

\*2023年8月改訂（第1版）

貯 法： 室温保存

有効期間： 36 箇月

日本標準商品分類番号

87259

勃起不全治療剤

処方箋医薬品<sup>注</sup>

バルデナフィル錠 5mg 「FCI」

バルデナフィル錠 10mg 「FCI」

バルデナフィル錠 20mg 「FCI」

Vardenafil Tablets 10mg・20mgCI 「FCI」

バルデナフィル塩酸塩水和物錠

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	5mg	10mg	20mg
承認番号	30400AMX00195000	30400AMX00194000	30400AMX00193000
販売開始	2022年6月		

## 1. 警告

1.1 本剤と硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等) との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤あるいは一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤あるいは一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されないよう十分注意すること。 [2.2、10.1 参照]

1.2 心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無を十分確認すること。 [2.3、2.5、2.8、2.9、8.1、11.2 参照]

## \* 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 硝酸剤あるいは一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等) を投与中の患者 [1.1、10.1 参照]

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

2.4 先天性のQT延長患者 (QT延長症候群)、クラスIA (キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド (経口剤)、シベンゾリン、ピルメノール) 又はクラスIII (アミオダロン (経口剤)、ソタロール) の抗不整脈薬を投与中の患者 [8.2、10.1 参照]

2.5 脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者 [1.2、8.1 参照]

2.6 重度の肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

2.7 血液透析が必要な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]

2.8 低血圧 (安静時収縮期血圧 < 90mmHg) 又は治療による管理がなされていない高血圧 (安静時収縮期血圧 > 170mmHg 又は安静時拡張期血圧 > 100mmHg) 患者 [1.2、8.1 参照]

2.9 不安定狭心症のある患者 [1.2、8.1 参照]

\* 2.10 リオシグアト、CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、ロピナビル・リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、ダルナビルを含有する製剤、ケトコナゾール (外用剤を除く)、イトラコナゾール、エンシトレルビル、コピシスタットを含有する製剤) を投与中の患者 [10.1 参照]



2.11 網膜色素変性症患者 [網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼ (PDE) の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	バルデナフィル錠 5mg 「FCI」	バルデナフィル錠 10mg 「FCI」	バルデナフィル錠 20mg 「FCI」
有効成分	1錠中バルデナフィル 5mg (バルデナフィル 塩酸塩水和物として 5.926mg) 含有	1錠中バルデナフィル 10mg (バルデナフィ ル塩酸塩水和物として 11.852mg) 含有	1錠中バルデナフィル 20mg (バルデナフィ ル塩酸塩水和物として 23.705mg) 含有
添加剤	結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、酸化チタン、タルク、トリアセチン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄		

## 3.2 製剤の性状

販売名	バルデナフィル錠 5mg 「FCI」	バルデナフィル錠 10mg 「FCI」	バルデナフィル錠 20mg 「FCI」
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	うすい黄赤色～黄赤色		
外形	表		
	裏		
	側面		
直径	6.0 mm	7.0 mm	8.0 mm
厚さ	2.9 mm	3.3 mm	3.8 mm
質量	90 mg	129 mg	182 mg
識別コード	FCI V5	FCI V10	FCI V20

## 4. 効能又は効果

勃起不全 (満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者)

## 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 投与に際しては、勃起不全及びその基礎疾患の診断のため、既往歴の調査や諸検査を行い、客観的な診断に基づき臨床治療が必要とされる患者に限定すること。

5.2 本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。

## 6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回バルデナフィルとして10mgを性行為の約1時間前に経口投与する。10mgの投与で十分な効果が得られず、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mgに増量することができる。

高齢者 (65歳以上)、中等度の肝障害のある患者については、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、5mgを開始用量とし、最高用量は10mgとする。

1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 チトクローム P450 3A4 を阻害する薬剤 (マクロライド系抗生物質) との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、投与量は5mgを超えないこと。 [10.2 参照]

7.2  $\alpha$ 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、 $\alpha$ 遮断薬による治療で患者の状態が安定していることを確認した上で、低用量 (5mg) から投与を開始すること。 [10.2 参照]

## 8. 重要な基本的注意

8.1 性行為は心臓へのリスクを伴うため、勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度な血圧低下があらわれる場合がある。 [1.2、2.3、2.5、2.8、2.9 参照]

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

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。

8.4 臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

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

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 陰茎の構造上欠陥（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。

#### 9.1.2 持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等）のある患者

#### 9.1.3 PDE5 阻害薬又は他の勃起不全治療薬を投与中の患者

これらの薬剤との併用使用の経験がない。

#### 9.1.4 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

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

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

本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合がある。心血管系の状態によって性行為が望ましくない患者には勃起不全治療薬の使用は行うべきではない。

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 血液透析が必要な腎障害のある患者

投与しないこと。安全性が検討されていない。 [2.7 参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

[2.6、16.6.2 参照]

#### 9.3.2 中等度の肝障害のある患者

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

### 9.8 高齢者

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

## 10. 相互作用

本剤は、主にチトクローム P450 3A4（CYP3A4）により代謝される。

### \* 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及び NO 供与剤 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 [1.1、2.2 参照]	併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。
リオシグアト（アデムバス） [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。
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 <sub>0-24</sub> が 49 倍に増加し、C <sub>max</sub> 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 <sup>7)</sup> 。	CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少する。
アタザナビル（レイアタツ） ホスアンブレナビル（レクシヴァ） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッド） ダルナビルを含有する	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。

製剤（ブリジスタ、プレジコビックス、シムツァ） [2.10 参照]		
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 <sub>max</sub> が 4 倍に上昇するとの報告がある <sup>2)</sup> 。	
エンソトレルビル（ゾコーバ） [2.10 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	
コピシ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、シムツァ） [2.10 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	コピシタットの CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少する。
クラス IA 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド（アミサリン）、ジソピラミド（リスモダン（経口剤））、シベンゾリン（シベノール）、ビルメノール（ビメノール） 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 <sup>3)</sup> 。	これらの薬剤はいずれも QTc 延長作用がみられている。本剤を併用した場合、相加的な QTc 延長がみられるおそれがある。

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤 マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等） [7.1、16.7.3 参照]	エリスロマイシンで、本剤の AUC が 4 倍に増加し、C <sub>max</sub> が 3 倍に上昇するとの報告がある <sup>4)</sup> 。	CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少する。
ピカルタミド	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	
CYP3A4 を誘導する薬剤 リファンピシン等	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	CYP3A4 誘導によりクリアランスが増加する。
カルベリチド	併用により、降圧作用が増強するおそれがある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用が増強するおそれがある。
α 遮断薬 テラゾシン、タムロシン等 [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。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 <sup>5-8)</sup> 。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用が増強する。

## 11. 副作用

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

### 11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	ほてり（10.6%）、心悸亢進	頻脈、高血圧	失神、低血圧、顔面浮腫、心筋虚血、心筋梗塞 <sup>9)</sup>	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	嚥下障害、食道炎	

		吐、胃食道逆流		
感覚器		視覚異常、結膜炎、霧視、羞明、彩視症、眼痛、耳鳴、流涙		緑内障
その他		CK 上昇、灼熱感、無力症、胸痛、異常感、勃起増強（勃起時疼痛等）	インフルエンザ症候群、射精障害、アナフィラキシー反応、持続勃起	

注) 因果関係は明らかではないが、本剤投与後に心筋梗塞が発症したことが報告されている。[1.2 参照]

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

特異的な解毒薬はない。また、本剤は血漿タンパク結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

14.1.2 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与中に、まれに、視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の危険因子 [年齢 (50 歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等] を有していた。

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

15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている<sup>10), 11)</sup>。

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人男子 18 例に、バルデナフィル 10mg、20mg 及び 40mg を空腹時単回経口投与した場合<sup>1)</sup>、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<sup>12)</sup>。

投与量	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	$t_{max}^{*}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
10mg	20.94 (1.72)	10.05 (1.86)	0.75 (0.50~1.00)	3.19 (1.08)
20mg	44.14 (1.39)	18.35 (1.29)	0.75 (0.50~1.00)	3.98 (1.46)
40mg	137.73 (1.72)	51.71 (1.86)	0.75 (0.75~3.00)	5.33 (1.20)

幾何平均値 (幾何標準偏差)、n=6

\*中央値 (範囲)

##### 16.1.2 反復投与

健康成人男子 43 例に、バルデナフィルを 1 日 1 回 14 日間 (40mg)、1 日 1 回 (20、40mg) 又は隔日 1 回 (40mg) 31 日間反復経口投与した場合<sup>1)</sup>、血漿中未変化体濃度推移は、いずれの投与量、投与方法及び投与期間においても初回投与後とほぼ同様であった。また、未変化体の薬物動態パラメータにも大きな変動はみられず、反復投与による蓄積性は認められなかった<sup>13), 14)</sup> (外国人データ)。

##### 16.1.3 生物学的同等性試験

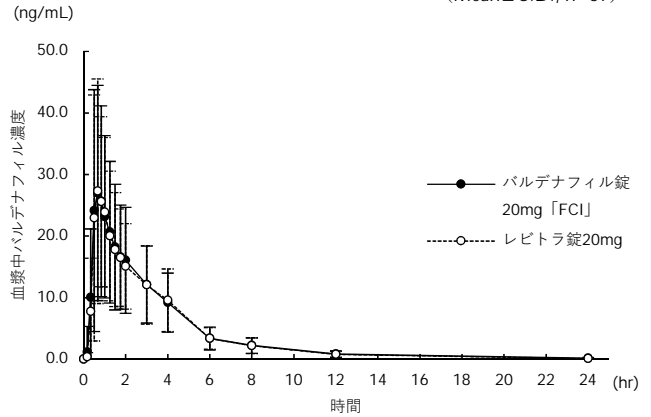
〈バルデナフィル錠 20mgCI 「FCI」〉

バルデナフィル錠 20mg 「FCI」又はレビトラ錠 20mg をクロスオーバー法により、それぞれ 1 錠 (バルデナフィルとして 20mg)

を健康成人男子に絶食単回経口投与 (n=57) して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{max}$ ) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>15)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
バルデナフィル錠 20mg 「FCI」	89.870 ± 46.713	31.124 ± 18.362	0.83 ± 0.46	3.66 ± 1.00
レビトラ錠 20mg	88.645 ± 43.650	31.258 ± 18.751	0.94 ± 0.60	3.67 ± 0.97

(Mean ± S.D., n=57)



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

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤は経口投与後に初回通過効果を受け、絶対的バイオアベイラビリティは約 15% であった<sup>16)</sup> (外国人データ)。

#### 16.2.2 食事の影響

健康成人男子 24 例にバルデナフィル 20mg を標準的な食事 (総エネルギーに占める脂肪の割合が約 30%) 摂取直後に投与した場合、未変化体の AUC 及び  $C_{max}$  に食事摂取による影響は認められなかった<sup>17)</sup> (外国人データ)。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 血漿タンパク結合率

未変化体及び血漿中主代謝物である N-脱エチル体 (M1) の血漿タンパク結合率は、血漿中濃度にかかわらず、いずれも約 95% であり、その結合は可逆的であった<sup>18)</sup> (*in vitro*)。

### 16.4 代謝

血漿中主代謝物は M1 であり、未変化体とほぼ等量存在したが、その多くは N-グルクロン酸抱合体であった。尿中及び糞中では M1 が主代謝物として認められたが、糞中では N、N'-脱エチレン体が M1 について多く存在した。これら排泄物中への未変化体の排泄率はそれぞれ投与量の 1% 未満とわずかであった<sup>19)</sup> (外国人データ)。

### 16.5 排泄

健康成人男子 4 例に [<sup>14</sup>C] バルデナフィル 33mg を単回経口投与した場合<sup>1)</sup>、投与量の約 93% が投与後 168 時間までの糞中に排泄された<sup>19)</sup> (外国人データ)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害患者

健康成人男子 8 例及び腎障害患者 24 例に、バルデナフィル 20mg を空腹時単回経口投与した場合、中等度の腎障害患者 (CLcr = 30~50 mL/min) の未変化体 AUC 及び  $C_{max}$ 、重度の腎障害患者 (CLcr ≤ 30 mL/min) の未変化体 AUC は、健康成人男子に比べ約 1.2~1.4 倍とやや高い値を示したが、CLcr 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<sup>20)</sup> (外国人データ)。

#### 16.6.2 肝障害患者

健康成人男子 6 例及び肝障害患者 12 例に、バルデナフィル 10mg を空腹時単回経口投与した場合、中等度の肝障害患者 (Child-Pugh 分類 B) の未変化体 AUC 及び  $C_{max}$  は健康成人男子と比べ、約 2.3~2.6 倍に増加した<sup>21)</sup> (外国人データ)。[9.3.1、9.3.2 参照]

#### 16.6.3 高齢者

健康な非高齢男子 (18~45 歳) 8 例及び高齢男子 (66~78 歳) 9 例に、バルデナフィル 40mg を空腹時単回経口投与した場合<sup>1)</sup>、

高齢男子では未変化体の AUC 及び C<sub>max</sub> が非高齢男子に比べて約 1.3~1.5 倍とやや高かった<sup>22)</sup> (外国人データ)。[9.8 参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 リトナビル

健康成人男子 18 例に対し、リトナビル 600mg 日 2 回反復投与時に、バルデナフィル 5mg を空腹時単回投与した場合、バルデナフィルの AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> が単独投与時と比較して、それぞれ 49 倍及び 13 倍に増加した。t<sub>1/2</sub> が 10 倍に延長した<sup>1)</sup> (外国人データ)。[10.1 参照]

### 16.7.2 ケトコナゾール

健康成人男子 12 例に対し、ケトコナゾール 200mg を経口にて 1 日 1 回反復投与時 (経口剤は国内未発売) にバルデナフィル 5mg を空腹時単回投与した場合、バルデナフィルの AUC 及び C<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub> の延長は認められなかった<sup>4)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.3 エリスロマイシン

健康成人男子 12 例に対し、エリスロマイシン 500mg 日 3 回反復投与時にバルデナフィル 5mg を空腹時単回投与した場合、バルデナフィルの AUC 及び C<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub> の延長は認められなかった<sup>4)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.4 テラゾシン

中高年健康成人男子 30 例に対し、テラゾシン 10mg 日 1 回<sup>注 2)</sup> 反復投与時の定常状態において、バルデナフィル 10mg、20mg 及びプラセボをテラゾシンと同時に投与し、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<sup>5)</sup>。

テラゾシンによる治療で患者の状態が安定している前立腺肥大患者 21 例に対し、バルデナフィル 5mg 及びプラセボをテラゾシンと同時に投与し、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<sup>7)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.5 タムスロシン

中高年健康成人男子 30 例に対し、タムスロシン 0.4mg 日 1 回<sup>注 3)</sup> 反復投与時の定常状態において、バルデナフィル 10mg、20mg 及びプラセボをタムスロシン投与 4 時間後並びに投与 10 時間後に単回投与した。バルデナフィルをタムスロシン投与 4 時間後に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、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<sup>6)</sup>。

タムスロシンによる治療で患者の状態が安定している前立腺肥大患者 21 例に対し、バルデナフィル 5mg 及びプラセボをタムスロシンと同時に投与し、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<sup>7)</sup>。

タムスロシンによる治療で患者の状態が安定している前立腺肥大患者 23 例に対し、バルデナフィル 10mg、20mg 及びプラセボをタムスロシンと同時に単回投与した。バルデナフィルをタムスロシンと同時に投与した場合、プラセボを投与した時に比べて、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<sup>8)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.6 その他の薬剤

制酸剤 (水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤)、シメチジン、ラニチジン、ジゴキシン、ワルファリン、グリベンクラミド、ニフェジピン、アスピリン、アルコールとの相互作用について臨床試験により検討しているが、バルデナフィル併用による薬物動態学的相互作用は認められなかった。また、バルデナフィル投与によりニフェジピン又はアルコールの降圧作用に対す

る明らかな増強は認められず、さらにワルファリン及びアスピリン使用時の凝固能にも影響を及ぼさなかった<sup>23-30)</sup> (外国人データ)。

## 16.8 その他

### 16.8.1 バルデナフィル錠 5mg 「FCI」、バルデナフィル錠 10mg 「FCI」

バルデナフィル錠 5mg 「FCI」およびバルデナフィル錠 10mg 「FCI」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、バルデナフィル錠 20mg 「FCI」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた<sup>31)</sup>。

注 1) 本剤の承認用量は通常 1 日 1 回 10mg で、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mg に増量することができる。

注 2) テラゾシンの承認されている 1 日最高用量は 8mg である。

注 3) タムスロシンの承認用量は 1 日 1 回 0.2mg である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内用量反応試験 (ブリッジング試験)

国内用量反応試験 (ブリッジング試験) における臨床効果は IIEF (International Index of Erectile Function: 国際勃起機能スコア) 質問票 (15 質問) の内、挿入の頻度に関する質問「ここ 4 週間、性交を試みた時、何回挿入することができましたか?」及び勃起の維持に関する質問「ここ 4 週間、性交中、挿入後何回勃起を維持することができましたか?」を以下のスコアで評価した。

性交の試み一度もなし	0
毎回又はほぼ毎回 (10 回中 9 回以上)	5
おおかた毎回 (半分よりかなり上回る回数: 10 回中 7 回程度)	4
時々 (10 回中 5 回)	3
たまに (半分よりかなり下回る回数: 10 回中 3 回程度)	2
全くなし又はほとんどなし (10 回中 1 回以下)	1

バルデナフィル 5mg 群及び 10mg 群においてプラセボに比し有意な改善がみられた。なお、本試験では糖尿病患者、脊髄損傷による勃起不全患者、根治的前立腺全摘除術の既往のある患者は対象から除外されている。

	プラセボ	バルデナフィル	
		5mg	10mg
挿入の頻度	N=71	N=67	N=75
投与前	2.6	2.9	2.8
投与後	3.2±0.1	4.1±0.1	4.5±0.1
		p<0.0001	p<0.0001
勃起の維持	N=71	N=67	N=75
投与前	1.5	1.6	1.5
投与後	2.3±0.2	3.5±0.2	4.2±0.2
		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) ± SE。

検定は共分散分析を用いたプラセボとの比較。

副作用は、プラセボ群では 21.1% (15/71 例)、5mg 群では 35.3% (24/68 例)、10mg 群では 45.3% (34/75 例)、20mg 群では 54.5% (36/66 例) に認められた<sup>32)</sup>。

#### 17.1.2 糖尿病を有する勃起不全患者に対する国内臨床比較試験

IIEF 質問票の内、勃起機能ドメインスコア (質問 1~質問 5 及び質問 15 の総和) により評価した結果、バルデナフィル 10mg 群及び 20mg 群ともにプラセボに比し有意な改善がみられた。また、20mg 投与群と 10mg 投与群との間に統計学的に有意な差 (p<0.05) が認められた。

	プラセボ	バルデナフィル	
		5mg	10mg
IIEF 勃起機能ドメインスコア	N=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) ± SE。

検定は共分散分析を用いたプラセボとの比較。

副作用は、プラセボ群では 6.6% (7/106 例)、10mg 群では 22.0% (74/337 例)、20mg 群では 24.2% (81/335 例) に認められた<sup>33),34)</sup>。

#### 17.1.3 脊髄損傷を有する勃起不全患者に対する国内一般臨床試験

バルデナフィル 10mg で治療を開始し、投与 4 週後の時点で十分な治療効果が得られず、忍容性が良好であった症例に対して 20mg へ増量した結果、勃起機能の更なる改善が認められた。

	投与パターン*	
	10mg > 10mg	10mg > 20mg
IIEF 勃起機能 ドメインスコア	N=10	N=22
投与前	12.2±7.3	10.3±5.7
投与4週後	26.9±4.3	17.5±7.5
投与8週後	27.3±2.3	22.3±8.1
投与12週後	25.0±8.5	22.2±8.1

算術平均値 (Mean) ± SD

※: バルデナフィル 10mg を開始用量として、投与4週後に増量の可否を行った。

副作用は、10mg を継続した症例では 40.0% (4/10 例)、20mg へ増量した症例では 13.6% (3/22 例) に認められた。

国内では、糖尿病及び脊髄損傷を有する患者以外の器質性又は混合型勃起不全患者に対して、バルデナフィル 20mg への増量によるリスク・ベネフィットは検討されていない<sup>35), 36)</sup>。

#### 17.1.4 北アメリカ第Ⅲ相試験

外国で実施された第Ⅲ相試験においては、IIEF 勃起機能ドメインスコア並びに患者日記/「挿入の成功」、患者日記/「勃起の持続」により評価した結果、バルデナフィル 5mg 群及び 10mg 群においてプラセボに比し有意な改善がみられた。

	プラセボ	バルデナフィル	
		5mg	10mg
IIEF 勃起機能 ドメインスコア	N=170	N=188	N=195
投与前	13.6	12.5	13.4
投与後	15.0±0.7	18.4±0.6 p<0.0001	20.6±0.6 p<0.0001
患者日記/ 「挿入の成功」 (%)	N=171	N=189	N=194
投与前	46.0	42.8	45.4
投与後	51.7±2.5	65.5±2.4 p<0.0001	75.5±2.4 p<0.0001
d 患者日記/ 「勃起の持続」 (%)	N=171	N=188	N=194
投与前	14.9	14.0	14.6
投与後	32.2±2.7	50.6±2.6 p<0.0001	64.5±2.6 p<0.0001

投与前の値は調整済平均値 (LS mean)、投与後の値は調整済平均値 (LS mean) ± SE。

検定は共分散分析を用いたプラセボとの比較。

副作用は、プラセボ群では 7.1% (13/182 例)、5mg 群では 19.2% (37/193 例)、10mg 群では 33.2% (66/199 例)、20mg 群では 42.0% (79/188 例) に認められた<sup>37), 38)</sup>。

#### 17.1.5 ヨーロッパ第Ⅲ相試験

外国で実施された第Ⅲ相試験 (投与例数: プラセボ群 160 例、バルデナフィル 5mg 群 156 例、10mg 157 例) においては、IIEF 勃起機能ドメインスコア並びに患者日記/「挿入の成功」、患者日記/「勃起の持続」により評価した結果、バルデナフィル 5mg 群及び 10mg 群においてプラセボに比し有意な改善がみられた。

	プラセボ	バルデナフィル	
		5mg	10mg
IIEF 勃起機能 ドメインスコア	投与前 13.0	13.2	13.0
	投与後 13.2±0.6	19.8±0.6 p<0.0001	20.9±0.6 p<0.0001
患者日記/ 「挿入の成功」 (%)	投与前 41.7	47.8	43.9
	投与後 45.3±2.6	71.7±2.6 p<0.0001	76.4±2.6 p<0.0001
患者日記/ 「勃起の持続」 (%)	投与前 15.9	14.6	15.9
	投与後 24.9±2.9	54.9±2.9 p<0.0001	61.6±2.9 p<0.0001

投与前の値は調整済平均値 (LS mean)、投与後の値は調整済平均値 (LS mean) ± SE。

検定は共分散分析を用いたプラセボとの比較。

副作用は、プラセボ群では 10.0% (16/160 例)、5mg 群では 19.1% (30/157 例)、10mg 群では 27.7% (44/159 例)、20mg 群では 40.5% (66/163 例) に認められた<sup>39)</sup>。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 QT 間隔に対する影響

健康成人男子 59 例に対し、バルデナフィル 10mg、80mg<sup>注1)</sup>、シルデナフィル 50mg、400mg<sup>注2)</sup>、モキシフロキサシン 400mg 及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により単回投与した。12 誘導心電図を各単回投与前に 3 回 (30 分前、15 分前及び直前) 及び投与後に 5 回 (30 分後、1 時間後、1.5 時間後、2.5 時間後及び 4 時間後) 測定した。バルデナフィルの通常臨床用量である 10mg 投与における QTcF の延長時間は平均 8msec、8 倍量の 80mg<sup>注1)</sup> 投与では平均 10msec の延長時間であった。これらの

QTcF の変化にシルデナフィルの 50mg 及び 400mg<sup>注2)</sup> 投与時と大きな差異は認められなかった<sup>3)</sup> (外国人データ)。[8.2、10.1 参照]

薬剤	プラセボとの差 (90%信頼区間)		
	補正前QT 延長時間 (msec)	心拍数 (bpm)	QTcF* 延長時間 (msec)
バルデナフィル 80mg <sup>注1)</sup>	-2 (-4, 0)	6 (5, 7)	10 (8, 11)
バルデナフィル 10mg	-2 (-4, 0)	5 (4, 6)	8 (6, 9)
シルデナフィル 400mg <sup>注2)</sup>	-1 (-3, 1)	5 (4, 6)	9 (8, 11)
シルデナフィル 50mg	-2 (-4, 0)	4 (3, 5)	6 (5, 8)
モキシフロキサシン 400mg	3 (1, 5)	2 (1, 3)	8 (6, 9)

※: Fridericia 補正 QT

注1) 本剤の承認用量は通常 1 日 1 回 10mg で、忍容性が良好と判断された器質性又は混合型勃起不全患者に対しては、20mg に増量することができる。

注2) シルデナフィルの承認用量は 1 日 1 回 25mg~50mg である。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

陰茎海綿体平滑筋及び関連小動脈を弛緩させて陰茎を勃起させる cGMP は、グアニル酸シクラーゼによる合成と PDE5 による加水分解とのバランスにより調節されている。バルデナフィルは PDE5 を阻害することにより cGMP 量を増加させ、陰茎を勃起させる<sup>40)</sup>。

#### 18.2 PDE5 阻害作用

バルデナフィルは強力に PDE5 を阻害する。ヒト血小板、ヒト陰茎海綿体及び遺伝子組換えヒト型の PDE5 に対する IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.7、3.4 及び 0.89nM であった (*in vitro*)<sup>41)</sup>。

#### 18.3 PDE5 選択性

バルデナフィルは PDE5 を選択的に阻害し、その作用は他の PDEs に対する作用より 10~1000 倍強い (*in vitro*)。 (IC<sub>50</sub> 値: PDE5: 0.89nM、PDE1: 121nM、PDE6: 11~157nM、PDE11: 308nM、PDE2、PDE3、PDE4、PDE7、PDE8、PDE9 及び PDE10 に対する IC<sub>50</sub> 値: ≧1000nM)<sup>41)</sup>。

#### 18.4 陰茎海綿体中 cGMP 増加作用

3nM 以上の濃度で、NO 供与体であるニトロプルシドナトリウム (SNP) 1μM によるヒト摘出陰茎海綿体中 cGMP 濃度増加を濃度依存的に増強した (*in vitro*)<sup>42)</sup>。

#### 18.5 海綿体弛緩増強作用

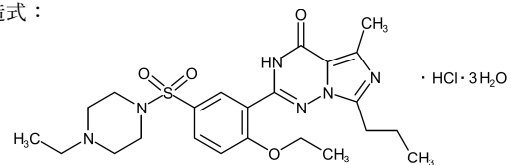
ヒト摘出陰茎海綿体の SNP による弛緩に対し、3nM 以上で濃度依存的で有意な増強作用を示した (*in vitro*)<sup>42)</sup>。

#### 18.6 陰茎勃起作用

ウサギに 1、3、10、30mg/kg を経口投与することにより用量依存的な陰茎勃起作用が認められた。また、性的刺激に代わるものとしての SNP0.2mg/kg 静脈内投与によりバルデナフィルの陰茎勃起作用は著明に増強され、0.1mg/kg 以上で用量依存的で、かつ有意な増強作用がみられた<sup>42), 43)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: バルデナフィル塩酸塩水和物

(Vardenafil Hydrochloride Hydrate)

化学名: 1-[[3-(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-ethylpiperazine monohydrochloride trihydrate

分子式: C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S · HCl · 3H<sub>2</sub>O

分子量: 579.11

性状: 本品は白色~微黄色又は微褐色の粉末である。

本品はジメチルスルホキシド及びエタノール(99.5)に溶けやすく、水及びアセトニトリルにやや溶けにくい。

### 22. 包装

バルデナフィル錠 5mg 「FCI」: 20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

バルデナフィル錠 10mg 「FCI」: 20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

バルデナフィル錠 20mg 「FCI」: 20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

### 23. 主要文献

1) リトナビルとの相互作用試験 (外国人) (レビトラ錠: 2004 年 4 月 23 日承認、申請資料概要へ 3.2.10)

2) ケトコナゾールとの相互作用試験 (外国人) (レビトラ錠:

- 2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
- 3) Morganroth J, et al.: Am J Cardiol. 2004; 93: 1378-1383
  - 4) エリスロマイシンの相互作用試験(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 5) テラゾシンの相互作用試験(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 6) タムスロシンの相互作用試験(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 7)  $\alpha$ 遮断薬との相互作用試験(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 8) Auerbach SM, et al.: Urology. 2004; 64: 998-1004
  - 9) Campbell UB, et al.: JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE. 2015; 12: 139-151
  - 10) Gilad R, et al.: Br Med J. 2002; 325: 869
  - 11) Striano P, et al.: Br Med J. 2006; 333: 785
  - 12) 吉川健一他: 臨床薬理. 2003; 34: 197S-198S
  - 13) 薬物動態(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.4)
  - 14) 薬物動態(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.4)
  - 15) 社内資料：バルデナフィル錠 20mg「FCI」の生物学的同等性試験
  - 16) 薬物動態(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.1)
  - 17) Rajagopalan P, et al.: J Clin Pharmacol. 2003; 43: 260-267
  - 18) 血漿タンパク結合率 (*in vitro*) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.2.2.6)
  - 19) 薬物動態(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.6)
  - 20) 腎障害患者における薬物動態(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.8)
  - 21) 肝障害患者における薬物動態(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.8)
  - 22) 高齢者における薬物動態(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.8)
  - 23) 制酸剤との相互作用(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 24) シメチジン及びラニチジンとの相互作用(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 25) ジゴキシンの相互作用(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 26) ワルファリンとの相互作用(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 27) グリベンクラミドとの相互作用(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 28) ニフェジピンの相互作用(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 29) アスピリンとの相互作用(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 30) アルコールとの相互作用(外国人) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要へ.3.2.10)
  - 31) 社内資料：バルデナフィル錠 5mg、10mg「FCI」の生物学的同等性試験
  - 32) 国内用量反応試験(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.5.2、審査報告書)
  - 33) Ishii N, et al.: Int J Urol. 2006; 13: 1066-1072
  - 34) 国内第Ⅲ相臨床試験(レビトラ錠：2007年5月24日承認、審査報告書)
  - 35) Kimoto Y, et al.: Int J Urol. 2006; 13: 1428-1433
  - 36) 国内第Ⅲ相臨床試験(レビトラ錠：2007年5月24日承認、審査報告書)
  - 37) 海外第Ⅲ相臨床試験(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.6.1)
  - 38) Hellstrom, W. J. et al.: J. Androl. 2002; 23: 763-771
  - 39) 海外第Ⅲ相臨床試験(レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要ト.1.6.2)
  - 40) 薬効薬理 (*in vitro*) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.1)
  - 41) 薬効薬理 (*in vitro*) (レビトラ錠：2004年4月23日承認、申請資料概要ホ.2)
  - 42) Saenz de Tejada I, et al.: Int J Impot Res. 2001; 13: 282-290
  - 43) Bischoff E, et al.: J Urol. 2001; 165: 1316-1318

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士化学工業株式会社 学術担当  
〒105-0011 東京都港区芝公園 1-8-21  
TEL 03-6435-6956

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

富士化学工業株式会社  
富山県中新川郡上市町郷柿沢 1 番地