

シルデナフィルクエン酸塩(肺動脈性肺高血圧症を効能・効果とするものに限る)及びアミオダロン塩酸塩(経口剤に限る)の併用時の安全性について

令和3年1月15日
医薬安全対策課

1. 経緯

- シルデナフィルクエン酸塩(以下、「シルデナフィル」という。)は、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有し、「肺動脈性肺高血圧症」(以下、「PAH」という。)又は「勃起不全」を効能・効果とする医薬品である。また、アミオダロン塩酸塩(経口剤)(以下、「アミオダロン」という。)は、生命に危険のある再発性不整脈(心室細動等)で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合を効能・効果とする医薬品である。
- シルデナフィル及びアミオダロン^(※1)の併用に関しては禁忌である旨が、各添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項において注意喚起されている。

※1 アミオダロン(注射剤)との併用に関しては、「併用注意」とされている。

- 併用禁忌とされた根拠は以下のとおり。
 - ・ シルデナフィルと同様のホスホジエステラーゼ5阻害薬であるバルデナフィル塩酸塩水和物(以下、「バルデナフィル」という。)の製造販売承認審査において、臨床試験にて軽度のQT 間隔延長作用が認められたことから、強いQT 間隔延長作用を有するクラスⅢ抗不整脈薬であるアミオダロンとバルデナフィルの併用が禁忌とされた。
 - ・ 上述の臨床試験ではシルデナフィル^(※2)についても同様に軽度のQT 間隔延長作用が認められたことから、シルデナフィルについても同様にアミオダロンとの併用が禁忌とされた。

※2 当初の効能・効果は勃起不全のみであったが、その後 PAH の承認審査時に同様にアミオダロンとの併用が禁忌とされた。

- 一方、令和2年3月、一般社団法人日本循環器学会及び特定非営利活動法人日本小児循環器学会より、以下の理由から、シルデナフィル(PAH を効能・効果とするもの)(以下、「シルデナフィル(PAH)」という。)及びアミオダロンの併用禁忌の見直しを求める要望書が提出された。
 - ・ PAHでは、頻拍性不整脈を合併することがあり、その治療には心機能を抑制しに

くいアミオダロンが選択されることがしばしばある。頻拍停止後の発作の再発予防には経口剤も必要。

- ・ 临床上、シルデナフィル(PAH)は小児の保険適応もあり PAH に広く利用されており、当該患者で重篤な不整脈が発生した場合に、アミオダロンの併用が必要になる。

2. 調査結果

以下を踏まえ、シルデナフィル(PAH)とアミオダロンの併用禁忌を解除することは可能と判断した。

(1)シルデナフィル(PAH)及びアミオダロン併用の必要性について(報告書9～10 ページ)

- ・ 米国及び EU の関連する診療ガイドラインによれば、PAH と不整脈を併発した患者においてアミオダロンの投与を治療選択肢として考慮すべき場合があり、急性期以降の治療においては注射剤だけではなく経口剤のアミオダロンの投与が必要となる。
- ・ シルデナフィル(PAH)は、他のホスホジエステラーゼ5阻害薬と異なり、唯一小児への適応を有しており、小児における治療では現時点で代替がない。

(2) シルデナフィルの QT 間隔延長リスクについて(報告書 10～11 ページ)

- ・ 健康成人男性を対象とした、上述のバルデナフィルの製造販売承認審査時の臨床試験において、シルデナフィルに軽度な QT 間隔延長が認められている。
- ・ 国内のシルデナフィル(PAH)の特定使用成績調査及びその他の国内症例、外国症例において、シルデナフィルによる QT 間隔延長リスクを明確に示すものはなかった。
- ・ シルデナフィル(勃起不全を効能・効果とするもの)における QT 間隔延長関連の国内及び外国症例についてもシルデナフィルによる QT 間隔延長リスクを明確に示すものはなかった。

(3)シルデナフィル(PAH)及びアミオダロン併用時の安全性について(報告書 11～12 ページ)

- ・ QT 間隔延長に係る副作用について、明確にシルデナフィルとアミオダロンの併用によるものと判断できる症例は国内外で認められていない。
- ・ シルデナフィル(PAH)とアミオダロンの併用による、新たに注意喚起が必要とさ

れる事象の発現は国内外で認められていない。

- ・ 米国、EU、オーストラリア及びカナダの添付文書において、シルデナフィルとアミオダロンの併用は禁忌とされていない。

3. 対応方針

上記の調査結果からは、シルデナフィルによる QT 間隔延長リスクを完全に否定できないものの臨床上明らかなリスクは確認されておらず、一方で医療上の必要性が認められていることから、シルデナフィル(PAH)についてはアミオダロンとの併用投与によるベネフィットがリスクを上回ると考えられる。そのため、両剤の添付文書について、以下の改訂を行い、併用禁忌から併用注意としてはどうか。

- ・ アミオダロンの添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項のシルデナフィルに関する記載を、シルデナフィル(勃起不全を効能・効果とするもの)に限定し、「併用注意」の項にシルデナフィル(PAH)を追記
- ・ シルデナフィル(PAH)の添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項からアミオダロンに関する記載を削除して、「併用注意」の項にアミオダロンを追記