

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

勃起不全治療剤**シルデナフィルクエン酸塩****シルデナフィル錠 25mgVI「NIG」****シルデナフィル錠 50mgVI「NIG」****Sildenafil Tablets VI**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中、シルデナフィルクエン酸塩を以下の量含有する。 錠 25mg：35.12mg（シルデナフィルとして 25mg） 錠 50mg：70.23mg（シルデナフィルとして 50mg）
一般名	和名：シルデナフィルクエン酸塩 洋名：Sildenafil Citrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認：2014年 8月 5日 薬価基準収載：薬価基準未収載 販売開始：2014年 10月 2日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2023年11月改訂（第1版）の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て、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「XII. 参考資料」、「XIII. 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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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	VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	14
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	14
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	17
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	17
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	17
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	17
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	17
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	18
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	18
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	18
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他.....	18
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	19
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	21
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	21
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	21
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	22
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	25
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	29
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	33
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	33
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 適用上の注意.....	33
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	33
10. 容器・包装.....	10	IX. 非臨床試験に関する項目	35
11. 別途提供される資材類.....	10	1. 薬理試験.....	35
12. その他.....	10	2. 毒性試験.....	35
V. 治療に関する項目	11	X. 管理的事項に関する項目	36
1. 効能又は効果.....	11	1. 規制区分.....	36
2. 効能又は効果に関連する注意.....	11	2. 有効期間.....	36
3. 用法及び用量.....	12	3. 包装状態での貯法.....	36
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12	4. 取扱い上の注意点.....	36
5. 臨床成績.....	12	5. 患者向け資材.....	36

略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	36
7.	国際誕生年月日	36
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.....	36
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.....	36
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	36
11.	再審査期間	36
12.	投薬期間制限に関する情報.....	36
13.	各種コード	37
14.	保険給付上の注意	37
X I.	文献.....	38
1.	引用文献	38
2.	その他の参考文献.....	38
X II.	参考資料.....	39
1.	主な外国での発売状況.....	39
2.	海外における臨床支援情報	40
X III.	備考.....	41
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.....	41
2.	その他の関連資料.....	41

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
Tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
S.D.	標準偏差
Ccr	クレアチニン・クリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
IC ₅₀	50%阻止濃度
ED ₅₀	50%有効率

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、シルデナフィルクエン酸塩を有効成分とする勃起不全治療剤である。

「シルデナフィル錠 25mgVI「テバ」」及び「シルデナフィル錠 50mgVI「テバ」」は、武田テバファーマ株式会社（旧テバ製薬株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2014年8月5日に承認を取得し、2014年10月2日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

2023年8月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社へ製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更し、2023年8月30日より日医工株式会社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、シルデナフィルクエン酸塩を有効成分とする勃起不全治療剤である。
- (2) その他の副作用として、循環器、精神・神経系、肝臓、消化器、泌尿・生殖器、呼吸器、筋・骨格系、皮膚、血液、感覚器、その他の症状が報告されている。（「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) PTPシートは、ピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名、含量、識別コードを表示した。
- (2) PTPシート裏面に、「ニトログリセリンなどの硝酸薬との併用不可」と1錠ごとに表記した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

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

シルデナフィル錠 25mgVI 「NIG」

シルデナフィル錠 50mgVI 「NIG」

(2) 洋名

Sildenafil Tablets VI

(3) 名称の由来

一般名より

なお、シルデナフィルクエン酸塩を含有する薬剤（勃起不全治療剤、肺高血圧症治療剤）のうち、勃起不全治療剤の後発品である事を示すため、標準剤のバイアグラ錠（VIAGRA Tablets）の頭文字「VI」を付けた。

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）

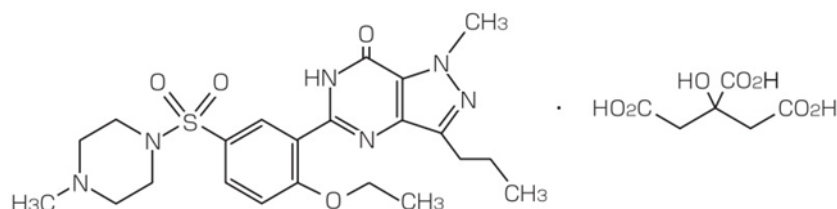
Sildenafil（INN）

(3) ステム（stem）

血管拡張作用を持つホスホジエステラーゼ 5 阻害薬：-afil

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

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

特になし

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

水又はメタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品 0.3g を水 100mL に溶かした液の pH は 3.5～5.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数 3617cm^{-1} 、 3300cm^{-1} 、 1700cm^{-1} 、 1360cm^{-1} 、 1173cm^{-1} 、 1027cm^{-1} 、及び 941cm^{-1} 、付近に吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸二水素カリウム、水、トリエチルアミン、リン酸、アセトニトリル混液



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	シルデナフィル錠 25mgVI「NIG」	シルデナフィル錠 50mgVI「NIG」
色・剤形	淡赤白色のフィルムコーティング錠	
外形		
直径	7.1mm	9.1mm
厚さ	3.8mm	4.6mm
質量	143.5mg	284mg
識別コード (PTP)	TV S25	TV S50

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(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	シルデナフィル錠 25mgVI「NIG」	シルデナフィル錠 50mgVI「NIG」
有効成分	1錠中 シルデナフィルクエン酸塩 35.12mg (シルデナフィルとして 25mg)	1錠中 シルデナフィルクエン酸塩 70.23mg (シルデナフィルとして 50mg)
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇シルデナフィル錠 25mgVI 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜淡赤白色のフィルムコーティング錠＞	適合	適合
確認試験 n=3 ^{※1} (赤外吸収スペクトル)	適合	適合
純度試験 n=3 ^{※1} ＜※2＞	適合	適合
含量均一性 (%) n=3 ^{※1} ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=18 ^{※1} ＜15 分、85%以上＞	95～101	97～103
含量 (%) ^{※3} n=3 ^{※1} ＜95.0～105.0%＞	100.7±0.2 ^{※4}	101.4±0.5 ^{※4}

※1：3ロット、各3回

※2：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

※4：平均値±標準偏差 (S.D.)

◇シルデナフィル錠 50mgVI 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜淡赤白色のフィルムコーティング錠＞	適合	適合
確認試験 n=3 ^{※1} (赤外吸収スペクトル)	適合	適合
純度試験 n=3 ^{※1} ＜※2＞	適合	適合
含量均一性 (%) n=3 ^{※1} ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=18 ^{※1} ＜15 分、85%以上＞	95～100	98～102
含量 (%) ^{※3} n=3 ^{※1} ＜95.0～105.0%＞	101.0±0.5 ^{※4}	101.3±0.4 ^{※4}

※1：3ロット、各3回

※2：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

※4：平均値±標準偏差 (S.D.)

(2) 曝光下の安定性

◇シルデナフィル錠 25mgVI 「NIG」 曝光 25℃ [PTP包装 (透明)]

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	120 万 Lx・hr
性状 ＜淡赤白色のフィルムコーティング錠＞	適合	適合
純度試験 ＜※＞	適合	適合
溶出性 (%) ＜15 分、85%以上＞	95～100	98～100
残存率 (%)	100	100

※：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下

◇シルデナフィル錠 50mgVI 「NIG」 曝光 25℃ [PTP包装 (透明)]

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	120 万 Lx・hr
性状 ＜淡赤白色のフィルムコーティング錠＞	適合	適合
純度試験 ＜※＞	適合	適合
溶出性 (%) ＜15 分、85%以上＞	95～99	98～99
残存率 (%)	100	99

※：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下

(3) 無包装状態の安定性

◇シルデナフィル錠 25mgVI 「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 ＜淡赤白色のフィルムコーティング錠＞	淡赤白色の フィルムコーティング錠	淡赤白色の フィルムコーティング錠
純度試験 ＜※＞	適合	適合
溶出性 (%) ＜15 分、85%以上＞	95～100	98～99
残存率 (%)	100	100

※：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下

◇シルデナフィル錠 25mgVI 「NIG」 無包装 30℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 <淡赤白色のフィルムコーティング錠>	淡赤白色の フィルムコーティング錠	淡赤白色の フィルムコーティング錠
純度試験 <※>	適合	適合
溶出性 (%) <15 分、85%以上>	95~100	97~100
残存率 (%)	100	99

※：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下

◇シルデナフィル錠 50mgVI 「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <淡赤白色のフィルムコーティング錠>	淡赤白色の フィルムコーティング錠	淡赤白色の フィルムコーティング錠
純度試験 <※>	適合	適合
溶出性 (%) <15 分、85%以上>	95~99	98~101
残存率 (%)	100	98

※：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下

◇シルデナフィル錠 50mgVI 「NIG」 無包装 30℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 <淡赤白色のフィルムコーティング錠>	淡赤白色の フィルムコーティング錠	淡赤白色の フィルムコーティング錠
純度試験 <※>	適合	適合
溶出性 (%) <15 分、85%以上>	95~99	98~100
残存率 (%)	100	99

※：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下

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（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

(1) 溶出試験²⁾

<シルデナフィル錠 50mgVI「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査 発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

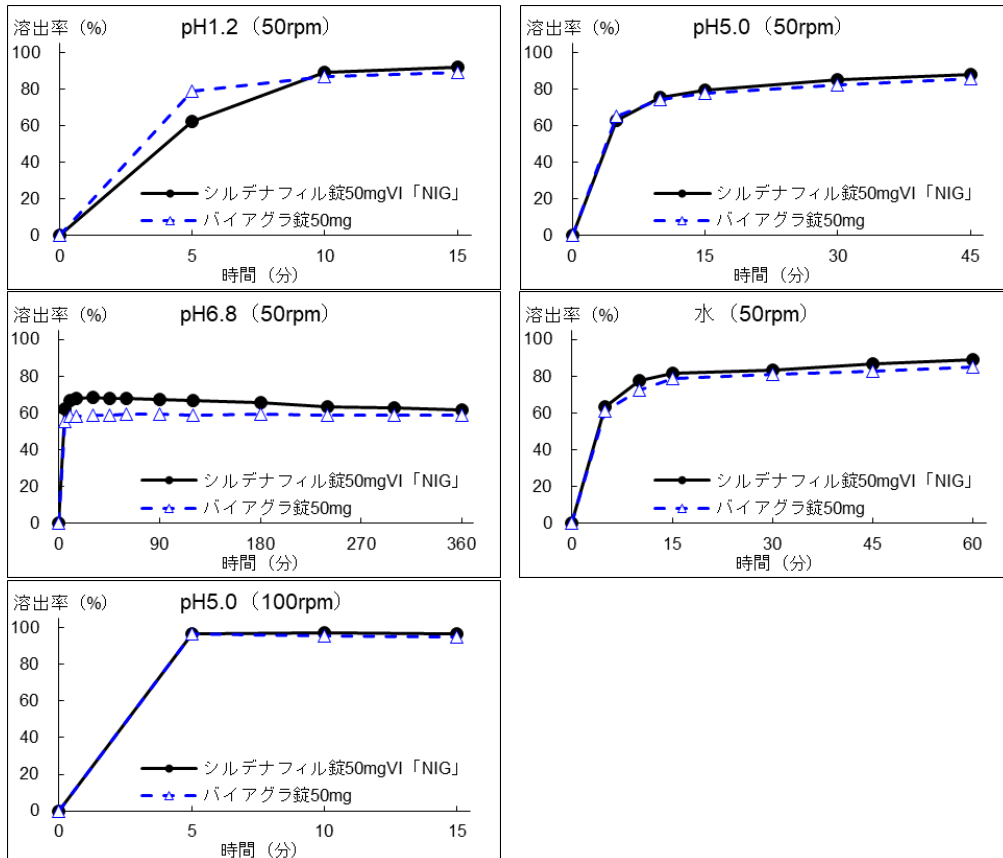
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH5.0）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH5.0（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（バイアグラ錠 50mg）と比較した結果、全ての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験³⁾

<シルデナフィル錠 25mgVI「NIG」>

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

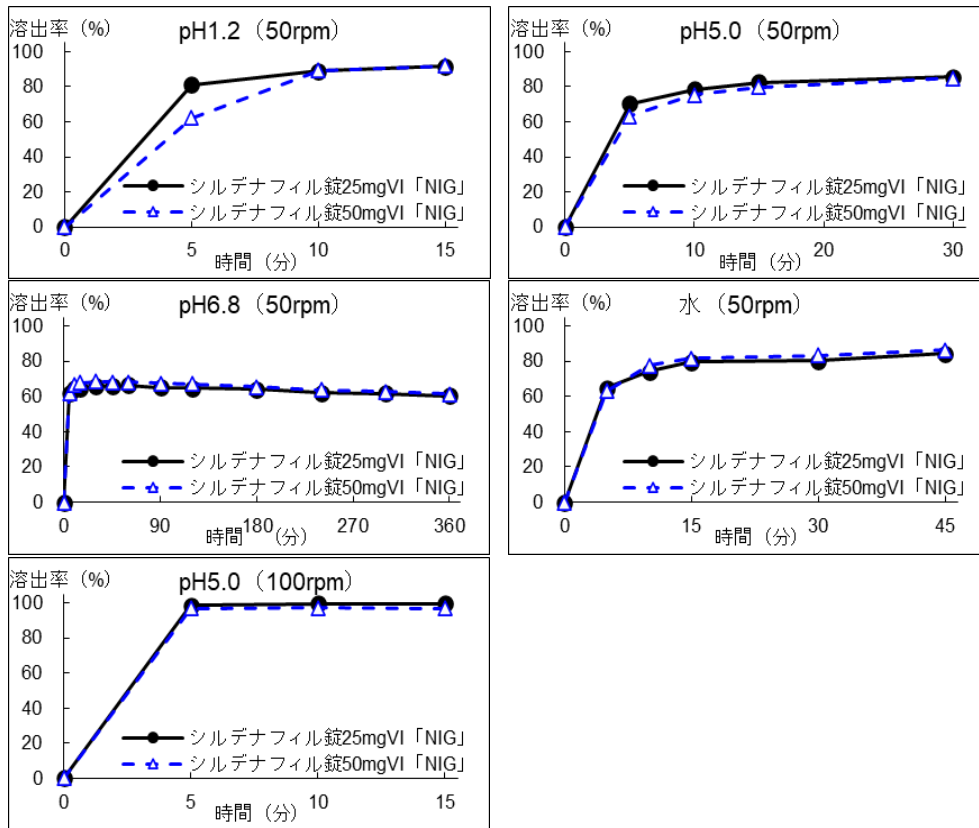
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。最終比較時点における本品の個々の溶出率について、本品の平均溶出率±15%を超えるものが 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものはなかった。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。最終比較時点における本品の個々の溶出率について、本品の平均溶出率±15%を超えるものが 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものはなかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。最終比較時点における本品の個々の溶出率について、本品の平均溶出率±15%を超えるものが 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものはなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。最終比較時点における本品の個々の溶出率について、本品の平均溶出率±15%を超えるものが 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものはなかった。
- ・ pH5.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。最終比較時点における本品の個々の溶出率について、本品の平均溶出率±15%を超えるものが 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものはなかった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤 (シルデナフィル錠 50mgVI「NIG」) と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



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

〈シルデナフィル錠 25mgVI 「NIG」〉

20錠 [10錠 (PTP) ×2]

〈シルデナフィル錠 50mgVI 「NIG」〉

20錠 [10錠 (PTP) ×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリクロロトリフルオロエチレン・ポリ塩化ビニル多層フィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

V. 治療に関する項目

1. 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。

5.2 本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。

(解説)

5.1 本剤は、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、本剤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

通常、成人には1日1回シルデナフィルとして25mg～50mg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<30mL/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、25mg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

該当資料なし

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]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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。

	スコア
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 相試験では、「挿入の頻度」及び「勃起の維持」ともにシルデナフィルの各用量群とプラセボ群の間に有意差が認められた⁴⁾。

「挿入の頻度」と「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	投与後			ANCOVA
			プラセボ群	シルデナフィル群		
				25mg	50mg	
挿入の頻度	平均値 (例数)	日本	2.17 (60)	3.52 ⁺⁺ (60)	3.83 ⁺⁺ (58)	p<0.001
勃起の維持	平均値 (例数)	日本	1.72 (60)	2.97 ⁺⁺ (60)	3.53 ⁺⁺ (58)	p<0.001

投与後の値は調整済平均値である。

++ : プラセボとの Dunnett 型の多重比較 p<0.001

[試験は 100mg 群を含む 4 群比較で実施されたことから、調整済平均値ならびに ANCOVA の結果は、4 群全体での解析結果を示した。本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25mg~50mg 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

PDE5 阻害薬

注意：関連のある化合物の効能・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⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 PDE5 阻害作用

ヒト陰茎海綿体の cGMP 分解酵素である PDE5 の活性を、選択的かつ競合的に阻害した (IC₅₀ 値：3.5nmol/L)⁵⁾。

18.3 陰茎海綿体内 cGMP 増大作用

NO 供与体であるニトロプルシドナトリウム (SNP) との併用により、cAMP 量に影響を及ぼすことなく、摘出ウサギ海綿体内の cGMP 量を増大した (EC₅₀ 値：0.43~0.52 μmol/L)⁶⁾。

18.4 海綿体弛緩増強作用

摘出ヒト海綿体の経壁神経刺激による弛緩反応を 10nmol/L 以上で増強し、100nmol/L 以上で弛緩反応の持続時間を延長した⁵⁾。

18.5 海綿体内圧増強作用

血圧及び心拍数に影響を及ぼすことなく、骨盤神経刺激による麻醉イヌの陰茎海綿体内圧の上昇を増強した (ED₅₀ 値：12.0 μg/kg 神経刺激；静脈内投与)⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

16.1.1 単回投与

健康成人 20 名にシルデナフィル 25、50、100 及び 150mg^{注)} 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 674ng/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_{0-t}) はそれぞれ 231、504、1148 及び 1977ng・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消失半減期 ($t_{1/2}$) 3.23~3.31 時間で速やかに消失した⁸⁾。

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)
25	105±62	231±103
50	192±102	504±202
100	425±147	1148±274
150	674±239	1977±733

算術平均値±標準偏差 (n=20)

C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{0-t} : 0 時間から最終測定時間 (時間 t) までの血漿中濃度-時間曲線下面積

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

16.1.2 連続投与

健康成人 6 名にシルデナフィル 50 及び 100mg^{注)} を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の C_{min} (投与後 24 時間値) は試験期間中を通して定量限界値 (1ng/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⁸⁾。

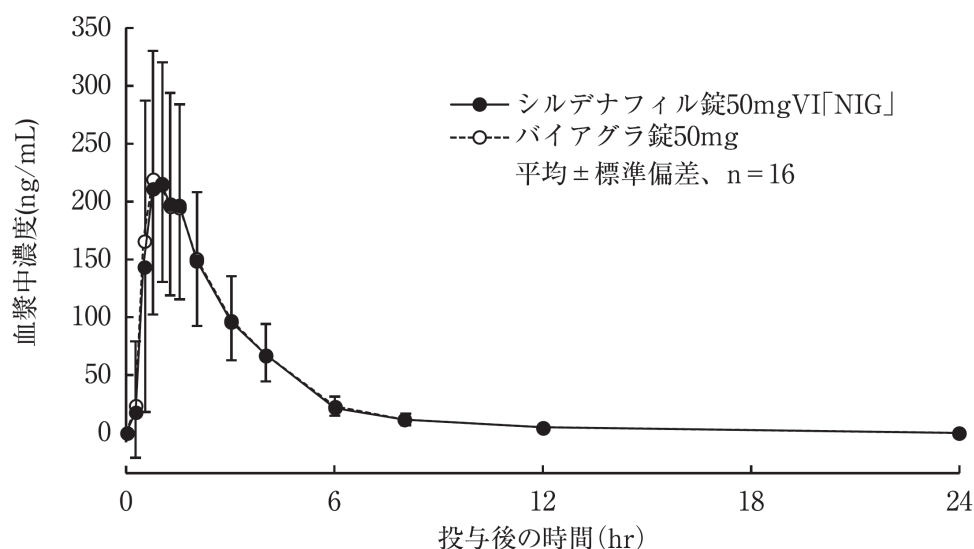
注) 本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25mg~50mg である。

16.1.3 生物学的同等性

〈シルデナフィル錠 50mgVI 「NIG」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

シルデナフィル錠 50mgVI 「NIG」とパイアグラ錠 50mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (シルデナフィルとして 50mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC 、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁹⁾。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
シルデナフィル錠 50mgVI「NIG」	50	692 ± 245	262 ± 100	1.1 ± 0.7	2.6 ± 0.4
バイアグラ錠50mg	50	708 ± 225	270 ± 93	1.1 ± 0.6	2.6 ± 0.4

(平均±標準偏差、n=16)

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

〈シルデナフィル錠 25mgVI 「NIG」〉

シルデナフィル錠 25mgVI 「NIG」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、シルデナフィル錠 50mgVI 「NIG」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³⁾。

(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

16.2.1 食事の影響

健康成人にシルデナフィル 50mg 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。シルデナフィルの 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減少し、T_{max} が 1.8 時間延長することが認められた。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%減少した¹⁰⁾。[7. 参照]

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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

（「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

本剤は血漿蛋白結合率が高い。96%⁺¹⁾

（「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照）

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

シルデナフィルは主として肝臓で代謝され、その主要代謝物 N-脱メチル体の生成速度は CYP3A4 が最も速く、次いで CYP2C9 であった¹⁾。[10. 参照]

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5.1 健康成人にシルденаフィル 10、25、50、75、100 及び 150mg^{注)} 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いずれの投与量においても 0.3～0.6%であった^{1,2)}。

16.5.2 健康成人にシルденаフィル 50 又は 100mg^{注)} 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の 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^{1,2)}。

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

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

(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人 8 名及び腎機能障害患者 16 名を対象にシルденаフィル 50mg 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=50～80mL/min) 及び中等度 (Ccr=30～49mL/min) の障害者では血漿中シル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、重度障害者 (Ccr<30mL/min) では C_{max} 及び AUC_∞ ともに健康成人に比べて約 2 倍と高い値を示した^{1,3)} (外国人データ)。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人 12 名及び肝機能障害患者 12 名を対象にシルденаフィル 50mg を単回経口投与した時のシルдена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、シルденаフィルのクリアランス (CL/F) は 46%減少した^{1,3)} (外国人データ)。[9.3.1、9.3.2 参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者 (65 歳以上) 15 名及び健康若年者 (18～45 歳) 15 名を対象にシルденаフィル 50mg 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 及び 1.1 時間となりほぼ同様であった。C_{max} は高齢者で 303ng/mL、若年者で 178ng/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 及び 586ng・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有意に減少することが示された^{1,3)、1,4)} (外国人データ)。
[9.8 参照]

注) 本剤の日本での承認用量は 1 日 1 回 25mg～50mg である。[9.8 参照]

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]

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）

1.1 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 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相当と考えられる。

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

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

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

2.4 重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]

2.5 低血圧の患者（血圧<90/50mmHg）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>170mmHg 又は安静時拡張期血圧>100mmHg） [1.2、8.1 参照]

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

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。]

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]

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)

- 2.1 国内の臨床試験で「かゆみ」、「眼瞼痒感」、「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。
- 2.2 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 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、対象として不適当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当と考えられる患者には、禁忌である。
- 2.4 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 50mg 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 Cmax 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 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。
- 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 170mmHg 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 25mg～50 mg である。)
- 2.6 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 (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 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¹⁵⁾。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 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¹⁶⁾。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. 用法及び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]

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。

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。

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）

8.1 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。

8.2 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。

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 10mg) 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 1mg) 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 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に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。

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。

8.4 海外で実施された試験において、シルデナ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 ヶ月以前にある患者

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]

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。

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

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。

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。

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)

9.1.1 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 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（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 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。機能的（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（パパベリン塩酸塩、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 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、シルデナ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 外国の臨床試験において、多系統萎縮症又は特異性パーキンソン症候群を合併する勃起不全患者を対象にシルデナ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、シルデナ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<30mL/min) のある患者

低用量 (25mg) 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)

9.2.1 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デナ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 (クレアチニンクリアランス Ccr=50~80mL/分) 及び中等度 (Ccr=30~49mL/分) の障害者ではシルデナフィルの Cmax 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 Cmax 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。

(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]

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 (25mg) 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)

9.3.2 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 50mg 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 Cmax 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 Cmax 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。

(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（25mg）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 50mg を単回経口投与し、シルдена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дена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（25mg）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。

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 ^{19)・21)} 。	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。
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 ¹⁵⁾ 。
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 ¹⁶⁾ 。	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)

・硝酸剤及びNO供与剤（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^{2 0)}

外国人の健康成人 12 例にシルденаフィル 25mg 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денаフィル又はプラセボ服薬 1 時間後にニトログリセリン (0.5mg/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 25mmHg 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 25mmHg 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денаフィ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денаフィル投与群 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денаフィル投与群 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。

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^{2 1)、2 2)}

ニトログリセリン舌下錠服用中の狭心症患者を対象に、シルденаフィル 50mg 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денаフィ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。

また、シルденаフィ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^{2 1)、2 2)}

一硝酸イソソルビドを服用中の狭心症患者を対象に、一硝酸イソソルビド 20mg 1 日 2 回 5~10 日間経口投与後、シルденаフィル 50mg 又はプラセボを単回投与したところ、シルдена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降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дена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。

・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^{1 5)}。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。

・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^{1 6)}。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дена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。

*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

(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 ^{19)、23)-27)} 。 低用量 (25mg) 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
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
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 ^{19)、20)} 。	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。
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 ²⁷⁾ 。 降圧作用が増強することがあるので、低用量 (25mg) から投与を開始するなど慎重に投与すること。	
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。	

(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) エリスロマイシンとの相互作用（外国人データ）²⁴⁾

健康成人男性を対象に、試験 1 日目及び 6 日目にシルデナフィル 100mg 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 500mg 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で比較すると、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。

(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25mg～50mgである。)

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($p<0.001$)。

2) リトナビルとの相互作用(外国人データ)²⁶⁾

健康成人男性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100mgを単回投与した。2日目の朝、リトナビル(300mg、1日2回)の投与を開始し、3日目に400mg1日2回、4～8日目には500mg1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100mg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(500mg、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(K_{el})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100mg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25mg～50mgである。)

3) 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。

・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25mg～50mgである。)

・降圧剤

アムロジピンとの相互作用(外国人データ)²⁰⁾

アムロジピン5又は10mgを常時服用している本態性高血圧症患者を対象に、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100mg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。

(注：本剤の日本での承認用量は1日1回25mg～50mgである。)

- ・ 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）²⁷⁾

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（4mg 又は 8mg）の薬物動態及び血行動態に及ぼすシルдена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денаフィル 25mg 又はプラセボを単回併用投与した。

その結果、シルденаフィル 25mg 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 7.4mmHg、拡張期 6.8mmHg 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。）

また、BPH 患者 20 例を対象にした同様な試験において、シルденаフィル 50mg 及びドキサゾシン 4mg 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дена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。

- ・ 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）

ミルリノンとの相互作用（イヌ、in vitro）²⁸⁾

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дена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денаフィルは 10 μ mol/L の高濃度でも影響を与えなかった。10 μ mol/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。

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]

(解説)

1. シルデナフィル投与に伴う副作用の対処法 (国内)²⁹⁾

●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. 患者をトレンデンプルグ位 (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られ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、循環血流量を増加させる。
 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法

- ① エチレフリン塩酸塩（エホチール）の使用例：1A（10mg）を生食で 10mL に希釈し、3～4mL 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（1mg）を生食で 10mL に希釈し、1～2mL を静注
- ③ ノルアドレナリンの使用例：3A（3mg）を 5%糖液で 100mL に希釈し、持続点滴で 0.1～0.5 μ g/kg/分、体重 60kg で 12～60mL/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（200mg）を 5%糖液で 100mL に希釈し、1～10 μ g/kg/分で持続点滴

注2：ジルチアゼム（ヘルベッサ）注射薬の使用法

- ① 虚血発作時は、1A（10mg）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 μ g/kg/分を使用する。点滴用ヘルベッサ 5A（250mg）を 5%糖液で 500mL に希釈する。体重 60kg で 7～35mL/時間

2. 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 50mg を内服した時の最高血漿中濃度は 192ng/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。

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)

(「VII. 7. 排泄」の項参照)

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

14.1.2 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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)

14.1.1 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。

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 (シルデナフィルの場合約 1 日以内に相当)

は、NAION 発現リスクが約 2 倍になることが報告されている³⁰⁾。[8.4 参照]

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

15.1.3 外国における市販後の自発報告（100mg 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。

（解説）

15.1.1 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 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^{31)、32)}。

（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 ヶ月毒性試験では 45 及び 200mg/kg 群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6 ヶ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 ヶ月、12 ヶ月）の最高用量 50mg/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。

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）

15.2.1 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。

15.2.2 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。

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」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	シルデナフィル錠 25mgVI「NIG」 シルデナフィル錠 50mgVI「NIG」	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 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	なし

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「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：バイアグラ錠 25mg/50mg、バイアグラ OD フィルム 25mg/50mg

レバチオ錠 20mg、レバチオ OD フィルム 20mg

7. 国際誕生年月日

不明

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
シルデナフィル錠 25mgVI「NIG」	2014年8月5日	22600AMX00919000	薬価基準未収載	2014年10月2日
シルデナフィル錠 50mgVI「NIG」	2014年8月5日	22600AMX00920000	薬価基準未収載	2014年10月2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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

13. 各種コード

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
シルденаフィル錠 25mgVI「NIG」	薬価基準未収載	薬価基準未収載	187722903	薬価基準未収載
シルденаフィル錠 50mgVI「NIG」	薬価基準未収載	薬価基準未収載	187723603	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

本剤は、保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 25mg）
- 4) 白井 将文 ほか：西日本泌尿器科. 2000 ; 62 (6) : 373-382
- 5) Ballard S.A. et al. : J.Urol. 1998 ; 159 (6) : 2164-2171 (PMID : 9598563)
- 6) Jeremy J.Y. et al. : Br.J.Urol. 1997 ; 79 (6) : 958-963 (PMID : 9202566)
- 7) Carter A.J. et al. : J.Urol. 1998 ; 160 (1) : 242-246 (PMID : 9628657)
- 8) 審査報告書（レバチオ錠；2008年1月25日）
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 50 mg）
- 10) 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（レバチオ錠；2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.3.）
- 11) Hyland R. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 2001 ; 51 (3) : 239-248 (PMID : 11298070)
- 12) 日本人健康成人を対象とした単回投与試験（レバチオ錠；2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.3.1.4）
- 13) Muirhead G.J. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl.1) : 21S-30S (PMID : 11879256)
- 14) 高齢者における薬物動態（レバチオ錠；2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.3.1.6）
- 15) Morganroth J. et al. : Am.J.Cardiol. 2004 ; 93 (11) : 1378-1383 (PMID : 15165918)
- 16) Galie N. et al. : Eur.Respir.J. 2015 ; 45 (5) : 1314-1322 (PMID : 25657022)
- 17) 藤尾 幸司ほか：Impotence. 1989 ; 4 (1・2) : 31-37
- 18) 永尾 光一ほか：Impotence. 1996 ; 11 (1) : 35-40
- 19) In vivo 相互作用試験（レバチオ錠；2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.3.5.1）
- 20) Webb D.J. et al. : Am.J.Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 21-28 (PMID : 10078539)
- 21) Webb D.J. et al. : J.Am.Coll.Cardiol. 2000 ; 36 (1) : 25-31 (PMID : 10898408)
- 22) Mey C, : Klin Pharmakol Akt. 1998 ; 9 (3) : 87
- 23) Wilner K. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl.1) : 31S-36S (PMID : 11879257)
- 24) Zusman R.M. et al. : Am.J.Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 35-44 (PMID : 10078541)
- 25) リトナビルとの薬物相互作用の検討（レバチオ錠；2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.3.）
- 26) Muirhead G.J. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 2000 ; 50 (2) : 99-107 (PMID : 10930961)
- 27) ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討－2 試験（レバチオ錠；2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.3.）
- 28) Wallis RM, et al. : Am J Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 3C-12C (PMID : 10078537)
- 29) 日本循環器学会：日本循環器学会会告. 1999 ; 63 (10) : 1
- 30) Campbell U.B. et al. : JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE. 2015 ; 12 (1) : 139-151 (PMID : 25358826)
- 31) Gilad R, et al. : BMJ. 2002 ; 325 (7369) : 869 (PMID : 12386039)
- 32) Striano P, et al. : BMJ. 2006 ; 333 (7572) : 785 (PMID : 17038735)

2. その他の参考文献

- *1) グッドマン・ギルマン薬理書（上） - 薬物治療の基礎と臨床 - 第13版, 廣川書店（2022）

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
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）	通常、成人には1日1回シルデナフィルとして25mg～50mg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<30mL/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、25mg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。

<DailyMed (USA)、2024年2月検索>

国名	米国
会社名	Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc
販売名	VIAGRA [®] sildenafil citrate tablet, film coated
剤形・規格	tablet, film coated : 25mg、50mg、100mg
INDICATIONS AND USAGE VIAGRA is indicated for the treatment of erectile dysfunction.	
DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosage Information For most patients, the recommended dose is 50 mg taken, as needed, approximately 1 hour before sexual activity. However, VIAGRA may be taken anywhere from 30 minutes to 4 hours before sexual activity. The maximum recommended dosing frequency is once per day. Based on effectiveness and toleration, the dose may be increased to a maximum recommended dose of 100 mg or decreased to 25 mg. 2.2 Use with Food VIAGRA may be taken with or without food. 2.3 Dosage Adjustments in Specific Situations VIAGRA was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates and its administration in patients who use nitric oxide donors such as organic nitrates or organic nitrites in any form is therefore contraindicated. When VIAGRA is co-administered with an alpha-blocker, patients should be stable on alpha-blocker therapy prior to initiating VIAGRA treatment and VIAGRA should be initiated at 25 mg. 2.4 Dosage Adjustments Due to Drug Interactions Ritonavir The recommended dose for ritonavir-treated patients is 25 mg prior to sexual activity and the recommended maximum dose is 25 mg within a 48 hour period because concomitant administration increased the blood levels of sildenafil by 11-fold.	

CYP3A4 Inhibitors

Consider a starting dose of 25 mg in patients treated with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, or saquinavir) or erythromycin. Clinical data have shown that co-administration with saquinavir or erythromycin increased plasma levels of sildenafil by about 3 fold.

2.5 Dosage Adjustments in Special Populations

Consider a starting dose of 25 mg in patients > 65 years, patients with hepatic impairment (e.g., cirrhosis), and patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/minute) because administration of VIAGRA in these patients resulted in higher plasma levels of sildenafil.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	sildenafil citrate	B1

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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.

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

(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通過性試験

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け小冊子

