

資料1

平成19年7月

独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部

塩酸バルデナフィル水和物の α 遮断薬に係る禁忌等の見直しについて

1. 国内におけるこれまでの経緯

塩酸バルデナフィル水和物（以下、バルデナフィル）は、平成16年4月に5mg錠、10mg錠が「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）」を効能・効果として承認され、平成16年6月より「レビトラ錠5mg、同錠10mg」として販売が開始された。

バルデナフィル5mg、10mgの承認審査は、国内用量反応試験（ブリッジング試験）と国外後期第II相試験の評価に基づき、国外臨床試験成績の本邦への外挿により実施された。バルデナフィルと α 遮断薬との併用は、本承認審査時に、米国でバルデナフィルと α 遮断薬との併用が禁忌であったことと、米国で実施された α 遮断薬との相互作用試験3試験の結果から、バルデナフィルと α 遮断薬との相互作用に関するデータが不十分であると判断されたため、併用禁忌とすることが妥当と判断された（資料1）。

またバルデナフィルは、平成19年5月に用法・用量について「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。」旨、承認事項の一部変更が承認されるとともに、20mg錠が承認された（資料2）。

今般、日本性機能学会からバルデナフィルの添付文書改訂に関する「要望書」が厚生労働省医薬食品局安全対策課（以下、安全対策課）に提出され、また、本剤の製造販売業者であるバイエル薬品株式会社からも同様の申し出があった（資料3）。本要望書は、バルデナフィルの添付文書の禁忌から「 α 遮断薬を投与中の患者」に関する記載を削除し、慎重投与に加えることを求めており、要望理由として以下の事項を挙げている。

- ① 米国食品医薬品局が、バルデナフィルの承認当初、バルデナフィルと α 遮断薬との併用を禁忌としたが、その後、米国の添付文書が併用禁忌から慎重投与へと改訂されたこと
- ② 本邦において、先に上市されたシルデナフィルは、 α 遮断薬との併用が慎重投与とされているのに対して、バルデナフィルは α 遮断薬との併用が禁忌とされている。バルデナフィルにおいても、国内外で多くの臨床データが集積された現時点では、 α 遮断薬との併用の取扱いに関してシルデナフィルと差があるのは不自然であること

平成19年6月、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部は、安全対策課からの検討依頼に基づき、「塩酸バルデナフィル水和物の添付文書改訂」等について検討した。

2. 欧米における取扱い

バルデナフィルは、欧州において平成 15 年 3 月に、米国において平成 15 年 8 月に承認された。用法・用量は欧米ともに最大 1 日 1 回投与、推奨開始用量は 10mg で、増量は 20mg まで可能であり、国内と同様である。

バルデナフィルと α 遮断薬との併用は、欧州では承認時より「Special warnings and special precautions for use」の項において注意喚起されている（資料 4）。米国では承認時に「Contraindication」の項において併用禁忌が設定されたが、2005 年 5 月に「Contraindication」の項における該当記載を削除し、「Precaution」の項において注意喚起する旨が指示された（資料 5、6）。

3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構における調査

(1) 評価事項

バルデナフィルと α 遮断薬との併用に関して、現在までに集積された国内外で実施された臨床試験結果、統合解析結果、市販後調査等について評価した（資料 7、8）。概略は以下の通りである。

ア. 臨床試験結果

(ア) 米国で実施されたテラゾシンとの相互作用試験：中高年健康男性 30 例（45～75 歳）にテラゾシン 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与時の定常状態において、プラセボ、バルデナフィル 10mg 及び 20mg をテラゾシンの投与 6 時間後並びに同時に単回投与し、血圧への影響を検討した。

6 時間後投与では、プラセボと比較して、立位の収縮期及び拡張期血圧がそれぞれ最大変化量として 11mmHg 及び 7mmHg 低下した。また、30 例中 4 例で有害事象（起立性低血圧 1 例、起立性低血圧・めまい 1 例、胃食道逆流・食道潰瘍 1 例）が発現したため治験薬の投与が中止された。

同時投与では、立位血圧がそれぞれ最大変化量として 23mmHg 及び 9mmHg 低下し、26 例中 13 例で低血圧及び起立性低血圧が発現したため、試験が中止された。

(イ) 米国で実施されたタムスロシンとの相互作用試験：中高年健康成人男性 30 例（45～75 歳）にタムスロシン 0.4mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与時の定常状態において、プラセボ、バルデナフィル 10mg 及び 20mg をタムスロシンの投与 4 時間後並びに 10 時間後に単回投与し、血圧への影響を検討した。

4 時間後投与では、プラセボと比較して、立位の収縮期及び拡張期血圧は最大 8mmHg 及び 7mmHg 低下し、10 時間後投与では、それぞれ最大 8mmHg 及び 4mmHg 低下した。有害事象は計 175 件認められ、立位収縮期血圧が 85mmHg 以下に低下した 3 例は重篤な有害事象と判断された。

(ウ) 米国で実施されたテラゾシン又はタムスロシンとの相互作用試験： α 遮断薬による治療により状態が安定している前立腺肥大症患者 42 例（49～79 歳）

を対象にバルデナフィル 5mg 及びプラセボをテラゾシン又はタムスロシンと同時並びに 6 時間後に投与し、血圧への影響を検討した。

同時投与では、テラゾシン併用で最大変化量 4mmHg、タムスロシン併用で 6mmHg 低下した。6 時間後投与では、プラセボと比較して臥位の収縮期血圧は、テラゾシン併用で最大変化量 4mmHg、タムスロシン併用で 5mmHg 低下した。

(エ) 米国で実施されたタムスロシンとの相互作用試験：タムスロシンによる治療により状態が安定している前立腺肥大症患者 23 例 (40~80 歳) を対象に、プラセボ、バルデナフィル 10mg 及び 20mg をタムスロシンと同時に投与し、血圧への影響を検討した。

プラセボと比較してバルデナフィル 10mg の臥位収縮期血圧は最大変化量 5mmHg、バルデナフィル 20mg の最大変化量は 4mmHg 低下した。なお、プラセボ、10mg 及び 20mg いずれにおいても重篤な有害事象は認められなかった。

イ. 統合解析結果

国内外の第 II 相から第 IV 相臨床試験で集積された安全性データの統合解析：バルデナフィルの臨床試験 40 試験において集積された安全性解析対象例 13,499 例が用いられた。有害事象の発現率は、 α 遮断薬併用例で 47% (394/839 例)、非併用例で 42% (5,341/12,660 例) であった。重篤な有害事象の発現率は α 遮断薬併用例で 4% (31/839 例)、非併用例で 2% (275/12,660 例) であった。バルデナフィルとの関連性が否定できない有害事象は、 α 遮断薬併用例で 29% (242/839 例)、非併用例で 26% (3,304/12,660 例) であった。死亡は、 α 遮断薬併用例で 839 例中 1 例 (0.1%)、非併用例で 12,660 中 9 例 (0.1%) に報告されたが、いずれもバルデナフィルとの関連性は否定された。また、投与中止に至った有害事象は α 遮断薬併用例で 3% (26/839 例)、非併用例で 2% (279/12,660 例) であった。

ウ. 国内で実施された市販後調査等

(ア) 使用成績調査及び特別調査：使用成績調査は、バルデナフィル 5、10mg を投与し、服用開始から 2 ヶ月間または 8 錠を服用した時点までの期間について調査し、3,298 例を解析対象とした。 α 遮断薬との併用は、解析対象例 3,298 例のうち 53 例であった。有害事象は、併用例 53 例のうち、前立腺癌、血圧上昇、頭重感がそれぞれ 1 件報告されたが、バルデナフィルとの因果関係が疑われた有害事象は頭重感の 1 件のみであった。特別調査は、上述の使用成績調査における処方開始日より 6 ヶ月間の追跡調査を行った、323 例を解析対象とした。 α 遮断薬との併用は、解析対象例 323 例のうち 7 例であった。有害事象は、併用例 7 例のうち不安定膀胱が 1 件報告されたが、バルデナフィルとの因果関係は否定された。

(イ) 市販後自発報告：国内において 2007 年 4 月までに集積された、バルデナフィルとの因果関係が否定できない自発報告例は 9 例で、 α 遮断薬との併用例は報告されていない。

エ. 国外で実施された市販後調査等

(ア) 市販後調査：バルデナフィル 5～20 mg を投与し、初回処方後約 2 ヶ月間の追跡調査を行い、バルデナフィルが少なくとも 1 回以上投与されている症例を評価対象例とした市販後調査が、ドイツ、米国等、全 23 ヶ国、地域で実施された。ドイツで実施された市販後調査において、バルデナフィルの投与期間中に認められたすべての有害事象の発現率は、 α 遮断薬併用例で 2.3% (28/1,239 例)、非併用例で 1.4% (389/28,119 例) であり、そのうちバルデナフィルとの関連性が否定できない有害事象の発現率は、それぞれ 1.9% (24/1,239 例)、1.3% (355/28,119 例) であった。米国で実施された市販後調査において、バルデナフィルの投与期間中に認められたすべての有害事象の発現率は、 α 遮断薬併用例で 10.8% (34/316 例)、非併用例で 8.7% (2,590/29,694 例) であり、そのうちバルデナフィルとの関連性が否定できない有害事象の発現率は、それぞれ 7.9% (25/316 例)、7.2% (2,125/29,694 例) であった。

(イ) 市販後自発報告：2007 年 3 月までに集積された有害事象自発報告例は 4,558 例で、このうち α 遮断薬との併用例は 127 例 (2.8%) であった。 α 遮断薬併用例における「低血圧及び低血圧の可能性のある」の自発報告例は 18 例であった。

(2) 評価結果

α 遮断薬を投与中の患者へのバルデナフィルの投与については、以下の理由から禁忌とする必要はないが、併用に際しては 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うえで、低用量からバルデナフィルの投与を開始し、かつバルデナフィルと α 遮断薬との投与間隔を考慮する旨の注意喚起を継続する必要があると評価する。

- ① 米国で実施されたバルデナフィルと α 遮断薬との相互作用試験 4 試験の結果について、中高年健康男性を対象とした 2 試験では、重篤な血圧の低下が認められ、うち 1 試験が中止されたが、 α 遮断薬による治療により状態が安定している前立腺肥大症患者を対象とした 2 試験では、血圧に対する影響は僅かであり、かつ忍容性が良好だったこと
- ② 統合解析結果、国内外の市販後調査等の結果から、バルデナフィルと α 遮断薬を併用する際の有害事象発現のリスクは、非併用時と比較して高くなる傾向は認められなかったこと
- ③ ブリッジング試験により承認され、かつ用法・用量が欧米と同様であるバルデナフィルについて、欧米において、現段階で、本剤と α 遮断薬との併用は禁忌となっていないこと

(3) 評価結果を踏まえた安全対策措置案

バルデナフィルの添付文書を以下の表の通り、改訂することが妥当であると考ええる。また、バルデナフィルと α 遮断薬との併用について、国内での使用経験が少ないことから、安全性を確認するために、バルデナフィルと α 遮断薬との併用例における調査を実施する必要があると考える（資料9、10）。

現 行	改 訂 案 (下線：追記、取消線：削除)																		
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)-(9) (略)</p> <p>(10) α遮断薬を投与中の患者</p> <p>(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の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。]</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)-(9) (略)</p> <p>(10) α遮断薬を投与中の患者</p> <p>(10) 網膜色素変性症患者[網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。]</p>																		
<p>使用上の注意</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)-(7) (略)</p>	<p>使用上の注意</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)-(7) (略)</p> <p>(8) <u>α遮断薬を投与中の患者[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(5mg)から投与を開始するなど慎重に投与すること。]</u></p>																		
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">薬剤名等</th> <th style="width: 30%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 50%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(略)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>α遮断薬 (テラゾシン、タムスロシン等)</td> <td>併用により、低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある。</td> <td>本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用が増強する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)			α 遮断薬 (テラゾシン、タムスロシン等)	併用により、低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある。	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。	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">薬剤名等</th> <th style="width: 30%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 50%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(略)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>α遮断薬 (テラゾシン、タムスロシン等)</td> <td>併用により、低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある。</td> <td>本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用が増強する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)			α遮断薬 (テラゾシン、タムスロシン等)	併用により、低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用が増強する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
(略)																			
α 遮断薬 (テラゾシン、タムスロシン等)	併用により、低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用が増強する。																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
(略)																			
α遮断薬 (テラゾシン、タムスロシン等)	併用により、低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある。	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。																	

(2)併用注意 (併用に注意すること)			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(略)			(略)		
			α遮断薬 (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, 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, 本剤 5 mg から投与を 開始するこ と. また, 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.

以上