

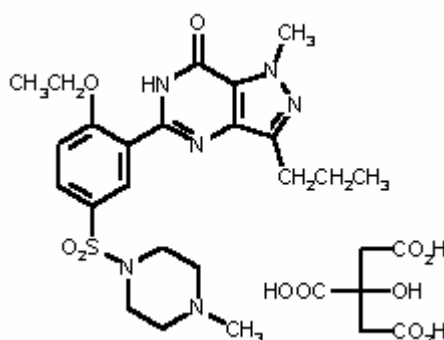
## バイアグラ®

(クエン酸シルденаフィル)  
錠剤

### 説明

経口の勃起不能(インポ)治療薬の**バイアグラ®**は、シルденаフィルのクエン酸塩であり、選択された環式グアノシン-リン酸塩(サイクリック GMP) - 特殊なフォスフォジエステラーゼ タイプ5 (PDE5) の抑制剤です。

クエン酸シルденаフィルは、1 [[3 (6,7 ジヒドロ 1 メチル 7 オクソ 3 プロピル 1H ピラゾロ[4,3 d]ピリジン 5 yl) 4 エソクシフェニル]サルフォニル] 4 クエン酸メチルピペラジンとして化学的に設計されており、以下の様な化学式をもっています。



クエン酸シルденаフィルは、3.5mg/mL の水溶性で分子質量 666.7 の白からオフホワイト色の結晶状の粉です。

**バイアグラ**(クエン酸シルденаフィル)は、青く調合されていて、フィルムコーティングされた丸みを帯びたひし形の経口用錠剤で、それぞれシルденаフィル 25mg, 50mg, 100mg 同等量のものがあります。 活性成分のクエン酸シルденаフィルに加えて、各錠剤には以下の非活性成分が含まれています： 微結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウム、クロスカルメロース ソジウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピル メチルセルロース、二酸化チタン、乳糖、トリアセチン、及び FD&C 青#2 アルミニウムレーキ顔料。

### 臨床薬理学

#### 作用のメカニズム

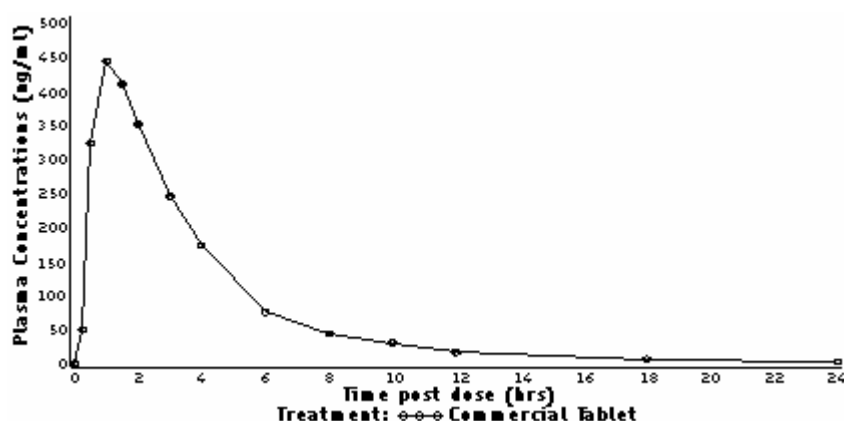
ペニスの勃起する生理学上のメカニズムは、性的刺激を受けた時の海綿体における一酸化窒素(NO)の分泌が関わっています。 NO(一酸化窒素)は、海綿体の平滑筋細胞を弛緩させ血液を流れ込ませる、環式グアノシン-リン酸塩(cGMP)値を増やすグアニル酸チクラーゼ酵素を活性化させます。 シルденаフィルは、隔離された海綿体における直接弛緩効果はありませんが、海綿体のcGMP を分解するフォスフォジエステラーゼ タイプ5 (PDE5)を抑制することによって、NO(一酸化窒素)の効力を増加させます。 性的刺激がNOの分泌を促した時、シルденаフィルによるPDE5の抑制が海綿体のcGMP値増加を促した結果、平滑筋を弛緩させ血液が海綿体に流れ込むのです。 推奨規定量のシルденаフィルでも、性的刺激を受けなければ効果はありません。

研究室での研究によると、シルденаフィルは PDE5 に対する選択性があることがわかりました。 シルденаフィルの効果は、他のフォスフォジエステラーゼよりも、PDE5 においてより高くみられます： PDE1 の 80 倍以上、PDE2、PDE3、PDE4 らの 1,000 倍以上の効果。 対 PDE3 で約 4,000 倍の選択性は、重要です。 なぜなら、PDE は心臓の収縮性制御に関係があるからです。 シルденаフィルは、網膜にみられる酵素の PDE6 に比べると、わずか 10 倍の効果しかありません： この低選択性が摂取過多、またはプラズマ値に関連してみられる異常色覚の原因であると考えられています(参照；薬理学)。

人体の海綿体平滑筋に加えて、PDE5 は血小板、血管及び内臓の平滑筋、及び骨格筋にも少量含まれています。 これらの組織内におけるシルденаフィルの PDE5 抑制は、試験管実験では一酸化窒素の血小板非集合活動強化の基盤となり、また生体実験では血小板血栓形成の抑制と末梢動脈・静脈拡張の基盤となっています。

## 薬物速度と代謝

バイアグラは、口から摂取後、約 40%の絶対的な生物学的有効性をもったまま早く溶けます。この薬物速度は、推奨摂取値域に対する摂取量に比例します。肝代謝(主にシトクローム P450 3A4)が主要素となってシルデナフィルを除去し、母体のシルデナフィルに似た要素を持つ活性代謝物質に変換します。非特定の CYP 抑制剤、シメチジンと同様に強力なシトクローム P450 3A4 抑制剤(例、エリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール)を併用すると、血漿中のシルデナフィル値が上昇します。シルデナフィルと代謝物共に、半減期は 4 時間です。



**吸収性と配分:** バイアグラは、急速に吸収されます。空腹時に口より摂取して 30 ~ 120 分以内(中間値 60 分)で、血漿濃度が最大値に達します。バイアグラを高脂肪の食事と共に摂取すると、吸収率は減少します: この場合、血漿濃度が最大値に達するのに平均で 60 分余分にかかり、最大血漿濃度は 29% 減少します。シルデナフィルの平均配分定常量( $V_{ss}$ )は 105L であり、これは組織内への配分を示しています。シルデナフィルとその主たる循環 N デスマチル代謝物質は、両方とも約 96%血漿たんぱくと結合するのです。たんぱく結合は、総薬品濃度とは、別の独立したものです。

シルデナフィルを服用して 90 分後の健康な男性の精液中のシルデナフィル量を計ると、服用量の 0.001% 以下であった。

**代謝と分泌:** シルデナフィルは、主に第一ルートで CYP3A4、第二ルートで CYP2C9 の肝臓ミクロソマル イソエンザイムによって清浄されます。主要循環代謝物は、N デスマチル化したシルデナフィルからでき、その代謝物はさらに代謝されます。この代謝物は、シルデナフィルに似た、PDE に対する選択性があり、研究室実験での対 PDE の有効性は、母体薬品の約 50% ありました。この代謝物の血漿濃度は、シルデナフィルの血漿濃度の約 40% あり、それゆえに当代謝物はシルデナフィルの約 20% の薬理学的効果があることがいえます。

口から服用、もしくは静脈から体内に摂取した後、シルデナフィルは代謝物として主に便(口から服用した量の約 80%)と、そして比較的少量ながら尿(口から服用した量の約 13%)に排泄されます。これと類似した数値が、薬物動態学にそった方法で実験した一般の被実験者と患者の両集団にもみられました。

## 特殊な集団で行った薬物動態学実験

**老人医学:** 実験の結果、65 歳以上の健康な老人の場合、シルデナフィルの浄化量が減少しており、自由血漿濃度は、18 ~ 45 歳の健康な成人にみられる値より高くなっていた。

**腎障害:** CLcr 50 ~ 80mL/min の軽度の腎損傷患者と CLcr 30 ~ 49mL/min の中度の腎損傷患者との間では、バイアグラを 50mg 口から 1 回服用した時の薬物動態に変化はみられなかった。CLcr 30mL/min 以下の、重度の腎損傷患者の場合は、シルデナフィルの浄化量は減少し、同年代の腎損傷のない人に比べて AUC と最大血漿濃度が共に約 2 倍になっていた。

**肝障害:** 肝硬変患者(チャイルドプー A、B)で実験した結果、シルデナフィルの浄化量は減少、同年代の肝損傷のない人に比べて AUC は 8.4%、最大血漿濃度は 4.7% 増加した。

よって、65 歳以上の肝臓障害者及び重度の腎臓障害者は、血漿中のシルデナフィル値が増加することが言えます。該当する患者は、25mg 錠剤から始めてください(服用量と服用方法を参

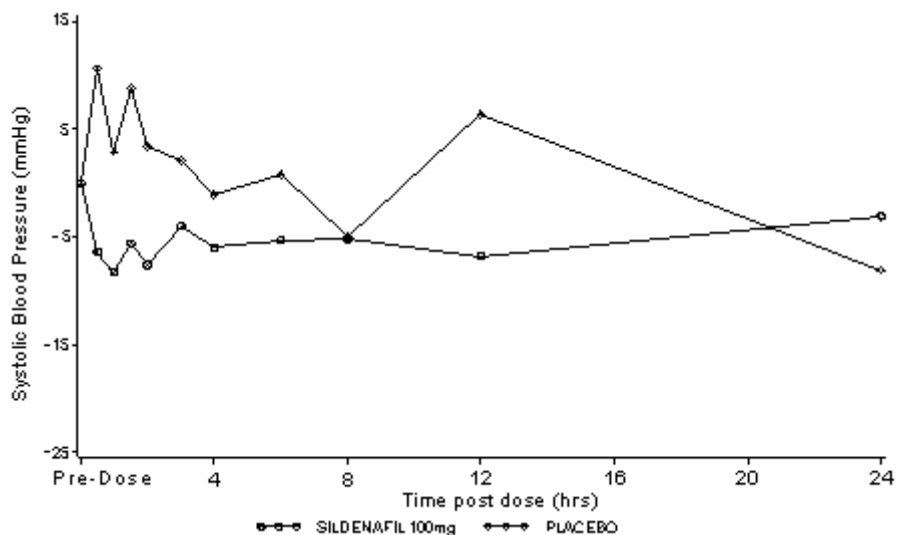
照)。

### 薬理学

**Effects of VIAGRA on Erectile Response:** 偽薬投与した、組織的に、もしくは精神的に勃起不能な人達で 8 件の二重盲検でペニスの血流量を測定した結果、偽薬投与に比べて**バイアグラ**を服用した後のほうが、性的刺激での勃起が増大していました。大多数の実験 / 研究では、**バイアグラ**を服用後、約 60 分で効果がみられています。ペニスの血流量測定にもついた勃起反応は、一般的に血漿濃度とシルデナフィル服用量の増加に比例して増加します。ある実験で、効果の経過時間を調べた結果、服用後 4 時間までは効果がみられたが、勃起反応は服用後 2 時間に比べて低下していました。

**Effects of VIAGRA on Blood Pressure:** **シルデナフィル 100mg 錠**を 1 粒健康な被験者に投与したところ、仰臥位血圧が低下しました(最高降下平均 8.4 / 5.5mmHg)。血圧の降下は服用後約 1-2 時間で顕著にみられ、8 時間後の時点では偽薬投与の状態と全く差異ありません。血圧に対する似たような効果はシルデナフィル 25mg、50mg 及び 100mg の全てにみられるため、血圧低下作用は服用量や血漿値に関係なくあらわれます。硝酸塩を併用している人には更に際立った血圧低下作用がみられています(禁忌参照)。

Figure 2: Mean Change from Baseline in Sitting Systolic Blood Pressure, Healthy Volunteers



**Effects of VIAGRA on Cardiac Parameters:** 正常な男性が 1 回に最多量で 100mg のシルデナフィルを口から服用した時の心電図には、臨床的に関連した変化はみられませんでした。

The results from this pilot study are shown in Table 1; 実験により心拍出量に対するシルデナフィルの効果データが得られました。小規模で非統制の予備的な非盲検実験で、虚血性心疾患が安定している 8 人の患者にスワンガンズカテーテルをつけ、シルデナフィル 40mg を 4 回の静脈注入で摂取させました。結果、安静時の平均最高血圧は 7%、平均最低血圧は 10%、基本値より低下しました。安静時の平均右心房内圧、肺動脈圧、肺動脈閉塞圧及び心拍出量はそれぞれ 28%、28%、20% 及び 7% 低下しました。この実験での総摂取量が血漿中のシルデナフィル濃度を、健康な男性が 100mg のシルデナフィルを経口で摂取したときの平均最高血漿濃度よりも約 2 倍から 5 倍高くしたとしても、これらの患者の血流反応は守られています。

TABLE 1. HEMODYNAMIC DATA IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER IV ADMINISTRATION OF 40 MG SILDENAFIL

Means ± SD	At rest				After 4 minutes of exercise			
	n	Baseline (B2)	n	Sildenafil (D1)	n	Baseline	n	Sildenafil
PAOP (mmHg)	8	8.1 ± 5.1	8	6.5 ± 4.3	8	36.0 ± 13.7	8	27.8 ± 15.3
Mean PAP (mmHg)	8	16.7 ± 4	8	12.1 ± 3.9	8	39.4 ± 12.9	8	31.7 ± 13.2
Mean RAP (mmHg)	7	5.7 ± 3.7	8	4.1 ± 3.7	-	-	-	-
Systolic SAP (mmHg)	8	150.4 ± 12.4	8	140.6 ± 16.5	8	199.5 ± 37.4	8	187.8 ± 30.0
Diastolic SAP (mmHg)	8	73.6 ± 7.8	8	65.9 ± 10	8	84.6 ± 9.7	8	79.5 ± 9.4
Cardiac output (L/min)	8	5.6 ± 0.9	8	5.2 ± 1.1	8	11.5 ± 2.4	8	10.2 ± 3.5
Heart rate (bpm)	8	67 ± 11.1	8	66.9 ± 12	8	101.9 ± 11.6	8	99.0 ± 20.4

虚血性心疾患患者にシルデナフィル I.V. を 40mg 投与した時の効果と同様に、健康な人がシルデナフィル (100mg) を 1 回口から服用した場合でも、平均して約 10mmHg 低下していました。数値は比較的高いが、これに類似して、硝酸塩を併用している患者の血圧に一時的な影響が記録されています (参照; 禁忌)。これらの影響は、おそらく血管の平滑筋内の PDE5 に関係しているのです。

**バイアグラが視覚におよぼす影響:** 100mg と 200mg をそれぞれ 1 回、口から服用した場合の研究で、ファーンズワース マンセル 100 ヒューテストを実施した結果、投与量に関係した一時的な色覚異常 (青と緑) が血漿値のピーク時近くで最大値になることが確認されました。この結果は、網膜の光伝達に關与する PDE6 の抑制機能と一致しています。推奨服用量の 2 倍を投与した患者の視覚、視力、眼圧、瞳孔に与えるバイアグラの影響はみられませんでした。4~26 週間にわたる柔軟な滴定研究では、シルデナフィルを服用している患者の 3% が色合や明感度などにおける視覚障害を訴えています。この報告は、偽薬投与している患者からはうけていません。

### 臨床実験

臨床実験では、バイアグラの勃起不能の男性が性交渉を行えるようにする能力、及び多くのケースでは満足していく性交渉のために十分な勃起力、及びそれを維持する能力について評価されました。当初バイアグラは、25mg、50mg、100mg の投与量を 21 通り (一定量服用、滴定服用、平行服用、服用量の交差など) のランダム選出した二重盲検で、最高で 6 ヶ月間研究されていました。様々な原因による (組織的、精神的、両方) 勃起不全に平均 5 年以上悩んでいる 19 歳から 87 歳の患者 3000 人以上にバイアグラが投与されました。偽薬に比べてバイアグラは、統計的に重要な改善効果を 21 の全てのケースであげました。また、偽薬に比べて性交渉の成功率も上昇しました。

ほぼ全ての研究で、バイアグラの効果はいくつかの判断基準を用いて評価されています。主要研究では、性機能アンケート (勃起機能国際禁書目録 - IIEF) を基本的な判定基準としています。この IIEF アンケートは、4 週間の無治療追い込み期間中、ベースライン時、その後の通院時、そして二重盲検で偽薬投与した自宅治療終了時のそれぞれに行われます。IIEF アンケートの 2 つの質問が根本的に実験の終了時期を決めます; 答えを分類することで次の 2 つの質問に誘導されます。(1) 性交に十分な勃起が可能、(2) 挿入後の持続性。両質問とも実験期間中最後の 4 週間の最終通院時に患者に聞きます。これらの質問に対する返答項目は、(0) 性交の試みなし、(1) 絶対もしくはほぼ絶対なし、(2) 2~3 回、(3) 時々、(4) ほとんどの時、(5) ほぼいつも、もしくはいつも、の 6 通りあります。他にも IIEF アンケートの一環として集計されるものに、勃起機能、オーガズム、性欲、性交満足度や全体的な性的満足度などに関する情報を含む、他面における性機能の情報があります。性機能のデータは他にも、患者の日記にも記録されます。加えて、包括的な効能も患者に質問し、オブショナルでパートナーに対する質問もされます。

実験終了を決定する主要素のひとつである“挿入後の勃起状態の持続性”に対する効果は、図 1 に示されています。これは、ベースライン時のアンケート結果にそって、5 通りの定量を投与して 1 ヶ月以上投与量との関係を調べた結果です。すべての投与量の結果がだされましたが、投与量 50mg と 100mg の方が 25mg よりもより高い効果がみられています。もうひとつの主要質問である“性交に十分な勃起が可能”でも、結果パターンは似ています。ほとんどの患者が 100mg 投与された滴定実験でも、似たような結果がでました。図 3 は、ベースライン時の機能レベルに関係なく、順を追うごとの (投与量の) 機能は、バイアグラ治療を受けている患者の方が偽薬投与された患者よりも優れていることを示しています。同時に、ベースライン時で障害が少ない患者の方が、治療中の機能がより優れていることもわかります。

図 3: ベースライン時のアンケート結果ごとの勃起の持続性における

## バイアグラと偽薬の効果

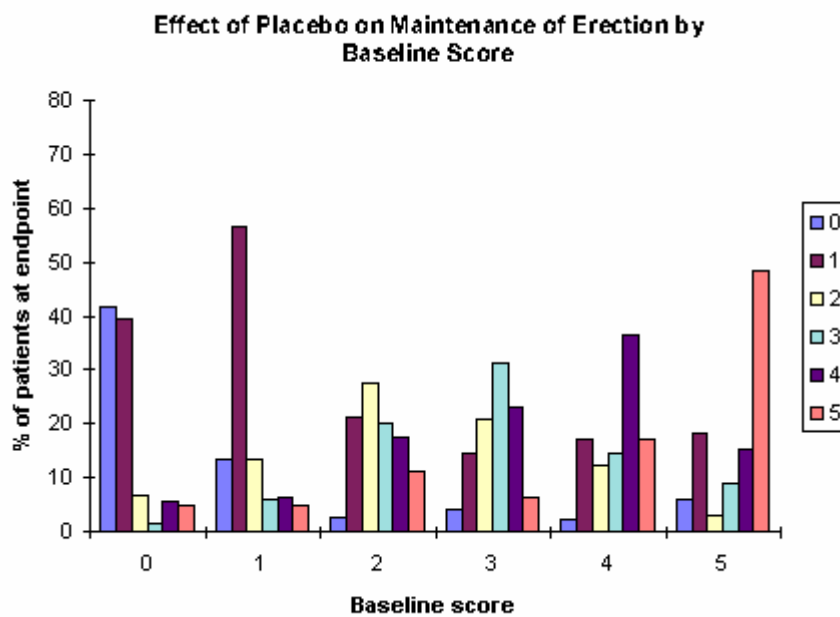
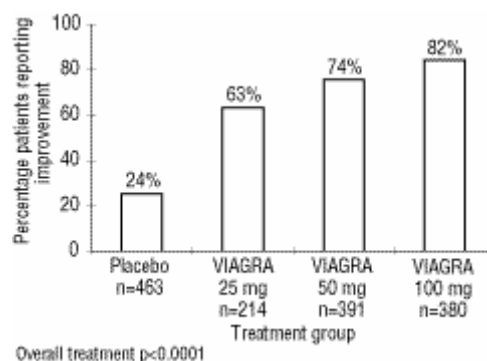


図4はランダムに選出し、二重盲検で、偽薬制御と並行して、定量を投与する4種の実験(1797人対象)を12~24週間行った時に、包括的な質問(アンケート)で得られた、勃起機能の増進具合がみられた頻度を示します。これらの患者は、ベースライン時にIIEFアンケートの主要質問で2番(2,3回)と答えた中程度の勃起不能患者です。勃起不能の病因はそれぞれ、組織的なもの(58%; 特記されていないが、糖尿病を含み、脊髄損傷は除外)、精神的なもの(17%)、もしくはその両方(24%)にわかれています。バイアグラを25mg投与した63%、50mg投与した74%、100mg投与した82%の患者が勃起機能の増進を報告してきました。これに比べて偽薬制御では、わずか24%です。滴定実験(n=644)(ほぼ全員が最終的に100mg投与)でも結果は似たものでした。

図4：勃起機能の増進がみられた患者のパーセンテージ



実験に参加した患者の勃起不能の割合は異なります。この実験参加者の3/1から2/1は、無治療期間の追い込み時で、少なくとも4週間に1度は性行為を成功させることができます。

多くの実験で、定量投与と滴定(定量をきめるための実験：異なる量を随時投与)実験の両方で患者に日記をつけてもらっています。1600人で行った実験での患者の日記分析でわかったことは、性交を試みる回数(週約2回)には**バイアグラ**の効果は関係ないが、性機能そのものに治療と関連した改善が明らかに見られるということです：**バイアグラ**を50~100mg投与している人は、平均して週1.3回性行為に成功；それに対して偽薬投与患者では、0.4回；同様にグループ平均成功率は(総成功数を、性交を試みた総回数で割ったもの)、**バイアグラ**で66%、偽薬で20%でした。

二重盲検治療で3~6ヵ月の間に、もしくは薬を明らかにした実験では1年の間に、効果がないというのを含み何らかの理由で治療をやめた人は殆どいませんでした。長期実験の終わりに、88%の患者が**バイアグラ**は勃起能力を増進させたと報告しています。

治療を受けていない勃起不能の男性は、IIEFアンケートでの(5点制[訳注:0点を含めて6段階]の答えを使用した)全ての面での性機能に対するベースライン時の点数(返答番号)が比較的低いです。**バイアグラ**は、これらの面での性機能を増進させるのです：頻度、勃起の硬さと持続性；オルガズムの頻度；性欲がわく頻度と度合；性交の回数；満足度や快楽度；そして全体的な関係の満足度。

真性糖尿病(268人)の合併症に起因する勃起不能患者のみを集めた、ランダム選出の、二重盲検で投与量を定めない、偽薬制御した実験が1件ありました。滴定実験の時と同様、患者は**バイアグラ**の投与を50mgから始め、それから100mgまで上げたり、25mgまで下げたりしてみました；しかし実験の最後には、全ての患者に50mgか100mgを投与していました。偽薬に比べて**バイアグラ**の方が、IIEFアンケートの2大質問において(性行為における挿入成功の頻度と挿入後の勃起持続性)統計的に高く重大な改善がありました。包括的な改善に関する質問で、偽薬投与患者の10%に対して、**バイアグラ**投与患者の57%が勃起能力を増進を認めています。患者の日記にひよると、偽薬投与患者の間では12%なのに対して、48%の**バイアグラ**投与患者が性交渉に成功しています。

脊髄損傷(178人)によって勃起不能になった患者達をランダム選出し、偽薬制御と交差して投与量を最大100mgまで上下させた二重盲検の実験が1件行われました。実験終了時に問われる2つの質問(性行為時の挿入成功率-頻度、及び挿入後の勃起維持)の結果とベースライン時の結果を比べると、**バイアグラ**の威力が統計的に高い重要性をもつことがわかります。包括的な改善に関する質問では、偽薬で12%なのに対し、**バイアグラ**では83%が勃起を増進させたとという報告があります。実験日記によると、**バイアグラ**患者は、59%の割合で性交渉に成功しています。それに比べて、偽薬患者の場合は、わずか13%です。

全ての前立腺完全切除者の実験をまとめると、偽薬で15%なのに比べ、**バイアグラ**では43%が勃起を増進させたことがわかります。

心理的病因のある患者に行った2つの定量実験(総合n=179)と2つの滴定実験(総合149人)での包括的な改善に関する質問返答を分割分析すると、偽薬で26%なのに対し、**バイアグラ**患者の84%が勃起を増進させた結果になります。アンケートの質問結果(性交渉時の挿入成功率と挿入後の勃起維持)をベースライン時と治療後とで比べると、統計的に**バイアグラ**の高い重要性が明らかであることがわかります。2つの実験(178人)での日記データでは、挿入成功率(性交の試みに対する)が、**バイアグラ**で70%あり、偽薬で29%となっています。

分割したグループの実験結果を見直すと、ベースライン時の不能割合、病因、人種や年齢に関わらず、効果があることがわかります。**バイアグラ**は、幅広い範囲の勃起不能患者に効果的です：冠状動脈疾患、高血圧、その他の心臓病、末端血管病、真性糖尿病、うつ病、冠状動脈バイパス手術者(CABG)、前立腺完全切除、前立腺経尿道切除(TURP)、脊髄損傷、そして抗うつ剤/抗精神剤や降圧剤/利尿剤といった薬を使用している方を含みます。

安全に関するデータを分析したところ、**バイアグラ**を降圧剤と併用した患者と併用しない患者のあいだで見られる副作用例に目立った違いは見られませんでした。この分析内容は過去の実験結果より得られたものであり、前もって異なる副作用例を検知することを支持しているわけではありません。

## 用途

**バイアグラ**は、勃起不能の治療薬に指定されています。有益な効果をあげた様々な実験は、**バイアグラ**

が、偽薬に比べて、性交渉の成功率を大きく増加させることを明らかにしました。

### 禁忌

一酸化窒素(NO)とサイクリック GMP のパスウェイに対する既知の効果と一致して(参照:臨床薬理学)、**バイアグラ**が硝酸塩の血圧降下作用を活性させるので、いかなる形の有機硝酸塩(訳注:ニトログリセリンなど)との併用は、定期的服用、不定期服用のどちらも禁じられています。

After patients have taken VIAGRA, it is unknown when nitrates, if necessary, can be safely administered. Based on the pharmacokinetic profile of a single 100 mg oral dose given to healthy normal volunteers, the plasma levels of sildenafil at 24 hours post dose are approximately 2 ng/mL (compared to peak plasma levels of approximately 440 ng/mL) (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics and Metabolism). In the following patients: age >65, hepatic impairment (e.g., cirrhosis), severe renal impairment (e.g., creatinine clearance <30 mL/min), and concomitant use of potent cytochrome P450 3A4 inhibitors (erythromycin), plasma levels of sildenafil at 24 hours post dose have been found to be 3 to 8 times higher than those seen in healthy volunteers. Although plasma levels of sildenafil at 24 hours post dose are much lower than at peak concentration, it is unknown whether nitrates can be safely coadministered at this time point.

錠剤に含まれるいかなる成分に対して過敏症な方の**バイアグラ**の使用は禁じられています。

### 警告

性行為は心臓にある種の負担をかけるので、心臓に疾患を持つ方の性行為には危険を伴います；それゆえに、treatments for erectile dysfunction, including VIAGRA, should not be generally used in men for whom sexual activity is inadvisable because of their underlying cardiovascular status **医師は勃起不能治療を始める前に、患者の心臓血管の状態を考慮するのです。** ペニスの解剖学的不具者(屈曲、海綿体ファイブローシスやペイロニー病[訳注:海綿体炎]などの)は、勃起不能治療薬を使用する時に充分注意せねばなりません。また、勃起持続症を引き起こす可能性のある患者(鎌状赤血球貧血、複合骨髄腫や白血病などの)も注意が必要です。

シルデナフィルは全身の血管拡張を引き起こすため、健康な人にも一時的に仰臥位低血圧症を引き起こします(最大平均 8.4/5.5mmHg 低下)(**薬理学参照**)。大多数の方はこの状態(仰臥位低血圧症)が長引くことはありませんが、シルデナフィルを心臓疾患のある患者に処方する前に**医師は、シルデナフィルが血管拡張を引き起こす(特に性交渉時に)危険性があるかどうかを注意深く考慮する必要があります。**

以下の患者達に対するシルデナフィルの安全性と効果に関する統制された臨床データはありません。そのため該患者へのシルデナフィル処方には、充分な注意が必要です。

- Patients who have suffered a myocardial infarction, stroke, or life-threatening arrhythmia within the last 6 months;
- Patients with resting hypotension (BP <90/50) or hypertension (BP >170/110);
- Patients with cardiac failure or coronary artery disease causing unstable angina;
- Patients with retinitis pigmentosa (a minority of these patients have genetic disorders of retinal

Prolonged erection greater than 4 hours and priapism (painful erections greater than 6 hours in duration) have been reported infrequently since market approval of VIAGRA. In the event of an erection that persists longer than 4 hours, the patient should seek immediate medical assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency could result.

The concomitant administration of the protease inhibitor ritonavir substantially increases serum concentrations of sildenafil (11-fold increase in AUC). If VIAGRA is prescribed to patients taking ritonavir, caution should be used. Data from subjects exposed to high systemic levels of sildenafil are limited. Visual disturbances occurred more commonly at higher levels of sildenafil exposure. Decreased blood pressure, syncope, and prolonged erection were reported in some healthy volunteers exposed to high doses of sildenafil (200-800 mg). To decrease the chance of adverse events in patients taking

ritonavir, a decrease in sildenafil dosage is recommended (see Drug Interactions, ADVERSE REACTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

## 注意事項

### 全般

勃起不全の診断には、潜在要因をつきとめ、適切な薬物治療法を特定することが含まれます。

バイアグラを処方する前に以下の重要事項に注意してください。

複数の血圧降下剤を使用している患者は、シルデナフィル実験の中心的存在となっています。分離して行った薬物相互作用実験で、高血圧患者がアムロジピンを 5mg もしくは 10mg とシルデナフィルを 100mg 経口摂取したところ、アムロジピン単体使用の時よりも平均で最大血圧が 8mmHg、最低血圧が 7mmHg 低下しました(薬物相互作用参照)。シルデナフィルと他の血圧降下剤の相互作用を調べた統制実験は行われていません。

不正出血の患者、及び消化性潰瘍患者におけるバイアグラの安全性は未だ確認されていません。

解剖学的にペニスが奇形している患者(屈曲、海綿線維症あるいはペーロニー病など)や有痛性持続勃起症になりやすい状態にある方(鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、もしくは白血病など)がシルデナフィルを使用する場合は、十分に注意してください。

バイアグラとその他の勃起不能治療薬を併用する上での安全性と有効性は、まだ研究されていません。それゆえに、このような薬と組み合わせての使用は薦めません。

バイアグラを単品で服用しても、アスピリンと併用しても出血時間には、何の影響もありません。人間の血小板を使った試験管実験で、シルデナフィルがニトロブドナトリウム(一酸化窒素ドナー)の非凝固作用を活性化することがわかりました。ヘパリンとシルデナフィルの組み合わせは、麻酔をかけたウサギの出血時間に相加効果を与えました。しかしこの効果は人間を対象にした実験では確認されていません。不正出血症の方や消化器潰瘍のある方に対するバイアグラ処方における安全性は報告されていません。ゆえに、これらの症状をもつ患者に対するバイアグラ処方には、十分な注意が必要です。また、遺伝性の色素性網膜炎をもつ少数の患者は、網膜フォスフォエステラーゼの遺伝的障害をもっていますが、色素性網膜炎患者へのバイアグラ処方に関する安全性も報告されていません。それゆえに、そのような患者へのバイアグラ処方にも注意が必要です。

### 患者に提供する情報

医師は、バイアグラと有機硝酸塩(例:ニトログリセリン)の併用の禁忌を、患者と話し合わなければなりません。

心臓血管障害のリスクがすでに見られる患者は性交渉時の心臓疾患の危険性があることを、医師は患者に話しておく必要があります。性交渉の開始時になんらかの症状(例、狭心症、めまい、吐き気)がみられた場合は、行為をやめ、その旨を医師に話すようにしてください。

Physicians should warn patients that prolonged erections greater than 4 hours and priapism (painful erections greater than 6 hours in duration) have been reported infrequently since market approval of VIAGRA. 勃起状態が 4 時間以上続く場合、ただちに医師による処置を受けてください。持続勃起症は速やかに対処しないと、陰茎組織が損傷を受け、勃起能力が完全に失われることもあります。

バイアグラの使用は、性感染による病気の予防はいたしません。HIVを含む性感染症対策を、患者に助言することが必要とされます。

### 他の薬との相互作用

#### 他薬のバイアグラへの影響

試験管内での実験: シルデナフィルは、主にシトクローム P450(CYP)イソフォーム 3A4(第一ルート)と 2C9(第二ルート)によって代謝されます。故に、これらのイソエンザイム抑制剤は、シルデナフィル浄化を減少させる可能性があります。

生体実験: 健康な被験者にバイアグラ(50mg)と共に投与したら、一般のCYP抑制剤であるシメチジン(800mg)が、血漿シルデナフィル濃度を 56%上昇させました。



バイアグラを 100mg、5 日間にわたって CYP3A4 抑制剤であるエリスロマイシンと共に投与したところ、シルデナフィルが組織にまわる量が 182%上昇しました (AUC)。ケトコナゾル、イトラコナゾルやミベフラジルなどの、より強力な CYP3A4 抑制剤の場合は、より多大な上昇があるとみられています。また、臨床実験で患者のデータを集計したところ、CYP3A4 抑制剤 (ケトコナゾル、エリスロマイシン、もしくはシメチジンなどの) を併用した時にシルデナフィルの浄化量が減少したことが判明しました。このことより、リファンピンなどの CYP3A4 誘発剤を併用すると、シルデナフィルの血漿値が減少することが予測されます。When a single 100 mg dose of VIAGRA was administered with erythromycin, a specific CYP3A4 inhibitor, at steady state (500 mg bid for 5 days), there was a 182% increase in sildenafil systemic exposure (AUC). In addition, in a study performed in healthy male volunteers, coadministration of the HIV protease inhibitor saquinavir, also a CYP3A4 inhibitor, at steady state (1200 mg tid) with VIAGRA (100 mg single dose) resulted in a 140% increase in sildenafil Cmax and a 210% increase in sildenafil AUC. VIAGRA had no effect on saquinavir pharmacokinetics. Stronger CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole or itraconazole would be expected to have still greater effects, and population data from patients in clinical trials did indicate a reduction in sildenafil clearance when it was coadministered with CYP3A4 inhibitors (such as ketoconazole, erythromycin, or cimetidine) (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

In another study in healthy male volunteers, coadministration with the HIV protease inhibitor ritonavir, which is a highly potent P450 inhibitor, at steady state (500 mg bid) with VIAGRA (100 mg single dose) resulted in a 300% (4-fold) increase in sildenafil Cmax and a 1000% (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC. At 24 hours the plasma levels of sildenafil were still approximately 200 ng/mL, compared to approximately 5 ng/mL when sildenafil was dosed alone. This is consistent with ritonavir's marked effects on a broad range of P450 substrates. VIAGRA had no effect on ritonavir pharmacokinetics (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Although the interaction between other protease inhibitors and sildenafil has not been studied, their concomitant use is expected to increase sildenafil levels.

It can be expected that concomitant administration of CYP3A4 inducers, such as rifampin, will decrease plasma levels of sildenafil

制酸剤 (水酸化マグネシウム / 水酸化アルミニウム) の単品使用は、バイアグラの生物学的有効性に影響を与えませんでした。

臨床実験患者の薬物動態データでは、CYP2C9 抑制剤 (トルブタミドやウォルファリン)、CYP2D6 抑制剤 (選別セロトニン レアップテック抑制剤やトリサイクリック抗うつ剤)、チアザイド及び関連利尿剤、ACE 抑制剤、そしてカルシウムブロッカーの薬物動態は、シルデナフィルに何の影響も与えませんでした。活性代謝物である N-デスメチル シルデナフィルの組織内拡散量 (AUC) は、ループとカリウム節約の利尿剤によると 62%、そして不特定のベータブロッカーによっては 102%増加しました。この代謝物に与える影響は、臨床的に重要とみなされていません。

### バイアグラが及ぼす他薬への影響

**試験管内での実験:** シルデナフィルは、シトクローム P450 イソフォーム 1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 と 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 μM) の弱い抑制剤です。推奨量を投与後、シルデナフィルが約 1 μM の血漿濃度ピークを迎えた時、バイアグラがこれらのイソエンザイム受媒質の浄化作用を変えてしまうことは考えられません。

**生体実験:** CYP2C9 によって代謝されるトルブタミド (250mg) やウォルファリン (40mg) との併用による重要な相互作用は、全くみられませんでした。

No significant interactions were shown with tolbutamide (250 mg) or warfarin (40 mg), both of which are metabolized by CYP2C9

バイアグラ (50mg) は、アスピリン (150mg) が引き起こす出血時間を上げませんでした。

バイアグラ (50mg) は、平均最大血中アルコール値が 0.08% の健康な被験者における、アルコールの低血圧効果を可能にしませんでした。

In a study of healthy male volunteers, sildenafil (100 mg) did not affect the steady state pharmacokinetics of the HIV protease inhibitors, saquinavir and ritonavir, both of which are CYP3A4 substrates.

高血圧患者がアムロディピンと**バイアグラ**(100mg)を併用しても、相互作用はみられませんでした。仰臥の血圧(最大8mmHg; 最小7mmHg)における平均追加減少値は、**バイアグラ**単品を健康な被験者に投与したときにみられた値と似たような結果でした(参照: 臨床薬理学)。

**バイアグラ**の安全性に関するデータベースの分析によると、降圧剤と併用した患者と併用しない患者の間での、副作用の差違はとくにありませんでした。

#### 発ガン性、突然変異誘発、妊娠障害

ラットに一定量 結合しないシルデナフィルとその主要代謝物の組織内拡散量(AUC)が、人間の男性に人体最大推奨量の100mgを投与した時のAUC量の29倍と42倍にそれぞれになる量を24ヵ月間投与し続けた結果、シルデナフィルに発ガン性はみられませんでした。また、マウスに最高で、最大許容量である10mg/kg/日の量(mg/m<sup>2</sup>ベースで人間の最大推奨量の0.6倍)を色々と変化させて18~21ヵ月間投与し続けても、シルデナフィルに発ガン性はみられませんでした。

突然変異の誘発性を調べた、チャイニーズハムスターの卵巣細胞とバクテリアの試験管実験と、遺伝子破壊性を調べた人間のリンパ球の試験管実験とマウスのミクロ核小体での生体実験の結果、シルデナフィルは陰性でした。

雌のラットに36日間、雄のラットに102日間にわたり、シルデナフィルを最大で60mg/kg/日(人間男性のAUCを25倍以上にする量)投与した結果、妊娠障害は何もみられませんでした。

健康な男性に**バイアグラ**を単品で、100mg 口より摂取した後の精子の死亡率や形態に、何の影響もありませんでした。

#### 妊婦、授乳中の方、お子様の使用

**バイアグラ**は、新生児や子供、また女性用ではございません。

**カテゴリBの妊娠:** ラットとうさぎに、組織形成時に、最大で200mg/kg/日投与したところ、奇形発生、胚毒性や胎児毒性の兆候は全くみられませんでした。この投与量は、50kgの人の場合、mg/m<sup>2</sup>基準で、人体最大推奨量の約20倍と40倍になる量です。ラットの出産前後の研究で、30mg/kg/日を36日間投与しても、副作用はみられませんでした。この投与量での妊娠していないラットのAUC量は、人間のACU量の約20倍でした。シルデナフィルが妊婦に及ぼす影響に関する、充分な、厳重に管理された研究は、ありません。

### 副作用

世界的な臨床実験時に、**バイアグラ**は3700人以上の患者(19~87歳)に処方されました。そのうち550人が1年以上治療を続けました。

偽薬制御した臨床実験において、**バイアグラ**の副作用のために治療を中断した率(2.5%)は、偽薬使用者の中断率(2.3%)と、さほど変わりません。この副作用は、一般に、一過性であり、軽~中度のものでした。

**バイアグラ**の使用者から報告された副作用は、全ての実験において、全般的に似たものでした。定量実験の場合では、いくつかの副作用例は、投与量と比例して増加しました。推奨投与量処方に近い投与量を変化させた実験での副作用の場合でも、似たような結果でありました。

投与量を変化させ、偽薬制御した臨床実験で、**バイアグラ**を薦められるたび(必要時において)に投与した時に報告された副作用は、以下のとおりです:

表1.  
バイアグラ投与患者の2%以上が報告した副作用例  
投与量を変化させたフェーズ I/II の実験において、  
バイアグラでの報告件数が偽薬の報告件数をうまわるもの

副作用症状	患者の報告件数割合(%)	
	バイアグラ N=734	偽薬 N=725
頭痛	16%	4%

顔面紅潮	10%	1%
消化不良	7%	2%
鼻づまり	4%	2%
尿道炎	3%	2%
視覚異常 †	3%	0%
下痢	3%	1%
めまい	2%	1%
発疹	2%	1%

† 視覚異常： 軽度かつ一過性のもの。 色覚異常が主であるが、光感度が増したり、視界がぼやけるといった症状も報告されています。 実験では、視覚異常のために治療を中断したケースは、たったの1件でした。

その他の、報告件数が、**パイアグラ**と偽薬の両方ともに、2%以上の副作用例： 気道炎、背中の痛み、インフルエンザ症候群、関節痛。

定量実験で、100g 投与での、消化不良(17%)と視覚異常(11%)の率が、より多く報告されています。 推奨量以上の投与では、副作用例は上記のものと同様であるが、一般的に、より頻繁に報告されています。

勃起持続症のケースは、報告されませんでした。

以下の症状は、臨床実験において、2%以下の割合で報告されたものです； **パイアグラ**との関係は、定かではありません。 報告された症状には、投薬に関連するとみられているものを含まず； 症状がマイナーで、適確ではないものは除外しました：

**全身：** 顔面の腫れ、光過敏症、ショック状態、虚弱、痛み、寒気、事故の落下、腹痛、アレルギー症状、胸痛、事故のけが。

**心臓血管系：** 狭心症、AVブロック、偏頭痛、失神、頻脈、動悸、低血圧、後天的低血圧、心筋性虚血、脳血栓、心臓発作、心不全、心電図異常、心筋症。

**消化器系：** 嘔吐、舌炎、大腸炎、不全失語症、胃炎、胃腸炎、食道炎、口内炎、口内乾燥、肝機能異常、肝臓出血、歯肉炎。

**血液及びリンパ液：** 貧血、白血球減少症。

**代謝機能及び栄養上：** 喉のかわき、浮腫、通風、不安定な糖尿病、高血糖症、末端浮腫、尿酸過剰症、低血糖症、過ナトリウム血症。

**骨格筋：** 関節炎、関節症、筋肉痛、腱切断、腱滑膜炎、骨痛、筋無力症、関節滑膜炎。

**神経系：** 運動失調症、緊張亢進、神経痛、神経症、知覚異常、震顫(しんせん)、めまい、おちこみ、不眠、傾眠、異常夢見、反射減少、知覚過敏。

**気管：** 喘息、呼吸困難、喉頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、気管支炎、過嗜痰、せき。

**皮膚及び付属器：** じんましん、単純疱疹、激しい痒み、発汗、皮膚腫瘍、接触性皮膚炎、剥脱性皮膚炎。

**感覚器：** 散瞳、結膜炎、羞明、耳鳴り、目の痛み、難聴、耳の痛み、目の出血、そこひ、ドライアイ。

**尿性器：** 膀胱炎、夜尿症、頻尿、豊胸、失禁、異常射精、性器浮腫、性感異常症。

## 過剰摂取

健康な被験者に、最大で800mgまでの**パイアグラ**単品を投与した実験で、副作用は、低い投与量のときのものと同様だが、その発生率は高くなっていきました。

万が一、過剰摂取した場合は、医師の指示に従った、処置を行って下さい。 シルденаフィルは、血漿たんぱくとの結合が高く、尿に排泄されないため、腎透析が浄化を加速させることはありません。

## 用量と服用法

殆どの患者の場合、50mg を、必要時に、セックスの約 1 時間前に服用することが推奨されています。しかしながら、**パイアグラ**は、セックスの 4 時間から 30 分前の間、いつでも飲むことができます。その効果と許容量に基づいて、用量は最大で、最大推奨量の 100mg まで増加でき、また、25mg まで減らすことも可能です。最大推奨服用回数は、1 日 1 回です。

以下に該当する方には、血漿中のシルденаフィル値増加がみられます： 65 歳以上（AUC が 40% 増加）、肝臓傷害（例、肝硬変、80% 増加）、重度の腎傷害（クレアチニン クレアランス結果が 30mL/min 以下、100% 増加）、強力なシトクローム P450 3A4 抑制剤の常時使用（ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン（182% 増加）、サキナビル（210% 増加）など）。高血漿値は、効果及び副作用の発生の両方を増加させる恐れがあるため、該当する方は 25mg から始めて下さい。