



勃起不全治療剤

薬価基準未収載

レビトラ<sup>®</sup>錠 20mg  
10mg  
5mg

LEVITRA<sup>®</sup> (塩酸バルデナフィル水和物製剤)

指定医薬品, 処方せん医薬品

注意—医師の処方せんにより使用すること

LE : 男性(フランス語の冠詞)、

VITARA : 生命(ラテン語)

LEVITATION : 高揚する、復興する(英語)



# 藥効藥理/DI/藥物動態





# 開発の経緯

## レビトラ

### 当初からED治療薬として開発

安全性の面において改善の余地の多いバイアグラに対して、よりPDE5型への阻害作用が強く、より選択性の高い化合物を検索した。

当初からED治療を目的とした薬剤としての絞った開発を始めた。

## バイアグラ

### 狭心症治療薬として開発したが、失敗

当初、狭心症治療薬として開発が進められたが、安定性狭心症を対象とした臨床試験で有効性が認められなかった。

### ED治療薬として再び開発

第 I 相試験において被験者から陰茎勃起の発現が報告され、ED治療薬としての新たな開発を始めた。

レビトラ錠承認時資料

鈴木 実 他, ホルモンと臨床, 47(10)63-69, 1999



# 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*) .

- ・本剤のPDE5に対するIC50値を1とした場合, PDE1~10に対する比は16~>10,000倍であった.
- ・本剤の遺伝子組換えヒト型PDE5に対するIC50値は0.89nMであった.

## 2. 標準的な食事による薬物動態への影響はない(海外データ).

- ・健康成人男子に本剤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tmax, AUC及びCmaxに食事による影響は認められなかった.

## 3. 糖尿病患者の勃起不全に対して, レビトラ10mg及び20mgはプラセボ群に比べて有意な勃起機能の改善を示し( $p<0.0001$ ), さらに20mgの10mgに対する有意差が認められた.

4. 国内での臨床試験において, 本剤5mg, 10mg, 20mgを投与された総症例913例中257例(28.15%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた. 主な副作用は, ほてり143例(15.66%), 頭痛51例(5.59%), 鼻閉27例(2.96%), 心悸亢進27例(2.96%)等であった.

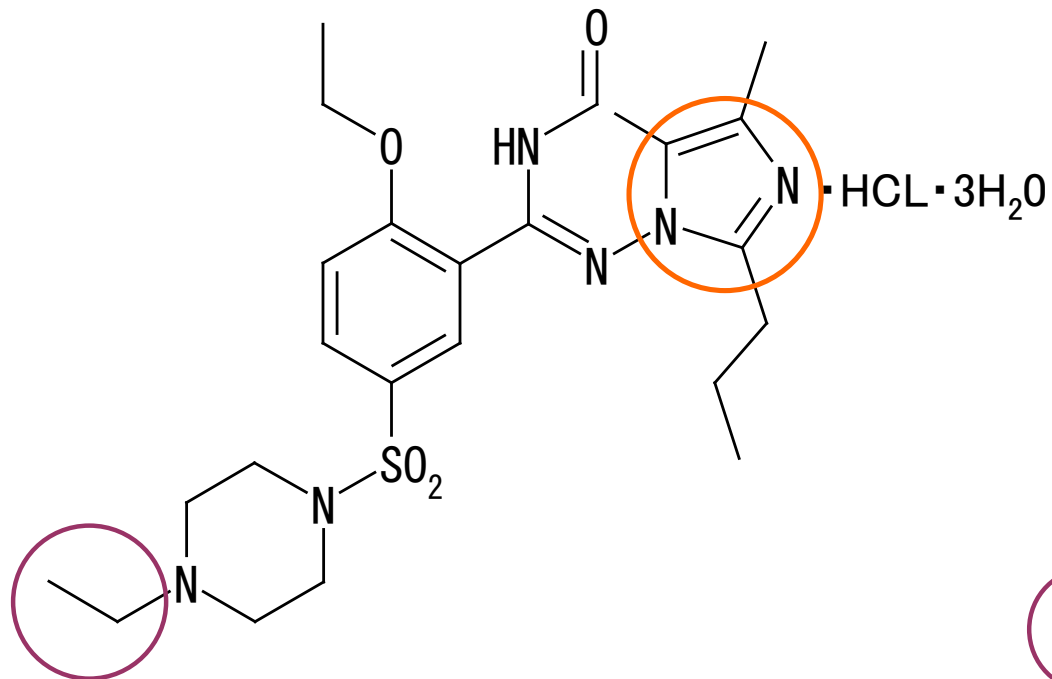
外国で実施された臨床試験において, 本剤5mg, 10mg, 20mgを投与された総症例7,080例中2,206例(31.16%)に副作用が認められた. 主な副作用は, 頭痛871例(12.30%), ほてり749例(10.58%), 鼻

閉313例(4.42%), 消化不良230例(3.25%)及びめまい125例(1.77%)等であった.

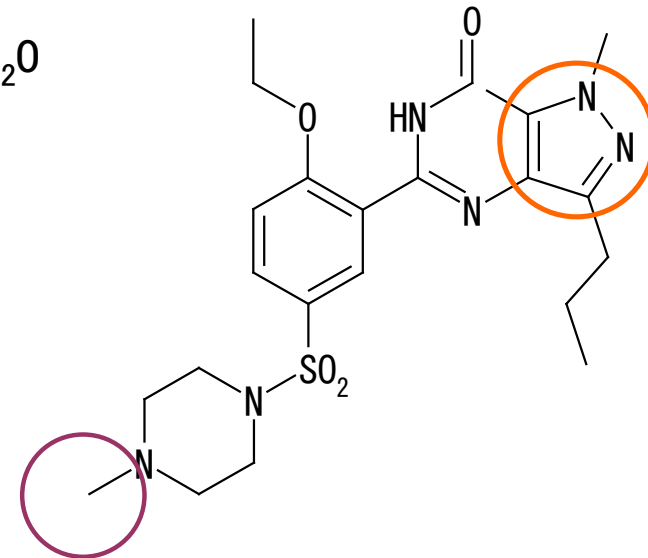


# レビトラの有効成分

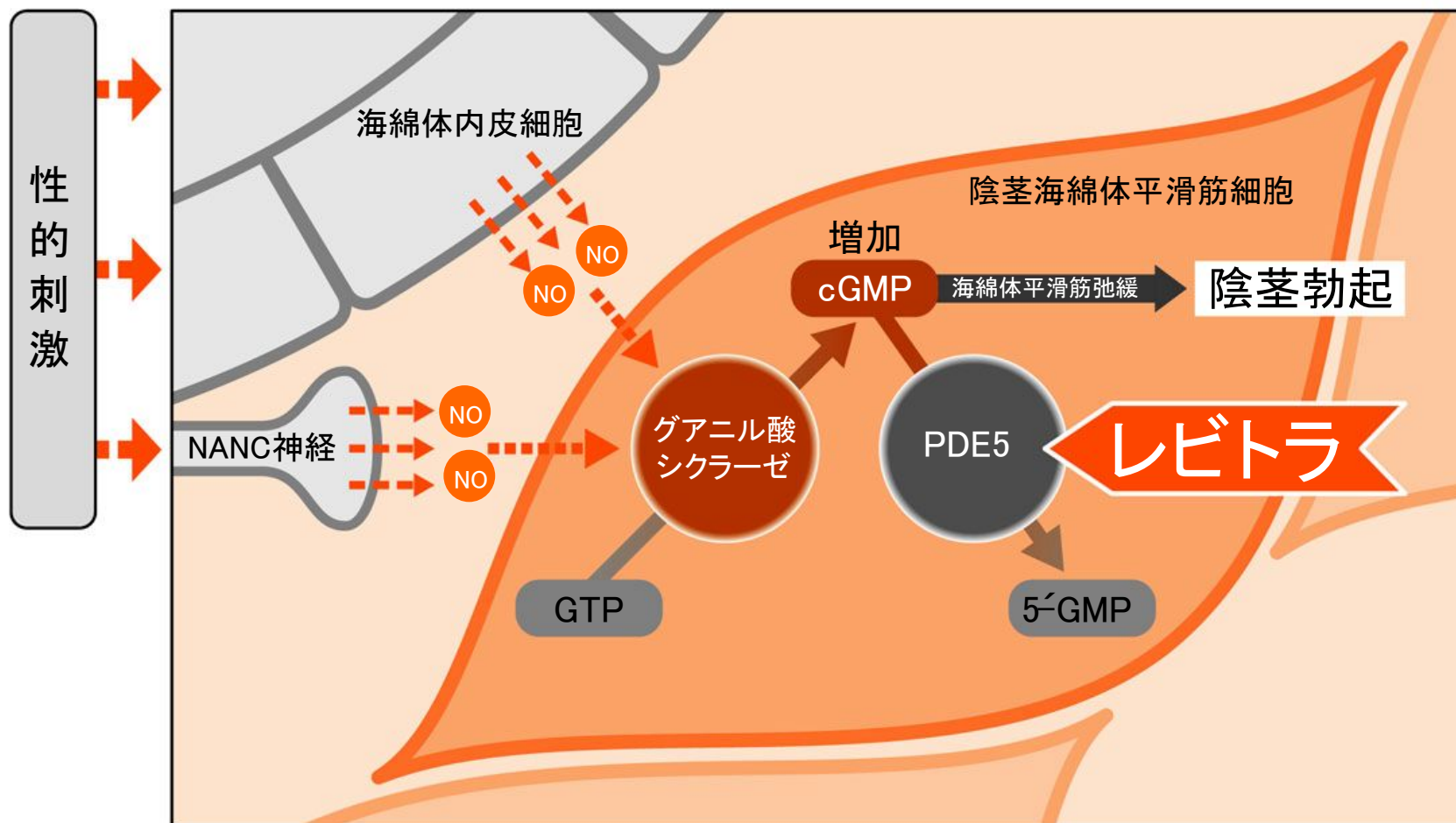
■一般名：塩酸バルデナフィル水和物



参考：シルデナフィル



# レビトラの作用機序

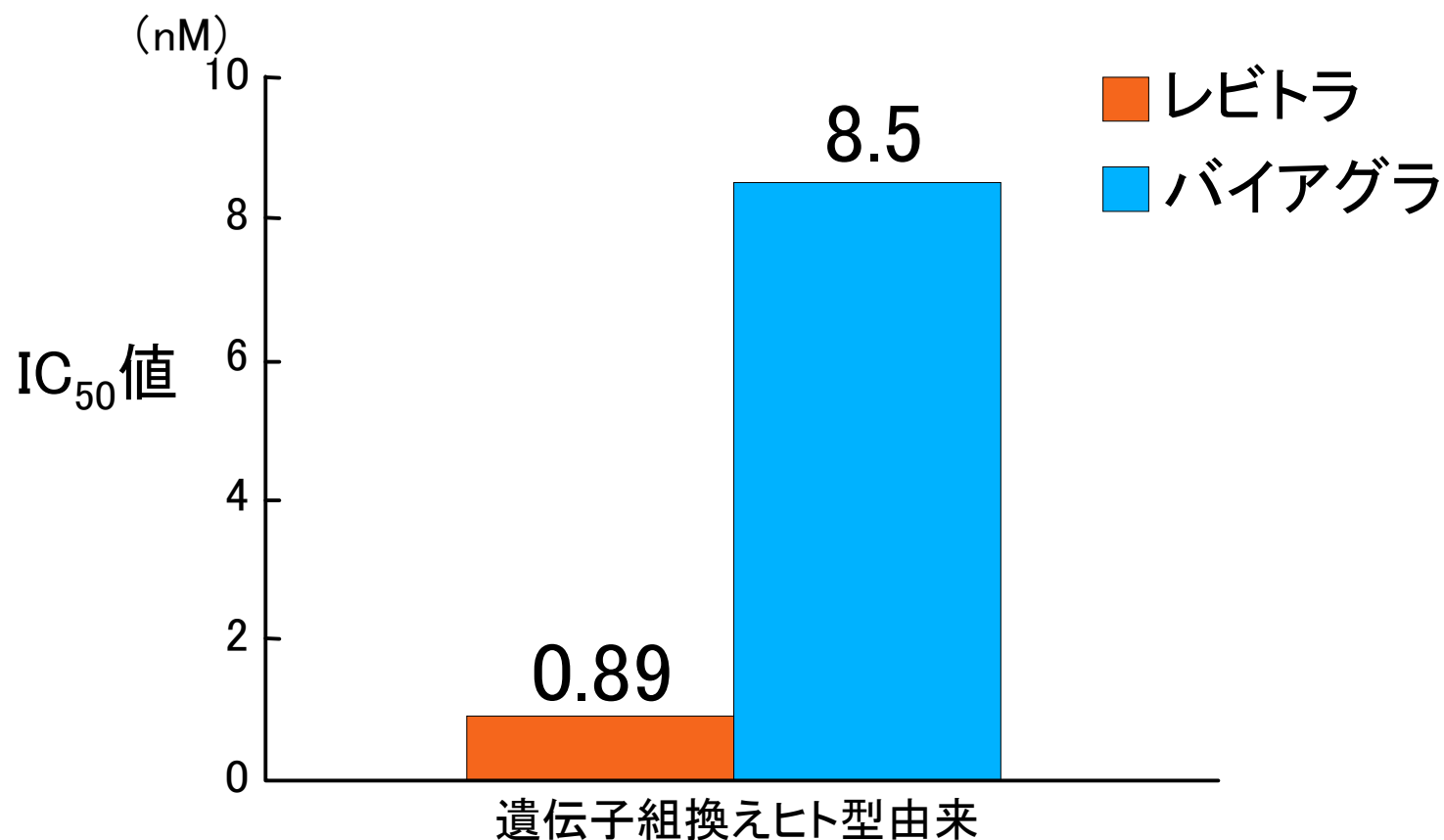


NANC: 非アドレナリン非コリン作動性 NO: 一酸化窒素 PDE5: ホスホジエステラーゼ5型  
GTP: グアノシン三リン酸 cGMP: サイクリックグアノシンーリン酸 5'-GMP: 5'-グアノシンーリン酸



## PDE5阻害作用 (*in vitro*)

■ レビトラ及びバイアグラのPDE5阻害作用 ( $IC_{50}$ 値) 注)



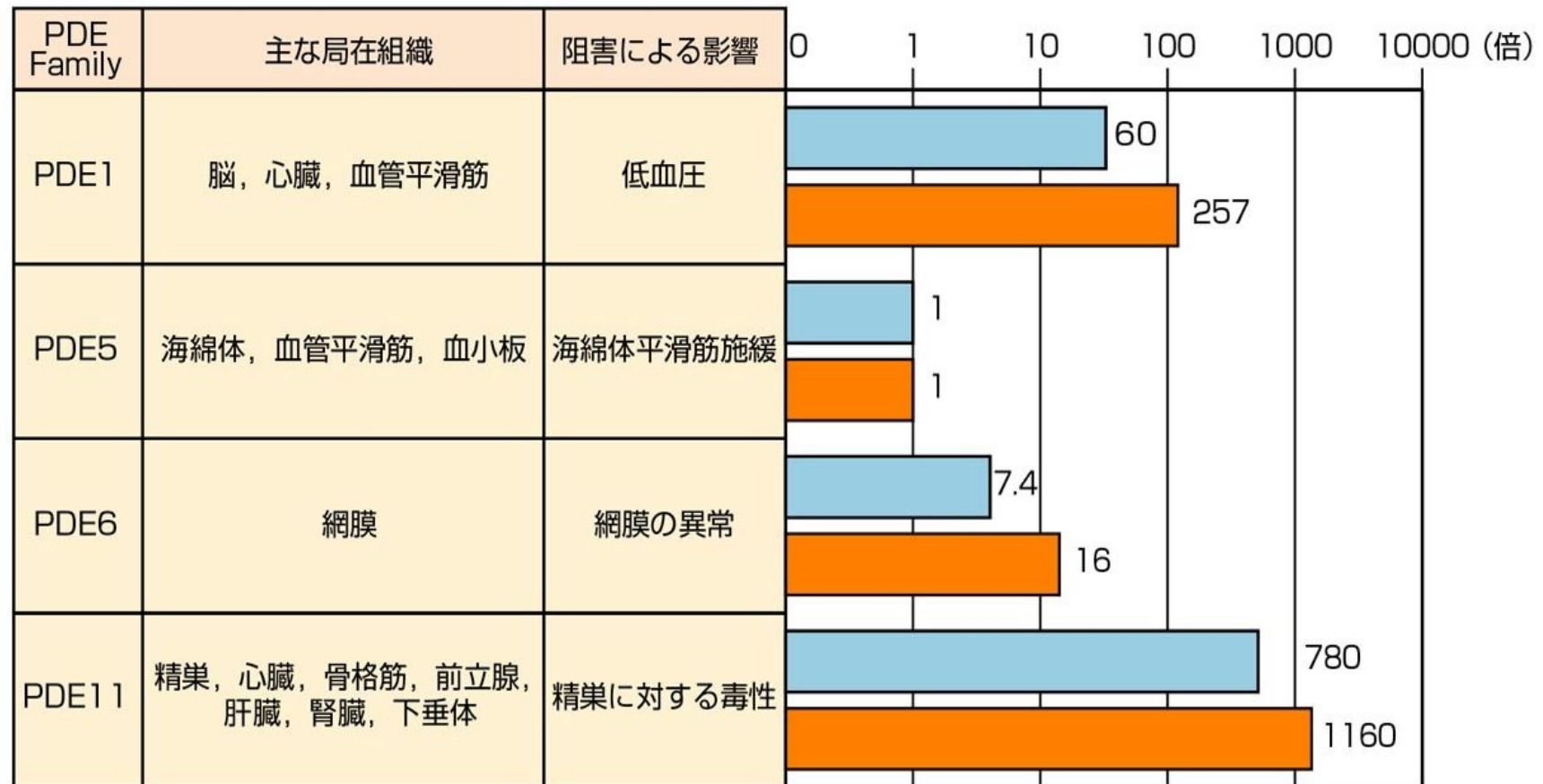
注)  $IC_{50}$ 値 : ある酵素の活性を50%阻害するのに要する濃度.

レビトラ承認時資料



# PDE5選択性 (*in vitro*)

＜PDE5阻害作用 (IC<sub>50</sub>値) に対する他のPDEアイソザイムの阻害作用 (IC<sub>50</sub>値) の比＞



■ バイアグラ

■ レビトラ

Tejada IS, et.al., J Impot. Res. 2001 : 13 : 282-290  
Gheckor E, et al., J Urol. 2002. 167. (Suppl 4)



## 組成・性状

### 1) 組成

本剤は1錠中バルデナフィルとして5mg, 10mg又は20mg(塩酸バルデナフィル水和物として5.926mg, 11.852mg又は23.705mg)を含有する淡黄赤色のフィルムコート錠である.

### 2) 性状

| 販売名    |    | レビトラ錠5mg                                                                            | レビトラ錠10mg                                                                             | レビトラ錠20mg                                                                             |
|--------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 外形     | 上面 |    |    |    |
|        | 下面 |   |   |   |
|        | 側面 |  |  |  |
| 直径(mm) |    | 6.0                                                                                 | 7.0                                                                                   | 8.0                                                                                   |
| 厚さ(mm) |    | 2.7～3.1                                                                             | 3.0～3.4                                                                               | 3.3～3.7                                                                               |
| 重量(mg) |    | 89.8                                                                                | 129.0                                                                                 | 182.6                                                                                 |



# 安定性

〈レビトラ錠(5mg・10mg・20mg)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 | 保存形態                  | 試験成績                |
|--------------------|---|------------------------|------|-----------------------|---------------------|
| 長期保存試験             |   | 25℃ 60%RH              | 36ヵ月 | 気密容器<br>(PTP/ポリプロピレン) | 変化は認められず<br>安定であった。 |
| 苛酷試験 <sup>1)</sup> | 光 | キセノンライト<br>(80,000Lux) | 24時間 | 開放容器<br>(シャーレ)        | 変化は認められず<br>安定であった。 |
| 加速試験               |   | 40℃ 75%RH              | 6ヵ月  | 気密容器<br>(PTP/ポリプロピレン) | 変化は認められず<br>安定であった。 |

1)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2.5mg錠※と最大である20mg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



## 効能・効果

勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起と  
その維持が出来ない患者）



## 用法・用量

通常，成人には1日1回バルデナフィルとして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．



# 用法・用量のまとめ

|                                             | レビトラ                                    | バイアグラ                             |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| 通常用量                                        | 10mg                                    | 25mg, 50mg                        |
| 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ED患者 | 20mg                                    |                                   |
| 高齢者                                         | 5mgから開始、<br>最高用量は10mg<br>(慎重投与)         | 25mgから開始<br>(慎重投与)                |
| 重度腎障害患者                                     |                                         | 25mgから開始<br>(慎重投与)                |
| 中等度の肝障害患者                                   | 中等度：<br>5mgから開始、<br>最高用量は10mg<br>(慎重投与) | 程度に関係なく25mg<br>から開始<br>(慎重投与)     |
| エリスロマイシン投与患者                                | 5mgを超えない<br>(慎重投与)                      | 25mgから開始<br>(慎重投与)                |
| 食事の影響                                       |                                         | 効果発現時間が<br>遅れることがある<br>(重要な基本的注意) |

レビトラ錠2008年1月改訂添付文書  
バイアグラ錠添付文書(2008年1月版)



# 警 告

## ■ 警告

- (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) 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.



# 警告

## レビトラ

### ■ 警告

- (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) 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.

## バイアグラ

### ■ 警告

- (1) 本剤と硝酸剤あるいは一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン, 亜硝酸アミル, 硝酸イソソルビド等)との併用により降圧作用が増強し, 過度に血圧を下降させることがあるので, 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) 死亡例を含む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.

レビトラ錠2008年1月改訂添付文書

バイアグラ錠添付文書(2008年1月版)



## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 硝酸剤あるいは一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン, 亜硝酸アミル, 硝酸イソソルビド等)を投与中の患者
- (3) 心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる患者
- (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
- (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
- (6) 重度の肝障害のある患者
- (7) **血液透析が必要な腎障害**, 低血圧(安静時収縮期血圧<90 mmHg)又は治療による管理がなされていない高血圧(安静時収縮期血圧>170mmHg又は安静時拡張期血圧>100mmHg), **不安定狭心症のある患者**
- (8) **リトナビル, インジナビル, アタザナビル, サキナビル, メシル酸サキナビル, ホスアンプレナビル, ロピナビル・リトナビル・ダルナビルを投与中の患者**
- (9) **ケトコナゾール, イトラコナゾールを投与中の患者**
- (10) 網膜色素変性症患者



## 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (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
- (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
- (3) 他の勃起不全治療薬を投与中の患者
- (4) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者
- (5) チトクロームP450 3A4を阻害する薬剤(エリスロマイシン)を投与中の患者
- (6) 高齢者(65歳以上)
- (7) 中等度の肝障害のある患者
- (8)  $\alpha$ 遮断薬投与中の患者



# 慎重投与

## レビトラ

### 1.慎重投与（要約）

- (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
- (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
- (3) 他の勃起不全治療薬を投与中の患者
- (4) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者
- (5) 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)を投与中の患者(5 mgを超えない)
- (6) 高齢者(65歳以上)(5 mgから投与を開始)
- (7) 中等度の肝障害のある患者(5 mgから投与を開始)
- (8)  $\alpha$  遮断薬を投与中の患者(5mgからの投与を開始)



右記(6),(11)の規定なし

右記(10)カルペリチドは併用注意

## バイアグラ

### 1.慎重投与（要約）

- (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
- (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
- (3) 他の勃起不全治療薬を投与中の患者
- (4) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者
- (5) 高齢者(65歳以上)(25 mgから投与を開始)
- (6) 重度の腎障害( $\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$ )のある患者(25 mgから投与を開始)
- (7) 肝障害のある患者(25 mgから投与を開始)
- (8)  $\alpha$  遮断薬を投与中の患者(25mgから投与を開始)
- (9) チトクロームP450 3A4 を阻害する薬剤を投与中の患者(25 mgから投与を開始)
- (10) カルペリチドを投与中の患者
- (11) 多系統萎縮症(Shy-Drager症候群等)のある患者

レビトラ錠2008年1月改訂添付文書

バイアグラ錠添付文書(2008年1月版)



## 重要な基本的注意①

- (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。
- (2) 性行為は心臓へのリスクを伴うため、勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意をはらうこと。本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度な血圧低下があらわれる場合がある。大動脈弁狭窄症、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症等、左室流出路の閉塞を有する患者は本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合がある。心血管系の状態によって性行為が望ましくない患者には勃起不全治療薬の使用は行ふべきではない。
- (3) 臨床薬理試験において本剤投与によるQTc延長がみられていることから、心血管系障害又は肝障害を有する患者に対しては、本剤投与中に必要に応じて心電図検査を実施することが望ましい。



## 重要な基本的注意②

- (4) 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起(6時間以上持続する痛みを伴う勃起)が外国臨床試験で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合には直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。
- (5) 本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。
- (6) 臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。



# 相互作用

## (1) 併用禁忌(併用しないこと)①

本剤は、主にチトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

| 薬剤名等                                                                                                                       | 臨床症状・措置方法                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 硝酸剤及びNO供与剤<br>(ニトログリセリン, 亜硝酸アミル,<br>硝酸イソソルビド等)                                                                             | 併用により, 降圧作用を増強し, 過度に血圧を下降させることがある.                                  |
| リトナビル<br>ノービア                                                                                                              | 本剤のAUC <sub>0-24</sub> が49倍に増加し, Cmaxが13倍に上昇し, 半減期が10倍に延長するとの報告がある. |
| インジナビル<br>クリキシバン                                                                                                           | 本剤のAUCが16倍に増加し, Cmaxが7倍に上昇し, 半減期が2倍に延長するとの報告がある.                    |
| アタザナビル<br>レイアタツツ<br>サキナビル<br>フォートベイス<br>メシル酸サキナビル<br>インビラーゼ<br>ホスアンプレナビル<br>レクシヴァ<br>ロピナビル・リトナビル<br>カレトラ<br>ダルナビル<br>プリジスタ | 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.                                       |



# 相互作用

## (1) 併用禁忌(併用しないこと)②

| 薬剤名等                                                             | 臨床症状・措置方法                                            |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| ケトコナゾール<br>経口剤:国内未発売<br>イトラコナゾール<br>イトリゾール                       | 本剤のAUCが10倍に増加し, Cmaxが4倍に上昇するとの報告がある.                 |
| クラスⅠA抗不整脈薬<br>(キニジン, プロカインアミド等)<br>クラスⅢ抗不整脈薬<br>(アミオダロン, ソタロール等) | 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<br>本剤投与によるQTc延長からみられている. |

レビトラ錠2008年1月改訂添付文書



# 相互作用

## (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                                                                                                                                  |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| マクロライド系抗生物質<br>(エリスロマイシン等)      | 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。                                                                                  |
| 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。                                                                                                                       |
| CYP 3A4誘導薬<br>(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。                                                                                                                       |
| 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。                                                                                                                     |
| $\alpha$ 遮断薬<br>(テラゾシン、タムスロシン等) | 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、本剤5mgから投与を開始すること。また、 $\alpha$ 遮断薬と併用する場合には、 $\alpha$ 遮断薬との投与間隔を考慮すること。 |



# 相互作用の一覧

比較 6

| 薬剤名等                |                                                                       | レビトラ | バイアグラ             |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|------|-------------------|
| 硝酸剤, NO供与剤          |                                                                       | 併用禁忌 | 併用禁忌              |
| 降圧剤                 | Ca拮抗剤                                                                 |      | 併用注意              |
|                     | ACE阻害剤                                                                |      | 併用注意              |
|                     | A II 受容体拮抗剤                                                           |      | 併用注意              |
|                     | $\beta$ 遮断剤                                                           |      | 併用注意              |
|                     | 利尿剤                                                                   |      | 併用注意              |
| $\alpha$ 遮断剤        |                                                                       | 併用注意 | 併用注意              |
| カルペリチド *            |                                                                       | 併用注意 | 併用注意              |
| クラス I A, III の抗不整脈薬 |                                                                       | 併用禁忌 | 併用禁忌 <sup>#</sup> |
| CYP3A4<br>阻害剤       | リトナビル, インジナビル, アタザナビル, サキナビル, メシル酸サキナビル, ホスアンプレナビル, ロピナビル・リトナビル・ダルナビル | 併用禁忌 | 併用注意              |
|                     | ケトコナゾール **, イトラコナゾール                                                  | 併用禁忌 | 併用注意              |
|                     | エリスロマイシン                                                              | 併用注意 | 併用注意              |
|                     | シメチジン                                                                 |      | 併用注意              |
|                     | ビカルタミド                                                                | 併用注意 |                   |

\*:  $\alpha$  型ヒト心房性Na利尿ポリペプチド製剤

\*\* : 経口剤は国内未発売

# : 塩酸アミオダロンで併用禁忌

レビトラ錠2008年1月改訂添付文書

バイアグラ錠添付文書(2008年1月版)



# 降圧剤との相互作用

| 薬剤名等                |              | レビトラ | バイアグラ             |
|---------------------|--------------|------|-------------------|
| 硝酸剤, NO供与剤          |              | 併用禁忌 | 併用禁忌              |
| 降圧剤                 | Ca拮抗剤        |      | 併用注意              |
|                     | ACE阻害剤       |      | 併用注意              |
|                     | A II 受容体拮抗剤  |      | 併用注意              |
|                     | $\beta$ 遮断剤  |      | 併用注意              |
|                     | 利尿剤          |      | 併用注意              |
|                     | $\alpha$ 遮断剤 | 併用注意 | 併用注意              |
| カルペリチド *            |              | 併用注意 | 併用注意              |
| クラス I A, III の抗不整脈薬 |              | 併用禁忌 | 併用禁忌 <sup>#</sup> |

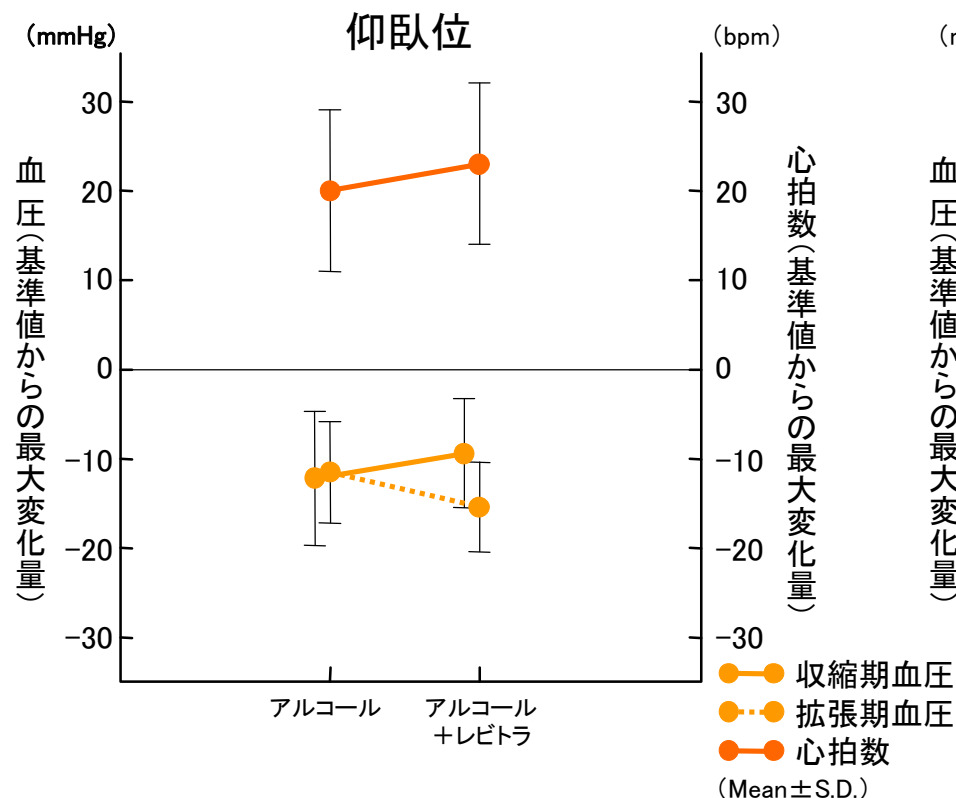
\* :  $\alpha$  型ヒト心房性Na利尿ポリペプチド製剤, #: アミオダロンと併用禁忌      レビトラ錠2008年1月改訂添付文書  
バイアグラ錠添付文書(2008年1月版)



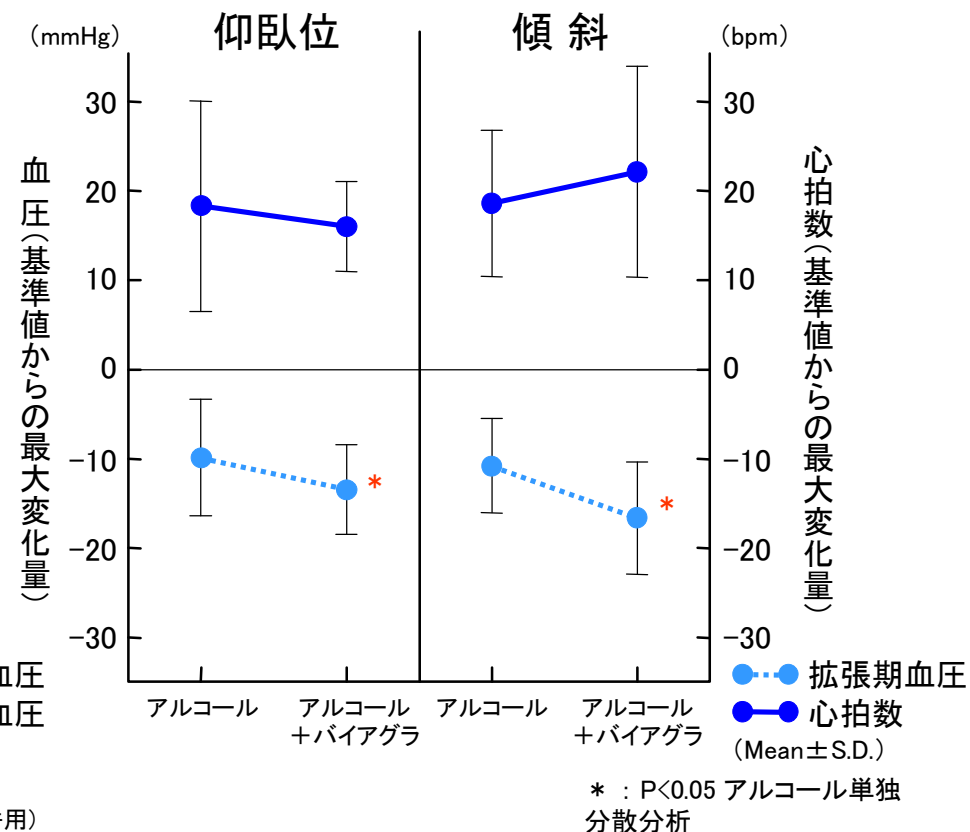
# アルコールとの相互作用

—基準値からの最大変化量—

## レビトラ



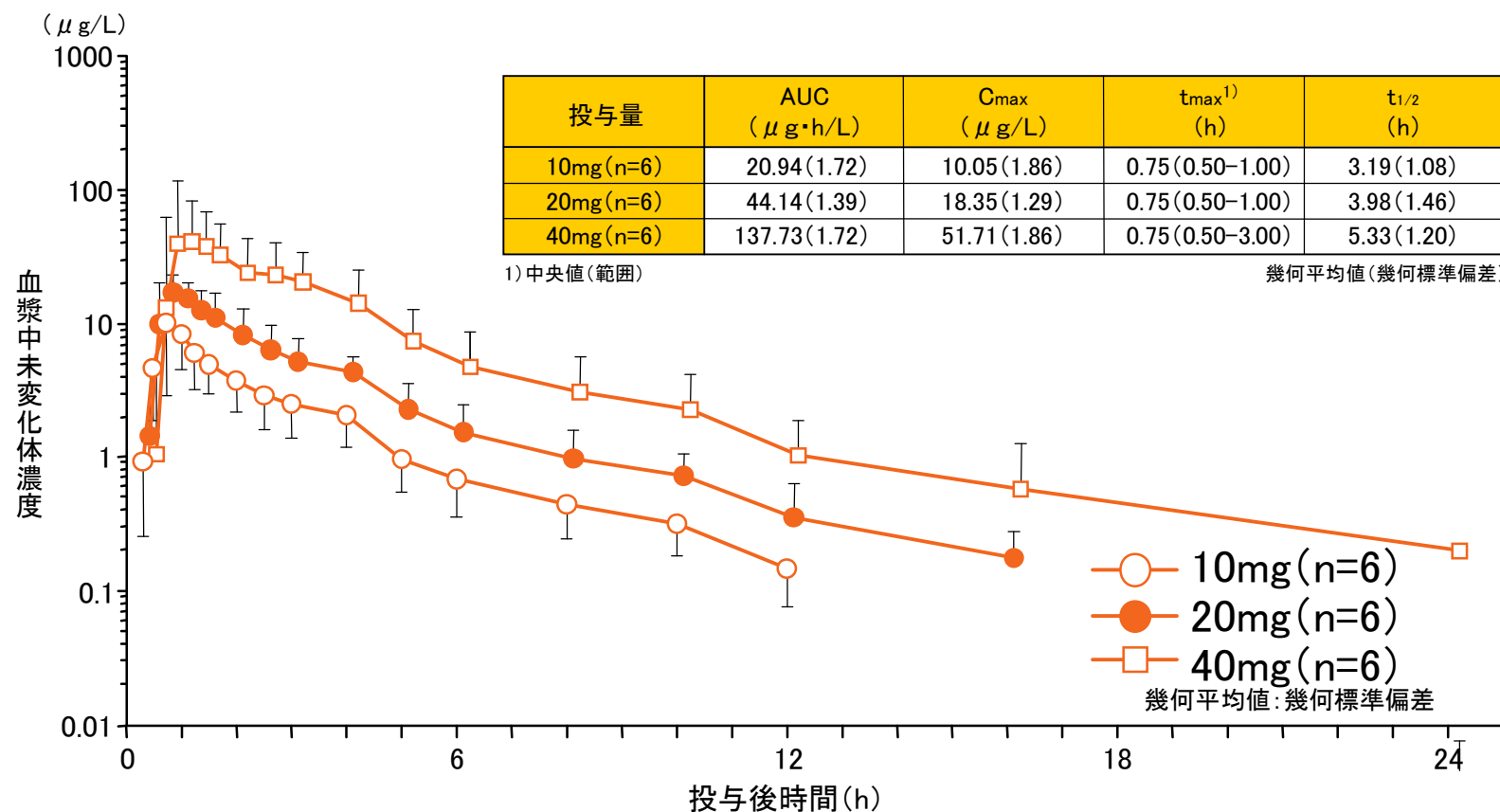
## バイアグラ





# 単回投与時の血中濃度

## ■レビトラ空腹時単回投与時の血漿中未変化体濃度の推移(日本人)



対象：日本人健康成人男子18例

方法：レビトラ10mg, 20mg及び40mg※を空腹時単回経口投与

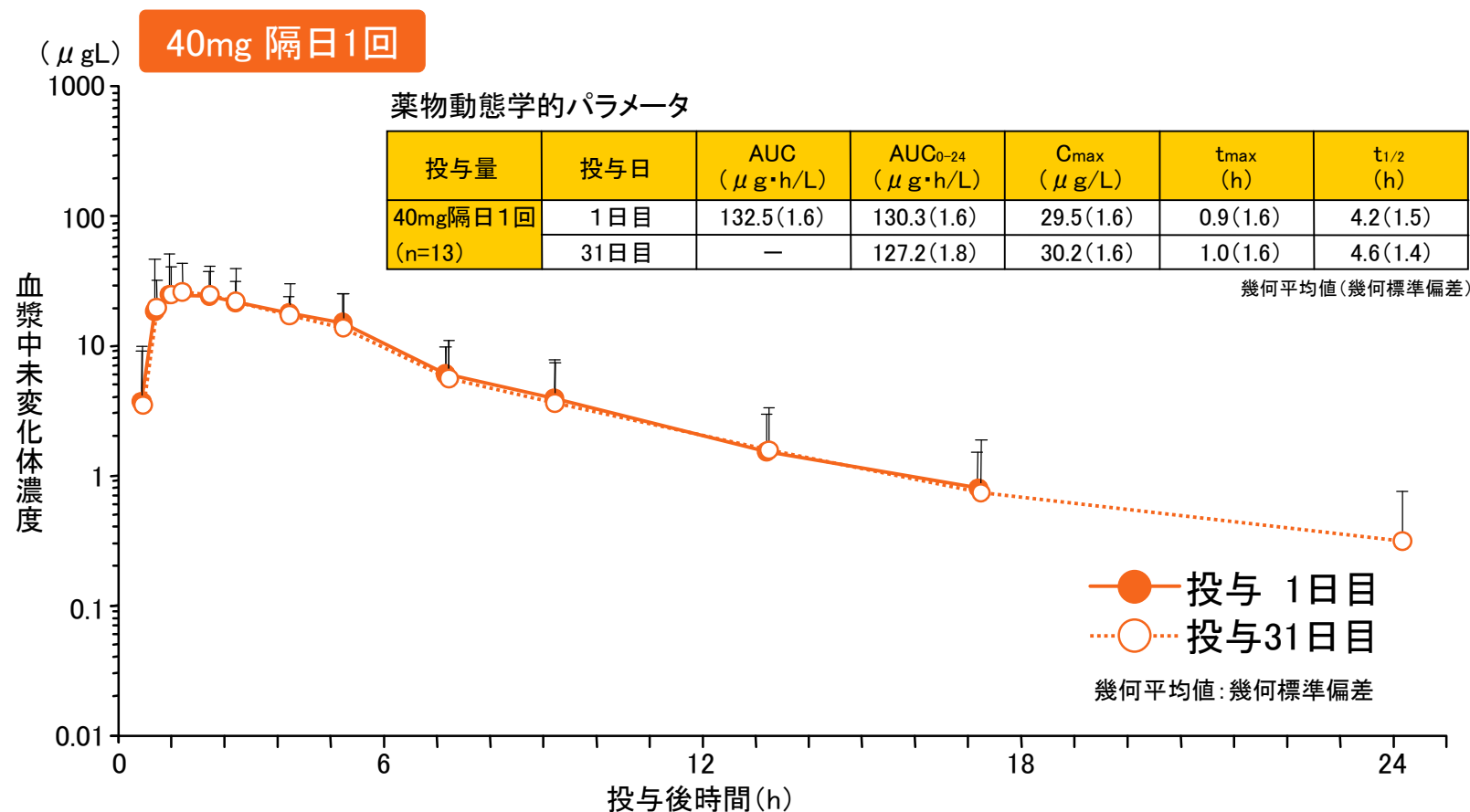
※40mgは国内承認用量と異なる。

レビトラ錠承認時資料



# 反復投与時の血中濃度①

## ■レビトラ反復投与時の血漿中未変化体濃度の推移(外国人)



対象：健康成人男子43例

方法：レビトラを1日1回14日間(40 mg※), 1日1回(20, 40 mg※)又は隔日1回(40 mg※)31日間反復経口投与

※40mgは国内承認用量と異なる.

レビトラ錠承認時資料



# 食事の影響に関する検討

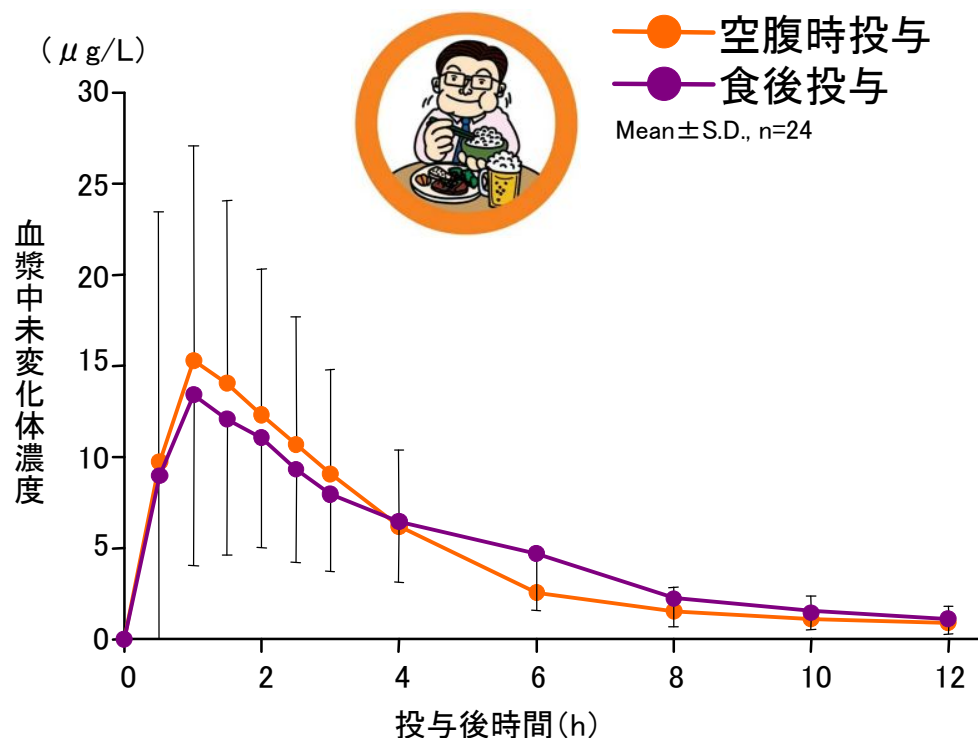
## レビトラ

Tmax: 変化無し  
Cmax: 8%減少  
AUC : 14%増加

## バイアグラ

Tmax : 1.8時間遅延  
Cmax : 42%減少  
AUC : 14%減少

■空腹時及び食後の血漿中未変化体濃度(参考: 海外データ)



バイアグラ錠 添付文書の  
「重要な基本的注意」より抜粋

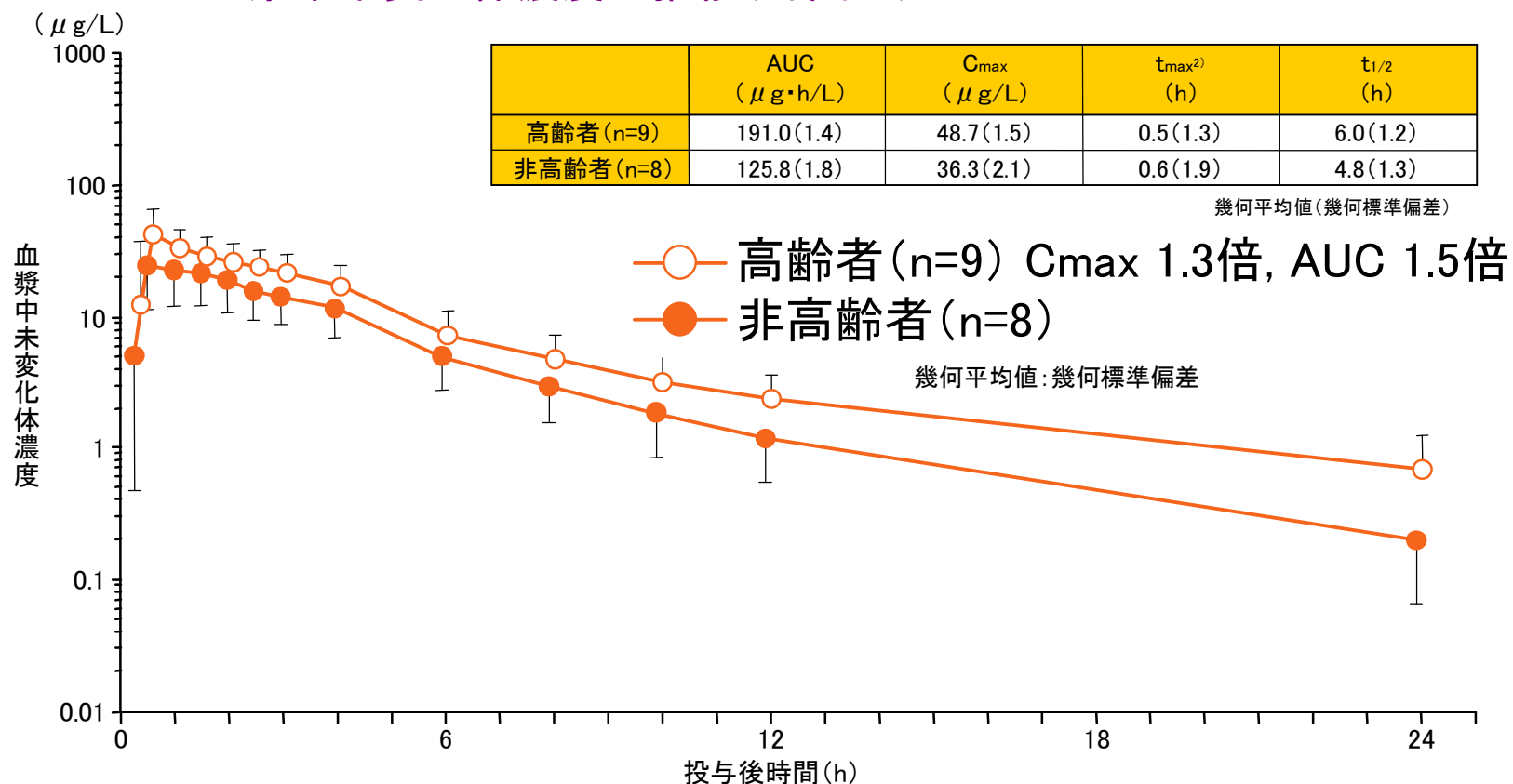
7. 食事と共に本剤を投与すると、  
空腹時に投与した場合に比べ  
効果発現時間が遅れることがあ  
る。

Rajagopalan P, et al : Clin. Pharmacol., 43 : 260-267, 2003  
バイアグラ錠添付文書



# 高齢者における血中濃度

## ■ 高齢者及び非高齢者におけるレビトラ単回投与時の血漿中末変化体濃度の推移(外国人)



対象：健康な非高齢男子(18~45歳)8例及び高齢男子(66~78歳)9例

方法：レビトラ40 mg※を空腹時単回経口投与

※40mgは国内承認用量と異なる。

レビトラ錠承認時資料



# 腎障害患者における血中濃度

## ■腎障害患者におけるレビトラ空腹時単回投与時の薬物動態学的パラメータ

| 被験者             | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ ) | $C_{\text{max}}$<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | $t_{\text{max}}^{1)}$<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(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)  | 77.9 (1.68)                             | 22.7 (1.46)                             | 0.75 (0.75–1.50)             | 5.00 (1.44)      |
| 対健康成人比          | 1.00                                    | 1.02                                    | —                            | —                |
| 中等度の腎障害患者 (n=8) | 102 (1.37)                              | 31.0 (1.79)                             | 0.63 (0.50–3.00)             | 5.61 (1.32)      |
| 対健康成人比          | 1.31                                    | 1.39                                    | —                            | —                |
| 重度の腎障害患者 (n=8)  | 94.3 (1.50)                             | 17.2 (1.51)                             | 1.38 (0.50–5.00)             | 5.81 (1.44)      |
| 対健康成人比          | 1.21                                    | 0.77                                    | —                            | —                |

1) 中央値 (範囲)

幾何平均値 (幾何標準偏差)

対象：健康成人男子8例及び腎障害患者※[軽度：50～80mL/min(8例)，中等度：30～50mL/min(8例)，  
重度：≤30mL/min(8例)]24例

方法：レビトラ20mgを空腹時単回経口投与

※血液透析が必要な腎障害を有する患者には投与しないこと。

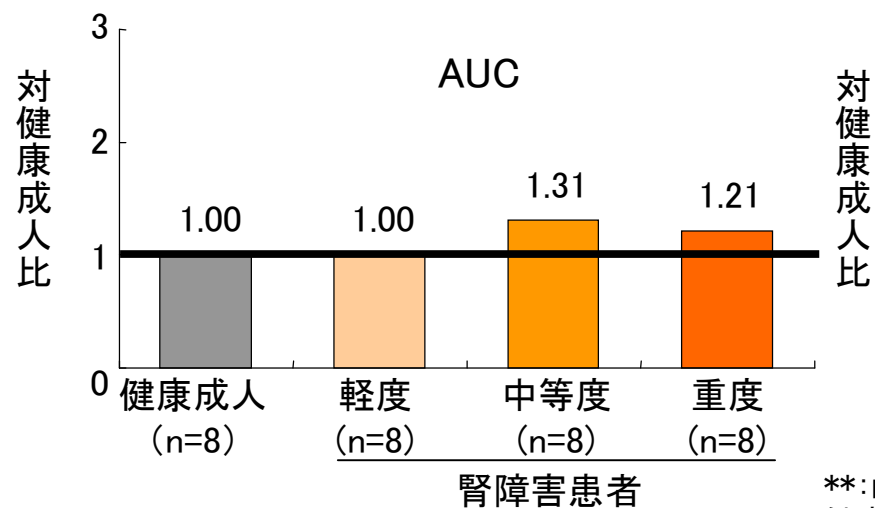
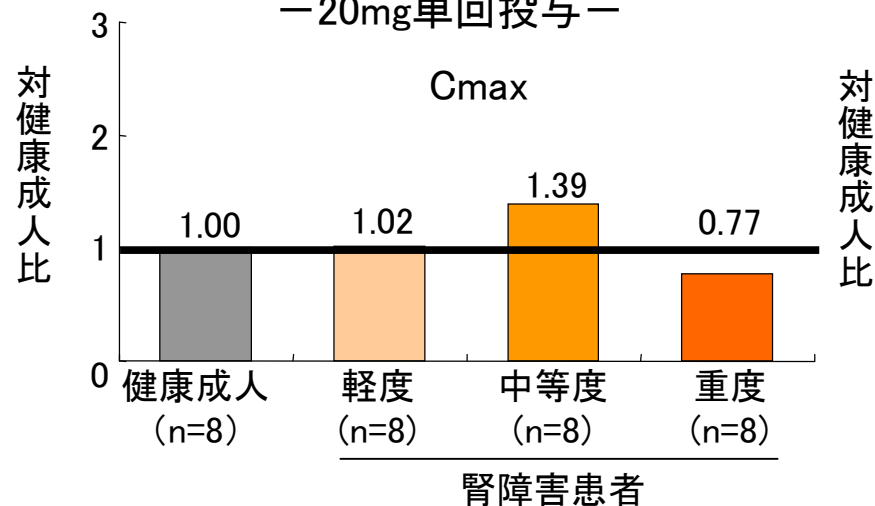
レビトラ錠承認時資料



# 腎機能障害患者への投与

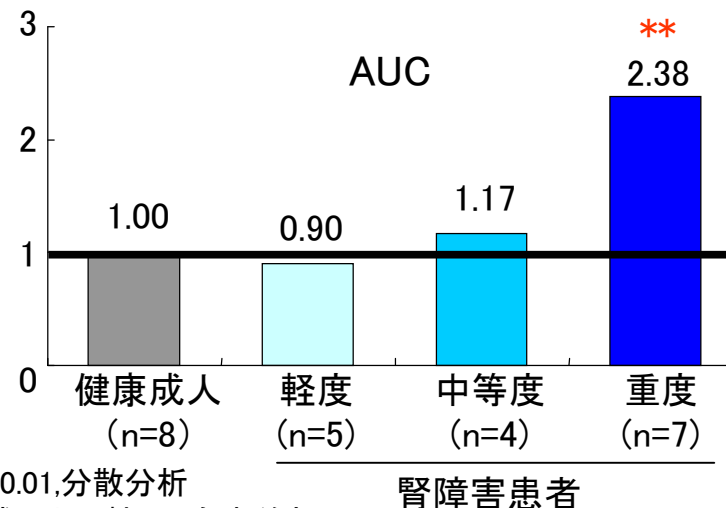
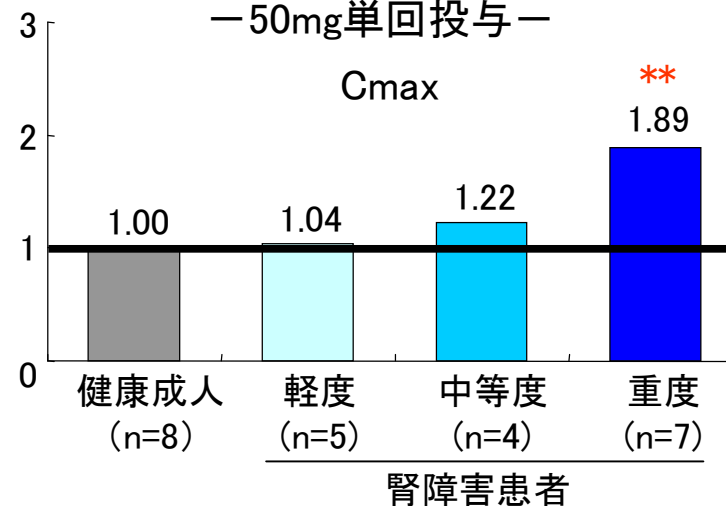
## レビトラ

—20mg単回投与—



## バイアグラ

—50mg単回投与—



\*\* :  $p < 0.01$ , 分散分析  
健康成人と比較して有意差あり

レビトラ錠承認時資料・バイアグラ錠インタビューフォーム



# 肝障害患者における血中濃度

## ■肝障害患者におけるレビトラ空腹時単回投与時の薬物動態学的パラメータ

| 被験者                                 |        | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ ) | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{g/L}$ ) | t <sub>max</sub> <sup>1)</sup><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(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)<br>(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)<br>(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                                    | —                                     | —                       |

1) 中央値 (範囲)

幾何平均値 (幾何標準偏差)

対象：健康成人男子6例及び肝障害患者※ (Child-Pugh class A：6例，B：6例) 12例

方法：レビトラ10 mgを空腹時単回経口投与

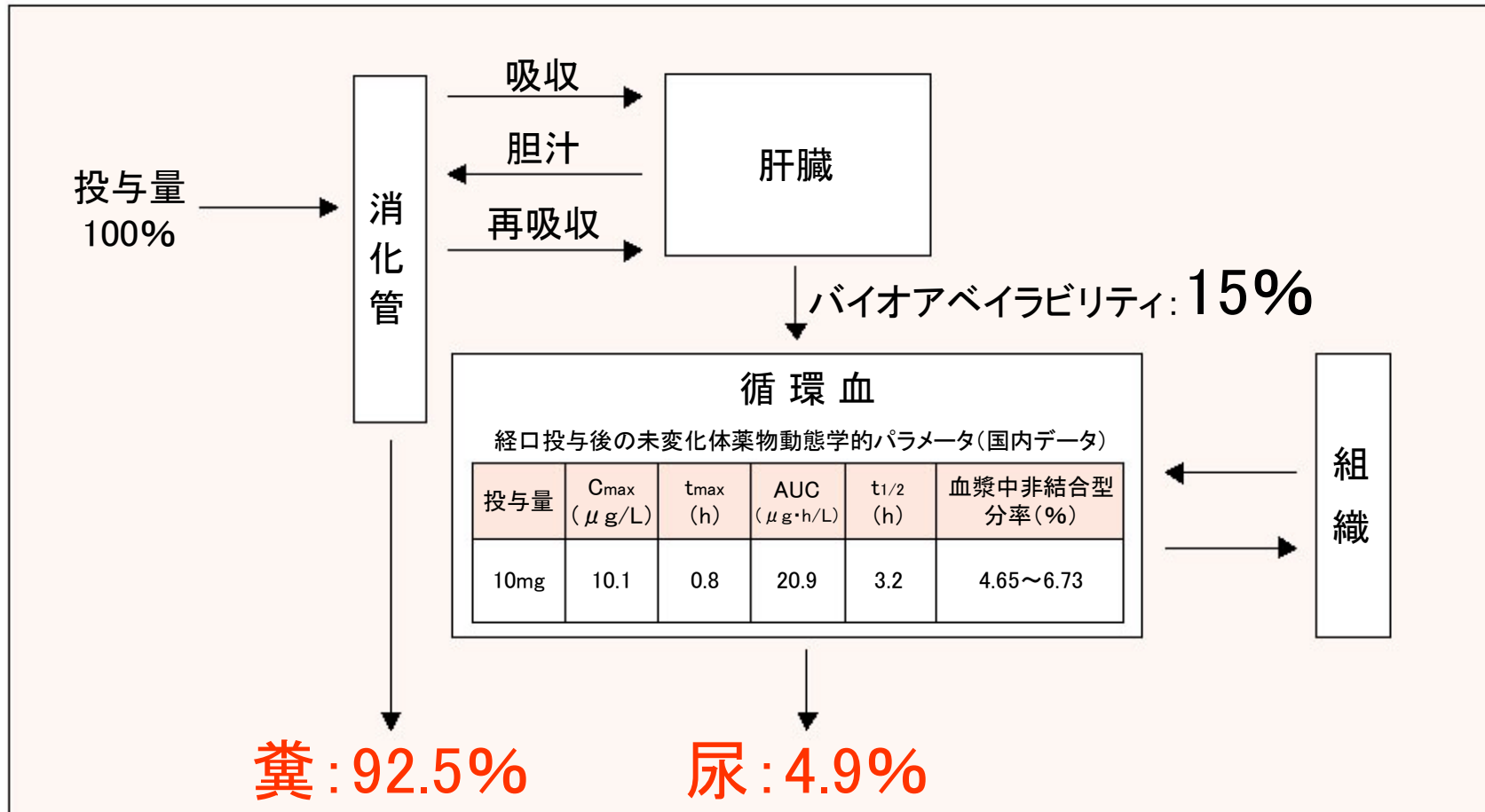
※重度の肝障害のある患者には投与しないこと。

レビトラ錠承認時資料



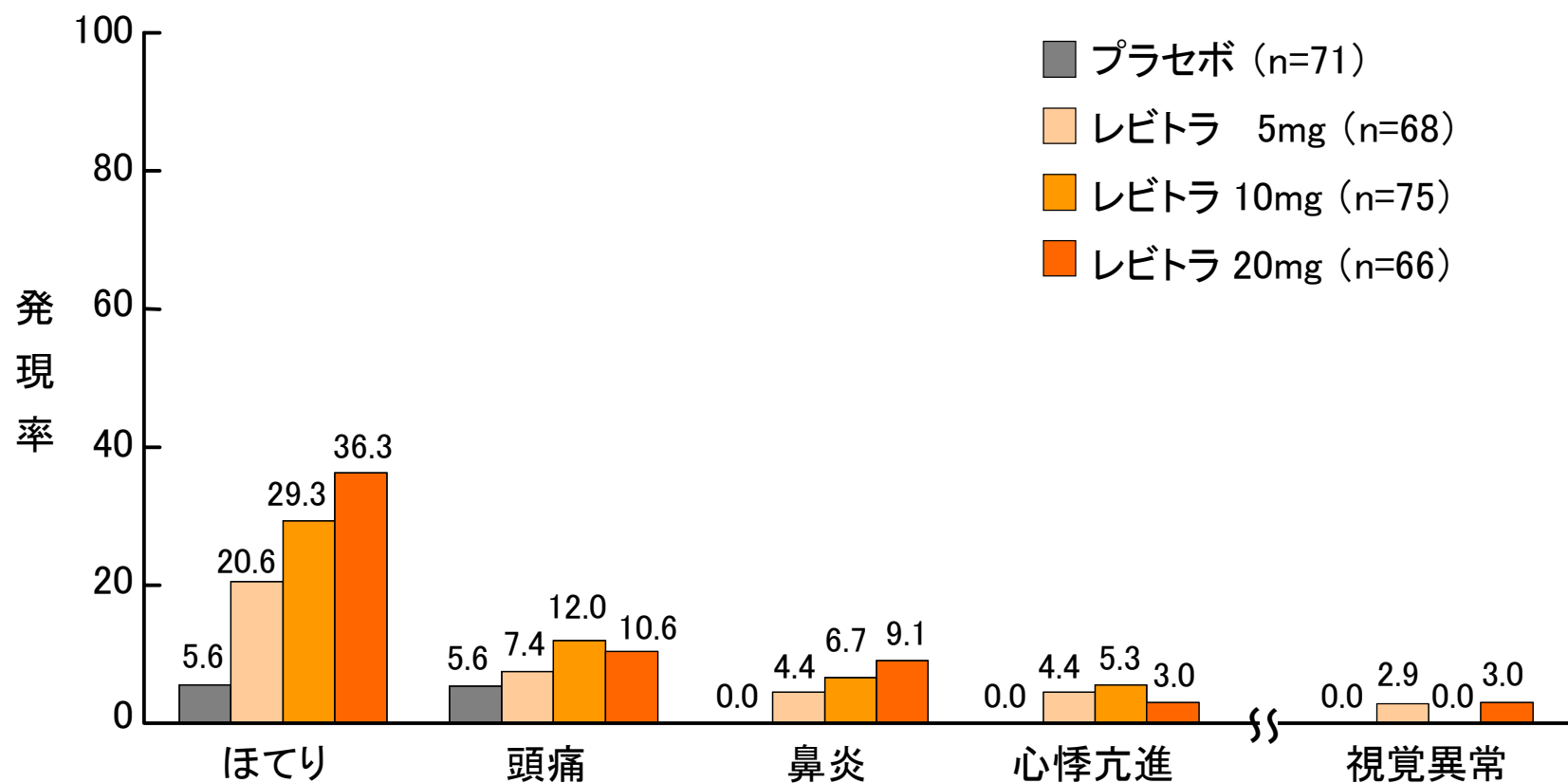
# 代謝・排泄

## ■レビトラの薬物動態





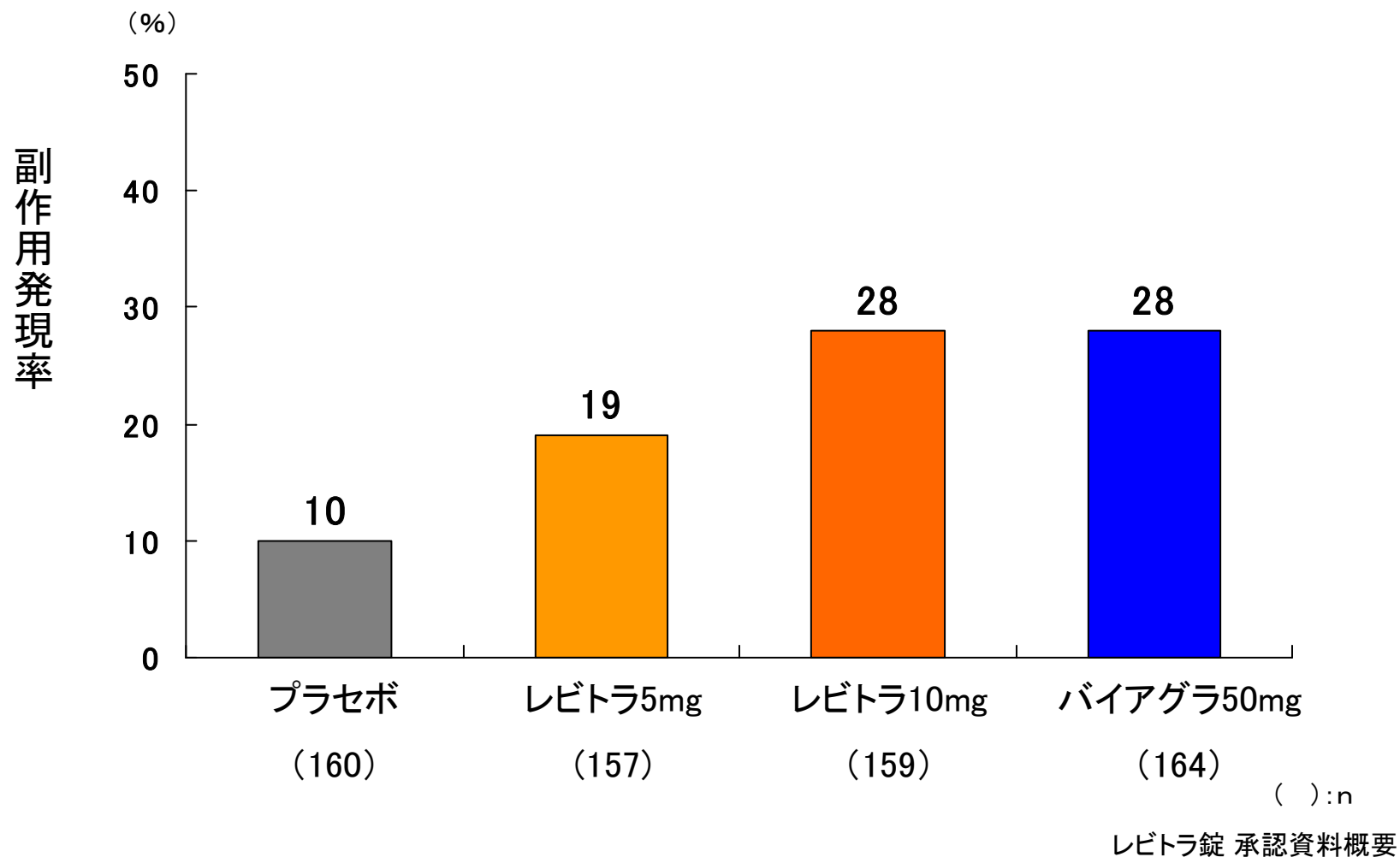
## 主な副作用発現率(国内データ)



レビトラ錠承認時資料



## 副作用発現率の直接比較 ～ヨーロッパ第Ⅲ相試験～





# 取扱い上の注意

1. 規制区分  
指定医薬品，処方せん医薬品  
注意-医師の処方せんにより使用すること
2. 貯法  
室温保存
3. 使用期限  
外箱に表示



# レビトラ錠は速やかに効果を発現します！



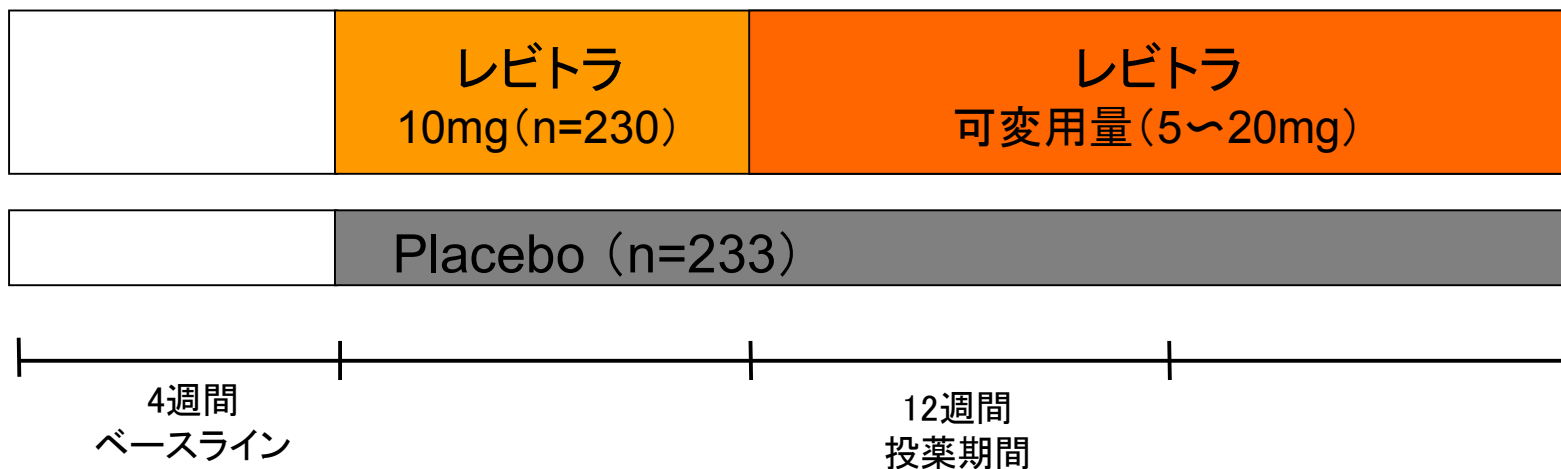
10分後にはプラセボと比較して有意に高い勃起の発現率を示しました。

25分後までに過半数の患者で勃起が発現しました。



# PROVEN試験：他剤無効例に対する検討

## ■試験概要



対象：シルデナフィルが無効であった勃起不全患者463名（海外）  
用量：レビトラ 10mg（4週以後5~20mg）またはプラセボを性交の1時間前に経口投与  
期間：12週間  
方法：無作為化二重盲検群間比較法  
評価：勃起機能ドメインスコア（IIEF），挿入の成功・性交の成功（患者日記）

# PROVEN試験：他剤無効例に対する検討

## 対象患者：シルデナフィル無効ED患者

この試験では、次の**6項目を全て**満たす患者を他のED治療薬（シルデナフィル）無効例とした。

- ・シルデナフィルで少なくとも6回性交の試み.
- ・6回の性交の試みのうち4回以上失敗.
- ・直近に不成功だった性交はシルデナフィル治療.
- ・少なくとも一度はシルデナフィル100mgで失敗.
- ・効果不十分のためシルデナフィルによる治療を中止.
- ・主治医がシルデナフィル無効例と判断.



# PROVEN試験：他剤無効例に対する検討

## ■患者背景

|                         | Placebo | レビトラ |
|-------------------------|---------|------|
| 例数                      | 225     | 229  |
| 年齢(歳)                   | 59.0    | 60.1 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 28.0    | 28.7 |
| 罹病期間(年)                 | 5.2     | 4.6  |
| ED重症度                   |         |      |
| 重症(%)                   | 53      | 54   |
| 中等症(%)                  | 36      | 36   |
| 中等症～軽症(%)               | 2       | 2    |
| 軽症(%)                   | 2       | 1    |
| 試みなし(%)                 | 7       | 7    |

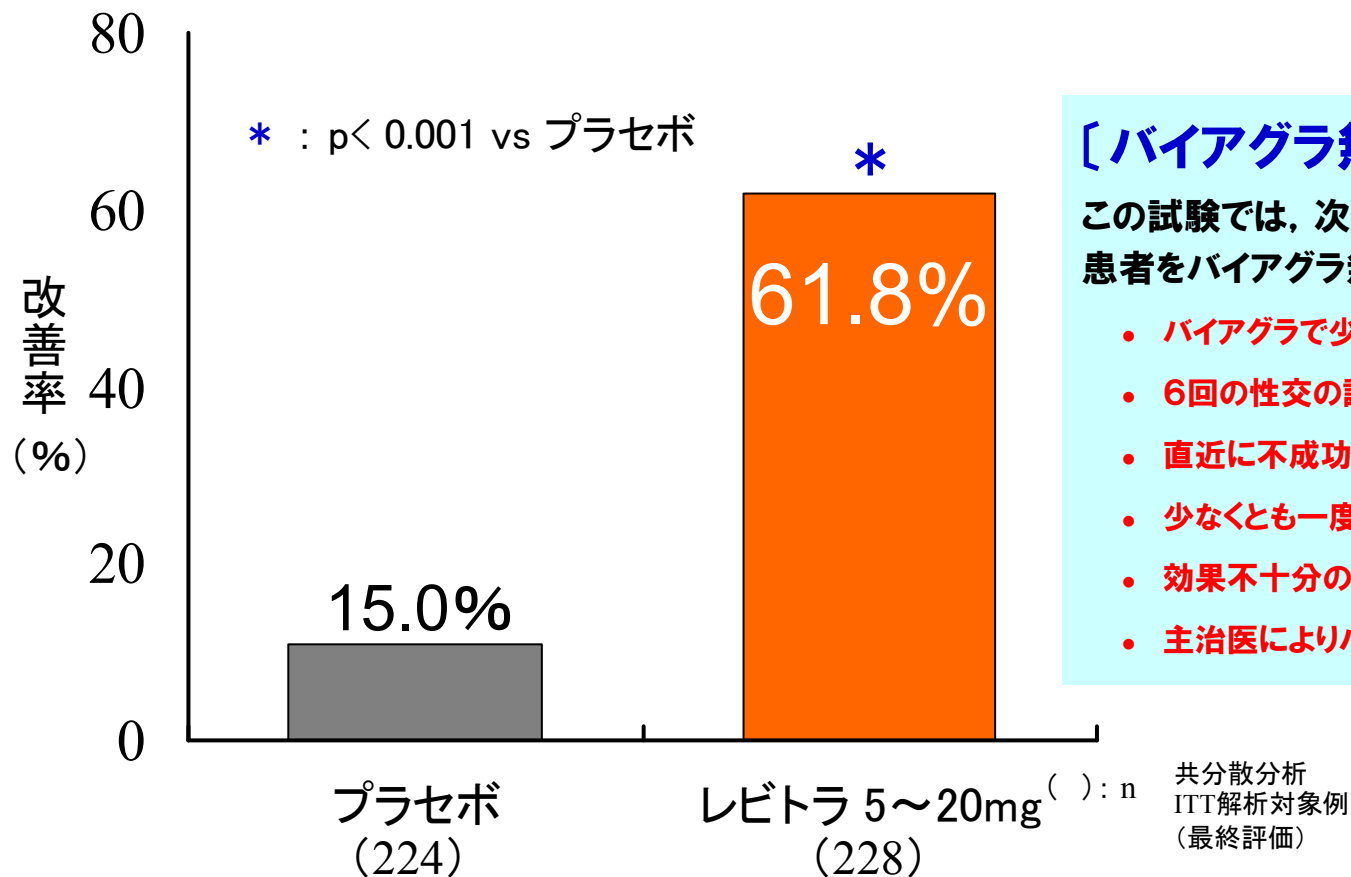
安全性評価対象例

Carson, CC. et.al,: BJU Int,94:1301-1309,2004



# バイアグラ無効例にも60%以上の改善率を示します

「あなたの勃起機能は改善しましたか」の問いに対して「はい」と答えた患者の比率



## 〔バイアグラ無効例〕

この試験では、次の **6項目を全て** 満たす患者をバイアグラ無効例とした。

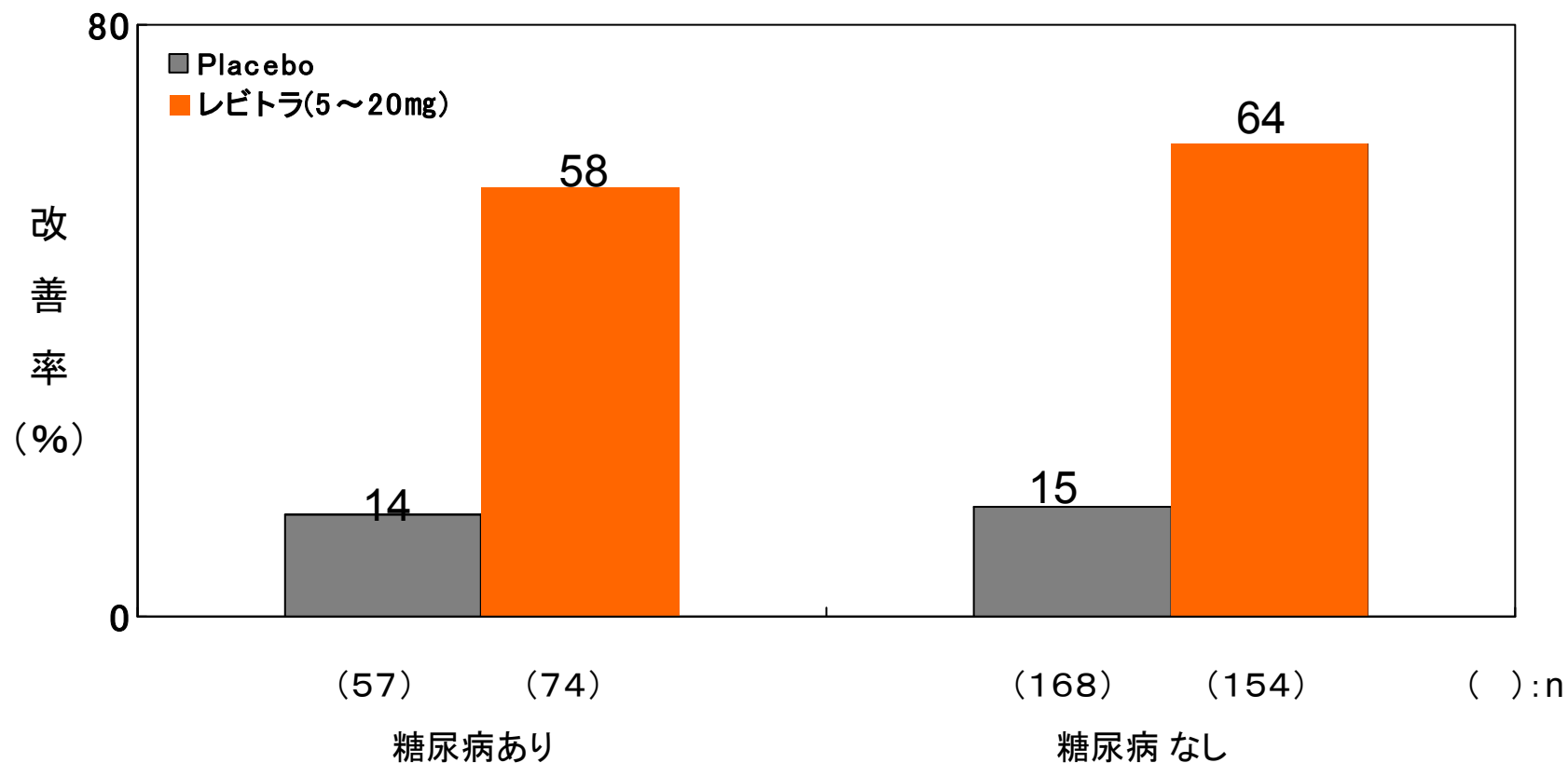
- ・ バイアグラで少なくとも6回性交の試み。
- ・ 6回の性交の試みのうち4回以上失敗。
- ・ 直近に不成功だった性交はバイアグラ治療。
- ・ 少なくとも一度はバイアグラ100mgで失敗。
- ・ 効果不十分のためバイアグラによる治療を中止。
- ・ 主治医によりバイアグラ無効例と考えられた。

対象： 上記〔バイアグラ無効例〕の定義6項目を満たす勃起不全患者  
方法： レビトラ5~20mgあるいはプラセボを性交1時間前に1回投与し、有効性および安全性を無作為化二重盲検群間比較法により検討した。

# PROVEN試験：他剤無効例に対する検討

## 糖尿病の有無別効果：総合効果調査票による改善度

「あなたの勃起機能は改善しましたか」の問いに対して「はい(改善した)」と答えた患者の比率。(最終評価)



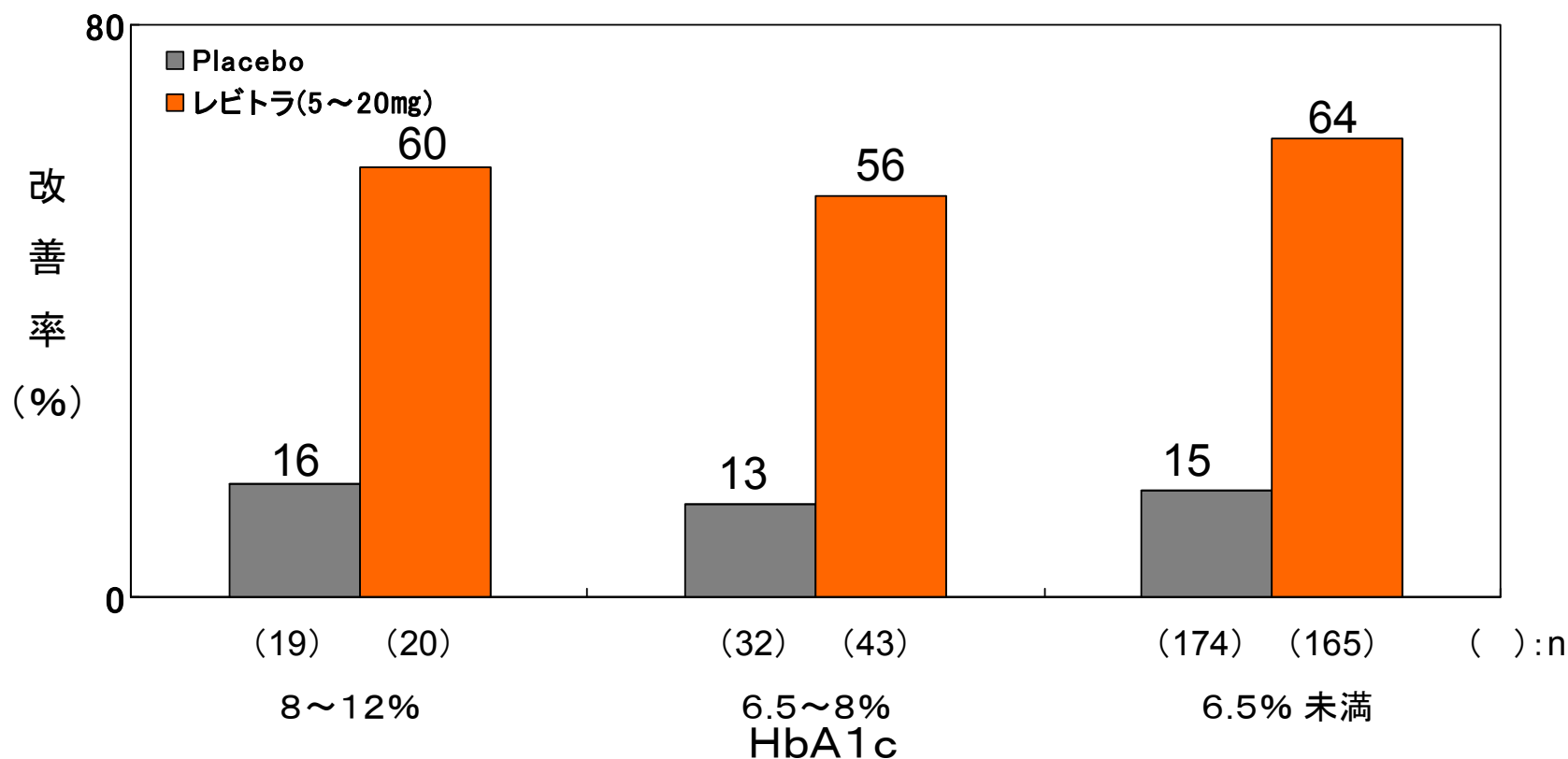
Carson, C. et.al, 64th Am. Diabetes Assoc. Orlando, USA, June 2004



# PROVEN試験：他剤無効例に対する検討

## 血糖コントロール別効果：総合効果調査票による改善度

「あなたの勃起機能は改善しましたか」の問いに対して「はい(改善した)」と答えた患者の比率。(最終評価)



Murdock, M. et.al, 64th Am. Diabetes Assoc. Orlando, USA, June 2004



# CONFIRMED

## クロスオーバー法による PDE5阻害剤の比較試験

**Comparing vardeNafil and sildenafil In the treatment  
of Men with Erectile Dysfunction and risk factors for  
cardiovascular disease**

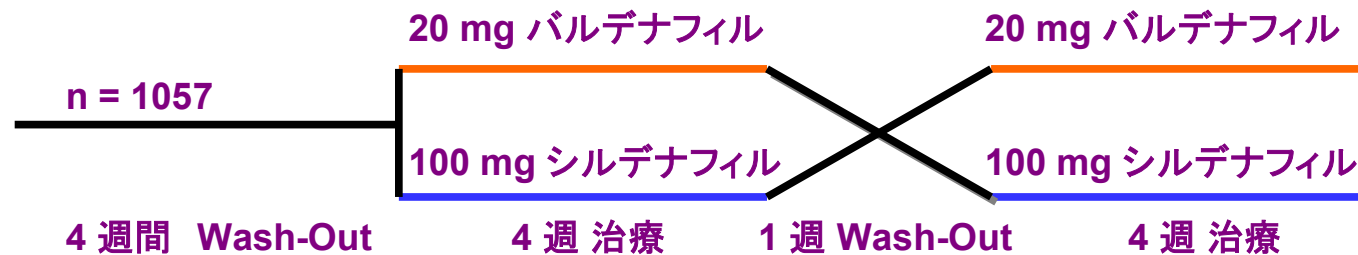
**: a randomised, double-blind, pooled crossover study**





# 試験デザイン

目的: バルデナフィルとシルデナフィルの有効性と安全性を比較する



試験デザイン : 無作為化、二重盲検, クロスオーバー,  
試験組み入れ例数:  $n = 1,057$  (米国 = 567例, ドイツ/メキシコ = 490例)  
ITT解析対象例数 :  $n = 931$   
対象 : 糖尿病/高血圧症/高脂血症のいずれか一つ以上と  
EDを有する男性患者(18歳以上)  
評価項目 : (主要評価項目) 全般的好感度  
(副次的評価項目) 挿入の成功(SEP2), 勃起の維持(SEP3)  
IIEFドメインスコア, など



## 良く計画された選好試験のバイアスを 最小化する属性

- ✓ クロスオーバーデザイン
- ✓ 無作為化された患者
- ✓ 二重盲検
- ✓ 前治療無効例を除外しない,  
又は治療歴のない患者のみの  
選択
- ✓ 薬剤投与順序の無作為化
- ✓ 同等な薬剤用量の使用
- ✓ 薬剤と薬剤の間に, 十分な休  
薬期間を設定
- ✓ ベースライン及び各治療終了  
時の有効性を同一検査機器を  
使用して測定する
- ✓ 各治療群の期間後の治療選  
好評価
- ✓ 同等な長さの治療期間
- ✓ 選好評価が特定の薬剤に対し  
てバイアスがかからない
- ✓ 中立的な同意文書
- ✓ ITT解析



# 患者背景

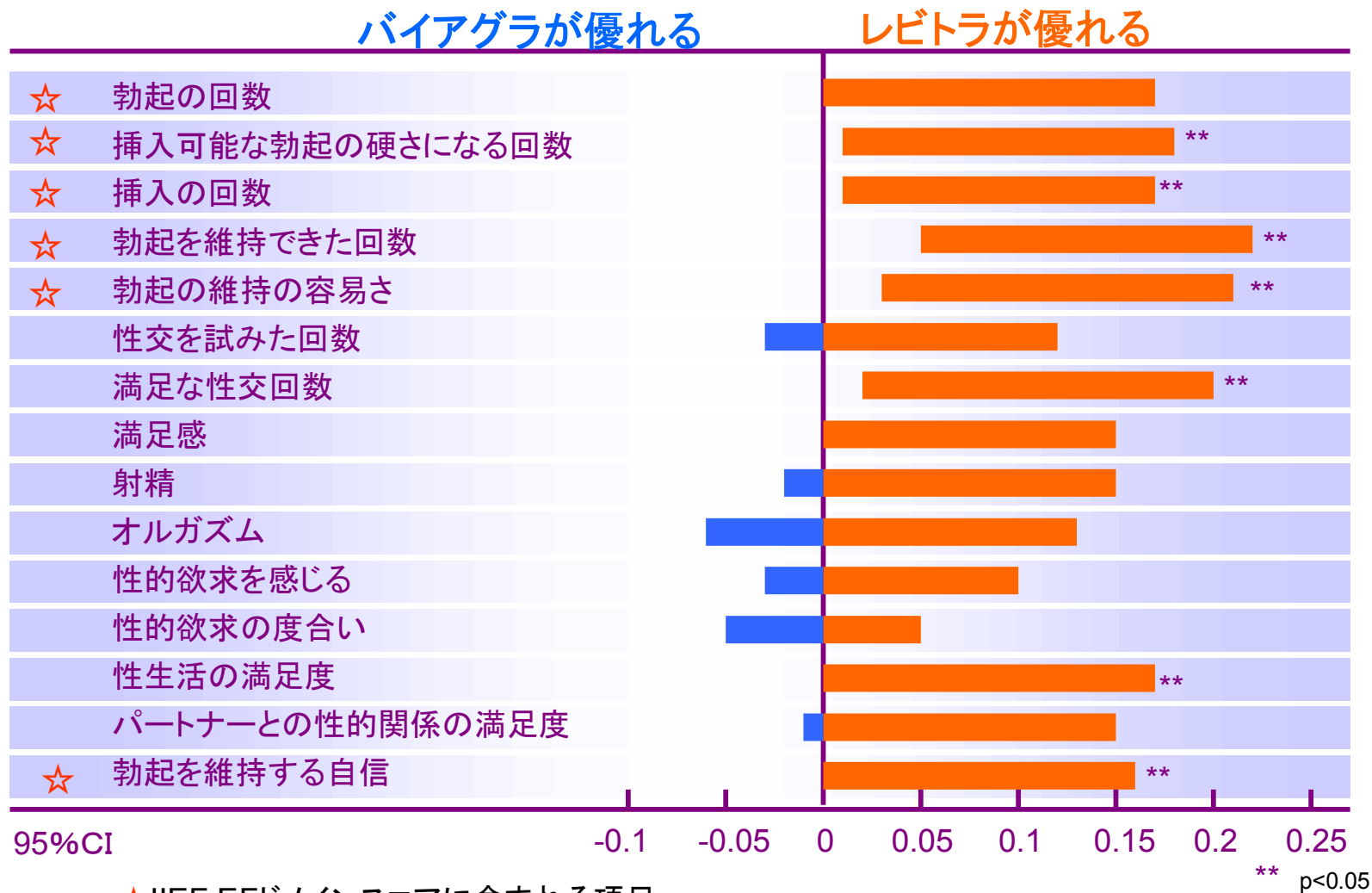
ITT解析対象者数: 931例

---

|                | 平均   |
|----------------|------|
| 年齢 (歳)         | 57.9 |
| 体重 (kg)        | 90.3 |
| 人種 (%白人の割合)    | 71   |
| 既婚者 (%既婚患者の割合) | 85   |

---

# 勃起機能の優越性がCONFIRMED試験で示されました



☆ IIEF EFDメインスコアに含まれる項目

CONFIRMED study 『レビトラ20mgとバイアグラ100mg直接比較』

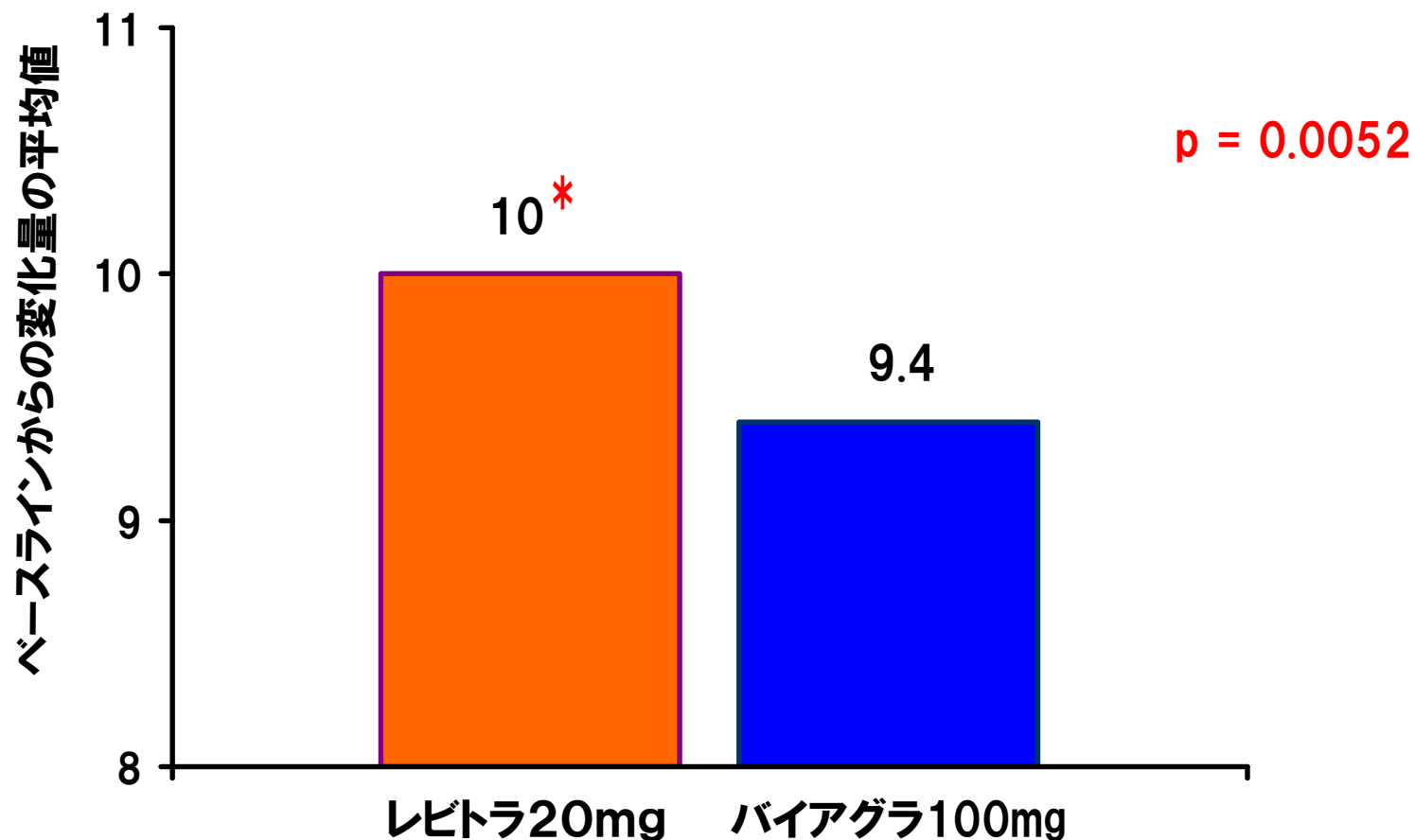
試験デザイン：無作為化二重盲検クロスオーバー試験、

試験組み入れ例数： n = 1,057 (米国 = 567例, ドイツ/メキシコ = 490例)

対象：糖尿病/高血圧症/高脂血症のいずれか一つ以上とEDを有する男性患者(18歳以上)



# 勃起機能の優越性がCONFIRMED試験で示されました IIEF EFDメインスコアのベースラインからの変化量



CONFIRMED study 『レビトラ20mgとバイアグラ100mg直接比較』

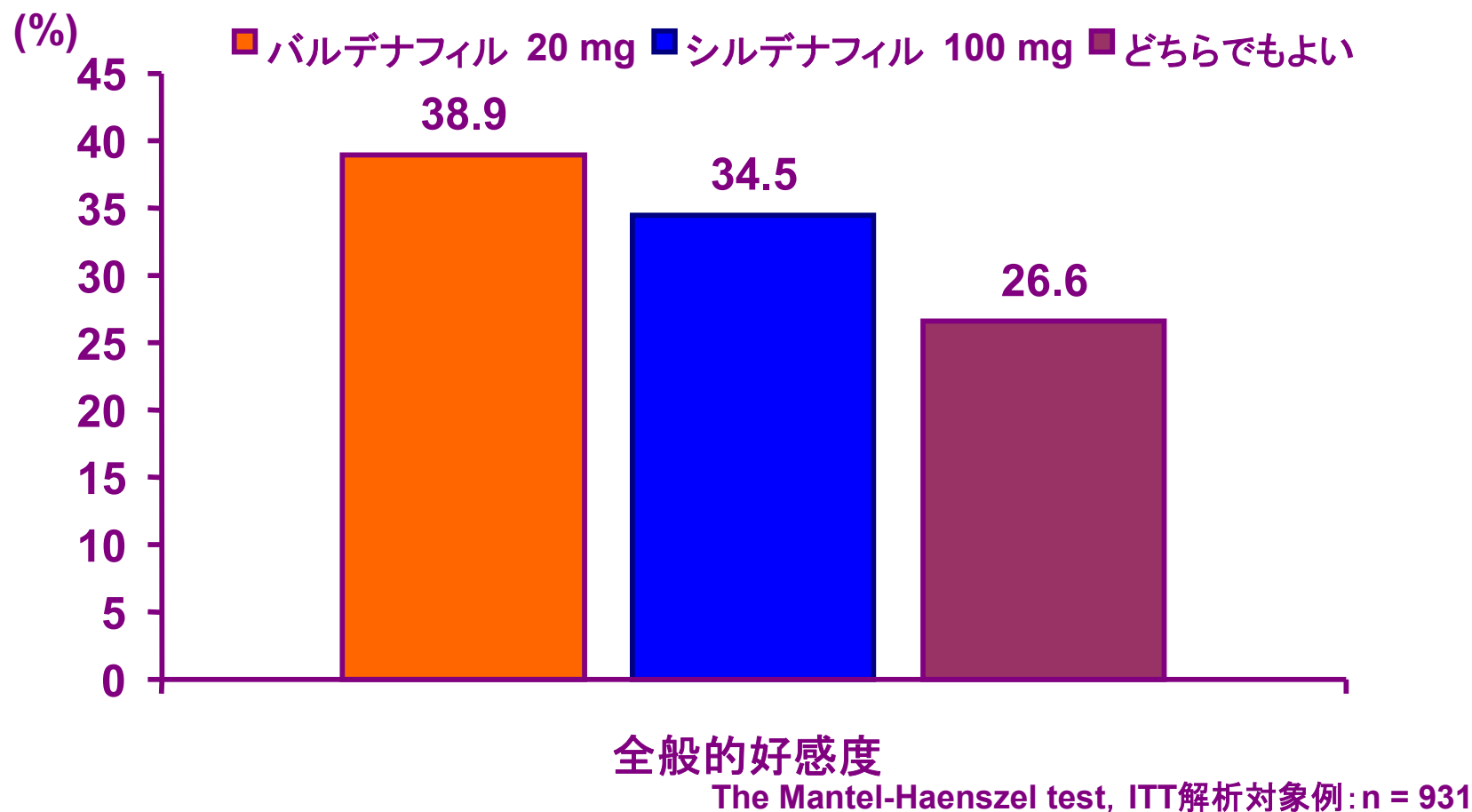
試験デザイン：無作為化二重盲検クロスオーバー試験

試験組み入れ例数： n = 1,057 (米国 = 567例, ドイツ/メキシコ = 490例)

対象：糖尿病/高血圧症/高脂血症のいずれか一つ以上とEDを有する男性患者(18歳以上)

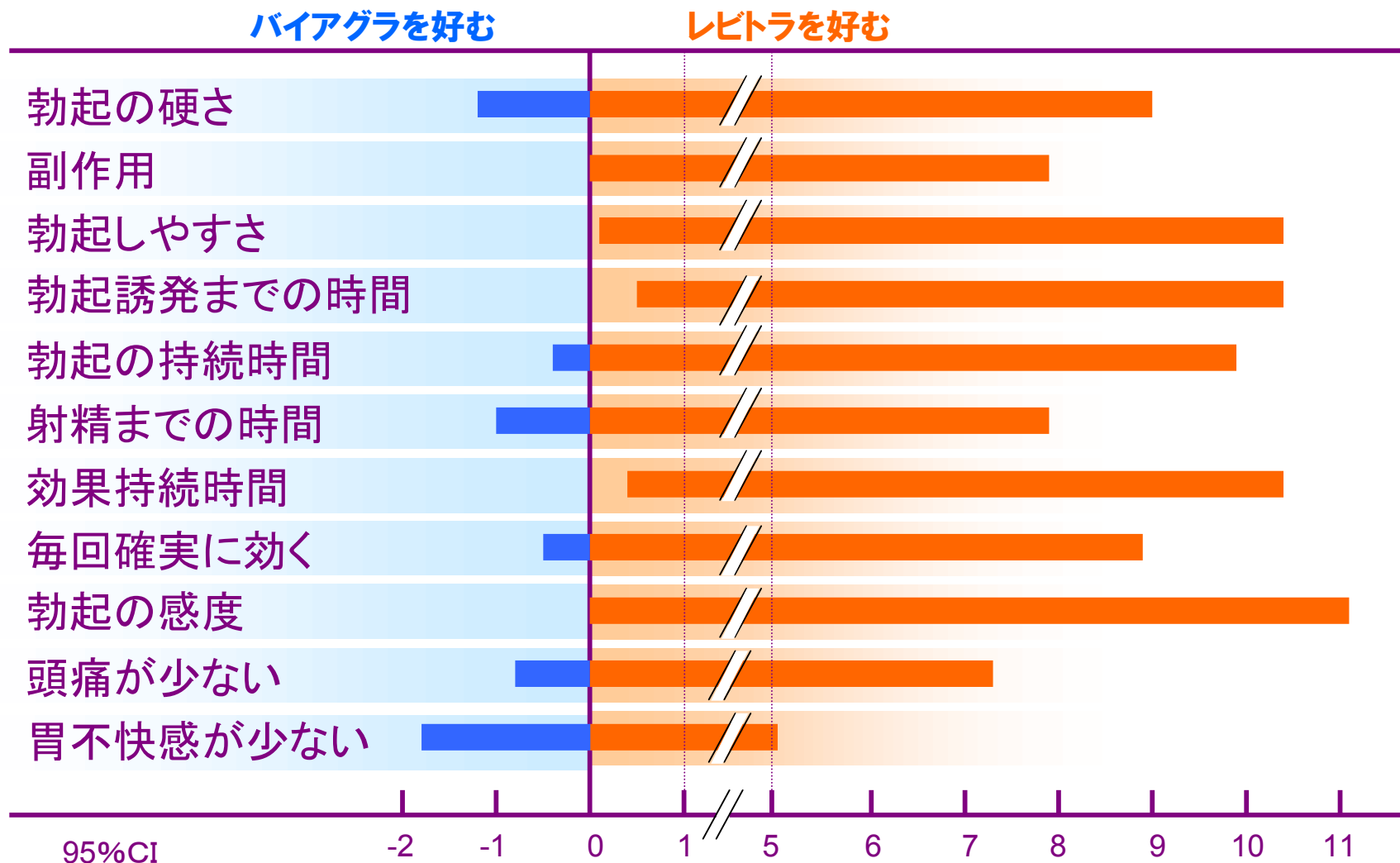


## バルデナフィルは「全般的好感度」において シルデナフィルより高い好感度をえ得た





# 患者さんは、多くの点でレビトラを好みました



CONFIRMED study 『レビトラ20mgとバイアグラ100mg直接比較』

試験デザイン：無作為化二重盲検クロスオーバー試験

試験組み入れ例数： n = 1,057 (米国 = 567例, ドイツ/メキシコ = 490例)

対象：糖尿病/高血圧症/高脂血症のいずれか一つ以上とEDを有する男性患者(18歳以上)



# まとめ

- 1057例を対象に、バルデナフィルとシルデナフィルの二重盲検群間比較をクロスオーバー法により検討した.
- IIEF、SEP2, SEP3、好感度などの評価項目で全般的にバルデナフィルはシルデナフィルより統計学的に有意に優れていた.
- 主な副作用は、頭痛、ほてり、鼻閉であった.





# 海外4群クロスオーバー試験

## ■試験概要

|       | 4週間 | 6週間     | W | 6週間     | W | 6週間     | W | 6週間     |
|-------|-----|---------|---|---------|---|---------|---|---------|
| グループ1 | 観察期 | シルデナフィル |   | レビトラ    |   | タダラフィル  |   | Placebo |
| グループ2 | 観察期 | レビトラ    |   | シルデナフィル |   | Placebo |   | タダラフィル  |
| グループ3 | 観察期 | タダラフィル  |   | Placebo |   | シルデナフィル |   | レビトラ    |
| グループ4 | 観察期 | Placebo |   | タダラフィル  |   | レビトラ    |   | シルデナフィル |

[試験デザイン] 無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験 (多施設共同試験)

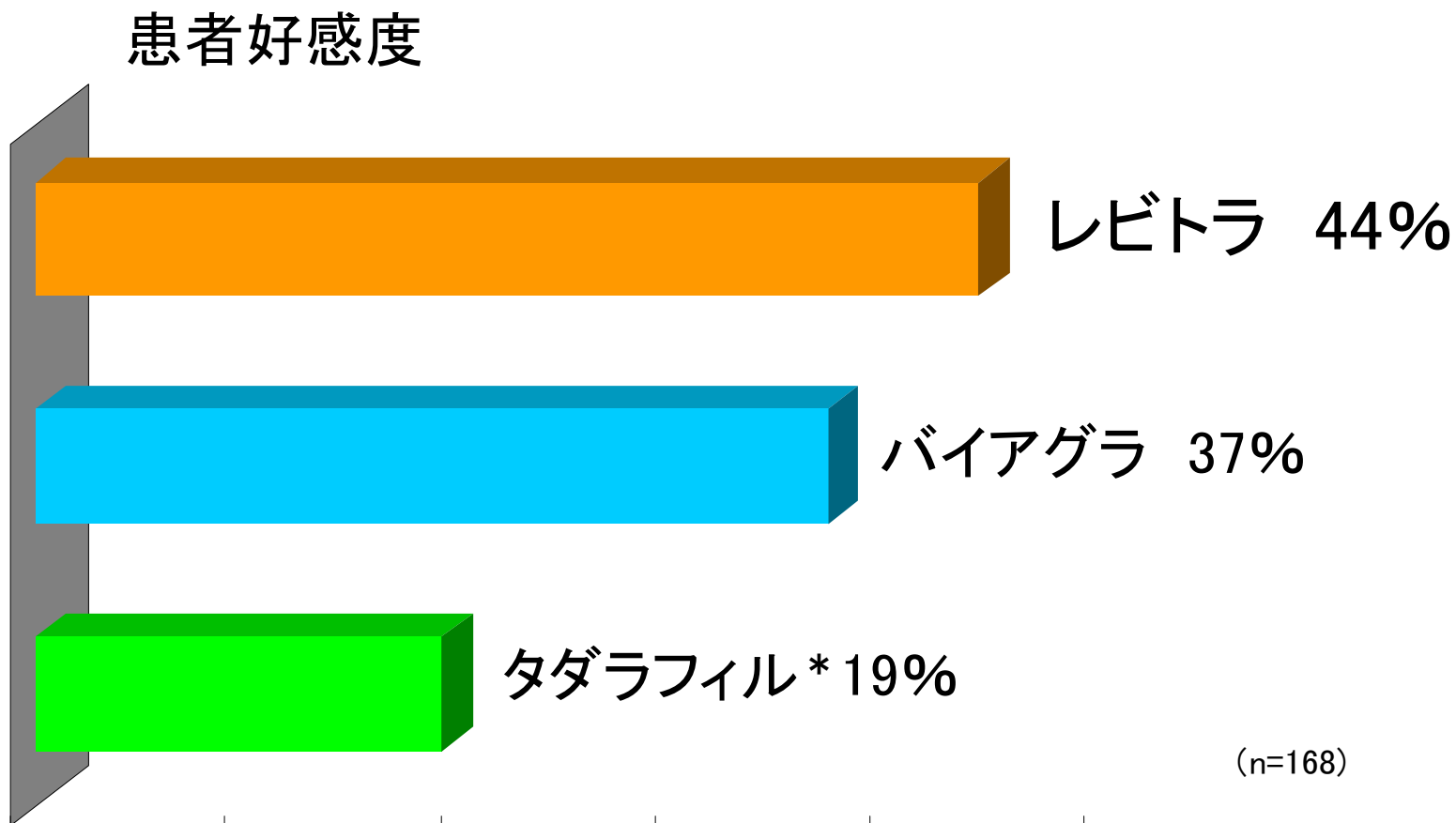
[対象] PDE5阻害薬の治療経験のない勃起不全患者

[方法] レビトラ10mg、シルデナフィル50mg、タダラフィル\*10mg、プラセボに割り付け。  
6週間治療＋1週間ウォッシュアウトでクロスオーバー。

Sommer F, et al : CSSAM/ISSAM 2005



## 海外4群クロスオーバー試験





# 勃起障害患者を対象とした PDE5阻害剤に関するアンケート調査

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学(泌尿器科)

辻村 晃、平井利明、藤田和利、植田知博、木内 寛、小森和彦、松岡庸洋、  
高尾徹也、宮川 康、高田晋吾、松宮清美、奥山明彦

健保連大阪中央病院泌尿器科

山中幹基、古賀 実、竹山政美

岩佐クリニック

岩佐 厚

# 試験概要

目的： 本邦における2つのPDE5阻害剤である、  
レビトラとバイアグラのどちらの薬剤が  
よりED患者に好まれるかを検討

対象：

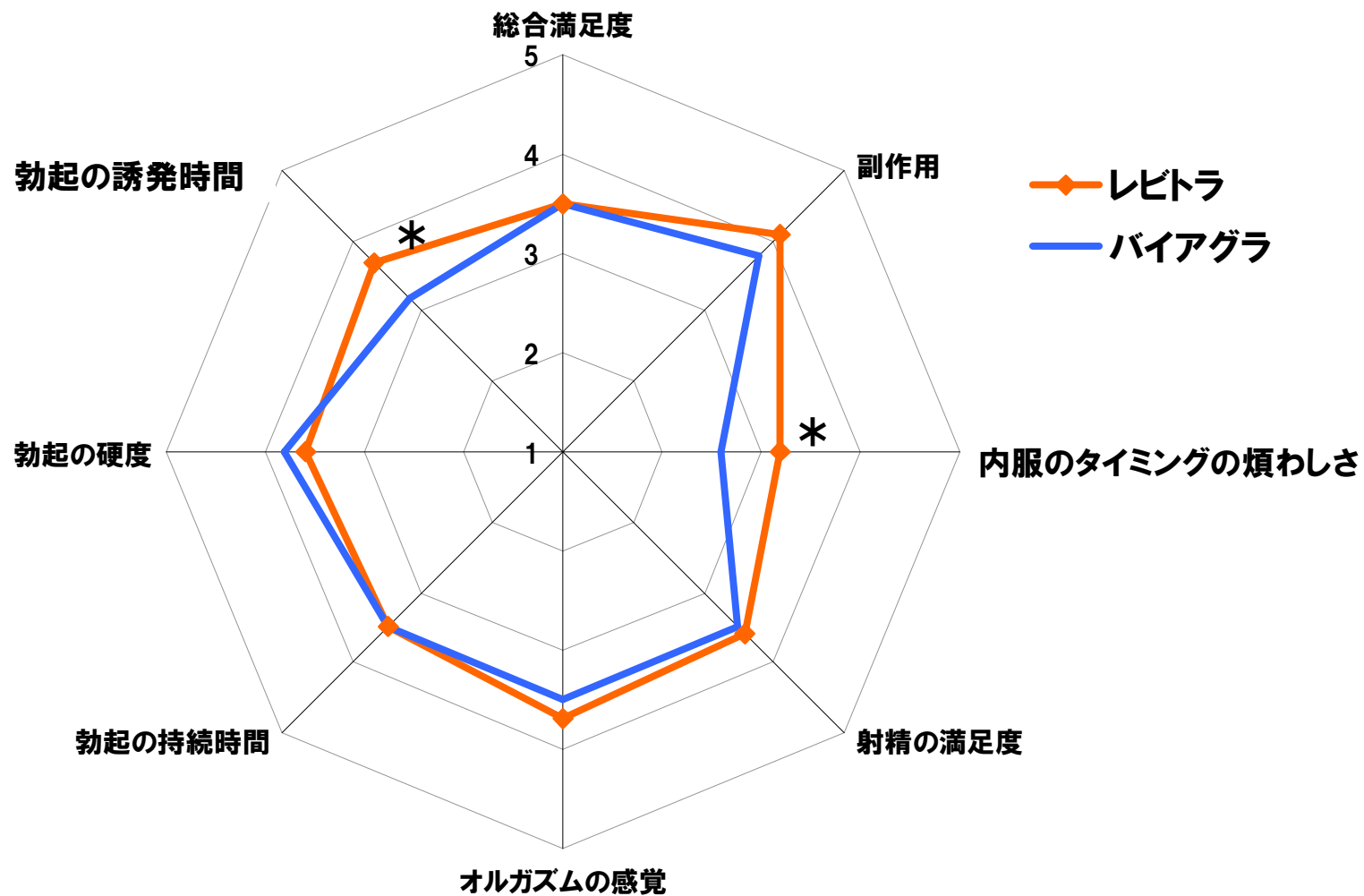
レビトラとバイアグラをそれぞれ4回以上服用したED患者80例

方法：

8項目の質問（勃起の誘発時間・硬度・持続時間、オルガズム、射精、内服タイミング、副作用、総合満足度）についてvisual analogue scale (VAS) で評価



# 結果（全80症例）



\* :  $p < 0.01$  vs バイアグラ  
Mann-Whitney U検定



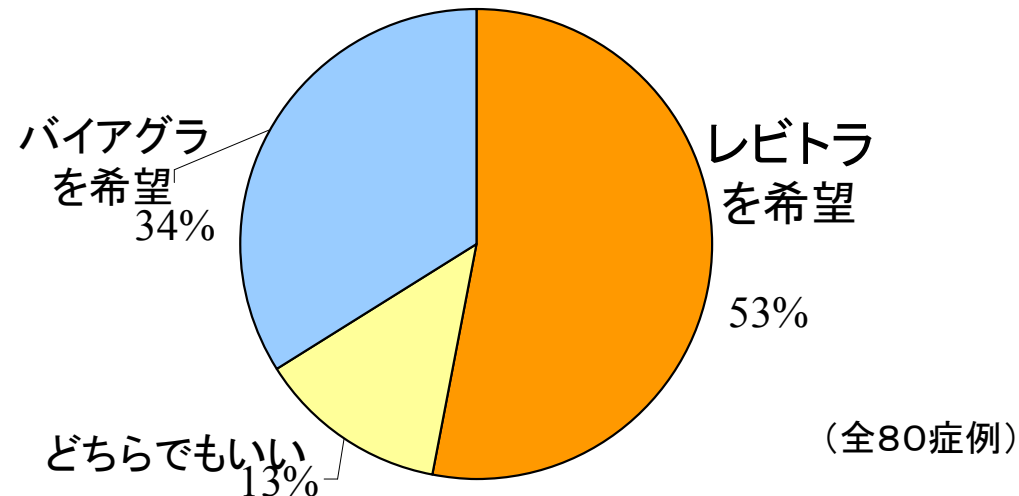
# 患者好感度アンケート調査—大阪大学データ—

レビトラ

バイアグラ

|            |   |   |
|------------|---|---|
| 速さ         | ○ | > |
| 硬さ         |   | = |
| 持続時間       |   | = |
| オルガズムの感覚   |   | = |
| 射精の満足感     |   | = |
| 内服タイミングが容易 | ○ | > |
| 副作用        |   | = |
| 総合満足度      |   | = |

今後の服薬を希望する薬剤としては、バルデナフィルを希望する人が半数以上を占めた。





# 女性調査 (FEMALES Study)

対象: MALES2004Studyに参加した男性(20-80歳のED男性)の女性パートナー293名

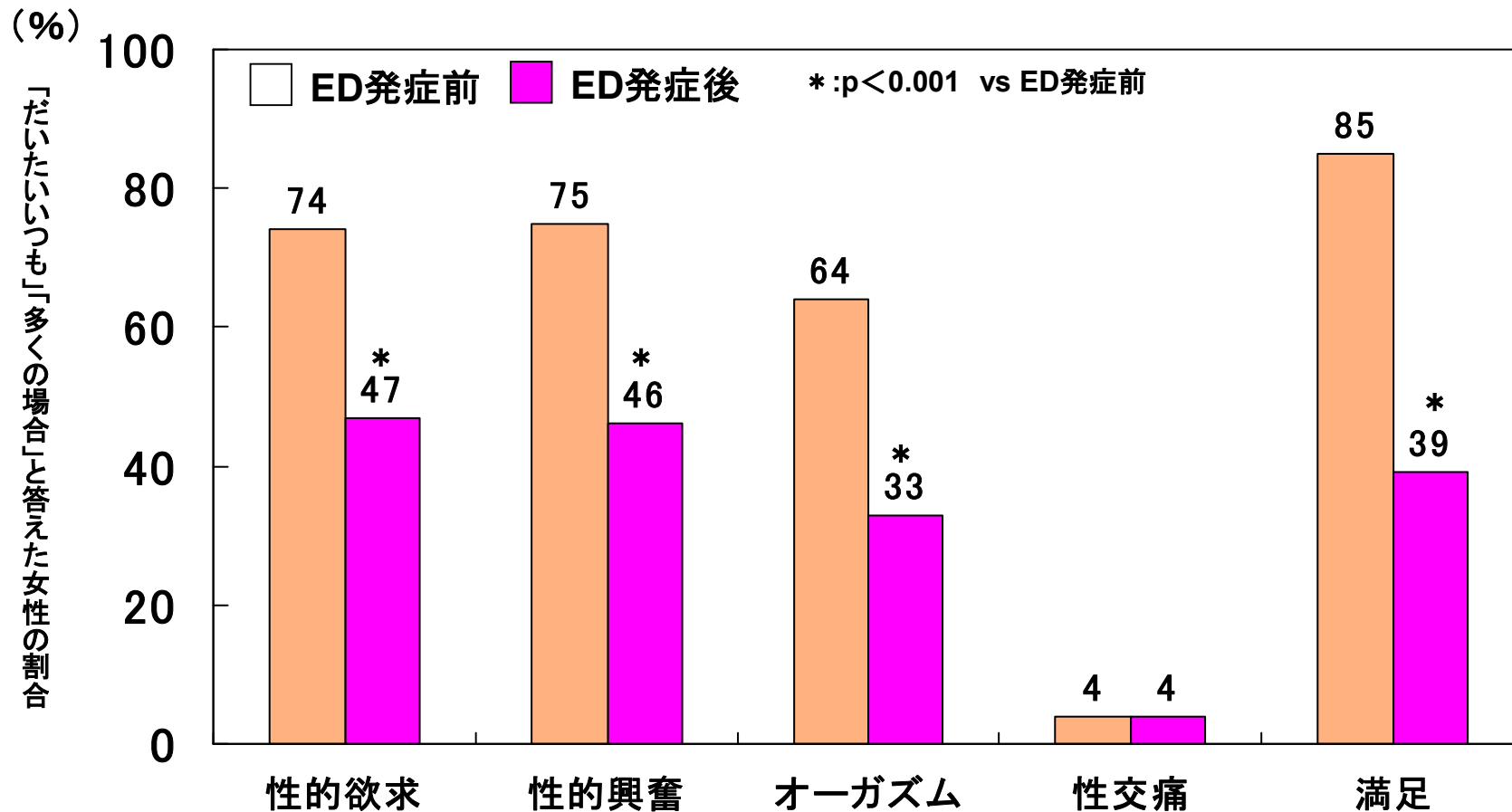
質問項目:

- ・性的行為の頻度、周期性、予見可能性
- ・パートナーのED発症前後の性欲、性的興奮、オルガスム、性交痛の頻度
- ・性的な関係における満足度



# 女性調査 (FEMALES Study)

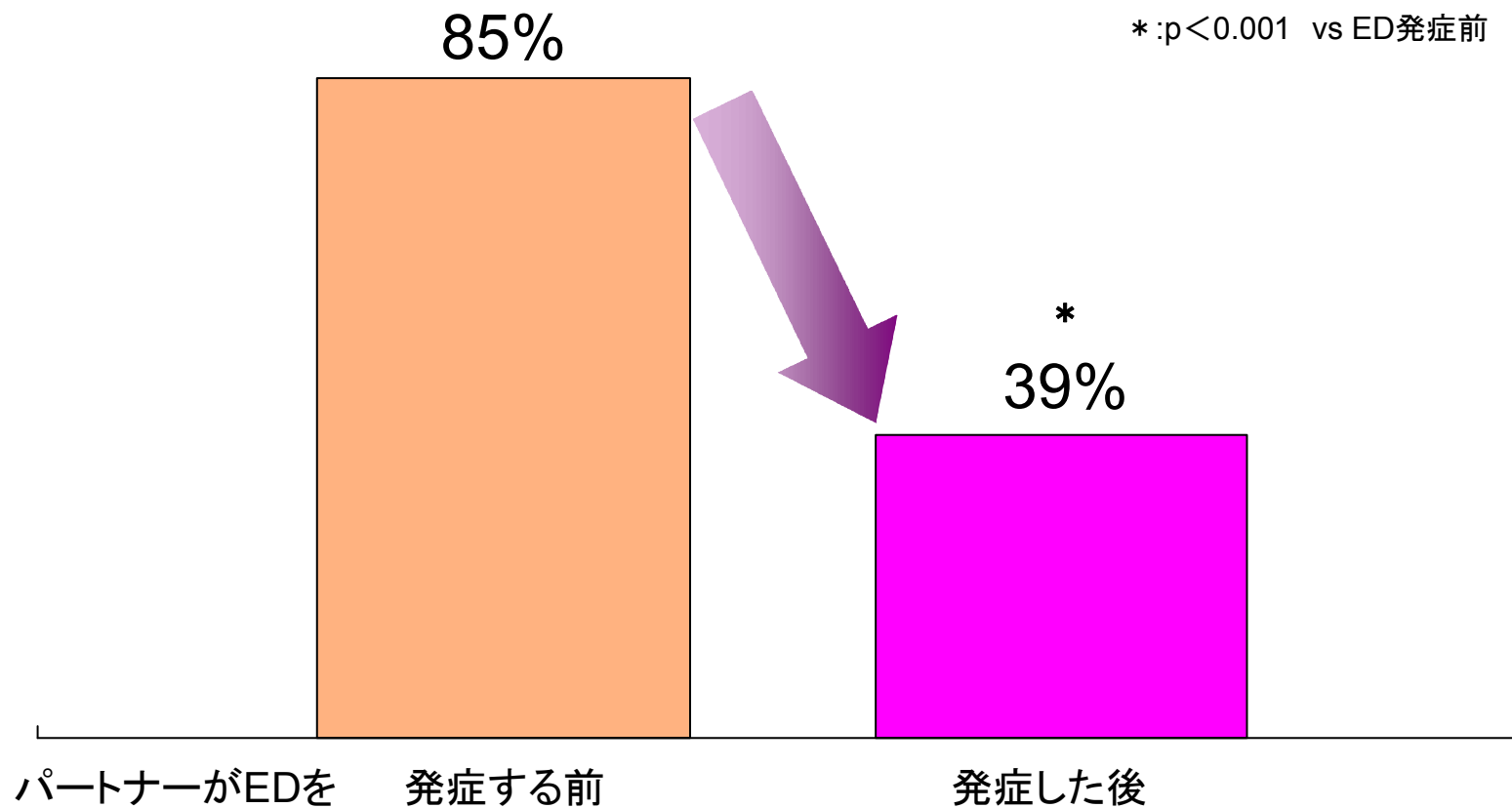
## パートナーのED発症前後の性生活(女性)





# 男性のEDは女性にも影響を与えます。

性的な関係に満足していると答えた女性の割合

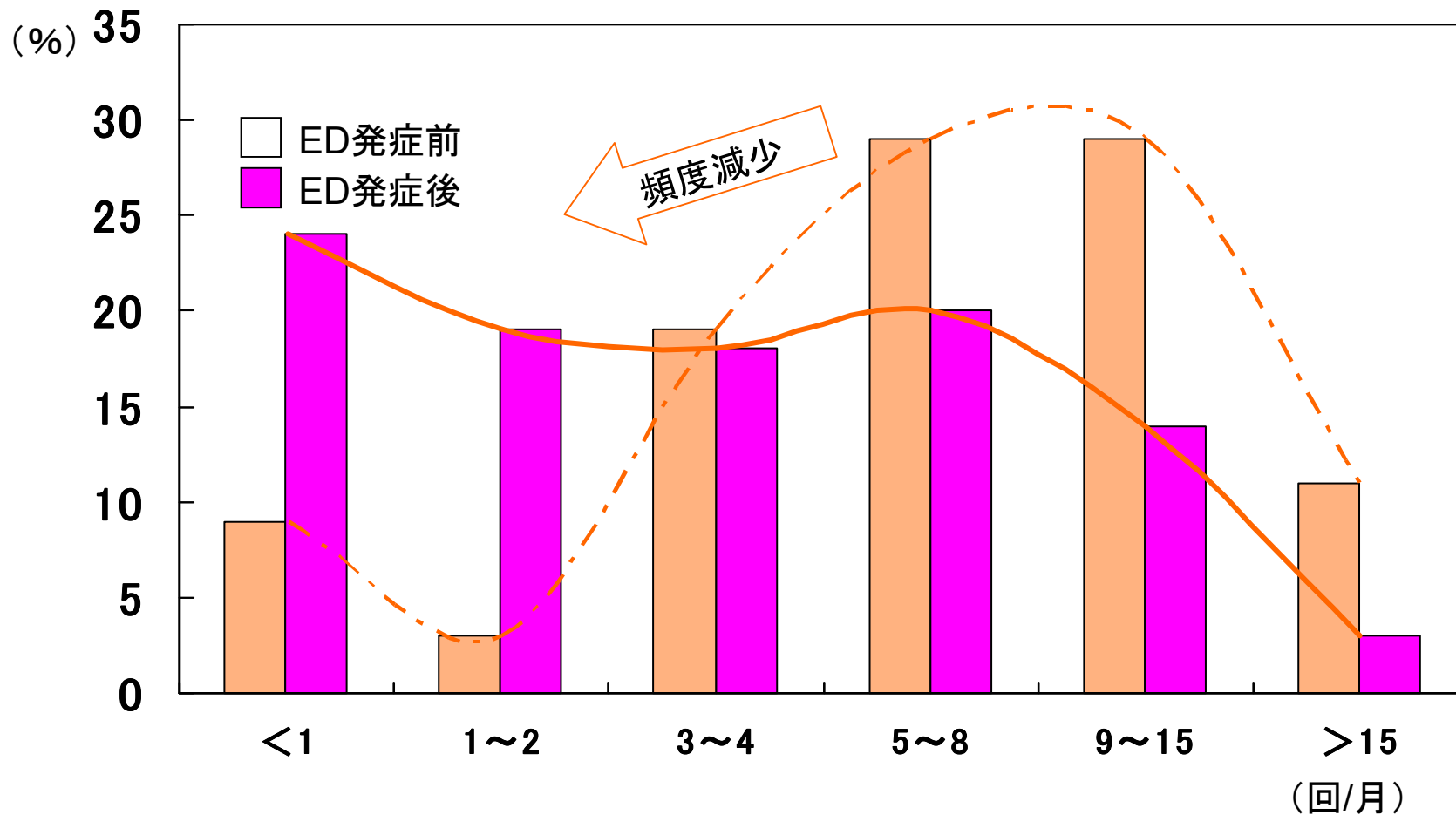


FEMALES Study  
対象:EDを有する男性の女性パートナー293例



# 女性調査 (FEMALES Study)

パートナーのED発症前後の性行為の頻度 (女性)





## 女性調査 (FEMALES Study)

- 男性のEDは女性パートナーの性生活に有意に負の影響を与える。すなわち、男性パートナーのED発症前に比べて性行為の頻度が減少し、性欲、性的興奮、オーガズムが低下していた。また、性生活に満足している女性の割合もED発症前85%に対して発症後39%であった。
- 男性パートナーがPDE5阻害薬を使用している女性の性生活は、使用していないカップルに比べて改善していた。



# パートナー満足度試験



## 目的

男性パートナーの勃起機能改善と男女パートナーにおける性生活の質的改善について、バルデナフィルの有効性をプラセボと比較する

## 試験対象

18歳以上で6ヵ月以上EDに罹患している男性

女性性機能障害の兆候がなく、男性パートナーのED治療の開始／遂行に前向きな女性パートナー

## 試験デザイン

二重盲検法、多施設共同可変用量並行群間比較試験、バルデナフィル10 mg又はプラセボに無作為割付けし、その後、必要に応じて4、8週目に用量調節する。治療期間は12週間。



# パートナー満足度試験

## 男性被験者 有効性の評価項目

- SEP 3(主要評価項目)
- mSLQQ-QOL
- SEP 2およびその他の患者日記
- IIEF-EFドメインスコア
- 治療満足度スケール(TSS)
- 総合効果調査票(GAQ)
- 総合自信調査票(GCQ)
- 正常化(IIEF-EF > 25)
- 信頼性(挿入、持続)

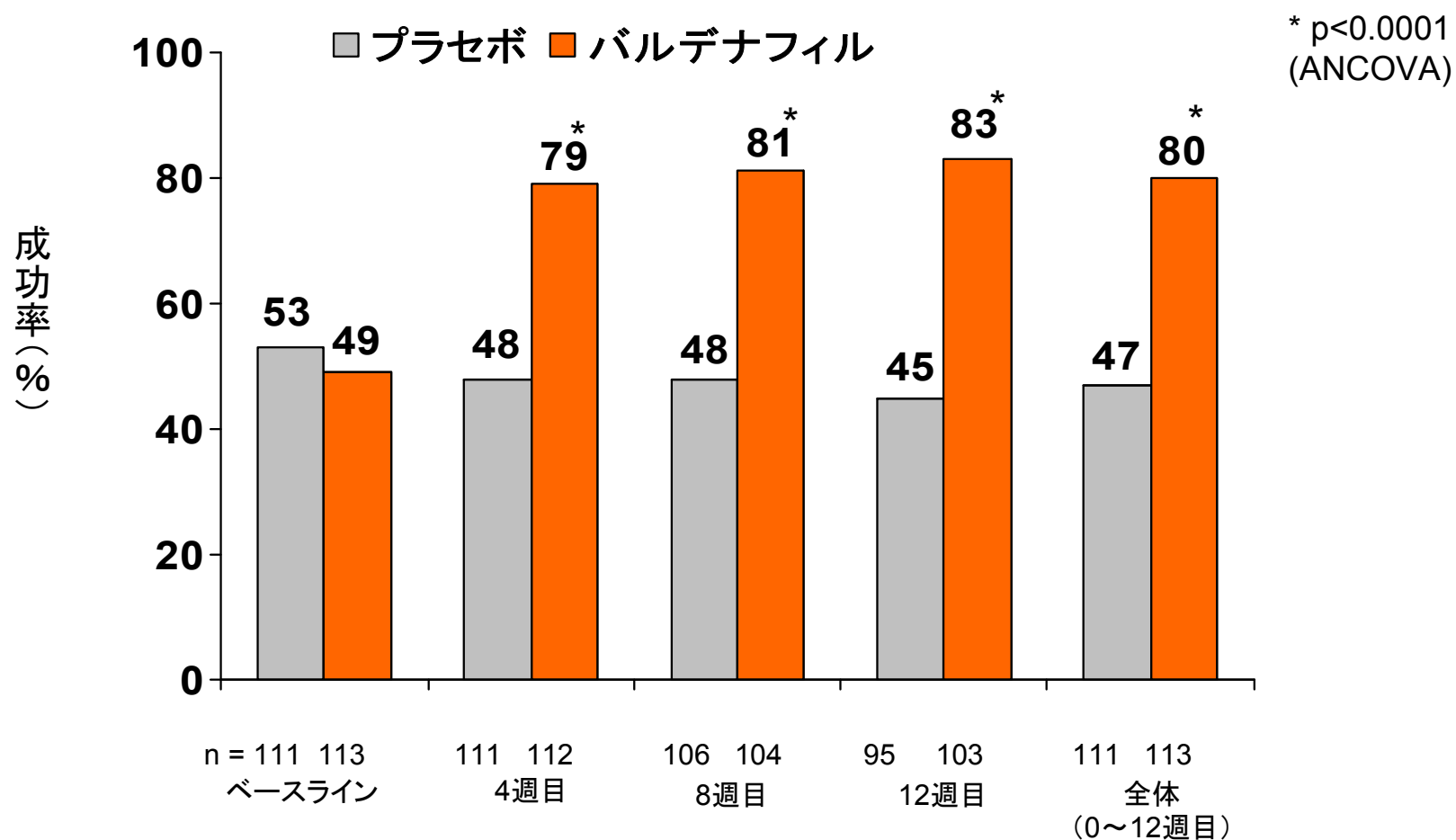
## 女性パートナー

- mSLQQ-QOL(主要評価項目)
- 治療満足度スケール(TSS)



# パートナー満足度試験

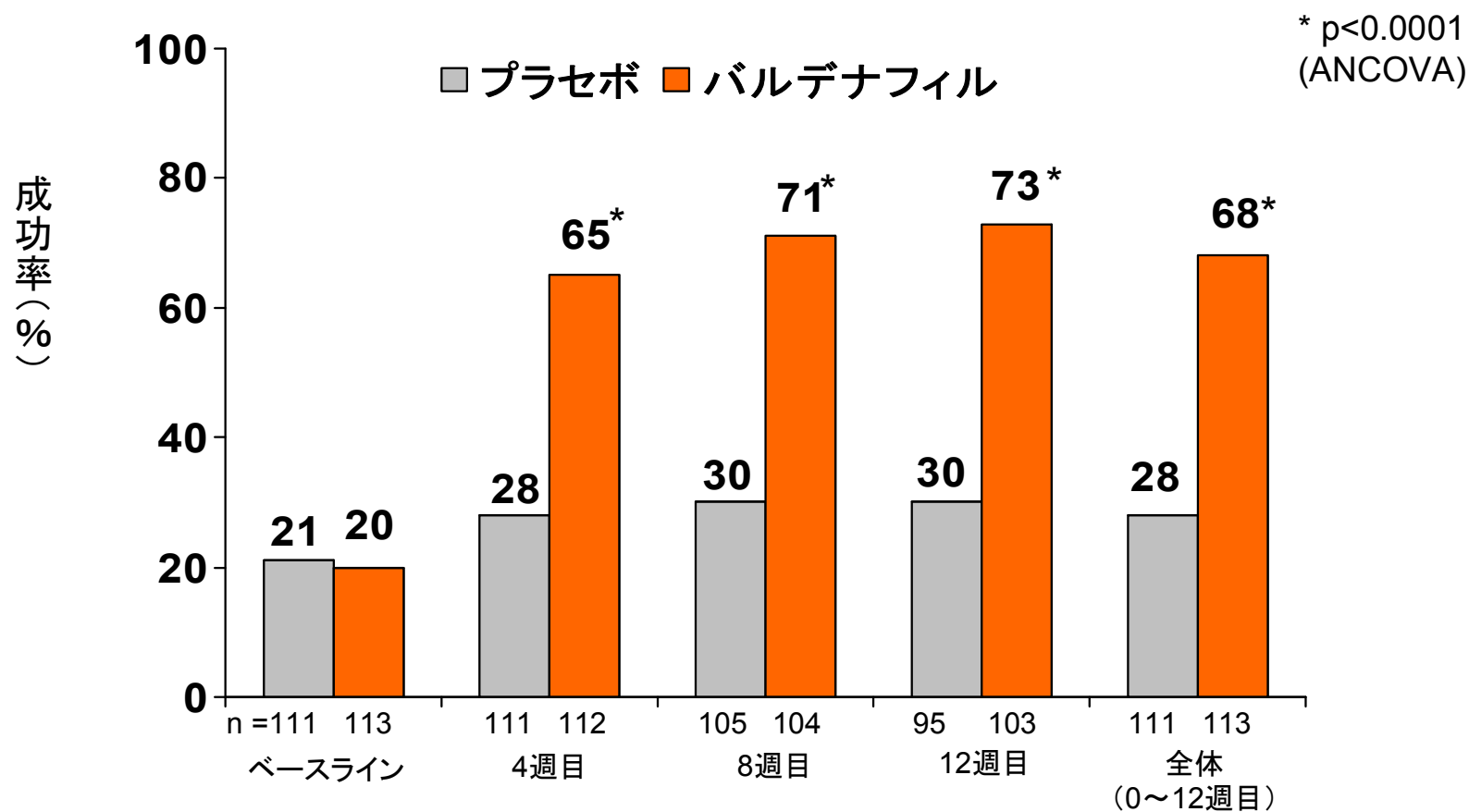
## SEP2(挿入の成功)





# パートナー満足度試験

## SEP3(勃起の維持)



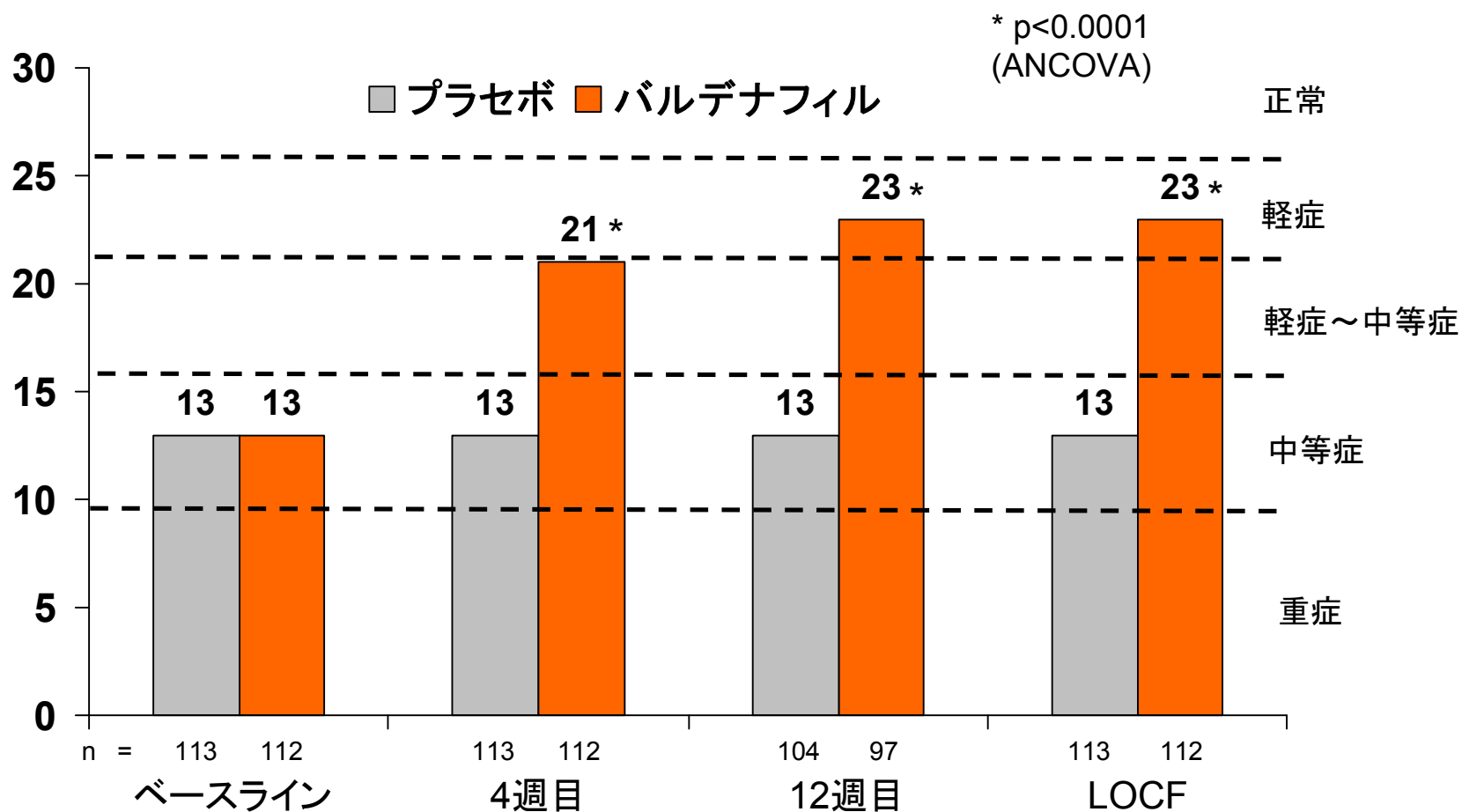
ITT解析対象集団

Fisher WA et al.:J Sex Med 2:699-708,2005



# パートナー満足度試験

## IIEF-EFドメインスコア



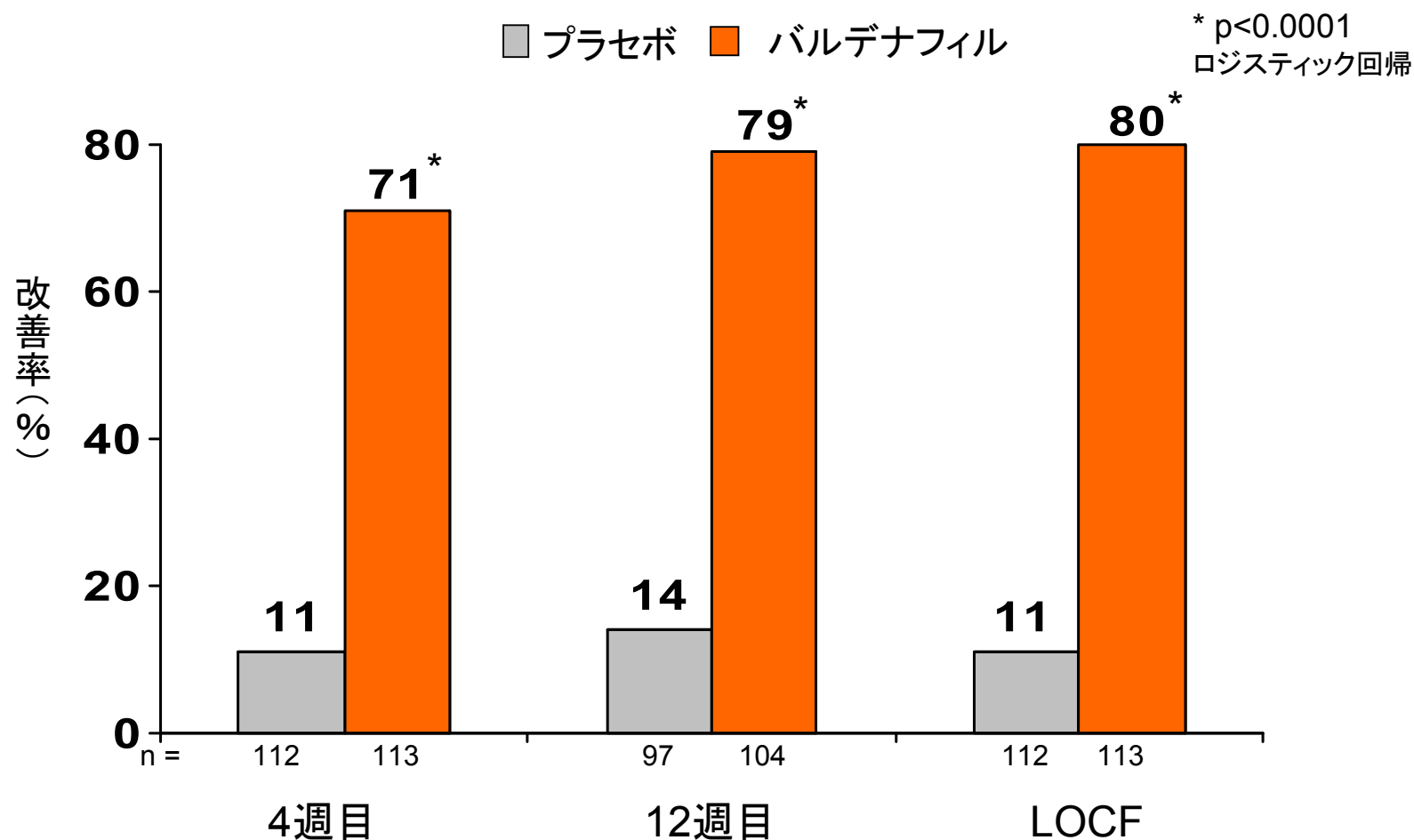
ITT解析対象集団

Fisher WA et al.: J Sex Med 2:699-708, 2005



# パートナー満足度試験

## 総合効果調査票(GAQ)



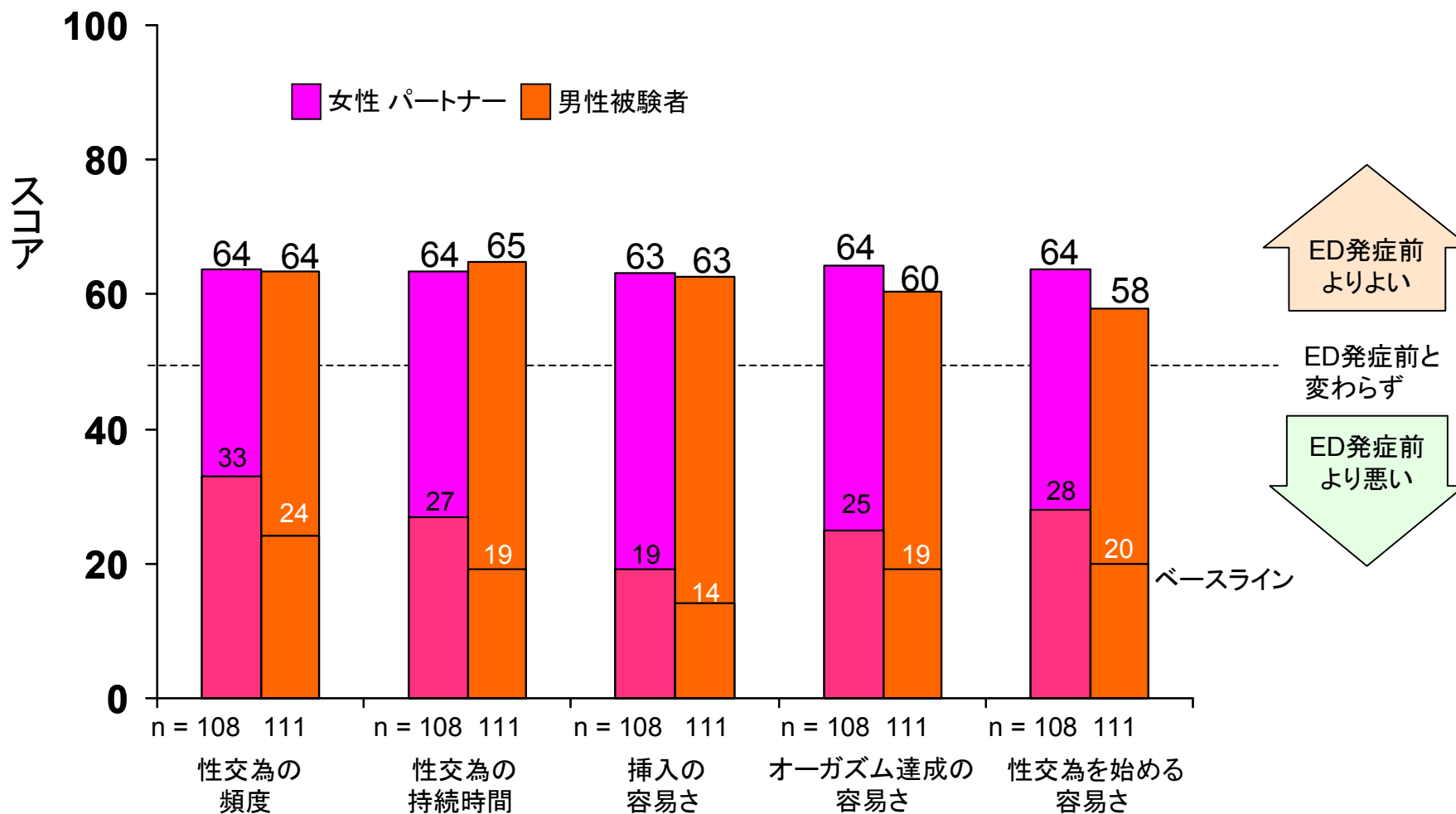
ITT解析対象集団

Fisher WA et al.: J Sex Med 2:699-708, 2005



# パートナー満足度試験

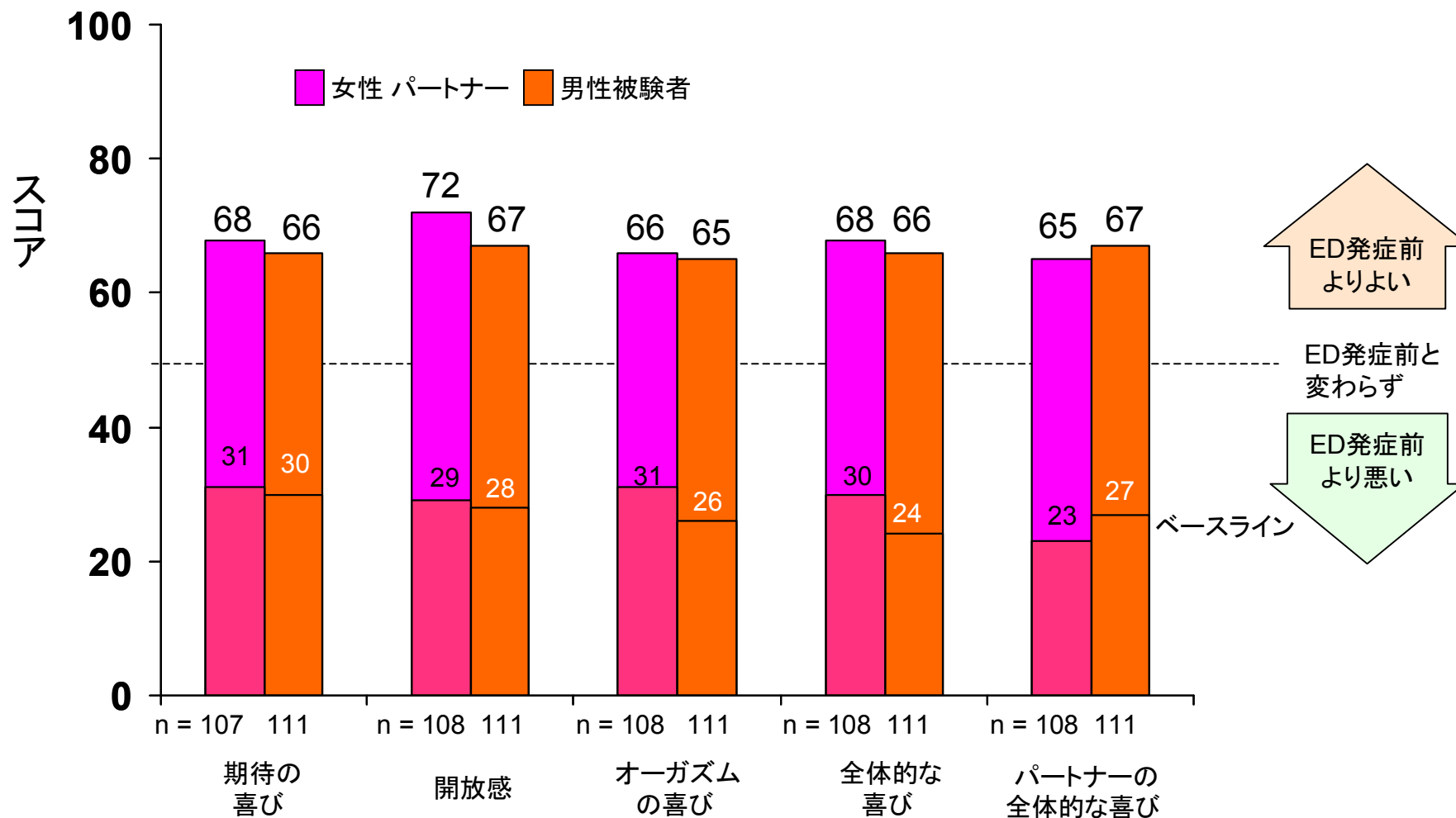
## mSLQQ-QOL (性生活の質) 項目1-5





# パートナー満足度試験

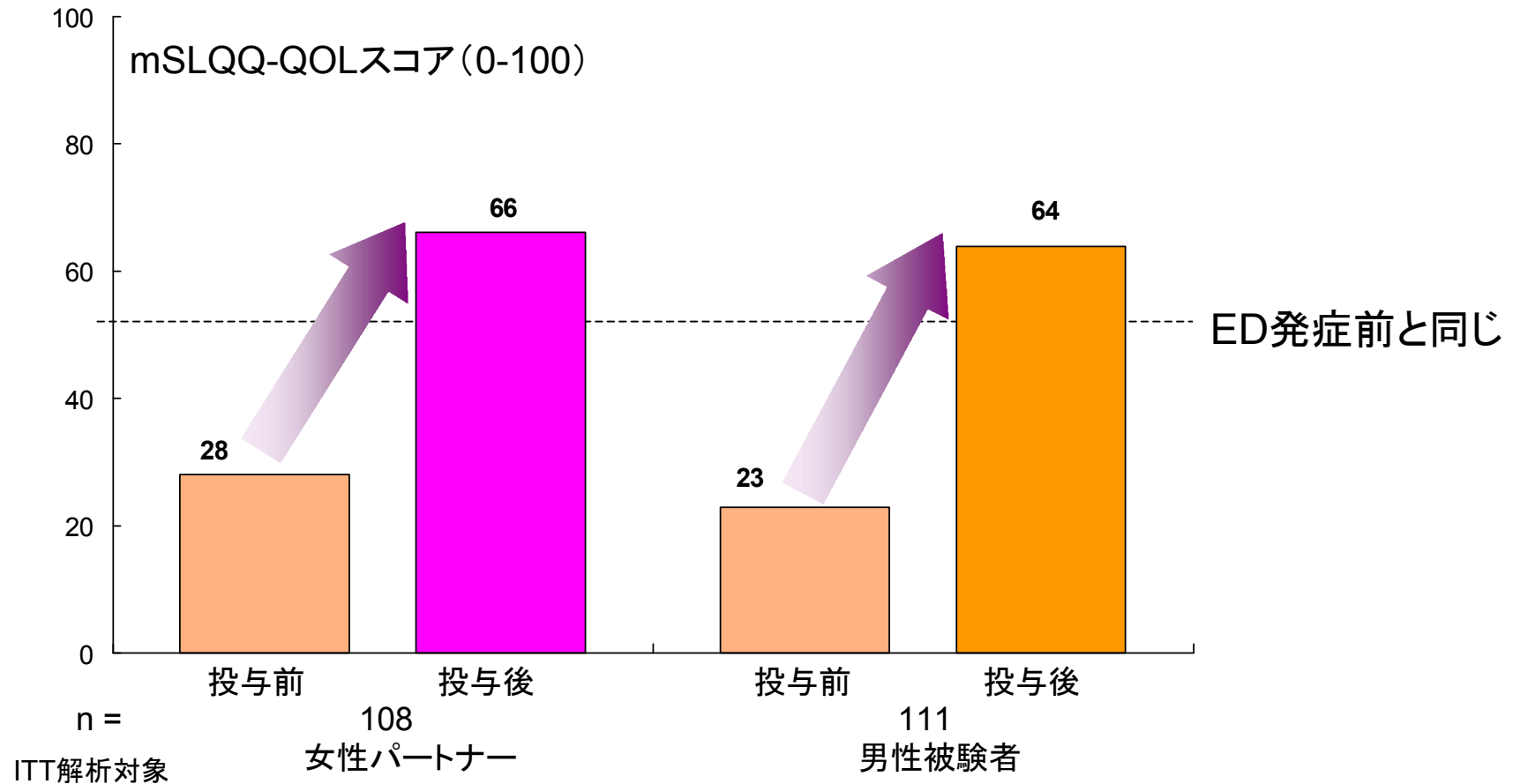
## mSLQQ-QOL (性生活の質) 項目6-10





# パートナー満足度試験

レビトラ錠は、男女の性生活の質を改善します。





# パートナー満足度試験

## まとめ

- レビトラ錠はED男性患者における勃起機能を有意に改善した。
- レビトラ錠は服用した男性のみならず女性パートナーにおいても、性生活の質を改善した。



補足：性生活の質に関する調査票  
Sexual Life Quality Questionnaire (SLQQ)





# SLQQとは

## ED患者とその女性パートナーを対象とした ED特有のQOL調査票

- 男性および女性パートナーに、期間中の性生活および性的満足度を、ED発症前と比較させる。
- 性生活QOL10項目と治療満足度6項目からなる。

注：パートナー満足度試験では4週間を期間とした  
m(modified)SLQQ-QOLで評価しています。



# mSLQQ-QOL

次の質問は、あなたの性生活と性行為（前戯と性交）が、**過去4週間**と**インポテンス発症前**とどう変わったか比較するためのものです。

1. 過去4週間の**性行為の頻度（どれだけ多く）**についての満足度は、インポテンス発症前と比べてどのように変わりましたか。

-4      -3      -2      -1      0      +1      +2      +3      +4

インポテンス発症前よりも前戯／性交の頻度に大きな不満をもっている

変わらない

インポテンス発症前よりも前戯／性交の頻度に大きく満足している

2. 過去4週間の**性行為の持続時間（どれだけ長く）**についての満足度は、インポテンス発症前と比べてどのように変わりましたか。

-4      -3      -2      -1      0      +1      +2      +3      +4

インポテンス発症前よりも前戯／性交の持続時間に大きな不満をもっている

変わらない

インポテンス発症前よりも前戯／性交の持続時間に大きく満足している



# mSLQQ-QOL

3. 過去4週間でのペニスを膣内に挿入する難しさは、インポテンス発症前と比べてどのように変わりましたか。
4. 過去4週間でのオーガズム(クライマックス)に達する難しさは、インポテンス発症前と比べてどのように変わりましたか。
5. 過去4週間の性行為への不安感は、インポテンス発症前と比べてどのように変わりましたか。
6. 過去4週間の性行為への期待感は、インポテンス発症前と比べてどのように変わりましたか。
7. 過去4週間の性行為中の気分は、インポテンス発症前と比べてどのように変わりましたか。
8. 過去4週間のあなたが感じるオーガズム(クライマックス)は、インポテンス発症前と比べてどのように変わりましたか。
9. 過去4週間のあなたが性行為から得られる全体的な喜びは、インポテンス発症前と比べてどのように変わりましたか。
10. 過去4週間のあなたのパートナーが性行為から得られる全体的な喜びは、インポテンス発症前と比べてどのように変わりましたか。



# SLQQ-QOL

## SLQQスコア化アルゴリズム

- 標準化QOL項目スコアの計算
  - 最初のQOL項目スコア(範囲: -4~+4)は、それぞれの回答に4を加え、0~8までの段階に換算する。
  - 続いて、その数値を8で割り、100を掛けて、標準化スコアに換算する。
- スケールスコアの計算
  - 回答者のQOLスケールスコアは、回答者が少なくとも10項目中7項目に回答した場合に、標準化した項目スコアの平均として計算する。

