

# 勃起不全治療剤

処方箋医薬品

# シルデナフィルOD錠50mgVI「トーワ」

《シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊錠》 SILDENAFIL OD TABLETS 50mg VI "TOWA"

日本標準商品分類番号 87259 承認番号 薬価収載 法:室温保存 22600AMX00588 | 薬価基準未収載 | 2014年 5 月 使用期限:外箱に記載

# 注意-医師の処方箋により使用すること

## 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」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(「警告」及び「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) 塩酸アミオダロン(経口剤)を投与中の患者(「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(「相互作用」の項参照)

# 【組成・性状】

販売開始

1 錠中の 有効成分		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)			
添加物		D-マンニトール、酸化チタン、カルメロースCa、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、1-メントール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、香料、その他3成分			
性状		白色の割線入りの口腔内崩壊錠			
本体 表		シルデナ50			
表示	裏	シルデナフィルOD50トーワ			
		表	裏	側面	
外形		Grants Grants	1975 S		
錠径(mm)		10. 0			
厚さ(mm)		4. 5			
質量(mg)		340			
本体 表示 裏 外形 錠径(mm) 厚さ(mm)		シル	シルデナ50 デナフィルOD50ト 裏 (デラントラン) 10.0 4.5	<b>、</b> ーワ	

## 【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
  - 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) PDE 5 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。(「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(「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 [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」の項参照)]
- 10) カルペリチドを投与中の患者(「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。
- 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。(「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	併用により、降圧作	NOはcGMPの産生
	剤	用を増強することが	を刺激し、一方、本
	ニトログリセリン	ある。	剤はcGMPの分解を
	亜硝酸アミル		抑制することから、
	硝酸イソソルビド		両剤の併用により
	等		cGMPの増大を介す
	(「警告」の項参		るNOの降圧作用が
	照)		増強する。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	塩酸アミオダロン アンカロン錠	塩酸アミオダロンに よるQTc延長作用が 増強するおそれがあ る。	機序不明。 類薬と塩酸アミオダ ロンの併用により、 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)

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 サキナビル 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	(Cmax) がそれぞれ3.9倍、2.4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、3.1倍、2.8倍、1.6倍に増加した。(「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 ボセンタン 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。	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				
α 遮断剤	ドキサゾシン等の $\alpha$ 遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を 作う血圧低下ををしたとの報告が増強で、降圧作用があるのからる にとがあるのからと関サを開始するなど慎重に投与すること。	ることがある。				
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 <sup>注)</sup> 、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	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 淚異常、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(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、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において、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(25 mg)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

1) 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、更には穿孔を起こして縦 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。]

#### 2) 服用時:

- (1) 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。
- (2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

#### 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PDE 5 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。

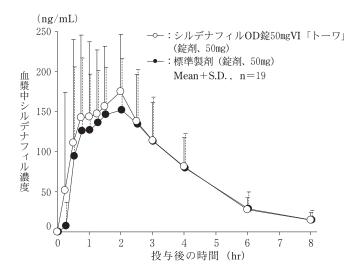
- 2) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国においてシルデナフィルクエン酸塩製剤を含むPDE 5 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。
- 3) 本剤には性行為感染症を防ぐ効果はない。
- 4) ラットの経口1ヵ月毒性試験では45mg/kg及び200mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験(6ヵ月、12ヵ月)の最高用量50mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。
- 5) 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的検査を 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

シルデナフィルOD錠50mgVI「トーワ」と標準製剤(普通錠)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(水なしで服用(n=19)及び水で服用(n=40))して血漿中未変化体濃度を測定し、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された $^1$ 。

## (1) 水なしで服用 (標準製剤は水で服用)

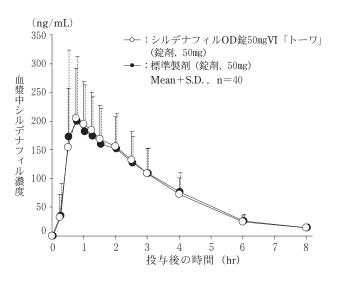


	判定パ	パラメータ 参考パラメータ		ラメータ
	AUC8 (ng•hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シルデナフィルOD錠 50mgVI「トーワ」 (錠剤、50mg)	641±268	230. 63±97. 66	1. 421 ± 0. 800	1. 647±0. 353
標準製剤 (錠剤、50mg)	597 ± 227	220. 04±82. 58	1.513±0.729	1.619±0.309

 $(Mean \pm S.D., n=19)$ 

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。

## (2) 水で服用



	判定パ	ラメータ	参考パラメータ	
	AUC8 (ng•hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シルデナフィルOD錠 50mgVI「トーワ」 (錠剤、50mg)	$655 \pm 199$	240. 14±78. 29	1. 075±0. 516	1.668±0.265
標準製剤 (錠剤、50mg)	652±208	$264.39 \pm 102.88$	1. 138±0. 799	1. 650 ± 0. 271

 $(Mean \pm S.D., n=40)$ 

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。

# 【薬効薬理】

陰茎海綿体において、cGMPの分解酵素であるPDE5の活性を選択的に阻害し、cGMP濃度を上昇させる。その結果、陰茎海綿体の平滑筋が弛緩し、海綿体洞内への血流量が増加することにより陰茎を勃起させる。

# 【有効成分に関する理化学的知見】

#### 構造式:

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-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

性 状:白色の結晶性の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、 水、メタノール、エタノール (95) に溶けにくく、アセ トニトリルに極めて溶けにくい。

#### 【取扱い上の注意】

## 安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(25  $\mathbb{C}$ 、相対湿度60%、2 年)及び加速試験(40  $\mathbb{C}$ 、相対湿度75 %、6  $\mathfrak{p}$  月)の結果、シルデナフィルOD錠50 mg VI 「トーワ」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 $^{2}$ 。

## \*\*【包 装】

\*\*\*シルデナフィルOD錠50mgVI「トーワ」:

20錠(10錠×2:PTP)(コーヒー風味、レモン風味) 60錠(10錠×6:PTP)(コーヒー風味、レモン風味)

# 【主要文献】

- 1) 陶 易王ほか:新薬と臨床, 63(6), 97, 2014
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料:安定性試験

# 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい。 東和薬品株式会社 学術部DIセンター(24時間受付対応) 〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797 http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff



TX-5