

健常人を対象とした薬物相互作用試験における低血圧発現例について

健常人を対象としたレビトラと α 遮断薬との相互作用試験では、100 mmHg未満の収縮期血圧および60 mmHg未満の拡張期血圧を低血圧として、また、立位収縮期血圧が臥位収縮期血圧より20 mmHg以上の低下している場合もしくは立位拡張期血圧が臥位拡張期血圧より10 mmHg以上低下している場合を起立性低血圧としてそれぞれ有害事象に取り上げた。したがって、有害事象のうち、低血圧および起立性低血圧は被験者から訴えられた自覚症状ではない。

試験100480の場合、試験期間中に低血圧もしくは起立性低血圧が認められた16例中、それらの発現中に自覚症状を訴えた被験者は6例であった。認められた自覚症状の内訳は浮動性めまい(2例)、消化不良(2例)、胃食道逆流(1例)および頭痛(1例)であった。残りの10例には、低血圧もしくは起立性低血圧の発現中、自覚症状は認められなかった。

表 試験No.100480で認められた低血圧・起立性低血圧および
低血圧・起立性低血圧の発現中に認められた自覚症状

| 被験者 No. | パート, 期 | 投与方法 | 有害事象名 | 発現時間 (本薬投与後の時間) | 持続時間 | 程度 | 転帰 |
|------------|--------|---------------|--------|--------------------|----------|-----|----|
| 6 | II, 1 | 本薬20mg 同時投与 | 低血圧 | 17分後 | 11時間36分 | 軽度 | 消失 |
| | | | 浮動性めまい | 1時間30分後 | 20分間 | 軽度 | 消失 |
| 8 | II, 1 | 本薬10mg 同時投与 | 低血圧 | 27分後 | 6時間30分 | 軽度 | 消失 |
| | | | 消化不良 | 3時間9分後 | 1時間7分 | 軽度 | 消失 |
| 11 | I, 3 | プラセボ 6時間後投与 | 起立性低血圧 | 26時間24分後 | 1時間16分 | 中等度 | 消失 |
| 14 | II, 1 | 本薬10mg 同時投与 | 低血圧 | 23分後 | 11時間30分 | 軽度 | 消失 |
| | | | 消化不良 | 2時間34分後 | 7時間 | 軽度 | 消失 |
| 15 | II, 1 | 本薬20mg 同時投与 | 低血圧 | 2時間57分後 | 3時間56分 | 軽度 | 消失 |
| 17 | I, 1 | 本薬20mg 6時間後投与 | 起立性低血圧 | 本薬投与9分前 | 26分間 | 中等度 | 消失 |
| 18 | II, 1 | 本薬10mg 同時投与 | 低血圧 | 42分後 | 3時間15分 | 軽度 | 消失 |
| 19 | II, 1 | 本薬20mg 同時投与 | 低血圧 | 23分後 | 30分間 | 軽度 | 消失 |
| 21 | II, 1 | 本薬20mg 同時投与 | 低血圧 | 42分後 | 1時間15分 | 軽度 | 消失 |
| | | | 胃食道逆流 | 1時間45分後 | 19時間35分 | 軽度 | 消失 |
| 22 | II, 1 | 本薬10mg 同時投与 | 低血圧 | 27分後 | 1時間30分 | 軽度 | 消失 |
| 23 | II, 1 | 本薬10mg 同時投与 | 低血圧 | 1時間28分後 | 3時間25分 | 軽度 | 消失 |
| 25 | II, 1 | プラセボ 同時投与 | 低血圧 | 5時間57分後 | 56分間 | 軽度 | 消失 |
| 26 | II, 1 | 本薬20mg 同時投与 | 頭痛 | 2時間10分後 | 5時間50分 | 軽度 | 消失 |
| | | | 低血圧 | 4時間53分後 | 1時間 | 軽度 | 消失 |
| 27 | II, 1 | 本薬20mg 同時投与 | 低血圧 | 45分後 | 23時間3分後 | 軽度 | 消失 |
| | | | 起立性低血圧 | 1時間8分後 | 15分間 | 中等度 | 消失 |
| 28 | I, 1 | 本薬10mg 6時間後投与 | 浮動性めまい | 24分後 | 4時間27分間 | 軽度 | 消失 |
| | | | 起立性低血圧 | 27分後 | 11時間26分間 | 中等度 | 消失 |
| 30 | II, 1 | 本薬10mg 同時投与 | 低血圧 | 4時間53分後 | 7時間 | 軽度 | 消失 |

なお、低血圧もしくは起立性低血圧発現中に浮動性めまいが認められた被験者No.6とNo.28について、それらの詳細を以下に記載した。

被験者 No. 6

当該被験者は、特記すべき既往歴のない50歳のヒスパニック系男性であった。

20■■年■■月■■日(パートII, 第1期の投与日), テラゾシン 10 mg 及びレビトラ 20 mg 同時投与後1時間目の臥位収縮期/拡張期血圧は99/62 mmHgで, 立位収縮期/拡張期血圧は84/67 mmHgであった。この時点では何ら自覚症状は認められなかったが, その約50分後, 採血のために静脈穿刺を行ったところ, 浮動性めまいを訴えた。しかしながら, 静脈穿刺の直前に測定した血圧値は, 臥位血圧が114/65 mmHg, 立位血圧が101/61 mmHgであった。また, 治験薬投与前における立位血圧は96/74 mmHgで, 自覚症状も何ら認められなかった。

治験担当医師は, これらの軽度のめまいおよび低血圧はいずれも非重篤で, 本薬投与との因果関係については, めまいは関係なし, 低血圧は関係ありと判定された。なお, 低血圧が認められた後, 当該被験者に対する治験の継続を中止した。

被験者 No. 28

当該被験者は, 64歳のヒスパニック系男性であった。

20■■年■■月■■日(パートI, 第1期の投与日), テラゾシン 10 mg 投与後, 6時間の間隔をあけてレビトラ 10 mg を投与した。レビトラ投与の約15分前に測定した立位血圧は90/56 mmHgで, 心拍数は100 bpmであった。レビトラ投与後約30分目に浮動性めまいが発現し, その時の立位血圧および心拍数はそれぞれ85/54 mmHg および94 bpmであった。その測定時点において再度, 血圧を測定したところ, 血圧および心拍数はそれぞれ88/49 mmHg および86 bpmであった。それ以降も, 投与後1.5, 6および8時間目の測定時点において, 100 mmHg未滿の立位収縮期血圧および60 mmHg未滿の立位拡張期血圧が認められた。なお, めまいは発現後約4時間半で無処置にて消失した。

治験担当医師はめまいについて, 軽度かつ非重篤で, 血圧測定時の体位変換に起因した, 本薬投与との因果関係はない症状であると判定した。起立性低血圧については中等度, 非重篤で, 本薬投与との因果関係はありと判定された。これらの有害事象が認められたことから, 当該被験者に対する治験の継続を中止した。

レビトラ錠/国内における製造販売後調査について

1. 使用成績調査

本調査は解析目標例数を 3000 例に設定して 20■■年■■月■■日から開始し、症例の登録を 20■■年■■月■■日に終了した。登録症例 4,083 例のうち、調査用紙の回収不能例が 57 例で、4,026 例の調査用紙が回収された。これらの症例のうち、初診以後来院しなかった、または服薬が確認できなかった 728 例を除く、3,298 例を解析対象とした。

α遮断薬の併用は、解析対象例 3,298 例のうち、53 例に認められた。併用された α遮断薬の種類と本剤の処方量を表 1 に示す。有害事象については、併用例 53 例のうち、3 例に、前立腺癌、血圧上昇、頭重感がそれぞれ 1 件 (2.1%) 報告されたが、本剤との因果関係が疑われた事象は頭重感 (軽微) の 1 件のみであった。

表 1. α遮断薬との併用状況

| 項目 | | 例数 |
|-----------|------------|-----------|
| 解析対象例 | | 3,298 |
| α遮断薬との併用例 | | 53 |
| α遮断薬の種類 | ナフトピジル | 21 (39.6) |
| | 塩酸タムスロシン | 23 (43.4) |
| | メシル酸ドキサゾシン | 8 (15.1) |
| | 塩酸プラゾシン | 1 (1.9) |
| | ウラピジル | 1 (1.9) |
| 本剤の処方量 | 5mg | 6 |
| | 10mg | 47 |

塩酸タムスロシン併用例と、メシル酸ドキサゾシン併用例のうち 1 例は同一症例

2. 特別調査 (長期投与)

本調査は解析対象例数を 300 例に設定して 20■■年■■月■■日から開始し、症例の登録を 20■■年■■月■■日に終了した。登録症例 373 例のうち、調査用紙の回収不能例は 8 例で、365 例の調査用紙が回収された。これらの症例のうち、特別調査観察期間中に来院しなかった、または服薬が確認できなかった 42 例を除く、323 例を解析対象とした。

解析対象例 323 例中 α -遮断薬との併用例は 7 例であった。併用された α -遮断薬の種類と本剤の処方量を表 2 に示す。 α -遮断薬併用例において有害事象は、「不安定膀胱（軽微）」が 1 件 1 例に報告されたが、合併症の前立腺肥大症による症状と考えられ、本剤との因果関係は否定された。

表 2. α -遮断薬との併用状況

| 項目 | | 例数 |
|-------------------|----------|----------|
| 解析対象例 | | 323 |
| α -遮断薬との併用 | | 7 |
| 種類 | ナフトピジル | 5 (71.4) |
| | 塩酸タムスロシン | 1 (14.3) |
| | 塩酸プラゾシン | 1 (14.3) |
| 本剤の処方量 | 5mg | 0 |
| | 10mg | 7 |

3. 当局に報告した国内副作用症例（2007年4月25日時点）

当局に報告した副作用症例を表3に示す。自発報告では、これまでに α 遮断薬との相互作用による副作用は報告されていない。

表3. 当局に報告した副作用症例の一覧表

| 番号 | 副作用の種類 | 性別 | 年齢 | 副作用発現年月日 | 転帰 | 調査名 |
|----|-----------------------|----|------|---------------|--------------|------------------------|
| 1 | *しゃっくり | 男 | 30歳代 | 2004/03 下旬 | 回復 | 自発報告 J200401362-003 |
| 2 | 浮動性めまい | 男 | 40歳代 | 2004/07/11 | 回復 | 自発報告 J200401446-007 |
| 2 | *麻痺 | 男 | 40歳代 | 2004/07/11 | 回復 | 自発報告 J200401446-007 |
| 2 | *会話障害 | 男 | 40歳代 | 2004/07/11 | 回復 | 自発報告 J200401446-007 |
| 3 | *心筋梗塞 ^{注1)} | 男 | 50歳代 | 2005/01/31 | 死亡 (副作用疑) | 自発報告 J200500285-003 |
| 4 | *鼓腸 | 男 | 60歳代 | 2004/11/09 | 回復 | 自発報告 J200402141-004 |
| 5 | *意識消失 | 男 | 50歳代 | 2004/08/13 | 回復 | 自発報告 J200401904-009 |
| 6 | *不整脈 ^{注2)} | 男 | 50歳代 | 2004/09/21 | 死亡 (副作用疑) | 自発報告 J200401883-018 |
| 6 | *心肺停止 ^{注2)} | 男 | 50歳代 | 2004/09/21 | 死亡 (副作用疑) | 自発報告 J200401883-018 |
| 7 | 緑内障 | 男 | 50歳代 | 2004/12 | 回復 | 自発報告 J200402382-002 |
| 8 | *網膜動脈閉塞 | 男 | 70歳代 | 2006/08/29 | 回復 | 自発報告 J200603162-005 |
| 9 | *持続勃起症 ^{注3)} | 男 | 不明 | 不明 | 回復 | 自発報告 J200603907-002 |

*：使用上の注意から予測できない副作用を示す。

注1)「心筋梗塞」は、「使用上の注意」に記載しているが、死亡に至る症例であったため、予測できない副作用として取り扱った。

注2) 同一症例、企業は本剤との因果関係を否定。

注3)「持続勃起症」は、「使用上の注意」に記載しているが、「重大な副作用」に記載がないため、予測できない副作用として取り扱った。

4. まとめ

レビレラ錠の使用成績調査及び特別調査において、 α 遮断薬との併用がそれぞれ53例及び7例に認められた。本剤による副作用は、使用成績調査の1例に認められた軽微の頭重感のみであり、特別調査では認められなかった。また、自発報告からは、これまでに α 遮断薬との相互作用による副作用は報告されていない。

塩酸バルデナフィルを併用禁忌とするα遮断薬一覧

| No. | 一般名 | 販売名 | 製造販売元 |
|-----|------------|--|---------------|
| 1 | ウラピジル | エブランチル15、同30 | 科研製薬株式会社 |
| 2 | シロドシン | ユリーフカプセル2mg、同4mg | キッセイ薬品工業株式会社 |
| 3 | 塩酸タムスロシン | ハルナールD錠0.1mg、同0.2mg | アステラス製薬株式会社 |
| 4 | 塩酸テラゾシン | ハイトラシン錠0.25mg、同0.5mg、同1mg、同2mg | アボットジャパン株式会社 |
| 5 | 塩酸テラゾシン | バソメット錠0.25mg、同0.5mg、同1mg、同2mg | 三菱ウェルファーマ株式会社 |
| 6 | メシル酸ドキサゾシン | カルデナリン錠0.5mg、同1mg、同2mg、同4mg | ファイザー株式会社 |
| 7 | ナフトピジル | アビショット錠25mg、同50mg、同75mg | 日本オルガノン株式会社 |
| 8 | ナフトピジル | フリバスOD錠50mg、フリバス錠25mg、同50mg、同75mg | 旭化成ファーマ株式会社 |
| 9 | 塩酸ブナゾシン | デタントール錠0.5mg、同1mg、同3mg、デタントール細粒0.5%、デタントールR錠3mg、同6mg | エーザイ株式会社 |
| 10 | 塩酸プラゾシン | ミニプレス錠0.5mg、同1mg | ファイザー株式会社 |

レビトラ錠と α 遮断薬との併用
「使用上の注意」改訂（併用禁忌から併用注意へ変更）後の安全対策

1. 製造販売後調査の実施

(1) 特定使用成績調査

「使用上の注意」改訂後、出来る限り速やかに α 遮断薬との併用例における特定使用成績調査を実施する。調査の概要を以下に示す。

- 調査の主な目的
診療下において、勃起不全患者における本剤と α -遮断薬併用使用時の安全性を把握する。
- 調査を予定する症例数
調査予定症例数：320例（評価対象例）
- 調査方式
調査方式は中央登録方式とする。
- 主な調査項目
低血圧関連事象、重篤性、転帰、レビトラ錠との因果関係

(2) 20mg 併用例における特定使用成績調査

追加承認（本年5月24日）された新用量20mgに対して使用成績調査を実施予定であり、当該調査から収集される α 遮断薬との併用例について集計解析を行い、安全性を検討する。

2. 医療機関に対する注意喚起

「使用上の注意」を改訂した際には、医療関係者に対して「本剤と α 遮断薬を併用した場合、症候性低血圧が発現するおそれがあるので、患者の状態を十分観察を行い、“めまい”、“立ちくらみ”等の訴えがあれば、弊社医薬情報担当者に連絡するよう依頼する。また、「使用上の注意の解説」を改訂して、 α 遮断薬との併用に関わる安全性情報を追記して、本剤が納入されている医療機関に提供し、適正使用を促す。

3. 患者に対する注意喚起

本剤処方時に患者へ手渡すよう依頼している「指導箋」を改訂し、 α 遮断薬と服用した際には、症候性低血圧が発現するおそれがあること、“めまい”、“立ちくらみ”等の低血圧症状が認められた場合には、担当医に相談することを記載する。

指定医薬品
 ※処方せん医薬品

バイアグラ[®]錠25mg
バイアグラ[®]錠50mg
VIAGRA[®] Tablets
 クエン酸シルデナフィル錠

貯法：室温保存
 使用期限：外箱に記載

| | 25mg | 50mg |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 21100AMZ00053000 | 21100AMZ00054000 |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 | |
| 販売開始 | 1999年3月 | |
| 国際誕生 | 1998年1月 | |

注意—医師の処方せんにより使用すること


【警告】


- (1)本剤と硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前に、硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること【「禁忌」(9)の項参照】。
- (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、本剤投与前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること【「禁忌」の項及び「副作用」の項参照】。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）を投与中の患者【「相互作用」(1)の項参照】
- (3)心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる患者
- (4)重度の肝機能障害のある患者
- (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）
- (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
- (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。】

【組成・性状】

| | |
|----------------|---|
| 販売名 | バイアグラ錠25mg |
| 成分・分量 【1錠中】 | クエン酸シルデナフィル35.12mg (シルデナフィルとして25mg) |
| 外形・大きさ (mm) |  |
| 色/剤形/識別コード | 青色/フィルムコート錠/Pfizer VGR 25 |
| 添加物 | 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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖、酸化チタン、トリアセチン、青色2号 |

| | |
|----------------|---|
| 販売名 | バイアグラ錠50mg |
| 成分・分量 【1錠中】 | クエン酸シルデナフィル70.23mg (シルデナフィルとして50mg) |
| 外形・大きさ (mm) |  |
| 色/剤形/識別コード | 青色/フィルムコート錠/Pfizer VGR 50 |
| 添加物 | 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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖、酸化チタン、トリアセチン、青色2号 |

【効能・効果】

勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者）

【用法・用量】

通常、成人には1日1回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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等）のある患者【性行為が困難であり痛みを伴う可能性がある。】
- (2)持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等）のある患者
- (3)他の勃起不全治療薬を投与中の患者【他の勃起不全治療薬との併用使用の経験がない。】
- (4)出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者【ニトログリセリン（NO供与剤）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。】
- (5)高齢者（65歳以上）【高齢者では血漿中濃度が増加することが認められているので、低用量（25mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること【「高齢者への投与」の項参照】。】
- (6)重度の腎障害（Ccr<30mL/min）のある患者【血漿中濃度が増加することが認められているので、低用量（25mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。】
- (7)肝障害のある患者【血漿中濃度が増加することが認められているので、低用量（25mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。】
- (8)チトクロームP450 3A4を阻害する薬剤を投与中の患者【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、低用量（25mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること【「相互作用」(2)の項参照】。】
- (9)カルペリチドを投与中の患者【「相互作用」(2)の項参照】
- (10)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。】

2. 重要な基本的注意

- (1)投与に際しては、勃起不全及びその基礎疾患の診断のため、既往歴の調査や諸検査を行い、客観的な診断に基づき臨床治療が必要とされる患者に限定すること。
- (2)性行為は心臓へのリスクを伴うため、勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤の降圧作用を増強することがある。
- (3)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は禁忌であるが、それ以前に脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴のある患者に投与する場合には心血管系障害の有無等を十分確認すること【「禁忌」の項参照】。
- (4)4時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国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。
- (5)本剤は催淫剤又は性欲増進剤ではない。
- (6)臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので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。
- (7)食事と共に本剤を投与すると、空腹時に投与した場合に比べ効果発現時間が遅れることがある。

3. 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が、CYP2C9もわずかではあるが関与している〔薬物動態〕2の項参照〕。

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|--|
| 硝酸剤及びNO供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) | 併用により、降圧作用を増強することがある ¹⁻⁴⁾ 。 | 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。 |

(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 (シメチジン、エリスロマイシン、リトナビル、サキナビルとの併用により、本剤の最高血漿中濃度 (Cmax)、血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) の増加が認められたとの報告がある ⁵⁻¹⁰⁾ 。 | シメチジン、エリスロマイシン、リトナビル、サキナビルとの併用により、本剤の最高血漿中濃度 (Cmax)、血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) の増加が認められたとの報告がある ⁵⁻¹⁰⁾ 。 | 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 (リファンピシン等) | 本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 | 代謝酵素誘導によ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 ¹¹⁾ 。 | 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 | ドキサゾリン等の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 ¹²⁾ 。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。 | |
| カルベリナド | 併用により降圧作用が増強するおそれがある。 | |

4. 副作用

(1)国内データ

承認時までに、本剤25mg～50mgを投与された総症例157例中40例 (25.48%) に副作用、31例 (19.75%) に臨床検査値異常変動が認められた。

主な副作用は、頭痛20例 (12.74%)、ほてり16例 (10.19%)、視覚障害3例 (彩視症1例、光視症1例、眼球充血1例) (1.91%) 等であった。主な臨床検査値異常変動は、CK (CPK) の上昇が132例中9例 (6.82%) であった。

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

| 種類 | 頻度 | 頻度不明*1 | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 |
|--------|----|-----------------------|------|--|--------------------------|
| 循環器 | | 心筋梗塞*2、低血圧、失神、類脈、血管拡張 | ほてり | 高血圧、潮紅 | 動悸、不整脈、不完全右房ブロック |
| 精神・神経系 | | 緊張亢進 | 頭痛 | 昏迷 | めまい、無気力、傾眠、記憶力低下、興奮、不眠症 |
| 肝臓 | | | | 血清総蛋白減少、血清アルブミン低下、総ビリルビン値上昇、AST (血清GOT) 上昇、ALT (血清GPT) 上昇、血清LDH上昇、γ-GTP上昇、トリグリセライド上昇 | LAP上昇、血清アミラーゼ上昇、血清リン脂質上昇 |

| 種類 | 頻度 | 頻度不明*1 | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 |
|--------|----|---------------------------------|-------------|---------------------------------|--|
| 消化器 | | 嘔気、嘔吐、腹痛 | | | 下痢、消化不良、胃不快感、便秘、腹部膨満感、口唇乾燥、舌苔 |
| 泌尿・生殖器 | | 勃起の延長、持続勃起、尿路感染症、前立腺疾患 | | | 陰莖疼痛、半勃起持続、朝立ちの延長、射精障害 |
| 呼吸器 | | 鼻閉、鼻出血、咽頭炎、気道感染症、副鼻腔炎、呼吸障害 | | | |
| 筋・骨格系 | | 関節痛、背部痛 | | | 筋肉痛 |
| 皮膚 | | 発疹 | | | かゆみ、眼痒感、皮膚乾燥 |
| 血液 | | | | ヘマトクリット値減少、白血球増多症、好酸球増多症、リンパ球増多 | 赤血球減少症、赤血球増加症、血色素減少、ヘマトクリット値増加、リンパ球減少 |
| 感覚器 | | 眼痛、結膜炎、視覚異常、霧視、視力低下、網膜出血、網膜静脈閉塞 | | | 彩視症、光視症、眼球充血 |
| その他 | | 過敏性反応、感染症、無力症、疼痛、インフルエンザ症候群 | CK (CPK) 上昇 | BUN上昇、尿沈渣赤血球増加 | 疲労、血中尿酸上昇、血中ナトリウム低下、血清無機リン上昇、尿蛋白陽性、尿糖陽性、ウロビリノーゲン陽性 |

※※

*1: 自発報告等のため頻度不明。

*2: 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 (「外国市販後有害事象」の項参照)。

(2)外国データ

1)臨床試験

外国で実施された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験でプラセボを対照とした固定用量試験 (用時投与) において、本剤25mg及び50mg投与例823例では、頭痛109例 (13.2%)、血管拡張 (潮紅) 125例 (15.2%)、消化不良28例 (3.4%) 及びめまい18例 (2.2%) が主な副作用であった。

| 種類 | 頻度 | 2%以上 | 2%未満 |
|--------|----|-----------|--|
| 循環器 | | 血管拡張 (潮紅) | 類脈、心停亢進、胸痛、末梢性浮腫 |
| 精神・神経系 | | めまい、頭痛 | 緊張亢進、異常感覚、不安、不眠症、傾眠、錯乱、神経炎、神経過敏症、神経症、思考異常、向下屈直 |
| 肝臓 | | | 肝機能検査異常、AST (血清GOT) 上昇 |
| 消化器 | | 消化不良 | 嚥下障害、嘔気、口渇、おくび、消化管障害、嘔吐、胃炎、下痢、便秘、舌疾患、腹痛 |
| 泌尿・生殖器 | | | 射精障害 |
| 呼吸器 | | | 喘息、呼吸障害、鼻炎 |
| 筋・骨格系 | | | 関節痛、筋肉痛、骨痛、背部痛 |
| 皮膚 | | | 脱毛症、男性型多毛症、発疹、皮膚疾患、発汗 |
| 感覚器 | | | 結膜炎、羞明、味覚喪失、眼痛、屈折異常、耳の障害、目の乾燥、味覚錯乱、視覚異常、流涙異常 |
| その他 | | | 無力症、疼痛、インフルエンザ症候群、体重増加、注射部反応、リンパ節症 |

2) 外国市販後有害事象

外国における市販後の自発報告により、以下の有害事象(因果関係不明のものも含む)が報告されている(頻度不明)。これらには100mg投与例も含まれている。

心血管系：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。

その他の事象：

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、眼球的腫脹/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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

女性に対する適応はない。

7. 小児等への投与

小児等に対する適応はない。

8. 過量投与

(1) 症状

外国において、健常被験者に800mgまで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200mg投与ではより高い有効性を示すことはなかったが有害事象(頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常)の発現率は増加した。100mgの有害事象発現率は、承認用量である25mg及び50mgより高かった。

(2) 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

※(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。

(2) 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

(3) ラットの経口1ヵ月毒性試験では45mg/kg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。

(4) 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健常成人20名にシルденаフィル25, 50, 100及び150mgを単回経口投与した時のCmaxはそれぞれ105, 192, 425及び674ng/mLであった。AUC₀₋₁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денаフィルは終末相における半減期(T_{1/2})3.23~3.31時間で速やかに消失した¹⁹⁾。

| 投与量 (mg) | Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | AUC ₀₋₁ (ng・hr/mL) | AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|----------|-----------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 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 |

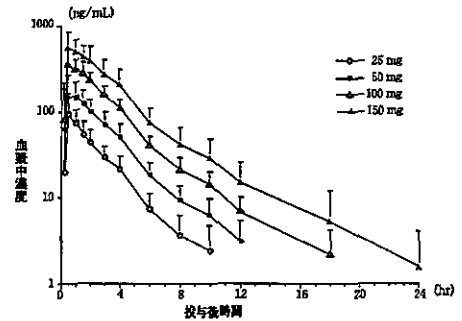
平均値±標準偏差(n=20)

Tmax：最高血漿中濃度到達時間

Cmax：最高血漿中濃度

AUC：血漿中濃度・時間曲線下面積

T_{1/2}：血漿中濃度半減期



(2) 連続投与

健常成人6名にシルденаフィル50及び100mgを1日1回7日間反復経口投与した時のCmin(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。Tmax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¹⁰⁾。(注：本剤の日本での承認用量は1日1回25mg~50mgである。)

2. 代謝・排泄

(1) 健常成人6名にシルденаフィル10, 25, 50, 75, 100及び150mg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¹⁰⁾。

(2) 健常成人6名にシルденаフィル50又は100mg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¹⁰⁾。

(注：本剤の日本での承認用量は1日1回25mg~50mgである。)

(3) シルдена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¹⁰⁾。

3. 食事の影響

健常成人16名にシルдена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денаフィルのTmax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し、Tmaxが1.8時間延長することが認められた。Cmaxは食後投与で149ng/mL、空腹時投与で255ng/mLであり、AUC_{0-∞}はそれぞれ697.5及び806.2ng・hr/mLであった。食後投与によりCmax及びAUC_{0-∞}は空腹時に比べてそれぞれ42%及び14%有意に減少した¹⁷⁾。

4. 高齢者

外国人のデータ

健常高齢者(65歳以上)15名及び健常若年者(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Tmax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。Cmaxは高齢者で302.5ng/mL、若年者で178.2ng/mLであり、高齢者は若年者より60~70%高い値を示した。AUC_{0-∞}は高齢者及び若年者でそれぞれ1077.0ng・hr/mL及び586.0ng・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¹⁰⁾。

5. 腎機能障害患者

外国人のデータ

健常者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Cmax及びAUC_{0-∞}は健常者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Cmax及びAUC_{0-∞}ともに健常者に比べて約2倍と高い値を示した¹⁹⁾。

6. 肝機能障害患者

外国人のデータ

健常者12名及び肝機能障害患者12名を対象にシルデナフィル50mgを単回経口投与した時のシルデナフィルのC_{max}及びAUC_{0-∞}の平均値は健常者に比較して、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%減少した²⁰⁾。

【臨床成績】

臨床効果

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²¹⁾、欧州及び米国の第Ⅲ相試験では、「挿入の頻度」及び「勃起の維持」とともに全体として群間に有意差が認められた。さらに、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。

「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 | 投与前 | 投与後 | | ANCOVA | |
|---------------|--------------------|-----|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| | | | | プラセボ群 | シルデナフィル群 | | |
| 挿入の頻度 | 平均値 ±SE (例数) | 日本 | 1.65 ±0.08 (243) | 2.17 ±0.19 (60) | 3.52** ±0.19 (60) | 3.32** ±0.19 (58) | p<0.001 |
| | 平均値 ±SE (例数) | 欧州 | 2.20 ±0.08 (481) | 2.17 ±0.14 (117) | 3.18* ±0.14 (121) | 3.65* ±0.14 (123) | p<0.001 |
| | 平均値 ±SE (例数) | 米国 | 1.98 ±0.07 (481) | 2.31 ±0.15 (190) | 3.27* ±0.19 (95) | 3.65* ±0.19 (100) | p<0.001 |
| 勃起の維持 | 平均値 ±SE (例数) | 日本 | 1.30 ±0.06 (243) | 1.72 ±0.19 (60) | 2.97** ±0.19 (60) | 3.53** ±0.19 (58) | p<0.001 |
| | 平均値 ±SE (例数) | 欧州 | 1.83 ±0.07 (474) | 1.96 ±0.15 (118) | 2.99* ±0.14 (119) | 3.40* ±0.14 (122) | p<0.001 |
| | 平均値 ±SE (例数) | 米国 | 1.58 ±0.06 (480) | 2.20 ±0.16 (189) | 3.15* ±0.20 (95) | 3.61* ±0.20 (100) | 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 (LS mean) である。

++ : プラセボとのDunnett型の多重比較 p<0.001

+ : プラセボとの比較 (多量性の調整なし) p<0.001

【日・欧・米の各試験は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。】

【薬効薬理】

1. PDE 5 阻害作用

ヒト陰茎海綿体のcGMP分解酵素であるPDE 5の活性を、選択的かつ競合的に阻害した (IC₅₀値: 3.5nmol/L)²²⁾。

2. 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)²³⁾。

3. 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。また、SNP及び海綿体内皮細胞に作用してNOを遊離させるメサコリンによる摘出ウサギ海綿体の弛緩反応を10nmol/L以上で増強した。

4. 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、骨盤神経刺激及びSNPによる麻酔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、16.2 μg/kg SNP; 静脈内投与)²⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

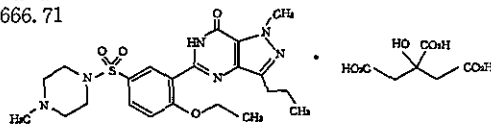
一般名: クエン酸シルデナフィル (sildenafil citrate)

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

分子式: C₂₂H₃₀N₆O₄S · C₆H₈O₇

分子量: 666.71

構造式:



性状: クエン酸シルデナフィルは白色の結晶性の粉末である。ジメチルアセトアミドに溶解やすく、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。

【包装】

25mg錠: 2錠 (PTP) × 10

50mg錠: 10錠 (PTP) × 2、10錠 (PTP) × 10

【主要文献】

- 社内資料 [L19990201049]
- 社内資料 [L19990201040]
- Webb, D. J. et al. : Am. J. Cardiol. 83(5A) : 21C, 1999 [L19990405048]
- Webb, D. J. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 36(1) : 25, 2000 [L20000707014]
- 社内資料 [L19990201044]
- 社内資料 [L19990201046]
- Zusman, R. M. et al. : Am. J. Cardiol. 83(5A) : 35C, 1999 [L19990405051]
- 社内資料 [L19990610011]
- 社内資料 [L19990610010]
- Muirhead, G. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 50(2) : 99, 2000 [L20000829008]
- 社内資料 [L19990201042]
- 社内資料 [L20050225041]
- 社内資料 [L19990201025]
- 社内資料 [L19990201024]
- 社内資料 [L19990201022]
- 社内資料 [L19990201016]
- 社内資料 [L19990201036]
- 社内資料 [L19990201041]
- 社内資料 [L19990201043]
- 社内資料 [L19990201045]
- 白井 勝文ほか: 西日本泌尿器科 62(6) : 373, 2000 [L20000706007]
- Ballard, S. A. et al. : J. Urol. 159(6) : 2164, 1998 [L19980818045]
- Jeremy, J. Y. et al. : Br. J. Urol. 79(6) : 958, 1997 [L19980810010]
- Carter, A. J. et al. : J. Urol. 160(1) : 242, 1998 [L19980818034]

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
フリーダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
004
80063

