

PDE5阻害薬は安全に服用できるのか？

日本血管不全学会 理事長

徳島大学大学院医歯薬学研究部 循環器内科学分野

教授 佐田政隆

ほか主な所属学会

日本性機能学会 理事

ED診療ガイドライン第3版作成委員

日本循環器学会血管機能診断ガイドライン作成委員

日本脈管学会 理事

日本動脈硬化学会 評議員

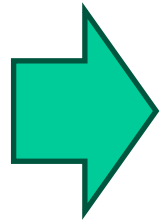
日本血管生物学会 理事

PDE5阻害薬の添付文書

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。
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。

PDE5阻害薬は内因性cGMPの分解を抑制する



- 血管平滑筋細胞に作用して、中枢神経に作用しない
- 産生を刺激しない

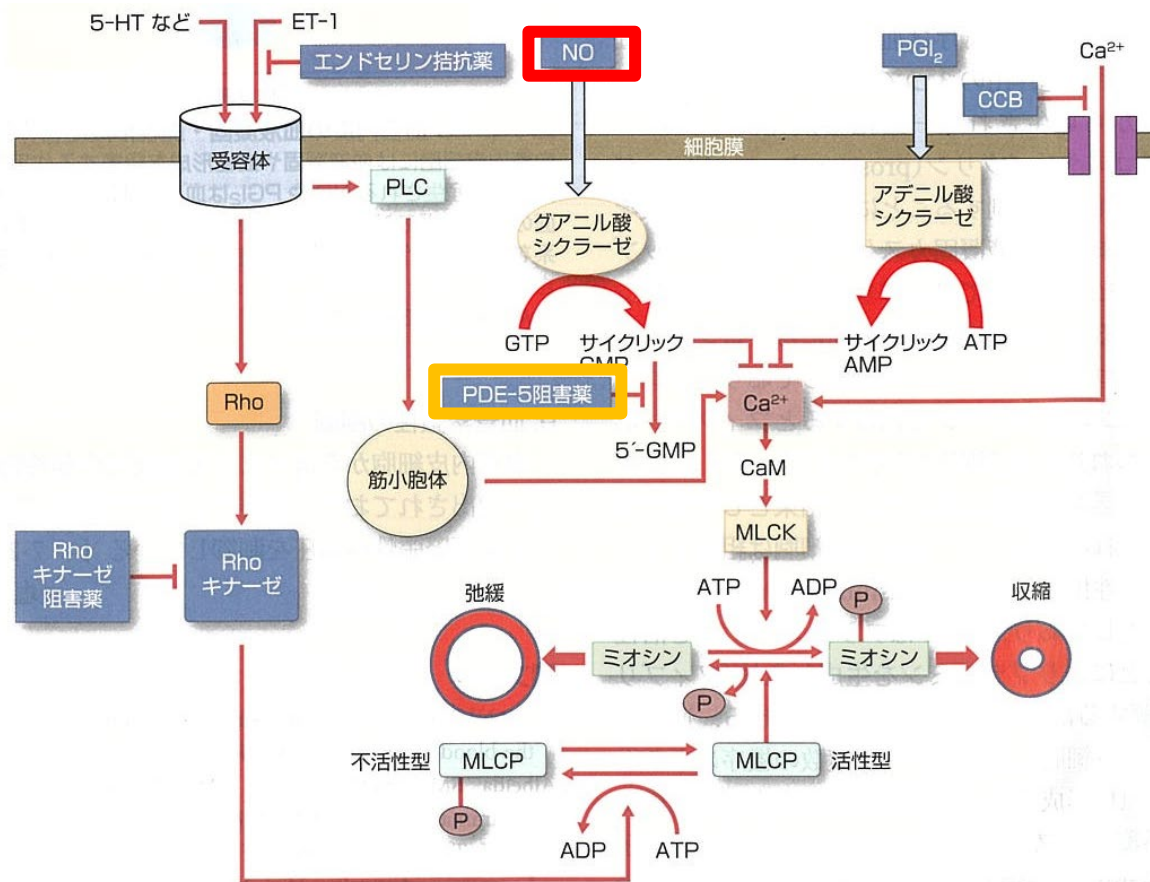
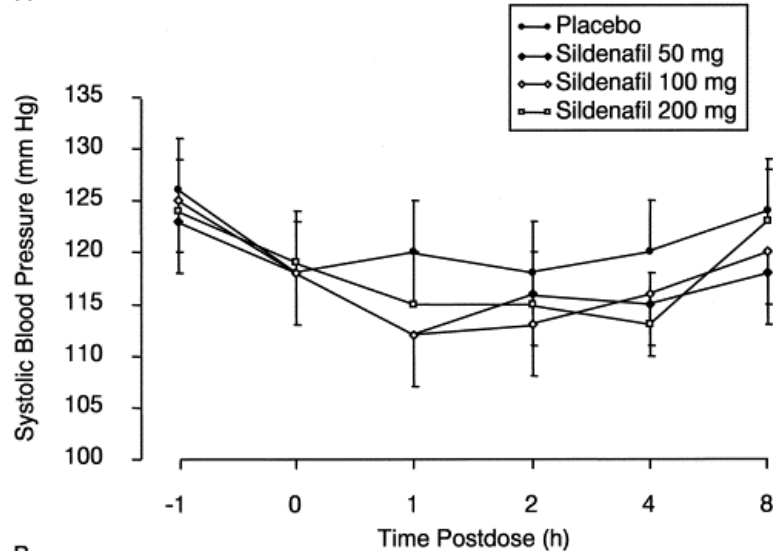


図 7-2-21 血管平滑筋細胞の収縮・弛緩の調節機構

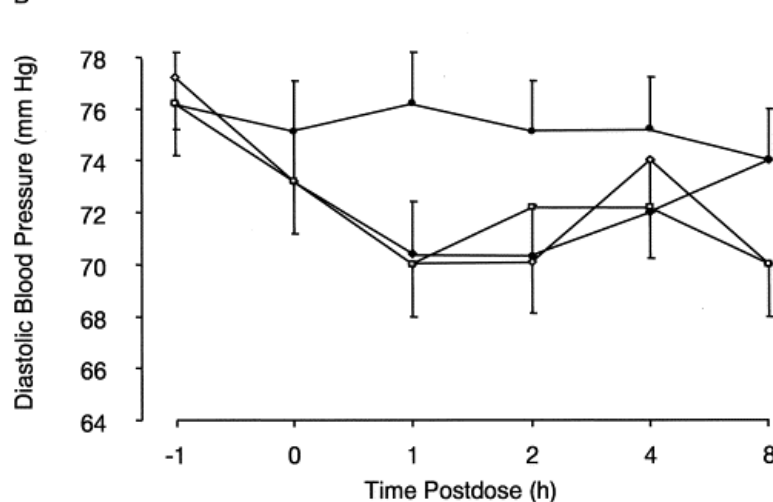
CCB: Ca 拮抗薬, CaM: カルモジュリン, 5-HT: セロトニン, ET-1: エンドセリン-1, PLC: ホスホリパーゼ C, PGI₂: スタサイクリン.

PDE-5阻害薬は降圧剤として開発されていたが 単剤では全身血圧には殆ど影響しない

A



B



PDE-5は、陰茎海綿体、膀胱、前立腺、尿道など下部尿路や肺動脈に主に分布している。

日薬誌 47:40-44 (2016)

日本内科学会雑誌 99:1557-1562 (2010)

PDE5阻害薬は心血管イベントを増加させない

- 心血管疾患をもった患者に使用して心血管系副作用は認められなかった。

Int J Clin Pract. 2001 Apr;55(3):171-176.

- メタ解析で、重篤な心血管イベントや死亡を増加させなかった

Arch Intern Med 2002 Jun 24;162(12):1349-60.

- 心血管疾患をもった患者に使用しても心血管イベントを増やさなかった

Am J Cardiol 2004 Jan 15;93(2):147-53.

- 英国においてタダラフィル使用者の心筋梗塞、心血管死は一般の住民と同じ頻度であった。

BJU Int. 2007 Feb;99(2):387-93.

不適切使用によりED治療薬による失神(67歳男性)

この三ヵ月に二回、突然の意識消失で救急搬送。
脳MRIなどで異常なく精査依頼目的に紹介。

最後の最後での患者さんの告白



- ・家人に内緒で個人輸入等でED治療薬を購入
- ・一錠で効果ないので大量に服用した。
- ・失神した前日は、毎回大量服用していた。



- ・服薬指導を受けない、不適切な服用
- ・偽造薬で、血糖降下薬などが混入していた疑い

EDの出現は心血管イベントの前兆となる

Covariates	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	HR (95% CI) (n = 4247)	P Value	HR (95% CI) (n = 4173)	P Value
Age (every 5-y increase)	1.34 (1.24-1.45)	<.001	1.31 (1.20-1.42)	<.001
White vs other race	1.49 (1.00-2.23)	.05	1.52 (1.01-2.29)	.04
Body mass index (every 5-unit increase)	1.23 (1.11-1.35)	<.001	1.14 (1.02-1.27)	.02
Cholesterol (every 20-mg/dL increase)	1.03 (0.98-1.08)	.26	1.05 (1.00-1.10)	.07
Blood pressure (every 10-mm Hg increase)				
Diastolic	1.05 (0.97-1.14)	.26	0.94 (0.85-1.04)	.22
Systolic	1.11 (1.06-1.16)	<.001	1.06 (1.00-1.13)	.04
High-density lipoprotein cholesterol (every 5-mg/dL decrease)	1.09 (1.04-1.14)	<.001	1.07 (1.02-1.12)	.005
Current smoking (yes vs no)	1.46 (1.07-1.97)	.02	1.57 (1.15-2.13)	.004
Physically active	1.03 (0.86-1.23)	.77	1.15 (0.95-1.38)	.15
Poor global health status	1.75 (1.43-2.14)	<.001	1.46 (1.18-1.80)	.001
Family history of myocardial infarction	1.46 (1.16-1.83)	.001	1.36 (1.08-1.72)	.009
History of diabetes	2.34 (1.60-3.43)	<.001	1.78 (1.21-2.63)	.004
Current use of antihypertensives at study entry	1.74 (1.42-2.13)	<.001	1.39 (1.12-1.73)	.003
Incident erectile dysfunction	1.46 (1.20-1.76)	<.001	1.27 (1.05-1.55)†	.02

Prostate Cancer Prevention Trial のplacebo 群 (55歳以上 9457 人)

適切な指導を受け、4～8回服用しても効果がなければ医療機関へ

患者によっては本剤の服用を開始してから、挿入の成功、性交の成功及び性交の満足を得るため4回～8回程度の服用回数が必要となることもあると考えられる。したがって、本剤10 mg から20 mg への増量を判断する場合も、本剤10 mg で4～8回程度の試みを行ってから増量を決定すべきである（＝医療機関への受診をすすめるべき）と考える。

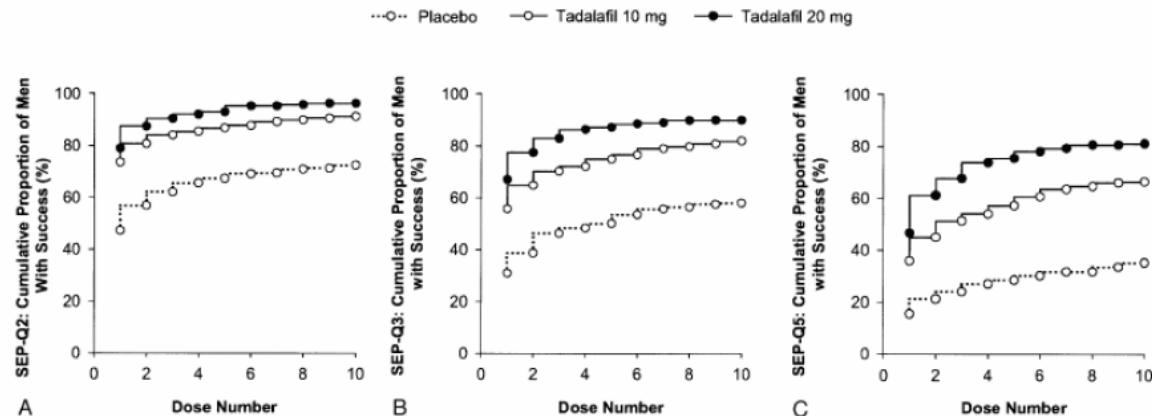


FIGURE 3. Cumulative proportion of men achieving first success through the first 10 doses. Cumulative proportions shown for first 10 doses and corresponding 10 attempts. (A) Cumulative proportion of men by dose able to achieve first successful penetration (SEP-Q2); (B) cumulative proportion of men by dose able to achieve first successful intercourse (SEP-Q3); and (C) cumulative proportion of men by dose satisfied with their sexual experience (SEP-Q5).

(C.C.Schulman, W.Shen, D.R.Stothard, H.Schmitt. Integrated Analysis Examining First-Dose Success, Success by dose, and Maintenance of Success Among Men Taking Tadalafil For Erectile Dysfunction. Urology. 2004;64(4):783-788. から引用)

タダラフィルの**OTC**化に関して

- PDE5は、cGMPの分解を抑制するだけで、過剰産生させることはなく中枢神経系には作用しない。
- 適正使用により、心血管リスクを上昇させることはない。
- 問診表により動脈硬化性疾患の早期発見につながる。
- ED治療薬の不適正使用を防止できる。
- 薬剤師や医療提供者による適切な指導が大切