VIATRIS

VIAGRA®

日本標準商品分類番号 87259

製品情報概要

勃起不全治療剤

薬価基準未収載※

バイアグラ®錠 25mg 50mg

VIAGRA® Tablets シルデナフィルクエン酸塩錠

処方箋医薬品 注意—医師の処方箋により使用すること

勃起不全治療剤

薬価基準未収載※

バイアグラ®ODフィルム 25mg 50mg

VIAGRA® OD Film シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム

処方箋医薬品 注意—医師の処方箋により使用すること

※**保険給付上の注意**：本剤は「不妊治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

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]

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適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]

2023年4月作成

Contents

1 開発の経緯 ―― 4

2 特性 ―― 5

3 製品情報（ドラッグインフォメーション） ―― 6
1. 警告 ―― 6
2. 禁忌 ―― 6
3. 組成・性状 ―― 9
4. 効能又は効果 ―― 10
5. 効能又は効果に関連する注意 ―― 10
6. 用法及び用量 ―― 10
7. 用法及び用量に関連する注意 ―― 10
8. 重要な基本的注意 ―― 11
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 ―― 12
9.1 合併症・既往歴等のある患者 ―― 12
9.2 腎機能障害患者 ―― 12
9.3 肝機能障害患者 ―― 12
9.8 高齢者 ―― 12
10. 相互作用 ―― 13
11. 副作用 ―― 15
13. 過量投与 ―― 16
14. 適用上の注意 ―― 16
15. その他の注意 ―― 16

4 臨床成績 ―― 17
1.国内後期第Ⅱ相臨床試験 ―― 17
2.海外（欧州）第Ⅲ相臨床試験（海外データ） ―― 19
3.海外（米国）第Ⅲ相臨床試験（海外データ） ―― 21
4.糖尿病に伴うEDに対する試験（海外データ） ―― 23
5.脊髄損傷に伴うEDに対する試験（海外データ） ―― 24
6.高齢者を対象とした解析
（国内後期第Ⅱ相臨床試験のサブグループ解析） ―― 25
7.国内安全性データ ―― 27
（1）副作用発現頻度及び臨床検査値異常変動（承認時） ―― 27
（2）市販後の使用成績調査における副作用発現頻度及び
臨床検査値異常変動 ―― 29
8.海外安全性データ ―― 30
海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における副作用発現頻度及び
臨床検査値異常変動 ―― 30

5 薬物動態 32
1.血中濃度の推移 32
(1)単回投与 32
(2)連続投与 33
(3)生物学的同等性 34
(4)食事の影響 36
(5)肝機能障害患者への投与(外国人データ) 37
(6)腎機能障害患者への投与(外国人データ) 37
(7)高齢者への投与(外国人データ) 37
2.吸収・分布・代謝・排泄 38

6 薬効薬理 39
1.バイアグラの作用機序 39
2.薬効薬理 40

7 安全性薬理試験及び毒性試験 43
1.安全性薬理試験 43
2.毒性試験 44

8 有効成分に関する理化学的知見 46

9 製剤学的事項 47
1.有効成分の安定性 47
2.製剤の安定性 47

10 取扱い上の注意 49

11 包装 49

12 関連情報 50

13 主要文献 51

14 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 53

1 開発の経緯

シルデナ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す。

本剤は当初、抗狭心症薬として開発が進められていましたが、英国における臨床試験では、その有効性は認められませんでした。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ました。

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ました[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ました。

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す。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・効果で承認されました。

また、服用性が改善され患者の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ました。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・効果及び用法・用量で、2016年9月に承認されました。

2 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治療剤です。

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します(40～43ページ参照)。

2.簡便な経口投与で、非侵襲的な治療を可能にしました。

3.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、薄く携帯しやすいです。

4.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ます(24、25ページ参照)。

5.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25mg投与で58.3%、バイアグラ錠50mg投与で72.4%の改善率*を示しました[国内後期第Ⅱ相臨床試験](20ページ参照)。

6.バイアグラ錠承認時の国内臨床試験157例**において、65例(41.40%)に副作用又は臨床検査値異常が認められました。主な副作用又は臨床検査値異常は、血管拡張(ほてり、潮紅)17例(10.83%)、頭痛17例(10.83%)、CK(CPK)増加9例(5.73%)等でした(28ページ参照)。

バイアグラ錠の外国で実施された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験823例において、261例(31.71%)に副作用又は臨床検査値異常が認められました。主な副作用又は臨床検査値異常は、血管拡張(ほてり、潮紅)125例(15.19%)、頭痛109例(13.24%)、消化不良28例(3.40%)等でした(31ページ参照)。

バイアグラ錠の市販後の使用成績調査3,152例(再審査終了時)において、166例(5.27%)に副作用又は臨床検査値異常が認められました。主な副作用又は臨床検査値異常は、血管拡張(ほてり、潮紅)97例(3.08%)、頭痛34例(1.08%)、動悸13例(0.41%)等でした(30ページ参照)。

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

**バイアグラ錠25mg～50mgを投与された症例数。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご留意ください。

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ます。したがって、硝酸剤あるいはその他の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ります。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、患者さんが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**ご確認ください。

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ます。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ます。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ます。
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報告されているので、本剤処方前に、**心血管系障害のないことを十分にご確認ください。**
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、十分ご注意ください。

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」「眼瞼そう痒感」「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ます。
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、添加物として青色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となります。

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ます。したがって、硝酸剤あるいはその他の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、禁忌となります。

2.3 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[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ます。例えば既往歴として過去6ヵ月以内に心不全、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さんは、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ました。
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さんは、禁忌となります。**

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A,7例、分類B,5例）及び健康成人男子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％減少しました。
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さん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りますので、臨床試験において除外対象となりました。
したがって、これらの患者さんは禁忌となります。

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]

＜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ります。
健康成人男子に本剤10～150mg※を単回投与した第Ⅰ相臨床試験においても、収縮期及び拡張期の血圧低下が認められました。
血圧90/50mmHg未満の低血圧の患者さんは、臨床試験において除外対象となりました。
したがって、これらの患者さんは禁忌となります。
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100mmHgを超える高血圧症患者は対象から除外されており、現時点では安全性が確認されておりませんので禁忌としました。

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]

＜解説＞
脳血管障害後の患者さんでは、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ます。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ヵ月以内に脳梗塞・脳出血の既往のある患者さんは対象から除外しました。
心筋梗塞後の患者さんについては、性行為そのものが心臓のリスクを伴うこと[「重要な基本的注意」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さんは除外対象となりました。
したがって、**脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者さんは禁忌となります。**

※6.用法及び用量（抜粋）
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。

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す。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ます。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おりますが、優性遺伝、伴性遺伝などの形式もあります。また、血族結婚により多く発生すると報告されています。
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さんは、臨床試験において除外対象となりました。
したがって、これらの患者さんは禁忌となります。

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ます。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ありませんが、本剤もバルデナフィルと同じPDE5阻害剤であることから、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ません。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ます。
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ました。

（Morganroth, J. et al.：Am J Cardiol 93（11）：1378, 2004［L20040705112］）

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ります。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ました。

＊CCDS：安全性情報に加えて、効能・効果、用法・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ファイザー社が作成する文書

（Galie, N. et al.：Eur Respir J 45（5）：1314, 2015［L20150511100］）

3. 組成・性状

販売名	バイアグラ錠25mg
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）
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	バイアグラ錠50mg
有効成分[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）
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25mg
有効成分[1フィルム中]	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）
外形・大きさ(mm)	16　×　24
色／剤形	うすい赤色／口腔内崩壊フィルム
添加剤	クロスポビドン、スクラロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、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、マクロゴール400、酸化チタン、三二酸化鉄、ℓ－メントール

販売名	バイアグラODフィルム50mg
有効成分[1フィルム中]	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）
外形・大きさ(mm)	24　×　32
色／剤形	うすい赤色／口腔内崩壊フィルム
添加剤	クロスポビドン、スクラロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、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、マクロゴール400、酸化チタン、三二酸化鉄、ℓ－メントール

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）

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。

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。

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＞
健康成人男子（日本人）16例に食後又は空腹時に本剤50mg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、Tmax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ました（$p<0.05$、分散分析）。また食後投与のCmax及びAUCは、空腹時に比較しそれぞれ42％及び14％有意に減少しました（それぞれ$p<0.05$、分散分析）。$T_{1/2}$は空腹時と食後で差はみられませんでした。

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はらうこと。[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。

＜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ります。勃起症状は、6時間以上持続して痛みを伴います。
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、治療する必要があります。直ちに泌尿器科専門医の処置が必要となります。

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)」また、外国の臨床試験においても「めまい」、「視覚異常」が認められています。
「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ります。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」等の、色覚異常、視力・視野の異常及びその他の障害(「眼球充血」等)に分けられます。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ます。国内の第Ⅰ相単回投与試験では、150mg※投与群で6例中2例に青視症及び複視、赤視症が認められました。
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ました。

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ました。

※6.用法及び用量(抜粋)
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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］

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。

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］

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］

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］

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］

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。	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。
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。	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。

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（Cmax）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。 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。	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。 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。	

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。

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（GPT）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］

6.用法及び用量（抜粋）
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。

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。

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 本剤は舌の上に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。

15. その他の注意

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（t1/2）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[15)]。［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。

2023年2月改訂（第5版）
添付文書に基づき作成

4 臨床成績

承認時に海外及び国内の臨床成績が臨床データパッケージとして審査・評価されました。一部、承認用法・用量と異なる成績が含まれています。

臨床試験の評価方法（IIEF）

「IIEF」とは、International Index of Erectile Function（国際勃起機能スコア）の略で、1997年にRosenらによって報告されたED診断のための調査票で、EDのスクリーニングや治療の効果判定として使われています。
バイアグラ開発時の臨床試験においては、「挿入の頻度」「勃起の維持」を評価するにあたり、IIEFの質問3、質問4を用いました。

質問3：挿入の頻度
「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？」

質問4：勃起の維持
「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？」

	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

1.国内後期第Ⅱ相臨床試験[1, 6)]

●試験概要

目　　的：ED患者に対するバイアグラ錠の有効性、安全性及び至適投与量を検討する。
対　　象：日本人のED患者256例
方　　法：バイアグラ25mg群（65例）、50mg群（60例）、100mg群（67例）※又はプラセボ群（64例）に無作為に割付け、1日1回を限度に性行為の1時間前に経口投与した（8週間）。
主要評価項目：IIEFの質問3及び質問4
副次評価項目：IIEFの各項目サブ合計点並びに試験担当医師による最終全般改善度の評価
解析計画：主要評価項目は、投与群、投与前のスコア、年齢、罹病期間及び診断名を説明変数としたANCOVA法により解析した。又、高齢者を対象としたサブグループ解析を行った。（P.26参照）

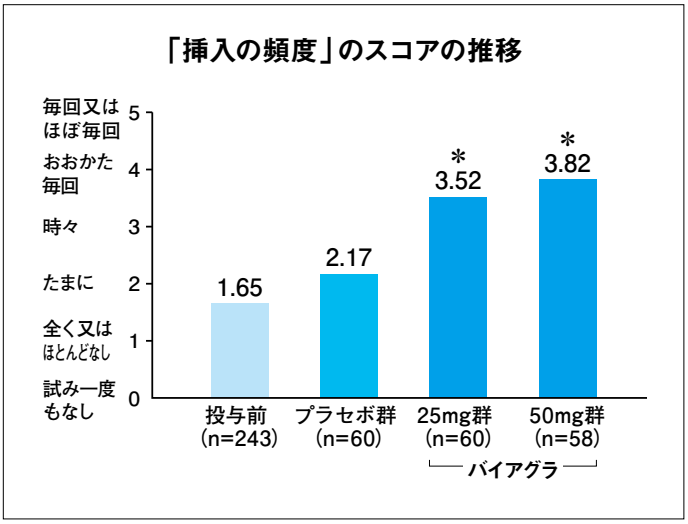
※本試験は4群を対象に二重盲検法により比較検討したものであるが、日本において承認された用法・用量が50mgまでであることから、有効性に関する図では100mg群を除外した。ただし、統計解析は、100mg群も含めて行っている。

（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[L19990201028]承認時評価資料）
（白井　將文 ほか：西日本泌尿器科 62（6）：373, 2000［L20000706007］）

※6.用法及び用量（抜粋）
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。

●「挿入の頻度」のスコアの推移（主要評価項目）

バイアグラ25mg群及び50mg群はプラセボ群に比べ、「挿入の頻度」のスコアが有意に高かった（各々p<0.001、有意水準0.05、ANCOVA*）。



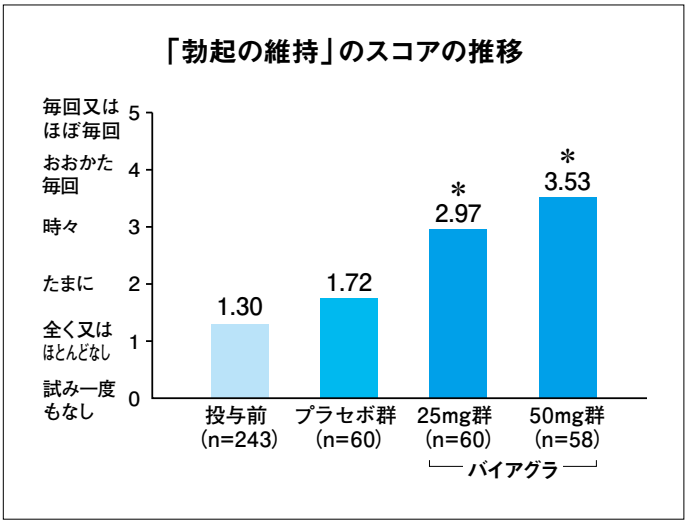
＊投与群、投与前のスコア、年齢、罹病期間及び診断名を説明変数とする。

投与前の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。

＊p<0.001（ANCOVA）

●「勃起の維持」のスコアの推移（主要評価項目）

バイアグラ25mg群及び50mg群はプラセボ群に比べ、「勃起の維持」のスコアが有意に高かった（各々p<0.001、有意水準0.05、ANCOVA*）。



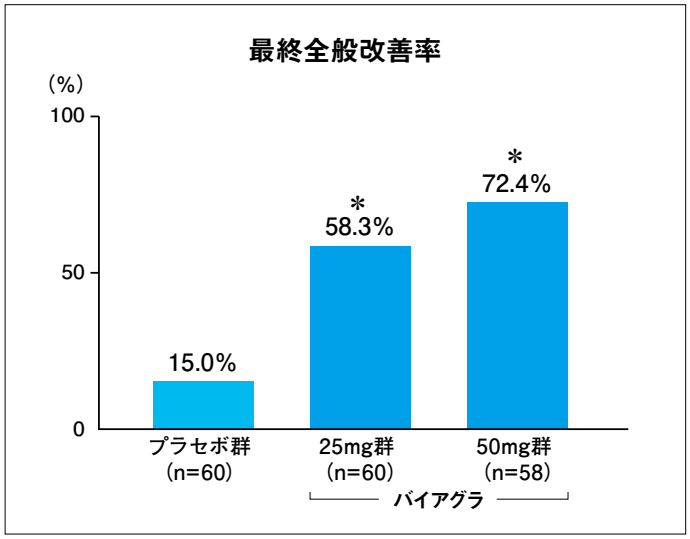
＊投与群、投与前のスコア、年齢、罹病期間及び診断名を説明変数とする。

投与前の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。

＊p<0.001（ANCOVA）

●最終全般改善率（副次評価項目）

最終全般改善率において、バイアグラ25mg群及び50mg群はプラセボ群に比べ、有意に高い改善率が示された（各々p<0.0001、有意水準0.05、ロジスティック回帰分析*）。



＊年齢、診断名、ED罹病期間、投与前スコアを共変量とする。

【最終全般改善率】
試験担当医師が「1：著明改善」「2：改善」「3：やや改善」「4：不変」「5：悪化」の5段階尺度で最終全般改善度を評価し、このうち「1：著明改善」「2：改善」と判定された患者の割合を最終全般改善率とした。

＊p<0.0001（ロジスティック回帰分析）

●安全性

主な副作用は頭痛（バイアグラ25mg群6.7%（4/60例）、50mg群17.2%（10/58例）、100mg群※9.2%（6/65例）、プラセボ群3.2%（2/62例））、ほてり（バイアグラ25mg群5.0%（3/60例）、50mg群20.7%（12/58例）、100mg群※15.4%（10/65例）、プラセボ群3.2%（2/62例））、視覚異常（バイアグラ25mg群0%（0/60例）、50mg群3.4%（2/58例）、100mg群※13.8%（9/65例））であった。
また、副作用による中止例は25mg群で1例、プラセボ群で1例認められた。

2.海外（欧州）第Ⅲ相臨床試験（海外データ）[2)]

●試験概要

目　　的：ED患者に対するバイアグラ錠の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。
対　　象：欧州のED患者514例
方　　法：バイアグラ25mg群（128例）、50mg群（132例）、100mg群（127例）※又はプラセボ群（127例）に無作為に割付け、1日1回を限度に性行為の1時間前に経口投与した（12週間）。
主要評価項目：IIEFの質問3及び質問4
副次評価項目：IIEFの残りの質問に対する回答、パートナー調査票に対する回答等
解析計画：主要評価項目は、投与群、施設、投与前値、病因、罹病期間、喫煙状況及び年齢を説明変数としたANCOVA法により解析した。

※本試験は4群を対象に二重盲検法により比較検討したものであるが、日本において承認された用法・用量が50mgまでであることから、有効性に関する図では100mg群を除外した。ただし、統計解析は、100mg群も含めて行っている。

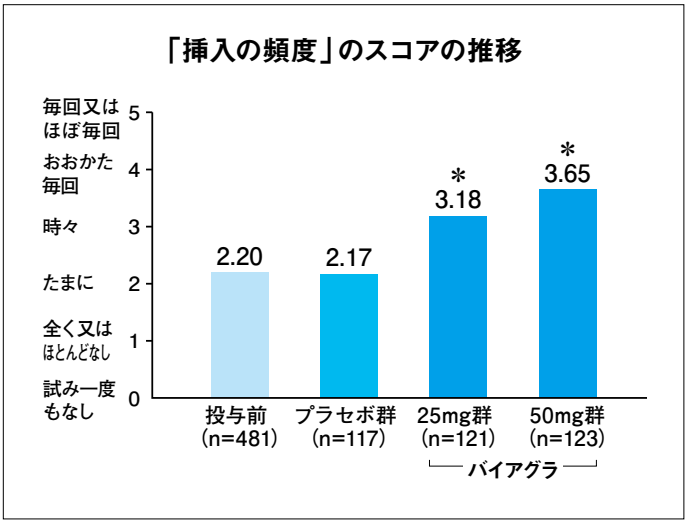
（社内資料：勃起不全患者における3ヵ月間投与による固定用量のシルデナフィルの有効性及び安全性を評価するための無作為割付二重盲検、プラセボ対照、並行群の多施設共同試験（欧州）［L19990201031］承認時評価資料）

※6.用法及び用量（抜粋）
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。

4 臨床成績

●「挿入の頻度」のスコアの推移（主要評価項目）

バイアグラ25mg群及び50mg群はプラセボ群に比べ、「挿入の頻度」のスコアが有意に高かった（各々p<0.0001、有意水準0.05、ANCOVA*）。



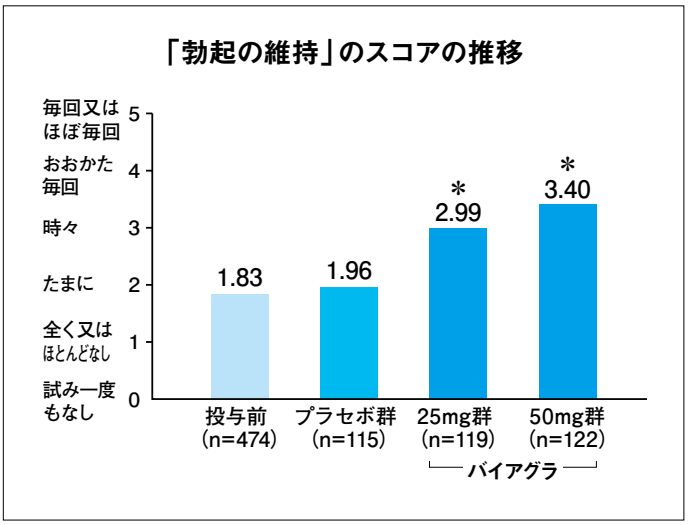
＊投与群、施設、投与前値、病因、罹病期間、喫煙状況、年齢を説明変数とする。

投与前の値は全体の単純平均値で、投与後の値はANCOVAから得られる最小二乗平均値である。

＊p<0.0001（ANCOVA）

●「勃起の維持」のスコアの推移（主要評価項目）

バイアグラ25mg群及び50mg群はプラセボ群に比べ、「勃起の維持」のスコアが有意に高かった（各々p<0.0001、有意水準0.05、ANCOVA*）。



＊投与群、施設、投与前値、病因、罹病期間、喫煙状況、年齢を説明変数とする。

投与前の値は全体の単純平均値で、投与後の値はANCOVAから得られる最小二乗平均値である。

＊p<0.0001（ANCOVA）

●安全性

副作用はバイアグラ25mg群30.5%（39/128例）、50mg群37.9%（50/132例）、100mg群※56.7%（72/127例）、プラセボ群8.7%（11/127例）に認められた。最も多く認められた全有害事象の中でバイアグラ群で頻繁に認めたものは、頭痛、血管拡張（潮紅）、消化不良及び視覚異常であった。
有害事象による中止は50mg群1例、100mg群5例（うち副作用により2例）、プラセボ群1例であった。重篤な有害事象は12件報告されたが、治験薬との因果関係ありとみなされたものはなかった。

3.海外（米国）第Ⅲ相臨床試験（海外データ）[3)]

●試験概要

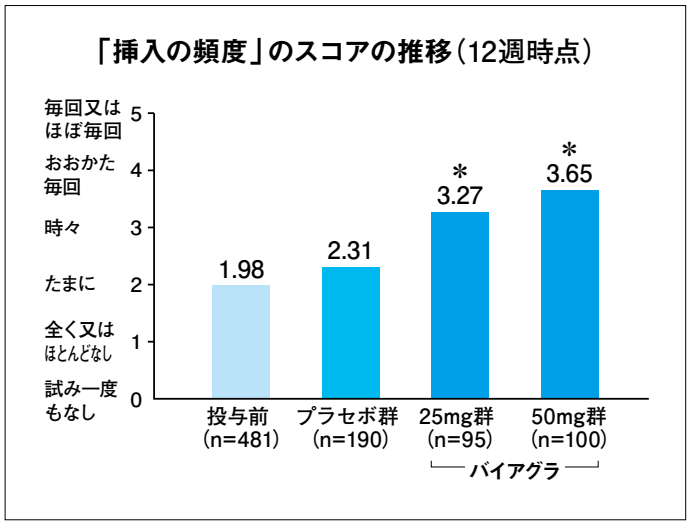
目　　的：ED患者に対するバイアグラ錠の有効性、安全性及び忍容性について検討する。
対　　象：米国のED患者532例
方　　法：バイアグラ25mg群（102例）、50mg群（107例）、100mg群（107例）※又はプラセボ群（216例）に無作為に割付け、1日1回を限度に性行為の1時間前に経口投与した（24週間）。
主要評価項目：IIEFの質問3及び質問4
副次評価項目：IIEF（質問3及び質問4を除く）への回答、パートナーへの調査票に対する回答等から求められる勃起改善例の比率
解析計画：主要評価項目は、投与群、施設、投与前値、病因、罹病期間、喫煙状況及び年齢を説明変数としたANCOVA法により解析した。

※本試験は4群を対象に二重盲検法により比較検討したものであるが、日本において承認された用法・用量が50mgまでであることから、有効性に関する図では100mg群を除外した。ただし、統計解析は、100mg群も含めて行っている。

（社内資料：勃起不全患者における6ヵ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）［L19990201032］承認時評価資料）

●「挿入の頻度」のスコアの推移（主要評価項目）

バイアグラ25mg群及び50mg群はプラセボ群に比べ、「挿入の頻度」のスコアが有意に高かった（各々p<0.0001、有意水準0.05、ANCOVA*）。



＊投与群、施設、投与前値、病因、罹病期間、喫煙状況、年齢を説明変数とする。

投与前の値は全体の単純平均値で、投与後の値はANCOVAから得られる最小二乗平均値である。

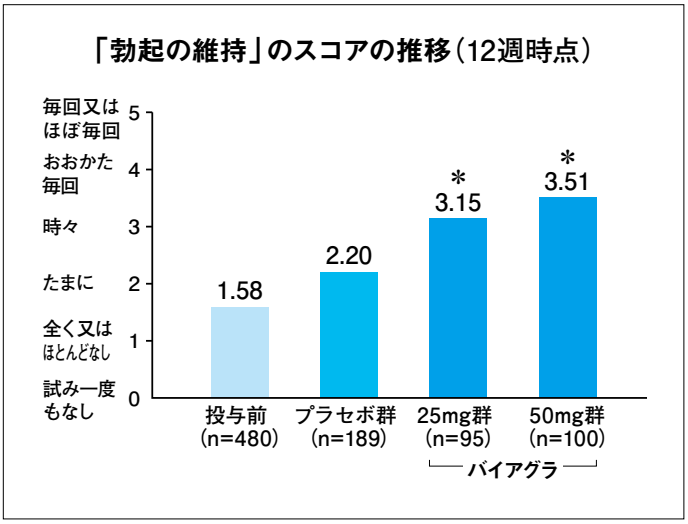
＊p<0.0001（ANCOVA）

※6.用法及び用量（抜粋）
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。

4 臨床成績

●「勃起の維持」のスコアの推移（主要評価項目）

バイアグラ25mg群及び50mg群はプラセボ群に比べ、「勃起の維持」のスコアが有意に高かった（各々p<0.0001、有意水準0.05、ANCOVA*）。



＊投与群、施設、投与前値、病因、罹病期間、喫煙状況、年齢を説明変数とする。

投与前の値は全体の単純平均値で、投与後の値はANCOVAから得られる最小二乗平均値である。

＊p<0.0001（ANCOVA）

●安全性

副作用はバイアグラ25mg群21.6%（22/102例）、50mg群39.3%（42/107例）、100mg群※46.7%（50/107例）、プラセボ群6.5%（14/216例）に認められた。プラセボ群に対しバイアグラ群の方に多く報告された有害事象は、頭痛、血管拡張（潮紅）、消化不良、鼻炎及び視覚異常であった。
重篤な有害事象は19例報告され、そのうち死亡例は1例であったが、治験薬との因果関係ありとみなされたものはなかった。

4.糖尿病に伴うEDに対する無作為化二重盲検試験（海外データ）[4)]

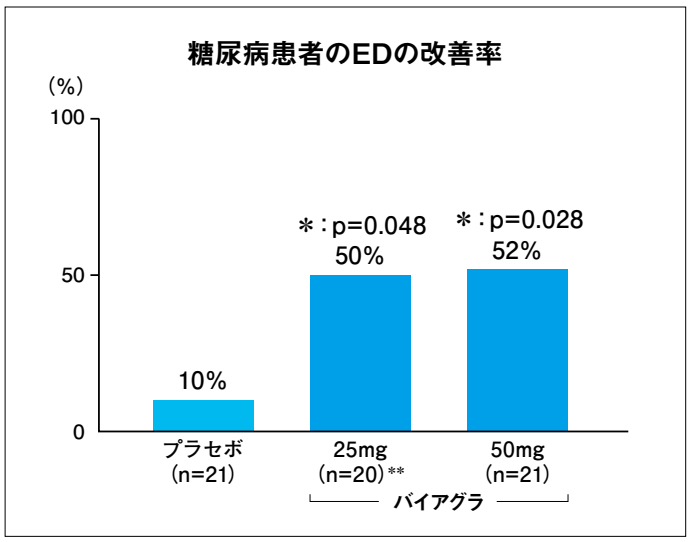
●試験概要

目　　的：糖尿病に伴うED患者に対するバイアグラ錠の有効性、安全性を検討する。
対　　象：糖尿病を有するED患者21例
方　　法：バイアグラ25mg、50mg又はプラセボを1日1回を限度に性行為の1時間前に経口投与し、10日間観察した（クロスオーバー法）。
評価項目：質問票「治療により勃起が改善しましたか」に対する回答によって判定したEDの改善率
解析計画：評価項目は、non-parametric Mainland-Gart法により解析した。

（Price, D. E. et al. : Diabet Med 15（10）: 821, 1998［L19981023002］）
［利益相反：本論文の著者のうち2名はPfizer Inc.の社員である］

●EDの改善率

糖尿病患者のED患者において、バイアグラ25mg及び50mgはプラセボに比べ、EDの改善率が有意に高かった（25mg vs プラセボ：p=0.048、50mg vs プラセボ：p=0.028、non-parametric Mainland-Gart method）。



【改善率】
治療終了時に「勃起が改善した」と報告した患者の割合。

＊p<0.05（non-parametric Mainland-Gart method）
＊＊1症例が25mgの投与を受けなかった。

●安全性

バイアグラ投与時において副作用は14件認められた。内訳は消化不良5件（25mg：2件、50mg：3件）、頭痛4件（25mg、50mgそれぞれ2件）、筋肉痛3件（25mg：2件、50mg：1件、プラセボ：2件）、悪心2件（25mg：2件、プラセボ：1件）であった。

5.脊髄損傷に伴うEDに対する無作為化二重盲検試験（海外データ）[5)]

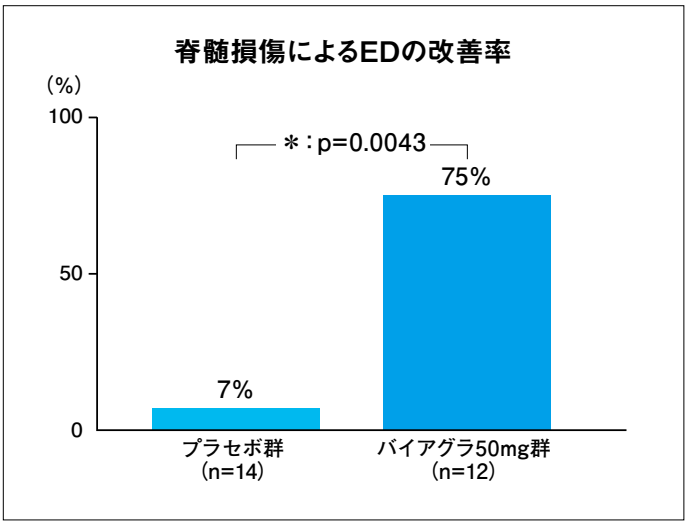
●試験概要

目　　的：脊髄損傷に伴うED患者に対するバイアグラ錠の有効性、安全性を検討する。
対　　象：脊髄損傷によるED患者27例
方　　法：バイアグラ50mg群（13例）又はプラセボ群（14例）に無作為に割付け、1日1回を限度に性行為の1時間前に経口投与し、4週間観察した（Single triangular sequential法）。
主要評価項目：質問票「治療により勃起が改善しましたか」に対する回答によって判定したEDの改善率
解析計画：主要評価項目は、投与群、施設、年齢、喫煙状況及び罹病期間を共変量としたロジスティック回帰分析により解析した。

（Derry, F. A. et al. : Neurology 51（6）: 1629, 1998［L19990105021］）
［利益相反：本論文の著者のうち2名はPfizer Inc.の社員である］

●EDの改善率（主要評価項目）

脊髄損傷に伴うED患者において、バイアグラ群はプラセボ群に比べ、EDの改善率が有意に高かった（p=0.0043、有意水準0.05、ロジスティック回帰分析*）。



＊投与群、施設、年齢、喫煙状況、罹病期間を共変量とする。

【改善率】
治療終了時に「勃起が改善した」と報告した患者の割合。

＊p<0.05（ロジスティック回帰分析）

●安全性

バイアグラ群において有害事象は12例中5例（42%）にみられた。内訳は、気道感染2件、消化不良、めまい、呼吸器障害及び斑状丘疹状皮疹がそれぞれ1件であった。そのうち副作用は12例中2例（17%）にみられた。内訳は、消化不良、呼吸器障害がそれぞれ1件であった。プラセボ群において有害事象は13例中4例（31%）にみられた。内訳は、インフルエンザ、頭痛、倦怠感、咳嗽亢進、気道感染、発疹、副睾丸炎、睾丸炎各1件であった。そのうち副作用は13例中1例（8%）にみられた。

6.高齢者を対象とした解析（国内後期第Ⅱ相臨床試験のサブグループ解析）[1)]

●試験概要

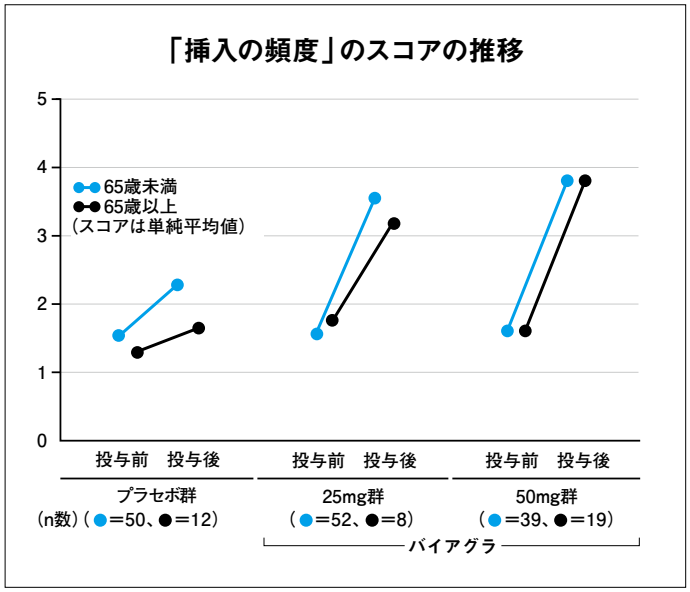
国内後期第Ⅱ相臨床試験で得られたデータを、65歳未満の非高齢者（191例）と65歳以上の高齢者（54例）に分けて比較検討した。

※国内後期第Ⅱ相臨床試験は4群を対象に二重盲検法により比較検討したものであるが、日本において承認された用法・用量が50mgまでであることから、有効性に関する図では100mg群を除外した。ただし、統計解析は、100mg群も含めて行っている。

（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[L19990201028]承認時評価資料）

●「挿入の頻度」のスコアの推移

65歳未満、65歳以上のいずれの集団においてもプラセボ群に比べバイアグラ群は「挿入の頻度」のスコアが高かった。



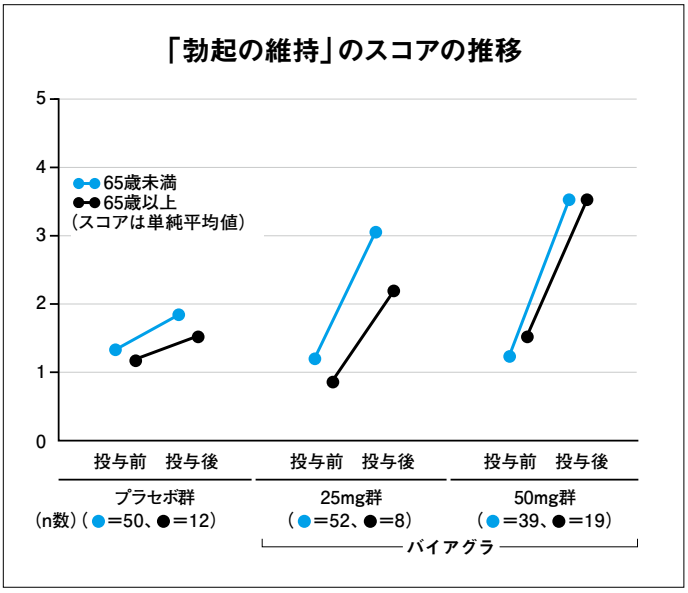
6.用法・用量（抜粋）
高齢者（65歳以上）、肝障害のある患者及び重度の腎障害（Ccr<30mL/min）のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25mgを開始用量とすること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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］

4 臨床成績

●「勃起の維持」のスコアの推移

65歳未満、65歳以上のいずれの集団においてもプラセボ群に比べバイアグラ群は「勃起の維持」のスコアが高かった。



●安全性

年齢別の副作用発現率は、65歳以上で42例中7例(16.7%)、65歳未満で141例中42例(29.8%)であった。

65歳未満と65歳以上の副作用発現率

<65歳	25mg	50mg	100mg※	合計
評価対象例数	52	39	50	141
副作用発現例数 (%)	8 (15.4)	15 (38.5)	19 (38.0)	42 (29.8)

≧65歳	25mg	50mg	100mg※	合計
評価対象例数	8	19	15	42
副作用発現例数 (%)	1 (12.5)	4 (21.1)	2 (13.3)	7 (16.7)

※6.用法及び用量(抜粋)
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。

7.国内安全性データ

（1）副作用発現頻度及び臨床検査値異常変動（承認時）

承認時の国内臨床試験157例において、65例（41.40%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主な副作用又は臨床検査値異常は、血管拡張（ほてり、潮紅）17例（10.83%）、頭痛17例（10.83%）、CK（CPK）増加9例（5.73%）等であった。

器官分類	副作用・臨床検査値異常の種類	例数	%
皮膚	眼瞼そう痒症	1	0.64
	そう痒症	1	0.64
	皮膚乾燥	1	0.64
筋・骨格系	筋肉痛	1	0.64
感覚器	眼充血	1	0.64
	光視症	1	0.64
	彩視症	1	0.64
精神・神経系	頭痛	17	10.83
	昏迷	3	1.91
	興奮	1	0.64
	不眠症	1	0.64
	無気力	1	0.64
	記憶力低下	1	0.64
	傾眠	1	0.64
	めまい	1	0.64
消化器	胃不快感	1	0.64
	下痢	1	0.64
	口唇乾燥	1	0.64
	消化不良	1	0.64
	白舌	1	0.64
	腹部膨満	1	0.64
	便秘	1	0.64
肝臓	ＡＳＴ（ＧＯＴ）増加	3	1.91
	γ-ＧＴＰ増加	3	1.91
	ＬＤＨ増加	3	1.91
	ＡＬＴ（ＧＰＴ）増加	2	1.27
	血中アルブミン減少	2	1.27
	トリグリセリド増加	2	1.27
	血中ビリルビン増加	2	1.27
	総蛋白減少	2	1.27
	ＬＡＰ上昇	1	0.64
	血中アミラーゼ増加	1	0.64
	血清リン脂質上昇	1	0.64
循環器	血管拡張（ほてり、潮紅）	17	10.83
	高血圧	2	1.27
	不完全右脚ブロック	1	0.64
	動悸	1	0.64
	不整脈	1	0.64
	熱感	1	0.64
血液	好酸球増加症	3	1.91
	リンパ球増加症	2	1.27
	白血球増加症	2	1.27
	ヘマトクリット減少	2	1.27

器官分類	副作用・臨床検査値異常の種類	例数	%
血液	リンパ球減少症	1	0.64
	赤血球減少症	1	0.64
	赤血球増加症	1	0.64
	ヘマトクリット増加	1	0.64
	ヘモグロビン減少	1	0.64
泌尿・生殖器	朝立ちの延長	1	0.64
	射精障害	1	0.64
	陰茎痛	1	0.64
	半勃起持続	1	0.64
その他	ＣＫ（ＣＰＫ）増加	9	5.73
	ＢＵＮ増加	2	1.27
	尿中赤血球陽性	2	1.27
	疲労	1	0.64
	血中ナトリウム減少	1	0.64
	血中リン増加	1	0.64
	血中尿酸増加	1	0.64
	ウロビリノーゲン陽性	1	0.64
	尿中ブドウ糖陽性	1	0.64
	尿中蛋白陽性	1	0.64

（社内資料、承認時評価資料）

・1例で2事象おこっている場合には、それぞれの事象で1例ずつカウントされている。

(2)市販後の使用成績調査における副作用発現頻度及び臨床検査値異常変動

市販後の使用成績調査3,152例(再審査終了時)において、166例(5.27%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主な副作用又は臨床検査値異常は、血管拡張(ほてり、潮紅)97例(3.08%)、頭痛34例(1.08%)、動悸13例(0.41%)等であった。

器官分類	副作用・臨床検査値異常の種類	例数	%
皮膚	発汗	2	0.06
	紅斑	2	0.06
	発疹	1	0.03
筋・骨格系	関節痛	1	0.03
感覚器	彩視症	4	0.13
	眼充血	3	0.10
	羞明	1	0.03
精神・神経系	頭痛	34	1.08
	昏迷	3	0.10
	めまい	2	0.06
	傾眠	1	0.03
消化器	消化不良	3	0.10
	悪心	2	0.06
	胃不快感	2	0.06
	口渇	2	0.06
	下痢	1	0.03
	嘔吐	1	0.03
循環器	血管拡張(ほてり、潮紅)	97	3.08
	動悸	13	0.41
	胸痛	4	0.13
	熱感	4	0.13
呼吸器	咽頭炎	1	0.03
	鼻閉	1	0.03
泌尿・生殖器	陰茎痛	1	0.03
その他	疲労	1	0.03

・1例で2事象おこっている場合には、それぞれの事象で1例ずつカウントされている。

8.海外安全性データ

海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における副作用発現頻度及び臨床検査値異常変動*

海外で実施された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験823例において、261例(31.71%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主な副作用又は臨床検査値異常は、血管拡張(ほてり、潮紅)125例(15.19%)、頭痛109例(13.24%)、消化不良28例(3.40%)等であった。

器官分類	副作用・臨床検査値異常の種類	例数	%
皮膚	発疹	4	0.49
	男性型多毛症	1	0.12
	発汗	1	0.12
	脱毛症	1	0.12
	皮膚障害	1	0.12
筋・骨格系	筋肉痛	4	0.49
	関節痛	3	0.36
	骨痛	1	0.12
	背部痛	1	0.12
感覚器	視覚障害	9	1.09
	結膜炎	4	0.49
	味覚異常	2	0.24
	眼痛	2	0.24
	味覚消失	1	0.12
	眼乾燥	1	0.12
	屈折障害	1	0.12
	流涙異常	1	0.12
	羞明	1	0.12
	耳の障害	1	0.12
精神・神経系	頭痛	109	13.24
	めまい	18	2.19
	傾眠	5	0.61
	錯乱	3	0.36
	不安	2	0.24
	緊張亢進	2	0.24
	思考異常	1	0.12
	神経過敏	1	0.12
	神経症	1	0.12
	不眠症	1	0.12
	異常感覚	1	0.12
	神経炎	1	0.12
	下肢痙攣	1	0.12
消化器	消化不良	28	3.40
	悪心	10	1.22
	口渇	8	0.97
	胃腸障害	6	0.73
	腹痛	6	0.73
	嚥下障害	2	0.24
	おくび	1	0.12
	胃炎	1	0.12
	下痢	1	0.12
	舌障害	1	0.12
	便秘	1	0.12
	嘔吐	1	0.12

器官分類	副作用・臨床検査値異常の種類	例数	%
肝臓	AST（GOT）増加	1	0.12
	肝機能検査異常	1	0.12
循環器	血管拡張（ほてり、潮紅）	125	15.19
	頻脈	4	0.49
	動悸	3	0.36
	胸痛	2	0.24
	末梢性浮腫	1	0.12
呼吸器	鼻炎	16	1.94
	呼吸障害	2	0.24
	喘息	1	0.12
泌尿・生殖器	射精障害	1	0.12
その他	疼痛	4	0.49
	無力症	2	0.24
	注射部位反応	2	0.24
	インフルエンザ症候群	1	0.12
	リンパ節症	1	0.12
	体重増加	1	0.12

・1例で2事象おこっている場合には、それぞれの事象で1例ずつカウントされている。

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

（承認時評価資料）

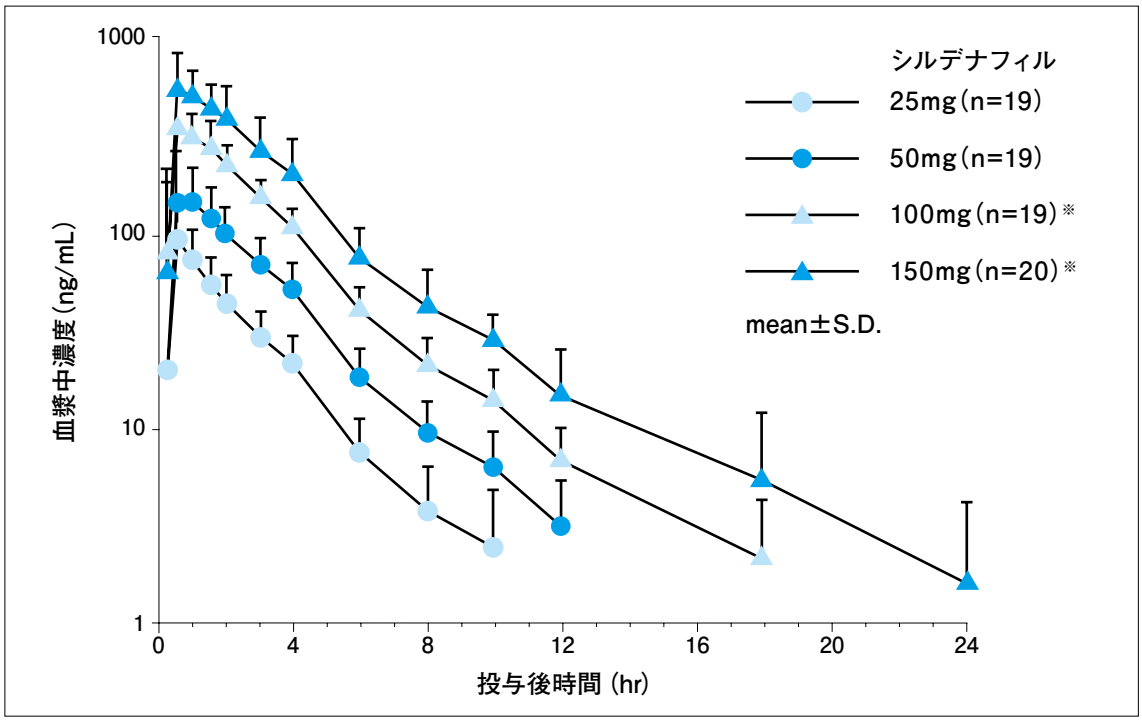
5 薬物動態

1.血中濃度の推移

(1)単回投与[1)]

健康成人男子20例にシルデナフィル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。
AUC_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終末相における消失半減期($T_{1/2}$)は3.23～3.31時間で速やかに消失した。
最高血漿中濃度到達時間は0.8～0.9時間(空腹時、25～150mg※単回投与)であった。

健康成人男子におけるシルデナフィル空腹時単回経口投与後の血漿中濃度



	投与量(mg)	Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	AUC_t(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

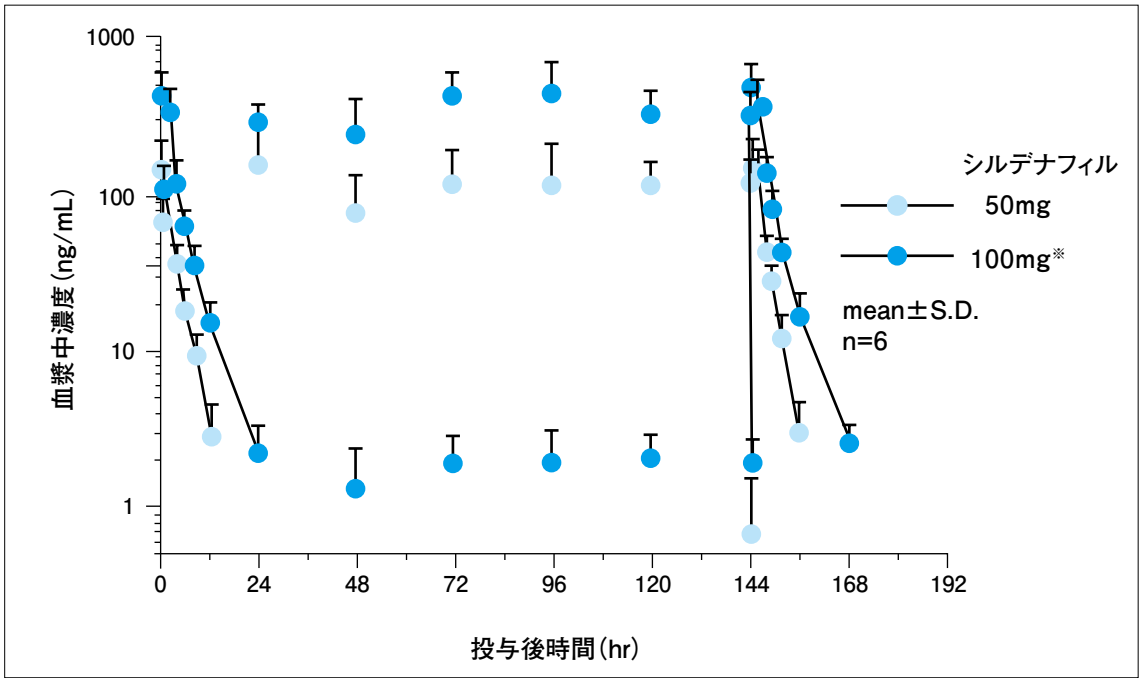
(mean±S.D.、n=20)
Tmax：time to maximum plasma concentration. 最高血漿中濃度到達時間
Cmax：maximum plasma concentration. 最高血漿中濃度
AUC_t：area under the curve. 0時間から最終定量可能時間までの薬物血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_∞：0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$T_{1/2}$：plasma half-life. 消失半減期

※6.用法及び用量(抜粋)
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。

(2)連続投与[2)]

健康成人男子6例にシルデナフィル50及び100mg※を1日1回7日間反復経口投与した時の最小血漿中濃度(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。

健康成人男子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



	投与量(mg)	投与日	Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	$T_{1/2}$(hr)	蓄積比(7日目/1日目)	
						Cmax	AUC_t
シルデナフィル	50	1日目 7日目	1.2±0.4 1.3±0.6	165±64.4 221±179	2.33±0.24 2.09±0.12	1.3	1.2
	100※	1日目 7日目	1.0±0.0 1.0±0.5	420±154 535±180	3.99±0.37 4.00±0.24	1.3	1.2

(mean±S.D.、n=6)

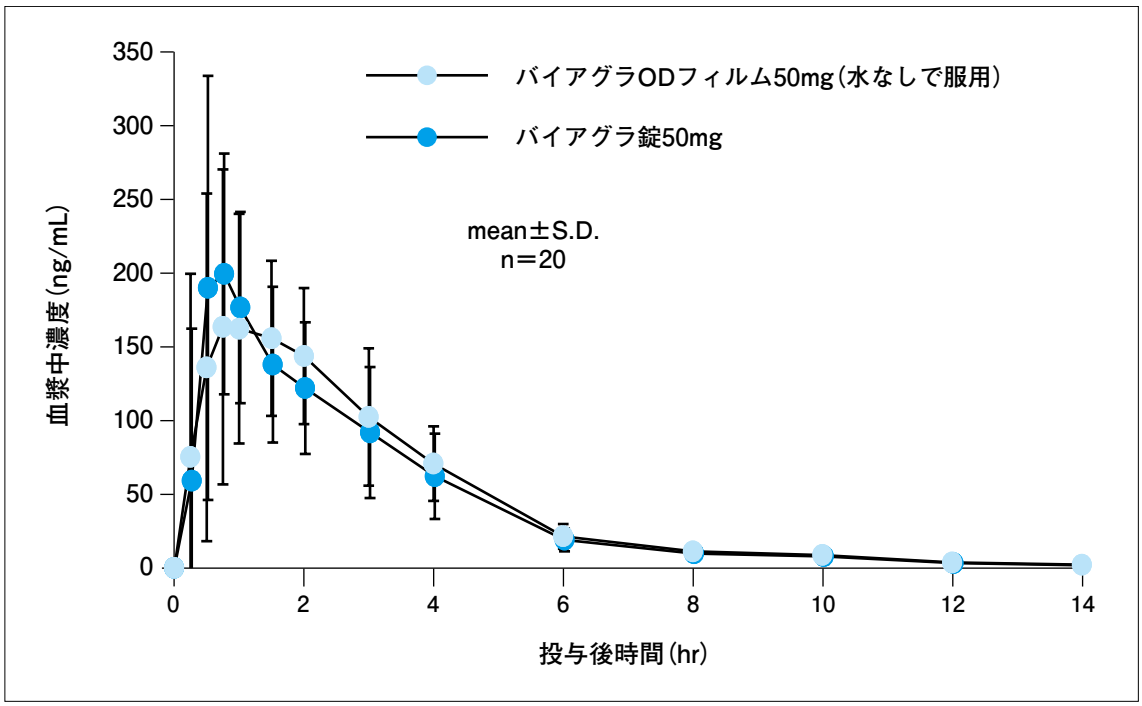
※6.用法及び用量(抜粋)
通常、成人には1日1回シルデナフィルとして25mg～50mgを性行為の約1時間前に経口投与する。

(3)生物学的同等性

健康成人男子20例に、クロスオーバー法によりバイアグラODフィルム50mg(水なしで服用)とバイアグラ錠50mg(水で服用)ならびにバイアグラODフィルム50mg(水で服用)とバイアグラ錠50mg(水で服用)をそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、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。バイアグラ錠50mg単回経口投与時に対するバイアグラODフィルム50mg水なしでの単回経口投与時のシルデナフィルの薬物動態パラメータ(AUC_t及びCmax)の対数変換値における平均値の差はそれぞれlog(1.073)及びlog(0.987)であり、平均値の差の90%信頼区間はそれぞれlog(0.996)～log(1.156)及びlog(0.847)～log(1.150)であった。また、バイアグラ錠50mg単回経口投与時に対するバイアグラODフィルム50mg水ありでの単回経口投与時のシルデナフィルのAUC_t及びCmaxの対数変換値における平均値の差はそれぞれlog(0.990)及びlog(1.026)であり、平均値の差の90%信頼区間はそれぞれlog(0.888)～log(1.104)及びlog(0.864)～log(1.218)であった。バイアグラODフィルム50mg水なし及び水あり投与時とバイアグラ錠50mg投与時のAUC_t及びCmaxの対数変換値における平均値の差及びその90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準*を満たしており、両製剤は生物学的に同等であると判定された[3]。また、ODフィルム25mgはODフィルム50mgと溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた[4]。

＊90%信頼区間がlog(0.80)～log(1.25)の範囲内に含まれる

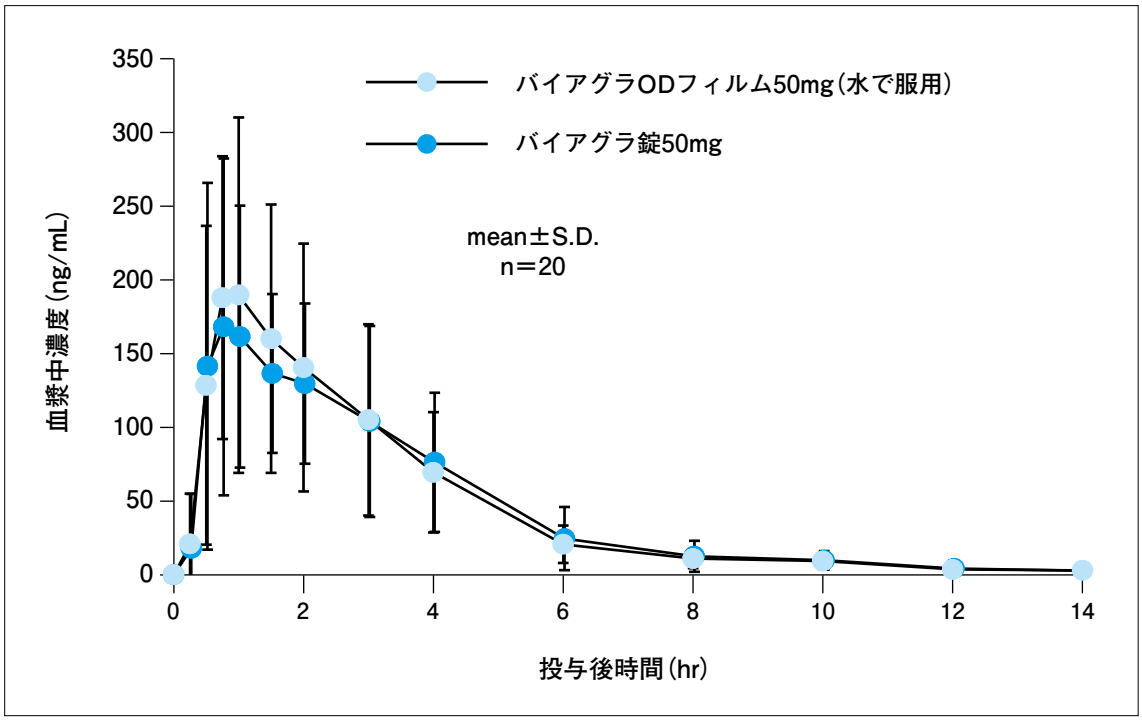
①水なしで服用



剤形及び投与量	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
バイアグラ ODフィルム50mg (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50mg (水で服用)	244.8±98.6	606.4±211.2	0.93±0.86	2.06±0.32

(mean±S.D.、n=20)
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

②水で服用



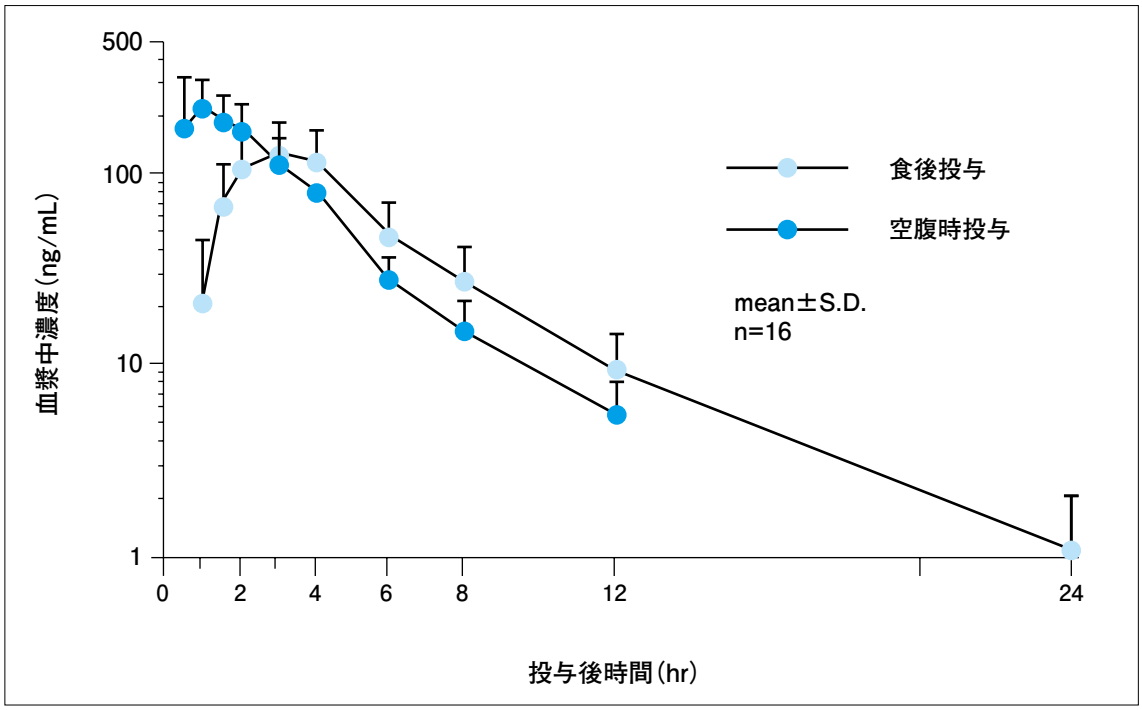
剤形及び投与量	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax（ng/mL）	AUC_{14}（ng・hr/mL）	Tmax（hr）	$T_{1/2}$（hr）
バイアグラ ODフィルム50mg（水で服用）	236.0±129.0	642.8±327.2	1.14±0.74	2.04±0.24
バイアグラ 錠50mg（水で服用）	227.4±112.4	631.9±292.3	1.20±0.84	2.06±0.24

（mean±S.D.、n=20）

(4)食事の影響[5)]

健康成人男子16例にシルデナフィル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($p<0.05$、分散分析)、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_∞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_∞は空腹時に比べてそれぞれ42%及び14%有意に減少した(それぞれ$p<0.05$、分散分析)。

健康成人男子にシルデナフィル50mgを食後又は空腹時に単回経口投与した時のシルデナフィルの血漿中濃度



	Tmax (hr)	Cmax (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
食後/空腹時[a)]	1.8延長	42%減少	14%減少	0.09短縮

(mean±S.D.、n=16)
a)食後と空腹時の差　＊：$p<0.05$(分散分析)

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)肝機能障害患者への投与(外国人データ)[6)]

健康成人12例及び肝機能障害患者12例(Child-Pugh分類 A, 7例；分類 B, 5例)を対象にシルデナフィル50mgを単回経口投与した時、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、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。

(参考)肝硬変のChild-Pugh分類

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	＜2mg/dL	2～3mg/dL	＞3mg/dL
(原発性胆汁性肝硬変の場合)	＜4mg/dL	4～10mg/dL	＞10mg/dL
血清アルブミン	＞3.5g/dL	2.8～3.5g/dL	＜2.8g/dL
プロトロンビン時間	1～4秒延長	4～6秒延長	＞6秒延長

Child-A：スコア5～6、B：スコア7～9、C：スコア10～15

(6)腎機能障害患者への投与(外国人データ)

①腎機能障害患者[6)]

健康成人8例及び腎機能障害患者16例を対象にシルデナフィル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)の障害患者では血漿中シルデナフィルのCmax及びAUC∞は健康成人における値と有意差はなかったが(分散分析)、重度障害患者(Ccr<30mL/min)ではCmax及びCL/Fともに健康成人に比べて有意差を示した(それぞれp＜0.01、分散分析)。

②血液透析施行患者[7)]

Raijらは、末期腎疾患男性16例にシルデナフィル50mg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。その結果、透析前後での薬物動態は同等であり、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、透析クリアランスは実質的にはなかったと報告している。

(7)高齢者への投与(外国人データ)[6)]

健康高齢者(65歳以上) 15例及び健康若年者(19～45歳) 15例を対象にシルデナフィル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∞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減少する(48%)ことが示された。

2. 禁忌(抜粋)
2.4 重度の肝機能障害のある患者[9.3.1参照]

6. 用法及び用量(抜粋)
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。

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]

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]

2.吸収・分布・代謝・排泄

(1)吸収

吸収部位(ラット)[8]：
十二指腸、空腸、及び回腸
吸収率(外国人データ)[9, 10]：
健康成人男子に^{14}C-シルデナフィルを経口投与した時、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。

(2)分布

組織内放射能濃度(ラット)[11, 12]
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(4mg/kg)した時の全身オートラジオグラムより、放射能は各組織に速やかに分布するものの中枢神経への移行は少ないことが示された。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。

(3)代謝(代謝部位及び代謝経路)

代謝部位(*in vitro*)：肝臓[13]
代謝経路(外国人データ)：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。
健康成人男子3例に、^{14}C-シルデナフィル(溶液)50mg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[9, 14]。

(4)排泄(排泄部位及び排泄率)

①尿中排泄[2, 15]：
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%とわずかであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した。
反復投与：健康成人6例にシルデナフィル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。
②糞中排泄(外国人データ)[9, 10]：
健康成人男子6例に、^{14}C-シルデナフィル50mgを単回経口投与又は25mg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。

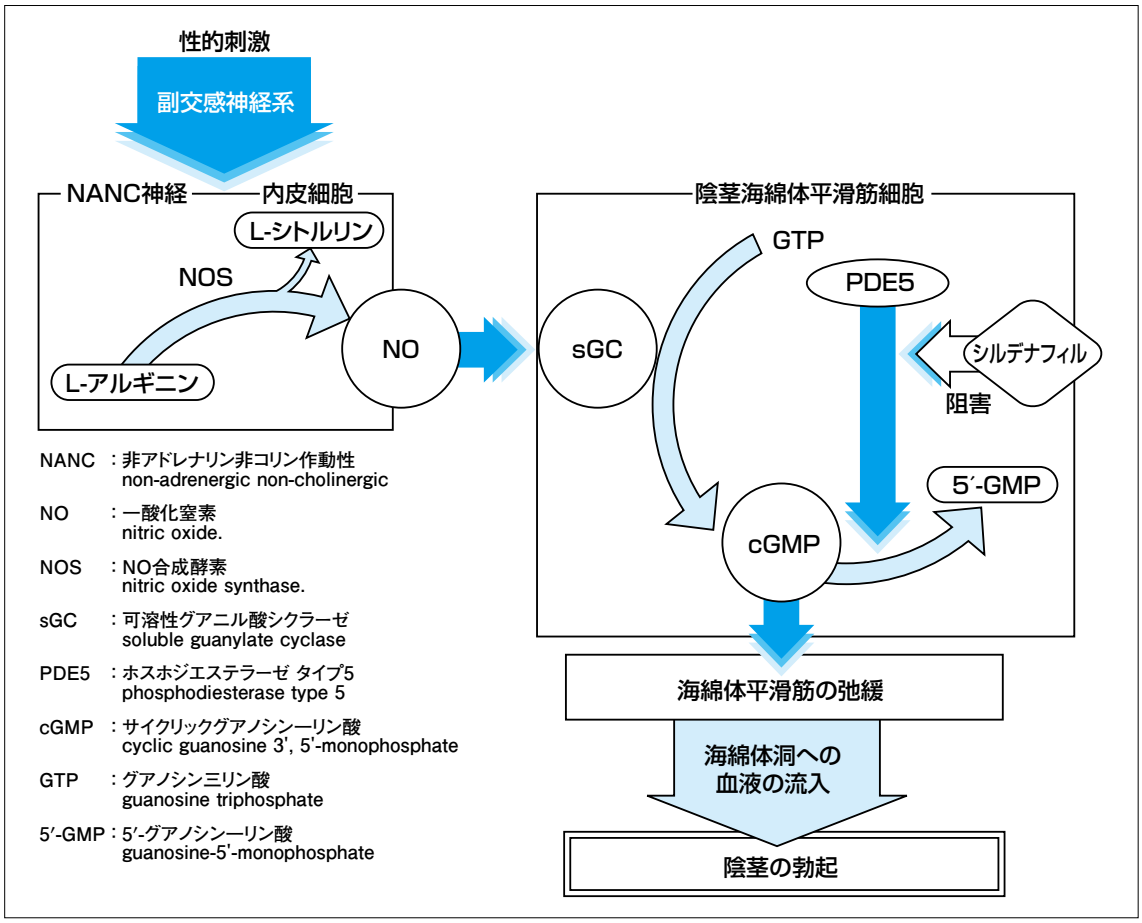
	尿中	糞中	合計
経口投与	12.3%	79.0%	91.3%
静脈内投与	13.0%	75.5%	88.5%

※6.用法及び用量(抜粋)
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。

6 薬効薬理

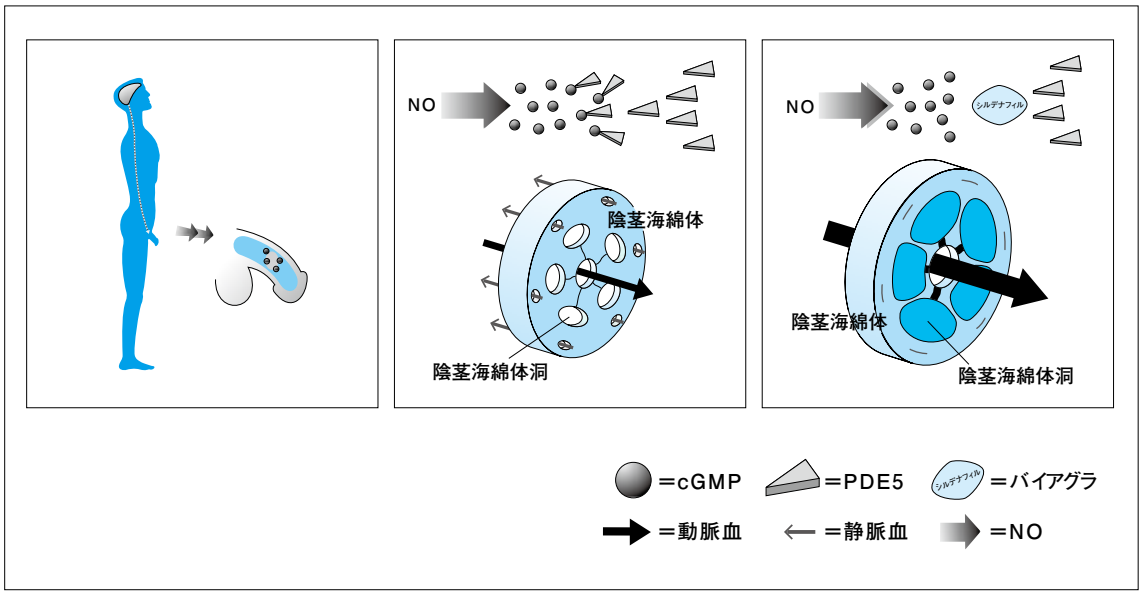
1.バイアグラの作用機序

(1)バイアグラの選択的PDE5阻害作用



監修：白井將文(財団法人 博慈会記念総合病院顧問)

(2)勃起のイメージ図



2.薬効薬理

（1）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、血流量を増加させ、陰茎を勃起、維持させる。

②薬効を裏付ける試験成績

1）PDE阻害作用（*in vitro*）[1, 2)]

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、IC_{50}値（酵素活性を50%阻害する濃度）はそれぞれ3.5及び6.1nmol/L（1nmol/L＝0.475μg/L）であった。

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IC_{50}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。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*）

（平均値、括弧内は95%信頼限界）

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
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
PDE6	網膜錐体細胞	34.1（24.5～47.4）	6	1/10

1nmol/L＝0.475μg/L　（社内資料）

ホスホジエステラーゼサブタイプとその組織内分布

サブタイプ	基　質	組織分布
PDE1	cGMP＞cAMP	脳，心臓，腎臓，肝臓，骨格筋，血管平滑筋，消化管平滑筋
PDE2	cGMP，cAMP	陰茎海綿体，副腎皮質，脳，心臓，腎臓，肝臓，消化管平滑筋，骨格筋
PDE3	cAMP	陰茎海綿体，心臓，血小板，血管平滑筋，消化管平滑筋，肝臓，腎臓
PDE4	cAMP	腎臓，肺，肥満細胞，心臓，骨格筋，血管平滑筋，消化管平滑筋
PDE5	cGMP	陰茎海綿体，血小板，骨格筋，血管平滑筋，消化管平滑筋
PDE6	cGMP	網膜

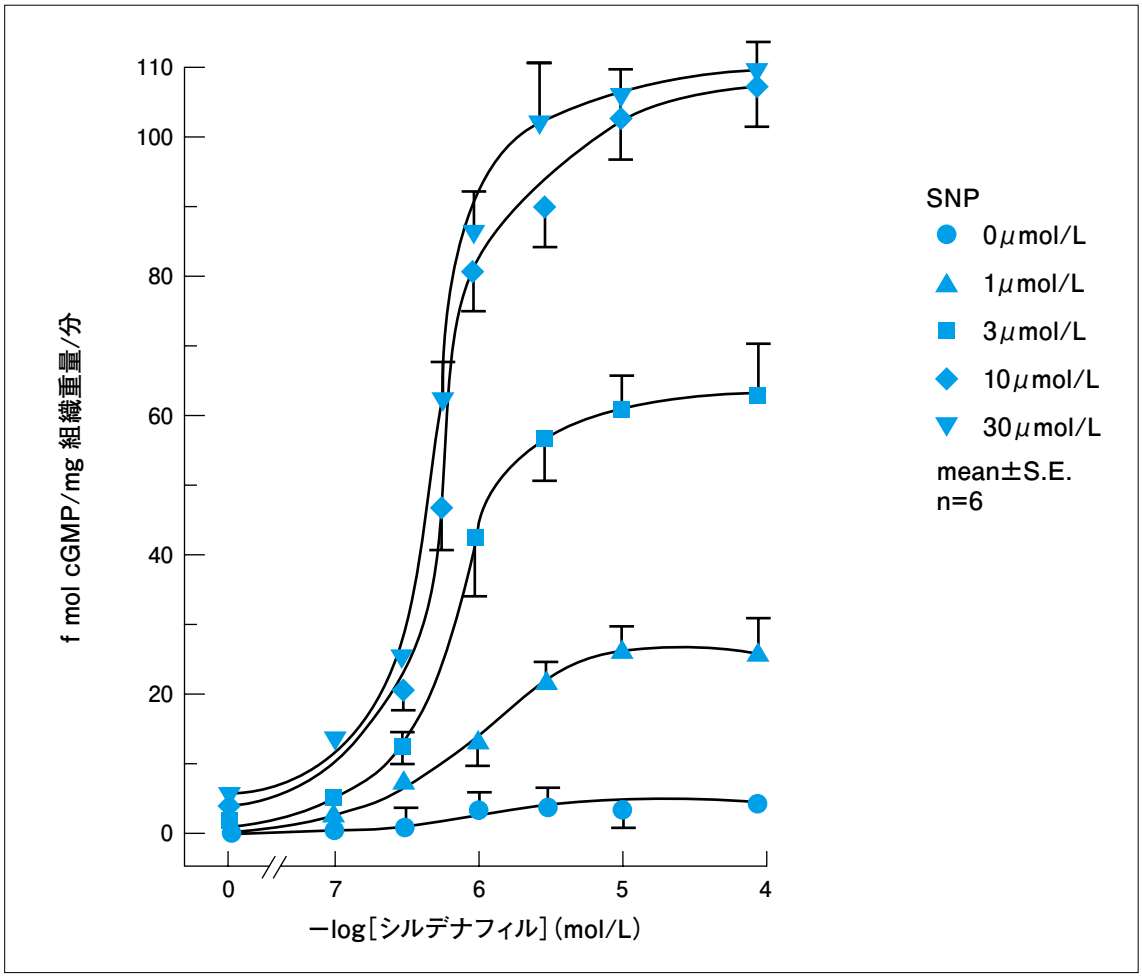
（社内資料）

2）陰茎海綿体内cGMP増大作用（*in vitro*）[3)]

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0.1～100μmol/L（1μmol/L=475μg/L）にSNP1～30μmol/Lを併用すると、cGMP量を著明に増加した。各濃度のSNPにシルデナフィル10μmol/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0.43～0.52μmol/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）陰茎海綿体内圧増強作用（イヌ）

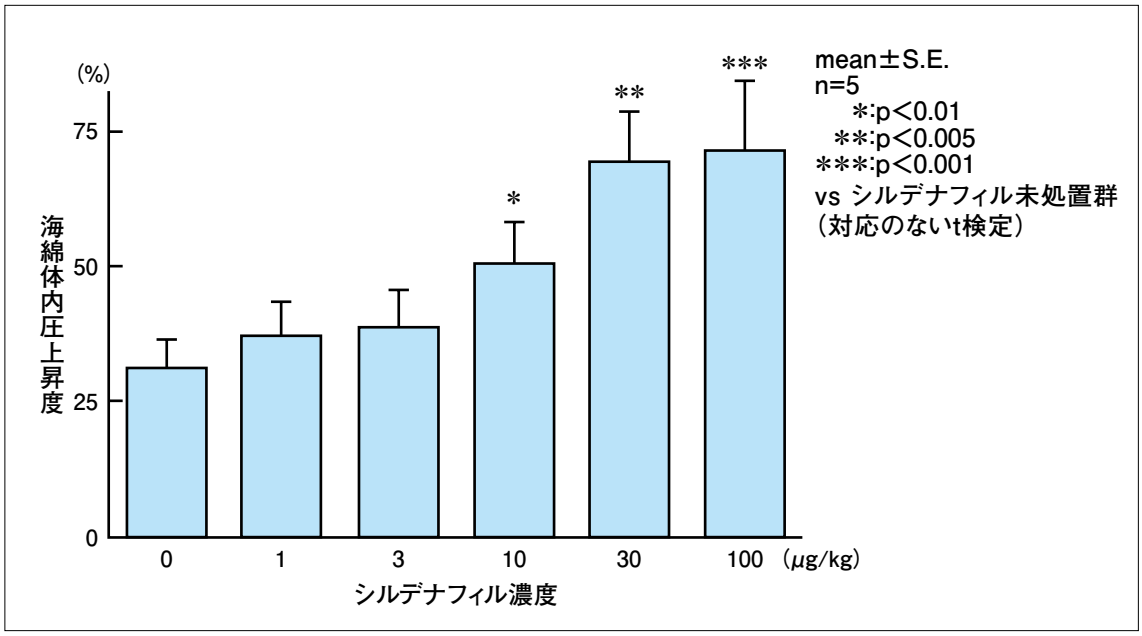
神経由来NOによる海綿体内圧上昇に対する作用[4)]

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-NNA0.1～3mg/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、10μg/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（シルデナフィル10μg群：P<0.01、30μg群：P<0.005、100μg群：P<0.001、対応のないt検定）。100μg/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（ED_{50}値）を算出すると、12.0μg/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）



7 安全性薬理試験及び毒性試験

1.安全性薬理試験

(1)中枢神経系に対する作用(ラット、マウス)[1, 2]

ラットに300mg/kgを経口投与したところ、耳・鼻・四肢の紅潮が、また、100mg/kg以上で体温下降、300mg/kgで条件回避反応の抑制がみられた。

しかし、マウスに300mg/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。

(2)呼吸・循環器系に対する作用(イヌ、ラット、*in vitro*)[1, 2]

覚醒イヌに経口投与したところ、左室拡張終期圧、全身血管抵抗が、いずれも軽度低下傾向を示した。

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。

(3)自律神経系に対する作用(マウス、ラット)[1, 2]

マウスに経口投与したところ、300mg/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、10mg/kg以上で胃酸分泌の抑制、100mg/kg以上で胆汁分泌の増加がみられた。しかし、300mg/kgの経口投与でもマウスの小腸輸送能に対して影響は認められなかった。

(4)摘出平滑筋に対する作用(*in vitro*)[1, 2]

シルデナフィルは10^{-7}～3×10^{-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、ラット摘出食道の刺激薬による収縮、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。

(5)血液系に対する作用(ラット、*in vitro*)[1, 2]

ラットに静脈内投与したところ、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、300mg/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、ウサギ血小板のアゴニストによる凝集反応に対する影響は認められなかった。

2.毒性試験

(1)単回投与毒性試験[3, 4]

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) 雌(5)	500(0/5)、1000(1/5) 500(0/5)、1000(0/5)	眼瞼の一部閉鎖、腹臥、 自発運動の減少、振せん
	静脈内	雄(5) 雌(5)	20(0/5) 20(0/5)	所見なし
SD系** ラット	経　口	雄(5) 雌(5)	300(0/5)、500(0/5)、1000(0/5) 300(0/5)、500(1/5)、1000(3/5)	眼瞼の一部閉鎖、腹臥、 自発運動の減少、振せん
	静脈内	雄(5) 雌(5)	10(0/5) 10(0/5)	所見なし

＊投与用量はシルデナフィル 遊離塩基として表示。
＊＊SD：Sprague-Dawley

(2)反復投与毒性試験

①ラット経口1ヵ月及び6ヵ月毒性試験[5, 6]

SD系ラットにシルデナフィル10、45、200mg/kgを1ヵ月間経口投与した結果、200mg/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。その他、腸間膜動脈炎が認められた。45mg/kg群では200mg/kgと同様な変化が認められた。

10mg/kgでは薬物投与に起因した変化はみられなかった。200mg/kg群の血中濃度測定用群で死亡がみられた。

SD系ラットにシルデナフィル3、12、60mg/kgを6ヵ月間経口投与した結果、60mg/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変化として知られている。

②イヌ経口1ヵ月、6ヵ月及び12ヵ月毒性試験[7~9]

ビーグル犬に5、20、80mg/kgを1ヵ月間経口投与した結果、80mg/kg群では嘔吐、流涎、心拍数の増加、血圧の低下及び総コレステロールの増加が認められた。

ビーグル犬に3、15、50mg/kgを6ヵ月間経口投与した結果、50mg/kg群では投与初期に嘔吐、流涎がみられた。その他、心拍数の増加、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。3mg/kg群では薬物投与に関連した変化はみられなかった。

ビーグル犬に3、10、50mg/kgを12ヵ月間経口投与した結果、50mg/kgで体重減少、特発性若年性多発性動脈炎が認められた。

(3)生殖発生毒性試験[10~13]

①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)

SD系ラット雌雄それぞれに対しシルデナフィル3、12、60mg/kgを雄では交配前より交配期間中を通じて、雌では交配前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。母動物及び胚・胎児に対する毒性は認められなかった。なお、雌雄いずれの生殖能にも影響は認められなかった。

②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)

SD系妊娠ラットに対しシルデナフィル10、30、60mg/kgを妊娠6日から分娩後20日まで経口投与し、母体及び出生児に及ぼす影響について検討した。母体(F_0)では60mg/kg群に出生率の低下とそれに伴う出生数の低下が認められた。出生児では60mg/kg群で生存率と出生児体重の低下が認められた。また、F_1出生児を交配し生殖能力を調べたところ、薬物の影響は認められず、F_2出生児においても影響は認められなかった。

③ラット、ウサギ胚・胎児発生に関する試験（ICH-Study3）

SD系妊娠ラットに対しシルデナフィル10、50、200mg/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200mg/kg群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。胎児では200mg/kg群で軽度な体重の低下が認められたが、骨格及び内臓には薬物投与による影響はみられなかった。

New Zealand White妊娠ウサギに対し、シルデナフィル10、50、200mg/kgを経口投与した結果では、200mg/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胚・胎児発生における毒性は認められなかった。

（4）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）[14)]

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変異原性（マウス、*in vitro*）[15)]

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。

④がん原性（ラット、マウス）[16, 17)]

ラットに1.5、5、60mg/kgをマウスに3、10、30mg/kgを約24ヵ月間強制経口投与試験した結果、ラット、マウスともにいずれの用量においても催腫瘍性は認められなかった。

8 有効成分に関する理化学的知見

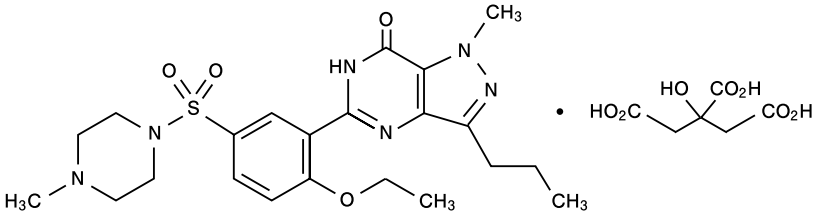
一般的名称：シルデナフィルクエン酸塩(Sildenafil Citrate)

化　学　名：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

分　子　式：$C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

分　子　量：666.70

化学構造式：



性　　状：白色の結晶性の粉末である。*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。

9 製剤学的事項

1.有効成分の安定性[1)]

(1)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℃, 60%RH	36ヵ月	ファイバードラム中 ポリエチレン袋	変化なし
苛酷試験	温度	50℃, 20%RH	3ヵ月	ガラスシャーレ	変化なし
	湿度	25℃, 85%RH	3ヵ月	ガラスシャーレ	変化なし
	光	白色蛍光灯下* 近紫外ランプ下**	31日***	石英ガラスシャーレ	変化なし
加速試験		40℃, 75%RH	6ヵ月	ファイバードラム中 ポリエチレン袋	変化なし

＊総照度120万lux・hr
＊＊総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2
＊＊＊白色蛍光灯下に30日、その後近紫外ランプ下に1日

(2)有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法(臭化カリウム錠剤法)による

(3)有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法による

2.製剤の安定性[1)]

(1)バイアグラ錠25mg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℃, 60%RH	60ヵ月(5年)	PTP包装 (紙箱入り)	変化なし
苛酷試験	光	白色蛍光灯下* 近紫外ランプ下**		ガラスシャーレ (開放)	変化なし
加速試験		40℃, 75%RH	6ヵ月	PTP包装 (紙箱入り)	変化なし

＊総照度120万lux・hr
＊＊総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2

(2)バイアグラ錠50mg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℃, 60%RH	60ヵ月(5年)	PTP包装 (紙箱入り)	変化なし
苛酷試験	光	白色蛍光灯下* 近紫外ランプ下**		ガラスシャーレ (開放)	変化なし
加速試験		40℃, 75%RH	6ヵ月	PTP包装 (紙箱入り)	変化なし

＊総照度120万lux・hr
＊＊総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2

(3)バイアグラODフィルム25mg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℃、60%RH	24ヵ月	ラミネートフィルム	明確な変化を認めない
苛酷試験（光）	白色蛍光灯下 近紫外ランプ下	総照度138万lux･hr 総近紫外放射エネルギー200W･hr/m^2	無包装／アルミ包装	明確な変化を認めない
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	ラミネートフィルム	明確な変化を認めない

(4)バイアグラODフィルム50mg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℃、60%RH	24ヵ月	ラミネートフィルム	明確な変化を認めない
苛酷試験（光）	白色蛍光灯下 近紫外ランプ下	総照度138万lux･hr 総近紫外放射エネルギー200W･hr/m^2	無包装／アルミ包装	明確な変化を認めない
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	ラミネートフィルム	明確な変化を認めない

10 取扱い上の注意

○有効期間

バイアグラ錠：5年
バイアグラODフィルム：3年

○貯法・保存条件

室温保存

○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

11 包装

医療保険適用品

〈バイアグラ錠25mg〉
20錠[10錠(PTP)×2]
〈バイアグラ錠50mg〉
20錠[10錠(PTP)×2]
〈バイアグラODフィルム25mg〉
20枚[10枚×2]
〈バイアグラODフィルム50mg〉
20枚[10枚×2]

薬価未収載品

〈バイアグラ錠25mg〉
20錠[10錠(PTP)×2]
〈バイアグラ錠50mg〉
20錠[10錠(PTP)×2]
100錠[10錠(PTP)×10]
〈バイアグラODフィルム25mg〉
20枚[10枚×2]
〈バイアグラODフィルム50mg〉
20枚[10枚×2]
50枚[10枚×5]

12 関連情報

○承認番号・承認年月

バイアグラ錠25mg　1999年1月・21100AMZ00053
バイアグラ錠50mg　1999年1月・21100AMZ00054
バイアグラODフィルム25mg　2016年9月・22800AMX00667
バイアグラODフィルム50mg　2016年9月・22800AMX00668

○販売開始年月

バイアグラ錠：1999年3月
バイアグラODフィルム：2016年10月

○再審査期間満了年月及び再審査結果公表年月

再審査期間満了年月：2005年1月(6年)
再審査結果公表年月：2010年10月

○国際誕生年月

1998年2月

○薬価基準収載年月

医療保険適用品：薬価基準収載年月：2022年4月
薬価未収載品：薬価基準未収載

○投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

○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。

13 主要文献

1 開発の経緯

1）Anderson, K. E. : Pharmacol Rev 45 : 253, 1993［L19990129021］
2）Holmquist, F. et al. : J Urol 150 : 1310, 1993［L19990129023］
3）Mirone, V. et al. : Int J Impot Res 4（Suppl. 2）: 123, 1992［L19990201004］

4 臨床成績

1）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［L19990201028］
2）社内資料：勃起不全患者における3ヵ月間投与による固定用量のシルデナフィル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、並行群の多施設共同試験（欧州）［L19990201031］
3）社内資料：勃起不全患者における6ヵ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）［L19990201032］
4）Price, D. E. et al. : Diabet Med 15（10）: 821, 1998［L19981023002］
5）Derry, F. A. et al. : Neurology 51（6）: 1629, 1998［L19990105021］
6）白井　將文 ほか：西日本泌尿器科 62（6）: 373, 2000［L20000706007］

5 薬物動態

1）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［L19990201025］
2）社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験［L19990201024］
3）社内資料：生物学的同等性試験1［L20160712001］
4）社内資料：生物学的同等性試験2［L20160712036］
5）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［L19990201036］
6）Muirhead, G. J. et al. : Br J Clin Pharmacol 53（Suppl.1）: 21s, 2002［L20020509217］
7）Raij, L. et al. : J Am Soc Nephrol : A1269, 2000［L20000517047］
8）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［L19990201062］
9）社内資料：放射性標識^{14}C-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［L19990201037］
10）社内資料：男性志願者における^{14}C-シルデナフィル単回経口又は単回静脈内投与時の排泄［L19990201038］
11）社内資料：雄性及び雌性ラットに^{14}C-シルデナフィルを単回静脈内投与した後の放射能の組織内分布［L19990201012］
12）社内資料：^{14}C-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［L19990201014］
13）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［L19990201069］
14）社内資料：健常男性志願者における^{14}C-シルデナフィル単回静脈内又は単回経口投与時の代謝プロファイル［L19990201029］
15）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験［L19990201022］

6 薬効薬理

2.薬効薬理

1）Ballard, S. A. et al. : J Urol 159（6）: 2164, 1998［L19980818045］
2）社内資料：薬理学的特性［L19990201010］
3）Jeremy, J. Y. et al. : Br J Urol 79（6）: 958, 1997［L19980810010］
4）Carter, A. J. et al. : J Urol 160（1）: 242, 1998［L19980818034］

7 安全性薬理試験及び毒性試験

1.安全性薬理試験、2.毒性試験

1)社内資料：薬理学的特性[L19990201010]
2)社内資料：一般薬理作用[L19990201064]
3)社内資料：マウス及びラットの経口急性毒性試験[L19990201050]
4)社内資料：マウス及びラットの静脈内急性毒性試験[L19990201051]
5)社内資料：ラット経口1ヵ月毒性試験[L19990201053]
6)社内資料：ラット経口6ヵ月毒性試験[L19990201057]
7)社内資料：イヌ経口1ヵ月毒性試験[L19990201054]
8)社内資料：イヌ経口6ヵ月毒性試験[L19990201058]
9)社内資料：イヌ経口12ヵ月毒性試験[L19990201060]
10)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) [L19990201052]
11)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) [L19990201055]
12)社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験[L19990201006]
13)社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験[L19990201009]
14)社内資料：抗原性試験[L19990201056]
15)社内資料：変異原性試験[L19990201059]
16)社内資料：ラットがん原性試験[L19990201061]
17)社内資料：マウスがん原性試験[L19990201063]

8 製剤学的事項

1.有効成分の安定性、2.製剤の安定性

1)社内資料

14 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

■製造販売〔文献請求先及び問い合わせ先〕

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
文献請求先及び問い合わせ先：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

Memo

Memo

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
文献請求先及び問い合わせ先：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

つたわるフォント
読みやすさを追求した書体

VGR659001M