

勃起不全治療剤

シルデナフィル錠 25mg VI「DK」 シルデナフィル錠 50mg VI「DK」

Sildenafil

シルデナフィルクエン酸塩錠

規制区分：処方箋医薬品
貯 貯法：室温保存
使用期限：外装に表示

承認番号	25mg: 22600AMX00926000 50mg: 22600AMX00927000
葉価収載	葉価基準未収載
販売開始	2014年9月

注意—医師の処方箋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、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤あるいは一酸化窒素(NO)供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤あるいは一酸化窒素(NO)供与剤が投与されないよう十分注意すること。(「禁忌」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、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。(「禁忌」の項及び「4.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(「警告」の項及び「3.相互作用」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。]
- (8)アミオダロン塩酸塩(経口剤)を投与中の患者(「3.相互作用」の項参照)
- (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(「3.相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	シルデナフィル錠 25mg VI「DK」	シルデナフィル錠 50mg VI「DK」				
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)	シルデナフィルクエン酸塩 ・・・ 70.24mg (シルデナフィルとして50mg)				
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、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール 6000、三二酸化鉄、タルク					
色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠					
外 形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 				
規 格	直径 6.2mm	厚さ 3.0mm	重量 83mg	直径 8.2mm	厚さ 3.5mm	重量 165mg
識別コード	EDS 25			EDS 50		

【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。
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)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。]
(4)出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者 [ニトロプロルシドナトリウム(NO供与剤)の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。]
(5)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。(「5.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)α遮断剤を投与中の患者(「3.相互作用」の項参照)

(9)チトクロームP450 3A4を阻害する薬剤を投与中の患者〔シルデナフィルクエン酸塩製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。(「3.相互作用」の項参照)〕

(10)カルペリチドを投与中の患者(「3.相互作用」の項参照)

(11)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上治療が必要とされる患者に限定すること。

(2)性行為は心臓へのリスクを伴うため、勃起不全の治療を開始する前に心血管系の状態に注意をはらうこと。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)がシルデナフィルクエン酸塩製剤の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)シルデナフィルクエン酸塩製剤の臨床試験において、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。

(8)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。(「10.その他の注意」の項参照)

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。

(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) (「警告」の項参照)	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン塩酸塩 (アンカロン錠)	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)	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。

(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、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、シルデナフィルクエン酸塩製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。(「1.慎重投与」の項参照)	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(ボセンタノン、リファンピン等)	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。	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	ドキサツシン等の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たしたとの報告がある。 降圧作用が増強するがあるので、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。	

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)その他の副作用

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

頻度不明	
循環器	血管拡張(ほてり、潮紅)、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、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(GOT)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	恶心、胃腸障害、口渴、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、網膜靜脈閉塞、突発性難聴
その他	CK(CPK)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

注) 因果関係は明らかではないが、他社製品の市販後においてシルデナフィルクエン酸塩製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)外国市販後有害事象

シルデナフィルクエン酸塩製剤の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シルデナフィルクエン酸塩製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、性行為なしにシルデナフィルクエン酸塩製剤投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルクエン酸塩製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、シルデナフィルクエン酸塩製剤、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

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

シルデナフィルクエン酸塩製剤を外国において、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縫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、外国においてシルデナフィルクエン酸塩製剤を含む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。

(2)薬剤との因果関係は明らかではないが、外国においてシルデナフィルクエン酸塩製剤を含む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。

(3)本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。

(4)ラットの経口1カ月毒性試験では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カ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カ月、12カ月)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。

(5)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の検査を行うなど注意して投与すること。

【薬物動態】

生物学的同等性試験¹⁾

(1)シルデナフィル錠25mgVI「DK」

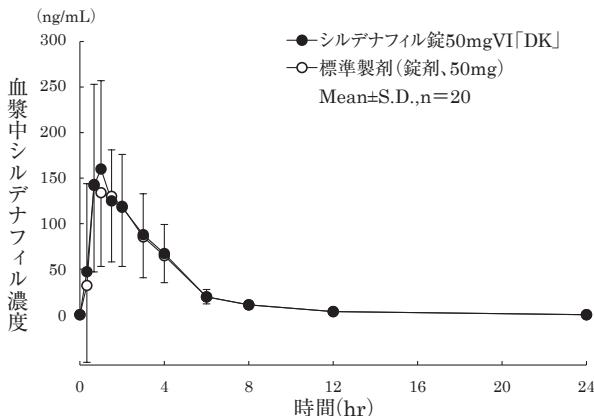
シルデナフィル錠25mgVI「DK」は、「含量が異なる経口固体製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づき、シルデナフィル錠50mgVI「DK」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

(2)シルデナフィル錠50mgVI「DK」

シルデナフィル錠50mgVI「DK」と標準製剤を、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シルデナフィル濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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)～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。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
シルデナフィル錠 50mgVI「DK」	570±220	196±95	1.2±0.8	2.6±1.4
標準製剤 (錠剤、50mg)	550±235	191±83	1.4±0.8	2.4±0.5

(Mean ± S.D., n = 20)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

【有効成分に関する理化学的知見】

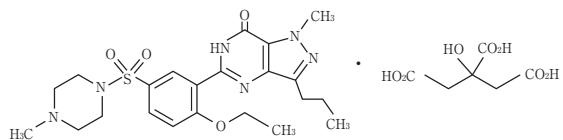
一般名：シルデナフィルクエン酸塩(Sildenafil Citrate)

化学名：1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-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

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、水に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

安定性試験結果²⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヶ月)の結果、シルデナフィル錠25mgVI「DK」及びシルデナフィル錠50mgVI「DK」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

シルデナフィル錠25mgVI「DK」：20錠(PTP10錠×2)

シルデナフィル錠50mgVI「DK」：20錠(PTP10錠×2)

【主要文献】

- 1) 大興製薬(株)：シルデナフィル錠25mgVI「DK」及びシルデナフィル錠50mgVI「DK」の生物学的同等性に関する資料(社内資料)
- 2) 大興製薬(株)：シルデナフィル錠25mgVI「DK」及びシルデナフィル錠50mgVI「DK」の安定性に関する資料(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大興製薬株式会社 安全管理部

〒350-1155 埼玉県川越市下赤坂560番地1

TEL: 049-266-6061

FAX: 049-266-6078

製造販売元
大興製薬株式会社
埼玉県川越市下赤坂560番地1