.08)		6(0.05)
胃障害	2(0.03)		2(0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
口の感覚鈍麻	2(0.03)		2(0.02)
口の錯感覚	1(0.01)		1(0.01)
肝胆道系障害	1(0.01)		1(0.01)
肝機能異常	1(0.01)		1(0.01)
皮膚および皮下組織障害	86(1.08)	1(0.03)	87(0.78)
ざ瘡	1(0.01)		1(0.01)
脱毛症	1(0.01)		1(0.01)
冷汗	3(0.04)		3(0.03)
アトピー性皮膚炎	1(0.01)		1(0.01)
薬疹	1(0.01)		1(0.01)
紅斑	37(0.46)		37(0.33)
毛髪変色	1(0.01)		1(0.01)
毛髪成長異常	1(0.01)		1(0.01)
多汗症	11(0.14)	1(0.03)	12(0.11)
寝汗	1(0.01)		1(0.01)
光線過敏性反応	10(0.13)		10(0.09)
そう痒症	8(0.10)		8(0.07)
発疹	7(0.09)		7(0.06)
皮膚熱感	2(0.03)		2(0.02)
顔面腫脹	3(0.04)		3(0.03)
皮膚のつっぱり感	1(0.01)		1(0.01)
全身性そう痒症	1(0.01)		1(0.01)
筋骨格系および結合組織障害	71(0.89)		71(0.64)
関節痛	7(0.09)		7(0.06)
背部痛	20(0.25)		20(0.18)
単径部痛	2(0.03)		2(0.02)
中足骨痛	1(0.01)		1(0.01)
筋固縮	1(0.01)		1(0.01)
筋痙攣	9(0.11)		9(0.08)
筋力低下	1(0.01)		1(0.01)
筋骨格痛	1(0.01)		1(0.01)
筋肉痛	15(0.19)		15(0.14)
頸部痛	4(0.05)		4(0.04)
四肢痛	6(0.08)		6(0.05)
顎痛	2(0.03)		2(0.02)
重感	1(0.01)		1(0.01)
筋緊張	1(0.01)		1(0.01)
筋骨格硬直	4(0.05)		4(0.04)
筋骨格不快感	2(0.03)		2(0.02)
四肢不快感	1(0.01)		1(0.01)
腎および尿路障害	11(0.14)		11(0.10)
血尿	3(0.04)		3(0.03)
神経因性膀胱	1(0.01)		1(0.01)
頻尿	2(0.03)		2(0.02)
腎臓痛	2(0.03)		2(0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
尿道痛	1(0.01)		1(0.01)
糖尿病性腎症	1(0.01)		1(0.01)
腎機能障害	1(0.01)		1(0.01)
生殖系および乳房障害	35(0.44)		35(0.32)
亀頭炎	1(0.01)		1(0.01)
乳房圧痛	1(0.01)		1(0.01)
射精障害	3(0.04)		3(0.03)
射精不能	1(0.01)		1(0.01)
精巣上体炎	1(0.01)		1(0.01)
勃起増強	6(0.08)		6(0.05)
性器発疹	1(0.01)		1(0.01)
血精液症	1(0.01)		1(0.01)
骨盤痛	1(0.01)		1(0.01)
陰茎痛	1(0.01)		1(0.01)
陰茎障害	1(0.01)		1(0.01)
持続勃起症	1(0.01)		1(0.01)
前立腺痛	1(0.01)		1(0.01)
前立腺炎	2(0.03)		2(0.02)
陰部そう痒症	2(0.03)		2(0.02)
自発陰茎勃起	3(0.04)		3(0.03)
精巣不快感	1(0.01)		1(0.01)
性器灼熱感	1(0.01)		1(0.01)
性器紅斑	1(0.01)		1(0.01)
勃起時疼痛	3(0.04)		3(0.03)
勃起不全	3(0.04)		3(0.03)
後天性包茎	1(0.01)		1(0.01)
性器感覚鈍麻	2(0.03)		2(0.02)
先天性、家族性および遺伝性障害	6(0.08)		6(0.05)
色盲	6(0.08)		6(0.05)
一般・全身障害および投与部位の状態	151(1.89)	2(0.06)	153(1.38)
無力症	10(0.13)	1(0.03)	11(0.10)
胸部不快感	11(0.14)	1(0.03)	12(0.11)
胸痛	5(0.06)		5(0.05)
悪寒	3(0.04)		3(0.03)
不快感	2(0.03)		2(0.02)
顔面浮腫	2(0.03)		2(0.02)
顔面痛	1(0.01)		1(0.01)
疲労	23(0.29)		23(0.21)
異常感	14(0.18)	1(0.03)	15(0.14)
冷感	2(0.03)		2(0.02)
熱感	42(0.53)		42(0.38)
びくびく感	1(0.01)		1(0.01)
全身性浮腫	1(0.01)		1(0.01)
宿酔	1(0.01)		1(0.01)
高熱	1(0.01)		1(0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
肥大	1(0.01)		1(0.01)
インフルエンザ様疾患	1(0.01)		1(0.01)
倦怠感	7(0.09)		7(0.06)
粘膜乾燥	1(0.01)		1(0.01)
非特異反応	1(0.01)		1(0.01)
粘膜浮腫	2(0.03)		2(0.02)
末梢性浮腫	3(0.04)		3(0.03)
先行疾患の改善	1(0.01)		1(0.01)
血流感覚	1(0.01)		1(0.01)
圧迫感	1(0.01)		1(0.01)
不活発	2(0.03)		2(0.02)
腫脹	1(0.01)		1(0.01)
口渇	8(0.10)		8(0.07)
不明確な障害	1(0.01)		1(0.01)
異物感	2(0.03)		2(0.02)
医薬品副作用	4(0.05)		4(0.04)
評価不能の事象	2(0.03)		2(0.02)
非心臓性胸痛	1(0.01)		1(0.01)
臨床検査	159(1.99)	1(0.03)	160(1.44)
心血管系検査（酵素検査を除く）	42(0.53)	1(0.03)	43(0.39)
血圧低下	3(0.04)	1(0.03)	4(0.04)
血圧上昇	9(0.11)		9(0.08)
心電図異常	1(0.01)		1(0.01)
心電図QT延長	3(0.04)		3(0.03)
心電図ST部分異常	1(0.01)		1(0.01)
心電図ST部分下降	2(0.03)		2(0.02)
心電図ST部分上昇	1(0.01)		1(0.01)
心電図T波振幅減少	1(0.01)		1(0.01)
心拍数増加	17(0.21)		17(0.15)
静脈圧上昇	1(0.01)		1(0.01)
心電図異常T波	2(0.03)		2(0.02)
心電図ST-T部分異常	1(0.01)		1(0.01)
心電図変化	1(0.01)		1(0.01)
内分泌検査（性ホルモン検査を含む）	1(0.01)		1(0.01)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.01)		1(0.01)
酵素検査NEC	58(0.73)		58(0.52)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	56(0.70)		56(0.50)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	3(0.04)		3(0.03)
血液学的検査（血液型検査を含む）	6(0.08)		6(0.05)
好酸球数増加	1(0.01)		1(0.01)
好中球数減少	1(0.01)		1(0.01)
血小板数減少	2(0.03)		2(0.02)
白血球数減少	1(0.01)		1(0.01)
血小板数増加	1(0.01)		1(0.01)
肝胆道系検査	35(0.44)		35(0.32)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12(0.15)		12(0.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15(0.19)		15(0.14)
血中ビリルビン増加	2(0.03)		2(0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12(0.15)		12(0.11)
肝機能検査異常	4(0.05)		4(0.04)
肝酵素上昇	5(0.06)		5(0.05)
脂質検査	6(0.08)		6(0.05)
血中トリグリセリド増加	6(0.08)		6(0.05)
代謝、栄養学および血液ガス検査	5(0.06)		5(0.05)
血中ブドウ糖減少	1(0.01)		1(0.01)
血中尿酸増加	4(0.05)		4(0.04)
神経学、特殊感覚および精神医学的検査	4(0.05)		4(0.04)
眼圧上昇	4(0.05)		4(0.04)
腎尿路系検査および尿検査	7(0.09)		7(0.06)
血中クレアチニン増加	3(0.04)		3(0.03)
血中尿素増加	1(0.01)		1(0.01)
尿中ブドウ糖	1(0.01)		1(0.01)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.01)		1(0.01)
尿中血陽性	1(0.01)		1(0.01)
尿量減少	1(0.01)		1(0.01)
水分、電解質および無機質検査	1(0.01)		1(0.01)
血中リン減少	1(0.01)		1(0.01)
身体的診察事項	4(0.05)		4(0.04)
体温上昇	1(0.01)		1(0.01)
体重減少	1(0.01)		1(0.01)
体重増加	2(0.03)		2(0.02)
傷害、中毒および処置合併症	3(0.04)		3(0.03)
食道熱傷	1(0.01)		1(0.01)
サンバーン	1(0.01)		1(0.01)
肉離れ	1(0.01)		1(0.01)
外科および内科処置	3(0.04)		3(0.03)
歯内療法	1(0.01)		1(0.01)
副鼻腔手術	2(0.03)		2(0.02)

(MedDRA/J Ver14.1によりコーディング)

バイエル薬品再審査時評価資料

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査（2004年4月23日～2012年4月22日）の8年間に集積された3118例を患者背景により層別解析した結果は以下のとおりであった。なお、使用成績調査の症例背景別の副作用発現症例率では、特に大きな差異はみられなかった。

症例背景別副作用発現率

		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
安全性解析対象症例		3118	78	2.50
年齢(歳)	65未満	2526	68	2.69
	65以上	592	10	2.69
	n	3118		
	Mean ± S.D.	53.4 ± 12.0		
	Min.～Max.	19.0～89.0		
	25%tile～Median～75%tile	45.0～54.0～62.0		
飲酒	なし	661	25	3.78
	中程度	2100	48	2.29
	大量	166	2	1.20
	不明	191	3	1.57
喫煙	なし	1408	44	3.13
	現在喫煙	1300	30	2.31
	過去喫煙	206	1	0.49
	不明	204	3	1.47
運動	まれ	1625	46	2.83
	週1回	777	14	1.80
	週数回	371	9	2.43
	毎日	123	3	2.44
	不明	222	6	2.70
EDの重症度	軽症	785	11	1.40
	中等症	1808	52	2.88
	重症	518	15	2.90
	不明	7	0	0.00
勃起に関する程度	挿入には不十分	782	16	2.05
	性交中に維持できない	1114	33	2.96
	両方	1208	29	2.40
	不明	14	0	0.00

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)	
EDの罹病期間	半年未満	407	11	2.70	
	半年以上1年以下	928	28	3.02	
	1年超3年以下	1031	26	2.52	
	3年超	721	12	1.66	
	不明	31	1	3.23	
EDの原因	器質性	247	6	2.43	
	機能的	2327	52	2.23	
	混合性	532	20	3.76	
	不明	12	0	0.00	
EDに対するこれまでの治療	なし	1975	50	2.53	
	あり	1141	28	2.45	
	不明	2	0	0.00	
合併症	なし	1892	40	2.11	
	あり	1226	38	3.10	
	不明	0	0	—	
併用薬・併用療法	なし	2350	52	2.21	
	あり	768	26	3.39	
	不明	0	0	—	
併用薬種類	*硝酸剤/一酸化窒素供与剤	なし	3114	78	2.50
		あり	4	0	0.00
	α遮断薬	なし	3068	77	2.51
		あり	50	1	2.00
	*CYP3A4阻害薬	なし	3097	78	2.52
		あり	21	0	0.00
	抗糖尿病薬	なし	2938	74	2.52
		あり	180	4	2.22
	前立腺癌治療薬	なし	3113	78	2.51
		あり	5	0	0.00
	*抗不整脈薬	なし	3100	77	2.48
		あり	18	1	5.56
	降圧薬	なし	2844	71	2.50
		あり	274	7	2.55
	カルシウム(Ca)拮抗薬	なし	2939	75	2.55
		あり	179	3	1.68
	ACE阻害薬	なし	3089	78	2.53
		あり	29	0	0.00
	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	なし	2994	74	2.47
		あり	124	4	3.23
	利尿薬	なし	3107	78	2.51
		あり	11	0	0.00
β遮断薬	なし	3095	77	2.49	
	あり	23	1	4.35	
その他降圧薬	なし	3096	78	2.52	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		あり	22	0	0.00
	向精神薬	なし	3009	73	2.43
		あり	109	5	4.59
錠剤の用量 (mg)(処方1回 最大用量)	5		170	9	5.29
	10		2946	68	2.31
	10超		1	1	100.00
	不明		1	0	0.00
総服用量(mg)	5以上80未満		1253	41	3.27
	80以上120未満		1104	17	1.54
	120以上160未満		309	6	1.94
	160以上200未満		169	7	4.14
	200以上240未満		185	4	2.16
	240以上		97	3	3.09
	不明		1	0	0.00
	n		3117		
	Mean ± S.D.		90.37 ± 65.09		
	Min. ~ Max.		5.00 ~ 600.00		
25%tile ~ Median ~ 75%tile		40.00 ~ 80.00 ~ 100.00			

*硝酸剤及びNO供与剤、CYP3A4阻害薬、クラスIA抗不整脈薬、クラスIII抗不整脈薬は併用禁忌

バイエル薬品再審査時評価資料

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

【解説】

(1) 症状

外国において、健康成人男子に対する120 mg^{注)}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^{注)}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。

(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。

注) 承認用法及び用量：通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報^{63),69),70)}

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。〔8.5参照〕

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (P.37-46) 参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 安全性薬理試験の結果

試験項目	動物種 (例数)	投与量 mg/kg (投与経路)	結果
■ 一般症状、中枢神経系、体性神経系、呼吸器系に及ぼす影響			
一般症状及び行動 (Irwinの多次元観察法)	ラット (6)	1, 3, 10 (p.o.)	作用なし
自発運動量に対する作用 (OpenField法)	ラット (10)		
麻酔増強作用 (ヘキソバルビタール麻酔)	マウス (10)		
抗痙攣作用 (ペンチレンテトラゾール痙攣)	マウス (10)		
鎮痛作用 (Hotplate法)	マウス (10)		
正常体温に対する作用 (胃内温)	ラット (6)		
協調運動能 (Balancerod法)	マウス (10)		
体性神経系 (筋弛緩作用: Tractiontest法)	マウス (10)		
自律神経系および平滑筋 (摘出回腸)	モルモット (5)	10^{-9} 、 10^{-8} 、 10^{-7} g/ml (<i>in vitro</i>)	作用なし
呼吸器系 (呼吸数、呼吸抵抗、呼吸 流量、肺イナートランス、肺コンプライ アンス)	ラット (6)	1, 3, 10 (i.d.)	作用なし
■ 心血管系に及ぼす影響			
心血管系に対する作用	麻酔イヌ (3)	0.3, 1, 3 (i.d.)	0.3 mg/kg以上: 総末梢血管抵抗低下、心拍数、心収縮力、心拍出量増加、血圧低下、左室拡張終期圧低下、大腿動脈血流量増加、大腿動脈血管抵抗低下
	無麻酔イヌ (6)	0.1, 0.3, 1.0, 3.0 (p.o.)	0.1 mg/kg以上: 収縮期血圧、拡張期血圧低下、心拍数増加
hERGchannel遮断作用	ヒト胚腎 (HEK) (5~11)	1, 3, 5, 10, 20, 30, 50, 100 μ M (<i>in vitro</i>)	膜電位 -20, +40, +20 (mV) のとき $IC_{50} = 84, 82, 30$ (μ M)
■ 消化器系、血糖、各種受容体に及ぼす影響			
消化器系 (胃腸管内輸送能: 炭末法)	ラット (5)	1, 3, 10 (p.o.)	作用なし
血糖に及ぼす影響 (絶食ラット/非絶食ラット)	ラット (6)	1, 3, 10 (p.o.)	絶食ラット: 作用なし 非絶食ラット: 10 mg/kgで血糖値軽度上昇
各種受容体に対する作用 (displacement試験) アデノシン A_1 、 A_2A 、アドレナ リン α_{1A} 、 α_{1B} 受容体等124種	ヒト、ラット、ウサギ	0.03~100 μ M (<i>in vitro</i>)	いずれの受容体に対しても $IC_{50}(nM) > 700$

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

バルデナフィルは、非絶食ラットで認められた血糖値の軽度上昇（生理学的変動の範囲内：115～180 mg/dL）を除き⁷¹⁾、10 mg/kg (p.o.) あるいは10-7 ng/mLまで一般症状及び行動⁷²⁾、中枢神経系⁷³⁾、体性神経系⁷⁴⁾、自律神経系及び平滑筋⁷⁵⁾、呼吸器系⁷⁶⁾、消化器系⁷⁷⁾、水及び電解質、血液学的パラメータ⁷⁸⁾、ならびに絶食ラットの血糖⁷¹⁾に対し影響を及ぼさなかった。本剤は0.3～3 mg/kg (i.d.) で、麻酔イヌの循環器系に対し血管拡張作用を示した⁷⁹⁾。これは、本剤が有する薬効薬理学的作用機序に起因するものと考えられるが、1 mg/kgまでの影響は比較的軽度であった。無麻酔イヌにおいても、血圧及び心拍数に影響が認められたが、1 mg/kgまでの影響は比較的軽度で3 mg/kgで明らかな影響がみられた⁸⁰⁾。hERG channel遮断作用は極めて弱かった⁸¹⁾。ヒト血小板凝集に対しては、単独では10 µM (4886 µg/L) の濃度まで影響を及ぼさなかった⁸²⁾。ラットの出血時間に対しても作用は認められなかった⁸³⁾。各種受容体に対する作用はいずれも極めて弱かった⁸⁴⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-2 単回投与毒性（マウス、ラット、イヌ）⁸⁵⁾

投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)				概略の致死量 (mg/kg)
	マウス (雌雄各群5例)		ラット (雌雄各群5例)		
	♂	♀	♂	♀	♂
p.o.	約1000	約1000	約250	190	>200
i.v.	123	123	約81	約81	—

マウス：バルデナフィルを500及び2000 mg/kgの用量で単回経口投与又は50、100及び200 mg/kgの用量で単回静脈内投与した。経口及び静脈内投与後にみられた毒性症状は自発運動低下又は亢進、失調性歩行、腹臥位、振戦、強直性間代性痙攣、呼吸困難及び眼瞼下垂であった。剖検ではいずれの投与でも投薬に関連した所見はみられなかった。

ラット：バルデナフィルを31.5（雌のみ）、125、500及び2000 mg/kgの用量で単回経口投与又は50及び100 mg/kgの用量で単回静脈内投与した。経口投与後にみられた毒性症状は自発運動低下、失調性歩行、側臥位、腹臥位、円背位、呼吸困難、眼瞼下垂及び色素涙であった。静脈内投与後にみられた毒性症状は自発運動低下、異常発声、失調性歩行、腹臥位、振戦、強直性間代性痙攣、呼吸困難、喘ぎ呼吸及び眼瞼下垂であった。これらのうち、自発運動低下、異常発声、失調性歩行及び呼吸困難は溶媒のみを投与した対照動物でも軽微に認められた。剖検ではいずれの投与でも投薬に関連した所見はみられなかった。

イヌ：バルデナフィルを50、100及び200 mg/kgの用量で雄2匹/群のイヌに単回経口投与した。一般状態では50 mg/kg以上で結膜充血及び頻脈がみられ、100 mg/kg以上で瞬膜の露出、失調性歩行及び嘔吐が認められた。その他、200 mg/kg群では振戦、自発運動低下、腹臥位、縮瞳、散瞳及び摂餌量の低下がみられ、さらに投与5日後に死亡した例では舌なめずり、尿失禁及び粘血便がみられ、体重の減少が著明であった。死亡例の剖検では胃幽門部粘膜の潰瘍及び赤色斑、胃体部粘膜の赤色斑、十二指腸粘膜の潰瘍及び赤色化、空腸粘膜の赤色化、胸腺及び脾臓の小型化、肝臓及び腎臓の褪色並びに肺の右中間葉の暗赤色斑がみられ、これに関連した病理組織学的所見として胃幽門部粘膜の潰瘍、胃体部粘膜の出血及び石灰沈着、十二指腸粘膜の潰瘍、胸腺及び脾臓のリンパ球減少、肝臓の褐色色素沈着及び肝細胞空胞化、腎臓の顆粒状及び硝子円柱、尿細管拡張並びに肺の限局性肺炎が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 反復投与毒性（ラット^{86)~93)}、イヌ^{94)~100)}）

動物種	例数	投与期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット (wister系、 雌雄)	10	4週間	6、25、100	25
	10	14週間	1、5、25、125	25
	20	27週間	3、15、75	♂：3、♀：<3
イヌ (ビーグル、 雌雄)	4	4週間	3、10、30	3
	4	13週間	1、3、10、30	10
	4	52週間	3、10、30	10

(投与経路：経口)

■ラット4週間投与試験：100 mg/kg群では有意な体重増加（雌）、肝薬物代謝酵素（N-及びO-脱メチル化酵素）活性の増加又は増加傾向、肝臓（雌雄）及び心臓（雌）の絶対及び相対重量の増加、心臓の心筋線維化（雌）がみられ、甲状腺のコロイド空胞化（雄）及び扁平上皮細胞肥大（雌）の発生頻度が増加した。25 mg/kg/日以上で耳下腺及び顎下腺の腺房肥大がみられた。

■イヌ4週間投与試験：10 mg/kg/日以上で眼・皮膚・歯肉の発赤、頻脈、収縮期及び拡張期血圧の低下、心拍数の増加、PQ及びQT間隔の短縮、右心房における心外膜下及び動脈周囲浮腫が認められた。30 mg/kg群では肝薬物代謝酵素活性の軽度に増加（雌）、心臓の相対重量の増加（雄）、心臓病理所見で炎症細胞浸潤（雄）、左心室における心筋壊死（雌）及び限局性の心筋線維化（雌）が認められた。いずれの所見も軽微～軽度なものであった。無毒性量でのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれヒトの約12～13及び9.3～15倍であった。

■ラット14週間投与試験：125 mg/kg/日の投与で雄1例及び雌3例（回復群の雌1例を含む）が投与7～45日に死亡した。雌の死因は心臓病変（線維芽細胞増殖を伴う軽度～中等度の心筋線維化）と考えられたが、雄の死因は不明であった。125 mg/kg群で摂水量の増加、尿量の増加傾向が認められた。25 mg/kg/日以上（雌）群では肝薬物代謝酵素活性（N-脱メチル化酵素の活性）上昇がみられ、125 mg/kg群の雌雄各2例に肝肥大が認められた。肝臓及び腎臓の相対重量の増加（125 mg/kg群の雄及び25 mg/kg/日以上（雌））がみられ、125 mg/kg群（雌）では肝臓の絶対重量及び心臓の絶対及び相対重量も増加した。125 mg/kg群では心臓の心筋線維化、軽度な間質線維化、色素沈着及び単核細胞浸潤を伴った脾臓の限局性萎縮（雄）、腎臓の好塩基性尿細管（雌）が認められた。また、顎下腺及び脾臓の腺房肥大（125 mg/kg群の雄及び25 mg/kg/日以上（雌））が認められた。回復性試験では、4週間の休薬後、回復傾向がみられた。著明な性差がみられ、雌の血漿中未変化体濃度は雄に比べて高値であった。無毒性量でのC_{0.5h}はそれぞれヒトの約57倍（雄）又は約280倍（雌）であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

- イヌ13週間投与試験：10 mg/kg/日以上で眼・歯肉の発赤及び頻脈、収縮期及び拡張期血圧の低下、心拍数の増加、PQ及びQT間隔並びにP波振幅の短縮が認められた。30 mg/kg群で体重増加抑制（雄）、肝薬物代謝酵素活性（N-脱メチル化酵素）上昇がみられた。10 mg/kg/日以上でエポキシドヒドロラーゼ及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性の低下（雄）、肝臓の絶対及び相対重量の増加（雄）及び心臓の相対重量の増加（雄）がみられ、30 mg/kg群では肝臓の絶対重量の増加（雌）が認められた。30 mg/kg群（雄3例及び雌1例）で心臓の軽微～中等度な動脈周囲/動脈炎が認められた。回復性試験：休薬により心臓の相対重量は回復傾向を示し、投薬中にみられた他の所見は休薬により回復した。無毒性量でのC_{max}及びAUC₀₋₇はそれぞれヒトの約57～82及び66～67倍であった。
- ラット27週間投与試験：75 mg/kg/日群の雌1例が投与5日に死亡し、中等度の心筋線維化等の心筋障害が認められた。75 mg/kg群で体重増加抑制が認められた。75 mg/kg群の雌で摂水量の増加がみられた。75 mg/kg群で血漿中GOT及びGPT活性、血糖並びにトリグリセリドの減少がみられ、血漿中尿素及び血清中無機リンの増加、尿量及び尿pH増加が認められた。15 mg/kg/日以上で心臓の相対重量の増加がみられ、75 mg/kg群の雌では絶対重量も増加していた。副腎の相対重量の増加が75 mg/kg群で認められた。15 mg/kg/以上の雄では脾臓の限局性萎縮/間質線維化、色素沈着、単核細胞浸潤の発生頻度が、75 mg/kg群の雌では心臓の心筋線維化及び腎臓の好塩基性尿細管の発生頻度が増加した。また、75 mg/kg群では耳下腺、顎下腺（雌のみ）及び脾臓の腺房肥大が認められた。著明な性差がみられ、雌の血漿中未変化体濃度は雄に比べて高値であった。26週目の最高投与量でのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は20 mg/日をヒトに投与したときのC_{max}及びAUCのそれぞれ約240及び370倍（雄）又は約511及び1097倍（雌）であり、低用量（3 mg/kg/日）でのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれヒトの約4.3倍及び2.6倍（雄）又は約32倍（雌）であった。
- イヌ52週間投与試験：10 mg/kg/日以上で舌の大理石紋様、眼・皮膚・歯肉の発赤、頻脈、脈拍数の増加がみられ、30 mg/kg群では流涎、収縮期及び拡張期血圧の低下、心拍数の増加、体重増加抑制（雌）及び右心房における軽微～軽度な動脈周囲浮腫（雌雄各1例）が観察された。無毒性量でのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれヒトの約75～92及び109～121倍であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験 (*in vitro*)¹⁰¹⁾、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 (*in vitro*)¹⁰²⁾、げっ歯類を用いる小核試験 (マウス)¹⁰³⁾及び哺乳類の培養細胞を用いる前進突然変異試験 (*in vitro*)¹⁰⁴⁾を実施したが、いずれも陰性を示し、遺伝毒性は認められなかった。

■細菌を用いる復帰突然変異試験 (*in vitro*)¹⁰¹⁾

*Salmonell atyphimurium*の5菌株 (TA100、TA1535、TA102、TA1537、TA98) を用いて本薬の遺伝子突然変異誘発性を検討した。代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株においても最高濃度の5000 µg/プレート (プレート法) 及び5000 µg/チューブ (プレインキュベーション法) まで復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。以上の結果より、本試験条件下で本薬は遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断した。

■哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験¹⁰²⁾

チャイニーズ・ハムスター肺由来V79細胞を用いて、本薬の染色体異常誘発性を検討した。塩酸バルデナフィルの処理濃度は50、100、200、400及び600 µg/mLとし、4時間の曝露を行った。薬物処理開始後18時間で細胞を回収し、中期分裂像の観察が可能であった最高用量を含む上位3濃度 (200、400及び600 µg/mL) 処理群での染色体異常の発生頻度を評価した。さらに、200、400及び600 µg/mL処理群では薬物処理開始後30時間に細胞を回収し、600 µg/mL処理群での染色体異常の発生頻度を評価した。直説法及び代謝活性化のいずれにおいても200 µg/mL以上の処理で被験物の沈殿がみられ、生物生存性が生物学的有意に低下していた。直接法では400 µg/mL以上で有糸分裂指数の有意な低下が認められた。代謝活性化の有無にかかわらず、染色体の構造異常を有する細胞数の生物学的及び統計学的に有意な増加は最高濃度600 µg/mLを含むいずれの濃度でも認められなかった。染色体の数的異常を有する倍数体の発生頻度はいずれの処理群においても無処置及び溶媒対照群と同程度であった。以上の結果より、本試験条件下で本薬は染色体異常誘発性を有しないと判断した。

■げっ歯類を用いる小核試験¹⁰³⁾

塩酸バルデナフィルを75、150及び300 mg/kgの用量で雌雄各5匹/群のマウスに単回経口投与し、本薬の小核誘発性を検討した。骨髄における多染性赤血球1000個当たりの小核を有する多染性赤血球数並びに正染性赤血球数の生物学的及び統計学的に有意な増加はいずれの群においても認められなかった。以上の結果より、本試験条件下で本薬はマウスの骨髄細胞に対して小核誘発性を有しないと判断した。

■哺乳類の培養細胞を用いる前進突然変異試験 (*in vitro*)¹⁰⁴⁾

その他の遺伝毒性試験として、チャイニーズ・ハムスター肺由来V79細胞を用いた前進突然変異試験 [ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 試験] を実施して本薬の遺伝子突然変異誘発性を検討した。代謝活性化の有無にかかわらず、前進突然変異コロニー数の生物学的及び統計学的に有意な増加は最高濃度320 µg/mLを含むいずれの濃度でも認められなかった。以上の結果より、本試験条件下で本薬は遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

がん原性 (マウス、ラット)

マウス^{105)~107)}及びラット^{108),109)}24ヵ月間がん原性試験では、いずれも最高用量 [マウス：150.5～193.4 mg/kg/日 (1000 ppm)、ラット：25 mg/kg/日 (雌)、75 mg/kg/日 (雄)] まで投薬に起因した腫瘍発生の増加はみられなかった。

■ マウス24ヵ月間がん原性試験^{105)~107)}

バルデナフィルを40、200及び1000 ppmの濃度になるよう飲料水に溶解させ、雌雄各50匹/群のマウスに24ヵ月間混水投与した。各用量群における734日間のバルデナフィル平均摂取量は雄で7.0、31.9及び150.5 mg/kg/日相当量、雌で8.5、42.1、193.4 mg/kg/日相当量であった。腫瘍性病変については、いずれの臓器においても投薬に関連した発生頻度の増加はみられず、腫瘍を発生した動物数にも増加は認められなかった。無毒性量での $C_{22:00}$ *はそれぞれヒトの約1.7倍 (雄) 及び約1.2倍 (雌) であった。以上の結果より、無毒性量は200 ppm (31.9～42.1 mg/kg/日相当量) であり、本薬はがん原性を示さないと判断された。

* $C_{22:00}$: 105週目の22時における血漿中未変化体濃度

■ ラット24ヵ月間がん原性試験^{108),109)}

バルデナフィルを3、15及び75 mg/kg/日 (雄) 並びに3、10及び25 mg/kg/日 (雌) の用量で雌雄各50匹/群のラットに1日1回24ヵ月間強制経口投与した。腫瘍性病変については、いずれの臓器においても投薬に関連した発生頻度の増加はみられず、腫瘍を発生した動物数にも増加は認められなかった。無毒性量での C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれヒトの約21及び16倍 (雄) 又は約18及び25倍 (雌) であった。以上の結果より、無毒性量は3 mg/kg/日であり、本薬はがん原性を示さないと判断された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）

■ 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験¹¹⁰⁾

表Ⅸ-4 受胎能及び着床までの初期胚発生における毒性

動物種 (性別／動物数)	投与方法／投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット (雌雄／24)	経口投与 雄：交配前4週間～剖検時 雌：交配前2週間～妊娠7日	6、25、100	親動物一般毒性：6 生殖能/胚毒性：100

100 mg/kg/日まで雌雄親動物の生殖機能及び初期胚発生に影響はみられなかった。親動物の一般毒性に対する無毒性量は6 mg/kg/日であり、親動物の生殖能及び胚に対する無毒性量は100 mg/kg/日以上であった。

■ 出生前、出生後の発生並びに母体機能に関する試験

表Ⅸ-5 出生前、出生後の発生並びに母体機能における毒性^{111)~113)}

動物種 (性別／動物数)	投与方法／投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット (妊娠雌／25)	経口投与 妊娠6日から分娩後21日	1、8、60	母動物：8 出生児F1：1

60 mg/kg群で妊娠率の軽微な低下がみられ、出生前死亡数及び死産児総数の増加、生後0日における同腹児数の減少ならびに出生率及び4日生存率の低下が認められた。出生児F1の生後の発達については8 mg/kg/日以上で身体的発達の遅延がみられ、60 mg/kg群では運動機能低下（垂直移動減少）及び体重低値が認められた。出生児F1の生殖能については60 mg/kg群で妊娠率の低下が、出生児F2については生後0日における同腹児数の減少がいずれも軽微に認められた。無毒性量は母動物で8 mg/kg/日、出生児F1では1 mg/kg/日であった¹¹²⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

■ 胚・胎児発生に関する試験

表Ⅸ-6 胚・胎児発生における毒性^{111)~115)}

動物種 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット (妊娠雌/24)	経口投与 妊娠6日~17日	3、18、100	母動物：18 胚・胎児：18
ウサギ (妊娠雌/20)	経口投与 妊娠6日~20日	3、18、90	母動物：3 胚・胎児：18

ラットにおける試験では、100 mg/kg/日を投与した母動物30例中2例（トキシコキネティクス用動物も含む）が死亡又は切迫屠殺された。100 mg/kg群では母動物1例の総吸収胚に起因した妊娠率の軽微な低下が認められた。同群の胚・胎児では背景値の範囲を逸脱した着床後死亡数の増加、生存胎児数の減少及び奇形の発生頻度増加がみられ、統計学的に有意（ $p < 0.01$ 、Dunnett検定）な胎盤重量及び胎児体重の減少、骨格変異の増加ならびに骨化遅延が認められた。無毒性量は母動物及び胚・胎児共に18 mg/kg/日であった^{112),113)}。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（3、18、90 mg/kg/日）では、90 mg/kg群で母動物1例の総吸収胚に起因した妊娠率の低下が認められた。同群の胚・胎児では着床後死亡数の増加傾向及び生存胎児数の有意な減少が認められた。奇形の発生頻度及びその型に有意な群間差は認められなかった。無毒性量は母動物で3 mg/kg/日、胚・胎児で18 mg/kg/日であった^{114),115)}。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性（モルモット、マウス）

モルモット抗原性試験における能動全身性アナフィラキシー及び受身皮膚アナフィラキシー反応並びにマウス抗原性試験における受身皮膚アナフィラキシー反応はいずれも陰性を示し、抗原性は認められなかった¹¹⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レビトラ錠5 mg、10 mg、20 mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師の処方箋により使用すること

有効成分：バルデナフィル塩酸塩水和物

2. 有効期間

使用期限：外箱に表示

(使用期間：36ヵ月)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり（日本語版・英語版）：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：シルデナフィルクエン酸塩，タダラフィル

7. 国際誕生年月日

2003年3月4日（ドイツ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日：2004年4月23日（5 mg/10 mg）/2007年5月24日（20 mg）

承認番号：5 mg錠 21600AMY00075000

20 mg錠 21900AMX00934000

10 mg錠 21600AMY00076000

薬価収載年月日：薬価基準未収載

販売開始年月日：2004年6月21日（5 mg/10 mg）

2007年7月18日（20 mg）

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

レビトラ錠20 mg

用法及び用量追加年月日：2007年5月24日

追加用法及び用量

10 mg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、20 mgに増量することができる。

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2014年6月27日

薬事法第14条第2項「承認拒否理由」のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

レビトラ5 mg、10 mg：8年（2004年4月23日～2012年4月22日）

レビトラ20 mg：残余期間（2007年5月24日～2012年4月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
レビトラ錠5 mg	187040401	薬価基準未収載	薬価基準未収載
レビトラ錠10 mg	187041101	薬価基準未収載	薬価基準未収載
レビトラ錠20 mg	187084801	薬価基準未収載	薬価基準未収載

14. 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）。

XI. 文 献

1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	吉川健一他：臨床薬理. 2003 ; 34 : 197S-198S	—	B062551
2)	Sachse R, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [薬物動態 (外国人)] (2000) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.4)	—	B087357
3)	社内資料：薬物動態 (外国人) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.4)	—	B077414
4)	社内資料：薬物動態 (外国人) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.4)	—	B077415
5)	Klotz T, et al. : World J Urol. 2001 ; 19(1) : 32-39	11289568	B062553
6)	Nagao K, et al. : Int J Urol. 2004 ; 11(7) : 515-524 社内資料：国内用量反応試験 (2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.5.2)	15242361	B062693
7)	Ulbrich E, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [海外後期第Ⅱ相試験] (2000) (2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.5.2)	—	B087377
8)	Rosen R C : Urology. 1997 ; 49(6) : 822-830	9187685	B062631
9)	日本性機能学会用語委員会 : Impotence. 1998 ; 13(1) : 35-38	—	B062632
10)	Hellstrom W J G, et al. : J Androl. 2002 ; 23(6) : 763-771 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.6.1)	12399521	B062555
11)	社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.6.2)	—	B077432
12)	Giuliano F, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [海外長期投与試験] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.7.1)	—	B087378
13)	Thibonnier M, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [海外長期投与試験] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.7.2)	—	B087379
14)	Bornemann M, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [海外長期投与試験] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.7.3)	—	B087380
15)	Ishii N, et al. : Int J Urol. 2006 ; 13 : 1066-1072	16903931	B062694
16)	Kimoto Y, et al. : Int J Urol. 2006 ; 13 : 1428-1433	17083398	B062695
17)	Brock G, et al. : J Urol. 2003 ; 170(4) : 1278-1283	14501741	B062557
18)	バイエル薬品：レビトラ錠再審査結果のお知らせ	—	B087472
19)	社内資料：薬効薬理 (<i>in vitro</i>) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.1)	—	B087381
20)	社内資料：薬効薬理 (<i>in vitro</i>) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.2)	—	B077433
21)	Bischoff E, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [薬効薬理 (<i>in vitro</i>)] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.2)	—	B077434
22)	Saenz de Tejada I, et al. : Int J Impot Res. 2001 ; 13 : 282-290	11890515	B062550
23)	Tejada I, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [PDE 阻害選択性 (<i>in vivo</i> , <i>in vitro</i>)] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.2)	—	B087384
24)	Bischoff E, et al. : Int J Impot Res. 2001 ; 13(4) : 230-235	11494080	B062559
25)	Bischoff E, et al. : J Urol. 2001 ; 165 : 1316-1318	11257708	B062560
26)	Montorsi F, et al. : J Sex Med. 2004 ; 1(2) : 168-178	16422971	B062564
27)	Nagao K, et al. : J Sex Med. 2009 ; 6(10) : 2851-2857	19732311	B077474
28)	Hartmut Porst, et al. : Eur Urol. 2006 ; 50(5) : 1086-1095	16820261	B062605
29)	Bauer R J, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [健康男性を対象としたバイオアベイラビリティの検討 (外国人)] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.2)	—	B087385
30)	Bauer R J, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [健康男性を対象としたバイオアベイラビリティの検討 (外国人)] (2000) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.2)	—	B087386
31)	Rajagopalan P, et al. : J Clin Pharmacol. 2003 ; 43 : 260-267	12638394	B062552

XI. 文 献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
32)	社内資料：制酸剤との相互作用（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077423
33)	社内資料：シメチジン及びラニチジンとの相互作用（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077424
34)	社内資料：ジゴキシンとの相互作用（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077425
35)	社内資料：ワルファリンとの相互作用（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077426
36)	社内資料：グリベンクラミドとの相互作用（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077427
37)	社内資料：ニフェジピンとの相互作用（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077428
38)	社内資料：アスピリンとの相互作用（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077429
39)	Nicholls A, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ニトログリセリンとの相互作用（外国人）]（2003）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B087416
40)	社内資料：リトナビルとの相互作用試験（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077407
41)	社内資料：ケトコナゾールとの相互作用試験（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077409
42)	社内資料：エリスロマイシンとの相互作用試験（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077410
43)	社内資料：アルコールとの相互作用（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B077431
44)	社内資料：薬物動態（外国人） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.1）	—	B087398
45)	Siefert H M, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける腸肝循環]（2001）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.2）	—	B087402
46)	Siefert H M, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける臓器・組織への分布]（1999）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.2.2.1）	—	B087403
47)	Steinke W, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [妊娠ラットにおける臓器・組織への分布]（2001）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.2）	—	B087404
48)	Siefert H M, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける乳汁中移行性]（2001）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.1.2.5）	—	B087405
49)	Wandel C, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [健康男性の精子運動能の検討]（2001）（2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.3.4）	—	B087406
50)	社内資料：血漿タンパク結合率（ <i>in vitro</i> ） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.2.2.6）	—	B077418
51)	社内資料：血漿タンパク結合率（ <i>in vitro</i> ） （2004年4月23日承認、申請資料概要へ.2.2.6）	—	B077419
52)	Radtke M, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ヒトにおける代謝]（2001）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.6）	—	B087407
53)	Radtke M, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [<i>in vitro</i> での代謝における CYP 分子種]（2001）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10）	—	B087409
54)	Goeller G, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける吸収・排泄]（1999）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.2.2.3）	—	B087410
55)	Goeller G, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける吸収・排泄]（2001）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.2.2.3）	—	B087411
56)	Goeller G, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ビーグルイヌにおける薬物動態]（1999）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.2.1.2）	—	B087412
57)	Goeller G, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ビーグルイヌにおける薬物動態]（2001）（2004年4月23日承認、申請資料概要へ.2.1.2）	—	B087413

XI. 文 献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
58)	Bischoff E, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [代謝物の PDE 阻害活性] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.1)	—	B087414
59)	社内資料 : 薬物動態 (外国人) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.6)	—	B087415
60)	社内資料 : 高齢者における薬物動態 (外国人) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.8)	—	B087387
61)	社内資料 : 腎障害患者における薬物動態 (外国人) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.8)	—	B077421
62)	社内資料 : 肝障害患者における薬物動態 (外国人) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.8)	—	B077422
63)	Campbell U B, et al. : J Sex Med. 2015 ; 12 : 139-151	25358826	B126149
64)	Morganroth J, et al. : Am J Cardiol. 2004 ; 93 : 1378-1383	15165918	B062562
65)	社内資料 : テラゾシンとの相互作用試験 (外国人) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)	—	B077411
66)	社内資料 : α 遮断薬との相互作用試験 (外国人) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)	—	B077413
67)	社内資料 : タムスロシンとの相互作用試験 (外国人) (2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)	—	B077412
68)	Auerbach S M, et al. : Urology. 2004 ; 64 : 998-1003	15533493	B062576
69)	Gilad R, et al. : Br Med J. 2002 ; 325 : 869	12386039	B062691
70)	Striano P, et al. : Br Med J. 2006 ; 333 : 785	17038735	B062692
71)	Hense S : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける血糖値に及ぼす影響] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.10)	—	B087424
72)	Hense S : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける一般症状・行動に及ぼす影響] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.1)	—	B087425
73)	Hense S : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける中枢神経系に及ぼす影響] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.2)	—	B087426
74)	Hense S : バイエル薬品承認時評価資料 [マウスにおける中枢神経系に及ぼす影響] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.2)	—	B087427
75)	Hense S : バイエル薬品承認時評価資料 [摘出モルモット回腸に及ぼす影響] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.4)	—	B087428
76)	Muijser H : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける呼吸器・肺機能に及ぼす影響] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.5)	—	B087430
77)	Hense S : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける消化器系に及ぼす影響] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.6)	—	B087431
78)	Hense S : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける腎機能・血液に及ぼす影響] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.8、ホ.3.9)	—	B087432
79)	Hoffmann M : バイエル薬品承認時評価資料 [イヌにおける心収縮性・心電図に及ぼす影響] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.7.1)	—	B087433
80)	Hoffmann M : バイエル薬品承認時評価資料 [イヌにおけるニトログリセリンとの相互作用] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.7.2)	—	B087434
81)	Heinemann S H : バイエル薬品承認時評価資料 [hERGチャンネル遮断作用] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.7.3)	—	B087435
82)	Weber A A, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ヒト血小板機能に及ぼす影響] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.9.2)	—	B087436
83)	Guillaume P, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットの出血時間に及ぼす影響] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.9.3)	—	B087437
84)	Bischoff E : バイエル薬品承認時評価資料 [各種受容体に対する作用] (2002) (2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.3.11)	—	B087438
85)	Renhof M : バイエル薬品承認時評価資料 [マウス及びラットにおける急性毒性試験] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ.1)	—	B087439

XI. 文 献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
86)	Renhof M, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける亜急性毒性試験] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.1)	—	B087440
87)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける亜急性毒性試験] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.1)	—	B087441
88)	Eiben R, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける亜慢性毒性試験] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.4)	—	B087442
89)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける亜慢性毒性試験] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.4)	—	B087443
90)	Freyberger A : バイエル薬品承認時評価資料 [甲状腺酵素との相互作用試験 (<i>in vitro</i>)] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.4)	—	B087444
91)	Eiben R, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける慢性毒性試験] (2000) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.4)	—	B087445
92)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける慢性毒性試験] (2000) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.4)	—	B087446
93)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける慢性毒性試験] (2000) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.4)	—	B087447
94)	Wetzig H, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ビーグル犬における亜急性毒性試験] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.3)	—	B087448
95)	Schmidt U : バイエル薬品承認時評価資料 [ビーグル犬における亜急性毒性試験] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.3)	—	B087449
96)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ビーグル犬における亜急性毒性試験] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.3)	—	B087450
97)	Wetzig H, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ビーグル犬における亜慢性毒性試験] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.5)	—	B087451
98)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ビーグル犬における亜慢性毒性試験] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.5)	—	B087452
99)	Ruf J, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ビーグル犬における慢性毒性試験] (2000) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.7)	—	B087453
100)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ビーグル犬における慢性毒性試験] (2000) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.2.7)	—	B087454
101)	Herbold B : バイエル薬品承認時評価資料 [復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.4.1)	—	B087462
102)	Herbold B : バイエル薬品承認時評価資料 [染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.4.2)	—	B087463
103)	Herbold B : バイエル薬品承認時評価資料 [マウスにおける小核試験] (1998) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.4.3)	—	B087464
104)	Herbold B : バイエル薬品承認時評価資料 [前進突然変異試験 (<i>in vitro</i>)] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.4.4)	—	B087465
105)	Eiben R, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [マウスにおけるがん原性試験] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.5.1)	—	B087466
106)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [マウスにおけるがん原性試験] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.5.1)	—	B087467
107)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [マウスにおけるがん原性試験] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.5.1)	—	B087468
108)	Eiben R, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおけるがん原性試験] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.5.2)	—	B087469
109)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおけるがん原性試験] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.5.2)	—	B087470
110)	Klaus A M : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける生殖発生毒性試験] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.3.1)	—	B087456

XI. 文 献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
111)	Klaus A M, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける生殖発生毒性試験] (2001) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.3.2)	—	B087455
112)	Klaus A M, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける生殖発生毒性試験] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.3.3.1)	—	B087457
113)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ラットにおける生殖発生毒性試験] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.3.3.1)	—	B087458
114)	Holzum B, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ウサギにおける生殖発生毒性試験] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.3.3.2)	—	B087460
115)	Zimmer D, et al. : バイエル薬品承認時評価資料 [ウサギにおける生殖発生毒性試験] (1999) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.3.3.2)	—	B087461
116)	山田恭史 : バイエル薬品承認時評価資料 [モルモットにおける抗原性試験] (2000) (2004年4月23日承認、申請資料概要ニ2.6.2)	—	B087471

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

バルデナフィルは、アメリカ、イギリス、カナダ、フランス、ドイツ等の世界各国で発売されている（2020年3月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>【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） [「V.1. 効能又は効果」の項（P.12）参照]</p> <p>【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10 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10 mg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、20 mg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、5 mgを開始用量とし、最高用量は10 mg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。 [「V.3. 用法及び用量」の項（P.12-13）参照]</p>

米国における発売状況

販売名	LEVITRA
会社名	製造：Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. 販売：GlaxoSmithKline
承認年月日	2003年8月19日
剤形・規格	錠剤（5 mg、10 mg、20 mg）
効能・効果	勃起不全に対する治療
用法・用量	（抜粋） <ul style="list-style-type: none"> ・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、有効性及び副作用に基づいて最高推奨量20 mgまで増量又は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。治療に反応するためには性的刺激が必要である。 ・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。 ・肝障害：中等度肝障害患者（Child-Pugh class B）では、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 class C）には投与すべきでない。 ・食事の有無に関わらず服用できる。 ・CYP3A4の中等～強力な阻害薬を併用時： ・リトナビル：72時間以内はレビトラの1回量を2.5 mgまで ・インジナビル、サキナビル、アタザナビル、ケトコナゾール1日1回400 mg、イトラコナゾール1日1回400 mg、クラリスロマイシン24時間以内はレビトラの1回量を2.5 mgまで ・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、エリスロマイシン24時間以内はレビトラの1回量を5 mgまでとする。 ・α遮断薬で状態が安定した患者では開始用量5 mgが推奨される。

（2020年11月時点）

XII. 参考資料

英国における発売状況

販売名	Levitra
会社名	Bayer plc
承認年月日	2003年3月6日
剤形・規格	錠剤（5 mg、10 mg、20 mg）
効能・効果	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成人男性に対する治療。 バルデナフィルが効果を発現するには性的な刺激が必要である。
用法・用量	（抜粋） 経口投与。 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、又は5 mgまで減量することができる。最大推奨用量は20 mg、最大推奨投与回数は1日1回である。バルデナフィル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。 高齢者（65歳以上）：高齢者に対する用量調整は不要であるが、最大推奨用量20 mgまでの増量は、忍容性に基づき慎重に行うべきである。 小児及び青少年：バルデナフィルの18歳未満への適応はない。 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 class 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、用量を増量することができる。中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh class B）での最大推奨用量は10 mgである。 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。重度の腎障害（クレアチニンクリアランス<30mL/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。 他の医薬品を使用中の患者への使用 CYP3A4阻害薬：CYP3A4阻害薬であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン等と併用する場合には、バルデナフィルの用量は5 mgを超えてはならない。

(2020年11月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

9.5 妊婦

設定されていない

9.6 授乳婦

設定されていない

XII. 参考資料

FDA (米国添付文書の記載)

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B

LEVITRA is not indicated for use in women. There are no studies of LEVITRA use in pregnant women.

No evidence of specific potential for teratogenicity, embryotoxicity or fetotoxicity was observed in rats and rabbits that received vardenafil at up to 18 mg/kg/day during organogenesis. This dose is approximately 100 fold (rat) and 29 fold (rabbit) greater than the AUC values for unbound vardenafil and its major metabolite in humans given the maximum recommended human dose (MRHD) of 20 mg.

In the rat pre- and postnatal development study, the NOAEL (no observed adverse effect level) for maternal toxicity was 8 mg/kg/day. Retarded physical development of pups in the absence of maternal effects was observed following maternal exposure to 1 and 8 mg/kg possibly due to vasodilatation and/or secretion of the drug into milk. The number of living pups born to rats exposed pre- and postnatally was reduced at 60 mg/kg/day. Based on the results of the pre- and postnatal study, the developmental NOAEL is less than 1 mg/kg/day. Based on plasma exposures in the rat developmental toxicity study, 1 mg/kg/day in the pregnant rat is estimated to produce total AUC values for unbound vardenafil and its major metabolite comparable to the human AUC at the MRHD of 20 mg.

(2020年11月時点)

オーストラリアの分類 : B3

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2020年11月時点)

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPC (Summary of Product Characteristics) とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児

設定されていない

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年11月)	8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS 〈抜粋〉 8.4. Pediatric Use LEVITRA is not indicated for use in pediatric patients. Safety and efficacy have not been established in this population. 12. CLINICAL PHARMACOLOGY 〈抜粋〉 12.3. Pharmacokinetics Pediatrics LEVITRA is not indicated for use in pediatric patients. Varenafil trials were not conducted in the pediatric population. 17. PATIENT COUNSELING INFORMATION 〈抜粋〉 LEVITRA is not for women or children.
英国の SPC (Summary of Product Characteristics) (2020年11月20日)	4. Clinical particulars 〈抜粋〉 4.2 Posology and method of administration Paediatric population Levitra is not indicated for individuals below 18 years of age. There is no relevant indication for use of Levitra in children. 5. Pharmacological properties 〈抜粋〉 5.1 Pharmacodynamic properties Paediatric population The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies in all subsets of the paediatric population in the treatment of the erectile dysfunction. See section 4.2 for information on paediatric use.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし



Bayer

製造販売元 [資料請求先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)