

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	バイアグラ錠25 mg・錠50 mg：フィルムコート錠 バイアグラODフィルム25 mg・ODフィルム50 mg：口腔内崩壊フィルム剤		
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師の処方箋により使用すること）		
規格・含量	バイアグラ錠25 mg：1錠中 シルデナフィルクエン酸塩35.12 mg （シルデナフィルとして25 mg） バイアグラ錠50 mg：1錠中 シルデナフィルクエン酸塩70.23 mg （シルデナフィルとして50 mg） バイアグラODフィルム25 mg：1フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩35.12 mg （シルデナフィルとして25 mg） バイアグラODフィルム50 mg：1フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩70.23 mg （シルデナフィルとして50 mg）		
一般名	和名：シルデナフィルクエン酸塩（JAN） 洋名：Sildenafil Citrate（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		バイアグラ錠25 mg バイアグラ錠50 mg	バイアグラODフィルム25 mg バイアグラODフィルム50 mg
	製造販売承認年月日	1999年1月25日	2016年9月1日
	薬価基準収載年月日	2022年4月1日	2022年4月1日
	販売開始年月日	1999年3月23日	2016年10月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatrix-e-channel.com/		

本IFは2024年4月改訂の電子化された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、IF 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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（<https://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IF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IF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、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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「X II. 参考資料」、「X III. 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

IF 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。IF 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 IF 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、IF を利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
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
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
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	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	37
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
VII. 薬物動態に関する項目	46
1. 血中濃度の推移	46
2. 薬物速度論的パラメータ	51
3. 母集団（ポピュレーション）解析	53
4. 吸収	53
5. 分布	54
6. 代謝	57
7. 排泄	60
8. トランスポーターに関する情報	61
9. 透析等による除去率	61
10. 特定の背景を有する患者	62
11. その他	65

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	66
1. 警告内容とその理由	66
2. 禁忌内容とその理由	66
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	70
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	70
5. 重要な基本的注意とその理由	70
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72
7. 相互作用	76
8. 副作用	88
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	106
10. 過量投与	106
11. 適用上の注意	107
12. その他の注意	108
IX. 非臨床試験に関する項目	111
1. 薬理試験	111
2. 毒性試験	113
X. 管理的事項に関する項目	117
1. 規制区分	117
2. 有効期間	117
3. 包装状態での貯法	117
4. 取扱い上の注意	117
5. 患者向け資材	118
6. 同一成分・同効薬	118
7. 国際誕生年月日	118
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	118
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	118
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	118
11. 再審査期間	118
12. 投薬期間制限に関する情報	119
13. 各種コード	119
14. 保険給付上の注意	119
XI. 文献	120
1. 引用文献	120
2. その他の参考文献	122
XII. 参考資料	123
1. 主な外国での発売状況	123
2. 海外における臨床支援情報	124
XIII. 備考	126
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	126
2. その他の関連資料	127

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シルденаフィルクエン酸塩は、英国ファイザー研究所で合成されたサイクリック GMP (cGMP) 特異的ホスホジエステラーゼ タイプ 5 (phosphodiesterase type5 : PDE5) に対する選択的阻害薬である。

本剤は当初、抗狭心症薬として開発が進められていたが、英国における臨床試験では、その有効性は認められなかった。一方、初期の健康成人男子を対象とした試験において、被験者から陰茎勃起の発現が報告されていた。

近年、陰茎の非アドレナリン非コリン作動性 (NANC) 神経終末や海綿体内皮細胞から遊離される一酸化窒素 (NO) を介して、陰茎海綿体血管平滑筋が cGMP の増加とともに弛緩し、陰茎海綿体の血流が増加し勃起が発現することが明らかにされた^{1)~3)}。また、陰茎海綿体には PDE5 が主たる cGMP 分解酵素として存在していることも示された。

本剤は陰茎海綿体の PDE5 を選択的に阻害することにより、神経及び海綿体内皮細胞由来の NO 存在下で、NO-cGMP を介する陰茎海綿体血管平滑筋の弛緩機能を増強し、血流を増加させ陰茎勃起を誘発又は増強する新規の経口勃起不全治療薬である。1993 年 7 月より勃起不全 (ED : Erectile Dysfunction) 患者 (ED 患者) を対象とした臨床試験が開始され、有効性と安全性が認められ、わが国に於いては、1999 年 1 月に「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)」の効能又は効果で承認された。

また、服用性が高く患者の QOL 改善に貢献できる製剤として、口腔内崩壊フィルム製剤を開発した。バイアグラ OD フィルムとバイアグラ錠のヒトにおける生物学的同等性を検討した臨床試験により、品質及び生物学的同等性が確認されたことから、バイアグラ錠と同一の効能又は効果、用法及び用量で、2016 年 9 月に承認された。

2021 年 9 月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管された。

2. 製品の治療学的特性

バイアグラは、比較臨床試験ではじめて有効性が証明された経口の ED 治療剤である。

1. 選択的 PDE5 阻害作用に基づき、性的刺激後の勃起機能を改善する。

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

2. 簡便な経口投与で、非侵襲的な治療を可能にした。

(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

3. 糖尿病、脊髄損傷などによる ED 患者に対しても、ED の改善が認められている。

(「V-5. (5) 患者・病態別試験」及び「V-5. (6) ①バイアグラ錠：使用成績調査」の項参照)

4. 挿入の可能性を高め、勃起を維持し、国内の臨床試験では、バイアグラ錠 25 mg 投与で 58.3%、バイアグラ錠 50 mg 投与で 72.4%の改善率*を示した [国内後期第Ⅱ相臨床試験]。

(「V-5. (4) 1) ①無作為化並行用量反応試験」の項参照)

*バイアグラ錠の国内後期第Ⅱ相臨床試験におけるバイアグラ錠 25 mg 及び 50 mg 投与群の最終全般改善率。

3. 製品の製剤学的特性

バイアグラ OD フィルムは口腔内崩壊性を有し、水なしで服用が可能であり、フィルム状の製剤で、薄く携帯しやすい。

(「IV-1. 剤形」及び「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当資料なし

(2) 流通・使用上の制限事項

医師の処方箋により使用すること。

(注：歯科医師、獣医師は含まれない。)

医師の処方せんに基づき個々の患者の状況に応じて調剤されたものに限って投与又は販売されることが認められるものであり、薬局は医師の処方せんの交付を受けた者以外の者に対して販売することはできないこと。また、薬局の薬剤師は、処方せん中の分量等の記載に疑わしい点があるときは、薬剤師法に基づき、その処方せんを交付した医師に問い合わせ、その疑わしい点を確認した後でなければ、これによって調剤してはならないこと。

卸売販売業者及び薬局においては、標記医薬品が盗難にあい、または紛失することを防ぐのに必要な処置を講じること。

(平成 11 年 1 月 25 日付医薬発第 90 号)

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バイアグラ錠 25 mg、バイアグラ錠 50 mg
バイアグラ OD フィルム 25 mg、バイアグラ OD フィルム 50 mg

(2) 洋名

VIAGRA Tablets
VIAGRA OD Film

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

シルデナフィルクエン酸塩（JAN）

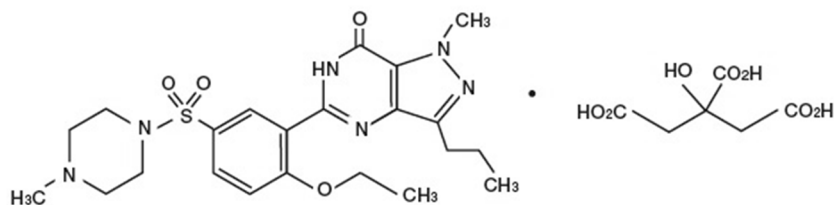
(2) 洋名（命名法）

Sildenafil Citrate（JAN）
Sildenafil（INN）

(3) ステム（stem）

血管拡張作用を有するホスホジエステラーゼ PDE5 阻害薬：-afil

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₃₀N₆O₄S · C₆H₈O₇

分子量：666.70

5. 化学名（命名法）又は本質

1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：なし

記号番号：UK92,480（治験番号）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリル、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

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：200～201℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.53 及び 9.17

(6) 分配係数

分配係数（D）：501.2（pH 7.4、1-オクタノール／水系）

(7) その他の主な示性値

pH3.9（飽和水溶液）

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	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	36 ヶ月	ポリエチレン袋	規格内	
苛酷試験	温度	50°C/20%RH	3 ヶ月	ガラスシャーレ	規格内
	湿度	25°C/85%RH	3 ヶ月	ガラスシャーレ	規格内
	光	白色蛍光灯 ^{a)} 近紫外ランプ ^{b)}	31 日 ^{c)}	石英ガラスシャーレ	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋	規格内	

測定項目：外観、水分、含量、分解物

a) 総照度：120 万 lx・hr 以上

b) 総近紫外放射エネルギー：200 W・hr/m² 以上

c) 白色蛍光灯下に 30 日、その後近紫外ランプ下に 1 日

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


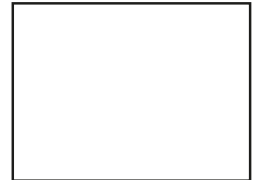
(1) 剤形の区別

バイアグラ錠 25 mg・錠 50 mg：フィルムコート錠

バイアグラ OD フィルム 25 mg・OD フィルム 50 mg：口腔内崩壊フィルム剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形 (mm)	色調等	質量 (mg)
バイアグラ錠 25 mg		青色 フィルム コート錠	154.88
バイアグラ錠 50 mg		青色 フィルム コート錠	309.75

販売名	外形 (mm)	色調等
バイアグラ OD フィルム 25 mg	 短辺 16 長辺 24 厚み 約 0.2 表・裏	うすい赤色 フィルム状の 口腔内崩壊製剤
バイアグラ OD フィルム 50 mg	 短辺 24 長辺 32 厚み 約 0.2 表・裏	うすい赤色 フィルム状の 口腔内崩壊製剤

(3) 識別コード

バイアグラ錠 25 mg

表面：VIAGRA、裏面：VGR 25

バイアグラ錠 50 mg

表面：VIAGRA、裏面：VGR 50

バイアグラ OD フィルム 25 mg・OD フィルム 50 mg

該当しない

(4) 製剤の物性

バイアグラ錠 25 mg・錠 50 mg

該当資料なし

バイアグラ OD フィルム 25 mg・OD フィルム 50 mg

口腔内崩壊フィルム剤の崩壊性

OD フィルム 25 mg 及び 50 mg 製剤を 25°C/60%RH の条件下で 24 ヶ月保存した後、日局の崩壊試験法により試験したところ両製剤はともに概ね 1.5 分で崩壊した。

(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	バイアグラ錠 25 mg	バイアグラ錠 50 mg
有効成分	1 錠中 シルデナフィルクエン酸塩 35.12 mg (シルデナフィルとして 25 mg)	1 錠中 シルデナフィルクエン酸塩 70.23 mg (シルデナフィルとして 50 mg)
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン、青色 2 号	

販売名	バイアグラ OD フィルム 25 mg	バイアグラ OD フィルム 50 mg
有効成分	1 フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩 35.12 mg (シルデナフィルとして 25 mg)	1 フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩 70.23 mg (シルデナフィルとして 50 mg)
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 400、クロスポビドン、ポビドン、スクラロース、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、1-メントール、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

バイアグラ錠 25 mg・錠 50 mg

有効成分製造工程中に 0.05% を超えて混入が予想される類縁物質は次のとおりである。

・3-イソブチル-1Hピラゾロ [4,3-d] ピリミジン体

なお、通常の保存条件において分解生成物を認めない。

バイアグラ OD フィルム 25 mg・OD フィルム 50 mg

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物や分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

バイアグラ錠 25 mg・錠 50 mg の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	60 ヶ月 (5年)	PTP 包装 (紙箱入り)	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP 包装 (紙箱入り)	規格内
苛酷試験	光	白色蛍光灯 ^{a)} 及び 近紫外蛍光ランプ ^{b)}	ガラスシャーレ (開放)	規格内

測定項目：外観、含量、分解物

a) 総照度 120 万 lx・hr 以上

b) 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m² 以上

バイアグラODフィルム25 mg・ODフィルム50 mgの各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	24 ヶ月	アルミ包装* 包装単位：1枚	明確な変化を 認めない
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	アルミ包装* 包装単位：1枚	明確な変化を 認めない
苛酷試験	光		無包装	明確な変化を 認めない
			アルミ包装	明確な変化を 認めない

測定項目：外観、含量、分解生成物、崩壊性、溶出性等

* ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンの多層フィルム

a) 総照度 120 万 lx・hr 以上

b) 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m² 以上

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

バイアグラ錠 25 mg・錠 50 mg

試験法：日局溶出試験法第1法（回転バスケット法）

条件：回転数 100 rpm

試験液量 900 mL

試験液 0.1 mol/L 塩酸試液

結果：速やかに溶出

バイアグラ OD フィルム 25 mg・OD フィルム 50 mg

試験法：日局試験法（パドル法）

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

医療保険適用品

〈バイアグラ錠 25 mg〉

20 錠 [10 錠 (PTP) ×2]

〈バイアグラ錠 50 mg〉

20 錠 [10 錠 (PTP) ×2]

〈バイアグラ OD フィルム 25 mg〉

20 枚 [10 枚×2]

〈バイアグラ OD フィルム 50 mg〉

20 枚 [10 枚×2]

薬価未収載品

〈バイアグラ錠 25 mg〉

20 錠 [10 錠 (PTP) ×2]

〈バイアグラ錠 50 mg〉

20 錠 [10 錠 (PTP) ×2]

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

「バイアグラ®錠を服用される方へ」を同梱

〈バイアグラ OD フィルム 25 mg〉

20 枚 [10 枚×2]

〈バイアグラ OD フィルム 50 mg〉

20 枚 [10 枚×2]

50 枚 [10 枚×5]

「バイアグラ®OD フィルムを服用される方へ」を同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアグラ錠 25 mg・錠 50 mg

PTP 包装：ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム、アルミ箔

バイアグラ OD フィルム 25 mg・OD フィルム 50 mg

アルミ包装：ポリエチレンテレフタレート／アルミニウム／ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

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）

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。

<解説>

バイアグラは、勃起不全（Erectile Dysfunction=ED）患者のために開発された勃起不全治療剤である。本剤には性欲を高める作用がないにも関わらず、催淫剤や精力増進剤であるとの誤った認識によって本来対象とならない方が来院することも予測される。

処方にあたっては事前に適切にEDを診断する必要がある、そのためには、症状を正確に患者自身から伝えてもらうことが重要である。

診察時には、まず一般的な問診、視診・触診・打聴診等による身体所見の把握、必要な場合には各種検査等を実施してED及び基礎疾患の有無を診断する。診断方法については現在統一された基準はないが、国際勃起機能スコア（IIEF*）に基づく5つの質問（IIEF5）や日本性機能学会の調査表が補助資料として参考になる。

EDと診断された場合、バイアグラの処方前に確認いただく重要な「1. 警告内容とその理由」、「2. 禁忌内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」等の項目がある。EDの背景には、重篤な心血管系障害に代表されるように、本剤投与が不適切な基礎疾患・合併症をもつ可能性を念頭においていただく必要がある。すなわち、病歴や心機能等に関する状態が「1. 警告内容とその理由」、「2. 禁忌内容とその理由」の記載に該当しないことを予め確認することが本剤の安全対策上極めて重要である。特に絶対的な併用禁忌となる「硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤」は、いかなる剤形であっても使用できないことを再度確認することが基本となる。

処方の際は、患者が「本剤を他人に譲渡」したり「不適切に使用される」ことによって、思わぬ重篤な副作用の発生に繋がりにくい点に配慮する必要がある。

「1. 警告内容とその理由」、「2. 禁忌内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」等を参照。

ED：以前の「インポテンス」という言葉には、侮蔑的な意味合いがあり、現在では「Erectile Dysfunction：勃起不全（ED）」という表現がより適切とされている。

*IIEF：International Index of Erectile Function

5.2 本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。

<解説>

本剤は陰茎海綿体のホスホジエステラーゼ タイプ 5 (PDE5) を選択的に阻害することにより、非アドレナリン非コリン作動性 (NANC) 神経及び陰茎海綿体内皮細胞由来の一酸化窒素 (NO) 存在下で NO-cGMP を介する陰茎海綿体血管平滑筋の弛緩反応を増強し、陰茎勃起を誘発ないし増強する。

本剤は摘出したヒト陰茎海綿体平滑筋には直接の弛緩作用を及ぼさない。すなわち性的刺激により NO-cGMP 経路が活性化された場合にのみ PDE5 を阻害して、NO の作用を増強する。中枢性の興奮には作用しない。本剤の効果は性的刺激に対する自然な反応として発現し、性的刺激のない状態では効果は発現しない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回シルデナフィルとして 25 mg～50 mg を性行為の約 1 時間前に経口投与する。

高齢者 (65 歳以上)、肝障害のある患者及び重度の腎障害 (Ccr<30 mL/min) のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25 mg を開始用量とすること。

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。

<解説>

- ・シルデナフィル投与後の最高血漿中濃度到達時間が 0.8～0.9 時間であるため、性行為の約 1 時間前に経口投与する。
- ・食事とともにシルデナフィルを投与すると、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」及び「V-5. (4) 1) ①無作為化並行用量反応試験」の項参照

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

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。[16.2.1 参照]

<解説>

健康成人男性 16 例に食後又は空腹時に本剤 50 mg を単回投与し、本剤の体内動態に及ぼす食事の影響を検討した成績では、 T_{max} は食後及び空腹時でそれぞれ 3.0 及び 1.2 時間であり、食後投与により有意に延長した。また食後投与の C_{max} 及び AUC は空腹時に比較しそれぞれ 42% 及び 14% 有意に減少した。 $t_{1/2}$ は空腹時と食後で差はみられなかった。

「VII-1. (4) 1) 食事の影響」の項参照。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009 年 4 月より前の承認であるため、該当しない。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

① 第 I 相試験 (国内)^{4)、5)}

健康成人男性各群 6 例のクロスオーバー法により、シルデナフィル 10、25、50、75、100 及び 150 mg を単回経口投与した結果、25 mg 群 6 例中 2 例にめまい、顔面のほてり及び頭重感、100 mg 6 例中 1 例に顔面のほてり、150 mg 6 例中 4 例に視覚異常及び頭重感又は頭痛、顔面のほてり及び頭痛、顔面のほてり、視覚異常を認めた。150 mg 6 例中 2 例に認められた視覚異常は、1 例において投与後 45 分に軽度の青視症及び複視、1 例において投与後 50 分に赤視症で、その症状は軽度かつ一過性であり、眼科的検査（眼圧、瞳孔系、眼底所見、色調検査）において異常は認められなかった。その他、いずれの投与量においても臨床上問題となる臨床検査値の異常は認められなかった。又、理学的検査は、心電図、体温、体重についていずれの投与群においても臨床上問題となる異常は認められなかった。血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数の経時的変動と用量との関係を検討した結果、血圧については用量の影響は有意ではなく、脈拍数については用量間で経時的変動に差が認められた。また、健康成人男性 6 例を対象にシルデナフィル 50 mg 及び 100 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、明らかな蓄積は認められなかった。

（注：本剤の日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。）

②健康成人男性経口投与における血行動態（外国人データ）⁶⁾

健康成人男性 8 例の単純盲検 4 元配置クロスオーバー用量増量試験により、無作為に 100、150、200 mg のシルデナフィルかプラセボを単回経口投与した結果、シルデナフィルは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間が、平均 0.8～0.9 時間であることを示し、最高血漿中濃度は用量に比例して上昇した。

収縮期血圧と拡張期血圧は基礎時（投与前）よりも低下し、投与 3 時間後に最大低下に達したが、この低下は用量に依存しなかった。また、ほとんどの被験者でシルデナフィル投与後 6 時間以内に血圧は投与前値に戻った。仰臥位と立位での血圧と心拍数の差より、シルデナフィルが起立性作用を示さないことがわかった。シルデナフィル投与により心拍数は臨床的に有意な影響を受けなかったが、全身血管抵抗の低下が若干観察された（最大 16% 低下）。100、150、200 mg の用量で、単回経口投与後 1～12 時間の心係数はプラセボ群と比較して有意な変動は見られなかった。

③健康成人男性静注投与における血行動態（外国人データ）⁶⁾

健康成人男性 8 例の単純盲検 4 元クロスオーバー試験により、無作為に 20、40、80 mg のシルデナフィルかプラセボを単回静注投与した結果、血漿中シルデナフィル濃度は急速に上昇し、ほとんどの場合、40 分間の点滴終了時に最高血漿中濃度を示した。経口投与（「V-5. (2) 1) ①健康成人男性経口投与における血行動態（外国人データ）」の項参照）と静注投与後の最高血漿中濃度を比較すると、80 mg 静注量は 200 mg 経口量（国内最大用量の 4 倍）に匹敵した。さらに、血漿中濃度は、検討した用量範囲で用量にほぼ比例して上昇した。40 mg 及び 80 mg 点滴終了時（0.67 時間後）の収縮期血圧と拡張期血圧はプラセボと比較して有意に低下した（ $p < 0.01$ 、投与前からの平均低下はそれぞれ 7/7 mmHg と 9/7 mmHg）。しかし、多くの被験者において、血圧は、シルデナフィル投与後 5 時間以内に投与前値に戻り、一過性の低下であった。さらに、シルデナフィルによる起立性作用（仰臥位血圧と立位血圧の平均差から評価）は認められなかった。

シルデナフィルとプラセボ投与群間で心拍数に有意差はなかった。さらに、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に関する 12 時間までの薬物血中濃度時間曲線下面積（AUC）は各投与群間で有意差はなかった。シルデナフィルは血管抵抗に有意な影響を与えたが（ $p < 0.001$ ）、シルデナフィルの用量の増量又は血漿中濃度の上昇と全身血管抵抗指数の間に直線関係はなく、また 12 時間までの平均全身血管抵抗指数－時間 AUC は各投与群間で有意差はなかった。

（注：本剤の日本で承認されている剤形は錠及び OD フィルムのみである。また、日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。）

健康成人男性におけるシルデナフィル静注の点滴終了時（0.67 時間後）の
 血圧、心拍数、全身血管抵抗指数に与える影響

パラメータ	シルデナフィル静注 (n=8)			
	プラセボ (n=8)	20 mg	40 mg	80 mg
収縮期血圧 (mmHg)	131±12	129±12	124±14*	122±13**
拡張期血圧 (mmHg)	71±12	68±12	64±12**	64±11**
心拍数 (拍/分)	64±10	67±13	64±12	66±14
全身血管抵抗指数	30±5	26±5*	26±4*	25±3**

数値は mean±S. D.

* プラセボと比較して p<0.01

** プラセボと比較して p<0.001

全身血管抵抗指数は平均動脈圧を心係数で除して算出した。

仰臥位と立位の血圧の差

	収縮期		拡張期	
	仰臥位と立位の 血圧の最大 平均差 (mmHg)	試験薬投与後 経過時間 (時間)	仰臥位と立位の 血圧の最大 平均差 (mmHg)	試験薬投与後 経過時間 (時間)
	プラセボ	13.1±6.3	4	5.3±11.3
シルデナフィル (静注)				
20 mg	12.5±5.9	0.33	9.4±13.5	12
40 mg	13.8±4.4	0.67	4.6±5.9	3
80 mg	13.8±4.0	0.67	4.6±13.1	5

数値は mean±S. D.、各群 n=8

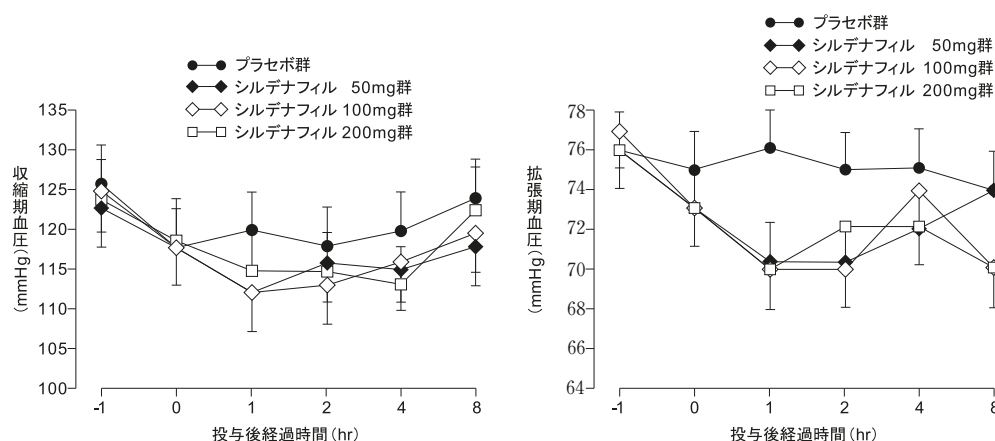
④健康成人中高年（40～70 歳）男性単回経口投与における血行動態（外国人データ）⁷⁾

健康成人中高年男性 16 例に、50、100、200 mg のシルデナフィルを単回経口投与した結果、3 用量のシルデナフィルはプラセボより有意に平均血圧を低下させた (p<0.05)。

しかし、異なる用量のシルデナフィルを投与された被験者の血圧測定値に有意差はなく、心拍数の有意な変動はなかった。シルデナフィルの投与後 8 時間の時点では、ほとんどの被験者の血圧は、投与前値に戻った。

(注：本剤の日本で承認されている剤形は錠及び OD フィルムのみである。また、日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

健康成人中高年男性における血圧の推移



数値は mean±S.D.、各群 n=16、血圧低下に関するシルデナフィル群全体とプラセボ群の比較 p<0.05、シルデナフィルの用量別群間に有意差はなかった。

⑤健康成人男性単回経口投与における心電図パラメータ (外国人データ)⁷⁾

健康成人男性に 1.25~200 mg までの広範な用量のシルデナフィルを経口投与した結果、投与から 1 時間後又は 24 時間後の心電図測定値に、一貫した、あるいは有意な用量に関連した変動はなかった。

健康成人男性におけるシルデナフィル又はプラセボ経口投与 1 時間後の心電図パラメータ

シルデナフィル 用量 (mg)	被験者数	心拍数 (拍/分)	PR 時間 (m 秒)	QRS 時間 (m 秒)	QT 時間 (m 秒)
プラセボ	9	-4.5±2.0	0.9±2.1	2.5±1.2	6.0±5.7
1.25	10	0.7±2.2	-2.2±1.7	-0.2±0.9	-5.0±2.6
2.5	9	-0.4±1.1	3.6±2.3	0.1±1.4	-0.2±3.4
3.75	10	-5.4±2.0	1.1±2.1	-1.0±0.6	1.4±3.5
7.5	9	1.1±1.2	8.7±3.8	-1.2±0.9	0.6±3.0
15	10	1.0±2.4	1.1±2.6	-0.1±0.8	7.8±3.4
30	9	-0.1±0.5	1.4±2.0	0.2±1.0	1.0±2.5
50*	10	-6.4±3.5	2.1±2.3	-0.1±0.6	10.0±3.9
90	9	-0.6±3.7	4.9±1.0	-1.9±0.8	3.4±3.1
100**	10	1.6±1.5	2.2±1.6	1.5±0.7	0.7±3.0
150	8	-0.1±3.3	7.6±2.8	0.6±1.2	1.9±8.0
200	8	2.9±1.3	7.9±4.4	1.4±0.6	1.0±3.2

数値は mean±S.D.、* 外国における推奨開始用量、** 外国における推奨最大用量

(注：本剤の日本で承認されている勃起不全 (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) に対する用量は 1 日 1 回 25 mg~50 mg である。)

⑥安定狭心症患者における血行動態（外国人データ）⁶⁾

安定狭心症患者（外国人）8例に、5 mg、5 mg、10 mg、20 mg（合計 40 mg）のシルデナフィンをそれぞれ 15 分間（合計 60 分）かけて静注し、シルデナフィンは安静時と運動負荷時の血行動態に与える影響を評価した。対象患者の安定狭心症罹患期間は平均 1.7 年（範囲 0.5～3.0 年）、年齢は 52～70 歳であった。運動に対する血行動態反応は、シルデナフィン投与後も障害されなかった。又、スクリーニング時、投与前、フォローアップ時の心電図に臨床的に問題のある変化は認められなかった。

シルデナフィンの忍容性は良好で、主な有害事象は、軽度ないし中等度の頭痛、めまい、潮紅であった。重篤な有害事象の報告はなく、有害事象や臨床検査値異常に関連する投与中止はなかった。

安定狭心症患者における安静時と運動負荷時の
平均血行動態パラメータに及ぼすシルデナフィンの影響

パラメータ	安静時		4 分間運動負荷試験後	
	投与前 (n=7)	シルデナフィン (40 mg 静注) (n=8)	投与前 (n=8)	シルデナフィン (40 mg 静注) (n=8)
肺動脈楔入圧 (mmHg)	8.1±5.1	6.5±4.3	36.0±13.7	27.8±15.3
肺動脈圧 (mmHg)	16.7±4.0	12.1±3.9	39.4±12.9	31.7±13.2
右心房圧 (mmHg)	5.7±3.7	4.1±3.7	NR	NR
収縮期全身動脈圧 (mmHg)	150±12	141±16	200±37	188±30
拡張期全身動脈圧 (mmHg)	74±8	66±10	85±10	80±9
心拍出量 (L/分)	5.6±0.9	5.2±1.1	11.5±2.4	10.2±3.5
心拍数 (拍/分)	67±11	67±12	102±12	99±20

数値は mean±S. D.

NR：記録せず

(注：本剤の日本で承認されている剤形は錠及び OD フィルムのみである。また、日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

(3) 用量反応探索試験

前期第Ⅱ相臨床試験（国内）⁸⁾

目的：勃起不全患者を対象にシルデナフィルの用時投与による有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	並行群間、固定用量、多施設オープン試験
対象	機能性（心因性）、混合型、器質性勃起不全患者 66 例 （安全性：25 mg 群 15 例、50 mg 群 20 例、100 mg 群 20 例、その他の用量群（投与量変更）11 例）
主な登録基準	20 歳以上の男性患者、勃起不全を 3 ヶ月以上有する患者、6 ヶ月以上特定のパートナー（異性）との性交渉がある患者、試験期間中 2 週間に 1 回以上性交渉を希望する患者 等
主な除外基準	陰茎に構造上の欠陥がある患者、他の性障害が主要診断である患者、脊髄損傷による勃起不全の患者、高プロラクチン血症又は遊離テストステロン低値の患者、コントロール困難な糖尿病患者、低血圧患者、悪性高血圧の既往がある患者 等
試験方法	シルデナフィルカプセル*25、50 又は 100 mg のいずれかの固定用量を性行為の約 1 時間前に用時 4 週間投与（1 日 1 回まで） *日本では未承認の剤形
評価項目	有効性 主要評価項目：IIEF 質問票の質問 3「挿入の頻度」及び質問 4「勃起の維持」に対する患者の評価 安全性 有害事象、臨床検査値、概括安全度（因果関係の否定できない有害事象の種類・頻度、臨床検査値等から判定）

<結果>

有効性

各群とも、主要評価項目である「挿入の頻度」及び「勃起の維持」において投与後のスコア（平均値）の上昇を認め、シルデナフィルは 25～100 mg 用時投与で勃起不全に対し有効であると考えられた。

本試験における「挿入の頻度」及び「勃起の維持」のスコア

主要評価項目	シルデナフィル (例数)	スコア (平均値)	
		投与前	投与後
挿入の頻度	25 mg (11)	1.73	4.09
	50 mg (19)	1.68	4.16
	100 mg (16)	1.69	4.31
勃起の維持	25 mg (11)	1.18	4.00
	50 mg (19)	1.32	3.84
	100 mg (16)	1.25	4.13

(注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

安全性

因果関係の否定できない有害事象の発現率は 25 mg 群で 38.5% (5/13 例)、50 mg 群で 26.3% (5/19 例)、100 mg 群で 33.3% (6/18 例)、その他の用量群で 36.4% (4/11 例) に認められた。主な因果関係を否定できない有害事象は、頭痛 (25 mg 群 3 例、50 mg 群 3 例、100 mg 群 3 例、その他の用量群 0 例)、ほてり (1 例、1 例、3 例、2 例)、彩視症 (0 例、0 例、1 例、1 例) であった。重篤なものはなく、有害事象による中止例もなかった。また、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は、25 mg 群で 16.7% (2/12 例)、50 mg 群で 26.3% (5/19 例)、100 mg 群で 16.7% (3/18 例)、その他の用量群で 18.2% (2/11 例) に認められた。

(注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

(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

後期第Ⅱ相臨床試験（国内）^{9)、10)}

目的：勃起不全に対するシルデナフィルの有効性及び安全性を二重盲検法により比較し、至適投与量を検討する。

試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同
対象	機能性（心因性）、混合型及び器質性勃起不全患者 245 例 （安全性：プラセボ群 62 例、シルデナフィル錠 25 mg 群 60 例、50 mg 群 58 例、100 mg 群 65 例）
主な登録基準	20 歳以上の男性患者、勃起不全を 3 ヶ月以上有する患者、6 ヶ月以上特定のパートナー（異性）との性交渉がある患者、観察期間終了時の質問 3、4 のスコアのいずれかが 3 以下である患者 等
主な除外基準	陰茎に構造上の欠陥がある患者、他の性障害が主要診断である患者、脊髄損傷による勃起不全の患者、高プロラクチン血症又は遊離テストステロン低値の患者、コントロール困難な糖尿病患者、低血圧患者、悪性高血圧の既往がある患者 等
試験方法	シルデナフィル錠 25、50、100 mg 又はプラセボを性行為の約 1 時間前に用時 8 週間経口投与（1 日 1 回まで）
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：IIEF 質問票の質問 3「挿入の頻度」及び質問 4「勃起の維持」に対する患者の評価 副次評価項目：IIEF 質問票を参考にした治験担当医師による最終全般改善度の評価 （IIEF の質問及びスコアは、「V-5. (7) その他」の項参照） <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、総括安全度（因果関係の否定できない有害事象の種類・程度、臨床検査値等から判定）
解析方法	1 回以上治験薬の投与を受け投与前後の観察がある症例を Full Analysis Set と定義し、Full Analysis Set を対象とした解析を主解析とした。調査票の質問 3、4 について投与 8 週間後におけるスコアを従属変数、投与群を説明変数、投与前のスコア、年齢、罹病期間、診断名を共変量とした。共分散分析を用いて、プラセボ群とシルデナフィル 3 用量群との比較及び用量反応関係を検討した。投与 8 週間後のスコアが 4 以上の症例を反応例とし、投与群（プラセボを 0 とした実投与量）を説明変数、投与前のスコア、年齢、罹病期間、診断名を共変量とするロジスティック回帰分析を行い用量反応関係を推定した。

（注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。）

<結果>

有効性

主要評価項目である「挿入の頻度」及び「勃起の維持」のスコアの推移において、シルデナフィル群は各用量群ともプラセボ群に対して有意差が認められた。

また、各群の投与後の平均スコアの値から用量反応関係が存在すると考えられ、用量反応曲線を推定するために行った反応率（投与 8 週後のスコアが 4 以上の症例を反応例とした）について、投与量を説明変数、投与前のスコア、年齢、罹病期間、診断名を共変量とするロジスティック回帰分析においても用量反応性が認められた（「挿入の頻度」の反応率：プラセボ群 23%、シルデナフィル 25 mg 群 68%、50 mg 群 71%、100 mg 群 68%、「勃起の維持」の反応率：プラセボ群 13%、シルデナフィル 25 mg 群 52%、50 mg 群 62%、100 mg 群 63%、ロジスティック回帰：いずれも $p < 0.0001$ ）。

本試験における「挿入の頻度」及び「勃起の維持」のスコアの推移

主要評価項目	統計量	投与前	投与後				ANCOVA
			プラセボ群	シルデナフィル群			
				25 mg	50 mg	100 mg	
挿入の頻度	平均値	1.65	2.17	3.52	3.82	3.80	$p < 0.001$
	例数	243	60	60	58	65	
勃起の維持	平均値	1.30	1.72	2.97	3.53	3.60	$p < 0.001$
	例数	243	60	60	58	65	

投与前値は全体の単純平均値で、投与後の値は調整済平均値（Least Squares mean）である。

ANCOVA：共分散分析（Analysis of Covariance）のこと。多群間において背景の偏りの影響を調整して比較する方法。日・欧・米の各試験は 100 mg 群を含む 4 群比較で実施されたことから、調整済平均値並びに ANCOVA の結果は、4 群全体での解析結果を示した。

最終全般改善度

薬剤群		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	合計	改善以上
プラセボ群		4	5	6	43	1	1 (1.7%)	60	9 (15.0%)
シルデナフィル群	25 mg	22	13	13	12	0	0	60	35 (58.3%) **
	50 mg	26	16	5	11	0	0	58	42 (72.4%) **
	100 mg	33	14	8	10	0	0	65	47 (72.3%) **

改善例：「著明改善」＋「改善」

** プラセボ群との比較（ $p < 0.0001$ 、ロジスティック回帰）

副次評価項目である、医師による改善率はプラセボ群で 15.0%（9/60 例）、シルデナフィル 25 mg 群で 58.3%（35/60 例）、50 mg 群で 72.4%（42/58 例）、100 mg 群で 72.3%（47/65 例）であり、主要評価項目の解析結果を裏付けるものであった（ロジスティック回帰：いずれも $p < 0.0001$ ）。

（注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。）

安全性

因果関係の否定できない有害事象は、プラセボ群 8.1% (5/62 例)、シルデナフィル 25 mg 群 15.0% (9/60 例)、50 mg 群 32.8% (19/58 例)、100 mg 群 32.3% (21/65 例) に認められた。主な因果関係の否定できない有害事象は、頭痛 (プラセボ群 2 例、シルデナフィル 25 mg 群 4 例、50 mg 群 10 例、100 mg 群 6 例)、ほてり (紅潮) (2 例、3 例、14 例、10 例)、消化不良 (0 例、1 例、0 例、2 例)、視覚異常 (0 例、0 例、2 例、7 例) であった。因果関係の否定できない有害事象による中止例はプラセボ群の頭痛・動悸・AV ブロック 1 例、シルデナフィル 25 mg 群の消化不良 1 例に認められた。

また、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は、プラセボ群 23.3% (14/60 例)、シルデナフィル 25 mg 群 21.7% (13/60 例)、50 mg 群 17.2% (10/58 例)、100 mg 群 15.4% (10/65 例) に認められた。

以上の有効性及び安全性の結果より、本剤の用法及び用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg を性行為の約 1 時間前に投与することとした。

(注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

②比較試験

国内・外国の試験共にプラセボと比較して本剤が有効であることが明確にされた。国内データでは本剤 50 mg と 100 mg との間に有効性で差がなく、安全性（「VIII-8. 副作用」の項参照）の面を考慮し、わが国では 25～50 mg が適当な用量であると判断された。二重盲検法で行われた日欧米 3 試験における結果は、いずれも同様の有効性及び安全性を示した（「V-5. (7) その他」の項参照）。

欧州における第Ⅲ相臨床試験（外国人データ）

米国における第Ⅲ相臨床試験（外国人データ）¹¹⁾

目的：勃起不全患者を対象としてシルデナフィル用時投与時の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	プラセボ対照、無作為割付、二重盲検、並行群間、固定用量、多施設共同
対象	機能性（心因性）、混合型及び器質性勃起不全患者 欧州（アイルランド、英国、スウェーデン、ノルウェー、デンマーク、イタリア）：514 例（安全性：プラセボ群 127 例、シルデナフィル 25 mg 群 128 例、50 mg 群 132 例、100 mg 群 127 例） 米国：532 例（安全性：プラセボ群 216 例、シルデナフィル 25 mg 群 102 例、50 mg 群 107 例、100 mg 群 107 例）
主な登録基準	18 歳以上の男性患者、6 ヶ月以上の勃起不全の病歴を有する患者、6 ヶ月以上異性との性交渉がある患者 等
主な除外基準	陰茎に構造上の欠陥がある患者、他の性障害が主要診断である患者、高プロラクチン血症又は遊離テストステロン低値の患者、脊髄損傷による勃起不全の患者、コントロール困難な糖尿病患者、低血圧患者、悪性高血圧又は安静時収縮期血圧 170 mmHg、拡張期血圧 100 mmHg を越えたことのある患者 等
試験方法	シルデナフィル錠 25、50、100 mg 又はプラセボを性行為の約 1 時間前に用時経口投与（1 日 1 回まで） 欧州：12 週間 米国：24 週間
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：IIEF 質問票の質問 3「挿入の頻度」及び質問 4「勃起の維持」に対する患者の評価 副次評価項目：IIEF 質問票（質問 3、4 以外）、パートナーに対する質問、性功能に関する日記、全般的有効性評価、生活の質（QOL）に関する質問 （IIEF の質問及びスコアは、「V-5. (7) その他」の項参照） <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン（血圧、脈拍数）
解析方法	IIEF、パートナーへの調査票及び QOL に関する調査票に対する回答を、投与群、施設、投与群と投与前値の交互作用、及び投与群施設の交互作用を説明変数とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。性交の試みに成功した割合及び全般的有効性評価に関する質問に対する回答は、投与群、施設、及び投与前値を説明変数としたロジスティック回帰を用いて解析した。

（社内資料）

（注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。）

<結果>

有効性

欧州及び米国のいずれも、「挿入の頻度」及び「勃起の維持」のスコアの推移において、シルデナフィル群は各用量群ともプラセボ群に対して有意差が認められた。

欧州：

「挿入の頻度」及び「勃起の維持」のスコアの推移（12週目）

主要評価項目	統計量	投与前	投与後				ANCOVA
			プラセボ群	シルデナフィル群			
				25 mg	50 mg	100 mg	
挿入の頻度	平均値	2.20	2.17	3.18*	3.65*	3.79*	p<0.0001
	例数	481	117	121	123	120	
勃起の維持	平均値	1.83	1.96	2.99*	3.40*	3.63*	p<0.0001
	例数	474	115	119	122	118	

投与前値は全体の単純平均値で、投与後の値は調整済平均値である。

*プラセボ群との比較（多重性の調整なし）p<0.001

ANCOVA：共分散分析（Analysis of Covariance）のこと。多群間において背景の偏りの影響を調整して比較する方法。日・欧・米の各試験は100 mg群を含む4群比較で実施されたことから、調整済平均値並びにANCOVAの結果は、4群全体での解析結果を示した。

副次評価項目の全般的有効性評価として実施した、服薬により勃起が改善されたと感じた患者の割合は、プラセボ群23.7%、シルデナフィル25 mg群67.2%、50 mg群77.9%、100 mg群85.6%であった（ロジスティック回帰：p<0.0001）。

（社内資料）

米国：

「挿入の頻度」及び「勃起の維持」のスコアの推移（12週目）

主要評価項目	統計量	投与前	投与後				ANCOVA
			プラセボ群	シルデナフィル群			
				25 mg	50 mg	100 mg	
挿入の頻度	平均値	1.98	2.31	3.27*	3.65*	3.99*	p<0.0001
	例数	481	190	95	100	96	
勃起の維持	平均値	1.58	2.20	3.15*	3.51*	3.94*	p<0.0001
	例数	480	189	95	100	96	

投与前値は全体の単純平均値で、投与後の値は調整済平均値である。

*プラセボ群との比較（多重性の調整なし）p<0.001

ANCOVA：共分散分析（Analysis of Covariance）のこと。多群間において背景の偏りの影響を調整して比較する方法。日・欧・米の各試験は100 mg群を含む4群比較で実施されたことから、調整済平均値並びにANCOVAの結果は、4群全体での解析結果を示した。

副次評価項目の全般的有効性評価として実施した、服薬により勃起が改善されたと感じた患者の割合（12週目）は、プラセボ群27.3%、シルデナフィル25 mg群57.9%、50 mg群74.3%、100 mg群81.4%であった（ロジスティック回帰：p<0.0001）。

（注：本剤の日本での承認用量は1日1回25 mg～50 mgである。）

安全性

欧州：

因果関係を否定できない有害事象は、プラセボ群 8.7% (11/127 例)、シルденаフィロ 25 mg 群 30.5% (39/128 例)、50 mg 群 37.9% (50/132 例)、100 mg 群 56.7% (72/127 例) に認められた。主な因果関係を否定できない有害事象は、頭痛 (プラセボ群 3 例、シルденаフィロ 25 mg 群 19 例、50 mg 群 21 例、100 mg 群 22 例)、血管拡張 (紅潮) (2 例、16 例、25 例、25 例)、消化不良 (1 例、2 例、5 例、10 例)、視覚異常 (1 例、0 例、1 例、16 例)、鼻炎 (0 例、1 例、3 例、3 例)、めまい (0 例、3 例、1 例、4 例)、悪心 (0 例、1 例、2 例、5 例) であった。因果関係を否定できない有害事象による中止例はシルденаフィロ 100 mg 群に 2 例 (頭痛 1 例、腹痛・胃灼熱感・嘔吐 1 例) であった。

(社内資料)

米国：

因果関係を否定できない有害事象は、プラセボ群 6.5% (14/216 例)、シルденаフィロ 25 mg 群 21.6% (22/102 例)、50 mg 群 39.3% (42/107 例)、100 mg 群 46.7% (50/107 例) に認められた。主な因果関係を否定できない有害事象は、頭痛 (プラセボ群 9 例、シルденаフィロ 25 mg 群 8 例、50 mg 群 19 例、100 mg 群 26 例)、血管拡張 (紅潮) (2 例、13 例、29 例、20 例)、消化不良 (0 例、1 例、7 例、10 例)、鼻炎 (0 例、0 例、3 例、4 例)、視覚異常 (1 例、1 例、5 例、14 例)、めまい (2 例、3 例、3 例、4 例)、悪心 (1 例、2 例、1 例、1 例) であった。因果関係を否定できない有害事象による中止例はプラセボ群 2 例 (頭痛・嘔気 1 例、肝機能検査値の上昇 1 例)、シルденаフィロ 25 mg 群 1 例 (嘔気・嘔吐)、50 mg 群 2 例 (左右両側下肢の痛み・腰痛症 1 例、GOT 上昇 1 例)、100 mg 群 2 例 (間欠性の頭痛・間欠性の胸焼け 1 例、頭痛 1 例) であった。

(注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

2) 安全性試験

①欧州（英国、フランス、スウェーデン）における長期投与試験（外国人データ）

目的：勃起不全患者を対象としてシルデナフィルを 52 週間用時投与した場合の安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン	非盲検、用量可変、多施設共同、長期投与
対象	勃起不全患者 308 例（安全性）
主な登録基準	本剤の前の治験を完了し、前の治験前に 3 ヶ月以上勃起不全を有していた 18～70 歳の男性患者
主な除外基準	重度の血液、腎、肝障害を有する患者、体位性低血圧又は安静坐位での血圧が 90/50 mmHg 以下の患者、中等度ないし高度の高血圧又は安静坐位収縮期血圧が 170/100 mmHg を越える患者 等
試験方法	シルデナフィルカプセル*10～100 mg を性行為の約 1 時間前に用時 52 週間経口投与（1 日 1 回まで） *日本では未承認の剤形
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数） <u>有効性</u> 主要評価項目：患者への質問（勃起が改善したか、継続投与を希望するか）に対する回答 副次評価項目：性機能に関する質問

<結果>

安全性

因果関係を否定できない有害事象の発現率は 35.4%（109/308 例）であり、頭痛 11%（34 例）、血管拡張（潮紅）11%（34 例）、消化不良 7.5%（23 例）、背部痛 0.6%（2 例）、気道感染 0.3%（1 例）であった。本試験期間中、因果関係を否定できない有害事象のため投与を中止した患者は中止時の投与量 50 mg で 4 例（呼吸障害・流涙・胸やけ・変声・頭痛 1 例、消化障害・拍動性頭痛 1 例、腹痛・下痢・視覚障害 1 例、胃痛 1 例）、75 mg で 1 例（血腫）であった。重篤な有害事象は 23 例報告され、そのうち 1 例は死亡に至ったが、因果関係ありと判断された事象はなかった。

また、臨床検査値の異常変動は 40.7%（124/305 例）に認められた。臨床検査値異常による投与中止例は 2 例であった。シルデナフィルと臨床検査値の異常変動との間に因果関係は認められなかった。

（注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。）

有効性

シルデナフィル投与後、全症例の 87.7% (256/292 例) に「勃起の改善」が認められ、90.5% (266/294 例) の症例が治験終了後もシルデナフィルの投与継続を希望した。本剤継続希望の理由は「勃起時の陰茎の硬さが増大するため」(77%)、「勃起持続時間が長くなるため」(62%) 及び「勃起回数が増大するため」(52%) であった。

最近 (過去 4 年間にわたって)、受けた治療により、勃起は改善されましたか？

勃起改善例	全症例*	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg
改善例数 / 総症例数 (%)	256/292 例 (87.7%)	57 例	108 例	44 例	45 例

最近受けた治療について自由に選べるとした場合、投与継続を希望しますか？

継続投与希望例	全症例*	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg
継続投与希望数 / 総症例数 (%)	266/294 例 (90.5%)	59 例	110 例	49 例	46 例

*10 mg (1/1 例)、250 mg (1/1 例) を含む

(社内資料)

②米国における長期投与試験 (外国人データ) ¹²⁾

目的：種々の病因による勃起不全患者を対象としてシルデナフィル 3 用量を 36 週間用時投与した場合の安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン	非盲検、用量可変、多施設共同、長期投与
対象	勃起不全患者 337 例 (安全性)
主な登録基準	本剤の前の治験を完了した患者
主な除外基準	前の治験で忍容性がなかった患者、勃起不全に対し他の治療を受けている患者、色素性網膜炎の既往が明らかな患者 等
試験方法	シルデナフィルカプセル*を 25 mg から始めて漸増 (25 mg→50 mg→100 mg) もしくは 100 mg から始めて漸減 (100 mg→50 mg→25 mg) し、性行為の約 1 時間前に用時 36 週間経口投与 (1 日 1 回まで)。 *日本では未承認の剤形
評価項目	<u>安全性</u> ：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン (血圧、脈拍数) <u>有効性</u> ：患者への質問 (勃起効果に満足したか) に対する回答及び至適用量が投与されているか

(注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

<結果>

安全性

因果関係を否定できない有害事象の発現率は26.7% (90/337例)であり、頭痛7.4% (25例)、血管拡張(紅潮)11.6% (39例)、消化不良4.7% (16例)であった。本試験期間中、因果関係を否定できない有害事象のため投与を中止した患者は、中止時の投与量25 mgで2例(紅潮・消化障害・鼻づまり1例、斑状丘疹性皮疹1例)、50 mgで3例(めまい・頭痛・鼻閉・視力障害1例、呼吸困難・顔面紅潮・視覚異常1例、間欠性の頭痛1例)、100 mgで1例(下肢の裏側の痛み)であった。重篤な有害事象は25例報告され、そのうち10例が投与中止に至ったが、因果関係ありと判断された事象はなかった。

また、臨床検査値の異常変動は58.6% (197/336例)に認められた。臨床検査値異常による投与中止例は中止時の投与量100 mgで2例であったが、シルデナフィルと臨床検査値の異常変動との間に因果関係は認められなかった。

有効性

シルデナフィル投与後、全症例の91.7% (242/264例)が薬剤投与による勃起効果に満足していると回答した。治療効果に対する満足度は用量及び投与日数に依存して増大した。

(5) 患者・病態別試験

①糖尿病に伴う勃起不全患者における試験(米国)(外国人データ)^{13)、14)}

糖尿病に伴う勃起不全患者268例を対象にシルデナフィル錠(25~100 mgの可変用量)を性行為の約1時間前に用時12週間投与(1日1回まで)し、プラセボとの二重盲検法により比較検討した。

プライマリーエンドポイントである「挿入の頻度」及び「勃起の維持」においてシルデナフィル群はプラセボ群に対して有意に優れていた。副作用はシルデナフィル群で16.2% (22/136例)、プラセボ群で0.8% (1/132例)に認められ、また臨床検査値の異常変動はシルデナフィル群で68.1% (92/135例)、プラセボ群で59.7% (77/129例)に認められたが、本剤投与と臨床検査値の異常変動との関連性は認められなかった。

「挿入の頻度」及び「勃起の維持」のスコアの推移

プライマリー エンドポイント	統計量	投与前	投与後(12週目)		ANCOVA
			プラセボ群	シルデナフィル群	
挿入の頻度	平均値	1.70	2.03	3.17	p<0.001
	例数	257	126	131	
勃起の維持	平均値	1.40	1.64	2.89	p<0.001
	例数	256	125	131	

ANCOVA: 共分散分析(Analysis of Covariance)のこと。多群間において背景の偏りの影響を調整して比較する方法。

(注: 本剤の日本での承認用量は1日1回25 mg~50 mgである。)

② 脊髄損傷による勃起不全患者における試験（欧州）（外国人データ）

脊髄損傷による勃起不全患者 178 例を対象にシルデナフィル錠（25～100 mg の可変用量）を性行為の約 1 時間前に用時 6 週間投与（1 日 1 回まで）し、プラセボとのクロスオーバー二重盲検法により比較検討した。有効性は「どちらの治療が好ましいか」の問いに対する回答をプライマリーエンドポイントとした。その結果、94.1%（111/118 例）の患者がシルデナフィルの方を選択した（ $p < 0.0001$ ）。副作用はシルデナフィル群で 33.1%（58/175 例）、プラセボ群で 10.3%（18/174 例）に認められ、また臨床検査値の異常変動はシルデナフィル群で 9.0%（12/133 例）、プラセボ群で 6.7%（7/104 例）に認められたが、本剤投与と臨床検査値異常変動の関連性は認められなかった。

（社内資料）

③ 高齢者における臨床成績（外国人データを含む）^{9)～11)}

65 歳以上の高齢者におけるシルデナフィルの有効性及び安全性を、国内の後期第Ⅱ相臨床試験及び外国の第Ⅲ相固定用量臨床試験（2 試験）においてシルデナフィルを投与された患者を 65 歳未満の非高齢者と 65 歳以上の高齢者に分けて比較検討した。国内では高齢者 54 例及び非高齢者 191 例、外国ではそれぞれ 252 例及び 794 例であった。IIEF「挿入の頻度」及び「勃起の維持」のスコアは、日・欧・米いずれの試験においても、高齢者及び非高齢者どちらもプラセボ群に比べシルデナフィル群が高く、共分散分析による解析で年齢による有意な影響は認められなかった。

一方、シルデナフィルによる副作用の発現は、高齢者、非高齢者いずれも用量増加とともに上昇する傾向がみられた。また、国内及び外国とも高齢者及び非高齢者間で副作用発現率に大きな差異はなかった。副作用の症状は、高齢者と非高齢者でほぼ同様であった。

以上より、シルデナフィルの有効性及び安全性に年齢による影響はほとんどないことが示唆された。

なお高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、低用量（25 mg）から投与を開始するなど慎重に投与する。

（注：本剤の日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。）

年齢別「挿入の頻度」及び「勃起の維持」のスコアの推移

プライマリー エンドポイント	実施国	年齢		プラセボ群	シルデナフィル群		
					25 mg	50 mg	100 mg
挿入の頻度	日本	65歳未満	投与前	1.58±0.16	1.60±0.17	1.64±0.20	1.78±0.20
			投与後	2.35±0.22	3.62±0.21	3.87±0.24	3.96±0.22
		65歳以上	投与前	1.33±0.22	1.75±0.53	1.68±0.22	1.73±0.30
			投与後	1.67±0.36	3.25±0.67	3.84±0.35	3.73±0.38
	欧州	65歳未満	投与前	2.04±0.17	2.41±0.18	2.35±0.17	2.42±0.18
			投与後	2.25±0.16	3.28±0.19	3.67±0.16	4.03±0.15
		65歳以上	投与前	2.13±0.38	2.08±0.38	1.72±0.27	1.36±0.21
			投与後	1.88±0.31	3.29±0.40	3.64±0.32	2.96±0.40
	米国	65歳未満	投与前	2.15±0.15	1.96±0.20	1.96±0.18	2.32±0.21
			投与後	2.47±0.15	3.48±0.21	3.56±0.21	4.23±0.18
		65歳以上	投与前	1.79±0.23	1.92±0.35	1.50±0.33	1.35±0.18
			投与後	1.70±0.20	2.42±0.39	3.35±0.39	3.00±0.34
勃起の維持	日本	65歳未満	投与前	1.40±0.12	1.29±0.13	1.31±0.14	1.26±0.15
			投与後	1.90±0.20	3.12±0.22	3.59±0.26	3.68±0.23
		65歳以上	投与前	1.25±0.22	0.88±0.13	1.58±0.22	1.13±0.13
			投与後	1.58±0.29	2.25±0.65	3.63±0.33	3.40±0.42
	欧州	65歳未満	投与前	1.64±0.14	2.08±0.15	1.84±0.14	2.02±0.17
			投与後	1.98±0.16	3.25±0.18	3.44±0.16	3.92±0.16
		65歳以上	投与前	1.58±0.29	2.09±0.41	1.58±0.24	1.15±0.22
			投与後	1.79±0.32	3.35±0.40	3.50±0.30	2.92±0.40
	米国	65歳未満	投与前	1.82±0.13	1.41±0.14	1.59±0.16	1.90±0.18
			投与後	2.28±0.14	3.30±0.21	3.38±0.21	4.15±0.18
		65歳以上	投与前	1.32±0.19	1.35±0.27	1.10±0.27	1.24±0.21
			投与後	1.70±0.21	2.00±0.36	3.30±0.42	3.09±0.34

投与前値は全体の単純平均で、投与後の値は調整済平均値 (Least Squares mean) である。

年齢別副作用発現率 (因果関係の否定できないもの)

年 齢		65歳未満				65歳以上			
シルデナフィル投与量		25 mg	50 mg	100 mg	合計	25 mg	50 mg	100 mg	合計
国内	評価対象症例	52	39	50	141	8	19	15	42
	副作用発現例数 (%)	8 (15.4)	15 (38.5)	19 (38.0)	42 (29.8)	1 (12.5)	4 (21.1)	2 (13.3)	7 (16.7)
外国	評価対象症例	178	189	168	535	52	50	66	168
	副作用発現例数 (%)	51 (28.7)	78 (41.3)	86 (51.2)	215 (40.2)	10 (19.2)	14 (28.0)	36 (54.5)	60 (35.7)

プラセボにおける副作用発現率は、国内 65歳未満 8.0% (4/50)、65歳以上 8.3% (1/12)、外国 65歳未満 6.6% (12/259)、65歳以上 9.5% (8/84) であった。

(注：本剤の日本で承認されている勃起不全 (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) に対する用量は 1日1回 25 mg~50 mg である。)

(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

① バイアグラ錠：使用成績調査（登録期間：1999年4月～2000年12月）¹⁵⁾

日常診療において勃起不全患者にバイアグラ錠を承認用法及び用量の通りに投与（1日1回25mg～50mgを性行為の約1時間前に経口投与）したときの、安全性、有効性及び適正使用情報の把握を目的として使用成績調査を実施した。

安全性評価対象3152例における副作用発現率は5.3%（166例）であり、主な副作用は、ほてり3.2%（100例）、頭痛1.1%（34例）及び動悸0.4%（13例）で、臨床上問題とされるような発現傾向は認められなかった。副作用発現後のバイアグラ錠の処方状況は、用量を変更することなく継続した症例139例、増量した症例7例、減量し継続した症例8例、中止した症例11例、不明1例であった。

患者への問診より有効性を評価した結果、有効性評価対象2208例において質問1（勃起機能の改善）では89.9%（1984例）、質問2（性行能力の向上）では87.8%（1939例）に改善が認められた（評価対象期間：初回処方日後4～12週）。

●背景因子別の結果

高齢者及び勃起不全患者の合併症として多い糖尿病並びに高血圧症を合併している患者に対する安全性及び有効性は以下の通りであった。

背景因子		副作用発現率	有効率	
			質問1（勃起機能の改善）	質問2（性行能力の向上）
評価対象症例		5.3%（166/3152例）	89.9%（1984/2208例）	87.8%（1939/2208例）
年齢	65歳以上	3.7%（29/778例）*	81.3%（430/529例）*	78.1%（413/529例）*
	65歳未満	5.8%（137/2374例）	92.6%（1554/1679例）	90.9%（1526/1679例）
糖尿病	合併あり	3.2%（15/466例）*	86.3%（284/329例）*	83.6%（275/329例）*
	合併なし	5.6%（151/2686例）	90.5%（1700/1879例）	88.6%（1664/1879例）
高血圧症	合併あり	5.0%（21/422例）	84.5%（251/297例）*	80.5%（239/297例）*
	合併なし	5.3%（145/2730例）	90.7%（1733/1911例）	89.0%（1700/1911例）

*：背景因子なしとの比較（ $p < 0.05$ 、 χ^2 検定）

●開始用量別の結果

バイアグラ錠の処方状況は、50mg錠から投与を開始した症例は60%（1881例）、25mg錠から投与を開始した症例は40%（1271例）であった。調査終了時点で50mg錠を投与されていた症例は75%（2349例）、25mg錠を投与されていた症例は25%（803例）であった。

投与開始用量	副作用発現率	有効率	
		質問1（勃起機能の改善）	質問2（性行能力の向上）
25mg錠	4.56%（58/1271例）	85.3%（767/899例）	82.8%（744/899例）
50mg錠	5.74%（108/1881例）	93.0%（1217/1309例）**	91.3%（1195/1309例）**

**：25mg錠群との比較（ $p < 0.01$ 、 χ^2 検定）

②バイアグラ錠：特別調査（26週間の長期使用に関する特別調査）（登録期間：2000年1月～2001年6月）¹⁶⁾

使用成績調査から引き続きバイアグラ錠での治療が継続された患者を対象に、バイアグラ錠を長期使用したときの安全性、有効性及び適正使用情報の把握を目的として特別調査を実施した。バイアグラ錠は承認用法及び用量の通りに投与（1日1回25mg～50mgを性行為の約1時間前に経口投与）した。

安全性評価対象407例における副作用発現率は6.6%（27例）で、その内訳は、ほてり4.7%（19例）、頭痛1.2%（5例）、鼻炎0.5%（2例）、めまい、昏迷、彩視症、嘔気、動悸、倦怠（感）各0.25%（1例）であった。本剤の投与開始後に新たな眼科学的異常を認めた症例は、使用成績調査期間に発現した軽微な彩視症1例のみで、継続調査期間にはなかった。副作用の種類及びその程度において、使用成績調査の期間に発現したものと違いは認められず、バイアグラ錠の長期使用時に発現した副作用に特徴的な傾向は認められなかった。

患者への問診より有効性を評価した結果、有効性評価対象212例において質問1（勃起機能の改善）では98.6%（209例）、質問2（性能力の向上）では98.1%（208例）に改善が認められた（評価対象期間：初回処方日から26～34週後）。使用成績調査時との有効率の違いは認められず、長期使用による有効性の低下を示唆する傾向は認められなかった。

③バイアグラ錠：国際共同市販後臨床試験（外国人データを含む）^{*)}

市販後臨床試験として、20歳以上64歳以下の勃起不全の男性を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較国際共同試験を実施した。

目 的：SEAR質問票（Self Esteem and Relationship Questionnaire：自尊心とパートナーの間柄に関する質問票）を用いて自尊心（Self-Esteem）ドメイン等におけるバイアグラ錠の各スコアの変化の評価。

実 施 国：ブラジル、メキシコ、オーストリア及び日本

調査期間：2002年8月～2003年3月

投与方法：性行為が予想される約1時間前を目途に、バイアグラ錠50mg又はプラセボを1日1回投与。100mgまで増量もしくは25mgまで減量可能（日本人患者は上限50mg）。

結 果：有効性の主要評価項目である自尊心ドメインの結果を以下の表に示す。

自尊心ドメインのベースライン値からの変化量

	評価対象例数		ベースライン値 (平均値)	ベースライン値からの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)
	8週時	バイアグラ錠群	143例	9.88
	プラセボ群	137例	2.51±0.38	
12週時	バイアグラ錠群	144例	9.85	6.74±0.42**
	プラセボ群	138例		2.86±0.42

** p<0.0001 vs プラセボ、共分散分析

日本人 17 例のベースライン値の平均値は 8.94 であり、試験終了（中止）時におけるバイアグラ錠（8 例）及びプラセボ群（9 例）の変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 5.38 ±2.13、-1.22±2.62 であった。

安全性評価対象 300 例（バイアグラ錠群 151 例、プラセボ群 149 例）における有害事象発現率は、バイアグラ錠群 46.4%（70 例）、プラセボ群 34.2%（51 例）であった。有害事象のために試験が中止された症例は、バイアグラ錠群 3 例（うつ病の悪化（中等度）、軽度の冠動脈疾患、服用後の過度の心窩部痛）、プラセボ群 1 例（中等度の尿路感染症）であった。

なお、日本人 17 例（バイアグラ錠 8 例、プラセボ群 9 例）に認められた副作用はバイアグラ錠群 4 件（ほてり）、プラセボ群 2 件で、いずれも軽微であり、副作用による中止や減量した症例はなかった。

＊）バイアグラ錠 再審査報告書

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2010/P201000141/671450000_21100AMZ00053000_A100_1.pdf

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

主として臨床効果は IIEF（International Index of Erectile Function：国際勃起機能スコア）質問票（15 質問）のうち、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？」により行い、以下のスコアで評価した。

	<u>スコア</u>
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

国内の後期第Ⅱ相試験⁹⁾、欧州及び米国の第Ⅲ相試験¹¹⁾では、「挿入の頻度」及び「勃起の維持」ともに全体として群間に有意差が認められた。更に、本剤の各用量群とプラセボ群の間に有意差が認められた⁹⁾。

(社内資料)

(注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

「挿入の頻度」及び「勃起の維持」のスコアの推移

プライマリー エンドポイント	統計量	実施国	投与前	投与後				ANCOVA
				プラセボ群	シルデナフィル群			
					25 mg	50 mg	100 mg	
挿入の頻度	平均値 ±S. E. (例数)	日本	1.65 ±0.08 (243)	2.17 ±0.19 (60)	3.52** ±0.19 (60)	3.82** ±0.19 (58)	3.80** ±0.18 (65)	p<0.001
	平均値 ±S. E. (例数)	欧州	2.20 ±0.08 (481)	2.17 ±0.14 (117)	3.18* ±0.14 (121)	3.65* ±0.14 (123)	3.79* ±0.14 (120)	p<0.001
	平均値 ±S. E. (例数)	米国	1.98 ±0.07 (481)	2.31 ±0.15 (190)	3.27* ±0.19 (95)	3.65* ±0.19 (100)	3.99* ±0.18 (96)	p<0.001
勃起の維持	平均値 ±S. E. (例数)	日本	1.30 ±0.06 (243)	1.72 ±0.19 (60)	2.97** ±0.19 (60)	3.53** ±0.19 (58)	3.60** ±0.18 (65)	p<0.001
	平均値 ±S. E. (例数)	欧州	1.83 ±0.07 (474)	1.96 ±0.15 (115)	2.99* ±0.14 (119)	3.40* ±0.14 (122)	3.63* ±0.14 (118)	p<0.001
	平均値 ±S. E. (例数)	米国	1.58 ±0.06 (480)	2.20 ±0.16 (189)	3.15* ±0.20 (95)	3.51* ±0.20 (100)	3.94* ±0.20 (96)	p<0.001

投与前の値は単純平均値で、投与後の値は調整済平均値 (Least Squares Mean) である。

** プラセボ群との Dunnett 型の多重比較、(P<0.001)。

* プラセボ群との比較 (多重性の調整なし)、(P<0.001)。

ANCOVA: 共分散分析 (Analysis of Covariance) のこと。多群間において背景の偏りの影響を調整して比較する方法。

Dunnett 型の多重比較: 3 群以上の臨床試験の解析では、2 群ごとに全ての組合せに対する同じ検定を繰り返すが、それにより試験全体の有意水準 (危険率) が仮定した値よりも大きくなってしまふ。これを仮定した値を保つよう調整した検定方法の 1 つ。

日・欧・米の各試験は 100 mg 群を含む 4 群比較で実施されたことから、調整済平均値並びに ANCOVA の結果は、4 群全体での解析結果を示した。

(注: 本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg~50 mg である。)

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

タダラフィル、バルデナフィル塩酸塩水和物

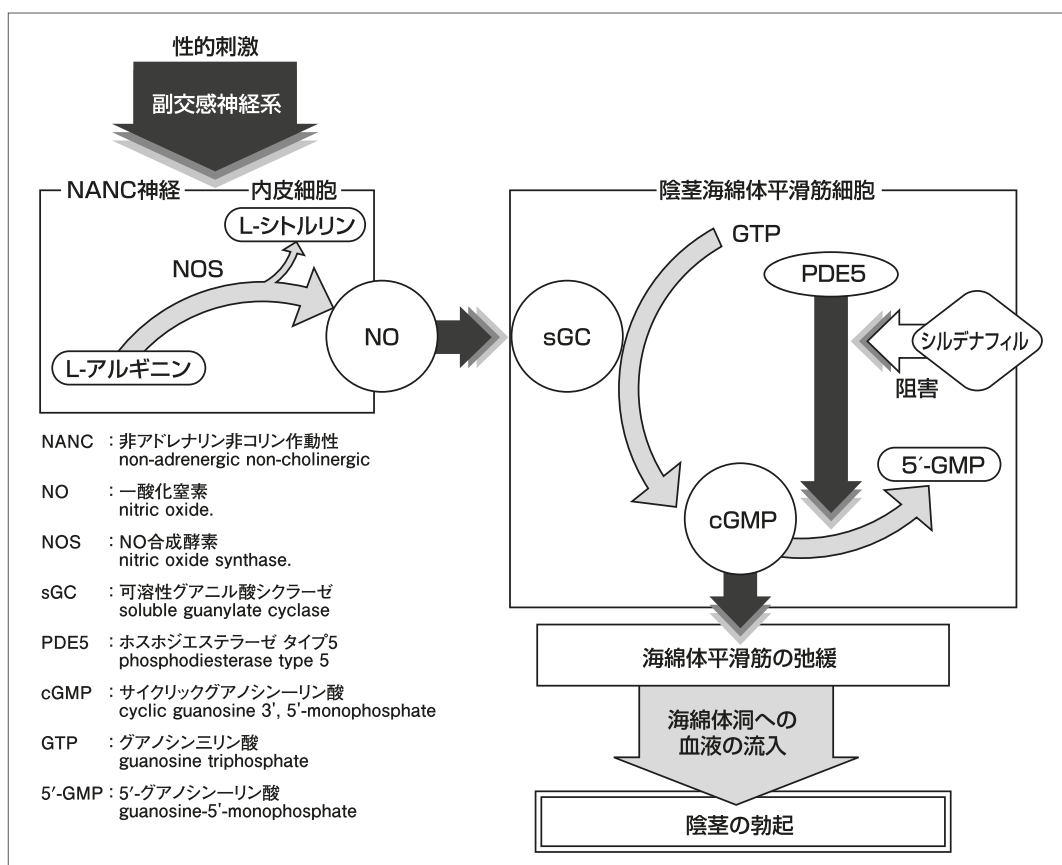
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

シルデナフィルは、陰茎海綿体の PDE5 を選択的に阻害し、神経及び海綿体内皮細胞由来の NO 刺激により産生された陰茎海綿体内の cGMP 分解を抑制することにより、陰茎海綿体平滑筋を弛緩させ、血流量が増加し、陰茎を勃起、維持させる。

本剤の有効成分シルデナフィルの作用機序



監修：白井將文(財団法人 博慈会記念総合病院顧問)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) -①PDE 阻害作用 (*in vitro*)

各種ヒト組織より細胞質分画を調製し、得られた分画中の PDE サブタイプの活性に対するシルデナフィルの作用を検討した。シルデナフィルは陰茎海綿体及び血小板より調製した PDE5 活性を強力に阻害し、IC₅₀ 値（酵素活性を 50%阻害する濃度）はそれぞれ 3.5 及び 6.1 nmol/L (1 nmol/L=0.475 μg/L) であった¹⁷⁾。

cGMP は PDE により加水分解され、その活性を失う。PDE は現在までに 6 種類以上のアイソザイムが同定されており、ヒト陰茎海綿体にはこのうち PDE2、PDE3、PDE5 が存在し、cGMP の分解には主に PDE5 が関与している¹⁸⁾。シルデナフィルの PDE 各サブタイプの活性に対する阻害作用を IC₅₀ 値を用いて比較すると、PDE1 に対して 1/80、PDE2、PDE3 及び PDE4 に対しては 1/2000 以下、PDE6 に対しては約 1/10 の効力であり、シルデナフィルは PDE5 に対して選択的な阻害作用を示した¹⁹⁾。また、ヒト血小板から調製した PDE5 を用いて、シルデナフィルの PDE5 阻害様式を検討した結果、シルデナフィルは PDE5 を競合的に阻害することが示された。

ヒト PDE アイソザイムの活性に対するシルデナフィルの作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

PDE アイソザイム	組 織	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	例 数	効力比 (IC ₅₀ 値)
PDE1	心室筋	280 (229~337)	6	1/80
PDE2	陰茎海綿体	68,000 (31,600~146,300)	5	1/19429
PDE3	陰茎海綿体	16,200 (9,500~27,800)	4	1/4629
	血小板	41,200 (26,100~65,000)	3	1/11771
PDE4	骨格筋	7,200 (4,500~11,500)	3	1/2057
PDE5	陰茎海綿体	3.5 (2.5~4.8)	15	1
	血小板	6.1 (3.0~12.6)	3	1/1.7
PDE6	網膜錐体細胞	34.1 (24.5~47.4)	6	1/10
	網膜杆体細胞	37.5 (29.0~48.5)	6	1/11

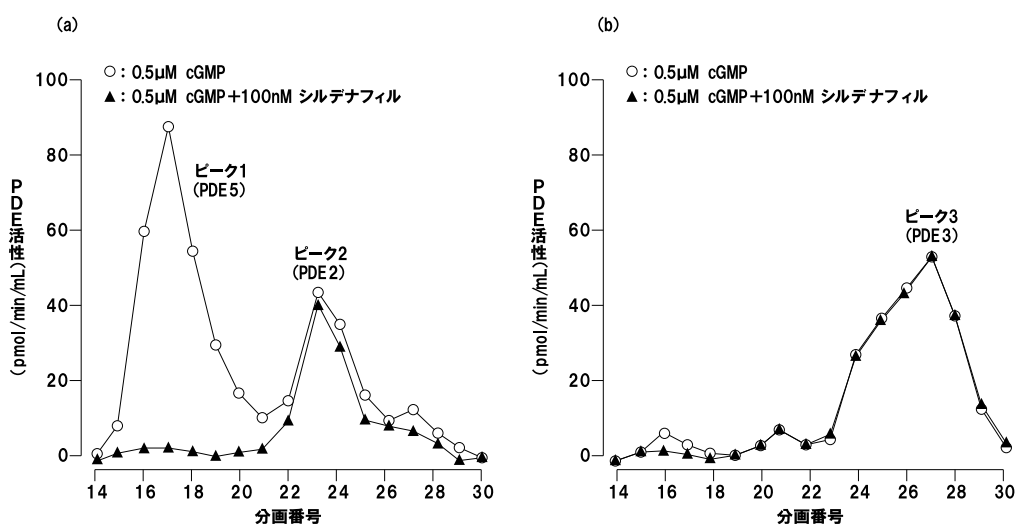
1 nmol/L=0.475 μg/L

※分布については、「VI-2. (2) 1) -③各種 PDE の分布 (*in vitro*)」の項参照。

1) -②ヒト海綿体における PDE 活性に対する影響 (*in vitro*)²⁰⁾

ヒト海綿体組織から細胞質分画を調製し、陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて PDE 活性に及ぼす影響を検討した。細胞質分画は cGMP 分解活性を示すピーク 1 及び 2、cAMP 分解活性を示すピーク 3 に分離され、それぞれ PDE5、PDE2、PDE3 であることが確認された。これらの PDE 活性に対してシルデナフィルは、ピーク 1 (PDE5) の活性を完全に阻害したが、ピーク 2 (PDE2) 及びピーク 3 (PDE3) には有意な影響を示さなかった。このことから、シルデナフィルは PDE5 に対する選択性が高く、PDE2 及び PDE3 に対してはほとんど影響を及ぼさないことが認められた (cAMP に影響を及ぼさない)。

PDE 活性に対するシルデナフィルの影響 (ヒト海綿体組織)



MonoQ カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーによってヒト海綿体から PDE アイソザイムを分離。

- (a) 図は 100 nM シルデナフィル存在下あるいは非存在下の cGMP (0.5 μM) の加水分解を示す。
 (b) 図は 100 nM シルデナフィル存在下あるいは非存在下の cAMP (0.5 μM) の加水分解を示す。
 各点は 3 回分析の平均を示す。

1) -③各種 PDE の分布 (*in vitro*)²¹⁾

PDE には、PDE5 の他にもいくつかのアイソザイムが存在しており、それぞれ性質も組織分布も異なる。PDE1 と PDE5 は cGMP に高い親和性を示すのに対して、PDE2、PDE3、PDE4 は cAMP を選択的基質としている。PDE5 は海綿体に高濃度に存在するが、血管系にも存在していることが知られている。

特性が明らかな PDE の名称、特性、組織分布*

ファミリー	基質	cAMP 加水分解に対する cGMP の影響	活性に対するカルシウム/カルモジュリンの影響	シルデナフィルによるヒト PDE の阻害		
				幾何平均 IC ₅₀ (nmol/L)	組織	組織局在
PDE1	cGMP > cAMP	影響なし	刺激	280	心室	脳、心臓、腎臓、骨格筋、血管平滑筋、内臓平滑筋
PDE2	cAMP と cGMP	刺激	影響なし	68,000	海綿体	副腎皮質、脳、海綿体、心臓、腎臓、肝臓、内臓平滑筋、骨格筋
PDE3	cAMP	阻害	影響なし	16,200	海綿体	海綿体、心臓、血小板、血管平滑筋、内臓平滑筋、肝臓、腎臓
PDE4	cAMP	影響なし	影響なし	7,200	骨格筋	腎臓、肺、肥満細胞、心臓、骨格筋、血管平滑筋、内臓平滑筋
PDE5	cGMP	不明	影響なし	3.5	海綿体	海綿体、血小板、骨格筋、血管平滑筋、内臓平滑筋
PDE6	cGMP	不明	影響なし	34 38	網膜 (錐体) 網膜 (杆体)	網膜

*PDE7~10 ファミリーは同定されているが、特性が明らかではない。

cAMP : サイクリックアデノシンリン酸、cGMP : サイクリックグアノシンリン酸、IC₅₀ : 50%阻害濃度、PDE : ホスホジエステラーゼ

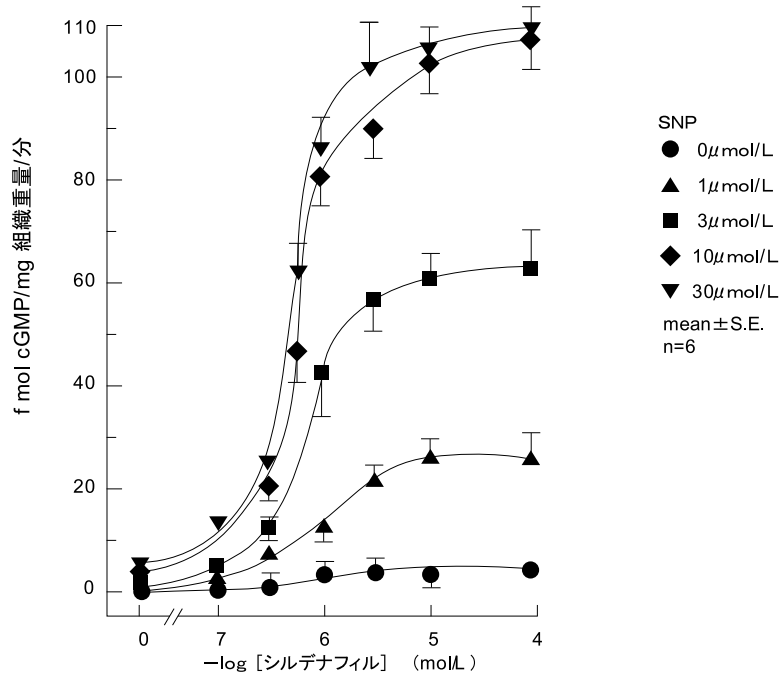
※効力比については、「VI-2. (2) 1) -①PDE 阻害作用 (*in vitro*)」の項参照。

2) 陰茎海綿体内 cGMP 増大作用 (*in vitro*)²²⁾

シルデナフィルに一酸化窒素 (NO) 供与体であるニトロプルシドナトリウム (SNP: sodium nitroprusside^{注)}) を併用したときの陰茎海綿体内 cGMP 量に対する作用をウサギ摘出陰茎海綿体を用いて検討した。

シルデナフィル 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ に SNP 1~30 $\mu\text{mol/L}$ を併用すると、cAMP 量に影響を及ぼすことなく、cGMP 量を著明に増加した。各濃度の SNP にシルデナフィル 100 $\mu\text{mol/L}$ を併用したときの cGMP 量を 100% として、cGMP 産生を 50% 増加させるのに必要なシルデナフィル濃度 (EC_{50} 値) を算出すると 0.43~0.52 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ウサギ摘出陰茎海綿体内の cGMP 量に対するシルデナフィルの作用 (*in vitro*)



注) SNP (sodium nitroprusside)

一酸化窒素 (NO) 供与体として作用し、グアニル酸シクラーゼを活性化して cGMP 量を増加させることが知られている。

3) 陰茎海綿体弛緩増強作用

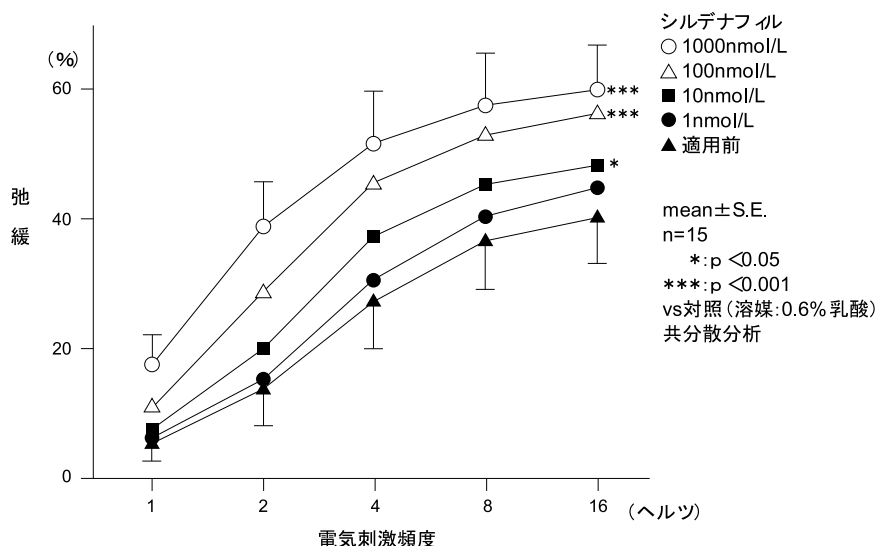
① 神経由来 NO による弛緩反応に対する増強作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

ヒト摘出陰茎海綿体を用いて、NANC 神経系由来の NO を介した陰茎海綿体の弛緩反応に及ぼすシルデナフィルの影響を検討した。ヒト摘出陰茎海綿体標本に各濃度のシルデナフィル添加 15 分後、フェニレフリン^{注1)} 10 $\mu\text{mol/L}$ で収縮させ、電気刺激を行った。フェニレフリンで予め収縮させた陰茎海綿体は電気刺激の頻度に応じて一過性に弛緩し、この反応はグアニル酸シクラーゼ阻害薬の ODQ^{注2)} により抑制されたことから、NO/cGMP を介する反応であることが確認された。シルデナフィルは、10 nmol/L 以上において濃度依存的に電気刺激による弛緩反応を有意に増強することが示された。又、弛緩反応の持続時間を 8 ヘルツの電気刺激時に発現する弛緩反応が刺激前の 50% まで回復するのに要する時間として検討したところ、シルデナフィルは対照 (溶媒: 0.6% 乳酸) に比し 100 nmol/L 以上で弛緩反応の持続時間を有意に延長させた。

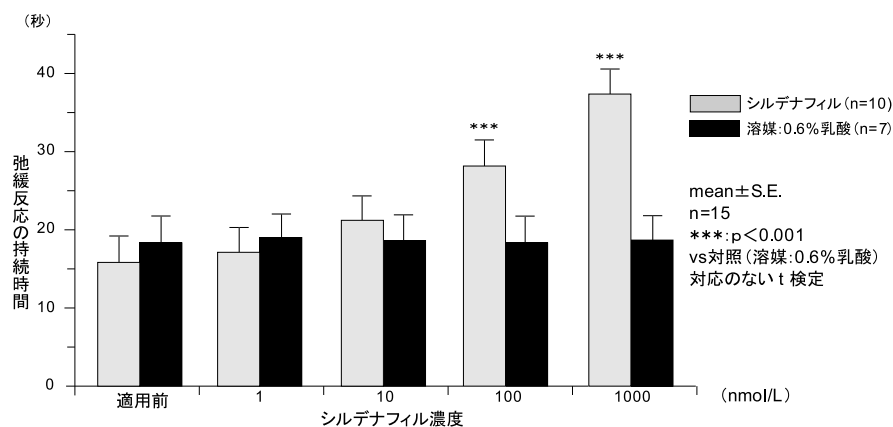
注 1) フェニレフリン: アドレナリン α 受容体作動薬。血管収縮作用を示す。

注 2) ODQ: (1*H*-[1,2,4] オキサジアゾロ [4,3- α] キノキサリン-1-オン)

電気刺激による弛緩反応に対するシルデナフィルの影響 (ヒト摘出陰茎海綿体)



電気刺激による弛緩反応の持続時間に及ぼすシルデナフィルの影響 (ヒト摘出陰茎海綿体)



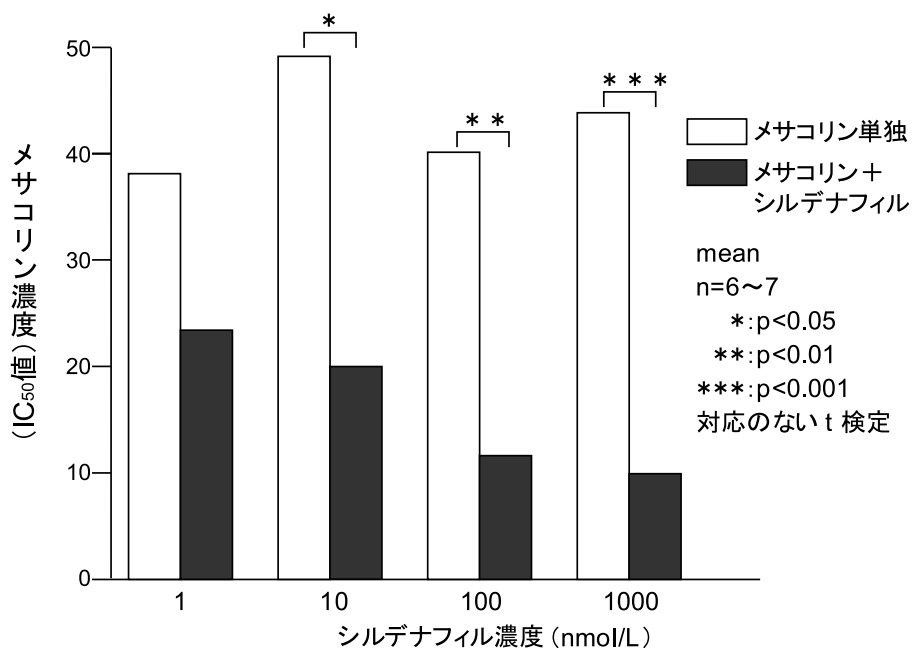
②内皮細胞由来 NO による弛緩反応に対する増強作用 (ウサギ、*in vitro*)

ウサギ摘出陰茎海綿体を用いて、内皮細胞由来の NO を介する陰茎海綿体の弛緩反応に及ぼすシルденаフィルの影響を検討した。各濃度のシルденаフィル添加 15 分後に標本をフェニレフリン 10 $\mu\text{mol/L}$ で収縮させ、その収縮が安定した後、内皮細胞のムスカリン受容体を刺激することによって NO を遊離するメサコリン (3~300 nmol/L) を累積的に添加した。フェニレフリンで予め収縮させた陰茎海綿体はメサコリンによって弛緩し、この弛緩反応は NO 合成阻害薬である L-n-ニトロアルギニン (L-NNA) 又は内皮細胞の除去によって消失したことから、NO/cGMP を介する反応であることが確認された。

シルденаフィルは、10 nmol/L 以上でフェニレフリン収縮を 50%弛緩させるのに要するメサコリン濃度 (IC_{50} 値) を有意に低下させ、メサコリンの弛緩反応を増強することが示された。

(社内資料)

フェニレフリン収縮を 50%弛緩させるメサコリン濃度 (IC_{50} 値) に対するシルденаフィルの影響 (ウサギ摘出陰茎海綿体)



4) 陰茎海綿体内圧増強作用

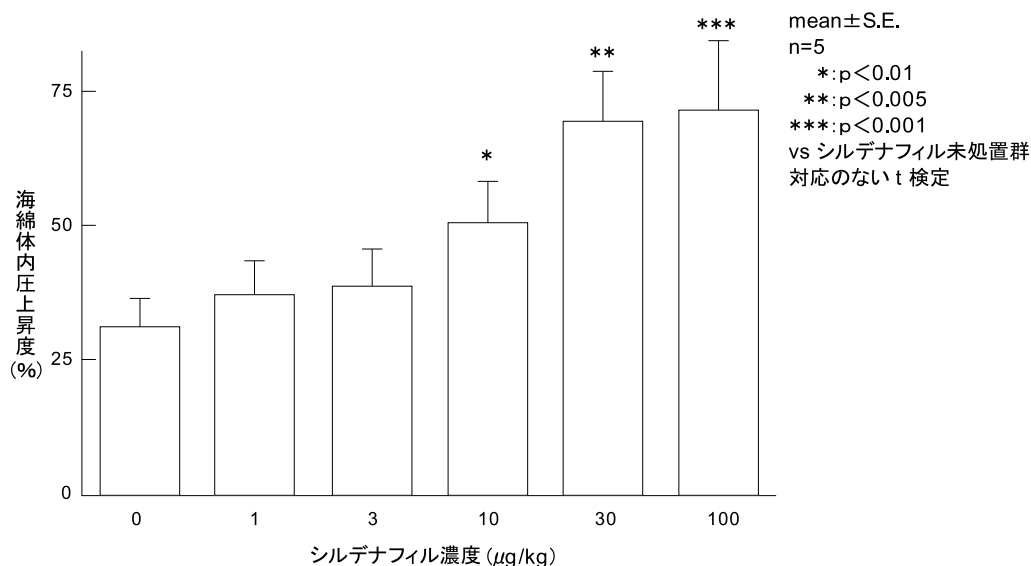
① 神経由来 NO による海綿体内圧上昇に対する作用 (イヌ)²³⁾

麻酔イヌを用いて、骨盤神経刺激による陰茎海綿体内圧の上昇に及ぼすシルデナフィルの影響を検討した。麻酔イヌ (ビーグル犬) の陰茎海綿体を露出後、海綿体内にカテーテルを挿入してその内圧を測定するとともに、血圧、心電図及び心拍数も測定した。

陰茎海綿体に投射する骨盤神経を遠心性に電気刺激すると、頻度に応じて海綿体内圧は上昇した。この内圧上昇反応は、NO 合成酵素阻害薬である L-NNA0.1~3 mg/kg の静脈内投与によって抑制されたことから、NO/cGMP 系を介する反応であることが確認された。電気刺激は、シルデナフィルを左大腿静脈内投与 15 分後より開始した。

シルデナフィルは、10 μ g/kg 以上で神経刺激による海綿体内圧上昇を投与前に比し有意に増強することが示された。100 μ g/kg による反応を 100% として海綿体内圧を 50% 上昇させるシルデナフィルの用量 (ED₅₀ 値) を算出すると、11.96 μ g/kg であった。一方、平均動脈血圧、心拍数及び左室圧には影響を及ぼさなかった。

骨盤神経刺激時の陰茎海綿体内圧上昇に及ぼすシルデナフィルの影響 (麻酔イヌ)



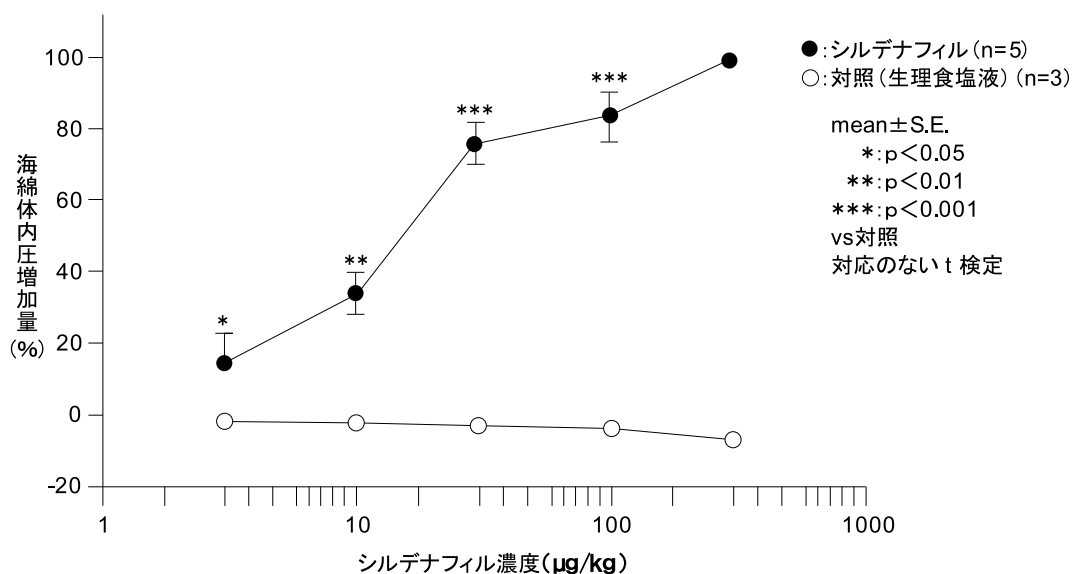
②外因性 NO による海綿体内圧上昇に対する作用 (イヌ)

麻酔イヌにシルデナフィル 3~300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を左大腿静脈内投与 15 分後、SNP (1~5 μg) を海綿体内投与し、外因性 NO を介した陰茎海綿体内圧上昇に及ぼすシルデナフィルの影響を検討した。

シルデナフィル静脈内投与は SNP による内圧上昇反応を増強し、陰茎海綿体内圧一時間曲線下面積から求めた海綿体内圧増加量を 50% 上昇させる (300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ での増加量を 100% とする) のに要するシルデナフィルの用量 (ED_{50} 値) は 16.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

(社内資料)

SNP 海綿体内投与による陰茎海綿体内圧上昇に及ぼすシルデナフィルの影響 (麻酔イヌ)



(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間 (外国人データ) ²⁴⁾

勃起不全患者 17 例のクロスオーバー法により、シルデナフィル 50 mg 及びプラセボを単回経口投与した時、硬度 60% 以上 (性交時の挿入に十分な硬度) になるまでの時間 (中央値) はシルデナフィル群 27 分 (12~70 分)、プラセボ群 50 分 (15~70 分) であった。また、その勃起の維持時間 (中央値) はシルデナフィル群 8.5 分 (0~48 分)、プラセボ群 0.0 分 (0~16 分) であった。

2) 作用持続時間 (外国人データ) ²⁵⁾

勃起不全患者 16 例のクロスオーバー法により、シルデナフィル 100 mg 及びプラセボを単回経口投与した時、投与 2 時間後及び 4 時間後に硬度 60% 以上 (性交時の挿入に十分な硬度) を達成している患者数は 10 例及び 9 例で、プラセボ群の各 5 例よりも多かった。また、その勃起の維持時間 (算術平均値) は、2 時間後が 4.1 分、4 時間後が 2.2 分で、いずれもプラセボ群 (それぞれ 0.6 分及び 0.5 分) より長かった。

(注: 本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg~50 mg である。)

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²⁶⁾

健康成人 20 例にシルデナフィル錠 25、50、100 及び 150 mg を単回経口投与した時の最高血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ 105、192、425 及び 674 ng/mL であった。0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{last}) はそれぞれ 231、504、1148 及び 1977 ng·hr/mL であり、投与量に比例して増加した。血漿中のシルデナフィルは終末相における消失半減期 ($t_{1/2}$) 3.23~3.31 時間で速やかに消失した。

単回経口投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

	投与量 (mg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
シルデナフィル	25	0.8±0.6	105±62	231±103	—	—
	50	0.9±0.4	192±102	504±202	—	—
	100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
	150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

算術平均値±標準偏差 (n=20)

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

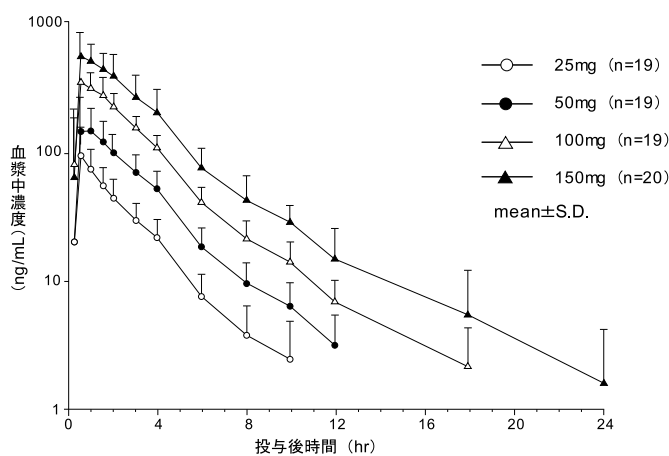
C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{last} : 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC_{∞} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{1/2}$: 消失半減期

単回経口投与時の血漿中濃度推移 (健康成人)



(注: 本剤の日本で承認されている勃起不全(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)に対する用量は1日1回25 mg~50 mgである。)

2) 連続投与⁵⁾

健康成人6例にシルデナフィル 50 mg 及び 100 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の最小血漿中濃度 (C_{\min} : 投与後 24 時間値) は試験期間中を通して定量限界値 (1 ng/mL) 付近であった。 T_{\max} 及び $t_{1/2}$ は 7 日間の反復投与により変化はしなかった。

反復経口投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

シルデナフィル 投与量 (mg)	投与日	T_{\max} (hr)	C_{\max} (ng/mL)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	蓄積比 (7日目/1日目)	
							C_{\max}	AUC_t
50	1日目	1.2±0.4	165±64.4	452.3±152.8	464.8±152.4	2.33±0.24	1.3	1.2
	7日目	1.3±0.6	221±179	561.1±227.9	576.7±227.2	2.09±0.12		
100	1日目	1.0±0.0	420±154	1506.8±351.6	1519.9±352.3	3.99±0.37	1.3	1.2
	7日目	1.0±0.5	535±180	1805.7±452.3	1820.0±455.6	4.00±0.24		

算術平均値±標準偏差 (n=6)

T_{\max} : 最高血漿中濃度到達時間

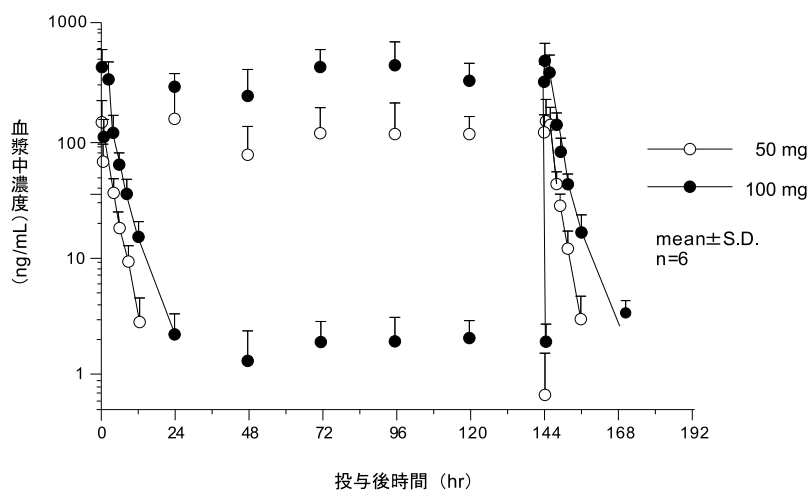
C_{\max} : 最高血漿中濃度

AUC_t : 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC_{∞} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{1/2}$: 消失半減期

健康成人におけるシルデナフィル 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の血漿中濃度



(注: 本剤の日本で承認されている勃起不全(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)に対する用量は 1 日 1 回 25 mg~50 mg である。)

3) 生物学的同等性

健康成人男性 20 例に、クロスオーバー法によりバイアグラ OD フィルム 50 mg (水なし又は水で服用) 1 枚とバイアグラ錠 50 mg (標準製剤として水で服用) 1 錠 (いずれもシルデナフィルとして 50 mg) をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。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、バイアグラ OD フィルム 50 mg は、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、バイアグラ錠 50 mg と生物学的同等性が確認された²⁷⁾。

また、バイアグラ OD フィルム 25 mg は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、バイアグラ OD フィルム 50 mg を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁸⁾。

①水なしで服用

バイアグラ OD フィルム 50 mg 単回経口投与時 (水なしで服用) の
薬物動態パラメータ (健康成人男性)

剤形及び投与量	判定パラメータ		参考パラメータ	
	C_{max} (ng/mL)	AUC ₁₄ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
バイアグラ OD フィルム 50 mg (水なしで服用)	234.2 ±73.3	641.7 ±184.2	1.23 ±0.81	2.10 ±0.33
バイアグラ錠 50 mg (水で服用)	244.8 ±98.6	606.4 ±211.2	0.93 ±0.86	2.06 ±0.32

算術平均値±標準偏差 (n=20)

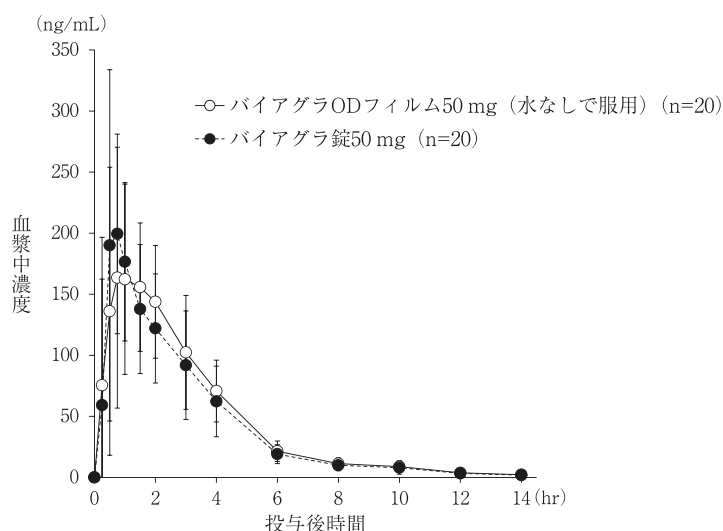
T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC₁₄ : 0 時間から 14 時間 (最終サンプリング時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{1/2}$: 消失半減期

バイアグラ OD フィルム 50 mg 単回経口投与時 (水なしで服用) の
血漿中シルデナフィル濃度



(注: 本剤の日本で承認されている勃起不全 (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) に対する用量は 1 日 1 回 25 mg~50 mg である。)

②水で服用

バイアグラODフィルム50 mg単回経口投与時（水で服用）の
薬物動態パラメータ（健康成人男性）

剤形及び投与量	判定パラメータ		参考パラメータ	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{14} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
バイアグラODフィルム50 mg （水で服用）	236.0 ±129.0	642.8 ±327.2	1.14 ±0.74	2.04 ±0.24
バイアグラ錠50 mg （水で服用）	227.4 ±112.4	631.9 ±292.3	1.20 ±0.84	2.06 ±0.24

算術平均値±標準偏差（n=20）

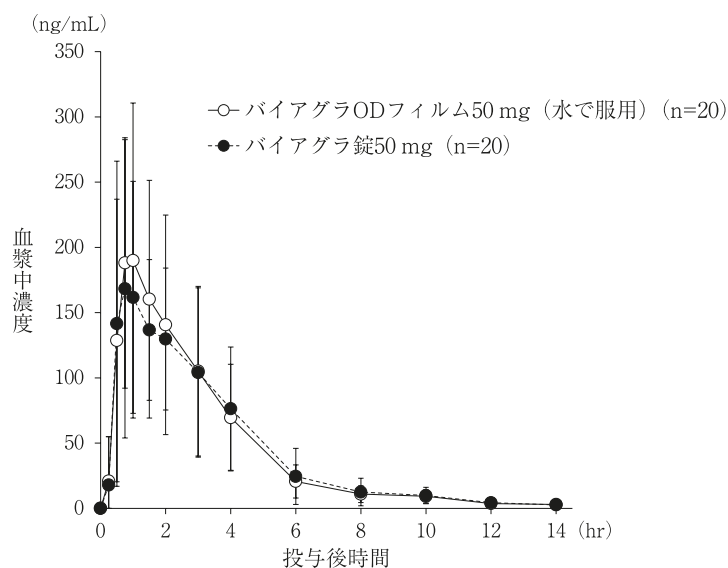
T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間

C_{max} ：最高血漿中濃度

AUC_{14} ：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{1/2}$ ：消失半減期

バイアグラ OD フィルム 50 mg 単回経口投与時（水で服用）の
血漿中シルデナフィル濃度



AUC_{14} 及び C_{max} について、バイアグラ錠 50 mg に対するバイアグラ OD フィルムの対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間は、水なしで服用、水で服用した場合のいずれにおいても、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、生物学的に同等であることが示された²⁷⁾。

（注：本剤の日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は1日1回25 mg～50 mgである。）

バイアグラ錠 50 mg に対するバイアグラ OD フィルム 50 mg のパラメータの対数変換値

バイアグラ OD フィルム 50 mg	パラメータ	対数変換値の 平均値の差	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間	
			下限	上限
水なしで服用	AUC ₁₄ (ng·hr/mL)	log(1.073)	log(0.996)	log(1.156)
	C _{max} (ng/mL)	log(0.987)	log(0.847)	log(1.150)
水で服用	AUC ₁₄ (ng·hr/mL)	log(0.990)	log(0.888)	log(1.104)
	C _{max} (ng/mL)	log(1.026)	log(0.864)	log(1.218)

4) 性差 (参考：外国人データ)

健康成人女性及び健康成人男性にシルденаフィル 50 mg を単回経口投与した時のシルденаフィル及び代謝物 UK-103,320 の薬物動態データを比較し、シルденаフィル及び代謝物 UK-103,320 の薬物動態に及ぼす性の影響を検討した。

その結果、シルденаフィル及び代謝物 UK-103,320 のいずれも C_{max} では女性においてやや低い傾向を示したものの、男性と女性における分布は大部分が重なっており、また AUC では男女間で同様な値を示し、性差は認められないものと考えられた。

(社内資料)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁹⁾

健康成人 16 例にシルденаフィル 50 mg を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルденаフィルの T_{max} は食後及び空腹時投与でそれぞれ 3.0 及び 1.2 時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少、T_{max} が 1.8 時間延長、t_{1/2} は 0.09 時間短縮した。C_{max} は食後投与で 149 ng/mL、空腹時投与で 255 ng/mL であり、AUC_∞ はそれぞれ 697.5 及び 806.2 ng·hr/mL であった。食後投与により C_{max} 及び AUC_∞ は空腹時に比べてそれぞれ 42% 及び 14% 有意に減少した(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)。

薬物動態パラメータに対する食事の影響 (健康成人、50 mg 単回経口投与)

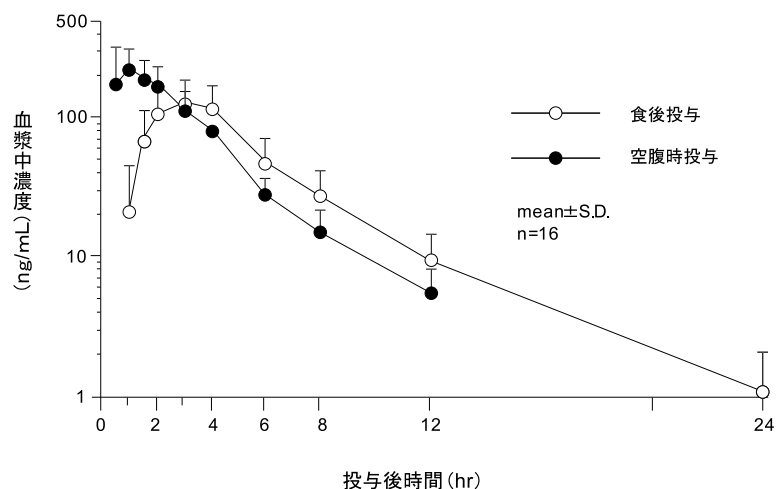
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
食 後	3.0 ± 0.8*	149 ± 55.6*	697.5 ± 289.4*	3.26 ± 0.88
空腹時	1.2 ± 0.5	255 ± 116	806.2 ± 269.4	3.35 ± 1.72

mean ± S. D.、n=16

* : p<0.05、分散分析

(注：本剤の日本で承認されている勃起不全(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)に対する用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

シルденаフィルの血漿中濃度推移に対する食事の影響（健康成人、50 mg 単回経口投与）



2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

日本人健康成人男性 20 例にシルденаフィル錠 50 mg 及び OD フィルム 50 mg を空腹時に単回経口投与したときの消失速度定数 (K_{el}) は、 0.34 h^{-1} (錠)、 0.34 h^{-1} (OD フィルム水なしで投与) 及び 0.35 h^{-1} (OD フィルム水で投与) であった²⁷⁾。

(参考：外国人データ)³⁰⁾

健康成人 12 例にシルденаフィル 50 mg を単回経口又は静脈内投与したときの K_{el} は、 0.17 h^{-1} (経口投与)、 0.18 h^{-1} (静脈内投与) であった。

(4) クリアランス

(参考：外国人データ)³⁰⁾

健康成人 12 例にシルденаフィル 50 mg を静脈内投与したときのクリアランスは、 40.8 L/h であった。

(5) 分布容積

(参考：外国人データ)³⁰⁾

健康成人 12 例にシルデナフィル 50 mg を静脈内投与したときの分布容積は、105 L であった。

(6) その他

活性代謝物の速度論的パラメータ²⁶⁾

健康成人男性 20 例にシルデナフィル錠 25、50、100 及び 150 mg を単回投与した時の主要代謝物である UK-103, 320 の血漿中濃度は投与後 0.7～0.8 時間で最高濃度を示し、 C_{max} 及び AUC_{∞} は未変化体に対してそれぞれ約 47～53% 及び 53～61% と低く、薬効に対する寄与は小さいと考えられる。血漿中の UK-103, 320 の濃度は、シルデナフィルの投与量の増加に伴い増加した。

(注：本剤の日本で承認されている剤形は錠及び OD フィルムのみである。また、日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

（外国人データ）

外国で実施された5つの第Ⅲ相試験（148-102、148-103、148-104、148-106、148-364）のデータを用いてポピュレーション解析を行った。

（社内資料）

(2) パラメータ変動要因

（外国人データ）

年齢、AST濃度、チトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害薬の併用によりシルデナフィルのクリアランス (CL/F) が有意 ($p < 0.001$) に減少した。CL/F は年齢が10歳増加すると4%、AST濃度が10単位増加すると6%、CYP3A4阻害薬の併用により14%減少した。

（社内資料）

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

（参考：外国人データ）³⁰⁾

健康成人12例にシルデナフィル50 mgを単回経口又は静脈内投与したところ、経口投与後のシルデナフィルのバイオアベイラビリティは41%であった。

単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（健康成人）

投与経路	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	生物学的利用率 (%)
経口	1.46 ± 0.72	159.5 ± 89.0	529.9 ± 215.7	4.07 ± 0.76	41.0
静脈内	0.73 ± 0.17	530.8 ± 154.6	1291 ± 455	3.92 ± 0.39	

(mean ± S. D.、n=12)

吸収部位³¹⁾（参考：ラット）

十二指腸、空腸、及び回腸

SD系ラットの消化管各部位（胃、十二指腸、空腸又は回腸）を常法に従い結紮し、腸管ループを作成した後、各部位に¹⁴C-シルデナフィル（0.5 mg）を投与し、各部位からのシルデナフィルの吸収を検討した。投与後0.1及び0.25時間にそれぞれの消化管ループ内の放射能を測定して残存率を求めた。投与後0.25時間における放射能の残存率は、胃、十二指腸、空腸及び回腸において投与量のそれぞれ85.2、27.6、18.5及び26.7%であった。以上の結果より、シルデナフィルは胃を除く消化管の各部位より速やかに吸収されるものと考えられる。

（注：本剤の日本で承認されている剤形は錠及びODフィルムのみである。また、日本で承認されている勃起不全（十分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）に対する用量は1日1回25 mg～50 mgである。）

吸収率（参考：外国人データ）^{32)、33)}

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-シルデナフィルを経口投与した時、放射能の尿中及び糞中への排泄率は静脈投与時とほぼ同様の値を示したことから、シルデナフィルは、経口投与後ほぼ 100% 吸収されるものと考えられる。（「VII-7. 排泄」の項参照）

OD フィルム投与時の口腔粘膜からの吸収

バイアグラ OD フィルムは口腔内崩壊剤であるが、バイアグラ OD フィルム 50 mg は水なしで服用した場合においてバイアグラ錠 50 mg と生物学的に同等であることが確認された²⁷⁾ ことから、バイアグラ OD フィルムの口腔粘膜からの吸収はないと考えられる。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

（参考：ラット）^{34)、35)}

雌雄有色ラットに ¹⁴C-シルデナフィル単回静脈内投与（4 mg/kg）したときの組織内濃度（全身オートラジオグラム）データより、シルデナフィルは血液－脳関門通過性を有するものの、中枢神経系への移行は少ないことが示されている。

(2) 血液－胎盤関門通過性

（参考：ラット）^{36)、37)}

SD 系妊娠ラットにシルデナフィルを妊娠 6 日から 17 日まで 200 mg/kg を経口投与した結果、胎児中の濃度はシルデナフィルで 12.05 μ g/g、代謝物（UK-103, 320）で 3.12 μ g/g であった。また、New Zealand White 妊娠ウサギに、シルデナフィルを妊娠 6 日から 18 日まで 10 mg/kg を経口投与した結果、胎児にはシルデナフィル及び代謝物（UK-103, 320）ともに検出されなかった（検出限界はいずれも 0.10 μ g/g）。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

（注：本剤の日本で承認されている剤形は錠及び OD フィルムのみである。また、日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は 1 日 1 回 25 mg ～50 mg である。）

(5) その他の組織への移行性^{34)、35)}

精液への移行 (外国人データ)

健康成人男性 16 例を対象にシルデナフィル 100 mg を単回経口投与後 1.5 及び 4.0 時間に採取した精液中のシルデナフィル濃度はそれぞれ 51.4 ng/mL 及び 15.5 ng/mL であり、同時間の血漿中濃度に対して約 18%の濃度であった。投与 1.5 時間後の精液中のシルデナフィル量は投与量に対して 0.0002%未満とわずかであった。なお、シルデナフィル投与により、精子の運動能、精子数及び射精量等に変化は認められなかった。

(社内資料)

シルデナフィルの精液中への移行 (健康成人)

	血漿中			精液中		
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₆ (ng·hr/mL)	濃度 (ng/mL)		移行量 (ng) 1.5 hr
				1.5 hr	4.0 hr	
シルデナフィル	1.40±0.49	331±116	841±293	51.4±30.1	15.5±5.6	188±146

(mean±S. D.、n=16)

シルデナフィルの精子運動能及び精液分析パラメータに及ぼす影響 (健康成人)

精子運動能

運動%	静止%	急速%	緩徐%	緩徐運動速度 (μ m/sec)	頭部側方移動 平均値 (μ m)
-0.1 (-5.2, 5.0)	0.1 (-5.0, 5.2)	-2.6 (-6.4, 1.3)	-1.5 (-4.5, 1.5)	-0.70 (-1.61, 0.20)	-0.04 (-0.16, 0.08)

二次的精液分析パラメータ

精子数 ($\times 10^6$)	精子密度 ($\times 10^6$ /mL)	異常形態%	生存精子%	射精された精液量 (mL)	射精された精液粘度 (秒)
22.3 (-44.1, 88.7)	10.5 (-8.5, 29.4)	1.16 (-0.01, 2.32)	-1.7 (-5.3, 1.8)	0.027 (-0.299, 0.352)	88.7% (72.4, 108.8)

シルデナフィルとプラセボ投与群間の平均値の差 (シルデナフィル-プラセボ) を示す。

精液粘度については、幾何平均値の比 (シルデナフィル/プラセボ) を示す。

括弧内は 95%信頼区間を示す。

(注: 本剤の日本で承認されている勃起不全 (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) に対する用量は 1 日 1 回 25 mg~50 mg である。)

組織内放射能濃度（参考：ラット）

雄性及び雌性の有色ラットに ^{14}C -シルデナフィルを単回静脈内投与（4 mg/kg）した時の全身オートラジオグラムより、各組織への移行性を検討した。投与後 24 時間では、網膜のみに高濃度の放射能が認められ、シルデナフィル又はその代謝物がメラニン親和性を有することが示唆された。雌性ラットでは、組織中の放射能濃度は雄性ラットより高く、放射能の消失に性差が認められた。

^{14}C -シルデナフィル反復経口投与後の放射能の分布パターンは単回投与時と類似しており、過剰な蓄積を示す組織は認められなかった。

雌雄ラット（Lister Hooded 系）に ^{14}C -シルデナフィル 4 mg/kg を
単回静脈内投与した時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$)							
	雄				雌			
	0.1 時間	1 時間	6 時間	24 時間	0.1 時間	1 時間	6 時間	24 時間
血液	1.62	0.28	BLQ	BLQ	1.08	0.78	0.15	BLQ
脳	1.42	BLQ	BLQ	BLQ	0.55	0.20	BLQ	BLQ
松果体	6.28	1.16	BLQ	BLQ	3.12	2.07	0.65	BLQ
下垂体	7.98	2.02	0.31	BLQ	5.11	2.93	0.74	BLQ
眼（網膜）	23.26	27.98	15.08	14.47	16.29	36.36	34.14	20.22
眼（眼房水）	0.18	0.18	0.17	BLQ	0.21	0.27	0.43	0.18
ハーパー腺	5.40	6.04	1.46	0.17	4.82	10.54	2.43	0.16
顎下腺	3.38	1.39	BLQ	BLQ	3.05	2.46	0.76	BLQ
心臓	5.54	1.02	BLQ	BLQ	3.56	2.06	0.70	BLQ
肺	9.80	2.97	1.05	BLQ	8.23	5.15	3.55	BLQ
肝臓	3.64	4.90	0.87	0.17	6.20	5.76	1.94	BLQ
副腎	12.00	2.10	0.17	BLQ	6.99	3.65	0.92	BLQ
膵臓	4.47	1.64	BLQ	BLQ	3.22	2.55	0.69	BLQ
脾臓	1.59	1.36	0.15	BLQ	3.04	2.68	0.65	BLQ
腎臓（皮質）	11.04	1.99	0.16	BLQ	4.35	2.96	0.70	BLQ
腎臓（髄質）	5.78	3.90	0.24	BLQ	3.41	2.40	1.13	BLQ
脂肪組織	0.33	0.51	BLQ	BLQ	0.89	1.69	0.40	BLQ
骨格筋	4.26	0.55	BLQ	BLQ	2.10	1.24	0.29	BLQ
子宮	—	—	—	—	0.19	0.22	0.46	0.18
前立腺	2.67	0.61	BLQ	BLQ	—	—	—	—
精囊	1.81	0.45	BLQ	BLQ	—	—	—	—
精巣	0.93	0.26	BLQ	BLQ	—	—	—	—
骨髄	3.98	0.68	BLQ	BLQ	2.50	1.44	0.53	BLQ
小腸	1.19	77.94	3.94	BLQ	1.41	95.43	45.89	0.65
大腸	0.12	1.08	109.39	0.77	BLQ	BLQ	20.82	3.49
胃内容物	0.11	8.64	0.58	BLQ	4.20	45.27	10.31	0.18
尿	0.77	37.69	6.59	BLQ	測定せず	89.04	9.79	BLQ

各時点 n=1

BLQ：定量限界値 (<0.13 $\mu\text{g eq. /g}$)

(6) 血漿蛋白結合率

日本人健康成人男性 19 例にシルデナフィル 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿蛋白結合率は、96.5%であった。

(社内資料)

(参考：in vitro)

平衡透析法による in vitro 試験において、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は、0.01～10.0 μg/mL の濃度範囲で 96.2～96.5%であり、濃度によらず一定値を示した³⁸⁾。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した³⁹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)

代謝部位：肝臓⁴⁰⁾

代謝経路：シルデナフィルの主要代謝経路は、N-メチルピペラジン及びN-メチルピラゾール部位のいずれかにおける脱メチル化、ピペラジン環の酸化及びピペラジン環の開裂、脂肪側鎖の水酸化の5つの経路が考えられている。

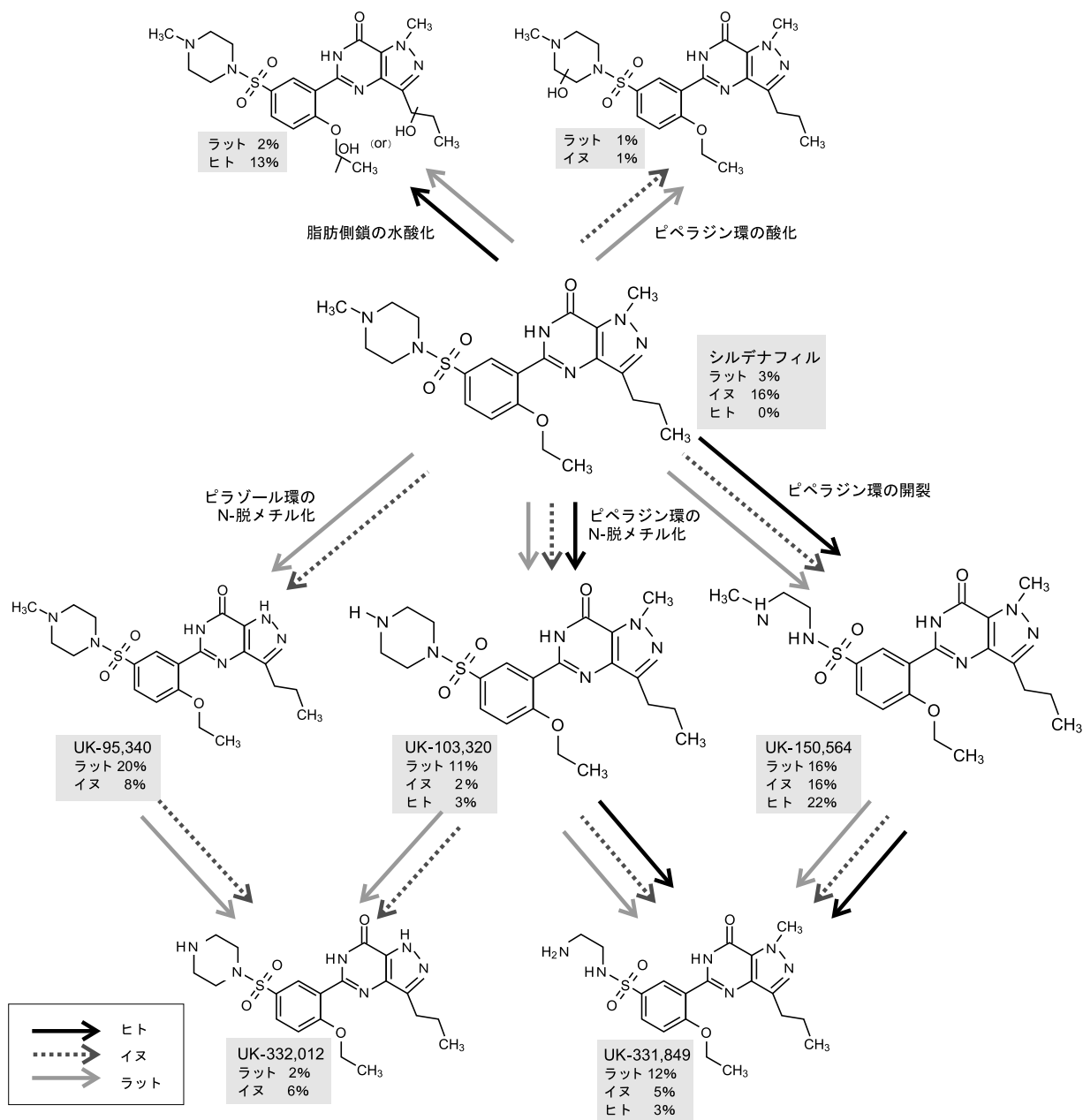
健康成人男性 6 例に、¹⁴C-シルデナフィル (溶液) 50 mg を空腹時に単回経口投与し、血漿中、尿中及び糞中の代謝物を検討した。血漿中には未変化体が最も多く存在し、投与 1 時間後及び 8 時間後の血漿中放射能に対する割合はそれぞれ 47%及び 14%であった。その他、UK-103, 320、UK-150, 564 及び脂肪側鎖水酸化物が検出された。投与後 24 時間までの尿中代謝物は脂肪側鎖水酸化物が最も多く検出され、投与量に対する割合は 5.2%であった。その他、8 種類の代謝物が検出されたがいずれも 1.5%未満であった。また、投与後 72 時間までの糞中排泄物は UK-150, 564 が最も多く検出され、投与量に対する割合は 22%であった。その他、16 種類の代謝物が検出されたがいずれも 5%未満だった³²⁾。

これらの結果及びラット、イヌにおける検討から、シルデナフィルのラット、イヌ及びヒトにおける代謝経路は以下の通りと考えられる⁴¹⁾。

(社内資料)

(注：本剤の日本で承認されている勃起不全 (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) に対する用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

シルデナフィルのラット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路
 (糞中における各代謝物の投与放射能に対する割合)

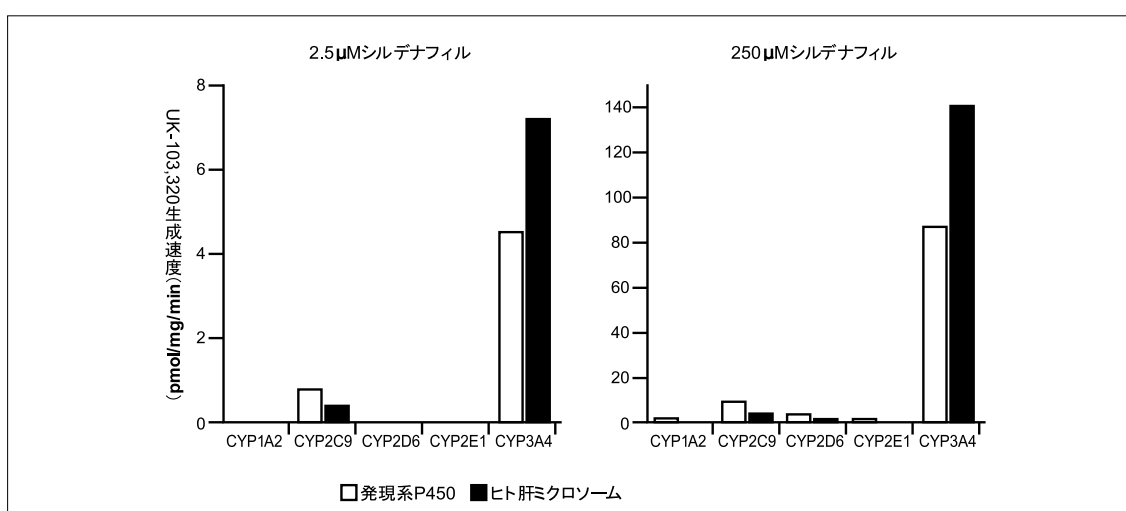


(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

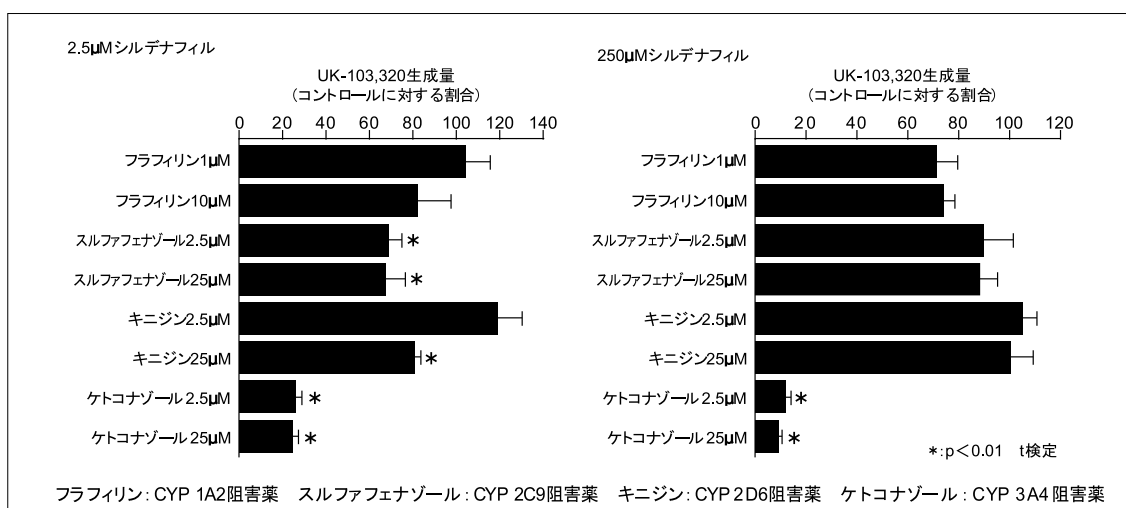
(参考: *in vitro*)⁴²⁾、⁴³⁾

CYP450 及びヒト肝ミクロソームを用いてシルデナフィルから UK-103,320 (*N*-脱メチル体) への代謝に関与する P450 分子種を検討した。UK-103,320 の生成速度は CYP3A4 が最も速く、次いで CYP2C9 であった。またヒト肝ミクロソームを用いたシルデナフィルの代謝に及ぼす各種 CYP 阻害薬の影響の検討より、シルデナフィルの代謝は CYP3A4 の特異的阻害剤であるケトコナゾールにより最も強く阻害され、CYP2C9 の特異的阻害剤であるスルファフェナゾールでも阻害された。したがってシルデナフィルの代謝には主として CYP3A4 が関与しており、CYP2C9 もわずかであるが関与していると考えられる。(「VIII-7. 相互作用」の項参照)

各種チトクローム P450 発現系におけるシルデナフィルの *N*-脱メチル体への代謝



シルデナフィルの *N*-脱メチル体への代謝に及ぼす各種チトクローム P450 阻害薬の影響



(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(参考：外国人データ)

初回通過効果：有り

割合：

健康成人男性 6 例に ^{14}C -シルデナフィルを経口投与した時の吸収はほぼ完全であると考えられており、ヒトにおけるバイオアベイラビリティが 41% であることから比較的大きな初回通過効果を受けると考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(参考：*in vitro*)¹⁹⁾、⁴⁴⁾

シルデナフィルのヒトにおける代謝物である UK-103, 320 及び UK-150, 564 はそれぞれ PDE5 阻害作用を示し、*in vitro*においてシルデナフィルの 1/2.5 及び 1/11 であり、血漿中の存在割合を考慮するとシルデナフィルの薬理作用におけるこれらの代謝物の寄与は少ないと考えられる。

7. 排泄

主に糞中に排泄される。

・尿中排泄

単回投与：健康成人 6 例にシルデナフィル 10、25、50、75、100 及び 150 mg を単回経口投与した時の投与後 48 時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、0.3~0.6%と僅かであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した⁴⁾。

反復投与：健康成人 6 例にシルデナフィル 50 mg 又は 100 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体 24 時間毎の尿中排泄率は 0.2~0.9%の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった⁵⁾。

・糞中排泄 (参考：外国人データ)³²⁾、³³⁾

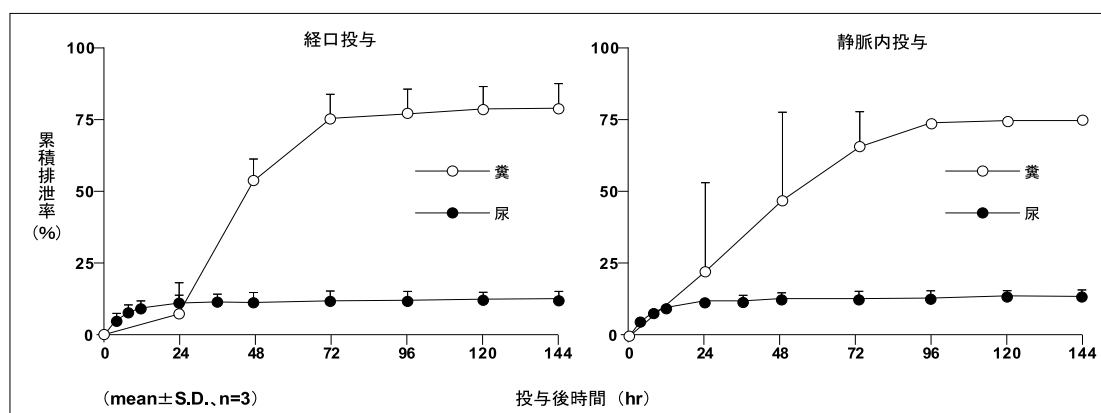
健康成人男性 6 例に、 ^{14}C -シルデナフィル 50 mg を単回経口投与又は 25 mg を静脈内投与した時、投与後 144 時間までの尿中及び糞中の累積排泄率は下記の通りであった。

^{14}C -シルデナフィルを健康成人に単回経口投与又は
静脈内投与した時の累積尿中及び糞中排泄率

	尿中	糞中	合計
経口投与	12.3%	79.0%	91.3%
静脈内投与	13.0%	75.5%	88.5%

(注：本剤の日本で承認されている剤形は錠及び OD フィルムのみである。また、本剤の日本で承認されている勃起不全(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)に対する用量は 1 日 1 回 25 mg~50 mg である。)

¹⁴C-シルденаフィルを健康成人に単回経口投与又は
単回静脈内投与した時の放射能の尿中及び糞中排泄率



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

血液透析 (参考: 外国人データ) ⁴⁵⁾

末期腎疾患男性 16 例にシルденаフィル 50 mg を血液透析 2 時間前及び 2 時間後に投与し、本剤及びその代謝物の薬物動態を比較した結果、透析前後での薬物動態は同等であった。また透析液中における本剤及び代謝物の回収量は投与量の 1% 以下であり、透析によりほとんど除去されなかった。

(注: 本剤の日本で承認されている勃起不全 (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) に対する用量は 1 日 1 回 25 mg ~ 50 mg である。)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者における薬物動態 (参考：外国人データ)⁴⁶⁾

健康成人 12 例及び肝機能障害患者 12 例 (Child-Pugh Class A : 7 例、Class B : 5 例) にシルデナフィル 50 mg を単回経口投与した時の肝機能障害患者におけるシルデナフィルの C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値は健康成人と比較して、それぞれ約 47% 及び 85% 増加し、シルデナフィルのクリアランス (CL/F) は 46% 低下した。また、主要代謝物である UK-103, 320 の C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値は、健康成人と比較して、それぞれ約 87% 及び 155% 増加した。
(社内資料)

肝機能障害患者及び健康成人における薬物動態パラメータ (50 mg 単回経口投与)

	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	AUC_{∞} 比 (%)	Kel (/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	fu (%)	CL/F (mL/min)
健康成人	シルデナフィル	1.38 ±0.31	155 ±56	664 ±254	52	0.215 ±0.059	3.23	3.46 ±0.61
	UK-103, 320	1.29 ±0.33	83 ±38	343 ±162		0.223 ±0.101	3.10	—
肝機能 障害患者	シルデナフィル	1.58 ±0.36	228 ±131	1225 ±296*	71	0.163 ±0.051*	4.26	3.70 ±1.34
	UK-103, 320	1.46 ±0.40	155 ±51**	873 ±343***		0.120 ±0.048**	5.80	5.55 ±1.45

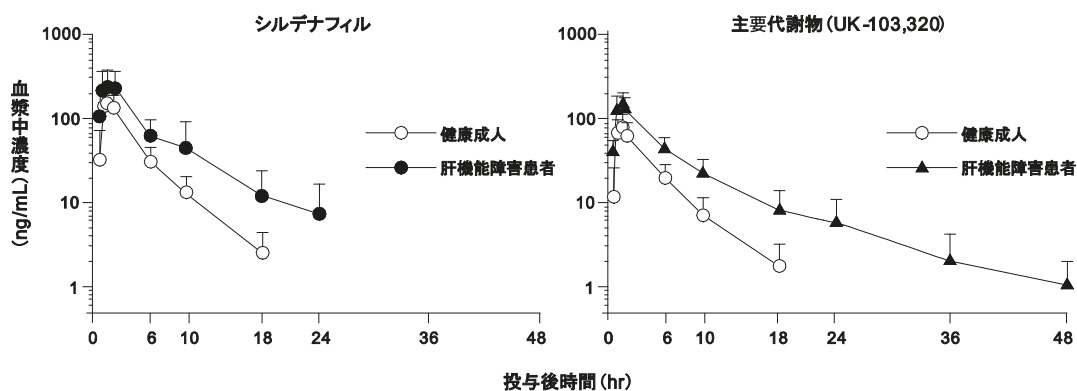
(mean ± S. D., n=12)

AUC 比は、UK-103, 320/シルデナフィル

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$, t 検定、健康成人と比較して有意差有り。

UK-103, 320 : 主要代謝物、Kel : 消失速度定数、fu : 血漿中遊離型薬物の割合

肝機能障害患者及び健康成人におけるシルデナフィル及び主要代謝物の血漿中濃度
(50 mg 単回経口投与)



(注：本剤の日本で承認されている勃起不全 (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) に対する用量は 1 日 1 回 25 mg ~ 50 mg である。)

参 考 Child-Pugh スコアによる重症度⁴⁷⁾

	スコア		
	1	2	3
脳症	(-)	1 & 2 度	3 & 4 度
腹水	(-)	軽度	中等度
血清ビリルビン	<2 mg/dL	2~3 mg/dL	>3 mg/dL
(原発性胆汁性肝硬変の場合)	<4 mg/dL	4~10 mg/dL	>10 mg/dL
血清アルブミン	>3.5 g/dL	2.8~3.5 g/dL	<2.8 g/dL
プロトロンビン時間	1~4 秒延長	4~10 秒延長	>10 秒延長

Child-A : スコア 5~6、B : スコア 7~9、C : スコア 10~15

【本剤の使用上の注意（抜粋）】

2. 禁忌（抜粋）

2.4 重度の肝機能障害のある患者

6. 用法及び用量（抜粋）

肝障害のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25 mg を開始用量とすること。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。本剤は主として肝臓で代謝され、糞中に排泄されることから、肝硬変等の重度の肝機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血漿中濃度が増加する可能性がある。

9.3.2 肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害のある患者を除く）

低用量（25 mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。血漿中濃度が増加することが認められている。

(2) 腎機能障害患者における薬物動態（参考：外国人データ）⁴⁶⁾

健康成人 8 例及び腎機能障害患者 16 例にシルденаフィル 50 mg を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度（クレアチニンクリアランス：Ccr=50~80 mL/min）及び中等度（Ccr=30~49 mL/min）の腎機能障害患者では血漿中シルденаフィルの C_{max} 及び AUC_{∞} は健康成人における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者（Ccr<30 mL/min）では C_{max} 及び AUC_{∞} とともに健康成人被験者に比べて約 2 倍高い値を示した。

（社内資料）

腎機能障害患者及び健康成人における薬物動態パラメータ（50 mg 単回経口投与）

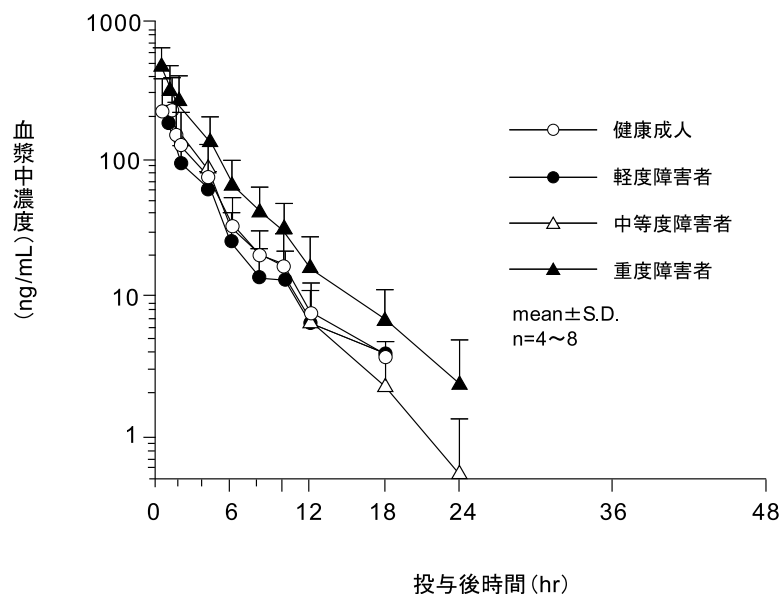
腎機能障害の程度 Ccr (mL/min)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	fu (%)	CL/F (mL/min)
正 常 (>80) n=8	0.8±0.3	246±120	756±373	3.4	2.7±0.8	1102±594
軽 度 (50~80) n=5	0.8±0.4	256±77	683±164	4.2	2.4±0.7	1220±313
中等度 (30~49) n=4	1.0±0.4	288±188	882±415	3.0	2.0±0.5	945±317
重 度 (<30) n=7	0.5±0.0	464±162**	1519±639**	3.9	2.2±0.5	549±193**

(mean±S.D.)

** : p<0.01、分散分析、健康成人と比較して有意差有り。

（注：本剤の日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は 1 日 1 回 25 mg~50 mg である。）

腎機能障害患者及び健康成人における血漿中濃度推移 (50 mg 単回経口投与)



【本剤の使用上の注意 (抜粋)】

6. 用法及び用量 (抜粋)

重度の腎障害 (Ccr < 30 mL/min) のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25 mg を開始用量とすること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害 (Ccr < 30 mL/min) のある患者

低用量 (25 mg) から投与を開始するなど慎重に投与すること。血漿中濃度が増加することが認められている。

(3) 高齢者における薬物動態 (参考：外国人データ) ^{46), 48)}

健康高齢者 (65 歳以上) 15 例及び健康若年者 (18~45 歳) 15 例にシルденаフィル 50 mg を単回経口投与した時の T_{max} は、高齢者及び若年者でそれぞれ 1.2 時間及び 1.1 時間となりほぼ同様であった。 C_{max} は高齢者で 302.5 ng/mL、若年者で 178.2 ng/mL であり、高齢者は若年者より 60~70% 高い値を示した。 AUC_{∞} は高齢者及び若年者でそれぞれ 1077.0 及び 586.0 ng·hr/mL となり、高齢者が若年者の約 2 倍高い値を示した。 $t_{1/2}$ は高齢者で 3.8 時間、若年者で 2.6 時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが 48% 低下した。

(注：本剤の日本で承認されている勃起不全 (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) に対する用量は 1 日 1 回 25 mg~50 mg である。)

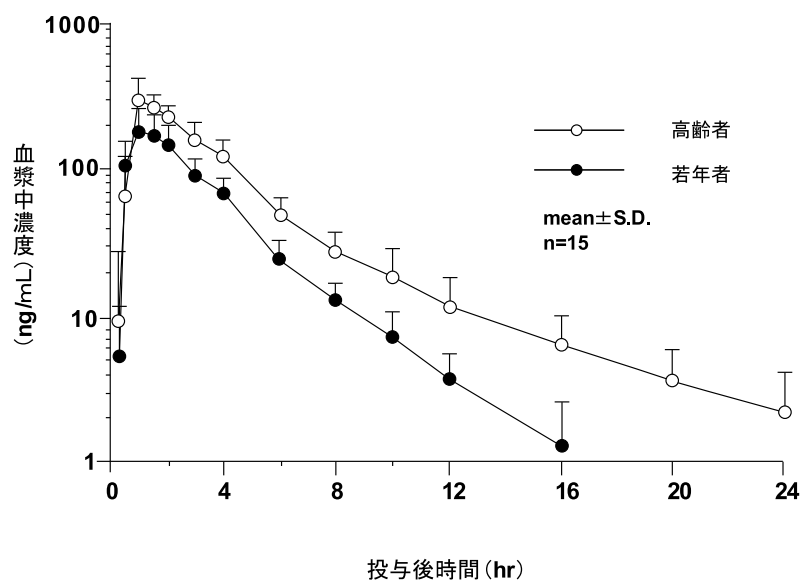
高齢者及び若年者における薬物動態パラメータ (50 mg 単回経口投与)

被験者	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Kel (/hr)	t _{1/2} (hr)	fu (%)	CL/F (mL/min)
高齢者 (65歳以上)	1.2 ±0.4	302.5 ±102.0***	1077.0 ±283.1***	0.183 ±0.091**	3.8	3.4 ±1.1*	800.2 ±219.9
若年者 (18~45歳)	1.1 ±0.3	178.2 ±70.4	586.0 ±204.7	0.268 ±0.064	2.6	4.3 ±1.1	1537.2 ±721.8

(mean±S.D.、n=15)

*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001、分散分析、若年者と比較して有意差有り。

高齢者及び若年者における血漿中濃度推移 (50 mg 単回経口投与)



【本剤の使用上の注意 (抜粋)】

6. 用法及び用量 (抜粋)

高齢者 (65歳以上) については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25 mg を開始用量とすること。

9.8 高齢者

低用量 (25 mg) から投与を開始するなど慎重に投与すること。高齢者では本剤のクリアランスが低下する。

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、一酸化窒素（NO）による全身の血管平滑筋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、硝酸剤あるいはその他の一酸化窒素（NO）供与剤との併用は降圧作用を増強し、場合によっては死亡事故につながる可能性がある。すでに、外国及び国内（個人輸入によるもの）において併用による死亡の有害事象が報告されていることから、本剤処方前に、いかなる剤形であっても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確認する必要がある。

1.2 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。[2.3、2.5、2.6、8.1、9.1.1、11.2 参照]

<解説>

性行為時には心拍数、血圧、心筋酸素消費量が増加することが知られている。例えば不安定狭心症は心筋梗塞に進展する危険があり、入院治療が原則とされている。また重度の心不全では身体活動そのものが著しく制限されており、いずれも性行為は不適当と考えられる。

また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市販後に報告されているので、本剤処方前に、心血管系障害の有無等を十分に確認する必要がある。

なお、「気分が悪くなる」といった症状は、重篤な副作用の前駆症状である可能性があり、十分注意する必要がある。

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>

国内の臨床試験で「かゆみ」「眼瞼腫痒感」「発疹」が、また外国の臨床試験で因果関係ありとされた「発疹」が、過敏反応の関与が否定できない副作用症状として報告されている。

なお、本剤には有効成分シルデナフィルクエン酸塩以外に、添加剤として青色2号等が処方されており（バイアグラ錠のみ）、これらのいずれの成分に対しても過敏症の既往歴がある場合は禁忌である。

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>

本剤はサイクリック GMP (cGMP) 特異的ホスホジエステラーゼタイプ 5 (PDE5) 阻害薬であり、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、硝酸剤あるいはその他の一酸化窒素 (NO) 供与剤との併用は血圧低下を増強し、場合によっては死亡事故につながる可能性があるため、禁忌である。

2.3 心血管系障害を有するなど性行為が不適當と考えられる患者 [1. 2、8. 1 参照]

<解説>

性行為時には心拍数、血圧、心筋酸素消費量が増加することが知られている。例えば既往歴として過去 6 ヶ月以内に心不全、不安定狭心症あるいは生命に危険のある不整脈を発症した患者は、対象として不適當と考えられ臨床試験においても除外した。

したがって、心血管系障害を有するなど性行為が不適當と考えられる患者には、禁忌である。

2.4 重度の肝機能障害のある患者 [9. 3. 1 参照]

<解説>

肝硬変患者 12 例 (Child-Pugh 分類 A7 例、B5 例) 及び健康成人男性 12 例を対象 (外国人) に、本剤 50 mg を単回経口投与した試験では、肝機能障害患者における本剤の有効成分シルデナフィルの C_{max} 及び AUC の平均値は健康成人に比較してそれぞれ約 47% 及び 85% 増加し、クリアランスが 46% 減少した。

本剤は主として肝臓で代謝され、糞中に排泄されることから、肝硬変等の重度の肝機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血漿中濃度が増大する可能性があるため、臨床試験において除外対象となった。

したがって、これらの患者には禁忌である。

2.5 低血圧の患者（血圧<90/50 mmHg）又は治療による管理がなされていない高血圧の患者（安静時収縮期血圧>170 mmHg 又は安静時拡張期血圧>100 mmHg） [1.2、8.1 参照]

<解説>

本剤は全身の血管平滑筋に存在するホスホジエステラーゼタイプ 5（PDE5）を阻害することにより血管拡張作用をあらわす可能性がある。

健康成人男性に本剤 10～150 mg を単回投与した第 I 相臨床試験においても、有意ではないが、収縮期及び拡張期の血圧低下が認められた。

血圧 90/50 mmHg 未満の低血圧患者は、臨床試験において除外対象となった。

また、国内の臨床試験では悪性高血圧の既往を有する患者、外国の臨床試験では悪性高血圧及び安静時収縮期血圧が 170 mmHg を超えるか、又は、拡張期血圧が 100 mmHg を超える高血圧症患者は対象から除外されている。

したがって、これらの患者には禁忌である。

（注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。）

2.6 脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者 [1.2、8.1、9.1.1 参照]

<解説>

脳血管障害後の患者では、血圧の変化に対して脳循環を一定に保つ自動調節能が障害されており、血圧下降が脳循環の低下に結びつく可能性が指摘されている。本剤は、全身の血管拡張作用による軽度の血圧低下を起こす可能性があることから、臨床試験においても過去 6 ヶ月以内に脳梗塞・脳出血の既往のある患者は対象から除外した。

心筋梗塞後患者については、性行為そのものが心臓のリスクを伴うこと（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」8.1 の項参照）があり、対象として不適当と考えられ臨床試験においても発作の既往歴を有する患者は除外対象となった。

したがって、脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者には禁忌である。

2.7 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。]

<解説>

網膜色素変性症 (pigmentary retinal degeneration, retinitis pigmentosa) は、学齢期に夜盲で始まり、視野狭窄や視力低下が次第に進行し、失明に至りうる両眼性遺伝性の網膜疾患である。本症は緩徐に進行する網膜視細胞の変性（通常初期では杆体、進行すると錐体も関与する）であり、その一部にホスホジエステラーゼタイプ 6 (PDE6) のβサブユニット遺伝子異常を有することが知られている。遺伝形式は一様でなく、常染色体劣性遺伝が多いとされているが、優性遺伝、伴性遺伝などの形式もある。また、血族結婚により多く発生すると報告されている。

網膜視細胞には PDE6 が分布し、本剤は陰茎海綿体 PDE5 に対する阻害作用の約 1/10 の効力で、PDE6 の活性を阻害することが認められているため、網膜色素変性症の患者は、臨床試験において除外対象となった。

したがって、これらの患者には禁忌である。

2.8 アミオダロン塩酸塩（経口剤）を投与中の患者 [10.1 参照]

<解説>

類薬であるバルデナフィルとアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc 延長作用が増強するおそれがあることが報告されている⁴⁹⁾。本剤とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc 延長があらわれたという報告はないが、本剤もバルデナフィルと同じ PDE5 阻害薬であることから、バルデナフィルで認められた心臓再分極に対する作用が、本剤においても同様に認められる可能性が完全には否定できない。また、アンカロン錠（アミオダロン塩酸塩経口剤）の添付文書においては、既に本剤及びバルデナフィルとの併用を禁忌としている。

したがって、本剤においてもアミオダロン塩酸塩（経口剤）を「禁忌」に記載し、注意喚起することとした。

2.9 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者 [10.1 参照]

<解説>

リオシグアトとの併用により、細胞内 cGMP 濃度が増大し、症候性低血圧を起こすことがある⁵⁰⁾。また、リオシグアトの添付文書において、本剤及びリオシグアトとの併用について「禁忌」及び「併用禁忌」に記載されていること、CCDS* (Company Core Data Sheet：企業中核データシート) との整合性に基づき、本剤においても同様にリオシグアトを記載し注意喚起することとした。

*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国本社が作成する文書

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」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. 用法又は用量に関連する注意」を参照すること。

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。[1.2、2.3、2.5、2.6、9.1.1 参照]

<解説>

性行為時には心拍数、血圧、心筋酸素消費量が増加することが知られている。死亡事故につながる可能性があるため、心血管系障害のないことを十分に確認すること。

「VIII-1. 警告内容とその理由」1.2 及び「VIII-2. 禁忌内容とその理由」2.3 を参照。

8.2 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）が外国市販後有害事象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、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。

<解説>

持続勃起症（プリアピズム：priapism）は、性欲を伴わない陰茎の持続的で不可逆的な勃起状態をいい、陰茎海綿体からの血液流出が障害されるか、もしくは流入する血液量が増加して海綿体に血液がうっ滞することによって起こる。勃起症状は6時間以上持続して痛みを伴う。

症状により数時間続くと酸素が欠乏し、組織が損傷を受け勃起機能を永続的に損なうことがあるため、治療する必要がある。直ちに泌尿器科専門医の処置が必要となる。

持続勃起に対する処置（白井將文らの方法）^{51)、52)}

1. 22 G 翼状針を使用し陰茎海綿体から脱血し生食で灌流する（10 時又は 2 時の方向から穿刺）。
2. 以下のいずれかひとつの α 交感神経刺激剤を生食で溶解し陰茎局部にゆっくり注射する。
 - 1) エチレフリン塩酸塩*2 mg [エホチール注*（1 mL 中 10 mg）の 0.2 mL を生食で希釈し使用する。]
 - 2) アドレナリン*0.01~0.03 mg [ボスミン注*（1 mL 中 1 mg）の 0.01~0.03 mL を生食で希釈し使用する。]
3. 症状が回復しなければさらに、同量追加する。
ほとんどの場合 1. 2. の処置で回復する。ただし、発症後 8 時間以内に処置する必要がある。
4. 以上がすべて無効の場合、鑑別診断後、亀頭-海綿体シャントなどの処置が必要になるので泌尿器科専門医に連絡する。

*重要な基本的注意に「過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等が現れることがあるので、過量投与にならないように注意する。」、適応上の注意に「点滴静注で大量の注射液が血管外に漏出した場合、局所の虚血性壊死があらわれることがあるので注意する。」等の記載があるので、使用の際にはそれぞれの製品添付文書を確認すること。

8.3 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、自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。

<解説>

国内での臨床試験において「めまい」、「視覚障害（彩視症、光視症等）」又、外国の臨床試験においても「めまい」、「視覚異常」が認められている。

「めまい」は本剤の薬理作用であるホスホジエステラーゼ タイプ 5 (PDE5) の阻害を介する全身の血管拡張とそれに伴う起立性低血圧が関連している可能性がある。本剤による「視覚障害（異常）」は、ものが色づいて見える「彩視症」（青視症、赤視症等）、光がまぶしく感じる「光視症」などの色覚異常、視力・視野の異常及びその他の障害（「眼球充血」等）に分けられる。このうち色覚異常は網膜の PDE6 阻害作用に関連すると考えられている。国内の第 I 相単回投与臨床試験では、150 mg 投与群で 6 例中 2 例に青視症及び複視、赤視症が認められた。

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否定できないため記載した。

（注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg~50 mg である。）

8.4 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>

海外で実施された試験において、シルденаフィル投与により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）が発現するリスクがあることから記載した。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以前にある患者

心血管系障害の有無等を十分確認すること。[1.2、2.6、8.1 参照]

<解説>

脳梗塞・脳出血や心筋梗塞については、「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」2.6及び、心血管系障害については、「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」2.3の項を参照。

9.1.2 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>

Peyronie病（陰茎形成硬結症）は陰茎海綿体白膜の線維性硬結を主徴とする疾患で、陰茎硬化症などとも呼ばれている。硬結のため勃起時に陰茎の痛みと屈曲を来し、性交困難や性交不能を訴える場合がある。

陰茎の線維化はPeyronie病の他に長時間の持続勃起症によって発症することが知られている。また、陰茎の屈曲は勃起時に外力が加わることによって起こる陰茎折症の症状として認められている。このような陰茎の構造上の欠陥を有する患者では、性行為そのものが困難で、勃起時に伴う痛みを生じる可能性があり、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」に記載した。

9.1.3 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>

持続勃起症（priapism）は、性欲を伴わない陰茎の持続的で不可逆的な勃起状態をいい、陰茎海綿体からの血液流出が障害されるか、流入する血液量が増加して海綿体にうっ滞することによって発症し、6時間以上持続する痛みを伴う勃起症状が起こる。

持続勃起症はさまざまな血液疾患に合併しうることが知られており、鎌状赤血球性貧血では赤血球変形能低下に伴う血液粘度の上昇（過粘稠度症候群）により血液がうっ滞し、持続勃起症が起こると考えられている。多発性骨髄腫でも、過粘稠度症候群が原因とされている。また白血病では末梢血白血球の異常な増加により過粘稠度症候群を来し、持続勃起症を誘発するものと考えられている。勃起の持続が数時間続くと酸素が欠乏し、組織が損傷を受けることがあるため、持続勃起症の素因となりうる疾患を有する患者を「9.1 合併症・既往歴等のある患者」に記載した。

9.1.4 PDE5 阻害薬又は他の勃起不全治療薬を投与中の患者

併用使用に関する安全性は確立していない。

<解説>

現在「陰萎」（勃起不全と同義の古い用語）に適応を有する薬剤は漢方薬だけである。機能性（心因性）ないし器質性 ED に対しては、正式な適応はないが、末梢神経の賦活や末梢循環を改善する目的でビタミン B₁₂、ビタミン E、カリジノゲナーゼ製剤、不安緊張の強い例に抗不安剤、男性ホルモン低下例には男性ホルモン剤が使用されることがある。また器質性 ED のうち陰茎そのものの器質的変化がなく、神経性で血管障害を伴わない場合に、陰茎海綿体内に血管作動薬（パパペリン塩酸塩、フェントラミンメシル酸塩、フェノキシベンザミン※、プロスタグランジン E₁ など）を注入することも行われている。しかしこれらの薬剤と本剤を併用した場合の安全性及び有効性についての検討は行われておらず、併用は避けることが望ましいと考えられる。

本邦において同じ作用機序（PDE5 阻害）で「肺動脈性肺高血圧症」と「勃起不全」のように異なる効能又は効果、同一成分でありながら異なる販売名の薬剤が複数販売されている。また、肺動脈性肺高血圧症に PDE5 阻害薬を処方する医師は肺高血圧症治療の専門医であるのに対し、勃起不全に PDE5 阻害薬を処方する医師は多岐にわたることが想定される。これらの状況を踏まえ、医薬品医療機器総合機構と検討を行い、注意喚起を行うこととした。

※本邦未承認

9.1.5 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>

血小板にはホスホジエステラーゼ タイプ 5 (PDE5) が分布することが知られており、シルденаフィルは血小板凝集能に影響する可能性が考えられる。

in vitro 及び *in vivo* の実験においてニトロプルシドナトリウム (NO 供与剤) との併用により血小板凝集抑制作用を増強することが認められた。また国内、外国の臨床試験においても出血性疾患又は消化性潰瘍を有する患者は原則として投与対象から除外されており、安全性が確立されていないので「9.1 合併症・既往歴等のある患者」に記載した。

9.1.6 多系統萎縮症 (Shy-Drager 症候群等) のある患者

本剤の血管拡張作用により、原疾患による低血圧を増悪させることがある。

<解説>

外国の臨床試験において、多系統萎縮症 (6 例) 又は特発性パーキンソン症候群 (10 例) を合併する勃起不全患者を対象にシルденаフィルを投与したところ、多系統萎縮症でかつ起立性低血圧のある患者 (3 例) においてのみ重度の血圧低下が認められた。

多系統萎縮症では自律神経系の障害によりしばしば起立性低血圧を呈することがあり、シルденаフィルにより原疾患による起立性低血圧を増悪させるおそれがあるため、慎重な投与が必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害 (Ccr < 30 mL/min) のある患者

低用量 (25 mg) から投与を開始するなど慎重に投与すること。血漿中濃度が増加することが認められている。 [16.6.1 参照]

<解説>

腎機能障害患者 16 例及び健康成人 8 例を対象 (外国人) に、本剤 50 mg を単回経口投与した時のシルденаフィル及び血漿中主要代謝物 (UK-103, 320) の血漿中濃度を検討したところ、腎機能低下が軽度 (クレアチンクリアランス Ccr = 50~80 mL/分) 及び中等度 (Ccr = 30~49 mL/分) の障害者ではシルденаフィルの C_{max} 及び AUC は健康成人と有意差は認められなかったが、重度障害者 (Ccr < 30 mL/分) の C_{max} 及び AUC は健康成人の約 2 倍を示した。血漿中主要代謝物 (UK-103, 320) 濃度も重度障害者で高値を示したこと、また腎機能障害により内因性物質の蓄積による肝臓チトクローム P450 系の阻害も報告されていることから、重度の腎障害のある患者では少量 (25 mg) から投与を開始するなど慎重な投与が望まれる。

「VII-10. (2) 腎機能障害患者における薬物動態 (参考: 外国人データ)」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。本剤は主として肝臓で代謝され、糞中に排泄されることから、肝硬変等の重度の肝機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血漿中濃度が増加する可能性がある。[2.4、16.6.2 参照]

<解説>

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」2.4の項参照。

9.3.2 肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害のある患者を除く）

低用量（25 mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。血漿中濃度が増加することが認められている。[16.6.2 参照]

<解説>

肝機能障害患者12例（外国人：肝硬変 Child-Pugh 分類 A7 例、B5 例）及び健康成人12例（外国人）を対象に、本剤 50 mg 単回経口投与した試験では、肝機能障害患者におけるシルデナフィルの C_{max} 及び AUC の平均値は健康成人に比較して増加し、クリアランスは減少した。また、主要代謝物（UK-103,320）の C_{max} 及び AUC も肝硬変患者で増加し、本剤の消失の遅延は明らかに認められた。国内臨床試験における肝機能に関連する血液生化学的検査値の異常変動を検討したところ、プラセボ群に比較して本剤投与群では若干の変動例が観察された。以上のことから肝機能障害のある患者では低用量（25 mg）から投与を開始するなど慎重な投与が望まれる。

重度の肝機能障害患者では禁忌となっている。

「VII-10. (1) 肝機能障害患者における薬物動態（参考：外国人データ）」の項参照。

(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

9.8 高齢者

低用量 (25 mg) から投与を開始するなど慎重に投与すること。高齢者では本剤のクリアランスが低下する。 [16.6.3 参照]

<解説>

健康高齢者 (外国人、65 歳以上) 15 例及び健康若年者 (外国人、8~45 歳) 15 例を対象に本剤 50 mg を単回経口投与し、シルデナフィル及び主要代謝物 (UK-103, 320) の血漿中濃度を比較したところ、高齢者では若年者に比較しシルデナフィルの C_{max} が約 1.7 倍高く、AUC は約 2 倍を示した。クリアランスも若年者に比べて低く代謝の遅延が示唆された。主要代謝物 UK-103, 320 の血中濃度も未変化体同様に推移し、高齢者では若年者の約 2 倍を示した。以上のことから高齢者に対しては低用量 (25 mg) から投与を開始するなど慎重に投与することが望まれる。

「VII-10. (3) 高齢者における薬物動態 (参考：外国人データ)」の項参照。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 によって代謝される。 [16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

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、降圧作用を増強することがある ^{53) ~56)} 。	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>

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) 「VIII-1. 警告内容とその理由」 1.1、及び「VIII-2. 禁忌内容とその理由」 2.2 の項参照。

(参考：外国人データ)

①外国人の健康成人におけるニトログリセリンとの相互作用⁵⁵⁾

外国人の健康成人 12 例にシルデナフィール 25 mg 又はプラセボをクロスオーバー法にて 1 日 3 回 4 日間、及び 5 日目は単回経口投与した。4 日目のシルデナフィール又はプラセボ服薬 1 時間後にニトログリセリン (0.5 mg/mL) を静注 (2.5 μg/分から開始して 5 分間隔で用量を倍増する方法)、又は 5 日目に同様にニトログリセリン 500 μg を舌下投与した。静脈内投与では最大注入速度が 40 μg/分まで増加するかあるいは収縮期血圧が 25 mmHg 低下した時点で投与を中止し、舌下投与では、収縮期血圧が 25 mmHg 低下又は低血圧症状の出現した時点でニトログリセリン投与を中止 (錠剤を吐き出す) した。静脈内投与試験によると、シルデナフィール投与群ではプラセボ投与群に比較してニトログリセリン静注終了時間が有意に短縮し、累積注入量が有意に減少した。ニトログリセリン舌下の試験では、許容最大曝露時間 15 分間より前に舌下を中止したのは、シルデナフィール投与群 12 例中 11 例 (2~7 分後)、プラセボ投与群 12 例中 4 例 (3~4 分後) であった。ニトログリセリンが取り除かれるまでの経過時間 (中央値) は、シルデナフィール投与群 4.5 分であり、舌下投与の投与中止時間も有意に短縮した。

ニトログリセリンの血圧降下作用に及ぼすシルデナフィールの影響 (健康成人、外国人)

経口投与	併用投与	ニトログリセリン		シルデナフィールの血漿中濃度 (ng/mL)	
		投与中止時間 (min)	注入量 (μg)	投与前	投与後 1 時間
静脈内	シルデナフィール	9.00**	32.50**	26.0±16.0	157.7±81.69
	プラセボ	13.42	71.67		
舌下	シルデナフィール	4.50**		28.3±29.0	165.8±90.65
	プラセボ	— ^{a)}			

(投与中止時間及び注入量は中央値、血漿中濃度は mean±S. D.、n=12)

** : p<0.01、対数順位検定、プラセボ併用群との比較 a) 投与中止せず

※中止例は錠剤を吐き出した (ただし、許容最大曝露時間 15 分)。

②外国人の狭心症患者におけるニトログリセリンとの相互作用^{53)、56)、57)}

ニトログリセリン舌下錠服用中の狭心症患者 16 例を対象に、シルデナフィール 50 mg 又はプラセボを単回投与し、1 時間後にニトログリセリン舌下錠 500 μg を舌下投与した。血圧、心拍数の変化を検討したところ、シルデナフィール併用群ではプラセボ群に比し血圧下降度 (投与前からの最大変化) が有意に大きく、心拍数の増加も有意に大きいことが認められた。

ニトログリセリンの血圧降下作用に及ぼすシルデナフィールの影響 (狭心症患者、外国人)

併用薬剤	姿勢	投与前からの最大変化		
		収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (拍/分)
シルデナフィール	坐位	-35.9±18.8**	-21.1±8.1**	+15.8±6.9*
プラセボ	坐位	-26.0±13.9	-11.4±7.6	+10.2±4.0

(mean±S. D.、n=15)

* : p<0.05、** : p<0.01、vs プラセボ併用群、共分散分析

また、シルデナフィールはニトログリセリンと併用すると相乗作用を示し、ニトログリセリン舌下による降圧作用の強度及び持続時間を増強した。

③外国人の狭心症患者における一硝酸イソソルビドとの相互作用^{54)、56)、57)}

一硝酸イソソルビドを服用中の狭心症患者 18 例を対象に、一硝酸イソソルビド 20 mg1 日 2 回 5～10 日間経口投与後、シルデナフィル 50 mg 又はプラセボを単回投与したところ、シルデナフィル投与群において投与後 6 時間までの坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧の最大下程度はプラセボ群に比し有意に大きいことが観察された。

シルデナフィルは、一硝酸イソソルビドと併用すると相乗作用を示し、一硝酸イソソルビド（経口）による降圧作用の強度及び持続時間を増強した。

一硝酸イソソルビドの血圧降下作用に及ぼすシルデナフィルの影響
(狭心症患者、外国人)

併用薬剤	姿勢	投与前からの最大変化		
		収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (拍/分)
シルデナフィル	坐位	-41.0±15.1**	-25.8±7.8****	+15.8±11.0
	立位	-51.4±24.8***	-31.1±12.0***	+18.1±12.4
プラセボ	坐位	-22.1±10.2	-12.7±7.7	+14.0±12.0
	立位	-24.7±11.3	-13.1±5.1	+17.5±11.8

(mean±S. D.、n=16)

** : p<0.01、*** : p<0.001、**** : p<0.0001、vs プラセボ併用群、分散分析

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
アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) (経口剤) [2.8 参照]	アミオダロン塩酸塩による QTc 延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある ⁴⁹⁾ 。

<解説>

アミオダロン塩酸塩

類薬であるバルデナフィルとアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc 延長作用が増強するおそれがあることが報告されている⁴⁹⁾。本剤とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc 延長があらわれたという報告はないが、本剤もバルデナフィルと同じ PDE5 阻害薬であることから、バルデナフィルで認められた心臓再分極に対する作用が、本剤においても同様に認められる可能性が完全には否定できない。また、アンカロン錠（アミオダロン塩酸塩経口剤）の添付文書においては、既に本剤及びバルデナフィルとの併用を禁忌としている。

したがって、本剤においてもアミオダロン塩酸塩（経口剤）を「禁忌」に記載し、注意喚起することとした。

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
sGC 刺激剤 リオシグアト（アデムパス） [2.9 参照]	併用により、症候性低血圧を 起こすことがある ⁵⁰⁾ 。	リオシグアト投与により cGMP 濃度が増加し、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 細胞内濃度が増大し、全身血 圧に相加的な影響を及ぼすお それがある。

<解説>

リオシグアト

リオシグアトとの併用により、細胞内 cGMP 濃度が増大し、症候性低血圧を起こすことがある⁵⁰⁾。また、アデムパス（リオシグアト）の添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」に既にシルデナフィルが記載されていること、CCDS との整合性に基づき、本剤においても同様にリオシグアトを記載し注意喚起することとした。

(2) 併用注意とその理由

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
チトクローム P450 3A4 阻害薬 （リトナビル、ニルマトレル ビル・リトナビル、ダルナビ ル、エリスロマイシン、シメチ ジン、ケトコナゾール、イトラ コナゾール、エンシトレルビ ル フマル酸等）	リトナビル、エリスロマイシ ン、シメチジンとの併用によ り、本剤の血漿中濃度が上昇 し、最高血漿中濃度 (C_{max}) が それぞれ 3.9 倍、2.6 倍、1.5 倍に増加し、血漿中濃度-時 間曲線下面積 (AUC) がそれ ぞれ 10.5 倍、2.8 倍、1.6 倍 に増加した ^{7)、58) ~61)} 。 低用量 (25 mg) から投与を開 始するなど慎重に投与する こと。	代謝酵素阻害薬によるクリア ランスの減少

<解説>

チトクローム P450 3A4 阻害薬

本剤は主として肝ミクロソームのチトクローム P450 3A4 によって代謝されることから、この酵素を阻害する薬剤との併用は本剤の血漿中濃度を増加させるおそれがあり、慎重な投与が必要である。

1) シメチジンとの相互作用（外国人データ）

健康成人男性 22 例を対象に、試験 1 日目及び 5 日目にシルデナフィル 50 mg を単回経口投与、試験 3～6 日目にシメチジン 800 mg 又はプラセボを 1 日 1 回空腹時に反復経口投与し、シメチジン併用時のシルデナフィルの薬物動態を検討した。

その結果、シルデナフィルの C_{max} 及び AUC_t は 1 日目に対する 5 日目の変化率をプラセボ併用群とシメチジン併用群と比較するとそれぞれ C_{max} は 1.54 倍及び AUC_t は 1.56 倍と有意な増加が示された。これは、シルデナフィルが CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 の阻害薬であるシメチジンの併用によりシルデナフィルの代謝及びクリアランスが遅れるためである。以上より併用には注意すべきと考えられる。

（社内資料）

シルデナフィルの薬物動態に及ぼすシメチジンの影響（健康成人、外国人）

併用薬剤	投与日	シルデナフィルの薬物動態パラメータ				
		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·hr/mL)	$Ke1$ (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
シメチジン	1 日目	1.4±0.9	282.8± 69.4	882.8±244.5	0.228±0.051	3.0
	5 日目	0.9±0.3	382.6±111.2**	1240.9±374.2**	0.197±0.053	3.5
プラセボ	1 日目	1.1±0.7	250.4±104.7	665.5±270.8	0.270±0.085	2.6
	5 日目	1.1±0.5	219.8± 58.4	598.2±173.8	0.267±0.031	2.6

(mean±S.D.、 T_{max} 、 $Ke1$ は算術平均値、 C_{max} 、 AUC_t は幾何平均値、 $t_{1/2}$ は調和平均値、n=10)

** : p<0.01、vs プラセボ併用群、各群の 1 日目に対する 5 日目の比を変化率とし、各群の変化率を比較、分散分析

2) エリスロマイシンとの相互作用（外国人データ）^{7)、59)}

健康成人男性 24 例を対象に、試験 1 日目及び 6 日目にシルデナフィル 100 mg を食後 2 時間に単回経口投与し、試験 2～6 日目までエリスロマイシン 500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回併用投与し、エリスロマイシン併用時のシルデナフィルの薬物動態を検討した。

その結果、シルデナフィルの C_{max} 及び AUC_{∞} は 1 日目に対する 6 日目の変化率をプラセボ併用群とエリスロマイシン併用群と比較すると、それぞれ 2.6 倍及び 2.8 倍に増加した。 T_{max} 、 $t_{1/2}$ には差がみられなかった。エリスロマイシン併用によって CYP3A4 が阻害され、シルデナフィルの初回通過代謝が低下したためと考えられる。エリスロマイシンの投与により副作用の増加はみられなかったが、以上より併用には注意すべきと考えられる。

シルデナフィルの薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響（健康成人、外国人）

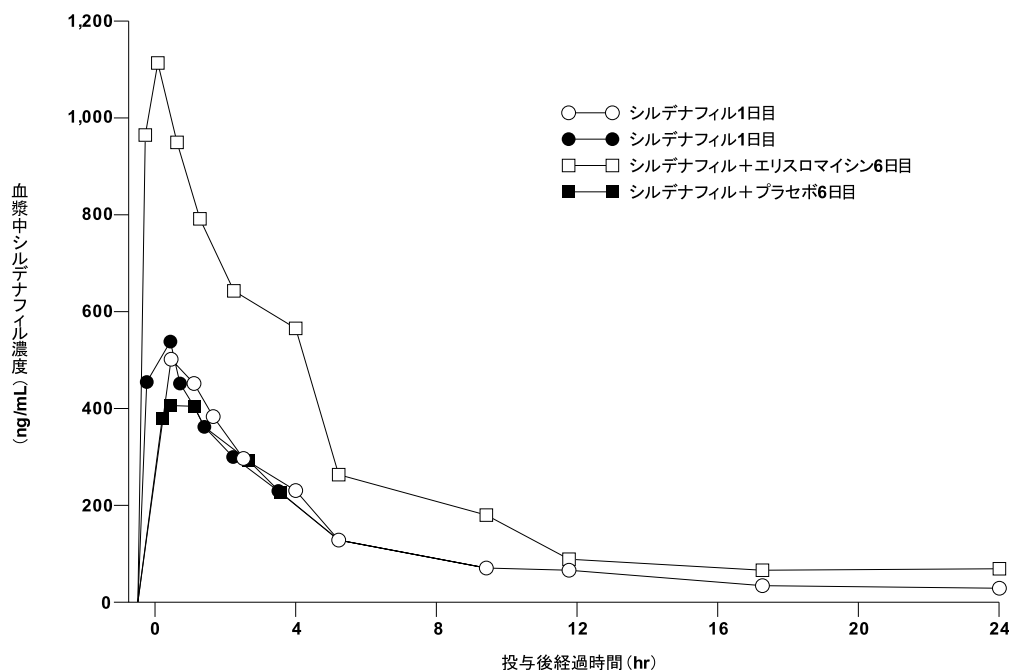
併用薬剤	投与日	シルデナフィルの薬物動態パラメータ				
		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$Ke1$ (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エリスロマイシン	1 日目	1.06±0.69	596.4±247.4	1903.6± 448.4	0.200±0.023	3.47
	6 日目	0.79±0.33	1245.3±289.7***	4910.7±1657.1***	0.171±0.027	4.06
プラセボ	1 日目	1.00±0.74	638.8±190.4	1893.1± 619.2	0.213±0.052	3.26
	6 日目	1.17±0.72	512.3±151.1	1732.3± 514.5	0.199±0.045	3.48

(mean±S.D.、 T_{max} 、 $Ke1$ は算術平均値、 C_{max} 、 AUC_{∞} は幾何平均値、 $t_{1/2}$ は調和平均値、n=12)

*** : p<0.001、vs プラセボ群、各群の 1 日目に対する 6 日目の比を変化率とし、各群の変化率を比較、分散分析

（注：本剤の日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。）

シルデナフィルとエリスロマイシン併用投与時の
シルデナフィルの血漿中濃度推移（健康成人、外国人）



6 日目のシルデナフィルの血漿中濃度は、エリスロマイシン併用によりプラセボ併用に比べ有意に高かった ($p < 0.001$)。

3) リトナビルとの相互作用（外国人データ）^{59)、61)}

健康成人男性 28 例におけるリトナビル及シルデナフィルの併用時の薬物動態を検討するオープン無作為割付けプラセボ対照クロスオーバー試験を行った（シルデナフィルの投与 7 及び 8 日目は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2 期クロスオーバーにて実施）。

第 1 群の被験者には、1 日目にシルデナフィル 100 mg を単回投与した。2 日目の朝、リトナビル（300 mg、1 日 2 回）の投与を開始し、3 日目に 400 mg 1 日 2 回、4～8 日目には 500 mg 1 日 2 回を投与した。7 日目の朝、二重盲検クロスオーバー相を開始し、無作為にシルデナフィル 100 mg 又はシルデナフィルのプラセボを単回投与したのち、8 日目の朝には、シルデナフィル又はプラセボのうち前日投与しなかった方を投与した。第 2 群の被験者にも第 1 群と同じ方法で投与したが、リトナビルの代わりにリトナビルのプラセボを投与した。

リトナビル（500 mg、1 日 2 回）によって、シルデナフィルの C_{max} が 3.9 倍（290%）、AUC が 10.5 倍（950%）へと有意に増加した。さらに、 T_{max} が 3.1 時間有意に延長し、除去速度定数 ($Ke1$) が 0.06/hr 減少した結果、半減期は約 2 時間延長した。

一方、シルデナフィル 100 mg 単回投与はリトナビルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。リトナビルとの併用によって CYP3A4 が阻害され、シルデナフィルの初回通過効果の阻害とともに、シルデナフィルの全身クリアランスへの影響が示唆される。以上より併用には注意すべきと考えられる。

（注：本剤の日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。）

シルデナフィルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（健康成人、外国人）

併用薬剤	投与日	シルデナフィルの薬物動態パラメータ				
		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	Ke1 (1/hr)	t _{1/2} (hr)
リトナビル	1日目	2.04	321	1419	0.183	3.78
	7/8日目	5.57**	1063****	13278****	0.127***	5.45
プラセボ	1日目	2.25	325	1502	0.193	3.58
	7/8日目	2.68	274	1342	0.198	3.51

(T_{max}, Ke1 は算術平均値、C_{max}, AUC は幾何平均値、t_{1/2} は調和平均値、n=14)

**** : p<0.0001、*** : p<0.001、** : p<0.01、

C_{max}, AUC : 各群の第1日に対する第7/8日の日を変化率とし、各群の変化率を比較。

T_{max}, Ke1, t_{1/2} : 各群の第1日と第7/8日の差を比較。分散分析、プラセボ併用群と比較して有意差有り。

4) ダルナビルとの相互作用

ダルナビルとリトナビルの併用例に本剤を併用した際、本剤の C_{max} 及び AUC の増加が認められたとの報告がある。

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
チトクローム P450 3A4 誘導薬 (ボセンタン、リファンピシン等)	本剤の血漿中濃度が低下する。	代謝酵素誘導によるクリアランスの増加

<解説>

チトクローム P450 3A4 誘導薬との相互作用

本剤は主として肝ミクロソームのチトクローム P450 3A4 によって代謝されることから、この酵素を誘導する薬剤（ボセンタン、リファンピシン等）との併用は本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。

（注：本剤の日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は1日1回25 mg～50 mgである。）

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
降圧剤	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある ^{55)、62)} 。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。

<解説>

降圧剤

アムロジピンとの相互作用（外国人データ）^{55)、62)}

アムロジピン5又は10 mgを常時服用している本態性高血圧症患者16例を対象に、アムロジピンの薬物動態及び血行動態に及ぼすシルデナフィルの影響を二重盲検クロスオーバー法により検討した。アムロジピンを空腹時に投与し、その2時間後（食後約2時間）にシルデナフィル100 mg又はプラセボを単回併用投与した。

その結果、シルデナフィル併用群ではプラセボ併用群に比べ心拍数の基準値からの有意な上昇と仰臥位及び立位における収縮期及び拡張期血圧の基準値からの有意な低下が認められた。

したがって、シルデナフィルはアムロジピン等の降圧剤を投与している患者には併用を注意すべきと考えられる。

アムロジピンの降圧作用に及ぼすシルデナフィルの影響（本態性高血圧症患者）

併用薬剤	姿勢	基準値からの最大変化		
		収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (拍/分)
シルデナフィル	仰臥位	-17.0±9.7**	-7.9±5.2***	+1.2±4.7*
	立位	-20.1±13.3**	-11.6±11.2*	+3.7±6.8***
プラセボ	仰臥位	-8.7±5.4	-2.1±5.4	-0.7±5.1
	立位	-9.6±7.7	-3.0±4.6	-3.7±4.1

(mean±S.D.、n=16)

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001、vs プラセボ併用群、分散分析

(注：本剤の日本での承認用量は1日1回25 mg～50 mgである。)

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
α 遮断剤	ドキサゾシン等のα遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある ⁶³⁾ 。 降圧作用が増強することがあるので、低用量（25 mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。

<解説>

α 遮断剤

他の PDE5 阻害薬の添付文書との整合性、及びα遮断剤の添付文書との整合性に基づき、注意喚起することとした。

ドキサゾシンとの相互作用（外国人データ）⁶³⁾

ドキサゾシンにて治療を行っている前立腺肥大症（Benign Prostatic Hyperplasia : BPH）に伴う排尿障害患者 17 例（55～75 歳）を対象に、ドキサゾシン（4 mg 又は 8 mg）の薬物動態及び血行動態に及ぼすシルデナフィルの影響を二重盲検クロスオーバー法により検討した。2 週間にわたって 1 日 1 回ドキサゾシンを経口投与した後に、シルデナフィル 25 mg 又はプラセボを単回併用投与した。その結果、シルデナフィル 25 mg 併用群ではプラセボ併用群に比べ心拍数の基準値からの有意な上昇（仰臥位 3.7 拍/分：立位 6.5 拍/分）と、仰臥位血圧において平均で収縮期 7.4 mmHg、拡張期 6.8 mmHg の追加低下が認められた。

（注：ドキサゾシンは本邦において BPH に伴う排尿障害の適応を有していない。）

シルデナフィルとドキサゾシンの併用による血圧・心拍数への影響 (BPH 患者)

併用薬剤	姿勢	基準値からの最大変化 (平均値)		
		拡張期血圧 (mmHg)	収縮期血圧 (mmHg)	心拍数 (bpm)
シルデナフィル+ ドキサゾシン	仰臥位	-10.6*	-19.9	5.1*
	立位	-11.5*	-21.7	9.5***
プラセボ+ ドキサゾシン	仰臥位	-3.8	-12.5	1.4
	立位	-5.9	-15.7	3.0

(n=17)

* : p<0.05、*** : p<0.001、vs プラセボ併用群

ドキサゾシンの薬物動態に及ぼすシルデナフィルの影響 (BPH 患者)

併用薬剤	ドキサゾシンの薬物動態パラメータ (平均値)		
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₈ (g·hr/mL)
シルデナフィル	1.8	41.7	263.9
プラセボ	2.9	40.8	260.1
差及び比	-1.1	102%	101%

(T_{max} は算術平均値、C_{max}, AUC₈ は幾何平均値、n=16)

差及び比 : AUC と C_{max} についてはシルデナフィル併用群/プラセボ併用群 (%)、

T_{max} についてはシルデナフィル併用群-プラセボ併用群 (h)。

また、BPH 患者 20 例を対象にした同様な試験において、シルデナフィル 50 mg 及びドキサゾシン 4 mg を同時に投与した患者 2 例で頭のふらつきやめまいを伴う血圧の低下が認められた。ほとんどの症例において本剤とドキサゾシンの同時投与は忍容性が良好であることが示唆されたが、感受性が高い少数の患者においてめまい等の自覚症状を伴う血圧の低下が認められた。したがって、シルデナフィルはドキサゾシン等の α 遮断剤を投与している患者には併用を注意すべきと考えられる。

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
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、併用による降圧作用を増強することがある。

<解説>

カルペリチドとの相互作用

急性心不全治療剤であるカルペリチドは、 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、それに基づき血管拡張作用や利尿作用等を示す。一方、本剤は陰茎海綿体の cGMP 分解を司る PDE5 を阻害することにより cGMP 分解を抑制し、海綿体の平滑筋弛緩、血管拡張により勃起を促す。現在までのところ、本剤とカルペリチドとの相互作用に関する臨床並びに基礎実験データはないが、併用により両剤の血管拡張作用による降圧作用が増強されるおそれがあるため、併用注意とした。

（参考：外国人データ）

アルコールとの相互作用（外国人データ）⁶⁴⁾

シルデナフィルは軽度の血管拡張作用を示すため、アルコールとの併用による薬物動態及び血圧と心拍数に及ぼす影響を二重盲検 3 群クロスオーバー法で検討した。健康成人男性（外国人）12 例に、シルデナフィル 50 mg 又はオレンジジュースで希釈したアルコール（0.5 g/kg）をそれぞれプラセボと併用投与あるいはこれらを併用投与した結果、シルデナフィル及びアルコールのいずれの薬物動態パラメータも併用群及びプラセボ群間で有意な差は認められなかった。仰臥位及び傾斜姿勢における拡張期血圧の基準値からの最大低下は、アルコール/プラセボ群よりもシルデナフィル/アルコール併用投与群で有意な低下が認められた。

シルデナフィル及びアルコール併用時の循環血行動態（健康成人）

併用薬剤	姿勢	基準値からの最大変化	
		拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (拍/分)
シルデナフィル/アルコール	仰臥位	-13.3±4.94*	16.0±4.69
	傾斜	-16.8±6.71*	21.8±11.85
シルデナフィル/プラセボ	仰臥位	-9.5±4.47	14.3±8.31
	傾斜	-12.4±4.31	13.8±9.01
アルコール/プラセボ	仰臥位	-9.9±6.53	18.3±11.60
	傾斜	-10.9±5.38	18.6±8.12

* : p<0.05、vs アルコール/プラセボ併用群、分散分析

(mean±S. D.、n=12)

シルデナフィル及びアルコールの薬物動態パラメータ（健康成人）

併用薬剤	シルデナフィルの薬物動態パラメータ			
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
シルデナフィル/プラセボ	1.58±0.85	145±54	552±241	3.046
シルデナフィル/アルコール	1.42±0.42	157±78	542±147	2.989

(mean±S.D. : T_{max} は算術平均値、C_{max}, AUC_∞は幾何平均値、t_{1/2}は調和平均値、n=12)

併用薬剤	アルコールの薬物動態パラメータ		
	T _{max} (hr)	C _{max} (mg/dL)	AUC _t (mg·hr/dL)
アルコール/シルデナフィル	0.67±0.25	80±14	195±23
アルコール/プラセボ	0.83±0.33	70±16	173±37

(mean±S.D. : T_{max} は算術平均値、C_{max}, AUC_tは幾何平均値、n=12)

(参考)

ミルリノンとの相互作用 (イヌ、*in vitro*)²¹⁾

ミルリノンなどの血管拡張薬はPDE3や、おそらくPDE1とPDE2を阻害することによって作用する。イヌ心室筋標本の電気刺激による収縮に対するシルデナフィルと選択的PDE3阻害薬ミルリノンが与える影響を評価した。

イヌ心室筋標本の電気刺激誘発性収縮をミルリノンは用量依存的に増強したが、シルデナフィルは10 μmol/Lの高濃度でも影響を与えなかった。10 μmol/Lは、ヒト海綿体平滑筋においてPDE5阻害に必要な濃度(IC₅₀)の2,500倍である。

単離イヌ心室筋標本の収縮性に対するシルデナフィルとミルリノンの影響

濃度 (μmol/L) 又は同容量の溶媒	シルデナフィル*		ミルリノン*	
	溶媒	シルデナフィル	溶媒	ミルリノン
0.01	-4.35±1.88	-1.66±1.11	-	-
0.03	-6.92±1.74	-5.69±2.97	-	-
0.1	-11.25±3.30	-8.93±3.38	-3.42±1.43	+1.01±1.01
0.3	-11.25±3.30	-9.73±3.10	-5.90±2.82	+5.40±3.96
1	-11.55±3.28	-10.89±3.58	-7.56±2.41	+13.76±6.32
3	-12.35±2.96	-11.54±3.98	-11.32±4.62	+24.43±9.99
10	-13.15±2.69	-14.26±3.93	-12.16±4.56	+38.36±12.00
30	-	-	-14.66±6.56	+46.0±13.54
60	-	-	-15.50±6.55	+61.4±15.71

*数値はイソプレナリンに誘発された最大反応に対する割合 (%) の mean±S.E.

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

11.2 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	血管拡張（ほてり、潮紅） （5.78%）	胸痛、動悸、頻脈	高血圧、不整脈、不完全右脚ブロック、末梢性浮腫	心筋梗塞 ^{注)} 、低血圧、失神
精神・神経系	頭痛（3.87%）	めまい、傾眠、昏迷	異常感覚、下肢痙攣、記憶力低下、興奮、緊張亢進、錯乱、思考異常、神経炎、神経過敏、神経症、不安、不眠症、無気力	
肝臓		AST 増加	ALT増加、LAP上昇、LDH増加、血中トリグリセリド増加、 γ -GTP 増加、血清リン脂質上昇、血中アミラーゼ増加、血中アルブミン減少、血中ビリルビン増加、総蛋白減少	
消化器		悪心、胃腸障害、口渇、消化不良、腹痛	おくび、胃炎、胃不快感、下痢、口唇乾燥、舌障害、白舌、腹部膨満、便秘、嘔吐、嚥下障害	
泌尿・生殖器			陰茎痛、射精障害、朝立ちの延長、半勃起持続	勃起の延長、持続勃起、尿路感染、前立腺疾患
呼吸器		鼻炎	呼吸障害、鼻閉、咽頭炎、喘息	鼻出血、気道感染症、副鼻腔炎
筋・骨格系		関節痛、筋肉痛	骨痛、背部痛	
皮膚		発疹	そう痒症、眼瞼そう痒症、脱毛症、男性型多毛症、発汗、皮膚乾燥、皮膚障害、紅斑	
血液			ヘマトクリット減少、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン減少、リンパ球減少症、リンパ球増加症、好酸球増加症、赤血球減少症、赤血球増加症、白血球増加症	
感覚器		眼充血、結膜炎、彩視症、視覚障害	眼乾燥、眼痛、屈折障害、光視症、味覚異常、味覚消失、流涙異常、羞明	霧視、視力低下、網膜出血、網膜静脈閉塞、突発性難聴
その他		CK 増加、疼痛、熱感	BUN 増加、インフルエンザ症候群、リンパ節症、血中ナトリウム減少、血中リン増加、体重増加、血中尿酸増加、ウロビリノーゲン陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、疲労、無力症	過敏性反応、感染症

発現頻度は勃起不全の適応に対するシルデナフィルクエン酸塩錠承認時の国内臨床試験、外国で実施された第Ⅱ相／第Ⅲ相試験、及び使用成績調査の結果に基づいている。

注) 因果関係は明らかではないが、市販後において本剤投与後に心筋梗塞が発症したとの報告がある。
[1.2 参照]

1. シルデナフィル投与に伴う副作用の対処法（国内）⁶⁵⁾

●副作用が発生した場合の対応（一般医家向け）

A. 誤ってシルデナフィルと硝酸剤あるいは NO 供与剤を併用し、著しい血圧低下を来した場合の対処法

1. 患者をトレンデンブルグ位（下肢拳上位）とする。
2. 血漿あるいは電解質輸液により循環血液量を増加させる。
3. 末梢血管収縮薬として、ネオシネジン、エホチールあるいはノルアドレナリンを投与する。
またドパミンやドブタミンを一時的に使用しても良い^{注1)}。
4. 上記 3 まで処置を施しても血圧が回復しない際は、速やかに総合的治療の可能な救急施設に移送する。

B. シルデナフィル使用後に急性冠動脈症候群（狭心症、不安定狭心症、急性心筋梗塞）を起こした場合の対処法

1. 専門医のいる施設に速やかに移送する。ただし、シルデナフィル服用後 24 時間以内は硝酸剤（ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、硝酸剤含有薬であるニプラジール）あるいは一酸化窒素供与剤（ニコランジル、ニトロプルシド）の使用は禁忌である。

●シルデナフィル使用中の患者が狭心症、不安定狭心症、急性心筋梗塞、心不全で移送されてきた場合の対応（循環器専門医向け）

*搬入された場合は、患者本人あるいは同伴者にシルデナフィル使用の有無を確認する。

A. 患者がシルデナフィルを 24 時間以内に使用しており、軽度の狭心症の場合

1. 硝酸剤、ニコランジルの使用は避ける。
2. 狭心症発作にはβ遮断薬（ニプラジロール以外）、カルシウム拮抗薬（例えばジルチアゼム^{注2)}の静注）にはシルデナフィルとの相互作用が認めておらず使用可能と思われる。

B. 患者がシルデナフィルを 24 時間以内に使用しており、不安定狭心症の場合

1. 不安定狭心症症状を有する患者は原則として入院治療を行う。
薬物治療（アスピリン、ヘパリン、カルシウム拮抗剤、β遮断薬）を行い、心臓の合併症又は死亡のリスクが高いと判断された患者は、冠動脈造影を実施し、侵襲的治療の適応を考慮する。
2. シルデナフィル服用後 24 時間以内の硝酸剤、ニコランジル、他類似薬（NO 供与剤）の使用は避ける（シルデナフィルの半減期が延長する場合には 24 時間以降でも注意）。
注：β遮断薬（ニプラジロール以外）、カルシウム拮抗薬（ジルチアゼム^{注2)}などは使用可能である。

C. 患者がシルデナフィルを 24 時間以内に使用しており、心筋梗塞の場合

1. 急性心筋梗塞症が疑われる患者には迅速な診断と初期治療（酸素、鎮痛薬、アスピリン、ヘパリンの投与）を行い、ST 上昇例は血栓溶解療法あるいは PTCA の適応となる。
ST 上昇がみられない患者は入院 24 時間は、アスピリン、β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、適量の ACE 阻害薬を投与し、患者により血栓溶解療法あるいは PTCA を実施する。
2. シルデナフィル服用後 24 時間以内の硝酸剤、ニコランジル、他類似薬（NO 供与剤）の使用は避ける（シルデナフィルの半減期が延長する場合に注意）。
3. β 遮断薬（ニプラジロール以外）、アスピリン、鎮痛薬、ACE 阻害薬はシルデナフィルとの相互作用がなく使用可能である。カルシウム拮抗薬（ジルチアゼム^{注2)}など）もシルデナフィルとの相互作用が認められておらず使用を考慮しても良い。

D. 患者にシルデナフィルが投与されているものの、服用の有無が不明の場合

1. 硝酸剤を投与する場合は、血圧をモニターしながら低用量から開始する。カルシウム拮抗薬（例えば、ジルチアゼム^{注2)}の静注）も考慮。
2. 硝酸剤投与により血圧の低下が見られなければ、通常の治療を開始する。
3. 硝酸剤投与により著明な血圧低下が発生すれば、シルデナフィルを服用していたと考えられるので、下記 E の治療を施し、上記 ABC の治療を行う。

E. 患者がシルデナフィルと硝酸剤、NO 供与剤を併用し、著明な低血圧を起こしたとき

1. 患者をトレンデンプルグ位（下肢挙上位）とする。
2. 血漿あるいは電解質輸液により、循環血液量を増加させる。
3. 末梢血管収縮薬として、ネオシネジン又はエホチールあるいはノルアドレナリンを投与する。またドパミンを一時的に使用しても良い^{注1)}。
ドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリンには血圧、心拍が上昇し、虚血を誘発する恐れがあることに留意して使用すること。
4. LABP を使用する。

注 1：カテコラミンの使用方法

- ①エチレフリン塩酸塩（エホチール）の使用例：1A（10 mg）を生食で 10 mL に希釈し、3～4 mL 静注し、効果がなければ残量を静注
- ②フェニレフリン塩酸塩（ネオシネジン）の使用例：1A（1 mg）を生食で 10 mL に希釈し、1～2 mL を静注
- ③ノルアドレナリンの使用例：3A（3 mg）を 5%糖液で 100 mL に希釈し、持続点滴で 0.1～0.5 μg/kg/分、体重 60 kg で 12～60 mL/時間
- ④ドパミン（イノバン）、ドブタミン（ドブトレックス）の使用例：2A（200 mg）を 5%糖液で 100 mL に希釈し、1～10 μg/kg/分で持続点滴

注 2：ジルチアゼム（ヘルベッサ）注射薬の使用方法

- ①虚血発作時は、1A（10 mg）を、血圧を測定しながら 3 分間で静注する。
- ②虚血の予防には、ジルチアゼムの点滴 1～5 μg/kg/分を使用する。点滴用ヘルベッサ 5A（250 mg）を 5%糖液で 500 mL に希釈する。体重 60 kg で 7～35 mL/時間

2. バイアグラに関する日本救急医学会・日本循環器学会の提言⁶⁶⁾

日本救急医学会々員の皆様へ

クエン酸シルデナフィル（バイアグラ錠）の発売開始に臨み、日本救急医学会理事会は日本循環器学会と協議し、下記の提言を行いました。本会会員にとっては、特に、「2. 治療担当医に対して」の項が重要と思われるので、ご注意ください。

日本救急医学会
理事長 島崎修次

バイアグラに関する日本救急医学会・日本循環器学会の提言

平成 11 年 2 月 22 日

今般、薬事法に基づき製造および販売が承認された勃起不全治療剤クエン酸シルデナフィル（バイアグラ錠）に関して、硝酸薬使用患者への本薬の投与は、時にショックあるいは心肺停止を来すことがあり、禁忌とされているのは周知の事実である。一方、バイアグラ服用歴（特に 24 時間以内）のある患者が狭心症、急性心筋梗塞などを発症した際、硝酸薬投与によりショックあるいは死亡例を含む重篤な副作用が発生する報告がなされ問題となっている。したがって、救急や循環器領域の医療現場において心血管系疾患患者への硝酸薬投与は十分な配慮が必要となるが、一方ではバイアグラ服用の可能性を考慮しすぎるあまり、治療担当医が硝酸薬投与を逡巡するようなことがあっては本末転倒ということになる。

以上のような観点から日本救急医学会と日本循環器学会は、バイアグラ服用歴のある硝酸薬投与適応患者とその関係者ならびに関連医療従事者に対し、以下の如き提言を行うものである。

1. 患者に対して

患者あるいは家族やパートナーは、心血管系障害時、自己の責任において治療担当医にバイアグラ服用の旨を伝えること。

2. 治療担当医に対して

治療担当医は、状況に応じ、バイアグラ服用歴について患者あるいは家族やパートナーに対する問診あるいは聴取を行うこと。服用歴が確認されない、もしくは情報が得られない患者に対しては、通常の狭心症、急性心筋梗塞等の治療を行うこと。

3. バイアグラ処方医に対して

バイアグラ処方医は、処方時に患者に対し以下の説明を行うこと。

- (1) 万一、心血管系疾患で治療を受ける際には、バイアグラ錠服用の時間と服用量を担当医に必ず伝えること。
- (2) 心血管系疾患の治療を受ける場合に、硝酸薬が使用できず他剤を用いざるを得ない時、硝酸薬と同等の効果が得られないことがあること。
- (3) 心血管系発作の治療を受ける場合に、バイアグラ錠を服用していることが担当医に伝わらなかった場合、硝酸薬を使用され死に至ることがあること。

今後、心血管系疾患を有する者がバイアグラ錠を服用することに伴い、救急医療機関受診の機会の増加が考えられるが、国あるいは製薬メーカーをはじめとする関係各位は、バイアグラ錠服用に伴い、通常の医療に重大な支障が生ずるという問題点を、一般市民および関係者に広く周知徹底させることを要望する。

日本救急医学会
理事長 島崎修次
日本循環器学会
理事長 矢崎義雄

3. シルデナフィル投与に伴う副作用の対処法（海外）

①誤って本剤と硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤を併用した場合の著しい血圧低下の処置方法

硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤と本剤を誤って併用し、その結果著しい血圧低下を起こした患者は、直ちに硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤の投与を中止しなければならない。

本剤及び硝酸剤等の作用機序から、この血圧低下は血管拡張によるものと考えられる。血管拡張による血圧低下には、下肢を高位に保ち、血漿あるいは適切な電解質溶液等の輸液により循環血流量を増加させる。これによっても血圧の回復が無い場合や緊急性を要する場合は、末梢血管収縮薬の使用を考慮する必要がある。

患者の状態や合併する疾患を考慮して、総合的な治療が必要になる。

②本剤服用中に急性冠動脈虚血症候群を起こした場合の処置方法

専門医のいる施設にすみやかに移送する必要がある。

なお、急性冠動脈虚血症候群（不安定狭心症・急性心筋梗塞）の処置方法として不安定狭心症のAHCPRガイドライン（1994）、急性心筋梗塞（AMI）のACC/AHAガイドライン（1996）が参考になる。

バイアグラの投与の有無をまず確認し、服用していた場合は、直近の服用した日時をできる限り特定する。

バイアグラ投与による追加留意点

- ①硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤とバイアグラの併用は禁忌である。バイアグラ 50 mg を内服した時の最高血漿中濃度は 192 ng/mL であり、投与 24 時間後には定量限界値（1 ng/mL）付近になる。時間に関する確定的な証拠は現在ないが、バイアグラ服用後 24 時間以内に硝酸剤を投与すると、著しい血圧の低下が生じる。
- ②腎機能障害・肝機能障害・高齢の患者等、本剤の半減期が延長している可能性のある患者では、①の事項において本剤服用から硝酸剤投与までの間隔を更に延長する必要がある。
- ③今までのところ、ヘパリン、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、麻酔薬、アスピリンとの重大な相互作用は示されていない。ただし降圧剤は「併用注意」となっている。

◆副作用頻度一覧表等

①項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度（錠）

	開発国内	開発外国	使用成績	合計
評価対象例数	157 例	823 例	3152 例	4132 例
発現例数	65 例	261 例	166 例	492 例
発現率（％）	41.40％	31.71％	5.27％	11.91％

<臓器別発現例数>		開発国内		開発外国		使用成績		合計	
		例数	％	例数	％	例数	％	例数	％
循環器	胸痛			2	0.24	4	0.13	6	0.15
	血管拡張（ほてり、潮紅）	17	10.83	125	15.19	97	3.08	239	5.78
	高血圧	2	1.27					2	0.05
	動悸	1	0.64	3	0.36	13	0.41	17	0.41
	洞性不整脈	1	0.64					1	0.02
	熱感	1	0.64			4	0.13	5	0.12
	頻脈			4	0.49			4	0.1
	不完全右脚ブロック	1	0.64					1	0.02
	末梢性浮腫			1	0.12			1	0.02
精神・ 神経系	めまい	1	0.64	18	2.19	2	0.06	21	0.51
	異常感覚			1	0.12			1	0.02
	下肢痙攣			1	0.12			1	0.02
	記憶力低下	1	0.64					1	0.02
	興奮	1	0.64					1	0.02
	筋緊張亢進			2	0.24			2	0.05
	傾眠	1	0.64	5	0.61	1	0.03	7	0.17
	昏迷	3	1.91			3	0.1	6	0.15
	錯乱			3	0.36			3	0.07
	思考異常			1	0.12			1	0.02
	神経炎			1	0.12			1	0.02
	神経過敏			1	0.12			1	0.02
	神経症			1	0.12			1	0.02
	頭痛	17	10.83	109	13.24	34	1.08	160	3.87
	不安			2	0.24			2	0.05
	不眠症	1	0.64	1	0.12			2	0.05
	無気力	1	0.64					1	0.02
肝臓	ALT（GPT）増加	2	1.27					2	0.05
	AST（GOT）増加	3	1.91	1	0.12			4	0.1
	LAP 上昇	1	0.64					1	0.02
	LDH 増加	3	1.91					3	0.07
	トリグリセリド増加	2	1.27					2	0.05
	γ-GTP 増加	3	1.91					3	0.07
	肝機能検査値異常			1	0.12			1	0.02
	血清リン脂質上昇	1	0.64					1	0.02
	血中アミラーゼ増加	1	0.64					1	0.02
	血中アルブミン減少	2	1.27					2	0.05
	血中ビリルビン増加	2	1.27					2	0.05
	総蛋白減少	2	1.27					2	0.05

<臓器別発現例数>		開発国内		開発外国		使用成績		合計	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
消化器	おくび			1	0.12			1	0.02
	悪心			10	1.22	2	0.06	12	0.29
	胃炎			1	0.12			1	0.02
	胃腸障害			6	0.73			6	0.15
	胃不快感	1	0.64			2	0.06	3	0.07
	下痢・軟便	1	0.64	1	0.12	1	0.03	3	0.07
	口渇			8	0.97	2	0.06	10	0.24
	口唇乾燥	1	0.64					1	0.02
	消化不良	1	0.64	28	3.4	3	0.1	32	0.77
	舌障害			1	0.12			1	0.02
	白舌	1	0.64					1	0.02
	腹痛			6	0.73			6	0.15
	腹部膨満	1	0.64					1	0.02
	便秘	1	0.64	1	0.12			2	0.05
	嘔吐			1	0.12	1	0.03	2	0.05
	嚥下障害			2	0.24			2	0.05
泌尿・生殖器	陰茎痛	1	0.64			1	0.03	2	0.05
	射精障害	1	0.64	1	0.12			2	0.05
	朝立ちの延長	1	0.64					1	0.02
	半勃起持続	1	0.64					1	0.02
呼吸器	呼吸障害			2	0.24			2	0.05
	鼻咽頭炎			16	1.94	1	0.03	17	0.41
	鼻閉					1	0.03	1	0.02
	喘息			1	0.12			1	0.02
筋・骨格系	関節痛			3	0.36	1	0.03	4	0.1
	筋肉痛	1	0.64	4	0.49			5	0.12
	骨痛			1	0.12			1	0.02
	背部痛			1	0.12			1	0.02
皮膚	そう痒症	1	0.64					1	0.02
	眼瞼そう痒症	1	0.64					1	0.02
	紅斑					2	0.06	2	0.05
	脱毛症			1	0.12			1	0.02
	男性型多毛症			1	0.12			1	0.02
	発汗			1	0.12	2	0.06	3	0.07
	発疹			4	0.49	1	0.03	5	0.12
	皮膚乾燥	1	0.64					1	0.02
皮膚障害			1	0.12			1	0.02	
血液	ヘマトクリット減少	2	1.27					2	0.05
	ヘマトクリット増加	1	0.64					1	0.02
	ヘモグロビン減少	1	0.64					1	0.02
	リンパ球減少症	1	0.64					1	0.02
	リンパ球増加症	2	1.27					2	0.05
	好酸球増加症	3	1.91					3	0.07
	赤血球減少症	1	0.64					1	0.02
	赤血球増加症	1	0.64					1	0.02
白血球増加症	2	1.27					2	0.05	

<臓器別発現例数>		開発国内		開発外国		使用成績		合計	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
感覚器	眼の乾燥			1	0.12			1	0.02
	眼の充血	1	0.64			3	0.1	4	0.1
	眼痛			2	0.24			2	0.05
	屈折障害			1	0.12			1	0.02
	結膜炎			4	0.49			4	0.1
	光視症	1	0.64					1	0.02
	彩視症	1	0.64			4	0.13	5	0.12
	視覚障害			9	1.09			9	0.22
	耳の障害			1	0.12			1	0.02
	味覚異常			2	0.24			2	0.05
	味覚消失			1	0.12			1	0.02
	流涙異常			1	0.12			1	0.02
	羞明			1	0.12	1	0.03	2	0.05
	その他	BUN 増加	2	1.27					2
CK (CPK) 増加		9	5.73					9	0.22
インフルエンザ症候群				1	0.12			1	0.02
ウロビリノーゲン陽性		1	0.64					1	0.02
リンパ節症				1	0.12			1	0.02
血中ナトリウム減少		1	0.64					1	0.02
血中リン増加		1	0.64					1	0.02
体重増加				1	0.12			1	0.02
注射部位反応				2	0.24			2	0.05
尿酸増加		1	0.64					1	0.02
尿中ブドウ糖陽性		1	0.64					1	0.02
尿中赤血球陽性		2	1.27					2	0.05
尿中蛋白陽性		1	0.64					1	0.02
疲労		1	0.64			1	0.03	2	0.05
無力症				2	0.24			2	0.05
疼痛				4	0.49			4	0.1

副作用発現頻度（国内データ）（錠承認時）

投与量別副作用	シルデナフィル錠*（25～50 mg）	プラセボ
評価対象例数	157	62
発現例数	40	5
発現率（%）	25.48	8.06
中止例数	1*	1**
中止率（%）	0.64	1.61

<臓器別発現例数>			
循環器	ほてり	16 (10.19)	2 (3.23)
	高血圧	2 (1.27)	0
	潮紅	2 (1.27)	0
	動悸	1 (0.64)	1 (1.61)
	不整脈	1 (0.64)	0
	不完全右脚ブロック	1 (0.64)	0
	AVブロック	0	1 (1.61)
	小計	23 (14.65)	4 (6.45)
精神・神経系	頭痛	20 (12.74)	2 (3.23)
	昏迷	3 (1.91)	0
	めまい	1 (0.64)	0
	無気力	1 (0.64)	0
	傾眠	1 (0.64)	1 (1.61)
	記憶力低下	1 (0.64)	0
	興奮	1 (0.64)	0
	不眠症	1 (0.64)	0
	小計	29 (18.47)	3 (4.84)
消化器	下痢	1 (0.64)	0
	消化不良	1 (0.64)	0
	胃不快感	1 (0.64)	0
	便秘	1 (0.64)	0
	腹部膨満感	1 (0.64)	0
	口唇乾燥	1 (0.64)	0
	舌苔	1 (0.64)	0
	小計	7 (4.46)	0
	泌尿・生殖器	陰茎疼痛	1 (0.64)
半勃起持続		1 (0.64)	0
朝立ちの延長		1 (0.64)	0
射精障害		1 (0.64)	0
小計		4 (2.55)	0
皮膚	かゆみ	1 (0.64)	0
	眼瞼痒感	1 (0.64)	0
	皮膚乾燥	1 (0.64)	0
	小計	3 (1.91)	0
感覚器	彩視症	1 (0.64)	0
	光視症	1 (0.64)	0
	眼球充血	1 (0.64)	0
	小計	3 (1.91)	0
その他	疲労	1 (0.64)	0
	筋肉痛	1 (0.64)	0
	小計	2 (1.27)	0

（社内資料）

小計はのべ例数を表す。1症例に同一症状が2回以上発現した場合、1例としてカウントしている。

*中止例1例の理由は、消化不良（胸やけ）であった。 **頭痛及び動悸により中止した。

（注：日本において承認された用法及び用量が50 mgまでであることから、100 mg群を表から除いた。）

※25 mg、50 mg 及び該当するその他を含む。

投与量別副作用発現頻度（国内データ）（錠承認時）

投与量別副作用	プラセボ	シルデナフィル錠				合計	
		25 mg	50 mg	100 mg	その他*		
評価対象例数	62	73	77	83	11	244	
発現例数	5	14	24	27	4	69	
発現率（%）	8.06	19.18	31.17	32.53	36.36	28.28	
発現件数	7	27	46	58	4	135	
中止例数	1***	1**	0	0	0	1	
中止率（%）	1.61	1.37	0.0	0.0	0.0	0.41	
<臓器別発現件数>							
循環器	ほてり	2 (3.23)	4 (5.48)	14 (18.18)	13 (15.66)	2 (18.18)	33 (13.52)
	高血圧	0	1 (1.37)	1 (1.30)	1 (1.20)	0	3 (1.23)
	潮紅	0	0	2 (2.60)	0	0	2 (0.82)
	動悸	1 (1.61)	1 (1.37)	0	2 (2.41)	0	3 (1.23)
	不整脈	0	0	1 (1.30)	0	0	1 (0.41)
	不完全右脚ブロック	0	0	1 (1.30)	0	0	1 (0.41)
	AVブロック	1 (1.61)	0	0	0	0	0
	頻脈	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
小計	4 (6.45)	6 (8.22)	19 (24.68)	17 (20.48)	2 (18.18)	44 (18.03)	
精神・神経系	頭痛****	2 (3.23)	7 (9.59)	13 (16.88)	10 (12.05)	0	30 (12.30)
	昏迷	0	1 (1.37)	2 (2.60)	2 (2.41)	0	5 (2.05)
	めまい	0	0	1 (1.30)	0	0	1 (0.41)
	無気力	0	0	1 (1.30)	0	0	1 (0.41)
	傾眠	1 (1.61)	1 (1.37)	0	0	0	1 (0.41)
	記憶力低下	0	0	1 (1.30)	0	0	1 (0.41)
	興奮	0	0	1 (1.30)	0	0	1 (0.41)
	不眠症	0	0	1 (1.30)	0	0	1 (0.41)
小計	3 (4.84)	9 (12.33)	20 (25.97)	12 (14.26)	0	41 (16.80)	
消化器	嘔気	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	ゲップ	0	0	0	2 (2.41)	0	2 (0.82)
	下痢	0	1 (1.37)	0	0	0	1 (0.41)
	口渇	0	0	0	2 (2.41)	0	2 (0.82)
	消化不良	0	1 (1.37)	0	2 (2.41)	0	3 (1.23)
	食欲不振	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	腹痛	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	胃不快感	0	1 (1.37)	0	1 (1.20)	0	2 (0.82)
	便秘	0	1 (1.37)	0	0	0	1 (0.41)
	腹部膨満感	0	0	1 (1.30)	1 (1.20)	0	2 (0.82)
	口唇乾燥	0	1 (1.37)	0	0	0	1 (0.41)
	舌苔	0	1 (1.37)	0	0	0	1 (0.41)
小計	0	6 (8.22)	1 (1.30)	11 (13.25)	0	18 (7.38)	
泌尿・生殖器	半勃起持続	0	1 (1.37)	0	0	0	1 (0.41)
	朝立ちの延長	0	0	1 (1.30)	0	0	1 (0.41)
	陰茎疼痛	0	0	1 (1.30)	0	0	1 (0.41)
	朝立ち	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	射精障害	0	0	1 (1.30)	1 (1.20)	0	2 (0.82)
	小計	0	1 (1.37)	3 (3.90)	2 (2.41)	0	6 (2.46)
皮膚	かゆみ	0	1 (1.37)	0	0	0	1 (0.41)
	眼瞼痒感	0	1 (1.37)	0	0	0	1 (0.41)
	発疹	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	皮膚乾燥	0	1 (1.37)	0	0	0	1 (0.41)
	小計	0	3 (4.11)	0	1 (1.20)	0	4 (1.64)
感覚器	眼の異常	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	眼球充血	0	1 (1.37)	0	0	0	1 (0.41)
	眼の充血	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	彩視症	0	0	1 (1.30)	4 (4.82)	1 (9.09)	6 (2.46)
	周辺視力低下	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	一過性霧視	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	光視症	0	0	1 (1.30)	2 (2.41)	0	3 (1.23)
	小計	0	1 (1.37)	2 (2.60)	10 (12.05)	1 (9.09)	14 (5.74)
その他	疲労	0	0	1 (1.30)	1 (1.20)	0	2 (0.82)
	倦怠感	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	末梢性浮腫	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	筋肉痛	0	1 (1.37)	0	1 (1.20)	1 (9.09)	3 (1.23)
	鼻炎	0	0	0	1 (1.20)	0	1 (0.41)
	小計	0	1 (1.37)	1 (1.30)	5 (6.02)	1 (9.09)	8 (3.28)

(社内資料)

*その他は用量変更のあった症例 **消化不良 ***頭痛・動悸 ****頭痛は頭重感含む
 (注：本剤の日本での承認用量は1日1回25mg～50mgである。)

臨床検査値異常変動一覧（国内データ）（錠承認時）

	シルデナフィル錠※（25～50 mg）	プラセボ
臨床検査値異常変動検討症例数	157 例	60 例
臨床検査値異常変動例数	31 例	14 例
臨床検査値異常変動発現率（%）	19.75%（31/157）	23.33%（14/60）

臨床検査値異常の種類			
血液	赤血球減少（症）	1/155（0.65）	0/60
	赤血球増加（症）	1/155（0.65）	0/60
	血色素減少	1/154（0.65）	0/60
	ヘマトクリット値減少	2/155（1.29）	0/60
	ヘマトクリット値増加	1/155（0.65）	0/60
	白血球増多（症）	2/155（1.29）	1/60（1.67）
	好酸球増多（症）	3/150（2.00）	0/60
	リンパ球減少	1/150（0.67）	0/60
	リンパ球増多（症）	2/150（1.33）	0/60
肝臓	血清総蛋白減少	2/155（1.29）	0/60
	血清アルブミン低下	2/154（1.30）	0/57
	総ビリルビン値上昇	2/155（1.29）	1/60（1.67）
	AST（血清 GOT）上昇	3/155（1.94）	1/60（1.67）
	ALT（血清 GPT）上昇	2/155（1.29）	1/60（1.67）
	血清 LDH 上昇	3/155（1.94）	1/60（1.67）
	γ-GTP 上昇	3/151（1.99）	2/58（3.45）
	LAP 上昇	1/145（0.69）	0/55
	血清アミラーゼ上昇	1/134（0.75）	2/55（3.64）
	トリグリセライド上昇	2/141（1.42）	2/57（3.51）
血清リン脂質上昇	1/124（0.81）	2/49（4.08）	
その他	血中尿酸上昇	1/155（0.65）	1/60（1.67）
	血中ナトリウム低下	1/155（0.65）	0/60
	血清無機リン上昇	1/137（0.73）	0/54
	CK（CPK）上昇	9/132（6.82）	3/55（5.45）
	BUN 上昇	2/156（1.28）	1/60（1.67）
	尿蛋白陽性	1/150（0.67）	0/59
	尿糖陽性	1/150（0.67）	1/59（1.69）
	ウロビリノーゲン陽性	1/146（0.68）	1/57（1.75）
	尿沈渣赤血球増加	2/128（1.56）	0/55

（社内資料）

（注：日本において承認された用法及び用量が 50 mg までであることから、100 mg 群を表から除いた。）
 ※25 mg、50 mg 及び該当するその他を含む。

投与量別臨床検査値異常変動一覧（国内データ）（錠承認時）

投与量		プラセボ	シルデナフィル錠				合計
			25 mg	50 mg	100 mg	その他*	
発現件数／対象例数（％）		14/60 (23.33)	15/72 (20.83)	15/77 (19.48)	13/82 (15.85)	2/11 (18.18)	45/242 (18.60)
血 液	赤血球減少（症）	0/60	1/72 (1.39)	0/76	2/82 (2.44)	0/10	3/240 (1.25)
	赤血球増加（症）	0/60	1/72 (1.39)	0/76	0/82	0/10	1/240 (0.42)
	血色素減少	0/60	1/72 (1.39)	0/75	2/82 (2.44)	0/10	3/239 (1.26)
	ヘマトクリット値減少	0/60	1/72 (1.39)	1/76 (1.32)	2/82 (2.44)	0/10	4/240 (1.67)
	ヘマトクリット値増加	0/60	1/72 (1.39)	0/76	0/82	0/10	1/240 (0.42)
	白血球増多（症）	1/60 (1.67)	1/72 (1.39)	1/76 (1.32)	0/82	0/10	2/240 (0.83)
	好酸球増多（症）	0/60	2/70 (2.86)	1/73 (1.37)	1/80 (1.25)	0/10	4/233 (1.72)
	リンパ球減少	0/60	0/70	1/73 (1.37)	1/80 (1.25)	0/10	2/233 (0.86)
	リンパ球増多（症）	0/60	1/70 (1.43)	1/73 (1.37)	0/80	0/10	2/233 (0.86)
肝 臓	血清総蛋白減少	0/60	1/72 (1.39)	1/76 (1.32)	0/82	0/10	2/240 (0.83)
	血清アルブミン低下	0/57	1/72 (1.39)	1/75 (1.33)	0/80	0/10	2/237 (0.84)
	総ビリルビン値上昇	1/60 (1.67)	2/72 (2.78)	0/76	1/82 (1.22)	0/10	3/240 (1.25)
	直接ビリルビン上昇	0/51	0/62	0/63	1/72 (1.39)	0/9	1/206 (0.49)
	間接ビリルビン上昇	0/50	0/61	0/61	1/70 (1.43)	0/7	1/199 (0.50)
	AST（血清 GOT）上昇	1/60 (1.67)	1/72 (1.39)	2/76 (2.63)	2/82 (2.44)	0/10	5/240 (2.08)
	ALT（血清 GPT）上昇	1/60 (1.67)	0/72	2/76 (2.63)	2/82 (2.44)	0/10	4/240 (1.67)
	血清 LDH 上昇	1/60 (1.67)	1/72 (1.39)	2/76 (2.63)	2/82 (2.44)	1/10 (10.00)	6/240 (2.50)
	γ-GTP 上昇	2/58 (3.45)	0/70	3/74 (4.05)	1/80 (1.25)	0/10	4/234 (1.71)
	Al-P 上昇	0/60	0/72	0/75	1/82 (1.22)	0/10	1/239 (0.42)
	LAP 上昇	0/55	1/69 (1.45)	0/69	1/76 (1.32)	0/10	2/224 (0.89)
	血清アミラーゼ上昇	2/55 (3.64)	0/64	1/67 (1.49)	1/71 (1.41)	0/6	2/208 (0.96)
	トリグリセライド上昇	2/57 (3.51)	1/65 (1.54)	1/69 (1.45)	0/74	0/10	2/218 (0.92)
血清リン脂質上昇	2/49 (4.08)	0/61	1/59 (1.69)	0/67	0/7	1/194 (0.52)	
そ の 他	CK（CPK）上昇	3/55 (5.45)	6/63 (9.52)	3/65 (4.62)	2/71 (2.82)	0/7	11/206 (5.34)
	BUN 上昇	1/60 (1.67)	1/72 (1.39)	0/76	1/82 (1.22)	1/11 (9.09)	3/241 (1.24)
	血糖上昇	0/59	0/66	0/68	1/72 (1.39)	0/5	1/211 (0.47)
	血中尿酸上昇	1/60 (1.67)	0/72	1/76 (1.32)	0/82	0/10	1/240 (0.42)
	血中ナトリウム低下	0/60	1/72 (1.39)	0/76	0/82	0/10	1/240 (0.42)
	血清クロール低下	0/60	0/72	0/76	1/82 (1.22)	0/10	1/240 (0.42)
	血清カルシウム低下	0/58	0/71	0/75	1/80 (1.25)	0/8	1/234 (0.43)
	血清無機リン上昇	0/54	0/64	1/68 (1.47)	0/73	0/8	1/213 (0.47)
	尿蛋白陽性	0/59	0/71	1/73 (1.37)	0/81	0/9	1/234 (0.43)
	尿糖陽性	1/59 (1.69)	1/71 (1.41)	0/73	1/80 (1.25)	0/9	2/233 (0.86)
	ウロビリノーゲン陽性	1/57 (1.75)	1/68 (1.47)	0/72	0/78	0/9	1/227 (0.44)
	尿沈渣赤血球増加	0/55	1/62 (1.61)	1/62 (1.61)	0/67	0/6	2/197 (1.02)

*その他：服用量変更などのプロトコール違反を含む。

（社内資料）

（注：本剤の日本での承認用量は1日1回25 mg～50 mgである。）

投与量別副作用一覧（外国データ*）（錠承認時）

投与量別副作用	25 mg	50 mg	合計
評価対象例数	312	511	823
発現例数	71	190	261
発現率 (%)	22.76	37.18	31.71

<臓器別発現例数>		25 mg	50 mg	合計
循環器	血管拡張（潮紅）	30 (9.62)	95 (18.59)	125 (15.19)
	頻脈	2 (0.64)	2 (2.35)	4 (0.49)
	心悸亢進	0	3 (0.59)	3 (0.36)
	胸痛	0	2 (0.39)	2 (0.24)
	末梢性浮腫	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	小計	32 (10.26)	103 (20.16)	135 (16.40)
精神・神経系	めまい	6 (1.92)	12 (2.35)	18 (2.19)
	頭痛	31 (9.94)	78 (15.26)	109 (13.24)
	緊張亢進	0	2 (0.39)	2 (0.24)
	異常感覚	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	不安	1 (0.32)	1 (0.20)	2 (0.24)
	不眠症	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	傾眠	1 (0.32)	4 (0.78)	5 (0.61)
	錯乱	2 (0.64)	1 (0.20)	3 (0.36)
	神経炎	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	神経過敏症	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	神経症	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	思考異常	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	両下腿痙直	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	小計	45 (14.42)	101 (19.77)	146 (17.74)
肝臓	肝機能検査異常	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	AST（血清 GOT）上昇	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	小計	0	2 (0.39)	2 (0.24)
消化器	消化不良	4 (1.28)	24 (4.70)	28 (3.40)
	嚥下障害	0	2 (0.39)	2 (0.24)
	嘔気	3 (0.96)	7 (1.37)	10 (1.22)
	口渇	2 (0.64)	6 (1.17)	8 (0.97)
	おくび	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	消化管障害	2 (0.64)	4 (0.78)	6 (0.73)
	嘔吐	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	胃炎	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	下痢	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	便秘	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	舌疾患	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	腹痛	0	6 (1.17)	6 (0.73)
	小計	16 (5.13)	50 (9.78)	66 (8.02)
泌尿・生殖器	射精障害	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	小計	0	1 (0.20)	1 (0.12)
呼吸器	喘息	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	呼吸障害	1 (0.32)	1 (0.20)	2 (0.24)
	鼻炎	2 (0.64)	14 (2.74)	16 (1.94)
	小計	3 (0.96)	16 (3.13)	19 (2.31)
筋・骨格系	関節痛	1 (0.32)	2 (0.39)	3 (0.36)
	筋肉痛	2 (0.64)	2 (0.39)	4 (0.49)
	骨痛	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	背部痛	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	小計	3 (0.96)	6 (1.17)	9 (1.09)
皮膚	脱毛症	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	男性型多毛症	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	発疹	0	4 (0.78)	4 (0.49)
	皮膚疾患	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	発汗	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	小計	1 (0.32)	7 (1.37)	8 (0.97)

<臓器別発現例数>		25 mg	50 mg	合計
感覚器	結膜炎	0	4 (0.78)	4 (0.49)
	羞明	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	味覚喪失	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	眼痛	0	2 (0.39)	2 (0.24)
	屈折異常	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	耳の障害	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	眼の乾燥	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	味覚倒錯	2 (0.64)	0	2 (0.24)
	視覚異常	1 (0.32)	8 (1.57)	9 (1.09)
	流涙異常	1 (0.32)	0	1 (0.12)
	小計	4 (1.28)	19 (3.72)	23 (2.79)
その他	無力症	0	2 (0.39)	2 (0.24)
	疼痛	1 (0.32)	3 (0.59)	4 (0.49)
	インフルエンザ症候群	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	体重増加	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	注射部反応	0	2 (0.39)	2 (0.24)
	リンパ節症	0	1 (0.20)	1 (0.12)
	小計	1 (0.32)	10 (1.96)	11 (1.34)

小計はのべ例数を表す。1症例に同一症状が2回以上発現した場合、1例としてカウントしている。

*FDAに申請した評価資料：欧州及び米国の第Ⅱ・Ⅲ相臨床試験に基づく。

**COSTARTの用語集を用いた。

(注：日本において承認された用法及び用量が50 mgまでであることから、100 mg群を表から除いた。)

投与量別副作用発現頻度 (外国データ*) (錠承認時)

[発現率2%以上、因果関係を否定できないもの]

発現例数 (%)		シルденаフィル錠				プラセボ (n=607)
		25 mg (n=312)	50 mg (n=511)	100 mg (n=506)	200 mg (n=191)	
		71 (22.8)	190 (37.2)	260 (51.4)	137 (71.7)	57 (9.4)
症状別発現例数**						
器官分類	症状					
全身障害	頭痛	31 (9.9)	78 (15.3)	112 (22.1)	62 (32.5)	21 (3.5)
心血管障害	血管拡張 (潮紅)	30 (9.6)	95 (18.6)	90 (17.8)	43 (22.5)	11 (1.8)
消化管障害	消化不良	4 (1.3)	24 (4.7)	60 (11.9)	35 (18.3)	4 (0.7)
	嘔気	3 (1.0)	7 (1.4)	10 (2.0)	6 (3.1)	4 (0.7)
	鼓腸放屁	0	0	2 (0.4)	5 (2.6)	0
筋・骨格系障害	筋肉痛	2 (0.6)	2 (0.4)	10 (2.0)	4 (2.1)	2 (0.3)
神経障害	めまい	6 (1.9)	12 (2.3)	13 (2.6)	9 (4.7)	6 (1.0)
	異常感覚	0	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (2.1)	1 (0.2)
呼吸器系障害	鼻炎	2 (0.6)	14 (2.7)	21 (4.2)	15 (7.9)	1 (0.2)
特殊感覚障害	視覚異常	1 (0.3)	9 (1.8)	62 (12.3)	84 (44.0)	2 (0.3)
	眼痛	0	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (2.6)	0

*FDAに申請した評価資料：欧州及び米国の第Ⅱ・Ⅲ相臨床試験に基づく。

() : 発現率%

**COSTARTの用語集を用いた。

(注：本剤の日本での承認用量は1日1回25 mg～50 mgである。)

臨床検査値異常変動一覧（外国データ*）（錠承認時）

投与量		25 mg	50 mg	合計
臨床検査値異常の種類		異常件数/ 前・後測定例数 (%)	異常件数/ 前・後測定例数 (%)	異常件数/ 前・後測定例数 (%)
血液学的 検査	血色素減少	0/306	2/505 (0.40)	2/811 (0.25)
	ヘマトクリット値減少	1/306 (0.33)	1/505 (0.20)	2/811 (0.25)
	白血球減少 (症)	15/297 (5.05)	12/489 (2.45)	27/786 (3.44)
	好中球減少 (症)	7/270 (2.59)	8/452 (1.77)	15/722 (2.08)
	好中球増多 (症)	5/265 (1.89)	20/465 (4.30)	25/730 (3.42)
	好酸球増多 (症)	4/277 (1.44)	12/475 (2.53)	16/752 (2.13)
	リンパ球減少	2/273 (0.73)	4/475 (0.84)	6/748 (0.80)
	リンパ球増多 (症)	1/269 (0.37)	3/450 (0.67)	4/719 (0.56)
	血小板減少 (症)	1/299 (0.33)	0/499	1/798 (0.13)
血液生 化学的検査	血清総蛋白減少	1/304 (0.33)	0/500	1/804 (0.12)
	血清アルブミン低下	4/295 (1.36)	3/496 (0.60)	7/791 (0.88)
	血清アルブミン上昇	2/306 (0.65)	0/503	2/809 (0.25)
	総ビリルビン値上昇	6/306 (1.96)	8/505 (1.58)	14/811 (1.73)
	AST (血清 GOT) 上昇	1/306 (0.33)	3/505 (0.59)	4/811 (0.49)
	ALT (血清 GPT) 上昇	4/306 (1.31)	1/505 (0.20)	5/811 (0.62)
	CK (CPK) 上昇	6/180 (3.33)	7/250 (2.80)	13/430 (3.02)
	BUN 上昇	3/314 (0.96)	10/511 (1.96)	13/825 (1.58)
	血清クレアチニン上昇	1/306 (0.33)	2/505 (0.40)	3/811 (0.37)
	血中ナトリウム上昇	1/297 (0.34)	0/492	1/789 (0.13)
	血清カリウム上昇	4/301 (1.33)	9/499 (1.80)	13/800 (1.63)
尿検査	尿蛋白陽性	0/80	2/143 (1.40)	2/223 (0.90)
	尿糖陽性	3/80 (3.75)	15/143 (10.49)	18/223 (8.07)
	尿中ヘモグロビン増加	20/80 (25.00)	20/81 (24.69)	40/161 (24.84)

(注：日本において承認された用法及び用量が 50 mg までであることから、100 mg 群を表から除いた。)

投与量別臨床検査値異常変動一覧（外国データ*）（錠承認時） [発現率 2%以上]

	シルデナフィル錠 (%)					プラセボ (%)
	5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg	
ヘマトクリット値	2.4	0.3	0.2	0.4	0	0.3
白血球数 (減少)	3.8	5.1	2.5	2.5	0	4.7
好中球 (減少)	0	2.6	1.8	1.6	0.6	3.2
好中球 (増加)	0	1.9	4.3	2.9	1.1	1.8
好酸球	3.7	1.4	2.5	3.2	2.2	0.3
総ビリルビン	2.4	2.0	1.6	1.0	0	2.4
BUN	3.4	1.0	2.0	2.2	1.1	3.4
K	2.4	1.3	1.8	1.0	1.1	1.4
尿糖	4.8	3.8	10.5	4.8	7.6	7.5
尿ヘモグロビン	14.5	25.0	24.7	22.5	0	12.5
CK (CPK)	1.2	3.3	2.8	2.4	3.0	1.7

*FDA に申請した評価資料：欧州及び米国の第 II・III 相臨床試験に基づく。

(注：本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25 mg～50 mg である。)

②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

国内データ

国内の第Ⅱ相臨床試験において、基礎疾患・合併症あるいは既往歴として虚血性心疾患、高血圧症、糖尿病及び上部消化管障害などの疾患を有する症例が総症例 244 例中 172 例 (70.5%) いたが、これら疾患の有無別の副作用発現率に大きな差は認められなかった。

基礎疾患・合併症・既往症歴別副作用発現率（国内：因果関係の否定できないもの）

基礎疾患 合併症 既往歴	基礎疾患 合併症 既往歴		虚血性心疾患		高血圧症		高脂血症		糖尿病		上部消化管障害	
	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
評価対象症例	72	172	240	4	214	30	233	11	196	48	224	20
副作用 発現例数 (%)	25 (34.7)	44 (25.6)	68 (28.3)	1 (25.0)	62 (29.0)	7 (23.3)	67 (28.8)	2 (18.2)	59 (30.1)	10 (20.8)	63 (28.1)	6 (30.0)
副作用 発現例数 (%)	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0
発現件数	48	87	133	2	125	10	132	3	115	20	123	12

併用薬別副作用（国内：因果関係の否定できないもの）

併用薬	併用薬		降圧剤		抗うつ薬	
	なし	あり	なし	あり	なし	あり
評価対象症例	153	91	224	20	240	4
副作用発現例数 (%)	51 (33.3)	18 (19.8)	63 (28.1)	6 (30.0)	67 (27.9)	2 (50.0)
副作用による中止例数 (%)	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
発現件数	88	47	122	13	125	10

外国人データ

1) 虚血性心疾患患者における副作用発現率（外国人データ）⁶⁷⁾

シルденаフィル（5～200 mg）あるいはプラセボを無作為に割付け、4週間から6ヵ月間投与した11の二重盲検プラセボ対照試験で、勃起不全があり、硝酸剤を服用していない虚血性心疾患患者における有効性と安全性をレトロスペクティブに解析した。11試験の対象患者3,672例中357例（10%）に安定虚血性心疾患歴（既往歴又は現病歴）があった。

シルденаフィル群に最も多くみられた有害事象（頭痛、潮紅、消化不良）の発現率は虚血性心疾患のある患者とない患者で同等だった。また、シルденаフィル群の潮紅以外のすべての血管系有害事象の発現率は、虚血性心疾患のある患者における5%（237例中13例）に対し、虚血性心疾患のない患者では3%（2,103例中66例）であった。対応するプラセボ群の発現率は、それぞれ8%（120例中10例）と4%（1,212例中43例）であった。重篤な心血管系有害事象は、シルденаフィル群の虚血性心疾患患者17例（7%）、プラセボ群の虚血性心疾患患者12例（10%）で報告された。虚血性心疾患患者で最も多く発現した重篤な心血管系有害事象は、心筋梗塞〔シルденаフィル群8例（3%）、プラセボ群3例（3%）〕、不安定狭心症〔シルденаフィル群5例（2%）、プラセボ群2例（2%）〕であった。虚血性心疾患のない患者では、シルденаフィル群の11例（<1%）とプラセボ群の7例（<1%）に重篤な心血管系有害事象が発現した。

虚血性心疾患（IHD）のある患者とない患者における有害事象

有害事象*	患者数 (%)			
	プラセボ群		シルデナフィル群	
	IHD あり (n=120)	IHD なし (n=1, 212)	IHD あり (n=237)	IHD なし (n=2, 103)
頭痛	2 (2)	67 (6)	60 (25)	434 (21)
潮紅	0	18 (2)	33 (14)	306 (15)
消化不良	2 (2)	21 (2)	28 (12)	204 (10)
視覚異常**	2 (2)	4 (<1)	20 (8)	153 (7)
呼吸器感染症	5 (4)	65 (5)	19 (8)	158 (8)
鼻炎	0	23 (2)	12 (5)	118 (6)
すべての血管系有害事象 (潮紅を除く)	10 (8)	43 (4)	13 (5)	66 (3)
心筋梗塞	3 (3)	0	8 (3)	1 (<1)

*いずれかの治療群の5%以上の患者に発現したあらゆる原因の有害事象

**主として色覚、色相感覚、輝度感覚の変化

(注：本剤の日本での承認用量は1日1回25 mg～50 mgである。)

2) CYP3A4 阻害薬併用時の副作用発現率（外国人データ）⁷⁾

外国における18の第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験について、レトロスペクティブな解析を行い、シルデナフィルとCYP3A4阻害薬との併用の有無に関する有害事象を検討したところ、CYP3A4阻害薬がシルデナフィルの血中濃度を増大させるが、忍容性の低下には関連しないことが示唆される。しかし、CYP3A4阻害薬を服用している患者にシルデナフィルを投与する場合には25 mgから開始することを処方医は考慮しなければならない。

CYP3A4 阻害薬*同時併用群と非併用群における心血管系有害事象

有害事象	患者数 (%)			
	シルデナフィル群		プラセボ群	
	CYP3A4 阻害薬併用群 (n=454)	CYP3A4 阻害薬非併用群 (n=2, 268)	CYP3A4 阻害薬併用群 (n=217)	CYP3A4 阻害薬非併用群 (n=1, 335)
頭痛	73 (16.1)	356 (15.7)	2 (0.9)	44 (3.3)
潮紅	62 (13.7)	314 (13.8)	2 (0.9)	16 (1.2)
頻脈	3 (0.7)	9 (0.4)	0	0
動悸	1 (0.2)	9 (0.4)	0	2 (0.1)
低血圧	0	5 (0.2)	0	1 (0.1)
体位性低血圧	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
高血圧	0	0	0	1 (0.1)
心筋梗塞	0	0	1 (0.5)	0

*CYP3A4 阻害薬にはシメチジン、ケトコナゾール、エリスロマイシンが含まれる。

3) 降圧剤併用時の副作用発現率（外国人データ）

外国における第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験において、シルデナフィルを25～100 mg投与された2,722例の患者のうち、855例(32.5%)になんらかの降圧薬が併用されていた。併用された降圧薬は利尿薬、β遮断薬、ACE阻害薬、α₁遮断薬、カルシウム拮抗薬であったが、降圧薬併用群の副作用発現率及び症状は非併用群と差はなく、薬物分類別にみても発現率、副作用の種類に大きな差は認められなかった。

降圧薬の薬効分類別副作用（因果関係のあるもの、100 mg 投与例を含む）

	降圧薬とシルデナフィンを併用した患者					降圧薬を併用せず、シルデナフィンを投与した患者 (n=1,837)
	利尿薬 (n=123)	β遮断薬 (n=137)	ACEI* (n=303)	α ₁ 遮断薬 (n=124)	CCB* (n=278)	
全副作用	43 (35.0%)	47 (34.3%)	110 (36.3%)	38 (30.6%)	92 (33.1%)	692 (37.7%)
頭痛	16 (13.0%)	21 (15.3%)	45 (14.9%)	14 (11.3%)	37 (13.3%)	299 (16.3%)
血管拡張（潮紅）	14 (11.4%)	15 (10.9%)	47 (15.5%)	13 (10.5%)	29 (10.4%)	252 (13.7%)
消化不良	5 (4.1%)	10 (7.3%)	21 (6.9%)	8 (6.5%)	15 (5.4%)	120 (6.5%)
鼻炎	5 (4.1%)	2 (1.5%)	9 (3.0%)	4 (3.2%)	5 (1.8%)	37 (2%)
視覚異常	9 (7.3%)	6 (4.4%)	17 (5.6%)	5 (4.0%)	20 (7.2%)	97 (5.3%)
吐き気	3 (2.4%)	5 (3.6%)	6 (2.0%)	3 (2.4%)	3 (1.1%)	24 (1.3%)
めまい	2 (1.6%)	4 (2.9%)	7 (2.3%)	2 (1.6%)	4 (1.4%)	31 (1.7%)
低血圧	0	0	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	4 (0.2%)
失神	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

*ACEI=ACE阻害薬、CCB=カルシウム拮抗薬

(社内資料)

(注：本剤の日本での承認用量は1日1回25 mg～50 mgである。)

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。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。

<解説>

健康成人にシルデナフィンを800 mgまで単回投与した試験における副作用は低用量の場合と副作用の種類は同様であったが、発現率の増加が認められた。またシルデナフィンを100 mg及び200 mgの固定用量を用いた臨時試験において、勃起の改善はそれぞれ76%及び82%と同程度であったのに対し、副作用は200 mg投与でも増加することが認められた。過量投与の際は、特異的治療はないが、適切な対症療法を行う。また、シルデナフィンの血漿中蛋白結合率はヒトで96.5%と高く、尿中排泄率は144時間までで累積12.3%〔健康成人男性（外国人）〕と低いため、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

(注：本剤の日本で承認されている勃起不全（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）に対する用量は1日1回25 mg～50 mgである。)

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

〈解説〉

本剤は、男性のEDの治療に用いられる薬剤であり、抗菌作用、抗ウイルス作用、抗真菌作用等はない。したがって、性行為感染症を防ぐ効果はなく、性行為に際しては性行為感染症の防止のための適切な注意をする必要がある。

〈錠剤〉

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。

〈解説〉

PTP包装の薬剤共通の注意である。

〈ODフィルム〉

14.1.3 アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出して服用するよう指導すること。

14.1.4 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

〈解説〉

ODフィルム製剤の共通の注意である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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 阻害薬の投与から半減期 ($t_{1/2}$) の 5 倍の期間内 (シルдена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⁶⁸⁾。 [8.4 参照]

<解説>

外国において、本剤を含む PDE5 阻害薬の投与中に、非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION : Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy) に起因する視力喪失が、少数ではあるが、市販後調査で報告された。米国食品医薬品局 (FDA) の調査によると、2005 年 5 月 18 日現在、本剤服用による虚血性視神経症 (ION) は 38 例報告され、このうち NAION と診断された症例は 21 例であった。また、38 例中 29 例に NAION の危険因子の既往歴があった。

さらに、海外で実施された 45 歳以上の NAION 発現男性症例を対象とした研究において、PDE5 阻害薬投与からその薬剤の半減期の 5 倍までの期間内での NAION 発現のリスクが約 2 倍になることが報告された⁶⁴⁾。本剤服用後に急激な視力低下視力喪失等があらわれた場合には、本剤の服用を中止して眼科専門医の診断を受けるよう、本剤処方前に患者に対して指導を行うこと。また、片眼に NAION の既往歴を有する患者においては、NAION の発症リスクが高く、本剤を服用することにより不利益を被る可能性があることを、事前に患者に説明すること。

また、米国のバイアグラ錠の添付文書では、「現時点では、薬剤が視力喪失を引き起こしたのか、高血圧や糖尿病などの他の要因が関係しているのか、複数の要因の組み合わせによるものかについて、結論づけることはできない」としている。

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。

<解説>

他の PDE5 阻害薬の添付文書との整合性に基づき、本剤においても注意喚起を行うこととした^{69),70)}。

15.1.3 外国における市販後の自発報告（100 mg 投与例を含む）において、心原性突然死、心筋梗塞、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作と高血圧などの重篤な心血管系障害の有害事象（因果関係不明のものも含む）が本剤投与後に発現している。すべてではないが、これらの多くが心血管系のリスクファクターをすでに有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしに本剤投与後に認められたものもあった。その他は、本剤を投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、本剤、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。また、精神・神経系（発作、不安）、泌尿・生殖器（勃起の延長、持続勃起、血尿）、眼（複視、一時的な視力喪失／視力低下、眼の充血、眼の灼熱感、眼球の腫脹／圧迫感、眼圧の上昇、網膜血管の障害又は出血、硝子体剥離／牽引、黄斑周囲の浮腫）の有害事象が報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの経口1ヵ月毒性試験では45及び200 mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験（6ヵ月、12ヵ月）の最高用量50 mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

<解説>

ラット及びビーグル犬における亜急性及び慢性毒性試験において動脈炎等の所見が認められたことによる記載である（「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

15.2.2 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

<解説>

ニューキノロン系抗菌剤、アミノグリコシド系抗菌剤等のメラニン親和性を示す他剤と併用した際の安全性については、十分な情報が得られていないので、併用にあたっては注意すること（「VII-5. 分布」、「IX-2. (7) その他の特殊毒性」の項参照）。

各種薬剤のメラニン親和性と眼への影響

薬物種	メラニン親和性と眼への影響	
	親和性を有し無影響	親和性を有し影響あり
中枢薬	アンフェタミン、ジメルジン※、スマトリプタン、リスペリドン、ハロペリドール、ラモトリギン、イミプラミン、クロルプロマジン、フルニトラゼパム	フェノチアジン※、フェニトイン
抗コリン薬	アトロピン	
麻酔薬	キシラジン※、コカイン、プロピバカイン、リドカイン、プロカイン	
β遮断薬	プロプラノロール、チモロール、ベフノロール※、カルテオロール、ラベタロール、プラクトロール※、カラゾロール※、アルブレノロール※、ビソプロロール	
β作動薬	サルブタモール、クレンブテロール、サルメテロール	
抗マalaria薬	ダベキン※	クロロキン
交感神経作動アミン	ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニン	
抗生物質・抗菌剤等	リファンピシン、クリンダマイシン、テトラサイクリン、トリメトプリム、ニューキノロン系抗菌剤、アミノグリコシド系抗菌剤	
その他	コデイン、メサドン、ブレオマイシン	

※本邦未承認

(社内資料)

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」参照

(2) 安全性薬理試験

シルденаフィルクエン酸塩の一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌを用いて検討した。

1) 中枢神経系に対する作用（ラット、マウス）¹⁹⁾

ラットに 100～500 mg/kg を経口投与したところ、耳・鼻・四肢の紅潮が、また、100 mg/kg 以上で体温下降、300 mg/kg で条件回避反応の抑制が見られた。500 mg/kg で雌のラットにおいて 4 例中 2 例が死亡し、生存例では立毛を伴う運動失調がみられた。しかし、マウスに 300 mg/kg まで経口投与しても、自発運動量、ヘキソバルビタール睡眠、電撃・ストリキニーネ・ペンテトラゾール痙攣、酢酸ライシング、協調運動及び懸垂能に影響は認められなかった。

中枢系の性行動刺激作用については、ラットを用いてシルденаフィルが性中枢の興奮作用を有しているかどうかを、中枢性に陰茎勃起を誘発することが報告されている 1- (3-クロロフェニル) ピペラジジン (*m*-CPP) と比較検討した。雄性ラットは性中枢の興奮により陰茎舐め行動などの性行動を示すことから、シルденаフィル群は経口投与 15 分後から、*m*-CPP 群は皮下投与直後から陰茎舐め行動を 1 時間観察した。

m-CPP では 0.25 mg/kg 皮下投与により陰茎舐め行動の発現までの時間の短縮と発現頻度の増加が認められたが、シルденаフィルでは 10、30 mg/kg 経口投与で有意な変化を示さなかった。このことから、シルденаフィルは *m*-CPP 様の中枢性行動刺激作用を有していないものと考えられる。

(社内資料)

	対 照 生理食塩液	シルденаフィル (mg/kg)		対 照 (生理食塩液)	<i>m</i> -CPP (mg/kg) 0.25
		10	30		
発現時間 (分)	30±5	31±5	19±6	20±5	6.0±1*
発現頻度 (回)	1.5±0.3	1.7±0.3	2.5±0.5	2.6±0.7	6.0±0.9**

(mean±S. E.、n=9~10)

(社内資料)

* : p<0.05、** : p<0.01 vs 対照、対応のない t-検定

2) 呼吸・循環器系に対する作用（イヌ、ラット、モルモット、*in vitro*）¹⁹⁾

覚醒イヌに経口投与したところ、0.3 mg/kg 以上で左室拡張終期圧、1 mg/kg 以上で全身血管抵抗が、いずれも軽度低下傾向を示したが、血圧及び心電図に変化は認められなかった。

麻酔イヌに静脈内投与したところ、0.3 mg/kg 以上で起立性血圧低下（Tilt 反応）の軽度増大及びノルアドレナリンによる昇圧反応の軽度抑制、1 mg/kg 以上でイソプロテノールによる降圧反応の抑制、3 mg/kg でセロトニンによる昇圧反応の抑制がみられた。

覚醒ラットに 3 mg/kg を静脈内投与したところ、動脈血中酸素分圧、二酸化炭素分圧及び pH に対して影響は認められなかった。

また、モルモット摘出右心房では 10^{-5} g/mL 以上で収縮力の増強及び拍動数の減少がみられたが、イヌ摘出心室筋の経壁電気刺激による収縮には 4.7×10^{-6} g/mL までは影響は認められなかった。

(社内資料)

3) 自律神経系に対する作用（マウス、ラット、ネコ）¹⁹⁾

マウスに経口投与したところ、300 mg/kg で瞳孔の散大、またラットに十二指腸内投与したところ、10 mg/kg 以上で胃酸分泌の抑制、100 mg/kg 以上で胆汁分泌の増加がみられた。しかし、300 mg/kg の経口投与でもマウスの小腸輸送能に対して影響はなく、また、3 mg/kg の静脈内投与でもネコの瞬膜収縮に対して影響は認められなかった。

(社内資料)

4) 摘出平滑筋に対する作用（モルモット、イヌ、ラット、ウサギ、*in vitro*）¹⁹⁾

シルデナフィルは $10^{-6} \sim 3 \times 10^{-5}$ g/mL の濃度で、モルモット摘出回腸・気管・輸精管・大動脈及びイヌ摘出下部食道括約筋の各種刺激薬による収縮、ラット摘出食道の経壁電気刺激による収縮、並びにラット摘出子宮及びウサギ摘出回腸の自動運動をそれぞれ抑制した。

(社内資料)

5) 体性神経系に対する作用（ネコ）¹⁹⁾

シルデナフィルは、0.3～3 mg/kg の静脈内投与で、ネコ坐骨神経の電気刺激による腓腹筋収縮に対して影響を及ぼさなかった。

6) 水及び電解質代謝に対する作用（ラット）¹⁹⁾

シルデナフィルは、1～10 mg/kg の経口投与で、ラット尿量及び尿中電解質排泄を抑制したが、用量依存性は認められなかった。

7) 血液系に対する作用（ラット、ウサギ）¹⁹⁾

ラットに静脈内投与したところ、0.3 mg/kg で出血時間を延長させる傾向を示したが凝固時間には影響を及ぼさなかった。また、300 mg/kg の経口投与でラットの血糖値に対して作用はみられず、 4.7×10^{-7} g/mL でウサギ血小板のアデノシン二リン酸（ADP）・コラーゲン・血小板活性化因子（PAF）による凝集反応に対する影響は認められなかった。

(社内資料)

●ヒト血小板凝集能に対する作用 (*in vitro*)²¹⁾

健康成人男性の多血小板血漿を用いて、ADP の血小板凝集反応に対するシルデナフィル単独又はシルデナフィルとニトロプルシドナトリウム併用による影響を比較した。

ADP によるヒト血小板凝集反応に、シルデナフィル (1.0 $\mu\text{mol/L}$) は単独では影響を与えなかったが、ニトロプルシドナトリウムの血小板凝集阻害作用の IC_{50} を有意に低下させた。

ADP によるヒト血小板凝集反応に対するシルデナフィルの影響

処置	ADP 誘発性血小板凝集 EC_{50} : $\mu\text{mol/L}$ (95%信頼区間) *
溶媒	1.6 (1.4~1.9)
シルデナフィル (1.0 $\mu\text{mol/L}$)	1.6 (1.2~2.1)

*血小板凝集は、多血小板血漿における光透過を 0%透過、乏血小板血漿の光透過を 100%透過と定義した比濁法を用いて測定した。

データは幾何平均 EC_{50} として表した。 EC_{50} : 最大反応の 50%の反応を起こす濃度 (50%有効濃度)

3 $\mu\text{mol/L}$ ADP によるヒト血小板凝集反応に対するニトロプルシドナトリウムの血小板凝集阻害作用に与えるシルデナフィルの影響

処置	ニトロプルシドナトリウム誘発性血小板凝集阻害作用 IC_{50} : $\mu\text{mol/L}$ (95%信頼区間) *
溶媒	2.4 (0.6~9.9)
シルデナフィル (1.0 $\mu\text{mol/L}$)	0.8 (0.2~2.7) **

*血小板凝集反応は、多血小板血漿における光透過を 0%透過、乏血小板血漿における光透過を 100%透過と定義した比濁法を用いて測定した。

データは幾何平均 IC_{50} として表した。

**溶媒との比較で $p < 0.01$ (Student's t 検定) IC_{50} : 50%阻害濃度

(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

動物	経路	性(動物数)	致死量 mg/kg^* (死亡例)	主な毒性試験
ICR系 マウス	経口	雄(5)	500 (0/5) 、 1000 (1/5)	眼瞼の一部閉鎖、腹臥、 自発運動の減少、振せん
		雌(5)	>1000 (0/5)	
	静脈内	雄(5)	>20 (0/5)	所見なし
		雌(5)	>20 (0/5)	
SD系** ラット	経口	雄(5)	>1000 (0/5)	眼瞼の一部閉鎖、腹臥、 自発運動の減少、振せん
		雌(5)	300 (0/5) 、 500 (1/5) 、 1000 (3/5)	
	静脈内	雄(5)	>10 (0/5)	所見なし
		雌(5)	>10 (0/5)	

*投与用量はシルデナフィル遊離塩基として表示。

**SD : Sprague-Dawley

(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

●ラット経口1ヵ月及び6ヵ月毒性試験

SD系ラット（雌雄各 n=10/群）にシルデナフィル 10、45、200 mg/kg を1ヵ月間経口投与した結果、200 mg/kg 群では肝酵素誘導に伴う肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞の肥大、甲状腺濾胞肥大がみられた。これらの変化は肝酵素誘導（UDP-GT）などの二次的な変化であり、毒性学的意義は低いと考えられた。その他、腸間膜動脈炎が認められたが、6ヵ月及びがん原性試験では認められず偶発的な変化と考えられた。45 mg/kg 群では200 mg/kg と同様な変化が認められたが、程度・頻度は軽減した。10 mg/kg では薬物投与に起因した変化はみられなかった。200 mg/kg 群の血中濃度測定用群で死亡がみられたことから、無毒性量は45 mg/kg/日と考えられた。

SD系ラット（雌雄各 n=20/群）にシルデナフィル 3、12、60 mg/kg を6ヵ月間経口投与した結果、60 mg/kg 群では1ヵ月試験と同様に肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞の肥大、甲状腺濾胞上皮の肥大が認められた。これらの所見は肝酵素誘導に伴う二次的な変化として知られており、いずれの変化も毒性学的意義は低いと判断して、無毒性量は60 mg/kg/日と考えられた。

（社内資料）

●イヌ経口1ヵ月、6ヵ月及び12ヵ月毒性試験

ビーグル犬（雌雄各 n=3/群）にシルデナフィル 5、20、80 mg/kg を1ヵ月間経口投与した結果、80 mg/kg 群では軽度な散瞳、嘔吐、流涎、本剤の血管拡張作用に伴う心拍数の増加、血圧の低下及び肝酵素誘導に伴う二次的な変化である総コレステロールの増加が認められた。その他、諸検査成績に薬物投与による変化がみられなかったことから、無毒性量は80 mg/kg/日と考えられた。

ビーグル犬（雌雄各 n=4/群）に3、15、50 mg/kg を6ヵ月間経口投与した結果、50 mg/kg 群では投与初期に嘔吐、流涎がみられた。その他、本剤の血管拡張作用に伴う心拍数の増加、肝酵素誘導に伴う二次的な変化である総コレステロール及び肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的所見では特発性若年性多発性動脈炎がみられたが、イヌでは自然発生的に認められる変化で、ヒトへの外挿性はないと考えられる。15 mg/kg 群では総コレステロール増加が雌1例に認められたが、その他の諸検査成績に異常はみられなかった。無毒性量は若年性多発性動脈炎などの認められない15 mg/kg/日と考えられた。

ビーグル犬（雌雄各 n=4/群）に3、10、50 mg/kg を12ヵ月間経口投与した結果、50 mg/kg で体重減少、特発性若年性多発性動脈炎が認められた。諸検査成績に異常が認められなかった10 mg/kg/日が無毒性量と考えられた。

（社内資料）

(3) 遺伝毒性試験

変異原性（*in vitro*、マウス）

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施した結果、いずれも陰性であり、シルデナフィルに変異原性は認められなかった。

（社内資料）

(4) がん原性試験

がん原性 (ラット、マウス) ^{71)、72)}

SD 系ラットに 1.5、5、60 mg/kg を ICR 系マウスに 3、10、30 mg/kg を約 24 ヶ月間強制経口投与試験した結果、ラット、マウスともに発生した腫瘍はいずれも自然発生性のもので、その頻度は対照群と投与群で差が認められなかった。このことからシルデナフィルに催腫瘍性はないと判断した。

(5) 生殖発生毒性試験 ^{36)、37)、73)、74)}

●ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ICH-Study1)

SD 系ラット (雌雄各 n=20/群) それぞれに対しシルデナフィル 3、12、60 mg/kg を雄では交配前 64 日より交配期間中を通じて雌の屠殺完了後まで、雌では交配前 15 日より交配期間を通じて妊娠 6 日まで経口投与し、親動物及び胎児に及ぼす影響について検討した。

親動物に死亡例はなく、一般状態にも薬物投与に起因する変化は認められなかった。雄の交尾率など受胎に影響は認められなかったことから、精巢の機能に及ぼす影響はないと考えられた。雌の性周期には影響は認められなかった。交尾率及び受胎率とも投与群 (90~100%、83~100%) と対照群 (90%、89%) との間に有意な差はなく、妊娠母体の黄体数及び着床数にも著変は認められなかった。妊娠 20 日齢胎児においても、生存胎児数、胎児死亡率、胎児体重には影響はみられず、外表観察でも薬物に起因した異常は認められなかった。

本剤の親動物、胎児に対する無毒性量はともに 60 mg/kg/日と考えられた。

●ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ICH-Study2)

SD 系妊娠ラット (n=26~28/群) に対しシルデナフィル 3、12、60 mg/kg を妊娠 6 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回経口投与し、母体及び出生児に及ぼす影響について検討した。母体 (F₀) では 60 mg/kg 群に死産児数の増加による出生率の低下とそれに伴う出生数の低下が認められたが、着床後胚損失率に異常は認められなかったことから、胎児への直接の致死作用はないと考えられた。出生児では 60 mg/kg 群で生存率と出生児体重の低下が認められた。30 mg/kg 群においても軽度な生存率の低下を示したが、対照群と同等であったことから、毒性学的な意義は低いものと考えられた。また、F₁ 出生児を交配し生殖能力を調べたところ、交尾率、受胎率、妊娠期間、着床数には薬物の影響は認められず、F₂ 出生児においても出生児数、出生率、生存率及び出生児体重に影響は認められなかった。

本剤の無毒性量は母体、F₁ 出生児とも 30 mg/kg/日であり、F₂ 出生児に対する無毒性量は 60 mg/kg/日と考えられた。

F₀: 親世代 (実験的な交配の親)

F₁: 雑種第 1 代 (最初の交雑の結果生じる第 1 代の子)

F₂: 雑種第 2 代 (F₁ 同士の交雑により生じる子)

●ラット、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (ICH-Study3)

SD 系妊娠ラット (n=18~20/群) に対しシルデナフィル 10、50、200 mg/kg を妊娠 6 日から 17 日まで 1 日 1 回経口投与し、母体及び胎児に及ぼす影響について検討した。

母体では 200 mg/kg 群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められたが、黄体数、着床数はいずれの群においても薬物投与による影響はみられなかった。胎児では 200 mg/kg 群で軽度な体重の低下が認められたが、死亡数、出生数には薬物投与による影響はみられなかった。

New Zealand White 妊娠ウサギ (n=18~19/群) に対し、シルデナフィル 10、50、200 mg/kg を経口投与した結果では、200 mg/kg で母体の体重及び摂餌量の減少が認められたが、胎児では薬物投与による影響は認められなかった。

また、ラット、ウサギ胎児に対する催奇形作用及び胚・胎児致死作用は認められなかった。本剤の無毒性量は、ラットでは母体、胎児ともに 50 mg/kg/日、ウサギでは母体は 50 mg/kg、胎児は 200 mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

一般薬理試験成績及び反復投与毒性試験成績において中枢神経系に影響を及ぼす兆候が認められなかったことから、シルデナフィルに依存性はないと判断し、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性 (モルモット) ⁷⁵⁾

モルモットにおける抗体産生能を全身性アナフィラキシー反応を指標として調べ、この感作群の血清を用いてモルモット PCA 反応を行ったところ、いずれの反応も陰性であり抗原性は認められなかった。

3) 視覚に及ぼす影響 (ラット、イヌ) ⁷¹⁾

視覚に及ぼす影響について、ラットの 6 ヶ月、24 ヶ月、イヌの 1 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月間反復経口投与毒性試験で眼科学的検査及び網膜の病理組織学的検査を行っている。その結果、眼科学的所見には薬物による影響は認められなかった。病理組織学的所見では網膜の一般的な組織検査に加えて外顆粒層数・内顆粒層数を計数し、対照群と最高用量群で比較したが、網膜への影響は認められなかった。

また、暗順応を施したイヌにシルデナフィルを静脈内に点滴注入を行い網膜電位図 (ERG ; 青色光刺激 50 mcsec) を測定した結果、10~50 mg/kg の経口投与に相当する血中濃度で ERG に変化がみられたが、その 1/10 量以下の血中濃度では変化はみられなかった。この ERG に変化のみられた血中濃度に相当する用量をイヌに 12 ヶ月間経口投与しても網膜に病理組織学的変化はみられなかった。

したがって、ERG の変化は大量を投与した場合に起こる一過性の変化で網膜に器質的变化を及ぼすことはないと考えられた。なお、本剤はメラニン色素との親和性は高いものの、有色動物であるイヌに 12 ヶ月間投与しても網膜への変化はみられないことから、それによる毒物学的な影響はないと考えられた。

(社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：バイアグラ錠 25 mg・錠 50 mg

処方箋医薬品 注意－医師の処方箋により使用すること

バイアグラ OD フィルム 25 mg・OD フィルム 50 mg

処方箋医薬品 注意－医師の処方箋により使用すること

有効成分：シルデナフィルクエン酸塩

2. 有効期間

バイアグラ錠 25 mg・錠 50 mg

有効期間：5 年

バイアグラ OD フィルム 25 mg・OD フィルム 50 mg

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

バイアグラ錠 25 mg・錠 50 mg 及びバイアグラ OD フィルム 25 mg・OD フィルム 50 mg

室温保存

4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

設定されていない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

〈錠剤〉

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。

〈OD フィルム〉

14.1.3 アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出して服用するよう指導すること。

14.1.4 本剤は舌の上ののせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

(3) 調剤時の留意点について

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：

バイアグラ適正使用冊子「バイアグラ錠／バイアグラ OD フィルムを適正にご使用いただくために」

「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：レバチオ錠 20 mg・OD フィルム 20 mg・懸濁用ドライシロップ 900 mg

同効薬：タダラフィル、バルデナフィル塩酸塩水和物

7. 国際誕生年月日

1998年2月5日（ブラジル）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
バイアグラ 錠 25 mg	1999年1月25日	21100AMZ00053	2022年4月1日	1999年3月23日
バイアグラ 錠 50 mg	1999年1月25日	21100AMZ00054	2022年4月1日	1999年3月23日
バイアグラ OD フィルム 25 mg	2016年9月1日	22800AMX00667	2022年4月1日	2016年10月21日
バイアグラ OD フィルム 50 mg	2016年9月1日	22800AMX00668	2022年4月1日	2016年10月21日

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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2010年10月1日

再審査結果の内容：効能又は効果、用法及び用量 変更なし

（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。）

11. 再審査期間

6年：1999年1月25日～2005年1月24日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

医療保険適用品

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
バイアグラ 錠25 mg	2590018F1020	2590018F1020	1870060030201	628700602
バイアグラ 錠50 mg	2590018F2026	2590018F2026	1870077030201	628700702
バイアグラ ODフィルム25 mg	2590018F3022	2590018F3022	1877632030201	628776302
バイアグラ ODフィルム50 mg	2590018F4029	2590018F4029	1877649030201	628776402

薬価未収載品

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
バイアグラ 錠25 mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
バイアグラ 錠50 mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
バイアグラ ODフィルム25 mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
バイアグラ ODフィルム50 mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

本製剤について、保険適用の対象となるのは、勃起不全による男性不妊の治療を目的として一般不妊治療におけるタイミング法において用いる場合であることから、令和 4 年 3 月 25 日 保医発 0325 第 7 号 厚生労働省保険局医療課長通知「不妊治療で使用される医薬品の保険給付上の取扱いについて」の要件を満たした場合に限り算定できる。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Anderson KE, : Pharmacol Rev. 1993 ; 45 (3) : 253-308 (PMID : 8248281)
- 2) Holmquist F, et al. : J Urol. 1993 ; 150 (4) : 1310-1315 (PMID : 8396690)
- 3) Mirone V, et al. : Int J Impot Res. 1992 ; 4 (Suppl. 2) : 123
- 4) 社内資料 : 日本人健康成人を対象とした単回投与試験
- 5) 社内資料 : 日本人健康成人を対象とした反復投与試験
- 6) Jackson G, et al. : Am J Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 13C-20C (PMID : 10078538)
- 7) Zusman RM, et al. : Am J Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 35C-44C (PMID : 10078541)
- 8) 社内資料 : 治験の総括報告書 治験薬名 : UK-92, 480 (治験実施計画書番号 : UK-92, 480-JP-96-601) 勃起不全に対する UK-92, 480 カプセル剤の前期第Ⅱ相試験
- 9) 白井將文ほか : 西日本泌尿器科. 2000 ; 62 (6) : 373-382
- 10) 社内資料 : 治験の総括報告書 治験薬名 : UK-92, 480 (治験実施計画書番号 : SDN-JP-96-602) 勃起不全に対する UK-92, 480 錠の後期第Ⅱ相試験
- 11) 社内資料 : 勃起不全患者における 6 ヶ月間投与によるシルデナフィル (UK92, 480) の有効性及び安全性を評価するための無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群、固定用量の多施設共同試験 (米国)
- 12) Goldstein I, : Int J Clin Pract. 1999 ; 102 : 8-9 (PMID : 10665112)
- 13) 社内資料 : 勃起不全を有する男性糖尿病患者におけるシルデナフィル用時投与の有効性及び安全性を評価するための無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群、可変用量、多施設共同試験
- 14) Rendell MS, et al. : JAMA. 1999 ; 281 (5) : 421-426 (PMID : 9952201)
- 15) 嵩下 英寿ほか : 臨床と研究. 2002 ; 79 (9) : 1655-1661
- 16) 植 聡子ほか : 臨床と研究. 2003 ; 80 (3) : 587-592
- 17) Ballard SA, et al. : J Urol. 1998 ; 159 (6) : 2164-2171 (PMID : 9598563)
- 18) 日高 弘義ほか : 医学のあゆみ. 1997 ; 182 : 333-337
- 19) 社内資料 : VIAGRA (TM) (Sildenafil Citrate) NDA 5.B 非臨床 薬理
- 20) Boolell M, et al. : Int J Impot Res. 1996 ; 8 (2) : 47-52 (PMID : 8858389)
- 21) Wallis RM, et al. : Am J Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 3C-12C (PMID : 10078537)
- 22) Jeremy JY, et al. : Br J Urol. 1997 ; 79 (6) : 958-963 (PMID : 9202566)
- 23) Carter AJ, et al. : J Urol. 1998 ; 160 (1) : 242-246 (PMID : 9628657)
- 24) 社内資料 : 明らかな器質性要因のない勃起不全患者における UK-92, 480 (シルデナフィル) 50 mg 単回経口投与時の作用発現を検討するための無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、2×2 クロスオーバー試験
- 25) 社内資料 : 明らかな器質性要因のない勃起不全患者が視覚的な性的刺激を受けている時の陰茎勃起機能に対して単回経口投与時のシルデナフィル (100 mg) の作用持続時間を検討する無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、逐次デザイン、2 元クロスオーバー試験
- 26) 社内資料 : 日本人健康成人を対象とした単回投与試験—用量相関性に関する検討
- 27) 社内資料 : 生物学的同等性試験 1
- 28) 社内資料 : 生物学的同等性試験 2
- 29) 社内資料 : 日本人健康成人を対象とした単回投与試験—食事の影響に関する検討

- 30) Nichols DJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl. 1) : 5S-12S (PMID : 11879254)
- 31) 社内資料：ラットにおけるシルデナフィルの血漿中濃度推移、腸肝循環及び消化管吸収部位に関する検討
- 32) 社内資料：放射性標識 ¹⁴C-シルデナフィルの単回経口及び静脈内投与時における吸収、代謝及び排泄を検討するためのオープン並行群試験
- 33) 社内資料：男性志願者における ¹⁴C-シルデナフィルの単回経口又は単回静脈内投与時の排泄
- 34) 社内資料：雄性及び雌性ラットに ¹⁴C-シルデナフィルの単回静脈内投与した後の放射能の組織内分布
- 35) 社内資料：¹⁴C-シルデナフィルの組織分布、排泄試験 ラットにおける分布、排泄
- 36) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験
- 37) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験
- 38) 社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合
- 39) 社内資料：シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白への結合
- 40) 社内資料：ラット、イヌ、ウサギ及びヒトの肝ミクロゾームにおけるシルデナフィルの *in vitro* 代謝
- 41) Walker DK, et al. : Xenobiotica. 1999 ; 29 (3) : 297-310 (PMID : 10219969)
- 42) 社内資料：ヒト肝ミクロゾームにおける代謝の影響に関する試験
- 43) Hyland R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2001 ; 51 (3) : 239-248 (PMID : 11298070)
- 44) 社内資料：UK-150, 564 によるサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼサブタイプの阻害
- 45) Raij L, et al. : American Society of Nephrology. 2000
- 46) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl. 1) : 21S-30S (PMID : 11879256)
- 47) 井廻 道夫：“第 14 章 肝臓疾患 肝硬変—分類、症状、診断、予後” 今日の消化器疾患治療 指針 多賀須 幸男ほか編集 第 2 版. 2002 : 649
- 48) 社内資料：高齢者における薬物動態
- 49) Morganroth J, et al. : Am J Cardiol. 2004 ; 93 (11) : 1378-1383 (PMID : 15165918)
- 50) Galie N, et al. : Eur Respir J. 2015 ; 45 (5) : 1314-1322 (PMID : 25657022)
- 51) 藤尾 幸司ほか：Impotence. 1989 ; 4 (1・2) : 31-37
- 52) 永尾 光一ほか：Impotence. 1996 ; 11 (1) : 35-40
- 53) 社内資料：トリニトログリセリンとの薬物相互作用の検討
- 54) 社内資料：一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用の検討
- 55) Webb DJ, et al. : Am J Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 21C-28C (PMID : 10078539)
- 56) Webb DJ, et al. : J Am Coll Cardiol. 2000 ; 36 (1) : 25-31 (PMID : 10898408)
- 57) Mey C, : Klin Pharmakol Akt. 1998 ; 9 (3) : 87
- 58) Wilner K, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl. 1) : 31S-36S (PMID : 11879257)
- 59) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物相互作用の検討
- 60) 社内資料：リトナビルとの薬物相互作用の検討
- 61) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2000 ; 50 (2) : 99-107 (PMID : 10930961)
- 62) 社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用の検討
- 63) 社内資料：ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討-2 試験
- 64) 社内資料：健常男性志願者における UK-92, 480 (シルデナフィル) とアルコールの血行動態 および薬物動態の相互作用を検討するための二重盲検、無作為化、プラセボ比較、3-way クロスオーバー試験
- 65) 日本循環器学会：日本循環器学会会告. 1999 ; 63 (10) : 1
- 66) 島崎 修次ほか：日本救急医学会雑誌. 1999 ; 10 : 157

- 67) Conti CR, et al. : Am J Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 29C-34C (PMID : 10078540)
- 68) Campbell UB, et al. : JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE. 2015 ; 12 (1) : 139-151 (PMID : 25358826)
- 69) Gilad R, et al. : BMJ. 2002 ; 325 (7369) : 869 (PMID : 12386039)
- 70) Striano P, et al. : BMJ. 2006 ; 333 (7572) : 785 (PMID : 17038735)
- 71) 社内資料：ラットがん原性試験
- 72) 社内資料：マウスがん原性試験
- 73) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ICH-Study1)
- 74) 社内資料：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ICH-Study2)
- 75) 社内資料：抗原性試験

2. その他の参考文献

- 参考文献 1) 倉田なおみ：内服薬 経管投与ハンドブック 第2版：藤島一郎監修，じほう，2006：37

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

バイアグラ錠は、1998年2月にブラジルで、同年3月に米国（FDA）より承認を取得して以来、欧米を含む世界120以上の国で承認されている。（2021年8月）

主な外国における発売状況（2021年8月）

国名	販売名	会社名	発売年月	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
米国	Viagra	Pfizer Labs.	1998年 5月	錠	25 mg、 50 mg、 100 mg	勃起不全	推奨用量として1日1回 50 mg、症状により 25 mg～100 mg ^{注)}
欧州 (EMA)	Viagra	Upjohn EESV	1998年 9月	錠	25 mg、 50 mg、 100 mg	勃起不全	推奨用量として1日1回 50 mg、症状により 25 mg～100 mg ^{注)}

注：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。

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）

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回シルデナフィルとして25 mg～50 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。
高齢者（65歳以上）、肝障害のある患者及び重度の腎障害（ $C_{cr} < 30 \text{ mL/min}$ ）のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25 mgを開始用量とすること。
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. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」はいずれも設定されていない。

米国の添付文書及びオーストラリア分類は以下の通りである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年12月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> VIAGRA is not indicated for use in females.</p> <p>There are no data with the use of VIAGRA in pregnant women to inform any drug-associated risks for adverse developmental outcomes. Animal reproduction studies conducted with sildenafil did not show adverse developmental outcomes when administered during organogenesis in rats and rabbits at oral doses up to 16 and 32 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 100 mg/day on a mg/m² basis (see Data).</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> No evidence of teratogenicity, embryotoxicity or fetotoxicity was observed in rats and rabbits which received oral doses up to 200 mg/kg/day during organogenesis. These doses represent, respectively, about 16 and 32 times the MRHD on a mg/m² basis in a 50 kg subject. In the rat pre- and postnatal development study, the no observed adverse effect dose was 30 mg/kg/day given for 36 days, about 2 times the MRHD on a mg/m² basis in a 50 kg subject.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> VIAGRA is not indicated for use in females.</p> <p>Limited data indicate that sildenafil and its active metabolite are present in human milk. There is no information on the effects on the breastfed child, or the effects on milk production.</p>
オーストラリアの 分類： (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	<p>B1 (2021年11月)</p> <p><参考：分類の概要> オーストラリアの分類： B1：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 not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」は設定されていない。
米国の添付文書及び欧州の SPC は以下の通りである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年12月)	8.4 Pediatric Use VIAGRA is not indicated for use in pediatric patients. Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.
欧州の SPC (2022年11月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> VIAGRA is not indicated for individuals below 18 years of age.

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「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するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(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

1) 崩壊懸濁試験

試験方法	「内服薬経管投与ハンドブック第2版」 ^{参考文献1)} に準じて実施した。バイアグラ錠 25mg、バイアグラ錠 50mg を注入器内に入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置し、5分後に注入器を手で90度15往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合はさらに5分間放置後、同様の操作を行った。		
試験結果	表1 バイアグラ錠の崩壊懸濁試験の結果		
	剤形	崩壊懸濁試験 ^{a)}	
		5分	10分
	バイアグラ錠 25mg	○	—
	バイアグラ錠 50mg	○	—

a) 崩壊懸濁をする場合、○、しない場合を×とした。

(社内資料)

注：本剤の簡易懸濁法での投与は推奨していない

2) 通過性試験

試験方法	<p>「内服薬経管投与ハンドブック第2版」^{参考文献1)}に準じて実施した。崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管チューブの注入端より約 2~3mL/秒の速度でサイズ 8Fr. (フレンチ)、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. のチューブに注入し、通過性を観察した。8Fr. チューブを通過した薬品については、再度懸濁液を作成し、18Fr. ガストロボタンフィーディングチューブに注入してその通過性を観察した。注入後、適量のフラッシュ水を注入してチューブ・ガストロボタン内を洗い、注入器内・チューブ・ガストロボタン内に懸濁液が残存しているかどうかによりその通過性を観察した。</p>																																				
試験結果	<p style="text-align: center;">表2 バイアグラ錠の懸濁液の通過性試験の結果</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">剤形</th> <th style="width: 15%;">チューブ径</th> <th colspan="2" style="width: 70%;">結果^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6" style="text-align: center; vertical-align: middle;">バイアグラ錠 25mg</td> <td style="text-align: center;">18Fr.</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td rowspan="3" style="vertical-align: middle;">水 180mL でチューブ内に少し残る、240mL で残存なし</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">16Fr.</td> <td style="text-align: center;">○</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">14Fr.</td> <td style="text-align: center;">○</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">12Fr.</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="vertical-align: middle;">水 120mL で注入器内及びチューブ内に少し残る、180mL で残存なし</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">8Fr.</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="vertical-align: middle;">水 120mL で注入器内に少し残る、180mL で残存なし</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ガストロ^{b)}</td> <td style="text-align: center;">×</td> <td style="vertical-align: middle;">水 60mL が逆流弁で詰まって通過しない</td> </tr> <tr> <td rowspan="6" style="text-align: center; vertical-align: middle;">バイアグラ錠 50mg</td> <td style="text-align: center;">18Fr.</td> <td style="text-align: center;">×</td> <td rowspan="3" style="vertical-align: middle;">水 240mL で注入器内及びチューブ内に少し残る</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">16Fr.</td> <td style="text-align: center;">×</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">14Fr.</td> <td style="text-align: center;">×</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">12Fr.</td> <td style="text-align: center;">×</td> <td rowspan="3" style="vertical-align: middle;">水 240mL で注入器内に残る</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">8Fr.</td> <td style="text-align: center;">×</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ガストロ^{b)}</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 通過性に問題が無い場合を○、問題がある場合を×とした。 b) 18Fr. ガストロボタンフィーディングチューブ</p>	剤形	チューブ径	結果 ^{a)}		バイアグラ錠 25mg	18Fr.	○	水 180mL でチューブ内に少し残る、240mL で残存なし	16Fr.	○	14Fr.	○	12Fr.	○	水 120mL で注入器内及びチューブ内に少し残る、180mL で残存なし	8Fr.	○	水 120mL で注入器内に少し残る、180mL で残存なし	ガストロ ^{b)}	×	水 60mL が逆流弁で詰まって通過しない	バイアグラ錠 50mg	18Fr.	×	水 240mL で注入器内及びチューブ内に少し残る	16Fr.	×	14Fr.	×	12Fr.	×	水 240mL で注入器内に残る	8Fr.	×	ガストロ ^{b)}	/
剤形	チューブ径	結果 ^{a)}																																			
バイアグラ錠 25mg	18Fr.	○	水 180mL でチューブ内に少し残る、240mL で残存なし																																		
	16Fr.	○																																			
	14Fr.	○																																			
	12Fr.	○	水 120mL で注入器内及びチューブ内に少し残る、180mL で残存なし																																		
	8Fr.	○	水 120mL で注入器内に少し残る、180mL で残存なし																																		
	ガストロ ^{b)}	×	水 60mL が逆流弁で詰まって通過しない																																		
バイアグラ錠 50mg	18Fr.	×	水 240mL で注入器内及びチューブ内に少し残る																																		
	16Fr.	×																																			
	14Fr.	×																																			
	12Fr.	×	水 240mL で注入器内に残る																																		
	8Fr.	×																																			
	ガストロ ^{b)}	/																																			

(社内資料)

注：本剤の簡易懸濁法での投与は推奨していない

2. その他の関連資料

患者向け資料

バイアグラ適正使用冊子「バイアグラ錠／バイアグラ OD フィルムを適正にご使用いただくために」

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬株式会社
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

