

貯法：室温保存
有効期間：3年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承認番号 販売開始
30400AMX00442000 2023年6月

シルデナフィル錠20mgRE「JG」

Sildenafil Tablets

処方箋医薬品^注)

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ス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	有効成分 (1錠中)	添加剤
シルデナフィル錠 20mgRE「JG」	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)	無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、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、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形・大きさ・重量	本体表示
シルデナフィル錠 20mgRE「JG」	白色のフィルムコーティング錠	表面 裏面 側面	シルデナ RE 20 JG
		直径 厚さ 重量	
		6.7mm 3.2mm 125mg	

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

ニトロプルシドナトリウム（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、パキロビッド） ダルナビル含有製剤 （ブリジスタ、プレジコビックス） イトラコナゾール （イトリゾール） コピシスタット含有製剤 （スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス） [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 ⁶⁾ 。	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
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 ^{7),8)} 。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ⁹⁾ 。	(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 ¹⁰⁾ 。 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。	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。
カルベリチド	降圧作用が増強するおそれがある。	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。
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）の危険性が高まることがある。	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 ¹¹⁾ 。

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、筋痙縮、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、眼充血、視覚障害、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、尿中排泄率が低いこと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 ヶ月毒性試験では 45 及び 200mg/kg 群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6 ヶ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験 (6 ヶ月、12 ヶ月) の最高用量 50mg/kg 群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

15.2.2 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

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^{註)} 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 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

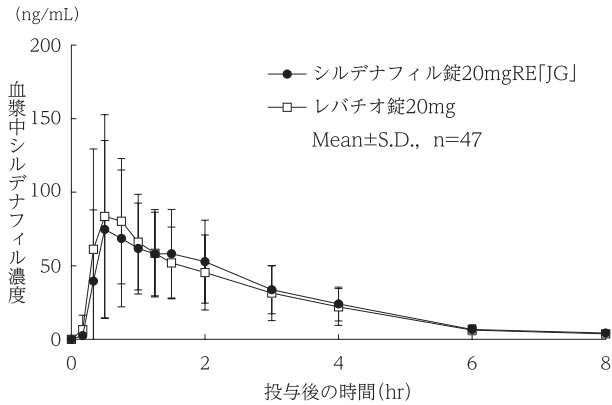
16.1.2 反復投与

健康成人 4~9 名にシルデナフィル 25、50 及び 75mg^{註)} 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 (AUC₈) 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、AUC₈、定常状態時の平均血漿中濃度 (C_{ss,av}) 及びトラフ濃度の平均値はそれぞれ 164.9ng/mL、1.1 時間、545.1ng・hr/mL、68.1ng/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) 健康成人男性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⁾。



薬物動態パラメータ

	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^注 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^注 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、0.01~10.0 µg/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^注 を単回経口投与した時の投与後 48 時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、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^注 を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体の 24 時間毎の尿中排泄率は 0.2~0.9%の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった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^注 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^注 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^注 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^注 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^注 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^注 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^{7),8)} (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)^注 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⁹⁾ (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 (エポプロステノールとの併用投与)

エポ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 週間までの 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、エポ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 週後の変化 (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 ^{b)}
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

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

化学名: 1-[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

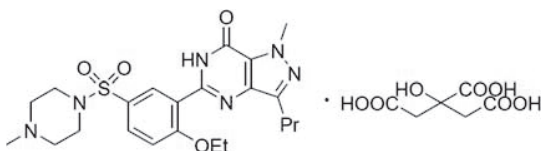
分子式: C₂₂H₃₀N₆O₄S・C₆H₈O₇

分子量: 666.70

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。

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, D.J. et al. : Am. J. Cardiol. 1999 ; 83 (5A) : 21-28
- 4) Webb, D.J. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2000 ; 36 (1) : 25-31
- 5) Muirhead, G.J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 50 (2) : 99-107
- 6) Galie, N. et al. : Eur. Respir. J. 2015 ; 45 (5) : 1314-1322
- 7) Muirhead, G.J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl.1) : 37S-43S
- 8) Wilner, K. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl.1) : 31S-36S

- 9) Burgess, G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 64 (1) : 43-50
- 10) 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)
- 11) Morganroth, J. et al. : Am. J. Cardiol. 2004 ; 93 (11) : 1378-1383
- 12) Campbell, U.B. 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 : 生物学的同等性試験
- 18) Nichols, D.J. 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, G.J. 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 2.7.3.3.2.2)
- 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, S.A. 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 お客様相談室
〒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



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