



医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

勃起不全治療剤

指定医薬品
処方せん医薬品^{注)}

レビトラ錠[®] 5mg

レビトラ錠[®] 10mg

(一般名：塩酸バルデナフィル水和物)

注) 注意—医師の処方せんにより使用すること

2005年 5月

バイエル薬品株式会社

この度、標記レビトラ錠の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。ご使用に際しましては「使用上の注意」に十分ご留意賜りますようお願い申し上げます。

なお、この度の改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げました改訂内容をご参照賜りますようお願い申し上げます。

記

1. 改訂内容

改訂後	改訂前
<p>■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>・</p> <p>・</p> <p>・</p> <p>(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、ホスアンブレナビル、ロビナビル・リトナビルを投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕</p> <p>(9)ケトコナゾール、イトラコナゾールを投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕</p> <p>(10) α 遮断薬を投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕</p> <p>(省略)</p>	<p>■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>・</p> <p>・</p> <p>・</p> <p>(8)リトナビル、インジナビル、アタザナビル、ケトコナゾール、イトラコナゾール(チトクロームP450 3A4を強く阻害する薬剤)を投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕</p> <p>(9) α 遮断薬を投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕</p> <p>(省略)</p>

— 線部追加

改 訂 後	改 訂 前																								
<p>3. 相互作用 (1)併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>アタザナビル レイアタツ サキナビル フォートベイス メシル酸サキナ ビル インビラーゼ 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</td> <td>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。</td> <td>CYP3A4阻 害によりクリ アランスが減 少する。</td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アタザナビル レイアタツ サキナビル フォートベイス メシル酸サキナ ビル インビラーゼ 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	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。	<p>3. 相互作用 (1)併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>アタザナビル レイアタツ</td> <td>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。</td> <td>CYP3A4阻 害によりクリ アランスが減 少する。</td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アタザナビル レイアタツ	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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
.....																							
アタザナビル レイアタツ サキナビル フォートベイス メシル酸サキナ ビル インビラーゼ 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	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。																							
.....																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
.....																							
アタザナビル レイアタツ	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。																							
.....																							
<p>4. 副作用</p> <p>国内データ：承認時までには、本剤5mg, 10mgを投与された総症例143例中58例(40.56%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり36例(25.17%)、頭痛14例(9.79%)、<u>鼻閉7例(4.90%)</u>等であった。</p> <p>外国データ：外国で実施された臨床試験において、本剤5mg, 10mg, 20mgを投与された総症例7,080例中<u>2,206例(31.16%)</u>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%)、<u>鼻閉313例(4.42%)</u>、消化不良230例(3.25%)及びめまい125例(1.77%)等であった。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>国内データ：承認時までには、本剤5mg, 10mgを投与された総症例143例中58例(40.56%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり36例(25.17%)、頭痛14例(9.79%)、<u>鼻炎8例(5.59%)</u>等であった。</p> <p>外国データ：外国で実施された臨床試験において、本剤5mg, 10mg, 20mgを投与された総症例3,172例中1,075例(33.89%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛426例(13.43%)、ほてり369例(11.63%)、<u>鼻炎197例(6.21%)</u>、消化不良128例(4.04%)及びめまい73例(2.30%)等であった。</p>																								

—— 線部追加, ~~~~~ 線部改訂

【副作用の種類・頻度に関する改訂】

1)追加：

不安，異常感，勃起増強(勃起時疼痛等)

2)頻度の変更(旧⇒新)：

①“0.01%～0.1%未満”⇒“0.1%～1%未満”

低血圧，起立性低血圧，鼻出血，食道炎，胃食道逆流

②“0.1%～1%未満”⇒“0.01%～0.1%未満”

持続勃起

3)副作用名の変更(旧⇒新)：

弱視⇒霧視，疼痛⇒灼熱感，副鼻腔炎⇒副鼻腔うっ血，鼻炎⇒鼻閉

2. 改訂理由

●「禁忌」, 「相互作用(1)併用禁忌」の項：HIVプロテアーゼ阻害剤(サキナビル, メシル酸サキナビル, ホスアンプレナビル及びロピナビル・リトナビル)の追加

【厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づく改訂(平成17年5月11日付)】

- 1)本剤と、上述のHIVプロテアーゼ阻害剤との薬物相互作用を検討した臨床試験成績はありませんが、アタザナビルと同様、本剤と併用した場合、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りますので追加することになりました。なお、これまでにこれらの併用による副作用は報告されておりません。
- 2)これまで「禁忌」の項ではHIVプロテアーゼ阻害剤と抗真菌剤(ケトコナゾール, イトラコナゾール)を並べて記載していましたが、これを分けて記載することになりました。
- 3)今回、追加するHIVプロテアーゼ阻害剤の添付文書につきましても、整合性をはかるために「禁忌」および「相互作用(1)併用禁忌」の項に本剤が追加されます。

●「副作用」の項【自主改訂】

2004年3月までに集積された国外臨床試験の安全性データに基づきCCDS*が改訂されました。これに沿って、新規の副作用を追加するとともに、一部の副作用の発現頻度を変更しました。また、報告された副作用名をより正確に反映するために、一部の副作用名を変更しました。

*) CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

バイエルヘルスケア社が作成している、各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されています。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われています。

改訂後の「使用上の注意」の全文

■ 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〔「禁忌」(2)の項参照〕。
- (2)心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること〔「禁忌」の項及び「副作用」の項参照〕。

■ 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〔「相互作用」(1)の項参照〕
- (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〔「相互作用」(1)の項参照〕
- (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<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)、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、ホスアンブレナビル、ロピナビル・リトナビルを投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕
- (9)ケトコナゾール、イトラコナゾールを投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕
- (10) α 遮断薬を投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕
- (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ェステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。〕

■ 使用上の注意

1. 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〔性行為が困難であり痛みを伴う可能性がある。〕
- (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〔他の勃起不全治療薬との併用使用の経験がない。〕
- (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。〕

- (5)チトクロームP450 3A4を阻害する薬剤(エリスロマイシン)を投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、投与量は5mgを超えないこと(「相互作用」(2)の項参照)。〕
- (6)高齢者(65歳以上)〔「高齢者への投与」の項参照。〕
- (7)中等度の肝障害のある患者〔本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、低用量(5mg)から投与を開始するなど慎重に投与すること。〕

2. 重要な基本的注意

- (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払うこと。本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度な血圧低下があらわれる場合がある。大動脈弁狭窄症、特発性肥大型大動脈弁下狭窄症等、左室流出路の閉塞を有する患者は本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合がある。心血管系の状態によって性行為が望ましくない患者には勃起不全治療薬の使用は行うべきではない。
- (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。
- (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。

3. 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。

(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。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介するNOの降圧作用が増強する。
リトナビル ノービア	本剤のAUC ₀₋₂₄ が49倍に増加し、Cmaxが13倍に上昇し、半減期が10倍に延長するとの報告がある ¹⁾ 〔「薬物動態」の項参照〕。	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インジナビル クリキシパン	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 ²⁾ [「薬物動態」の項参照].	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する.
アタザナビル レイアッツ サキナビル フォートベイス メシル酸サキナビル インビラーゼ 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	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.
ケトコナゾール 経口剤：国内未発売 イトラコナゾール イトリゾール	本剤のAUCが10倍に増加し、Cmaxが4倍に上昇するとの報告がある ³⁾ [「薬物動態」の項参照].	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する.
α遮断薬 (テラゾシン、タムスロシン等)	併用により、低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある ⁴⁻⁶⁾ [「薬物動態」の項参照].	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用が増強する.
クラスIA抗不整脈薬 (キニジン、プロカインアミド等) クラスIII抗不整脈薬 (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本剤投与によるQTc延長がみられている ⁷⁾ [「薬物動態」の項参照].	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.

(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
エリスロマイシン	本剤のAUCが4倍に増加し、Cmaxが3倍に上昇するとの報告がある ⁸⁾ [「薬物動態」の項参照].	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少する.
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阻害によりクリアランスが減少する.

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導薬 (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.	代謝酵素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.

4. 副作用

国内データ：承認時までに、本剤5mg、10mgを投与された総症例143例中58例(40.56%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり36例(25.17%)、頭痛14例(9.79%)、鼻閉7例(4.90%)等であった。

外国データ：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¹¹⁾。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。

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

頻度 種類	10% 以上	1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.01~0.1% 未満	頻度 不明 ^{*1)}
循環器	ほてり		顔面浮腫、高血圧、心悸亢進、頻脈、低血圧、起立性低血圧	狭心症、心筋虚血、失神	心筋梗塞 ^{*2)}
精神神経系	頭痛	めまい	感覚鈍麻、不眠症、異常感覚、傾眠、眩暈	緊張亢進、不安	
肝臓			肝機能検査異常、γ-GTP上昇		
呼吸器		鼻閉	呼吸困難、副鼻腔うっ血、鼻出血		
筋・骨格系			背部痛、関節痛、筋肉痛	頸部痛	
皮膚			光線過敏性反応、痒疹、発疹、発汗		
消化器		消化不良、嘔気	腹痛、下痢、口内乾燥、胃炎、嘔吐、食道炎、胃食道逆流	嚥下障害	

改訂後の「使用上の注意」の全文

頻度 種類	10% 以上	1～10% 未満	0.1～1% 未満	0.01～0.1% 未満	頻度 不明 ^{※1}
感覚器			視覚異常、霧視、彩視症、結膜炎、眼痛、羞明、耳鳴、流涙	緑内障	
その他			無力症、胸痛、灼熱感、CK(CPK)上昇、異常感	射精障害、アナフィラキシー反応、インフルエンザ症候群、持続勃起、勃起増強(勃起時疼痛等)	

※1：自発報告等を含むため頻度不明

※2：因果関係は明らかではないが、外国において市販後、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。

5. 高齢者への投与

本剤の血漿中濃度が上昇することがあるので、低用量(5mg)から投与を開始するなど慎重に投与すること〔「薬物動態」の項参照〕。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

女性に対する適応はない。

7. 小児等への投与

小児等に対する適応はない。

8. 過量投与

(1) 症 状

外国において、健康成人男子に対する120mg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。40mg1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^{※1}。

(2) 処 置

過量投与の際の特に効果的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低い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。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

注1：20mg、40mg、120mgは国内承認用量と異なる。

