

貯法：室温保存
有効期間：3年

承認番号

販売開始

処方箋医薬品[※]

ホスホジエステラーゼ5阻害薬
シルデナフィルクエン酸塩錠
シルデナフィル錠20mgRE 「JG」
Sildenafil Tablets

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（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、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬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薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。[2.2、10.1 参照]

ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

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 硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（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.、10.1 参照]
2.3 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C） [9.3.1 参照]
2.4 リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、イトラコナゾール及びコピシタット含有製剤を投与中の患者 [10.1 参照]
2.5 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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シルデナフィル錠20mgRE 「JG」
有効成分	1錠中 シルデナフィルクエン酸塩28.090mg (シルデナフィルとして20mg)
添加剤	無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	シルデナフィル錠20mgRE 「JG」	
色調・剤形	白色のフィルムコーティング錠	
外形		
大きさ	直径	6.7mm
	厚さ	3.2mm
重量	125mg	
識別コード	JG N72	

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 肺動脈性肺高血圧症に関するWHO機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。
5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

6. 用法及び用量

成人

通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。
8.2 めまいや視覚障害、色視症、霧視等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。
8.3 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、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。[15.1.2 参照]
8.4 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.3 参照]
8.5 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。

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・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者

これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。

9.1.2 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供与薬）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。

9.1.3 低血圧（血圧<90/50mmHg）、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者

本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。

9.1.4 網膜色素変性症患者

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ている。

9.1.5 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等）のある患者

本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。

9.1.6 鎌状赤血球貧血の患者

持続勃起症の素因となり得る。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において、プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。

9.1.7 多発性骨髄腫、白血病等の患者

持続勃起症の素因となり得る。

9.1.8 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。このような患者における有効性及び安全性は確立していない。肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。

9.1.9 出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者

本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まる可能性がある。[10.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr<30mL/min）のある患者

血漿中濃度が上昇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（Child-Pugh Class C）

投与しないこと。シルデナフィルは主に肝臓で代謝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、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。[2.3 参照]

9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行が報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

本剤のクリアランスが低下する。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4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
硝酸薬及びNO供与薬 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.、2.2 参照]	降圧作用を増強することがある ^{2) -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の増大を介する降圧作用が増強する。
リトナビル含有製剤 (ノービア、カレトラ) ダルナビル含有製剤 (プリジスタ、プレジコピックス) イトラコナゾール (イトリゾール) コピシタット含有製剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコピックス) [2.4、16.7.1 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度 (Cmax) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した ⁵⁾ 。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
sGC刺激剤 リオシグアト (アデムパス) [2.5 参照]	症候性低血圧を起こすことがある ⁷⁾ 。	リオシグアト投与により細胞内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、全身血圧に相対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
CYP3A4阻害薬 (エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、クラリスロマイシン等) [16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、Cmaxはそれぞれ2.6倍及び1.5倍に増加し、AUCはそれぞれ2.8倍及び1.6倍に増加した ^{8)、9)} 。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
CYP3A4誘導薬 (デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等)	本剤の血漿中濃度が低下する。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
ボセンタン (トラクリア) [16.7.3 参照]	(1)血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2)本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax及びAUCがそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した ¹⁰⁾ 。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
降圧薬	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 ^{2)、3)} 。	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遮断薬	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 ¹¹⁾ 。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
カルベリチド	降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬 (ワルファリン) [9.1.9 参照]	出血（鼻出血等）の危険性が高まる可能性がある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。 また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。
アミオダロン塩酸塩	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 ⁶⁾ 。

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

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛 (30.6%)、めまい	錯感覚	片頭痛、感覚鈍麻、失神
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり	血管障害
胃腸障害	消化不良、腹痛、悪心、下痢	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋痛、背部痛、筋痙攣、関節痛、顎痛	頸部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻漏、気管支炎、上気道感染

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
眼障害		色視症（青視症、黄視症など）、霧視、結膜充血、眼白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、不整脈、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液及びリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT増加、AST増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康被験者に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。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。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

14.1.1 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを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、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。

15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルを含むホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬に関する市販後調査では、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（肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く）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¹²⁾。[8.3 参照]

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含むPDE5阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。[8.4 参照]

15.1.4 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの経口1ヵ月毒性試験では45及び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、雄動物に特異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。

16. 薬物動態

16.1 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^(b)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。0時間から最終濃度測定時間（t）までのAUC（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（表1）。また、いずれの投与量においても投与後0.8～0.9時間でCmaxに達した。血漿中のシルデナフィルは終末相における消失半減期（ $t_{1/2}$ ）3.23～3.31時間で速やかに消失した^{13)、14)}。

表1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC _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）

Cmax：最高血漿中濃度

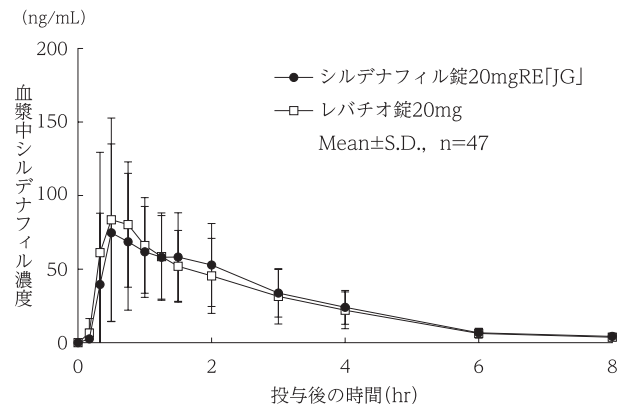
AUC_t：0時間から最終濃度可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

16.1.2 反復投与

健康成人4～9名にシルデナフィル25、50及び75mg^(b)を1日3回10日間反復経口投与したところ、投与後0.94～1.44時間でCmaxに到達した。10日目における25、50及び75mg投与量群のCmaxはそれぞれ155、327及び535ng/mL、0時間から8時間までのAUC（AUC₀₋₈）はそれぞれ438、1032及び1837ng・hr/mLであった。シルデナフィルは反復投与後3日以内に定常状態に達した¹⁵⁾（外国人データ）。成人肺動脈性肺高血圧症患者9名にシルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるCmax、Tmax、AUC₀₋₈、定常状態時の平均血漿中濃度（C_{ss,av}）及びトランプ濃度の平均値はそれぞれ164.9ng/mL、1.1時間、545.lng・hr/mL、68.lng/mL及び19.6ng/mLであった¹⁶⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

シルデナフィル錠20mgRE [JG] とレバチオ錠20mg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20mg）健康成人男子に空腹時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¹⁷⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
シルデナフィル錠 20mgRE [JG]	218.4±86.1	104.3±50.6	1.16±0.81	1.56±0.18
レバチオ錠20mg	214.3±101.2	106.7±61.1	0.93±0.65	1.56±0.20

(Mean±S.D., n=47)

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。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人12名にシルデナフィル50mg⁽²³⁾を単回経口又は静脈内投与したところ、経口投与後のシルデナフィルのバイオアベイラビリティは41%であった⁽¹⁸⁾ (外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人にシルデナフィル50mg⁽²³⁾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の平均値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、Tmaxが1.8時間延長することが認められた。また、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⁽¹⁹⁾。

16.3 分布

平衡透析法による*in vitro*試験において、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は、0.01~10.0µg/mLの濃度範囲で96.2~96.5%であり、濃度によらず一定値を示した⁽²⁰⁾。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した⁽²¹⁾。

16.4 代謝

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⁽²²⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

16.5.1 健康成人にシルデナフィル10、25、50、75、100及び150mg⁽²³⁾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⁽²³⁾。

16.5.2 健康成人にシルデナフィル50又は100mg⁽²³⁾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⁽²⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者8名及び腎機能障害患者16名にシルデナフィル50mg⁽²³⁾を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度 (クレアチンクリアランス: Ccr=50~80mL/min) 及び中等度 (Ccr=30~49mL/min) の腎機能障害患者では血漿中シルデナフィルのCmax及びAUC_∞は健康被験者における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者 (Ccr<30mL/min) ではCmax及びAUC_∞ともに健康被験者に比べて約2倍高い値を示した⁽²⁵⁾ (外国人データ)。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者12名及び肝機能障害患者12名にシルデナフィル50mg⁽²³⁾を単回経口投与した時のシルデナフィルのCmax及びAUC_∞の平均値は健康被験者と比較して、それぞれ約47%及び85%増加し、シルデナフィルの経口クリアランスは46%低下した⁽²⁵⁾ (外国人データ)。[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名にシルデナフィル50mg⁽²³⁾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48%低下した⁽²⁵⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル (強力なCYP3A4阻害薬)

健康成人において、リトナビル500mg (1日2回) の反復投与時に、シルデナフィル100mg⁽²³⁾を単回併用投与したときのシルデナフィルのCmax及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ3.9倍及び11倍に増加した⁽⁵⁾ (外国人データ)。[10.1 参照]

16.7.2 エリスロマイシン及びシメチジン (CYP3A4阻害薬)

健康成人において、エリスロマイシン500mg (1日2回) の反復投与時にシルデナフィル100mg⁽²³⁾を、またシメチジン800mg (1日1回) の反復投与時にシルデナフィル50mg⁽²³⁾を単回併用投与したときのシルデナフィルのCmaxは、単独投与時と比較してそれぞれ2.6倍、1.5倍に増加し、AUCはそれぞれ2.8倍、1.6倍に増加した^{(8), (9)} (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 ボセンタン (CYP3A4及びCYP2C9誘導薬)

健康成人において、シルデナフィル80mg (1日3回)⁽²³⁾及びボセンタン125mg (1日2回) を反復併用投与したときのシルデナフィルのCmax及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した。また、ボセンタンのCmax及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ1.4倍及び1.5倍に増加した⁽¹⁰⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

注) 本剤の承認用法用量は、成人には1回20mgを1日3回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (成人)

肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたシルデナフィルクエン酸塩錠20mgを1日3回、12週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した (n=21)。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが7例、クラスⅢが14例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が6例、家族性肺動脈性肺高血圧症が5例、各種基礎疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が10例であった。運動耐容能の評価項目である6分間歩行距離は、投与12週後において投与開始前より平均で84.2m延長した (n=20)。なお、投与8週後においても6分間歩行距離は、投与12週後と同程度の改善に達していた (n=19)。また、平均肺動脈圧は、投与12週後において投与開始前より平均で4.7mmHg低下した (n=20)。その他の血行動態パラメータも以下のとおりであった^{(16), (26)} (表1)。

表1 投与開始前から投与12週後の変化 (運動耐容能及び血行動態)

	平均値	(95%信頼区間)
6分間歩行距離 (m)	84.2	(49.1, 119.2)
平均肺動脈圧 (mmHg)	-4.7	—
肺血管抵抗係数 (dyne・sec/cm ⁵ /m ²)	-382.00	(-612.17, -151.83)
心拍出量 (L/min)	0.6	—
平均全身動脈圧 (mmHg)	-0.9	(-6.9, 5.2)
心拍数 (beats/min)	-4.14	(-7.62, -0.65)

シルデナフィルクエン酸塩錠を投与された患者44例のうち25例に副作用が発現し、発現率は56.8%であった。主な副作用は頭痛 (22.7%)、潮紅 (18.2%) 等であった^{(16), (26)}。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (成人)

肺動脈性肺高血圧症 (原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の修復術後の肺動脈性肺高血圧症) 患者を対象としたシルデナフィルクエン酸塩錠20 (n=69)、40 (n=67) 及び80mg (n=71) 1日3回投与における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した (プラセボ群; n=70)。運動耐容能の指標である6分間歩行距離での投与開始前から投与12週後の平均変化は、シルデナフィルクエン酸塩錠20mg投与群 (n=67) で41.3mの増加、プラセボ投与群 (n=66) で3.7mの減少であり、シルデナフィルクエン酸塩錠はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した (p<0.0001)。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与12週後の平均変化は、シルデナフィルクエン酸塩錠20mg投与群 (n=65) で2.1mmHgの低下、プラセボ投与群 (n=65) で0.6mmHgの上昇であり、シルデナフィルクエン酸塩錠はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した (p=0.021)。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった^{(27), (28)} (表2)。

表2 投与開始前から投与12週後の変化 (運動耐容能及び血行動態)

	平均値 (95%信頼区間)	
	プラセボ群	シルデナフィル20mgTID群
6分間歩行距離 (m)	-3.7 (-16.7, 9.3)	41.3 (27.9, 54.6)
平均肺動脈圧 (mmHg)	0.6 (-0.8, 2.0)	-2.1 (-4.3, 0.0)
肺血管抵抗係数 (dyne・sec/cm ⁵ /m ²)	113.2	-220.4
心拍出量 (L/min)	-0.08	0.39
平均全身動脈圧 (mmHg)	-3.1	-2.6
心拍数 (beats/min)	-1.3 (-4.1, 1.4)	-3.7 (-5.9, -1.4)

シルデナフィルクエン酸塩錠投与群の安全性評価対象207例のうち、123例 (59.4%) において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛73例 (35.3%)、潮紅22例 (10.6%)、消化不良17例 (8.2%) 等であった⁽²⁹⁾。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (エボプロステノールとの併用投与)

エボプロステノールによる治療が行われている肺動脈性肺高血圧症 (原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症) 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、シルデナフィル群の患者は、シルデナフィル20mg 1日3回投与で4週間、その後40mgに増量して4週間、さらに80mgに増量して8週間の投与を行った。忍容性に問題があった場合には、試験中に1回のみ減量できることとした。投与前から投与16週後までの6分間歩行距離の平均変化は、シルデナフィル群 (n=131) で30.1m増加、プラセボ群 (n=119) で4.1m増加であり、シルデナフィル群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に増加した (p=0.0009)。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後の平均変化は、シルデナフィル群 (n=117) で3.6mmHgの低下、プラセボ群 (n=102) で0.2mmHgの上昇であり、シルデナフィルクエン酸塩錠はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した (p=0.00003)。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった (表3)。臨床状態の悪化 (死亡、肺移植、肺高血圧による入院、エボプロステノールの用量変更及びボセンタン療法の導入) までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意 (p=0.0074) に長かった^{(30), (31)}。

表3 投与開始前から投与16日後の変化（運動耐容能及び血行動態）^{a)}

	平均値 (95%信頼区間)	
	プラセボ群	シルデナフィル群 ^{a)}
6分間歩行距離 (m)	4.1 (-6.5,14.7)	30.1 (19.2,41.0)
平均肺動脈圧 (mmHg)	0.2 (-1.0,1.3)	-3.6 (-5.0,-2.3)
肺血管抵抗係数 (dyne・sec/cm ⁵ /m ²)	7.9 (-61.4,77.2)	-296 (-391,-201)
心拍出量 (L/min)	-0.12 (-0.33,0.09)	0.75 (0.48,1.02)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-1.5 (-3.7,0.7)	-4.0 (-5.9,-2.1)
心拍数 (beats/min)	0.8 (-1.1,2.7)	-2.8 (-4.7,-0.8)

a) シルデナフィル群 (20、40及び80mg 1日3回投与) による結果であり、未承認の用法・用量を含む

シルデナフィルクエン酸塩錠投与群の安全性評価対象134例のうち、92例 (68.7%) において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛64例 (47.8%)、潮紅23例 (17.2%)、悪心18例 (13.4%) 等であった³¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

肺血管平滑筋においてcGMP分解酵素であるPDE5を選択的に阻害することで、cGMP量を増加させ血管弛緩作用を発現する^{32)、33)}。

18.2 ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) に対する作用

ヒト伏在静脈のPDE5に対して選択的阻害作用を示した (IC₅₀値: 4.0nmol/L)³⁴⁾。

18.3 肺高血圧症モデルに対する作用

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧の上昇を抑制した。このとき全身血圧はほとんど変化しなかった³⁵⁾。

19. 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)

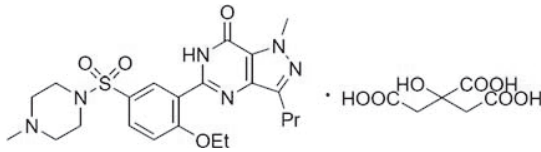
化学名: 1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate

分子式: C₂₂H₃₀N₆O₈S・C₆H₈O₇

分子量: 666.70

性状: シルデナフィルクエン酸塩は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。

構造式:



22. 包装

30錠 [15錠 (PTP) × 2]

23. 主要文献

- 1) Wollein U, et al. : J Pharm Biomed Anal. 2016 ; 120 : 100-105
- 2) *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)
- 3) Webb DJ, et al. : Am J Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 21-28
- 4) Webb DJ, et al. : J Am Coll Cardiol. 2000 ; 36 (1) : 25-31
- 5) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2000 ; 50 (2) : 99-107
- 6) Morganroth J, et al. : Am J Cardiol. 2004 ; 93 (11) : 1378-1383
- 7) Galie N, et al. : Eur Respir J. 2015 ; 45 (5) : 1314-1322
- 8) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl.1) : 37S-43S
- 9) Wilner K, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl.1) : 31S-36S
- 10) Burgess G, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 (1) : 43-50
- 11) ドキサゾシン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)
- 12) Campbell UB, et al. : J Sex Med. 2015 ; 12 (1) : 139-151
- 13) 日本人健康成人単回投与試験 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.3.1.1)
- 14) 日本人健康成人男性単回投与試験 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、審査報告書)
- 15) 外国人健康成人を対象とした反復投与試験 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.1)
- 16) 製造販売後臨床試験 (レバチオ錠: 2019年9月11日、再審査報告書)
- 17) 社内資料: 生物学的同源性試験
- 18) Nichols DJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl.1) : 5S-12S
- 19) 食事の影響 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.3.1.1、2.7.2.3.2.1)
- 20) マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.3.1.2)
- 21) シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及びα1-酸性糖蛋白への結合 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.3.1.2)
- 22) Hyland R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2001 ; 51 (3) : 239-248
- 23) 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)
- 24) 日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (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)

- 25) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl.1) : 21S-30S
- 26) Satoh T, et al. : Circulation Journal. 2011 ; 75 (3) : 677-682
- 27) Galie N, et al. : N Engl J Med. 2005 ; 353 (20) : 2148-2157
- 28) 外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.3.2.2)
- 29) 個々の試験のまとめ (A1481140) (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.6)
- 30) 外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたエポプロステノールとの併用投与試験 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.3.3.2.3)
- 31) 個々の試験のまとめ (A1481141) (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.6)
- 32) Ballard SA, et al. : J Urol. 1998 ; 159 (6) : 2164-2171
- 33) 作用機序 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.4.2.1)
- 34) ホスホジエステラーゼ (PDE) アイソザイムに対する作用 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.6.2.2.1)
- 35) 麻酔イヌ低酸素性肺高血圧症モデルに対する作用 (レバチオ錠: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
TEL 0120-893-170
FAX 0120-893-172

25. 保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。

25.2 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **長生堂製薬株式会社**
徳島市国府町府中92番地

26.2 販売元

 **日本ジェネリック株式会社**
東京都千代田区丸の内一丁目9番1号