



## 실데나필 복용 이후 발생한 청색시증에 대한 사례

이찬희<sup>1</sup> · 윤중식<sup>2</sup> · 지은희<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>가천대학교 약학대학, <sup>2</sup>대한약사회 지역약품안전센터  
(2019년 11월 11일 접수 · 2020년 2월 9일 수정 · 2020년 2월 11일 승인)

### A Case Report of Cyanopsia after Taking Sildenafil

Chan Hee Lee<sup>1</sup>, Joong Sik Yoon<sup>2</sup>, and Eunhee Ji<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Gachon University, Incheon 21936, Republic of Korea

<sup>2</sup>Regional Pharmacovigilance Center, Korean Pharmaceutical Association, Seoul 06708, Republic of Korea  
(Received November 11, 2019 · Revised February 9, 2020 · Accepted February 11, 2020)

#### ABSTRACT

The emergence of phosphodiesterase (PDE) 5 inhibitors gave rise to the solution for erectile dysfunction, starting with the development of sildenafil. Although their efficacy in treating erectile dysfunction has been shown, the side effects of PDE5 inhibitors, especially sildenafil, must be taken into consideration. A 64-year-old man received 100 mg of sildenafil and experienced blue vision in both eyes; however, after a day or so, his symptoms improved. The symptoms disappeared when he stopped administering sildenafil, but reappeared when the medication was re-administered. Therefore, he discontinued sildenafil treatment and was prescribed udenafil instead. After that, visual adverse events no longer occurred. Causality assessment showed that in this case, sildenafil-induced cyanopsia was “certain” under the World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) criteria and Korean causality assessment algorithm (Ver.2), and was “probable” according to the Naranjo scale. In addition, sildenafil also led to abnormal visual reactions in other cases. Sildenafil can also inhibit PDE6, which is present in retinal cells, unlike other PDE5 inhibitors. Thus, visual adverse reactions, such as blue vision, are the unique results of sildenafil, and other PDE5 inhibitors may be used to prevent them.

**KEYWORDS:** Sildenafil, cyanopsia, phosphodiesterase (PDE), adverse event, causality assessment

발기부전은 성인 남성의 50% 이상에서 발병할 수 있는데,<sup>1)</sup> phosphodiesterase (PDE) 5를 선택적으로 억제하는 sildenafil이 출시되면서 발기부전 치료의 새로운 지평을 열게 되었다.<sup>2)</sup> 이후 vardenafil, tadalafil, avanafil, udenafil 등 새로운 PDE5 억제제들이 발매되어 다양한 선택지를 제공하고 있다. 이들 약제는 PDE5를 억제함으로써 약효가 발현되는데 그로 인하여 두통, 홍조, 소화불량, 비충혈, 비인두염 등의 이상반응이 나타날 수 있다.<sup>3)</sup> 이러한 공통점에도 불구하고 각 약물별로 유발할 수 있는 이상반응들 중 상이한 부분이 있다.<sup>4,5)</sup> Sildenafil의 경우 두통이 ‘매우 흔하게’ 나타날 수 있으며 안면홍조 및 홍조, 소화불량, 시야 흐림, 시각장애, 청색시증이 ‘흔하게’ 나타날 수 있다. 특히나 눈에 발생하는 이상반응은 종류가 다양하게 알려져 있는데, ‘흔하지 않게’ 광시증이나 색시증, 충혈,

눈부심, 눈 통증 등이 나타날 수 있으며 ‘드물게’ 눈 부종, 눈 충창, 적색시증, 황색시증 등이 발생할 수 있다. Vardenafil은 sildenafil과 유사하지만 색각에 관한 유의한 변화를 유발하지는 않았다.<sup>3)</sup> Tadalafil의 경우, 투여 받은 환자의 2% 이상에서 발생하는 이상반응으로는 두통, 홍조, 소화불량 등이 있었다. 반면, 덜 빈번한 이상반응(<2%)으로 안과 이상반응에는 시야 흐림, 색각이상, 결막염(결막 충혈 포함), 눈 통증, 눈물 분비 증가, 눈꺼풀 부종 등이 있으나 이러한 이상반응들과 인과적 관련성은 확실하지 않다. 또 다른 PDE5 억제제인 avanafil은 두통, 홍조, 비인두염, 코막힘 등을 유발할 수 있으며 이명이나 시각이상, 눈 충혈 등은 임상시험에서 1% 미만으로 보고되었다. 동아제약에서 개발하여 2005년 국내 승인된 udenafil의 이상반응으로는 안면홍조와 두통이 가장 흔하며 비충혈, 안구충혈,

\*Correspondence to: Eunhee Ji, College of Pharmacy, Gachon University, 191 Hambakmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21936, Republic of Korea  
Tel: +82-32-820-4939, Fax: +82-32-820-4829  
E-mail: ehji@gachon.ac.kr

소화불량 등이 보고되었다.<sup>6)</sup> 이 약의 시각과 관련된 이상반응은 임상시험 923명의 환자 중 1% 미만으로 시야흐림, 안구통증, 색시증 등이 나타났으며 시각이상 사례는 100 mg 단일제에 대해 6년간 3,542명을 대상으로 진행된 시판 후 조사에서 보고된 1건 외에는 없었다.<sup>6)</sup>

PDE5 억제제의 시야 관련 이상반응은 흔하지는 않지만, sildenafil의 경우에는 일반적 주의사항에서 sildenafil이 멜라닌이 풍부한 망막에 대해 높은 친화도를 보이는 것이 동물실험에서 보고되었기 때문에 이 약물을 장기간 투여하는 동안 안과적 검사를 수행하는 등 주의를 기울여야 한다고 명시하고 있다.<sup>4)</sup> 또한 환자의 눈에 갑작스러운 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 환자에게 sildenafil을 포함한 PDE5 억제제 사용을 중지하도록 권고하라는 점을 통해 sildenafil에 의한 시야 부작용을 유의해야 함을 알 수 있다. 따라서 본 연구에서는 sildenafil을 복용한 후 청색시증이 나타난 남성 환자에 대한 사례를 보고하고, sildenafil과 청색시증 사이의 인과관계를 World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC),<sup>7)</sup> Naranjo 알고리즘<sup>8)</sup>과 한국형 인과성 평가 알고리즘(ver. 2)<sup>9)</sup>을 이용해 평가하고자 한다.

## 증례보고

64세 남성이 발기부전으로 인하여 sildenafil을 필요 시 수회 복용하다가, 최근 용량을 100 mg으로 증량하였다. 그런데 이때부터 약을 복용하고 나면 마치 선글라스를 쓴 것처럼 세상이 파랗게 보이다가 하루 정도 지나면 괜찮아지고, 다시 약을 복용하면 마찬가지로 현상이 반복되었다고 한다. 이후 sildenafil을 중단하고 udenafil로 처방을 변경하였는데, 더 이상 시야 관련 이상반응은 나타나지 않았다고 한다. 환자는 신장 약 170 cm, 체중 약 70 kg 정도로 그 나이대의 평균적인 체격이며, 확인된 만성질환이나 달리 복용하는 약이 없고 건강한 편이다. 상기 증상이 나타날 때까지 별도로 진단받은 안과질환은 없으며, 평소 안경도 착용하지 않았다.

## 인과성평가

상기 환자에게 발생한 이상반응을 의약품 부작용 용어 국제 표준 분류체계인 World Health Organization-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) 기준에 따라 분류하면 ‘청색시증(cyanopsia)’이다. 위 환자의 경우 sildenafil을 복용한 후 청색시증이 나타났고, 투약 중단 시 사라졌지만, 재투약시 다시 증상이 나타나는 것으로 보아 그 원인으로 sildenafil이 의심된다. 이에 따라 sildenafil과 청색시증 사이의 인과성을 WHO-UMC 기준, Naranjo 알고리즘 그리고 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver. 2.0 기준을 사용하여 평가하였다. 첫 번째로 WHO-UMC 기준으로 평가한 결과, 인과성이 ‘확실히(certain)’으로 나타났다. 이는 위 사례가 의약품 투여와 사용 사이 시간적 선후

관계가 타당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 설명되지 않으며, 의심 약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 호전을 보이고 재투여 시 증상이 재현되었기 때문이다(Supplementary Table 1). Naranjo 알고리즘에 따르면, 의심 약물이 해당 이상반응을 잘 일으키는 것으로 보고된 바 있고(+1), 이를 투여한 후 이상반응이 발생하였으며(+2), 이외에 이러한 이상반응을 일으킬 수 있는 다른 원인이 존재하지 않는다(+2)고 할 수 있다. 또한 의심 약물을 중단하고 이상반응이 호전되었고(+1), 재투여 후 이상반응이 다시 나타났으므로(+2), 인과성 평가 결과는 총 8점, ‘상당히 확실함(probable)’에 해당한다(Supplementary Table 2). 마지막으로, 한국형 인과성평가 알고리즘 ver 2.0에 따라 의심 약물 허가사항에 반영된 이상반응(+3)으로서, 투약과 증상 발생 선후관계가 합당하고(+3), 약물 중단 후 임상적 호전이 관찰되었으며(+3), 재투여로 같은 증상이 나타났다(+3). 더불어 환자는 이상사례 과거력이 없고(-1), 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않아(+1), 총 12점 ‘확실히(certain)’으로 평가되었다(Supplementary Table 3).

## 고 찰

Sildenafil을 복용한 후 발생한 눈에 대한 이상사례들이 다음과 같이 보고된 바 있다. 터키에서 27세의 남성이 sildenafil citrate 50mg을 30알 복용하고 동빈맥(sinus tachycardia)과 청색시야(blue vision)가 나타났다가 약 4시간 뒤 저절로 사라졌다.<sup>10)</sup> 중국에서는 32세 여성이 2000 mg의 sildenafil citrate를 복용 1시간 뒤 홍조, 어지러움, 색각 결손, 시야 흐림 등을 겪고 하루 동안 양쪽 눈에 시야 흐림이 나타났는데, 이후 38일 뒤 다른 치료 없이 시력이 완전히 회복되었다고 한다.<sup>11)</sup> 한 31세 백인 남성은 인터넷으로 구매한 액체 sildenafil citrate을 먹고 얼마 후 양쪽 눈에 적색 시야가 발생하였는데, 섭취한 정확한 용량을 알지 못했지만 50 mg/mL보다 많은 양을 섭취한 것으로 서술하였다.<sup>12)</sup>

Sildenafil을 비롯한 PDE5 억제제들은 성적 자극에 의한 음경 발기를 유도하는 작용기전을 가진다. 음경 발기는 음경해면체의 평활근 이완에 의해 동맥 내 혈류가 증가된 상태를 의미한다.<sup>13)</sup> 성적 자극에 의해 음경해면체의 sinusoid에서 nitric oxide (NO)가 방출되면 NO는 guanylyl cyclase를 활성화시켜 cGMP를 합성하고 세포 내 Ca<sup>2+</sup> 농도가 낮아진다.<sup>14-16)</sup> 이로 인해 음경해면체와 세동맥 평활근이 이완되고 혈류가 증가하여 발기가 유도된다.<sup>13)</sup> 이 과정에서 cGMP는 PDEs에 의해 농도가 균형적으로 조절되는데 sildenafil에 의해 cGMP-특이적 PDE5가 선택적으로 억제되면 cGMP가 농도가 높게 유지되어 발기가 지속된다.<sup>17,18)</sup> cGMP는 또한 망막 간상세포와 원추세포의 광전류(photocurrent)를 조절하는 주요 분자이기도 하다.<sup>19-21)</sup> 빛이 없을 때, 간상세포의 cGMP는 원형질막의 cGMP-gated

양이온 채널에 결합해 이를 열린 상태로 유지한다.<sup>16)</sup> 반대로 빛이 있을 때는 cGMP-특이적 PDE6가 활성화되고,<sup>16)</sup> 세포질의 cGMP가 가수분해되어 cGMP-gated 양이온 채널이 닫히게 되어 궁극적으로 2차 뉴런으로의 시각적 신호 전달이 감소된다.<sup>22,23)</sup> 따라서 위 기전에서 PDE6가 억제되면 cGMP나 cAMP의 농도가 높은 수준으로 유지되고 망막 세포가 사멸하여 망막의 성장과 분화에 큰 영향을 주게 되는데,<sup>24,25)</sup> 여기서 주목할 것은 sildenafil이 PDE6를 억제하는 물질로서 작용할 수 있다는 점이다. 이는 유전자 돌연변이 마우스를 이용한 *in vivo* 실험을 근거로 확인할 수 있다. 한 예로, Nivision-Smith의 마우스를 이용한 실험은 PDE6와 sildenafil에 의한 독성 사이의 관련성을 보여주고 있다. 이 실험에서 이용한 마우스 중 이형 접합 색소성 망막염 유전자(rd1<sup>+/+</sup>)를 가지는 돌연변이는 야생형보다 sildenafil citrate의 독성에 민감하게 반응하였다.<sup>26)</sup> 이는 rd1 돌연변이가 cGMP를 분해하는 PDE6의 결핍이 존재하고, 이로 인해 증가된 cGMP가 독성을 나타내기 때문이다.<sup>12)</sup> 또 다른 실험에서는 간상세포 PDE6의  $\alpha$  또는  $\gamma$  소단위가 결핍된 마우스를 이용하였는데, 이 경우 PDE6 활성이 눈에 띄게 낮으며 망막 내에서 기준치 최대 5배까지 초과하는 cGMP 농도가 유지됨을 보였다.<sup>27)</sup> 또한 sildenafil은 PDE5와 PDE6의 구조 및 서열이 유사하다. 간상세포의 PDE6 전효소(holoenzyme)는  $\alpha$ 와  $\beta$  촉매 소단위(catalytic subunit)와 2가지의 동일한 억제성  $\gamma$  촉매 소단위로 이루어져 있고 이 소단위들의 3차원 구조가 PDE5와 유사하다.<sup>28)</sup> 또한 PDE5와 PDE6는 공통된 조절 도메인을 가지는데 그 안에 포함된 tandem GAF 도메인(GAF a, GAF b)이 중요한 서열 상관관계를 나타낸다.<sup>28)</sup> 뿐만 아니라, PDE5와 PDE6 사이에는 효소 도메인(catalytic domains)의 높은 상동성과 금속 이온이 결합하는 자리의 유사성도 존재한다.<sup>28)</sup> 이러한 유사성으로 인해 sildenafil은 PDE5에 대해  $K_i$  값이 4 nM로 높은 선택성을 가지는 억제제이면서 간상세포의 PDE6에 대한  $K_i$  값은 30 nM 정도의 역가를 가지기도 한다.<sup>29)</sup> 때문에 sildenafil이 PDE5 억제 효과의 약 10% 비율로 망막의 PDE6를 억제할 수 있다.<sup>28,30,31)</sup>

PDE6 억제에 의한 시야 이상증상은 PDE5 억제제 중에서도 특히 sildenafil을 복용한 경우에 주로 발생한다.<sup>32)</sup> 이는 PDE5 억제제에 따라 PDE subtype에 대한 친화성과 활성이 다르기 때문이다. Sildenafil은 PDE5 선택성이 PDE6에 비해 10배 정도밖에 높지 않아<sup>33)</sup> PDE6를 쉽게 억제할 수 있는 반면, tadalafil의 경우 시각 장애와 관련된 PDE6에 대해 친화성이 상대적으로 매우 낮아 이러한 부작용을 거의 나타내지 않았다.<sup>32)</sup> 또한 tadalafil의 PDE6에 대한 선택성은 sildenafil보다 약 34배 정도 높았으나  $IC_{50}$ 이 약 88배 정도 높았다.<sup>34)</sup> Tadalafil이 PDE5 외 subtype 중에서 특별히 친화성을 나타내는 PDE는 PDE11로, PDE5에 대한 친화성의 약 20% 정도를 가지며 골격근에 주로 분포한다.<sup>35)</sup> Tadalafil에 의해 특이하게 등통증(back pain)이

나타날 수 있는데, 이것이 PDE11 억제에 의해 나타나는 부작용인지는 불확실하다.<sup>32)</sup> Vardenafil의 경우 sildenafil과 PDE 선택성을 비교했을 때, PDE6에 대한 선택성은 거의 차이가 없다. 반면, 다른 PDE 동종효소들에 대한 선택성이 상대적으로 더 크게 나타나는데 일례로 vardenafil의 PDE2에 대한 선택성은 약 6.9배 높고 PDE6에 대한 선택성은 약 1.3배 높다.<sup>34)</sup> 또 다른 PDE5 억제제인 avanafil은 sildenafil보다 모든 PDE 동종효소에 대해 선택성이 높으며, PDE6의 경우 약 7.5배, PDE1의 경우 약 26.7배 정도 높다.<sup>34)</sup> 그러나 avanafil의 PDE6에 대한  $IC_{50}$ 이 약 25배 높아 PDE6 억제에 의한 시야 이상반응이 잘 나타나지 않는 것으로 추정된다.<sup>34)</sup> 상기 증례에서의 환자가 이후에 처방 받은 udenafil은 PDE5에 대한 선택성은  $IC_{50}$ 이 8.25nM로 높으나 PDE1과 PDE6에 대한 선택성은 낮다.<sup>34)</sup> 이러한 이유 때문에 환자가 sildenafil에서 udenafil로 변경하여 복용한 뒤 청색시증 증상이 나타나지 않은 것으로 추정된다.

## 결론

현재 판매되고 있는 PDE5 억제제들은 같은 PDE5 억제 작용을 가짐에도 불구하고 이상반응에는 약물 간에 차이가 있다. Sildenafil 복용 후 발생한 청색시증에 대해 WHO-UMC 기준, Naranjo 알고리즘, 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준을 사용하여 인과성 평가를 시행한 결과 각각 확실함, 상당히 확실함, 확실함으로 나타났다. 이러한 시야관련 이상반응은 PDE6 친화성으로 인하여 발생한 것으로 보인다. PDE6 친화성은 각 약물별로 상이하야 tadalafil이나 udenafil의 경우 시야 흐림이나 색각 이상 등은 거의 나타나지 않는다. 따라서 PDE5 억제제 복용 중 이상반응이 발생되면 다른 종류의 약물로 교체할 것을 고려할 수 있다.

## 참고문헌

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG *et al.* Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151(1):54-61.
2. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, *et al.* EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol* 2006;49(5):806-15.
3. Huang SA, Lie JD. Phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors In the management of erectile dysfunction. *P T* 2013;38(7):407-19.
4. Ministry of Food and Drug Safety Integrated Medicine Information System. VIAGRA<sup>®</sup> Tablets 50 mg/ 100 mg (sildenafil citrate) 2014. Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=200410082>. Accessed August 16, 2019.
5. Ministry of Food and Drug Safety Integrated Medicine Information System. Cialis 10 mg (tadalafil) 2017. Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=200307768>. Accessed August 16, 2019.
6. Ministry of Food and Drug Safety Integrated Medicine Information System. Zyderna 100 mg (udenafil). Available from <https://nedrug>.

- mfds.go.kr/bpb/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=200500258. Accessed August 16, 2019.
7. World Health Organization (WHO) — Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Available from [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOCausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOCausality_assessment.pdf). Accessed Jun 17, 2019.
  8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
  9. Hong KS, Park BJ, Sin SG. Development of a Korean algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther* 2002;10:129-42.
  10. Guler S, Gokcek I, Guven I, *et al*. Blue vision and sinus tachycardia: sildenafil citrate overdose. *J Acad Emerg Med* 2015;6:87-9.
  11. Li Y-Y, Yu Y-J, Liu X-P, *et al*. Visual impairment with possible macular changes after a high dose of sildenafil in a healthy young woman. *Int J Ophthalmol* 2018;11(2):340-2.
  12. Yanoga F, Gentile RC, Chui TYP, *et al*. Sildenafil citrate induced retinal toxicity-electroretinogram, optical coherence tomography, and adaptive optics findings. *Retin Cases Brief Rep* 2018;12 (Suppl 1):S33-S40.
  13. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342(24):1802-13.
  14. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997;157(1):320-4.
  15. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, *et al*. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170(2):843-50.
  16. Laties A, Zrenner E. Viagra (sildenafil citrate) and ophthalmology. *Prog Retin Eye Res* 2002;21(5):485-506.
  17. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, *et al*. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996;8(2): 47-52.
  18. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. *J Biol Chem* 1999;274(20):13729-32.
  19. Miller WH, Nicol GD. Evidence that cyclic GMP regulates membrane potential in rod photoreceptors. *Nature* 1979;280(5717): 64-6.
  20. Ames A, 3rd, Barad M. Metabolic flux of cyclic GMP and phototransduction in rabbit retina. *J Physiol* 1988;406:163-79.
  21. Pugh EN, Jr., Lamb TD. Cyclic GMP and calcium: the internal messengers of excitation and adaptation in vertebrate photoreceptors. *Vision Res* 1990;30(12):1923-48.
  22. Lagnado L, Baylor D. Signal flow in visual transduction. *Neuron* 1992;8(6):995-1002.
  23. Ebrey T, Koutalos Y. Vertebrate photoreceptors. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(1):49-94.
  24. Lolley RN, Farber DB, Rayborn ME, *et al*. Cyclic GMP accumulation causes degeneration of photoreceptor cells: simulation of an inherited disease. *Science* 1977;196(4290):664-6.
  25. Ulshafer RJ, Garcia CA, Hollyfield JG. Sensitivity of photoreceptors to elevated levels of cGMP in the human retina. *Optom Vis Sci* 1980;19(10):1236-41.
  26. Nivison-Smith L, Zhu Y, Whatham A, *et al*. Sildenafil alters retinal function in mouse carriers of retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res* 2014;128:43-56.
  27. Tsang SH, Gouras P, Yamashita CK, *et al*. Retinal degeneration in mice lacking the gamma subunit of the rod cGMP phosphodiesterase. *Science* 1996;272(5264):1026-9.
  28. Cote RH. Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): similarities and differences to PDE5. *Int J Impot Res* 2004;16(1):S28-S33.
  29. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, *et al*. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue *in vitro* and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol* 1998;159(6):2164-71.
  30. Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, *et al*. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings *in vitro*. *Am J Cardiol* 1999; 83(5):3-12.
  31. Wallis RM. The pharmacology of sildenafil, a novel and selective inhibitor of phosphodiesterase (PDE) type 5. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1999;114 Suppl 1:22-6.
  32. Taylor J, Baldo OB, Storey A, *et al*. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors. *BJU Int* 2009;103(10):1392-5.
  33. Pfizer Labs. Full prescribing information for VIAGRA 2017. Available from <https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/viagra/adverse-reactions>. Accessed August 26, 2019.
  34. Kotera J, Mochida H, Inoue H, *et al*. Avanafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for erectile dysfunction. *J Urol* 2012;188(2):668-74.
  35. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2002;56(6):453-9.

**Supplementary Table 1.** Causality assessment using WHO-UMC criteria

Causality term	Assessment criteria
Certain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>• Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>• Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>• Event definitive pharmacologically or phenomenologically</li> <li>• Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
Probable/likely	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>• Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>• Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>• Rechallenge not required</li> </ul>
Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>• Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>• Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>• Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality</li> <li>• More data for proper assessment needed, or</li> <li>• Additional data under examination</li> </ul>
Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Report suggesting an adverse reaction</li> <li>• Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>• Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>

World Health Organization-Uppsala Monitoring Center, WHO-UMC

**Supplementary Table 2.** Causality assessment using Naranjo Scale

Question	Answer	Score
Are there previous conclusive reports on this reaction?	Yes	+1
Did adverse event appear after the suspected drug was administered?	Yes	+2
Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	Yes	+1
Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	Yes	+2
Are there alternative causes (other than the drug) that could have caused the reaction?	No	+2
Did the reaction reappear when a placebo was given?	Not known	0
Was the drug detected in any body fluid in concentrations known to be toxic?	Not known	0
Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	Not known	0
Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	No	0
Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	Not known	0
Total score		+8
Causality evaluation		Probable

Definite: ≥9, Probable: 5-8, Possible: 1-4, Doubtful: 0

**Supplementary Table 3.** Causality assessment using Korean causality assessment algorithm (ver. 2)

Items	Question	Answer	Score
Chronological relationship	Is there any information on chronological relationship of the suspected drug and ADR?	Appropriate chronologic relationship	+3
Dose reduction or discontinuation	Is there any information on dose reduction or discontinuation?	Clinical response after dose reduction	+3
Past ADR history	Have you ever experienced ADR with the same or similar drug?	No	-1
Concomitant medication	Is there any information on drugs being taken concomitantly?	No information	0
Non-drug cause	Is there any information on non-drug cause?	ADR not explained by non-drug cause	+1
Any known information on the suspected drug	Is there any information on the suspected drug?	Indicated in the drug label	+3
Readministration	Is there any information on re-administration?	Similar response to re-administration	+3
Specific tests	Specific tests such as plasma drug concentration monitoring?	No information	0
Total score		+12	
Causality evaluation		Certain	

Certain:  $\geq 12$ , Probable: 6-11, Possible: 2-5, Unlikely:  $\leq 1$