

調査結果報告書

令和2年11月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [販売名] ①レバチオ錠20mg、同ODフィルム20mg、同懸濁用ドライシロップ900mg
②アンカロン錠100 他
- [一般名] ①シルデナフィルクエン酸塩
②アミオダロン塩酸塩
- [承認取得者] ①ファイザー株式会社
②サノフィ株式会社 他
- [効能・効果] 別添1のとおり
- [用法・用量] 別添1のとおり
- [調査担当部] 医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

シルデナフィルクエン酸塩（以下、「シルデナフィル」）には、肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）を効能・効果とする製剤（以下、「シルデナフィル（PAH）」）と、勃起不全を効能・効果とする製剤（以下、「シルデナフィル（ED）」）がある。また、アミオダロン塩酸塩（以下、「アミオダロン」）には、経口剤及び注射剤がある。

シルデナフィルとアミオダロンの経口剤（以下、「アミオダロン（経口剤）」）の併用は禁忌である旨が、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おり、その設定の経緯は次のとおりである。

- ホスホジエステラーゼ5阻害薬（以下、「PDE5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」）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¹から、強いQT間隔延長作用を有するクラスⅢ抗不整脈薬との併用を禁忌とすることが適切と判断され、当該品目の添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項に「クラスⅢ抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロール等）」が記載された²。
- 上記を受け、アミオダロン（経口剤）の添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にバルデナフィルが追記され、また、上記の臨床試験¹にて、シルデナフィルにおいてもバルデナフィルと同様に軽度のQT間隔延長が認められていることを根拠に、「禁

¹ Evaluation of vardenafil and sildenafil on cardiac repolarization. Am J Cardiol 2004; 93: 1378-83

² バルデナフィル審査報告書（2004年4月23日）

https://www.pmda.go.jp/drugs/2004/P200400009/63000400_21600AMY00075_Q100_1.pdf

忌」及び「併用禁忌」の項にシルデナフィルが追記された（平成 19 年 3 月 23 日薬食安発第 0323001 号別紙 2）³。

- 上記を受け、シルデナフィル（ED）の添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にアミオダロン（経口剤）が追記された。当時、製造販売承認申請中であったシルデナフィル（PAH）についても、同様に「禁忌」及び「併用禁忌」の項にアミオダロン（経口剤）が記載された。

令和 2 年 3 月 2 日、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、臨床上、シルデナフィルは小児の保険適応もあり PAH に広く利用されているおり、当該患者で重篤な不整脈を合併した場合や、PAH ではないが Fontan 術後においてシルデナフィルが投与され、上室性頻拍が発生した場合に、アミオダロン（経口剤）の併用が必要となること等から、「アミオダロンとシルデナフィルの併用禁忌解除に関する要望書」（以下、「要望書」）が、厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬安全対策課（以下、「医薬安全対策課」）に提出された。医薬安全対策課は、令和 2 年 3 月 19 日付けで医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に対し、「アミオダロン塩酸塩（錠剤に限る）とシルデナフィルクエン酸塩（肺動脈性肺高血圧症を効能又は効果とするものに限る）の併用時の安全性に関する調査」について調査を依頼し、機構は当該依頼に基づく調査及び添付文書改訂の必要性の検討を行った。

機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目（別添 1 参照）についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

III. 製造販売承認取得者より提出された資料等の概要

1. 製造販売後におけるシルデナフィル（PAH）の QT 間隔延長関連症例

1-1. 国内症例

シルデナフィルの製造販売承認取得者の説明は以下のとおりである。

成人を対象としたシルデナフィル（PAH）の特定使用成績調査（調査期間：平成 20 年 4 月～平成 26 年 5 月）において、MedDRA® SMQ「トルサードドポアント／QT 延長」（狭域及び広域）（Ver. 18.0）を用いて抽出した結果、QT 間隔延長関連事象に該当する副作用は、全 3,304 例のうち 7 例 7 件で認められた。報告された事象は、失神（3 例 3 件）、心室性頻脈、心電図 QT 延長、意識消失及び突然死（各 1 例 1 件）であった。重篤性については、失神の 1 例は非重篤であり、他の 6 例は重篤であった。転帰については、「転帰死亡」は突然死の 1 件であり、「回復」が 3 件（失神 2 件、意識消失 1 件）、「軽快」が 3 件（心室性頻脈、

³ アミオダロン（注射剤）については、効能・効果が「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」及び「電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止」であり、緊急時に投与が必要な場合があること、使用が短期間であることから、経口剤と同様の注意喚起は不要とされ、「併用注意」の項にシルデナフィルが記載された。

心電図 QT 延長、失神各 1 件)であった。シルデナフィルと各事象との因果関係については、失神(重篤)2例のうち1例は、原疾患である心不全及び併用薬の影響が考えられ、もう1例は、本剤継続で軽快しており、うっ血性心不全等の基礎疾患の影響が考えられる。心室性頻脈の症例は、既往である拡張型心筋症及び冠攣縮性狭心症及び併用薬の影響が考えられる。また、心電図 QT 延長の症例は、併用薬による低カリウム血症が影響した可能性が考えられる。その他の3例については、症例の詳細が不明であることから、本剤との因果関係は明確でない。

小児を対象としたシルデナフィル (PAH) の特定使用成績調査(調査期間:平成29年9月~継続中)においては、調査票が回収・固定された290例のうち、MedDRA® SMQ「トルサードポアント/QT 延長」(狭域及び広域)(Ver. 23.0)に該当する副作用が発現した症例はなかった(令和2年5月時点)。

製造販売承認取得者が有する、国内における副作用のデータベースにおいて、上記の特定使用成績調査の症例以外では、MedDRA® SMQ「トルサードポアント/QT 延長」(狭域及び広域)(Ver. 23.0)に該当する副作用は、9例9件で認められた(令和2年5月時点)。報告された事象は、心室細動、心肺停止、失神(各2例2件)、心停止、心突然死、及び多臓器機能不全症候群(各1例1件)で、いずれも重篤症例であった。転帰については、「転帰死亡」は心室細動、心肺停止、心突然死、多臓器不全機能症候群の各1件であり、他は「回復」が心室細動の1件、「不明」が心肺停止、失神及び心停止の各1件であった。シルデナフィルと事象との因果関係については、心突然死の1例は、罹患している不整脈源性右室心筋症及びJ波症候群の影響や、クラリスロマイシン等のQT 間隔延長リスクが知られている併用薬の影響が考えられる。その他の症例については、症例の詳細が不明であることから、本剤との因果関係は明確でない。

なお、これまでに Thorough QT 試験は実施されていない。

1-2. 海外症例

シルデナフィルの製造販売承認取得者の説明は以下のとおりである。

製造販売承認取得者が有する、海外における副作用のデータベースにおいて、MedDRA® SMQ「トルサードポアント/QT 延長」(狭域及び広域)(Ver. 23.0)を用いて抽出した結果、シルデナフィル (PAH) のQT 間隔延長関連事象に該当する副作用は、15例18件で認められた(令和2年5月時点)。報告された事象は、心停止(5例5件)、失神(3例3件)、心室性頻脈、多臓器機能不全症候群(各2例2件)、心電図 QT 延長、心室細動、心細動、心肺停止、意識消失、及び突然死(各1例1件)であり、全て重篤症例であった。転帰については、「転帰死亡」は心停止4件、心肺停止1件、及び多臓器機能不全症候群2件、「未回復」は失神の1件、「軽快」は心細動の1件、「回復」は心室性頻脈2件、心停止、意識消失、突然死、失神、心室細動の各1件、「不明」は心電図 QT 延長、失神の各1件であった。シルデナフィルと事象との因果関係については、次のとおりである。心電図 QT 延長の1例では、事象に寄与した可能性のある併用薬(セルトラリン塩酸塩等)があり、胸痛を発現後、

アミオダロンが投与され、その後不明日に心電図 QT 延長が発現した症例であり、シルデナフィルと心電図 QT 延長との因果関係は明確でない。失神の 2 例、意識消失の 1 例では、心電図に関する情報がなく、シルデナフィルと心電図 QT 延長との因果関係は明確でない。他の症例では、いずれも、シルデナフィル投与との時間的関連が認められるが、原疾患 (PAH) や低血圧等の併存疾患の影響も考えられること、また、症例の詳細が不明であることから、本剤との因果関係は明確でない。

2. 製造販売後におけるシルデナフィルとアミオダロンの併用に関する使用経験

2-1. 国内症例

シルデナフィルの製造販売承認取得者の説明は以下のとおりである。

成人を対象としたシルデナフィル (PAH) の特定使用成績調査 (平成 20 年 4 月～平成 26 年 5 月) においては、全 3,304 例のうち、アミオダロンを併用した症例は 24 例であった。当該症例において、使用されたアミオダロンの投与経路は、経口剤のみが 21 例、静注剤のみが 2 例、経口剤及び静注剤が 1 例であった。副作用発現割合は、アミオダロンの併用無では 13.6% (447/3,280 例)、アミオダロンの併用有では 4.2% (1/24 例) であった。アミオダロンの併用有で副作用の発現が認められた 1 例の事象は非重篤の血圧低下で、転帰は軽快であった。当該症例では、シルデナフィル投与前からアミオダロン (経口剤) が投与されており、アミオダロンの投与終了から 1 年 6 か月後に血圧低下が発現しており、シルデナフィルとアミオダロンの併用との因果関係は明確でない。

小児を対象としたシルデナフィル (PAH) の特定使用成績調査においては、調査票が回収・固定された 290 例について、アミオダロンを併用した症例はなかった (令和 2 年 5 月時点)。

上記の特定使用成績調査の症例以外で、国内でシルデナフィル (PAH) とアミオダロンを併用した症例は 5 例集積しているが、いずれも副作用の発現は認められなかった (令和 2 年 5 月時点)。

2-2. 海外症例

シルデナフィルの製造販売承認取得者の説明は以下のとおりである。

製造販売承認取得者が有する、海外における副作用のデータベースを用いて、シルデナフィル (PAH) とアミオダロンを併用した症例を抽出した結果、94 例 303 件が該当した (令和 2 年 5 月時点)。うち、61 例が重篤で、33 例は非重篤であった。主な事象 (5 件以上) は、未承認の適応に対する製品使用 (18 件)、うっ血性心不全、頭痛 (各 10 件)、製品使用の問題、倦怠感 (各 8 件)、低血圧 (7 件)、適応外使用、呼吸困難、心不全 (各 6 件)、肺炎 (5 件) であった。転帰については、「転帰死亡」は 85 件、「未回復」が 70 件、「軽快」は 30 件、「回復」は 41 件、「不明」が 77 件であった。94 例において、MedDRA® SMQ「トルサードポアント/QT 延長」(狭域及び広域) に該当する事象が発現した症例は 5 例で、事象は、心停止 (3 件)、意識消失及び多臓器機能不全症候群 (各 1 件) であった。シルデナフィルとアミオダロンの併用と当該事象との因果関係評価は次のとおりであり、併用による事象

との因果関係を示唆する根拠となる症例はなかった。心停止の3例3件のうち2例2件では、事象に関連しうる基礎疾患やアミオダロン以外の併用薬があった。心停止の残りの1例1件については、症例の詳細が不明であり、因果関係は明確でない。意識消失の1例1件については、事象に関連しうる基礎疾患やアミオダロン以外の併用薬があった。多臓器機能不全症候群の1例1件については、症例の詳細が不明であり、因果関係は明確でない。

その他の89例における、シルデナフィルとアミオダロンの併用と事象との因果関係評価は以下のとおりであり、併用による事象との因果関係を示唆する症例はなかった。

まず、アミオダロンが複数の併用薬とともに「併用薬」として報告された72例のうち、35例（3件以上の事象はうっ血性心不全、未承認の適応に対する製品使用、心不全、倦怠感、心障害、めまい、呼吸困難、転倒、製品使用の問題、肺高血圧症）では、基礎疾患及びアミオダロン以外の併用薬の影響が疑われた。16例（3件以上の事象は未承認の適応に対する製品使用、製品使用の問題、処方に基づく過量投与）では、アミオダロン以外の併用薬の影響が疑われた。シルデナフィル（PAH）の使用上の注意に記載のある事象が報告された8例（事象は腰痛、下痢等）では、シルデナフィル単独による影響が疑われた。4例で死亡が報告されたが、いずれも情報不足で、因果関係を詳細に評価できなかった。3例（事象は脳血管発作等）では、基礎疾患の影響が疑われた。1例（低血圧）は、シルデナフィルとの関連は疑われるが、アミオダロンとの併用との因果関係については、情報不足のため明確でない。残りの5例（事象は視力低下等）については、情報不足のため明確でない。

次に、アミオダロンが複数の併用薬とともに「併用被疑薬」として報告された7例のうち、3例（事象は脳血管障害、間質性肺炎等）では、アミオダロン以外の併用薬の影響が疑われた。2例（事象は尿細管間質性腎炎等）では、基礎疾患及びアミオダロン以外の併用薬の影響が疑われた。残りの2例（事象は心不全、胆汁うっ滞性肝損傷等）については、症例の詳細が不明であり、因果関係は明確でない。

最後に、アミオダロンのみが「併用薬」または「併用被疑薬」として報告された4例、事象として「薬物相互作用」が報告された1例、併用薬として特定できない治療薬について言及されていた1例、乳児への適応外使用が報告された1例、及び「適応外使用」「製品使用の問題」「禁忌製品の処方」のみが報告された3例の計10例のうち、1例（事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加等）では、基礎疾患及びアミオダロン以外の併用薬の影響が疑われた。残りの9例については、症例の詳細が不明であり、因果関係は明確でない。

3. シルデナフィルのQT間隔延長リスクに関する公表文献等の記載状況

3-1. 海外添付文書の記載状況

シルデナフィル（PAH）の米国及びEU添付文書において、QT間隔延長リスクに関する記載はなかった。確認できたオーストラリア、カナダの添付文書においても、QT間隔延長リスクに関する記載はなかった（別添3参照）。

3-2. 公表文献（臨床使用に関するもの）

シルデナフィルの製造販売承認取得者の説明は以下のとおりである。

シルデナフィルと QT 間隔延長リスクに関連する臨床使用に関する文献を Embase、MEDLINE 及び医中誌 Web を用いて検索したところ（検索条件は別添 2-1 参照）、シルデナフィルが QT 間隔延長に関連するとの内容を含むものは、バルデナフィルの添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項に「クラスⅢ抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロール等）」を記載した際の臨床試験 1 試験であった。当該試験の内容は以下のとおりである。

健康成人男性 58 例を対象に、バルデナフィル 10mg、同 80mg、シルデナフィル 50mg、同 400mg、モキシフロキサシン 400mg 及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により単回投与し、12 誘導心電図を各単回投与前に 3 回（投与 30 日以内、30 分前及び 15 分前）及び投与後に 5 回（30 分後、1 時間後、1.5 時間後、2.5 時間後及び 4 時間後）測定した。その結果、QTcF 間隔の延長時間（点推定値（90%信頼区間））は、シルデナフィル 50mg 投与では 6（5-8）ms、400mg 投与では 9（8-11）ms であり、陽性対照とされたモキシフロキサシンでは、8（6-9）ms であった。なお、QT 間隔の絶対値の延長時間は、シルデナフィル 50mg 投与では -2（-4-0）ms、400mg 投与では -1（-3-1）ms、モキシフロキサシンでは 3（1-5）ms であった。¹

シルデナフィルの製造販売承認取得者は、次のとおり考察している。本試験より、シルデナフィル 50mg 及び 400mg の投与により QTcF 間隔が延長する傾向が認められていることから、シルデナフィルが QT 間隔を延長させる可能性は否定できない。

他、臨床使用における、シルデナフィルの QT 間隔に関する記載のあった文献の概要を以下に示す。

- 勃起不全患者 36 例を対象に、シルデナフィル 50mg 投与後の QT 間隔を測定したところ、シルデナフィル投与前、投与 1 時間後及び投与 4 時間後において、QTc の最大値（平均値±標準偏差）はそれぞれ 437±24、441±16 及び 440±14ms であり、QTc の最小値はそれぞれ 401±21、404±16 及び 408±16ms であった。シルデナフィル投与前後で QTc に統計的有意差はなかった。⁴
- PDE5 阻害薬と併用薬についての安全性をまとめた総説において、過去の複数の文献報告より、シルデナフィル及びタダラフィルが QT 間隔に統計学的に有意な変化をもたらすことは示されなかった。⁵
- 勃起不全に使用する PDE5 阻害薬と心血管系リスクについてまとめたガイドラインにおいて、シルデナフィル及びタダラフィルでは、統計学的に有意な QTc 間隔の変化は

⁴ Sildenafil citrate does not affect QT intervals and QT dispersion: An important observation for drug safety. Ann Noninvasive Electrocardiol 2003; 8: 14-7

⁵ The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. J Endocrinol Invest 2008; 31: 799-808

観察されなかった。⁶

3-3. 公表文献（非臨床試験に関するもの）

シルデナフィルの製造販売承認取得者の説明は以下のとおりである。

シルデナフィルと QT 間隔延長リスクに関連する非臨床試験に関する文献については、シルデナフィルの製造販売承認審査時の試験を確認し、また、心筋細胞の遅延整流 K⁺チャンネル (IK) の速い成分 (IKr) を形成する K⁺チャンネルサブユニット分子であると推定されている human ether-a-go-go-related gene (hERG) チャンネルについて、PubMed を検索した。その結果、シルデナフィルが QT 間隔延長に関連するという内容を含むものは、シルデナフィルは pinacidil (ATP 感受性 K⁺チャンネルを開く作用を有する薬剤) 誘発性の心臓の Na⁺/Ca²⁺交換電流 (INCX1) の増強をさらに増加させたという試験⁷ 報であった。当該研究において、臨床的意義は現時点では不明とされている。

その他は、QT 間隔延長リスクとの関連は認められなかったとの内容であった。シルデナフィル (ED) の製造販売承認審査時に評価されたものを含め、非臨床試験におけるシルデナフィルの QT 間隔延長リスクに関する公表文献の概要は以下のとおりであった。

- ヒト胎児腎細胞に QT 間隔の延長を引き起こす薬剤が阻害することが知られている human ether-a-go-go-related gene (hERG) チャンネルを強制発現させたモデルでは、シルデナフィルが hERG チャンネルへ影響を示す濃度 (IC₅₀ 33μM) は、シルデナフィルの臨床用量での血漿中濃度 (C_{max total} ~0.843μM) と乖離していた⁸。
- イヌにシルデナフィルを 0.3、1 又は 3mg/kg の用量で単回経口投与し、心電図測定を行ったところ、シルデナフィルが心臓の刺激伝導系に直接影響を及ぼすことを示唆する変化は認められなかった⁹。
- イヌにシルデナフィルを 0、5、20 又は 80mg/kg/日の用量で 1 か月間経口投与し、心電図測定を行ったところ、20 及び 80mg/kg/日群で P 波振幅の増大及び QT 間隔短縮が認められた¹⁰。
- イヌにシルデナフィルを 0、3、15 又は 50mg/kg/日の用量で 6 か月間経口投与し、投与開始前、試験第 6 週、第 15 週及び第 23 週に心電図測定を実施したところ、15 及び 50mg/kg/日群で QT 間隔短縮が認められた (投与 15 週で-5%、23 週で-10%)。また、各群の一部の動物において心電図の変化として洞性不整脈、洞停止、一過性の第一度又は第二度房室ブロック、及び期外収縮又は補充収縮が認められたが、発現は散発的であり、

⁶ Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol 2005; 96(12B): 85M-93M

⁷ Cardiac Na⁺/Ca²⁺ exchange stimulators among cardioprotective drugs. J Physiol Sci 2019; 69(6): 837-49

⁸ Absence of clinical important HERG channel blockade by three compounds that inhibit phosphodiesterase 5 - sildenafil, tadalafil, and vardenafil. Eur J Pharmacol 2004; 502: 163-7

⁹ Report Number HO-01-01: ViagraTM (sildenafil citrate) NDA 5.B Nonclinical Pharmacology. Pfizer Central Research, Sandwich, Kent, U.K. CT13 9NJ

¹⁰ Study Report 90125. 1-Month oral toxicity in dogs.

シルデナフィルの製造販売承認取得者は、投与に起因しない変化であると判断した¹¹。

- イヌにシルデナフィルを 0、3、10 又は 50mg/kg/日の用量で 12 か月経口投与し、投与開始前、第 12～14 日、第 194～197 日及び第 342～345 日に血圧及び心電図を測定したところ、血圧の変化は認められず、一部の群で心拍数増加が認められた。シルデナフィルの製造販売承認取得者は、心拍数増加は、シルデナフィルの血管拡張作用による代償性的変化と判断した。また、統計的に有意な P 波振幅の増大並びに PQ 及び QT 間隔短縮が認められた。シルデナフィルの製造販売承認取得者は、PQ 及び QT 間隔短縮は心拍数増加に起因するものと判断した^{12,13}。

4. シルデナフィルとアミオダロンの併用時の安全性に関する公表文献等の記載状況

4-1. 海外添付文書の記載状況

シルデナフィル (PAH) の米国、EU、オーストラリア及びカナダ添付文書において、アミオダロンとの併用に関する記載はなかった (別添 3 参照)。

アミオダロン (経口剤) の EU 及びオーストラリア添付文書においては、Interactions with other Medicinal Products and Other Forms of Interaction の項に、アミオダロンが影響を与えうる併用薬として、CYP3A4 の基質の一つにシルデナフィルの記載があった。アミオダロン (経口剤) の米国及びカナダ添付文書においては、シルデナフィルとの併用に関する記載はなかった (別添 3 参照)。

4-2. 国内外の診療ガイドラインにおける記載状況

国内、米国及び EU の肺高血圧症又は不整脈に関連する診療ガイドライン¹⁴におけるシルデナフィルとアミオダロンとの併用に関する記載を確認したが、シルデナフィルとアミオ

¹¹ Study Report 91099. 6-Month oral toxicity in dogs.

¹² Study Report 95039. 12-Month oral toxicity study in beagle dogs.

¹³ Electrocardiography, in Canine Cardiology. Saunders Company, Philadelphia 1970; 102-69

¹⁴ 確認した診療ガイドラインは以下のとおり。

- 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016
- 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2016; 133: e506-74
- Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015; 132: 2037-99
- 2016 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016; 9: 443-88
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37: 2893-962
- 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019; 73: e81-e192
- 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2019; 140: e125-e151

ダロンの併用時のリスクに関連する記載はなかった。

4-3. 公表文献

国内外におけるシルデナフィルとアミオダロンとの併用に関する文献を Embase、MEDLINE 及び医中誌 Web を用いて確認したが（検索条件は別添 2-2 参照）、シルデナフィルとアミオダロンの併用によるリスク増加を示す内容は確認されなかった。

IV. 機構における調査の概略

1. シルデナフィル（PAH）及びアミオダロン（経口剤）併用の必要性に関する調査

シルデナフィル（PAH）とアミオダロン（経口剤）が医療上必要とされる場合について、米国及び EU の関連する診療ガイドラインを確認した。確認した結果は以下のとおりである。

1.1 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2015 年版) (欧州心臓病学会、欧州呼吸器学会)¹⁵

不整脈は、PAH 患者で臨床的に問題となる。特に、症候性上室性不整脈の存在は、予後不良の前兆となる可能性がある。PAH 患者では、致死的な心室性不整脈は稀であり、PAH 患者での心停止例 132 例において、心室細動は 8%であったとのデータがある。PAH または慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者 231 例を長期追跡した試験では、上室性頻拍の年間発生率は 2.8%であった。心房粗動及び心房細動が多く、右心不全の徴候を伴う臨床上の病態悪化をもたらした。持続性心房細動は、2 年死亡率 > 80% という結果と関連しており、洞調律の安定は、良好な長期生存と関連していた。以上の知見は、除細動後の安定した洞調律の維持が、PAH 患者の重要な治療目標であると考えられるべきと示している。安定した洞調律を得るため、有効性に関するデータが不足していても、経口アミオダロン等の陰性変力作用のない抗不整脈薬での予防を考慮する必要がある。

1.2 ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) (2010 年版) (欧州心臓病学会)¹⁶

- 不整脈は、成人先天性心疾患患者の入院の主な理由であり、罹患率、死亡率を高める要因である。
- 先天性心疾患の患者の大部分、特に全身から肺へのシャントの患者は、治療せずに放置すると、PAH を発症する。心房中隔欠損、心室中隔欠損、または他のチアノーゼ性心疾患患者 1,877 例のうち、28%が肺高血圧症で、12%がアイゼンメンジャー症候群であった。最近の調査では、中隔欠損のある成人先天性心疾患患者 1,824 例のうち、6.1%が

¹⁵ Galiè N, et al. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016

¹⁶ Baumgartner H, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Eur Heart J. 2010; 31: 2915-57

PAH であり、3.5%がアイゼンメンジャー症候群であった。

- ボセンタン以外のエンドセリン受容体拮抗薬、PDE5 阻害薬、プロスタノイドは、アイゼンメンジャー症候群を呈する WHO 機能分類Ⅲc において考慮されるべきとされている（推奨クラスⅡa（Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy））。

1.3 PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease (2014 年版) (Partnership Between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES)、Heart Rhythm Society)¹⁷

アミオダロンは、心房細動の患者の洞調律を維持するための最も効果的な抗不整脈薬であり、心不全の状況で選択される薬剤である。ただし、長期の治療は、特に若い成人では、時間と用量に依存する副作用（肺、肝臓、甲状腺、心臓等への影響）によって制限される。副作用に対する標準的な予防措置を行えば、アミオダロンは、心室肥大又は機能不全、若しくは冠動脈疾患の存在下で、先天性心疾患、心房内リエントリー性頻拍及び心房細動を有する患者の洞調律を長期にわたり維持するための第一選択の抗不整脈薬と見なすことができる。

以上を踏まえ、機構は、以下の理由から、シルデナフィル（PAH）とアミオダロン（経口剤）の併用について、医療上の必要性が認められると考える。

- 右心不全は PAH の重症度や予後を規定する因子とされており（肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）（日本循環器学会、日本肺高血圧・肺循環学会等））、右心不全を伴う PAH 患者が不整脈を併発した場合、不整脈に対する薬物治療としては心機能抑制作用の弱い（陰性変力作用のない）アミオダロンの投与が治療選択肢として考慮されること。
- 先天性心疾患患者は、PAH を併発することがあり、その場合不整脈の管理が重要であること。特に、PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease¹⁷において、先天性心疾患患者における洞調律維持の目的で、アミオダロンが第一選択とされていること。
- 急性期以降の治療においては、アミオダロンは注射剤だけではなく経口剤の投与が必要となること。
- シルデナフィル（PAH）は、他の PDE5 阻害薬と異なり、唯一小児への適応を有しており、小児用製剤が存在することから、小児における治療では現時点で代替がないこと。

2. シルデナフィルの QT 間隔延長リスクに関する調査

シルデナフィルの製造販売承認取得者は、シルデナフィルの QT 間隔延長リスクについて、以下のように説明している。

¹⁷ Khairy P, et al. Can J Cardiol. 2014 Oct;30(10):e1-e63

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、海外症例においては、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。

関連する臨床試験に関しては、ICH E14 ガイドラインにおいて、「平均 QT/QTc 間隔の延長が 5ms 前後、あるいはそれ未満の薬剤は、TdP を引き起こさないようである。それは薬物のリスクが増大しないためなのか、あるいはリスクは増大するが非常に小さくて検出できないためなのかは不明である。」との記載があり、バルデナフィルの併用禁忌にクラス III 抗不整脈薬が記載された際の根拠となった臨床試験 1 試験（「III. 製造販売承認取得者より提出された資料等の概要 3. シルデナフィルの QT 間隔延長リスクに関する公表文献等の記載状況 3-2. 公表文献（臨床使用に関するもの）」参照）からは、シルデナフィル投与後の QT 間隔延長リスクは、臨床的に大きな問題となる程度ではないと考えられるものの、否定できない。

機構において、シルデナフィル(ED)における QT 間隔延長関連症例も確認した。MedDRA[®] SMQ「トルサードポアント/QT 延長」（狭域及び広域）（Ver. 23.0）に該当する症例は、国内症例では 12 例、海外症例では 180 例（当局報告症例）であったが、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（令和 2 年 5 月時点）。

機構は、バルデナフィルの併用禁忌にクラス III 抗不整脈薬が記載された際の根拠となった臨床試験から、シルデナフィル投与後の QT 間隔延長リスクは否定できないと考える。

3. シルデナフィル（PAH）及びアミオダロン（経口剤）併用時の安全性に関する調査

シルデナフィルの製造販売承認取得者は、シルデナフィル（PAH）及びアミオダロン（経口剤）併用時の安全性について、以下のように説明している。

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、海外症例、国内外の診療ガイドラインや公表文献を確認したが、シルデナフィル（PAH）とアミオダロン（経口剤）の併用による副作用の発現を裏付けるものは確認されなかった。

以上より、シルデナフィル（PAH）及びアミオダロン（経口剤）の相互作用によると考えられる安全性上の懸念は特に認められていないことから、両医薬品の併用禁忌を維持する必要性はなく、「併用注意」の項での注意喚起が妥当と考える。

機構は、以上の製造販売承認取得者の説明について、国内においては、現在両薬剤の併用は禁忌とされており、併用時の安全性について十分な情報が収集されているとは言えないことから、留意が必要と考える。しかしながら、以下の点から、シルデナフィル（PAH）とアミオダロン（経口剤）の併用時の安全性について臨床上明らかな問題は認められていないと考える。

- 当初併用禁忌の理由とされた 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こと。

- 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こと。
- 米国、EU、オーストラリア及びカナダ添付文書において、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こと。

4. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、シルデナフィルによる QT 間隔延長リスクは否定できないものの、「併用注意」の項において注意喚起を行い、致死的不整脈治療の経験を有する循環器専門医と連携し、引き続き適切な安全性監視・情報提供を行うことを前提に、以下の理由等から、シルデナフィル (PAH) とアミオダロン (経口剤) の併用についての禁忌を解除することは可能と考える。

- 現時点で、シルデナフィル (PAH) とアミオダロン (経口剤) 併用時の安全性について臨床上明らかな問題は認められていないこと。
- PAH による右心不全を伴う不整脈等、医療上の需要、医療環境から、シルデナフィル (PAH) とアミオダロン (経口剤) の併用投与のベネフィットがリスクを上回ると考えられる症例があること。

なお、アミオダロン (経口剤) の EU 添付文書においては、CYP3A4 で代謝される薬剤であるとの理由から、シルデナフィルとの併用について注意喚起がなされているが、この点については、シルデナフィル (PAH) の国内の現行添付文書において、「併用注意」の項に「CYP3A4 阻害薬」の記載があること、アミオダロンの国内の現行添付文書においても、「併用注意」の項に「CYP3A4 で代謝される薬剤」の記載があり、一定の注意喚起はなされていることから、追加の注意喚起は不要と考える。

また、シルデナフィル (ED) については、心血管系障害を有する等性行為が不相当と考えられる患者は禁忌とされており、アミオダロン (経口剤) との併用の医療上の必要性は高くないと考えることから、現行の併用禁忌のままとするのが適切と考える。

以上より、別添 4-1 及び別添 4-2 の改訂案のとおり、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 (経口剤) に関する記載を削除して「併用注意」の項にアミオダロン (経口剤) を追記し、また、アミオダロン (経口剤) 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 (ED) に限定し、「併用注意」の項にシルデナフィル (PAH) を追記することは可能であると判断した。

なお、アミオダロン (注射剤) との併用に関して、使用される状況はアミオダロン (経口剤) とは異なるものの、「併用注意」の項においては投与経路を限定せず「アミオダロン」

を追記し、あわせて注意喚起を行うことが適切と判断した。

5. 専門協議

以上の機構の判断について、専門委員より、シルデナフィルによる QT 間隔延長リスクは、否定はできないものの明確ではないこと、臨床上、シルデナフィル (PAH) とアミオダロン (経口剤) の併用はベネフィットがリスクを上回ると考えられる等の意見が出され、機構の判断は支持された。

V. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ、別添 4-1 及び別添 4-2 に示すとおり添付文書の使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

別添 1

調査対象品目

	販売名	一般名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
①	レバチオ錠 20mg、同 OD フィルム 20mg、同懸濁 用ドライシロ ップ 900mg	シルデナフィ ルクエン酸塩	ファイザー株 式会社	肺動脈性肺高血圧症	<p>〈レバチオ錠・同 OD フィルム〉</p> <p>成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20mg を 1 日 3 回経口投与する。</p> <p>1 歳以上の小児 体重 20kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20mg を 1 日 3 回経口投与する。</p> <p>〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉</p> <p>成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20mg を 1 日 3 回経口投与する。</p> <p>1 歳以上の小児 体重 8kg 以上 20kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10mg を 1 日 3 回経口投与する。</p> <p>体重 20kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20mg を 1 日 3 回経口投与する。</p>
②	アンカロン錠 100 他	アミオダロン 塩酸塩	サノフィ株式 会社 他	生命に危険のある下記の再 発性不整脈で他の抗不整脈	<p>導入期 通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として 1 日 400mg を 1 ～ 2 回に分けて 1 ～ 2 週間経口投与する。</p>

	販売名	一般名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
				薬が無効か、又は使用できない場合 心室細動、心室性頻拍、心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動	維持期 通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日 200mg を1～2回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

別添 2-1

検索日：令和2年6月4日

Embase

Database: Embase <1974 to 2020 June 04>

Search Strategy:

-
- 1 exp heart arrhythmia/ or (palpitation\$ or cardiopalm\$ or polycardia\$ or arrhythmia\$ or tachycardia\$ or tachysystol\$ or extrasystol\$ or ((ventricul\$ or ventricl\$ or atrial\$ or auricul\$) adj2 (fibrillat\$ or flutter\$))).mp. (552721)
 - 2 exp heart ventricle tachycardia/ or exp heart ventricle fibrillation/ or exp heart ventricle flutter/ or exp heart ventricle extrasystole/ or ((Torsade\$ adj1 de adj1 Pointes\$) or (Ventric\$ adj3 (tachycard\$ or fibrillat\$ or Flutter\$)) or (Prematur\$ adj2 Ventric\$ adj2 Contract\$)).mp. (92516)
 - 3 1 or 2 (563113)
 - 4 (severit\$ or severe\$ or serious\$ or critical or fatal or iethal or deadly or killer or thanatophoric or exacerbat\$ or worse or precipitat\$ or aggravat\$).mp. (4071714)
 - 5 exp hospitalization/ or exp hospital patient/ or ((hospital\$8 adj3 (patient? or admit\$3 or admission?)) or hospitaliz\$ or inpatient?).mp. (1042618)
 - 6 4 or 5 (4816755)
 - 7 3 and 6 (160415)
 - 8 exp pulmonary hypertension/ or ((pulmonar\$ or lung\$) adj2 hypertens\$).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (101230)
 - 9 7 and 8 (5076)
 - 10 exp *heart arrhythmia/ or (palpitation\$ or cardiopalm\$ or polycardia\$ or arrhythmia\$ or tachycardia\$ or tachysystol\$ or extrasystol\$ or ((ventricul\$ or ventricl\$ or atrial\$ or auricul\$) adj2 (fibrillat\$ or flutter\$))).ti. (222477)
 - 11 9 and 10 (435)

12 exp *pulmonary hypertension/ or ((pulmonar\$ or lung\$) adj2 hypertens\$.ti. (48562)

13 11 and 12 (128)

14 limit 13 to (abstracts and english language) (104)

15 limit 14 to medline (2)

16 14 or 15 (104)

17 limit 16 to conference abstracts (47)

18 16 not 17 (57)

MEDLINE

Database: OVID MEDLINE(R) 1946-present, OVID MEDLINE(R) In-Process & Epub Ahead of Print

Search Strategy:

1 exp Hypertension, Pulmonary/ or ((pulmonar\$ or lung\$) adj2 hypertens\$.mp. (53733)

2 exp Arrhythmias, Cardiac/ or (palpitation\$ or cardiopalm\$ or polycardia\$ or arrhythmia\$ or tachycardia\$ or tachysystol\$ or extrasystol\$ or ((ventricul\$ or ventricl\$ or atrial\$ or auricul\$) adj2 (fibrillat\$ or flutter\$))).mp. (299496)

3 exp Tachycardia, Ventricular/ or exp Ventricular Fibrillation/ or exp Ventricular Flutter/ or exp Ventricular Premature Complexes/ or ((Torsade\$ adj1 de adj1 Pointes\$) or (Ventric\$ adj3 (tachycard\$ or fibrillat\$ or Flutter\$)) or (Prematur\$ adj2 Ventric\$ adj2 Contract\$)).mp. (56208)

4 2 or 3 (2975036)

5 (severit\$ or severe\$ or serious\$ or critical or fatal or iethal or deadly or killer or thanatophoric or exacerbat\$ or worse or precipitat\$ or aggravat\$).mp. (2975036)

6 3 and 5 (10156)

7 1 and 6 (85)

8 exp Hospitalization/ or exp Inpatients/ or ((hospital\$8 adj3 (patient? or admit\$3 or admission?)) or hospitaliz\$ or inpatient?).mp. (577390)

9 5 or 8 (3398544)

10 4 and 9 (59753)

11 1 and 10 (962)

12 exp *Hypertension, Pulmonary/ or ((pulmonar\$ or lung\$) adj2 hypertens\$.ti,ab. (48931)

13 11 and 12 (902)

14 exp *Hypertension, Pulmonary/ (28051)

15 13 and 14 (212)

16 exp *Arrhythmias, Cardiac/ or exp *Tachycardia, Ventricular/ or exp *Ventricular Fibrillation/ or exp *Ventricular Flutter/ or exp *Ventricular Premature Complexes/ (160588)

17 15 and 16 (51)

医中誌 Web

#1 不整脈/TH or (不整脈/TH or 不整脈/AL) or ("不整脈"/TH or "Arrhythmias, Cardiac"/AL) or (不整脈/TH or Arrhythmia/AL) or (不整脈/TH or Arrhythmia/AL) or ("不整脈"/TH or "Cardiac Dysrhythmia"/AL) or ("不整脈"/TH or "Irregular Pulse"/AL) or ("不整脈"/TH or "Pulsus Heterochronicus"/AL) or ("不整脈"/TH or "Pulsus Irregularis"/AL) or (不整脈/TH or 三段脈/AL) or (不整脈/TH or 心律動異常/AL) or ((心拍數/TH or 動悸/AL) or (頻拍/TH or 動悸/AL) or (不整脈/TH or 動悸/AL)) or (不整脈/TH or 脈拍異常/AL) or 不整脈-洞性/TH or 不整脈-心室性/TH or 不整脈-呼吸性洞性/TH or (心房細動/TH or 心房細動/AL) or (心房粗動/TH or 心房粗動/AL) [162,845 件]

#2 肺高血圧症/TH or (肺高血圧症/TH or 肺高血圧症/AL) or Ayerza/AL or "Pulmonary Arterial Hypertention"/AL or ("肺高血圧症"/TH or "Pulmonary Hypertension"/AL) or ("肺高血圧症"/TH or "Pulmonary Hypertension"/AL) or (肺高血圧症/TH or 肺血管昇圧/AL) or (肺動脈/TH or 肺動脈/AL) [53,902 件]

#3 #1 and #2 [1,989 件]

#4 重篤/AL or 重症/AL or 致死/AL [303,850 件]

#5 #3 and #4 [285 件]

#6 (#5) and (DT=2018:2020) [34 件]

#7 (#3) and (DT=2018:2020) [189 件]

#8 (#7) and (AB=Y and PT=会議録除く) [114 件]

別添 2-2

検索日：令和2年6月4日

Embase

Database: Embase <1974 to 2020 June 04>

Search Strategy:

1 exp amiodarone/ or amiodarone.mp. or Aldarin.mp. or aldarone.mp. or Amidaron.mp. or amidarone.mp. or amidarone chlorhydrate.mp. or amidodacore.mp. or aminodarone.mp. or amiobal.mp. or amiobeta.mp. or amiocar.mp. or amiodacore.mp. or amiodar.mp. or amiodarex.mp. or amiodaron.mp. or amiodarona.mp. or amiodarone chlorhydrate.mp. or amiodarone hydrochloride.mp. or amiogamma.mp. or amiohexal.mp. or amiorit.mp. or amiotach.mp. or amniodarone.mp. or amyodarone.mp. or ancaron.mp. or ancoron.mp. or angiodarona.mp. or angoron.mp. or aratac.mp. or arycor.mp. or atlansil.mp. or braxan.mp. or cardinorm.mp. or cardiorona.mp. or corbionax.mp. or cordarex.mp. or cordaron.mp. or cordarone.mp. or cordarone.mp. or cordarone x.mp. or cordorone.mp. or cornaron.mp. or coronovo.mp. or darmil.mp. or daronal.mp. or diarona.mp. or escodaron.mp. or eurythmic.mp. or forken.mp. or hexarone.mp. or kendaron.mp. or l 34.mp. or l 3428.mp. or miodar.mp. or miodarone.mp. or miodrone.mp. or nexterone.mp. or pacerone.mp. or procor.mp. or riva amiodarone.mp. or riva-amiodarone.mp. or rivodaron.mp. or rythmarone.mp. or sedacoron.mp. or sedacorone.mp. or tachydaron.mp. or tiaryt.mp. or trangorex.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (38825)
2 exp SILDENAFIL/ or SILDENAFIL\$.mp. or REVATIO.mp. or VIAGRA.mp. or ACETILDENAFIL.mp. or HEMOSILDENAFIL.mp. or HYDROXYHOMOSILDENAFIL.mp. or NCX 911.mp. or NCX911.mp. or UK 92480 10.mp. or UK92480 10.mp. or UK 9248010.mp. or UK9248010.mp. (22250)
3 1 and 2 (326)
4 exp combination drug therapy/ or exp drug combination/ or CB.fs. or (combin\$ or concurren\$ or concomitant\$ or plus or "add" or addon or added or additional or simultaneous\$ or coadminist\$ or coappl\$).mp. (5337192)

5 3 and 4 (158)

6 exp *SILDENAFIL/ or (SILDENAFIL\$ or REVATIO or VIAGRA or ACETILDENAFIL or HEMOSILDENAFIL or HYDROXYHOMOSILDENAFIL or NCX 911 or NCX911 or UK 92480 10).ti,ab. (11617)

7 5 and 6 (21)

8 limit 7 to (abstracts and english language) (18)

MEDLINE

Database: OVID MEDLINE(R) 1946-present, OVID MEDLINE(R) In-Process & Epub Ahead of Print

Search Strategy:

1 exp Sildenafil Citrate/ or SILDENAFIL\$.mp. or REVATIO.mp. or VIAGRA.mp. or ACETILDENAFIL.mp. or HEMOSILDENAFIL.mp. or HYDROXYHOMOSILDENAFIL.mp. or NCX 911.mp. or NCX911.mp. or UK 92480 10.mp. or UK92480 10.mp. or UK 9248010.mp. or UK9248010.mp. or 3M7OB98Y7H.mp. (7834)

2 exp Amiodarone/ or Amiodaron\$.mp. or amiobeta.mp. or amiodarex.mp. or amiohexal.mp. or aratac.mp. or braxan.mp. or corbionax.mp. or cordarex.mp. or cordarone.mp. or kordaron.mp. or "l 3428".mp. or "l-3428".mp. or "l3428".mp. or ortacrone.mp. or rytmarone.mp. or "skf 33134 a".mp. or "skf 33134-a".mp. or "skf 33134a".mp. or tachydaron.mp. or trangorex.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] (11035)

3 1 and 2 (18)

4 limit 3 to (abstracts and english language) (15)

医中誌 Web

#1 Amiodarone/TH or (Amiodarone/TH or Amiodarone/AL) or (Amiodarone/TH or アミオダロン/AL) or (Amiodarone/TH or 51087-N/AL) or (Amiodarone/TH or Amiobeta/AL) or (Amiodarone/TH or Amiodarex/AL) or (Amiodarone/TH or Amiodarona/AL) or ("Amiodarone"/TH or "Amiodarone Hydrochloride"/AL) or (Amiodarone/TH or Amiohexal/AL) or (Amiodarone/TH or Ancaron/AL) or (Amiodarone/TH or Aratac/AL) or (Amiodarone/TH or Braxan/AL) or (Amiodarone/TH or Corbionax/AL) or (Amiodarone/TH or Cordarex/AL) or (Amiodarone/TH or Cordarone/AL) or (Amiodarone/TH or Kordaron/AL) or ("Amiodarone"/TH or "L 3428"/AL) or (Amiodarone/TH or L-3428/AL) or (Amiodarone/TH or L3428/AL) or (Amiodarone/TH or Ortacrone/AL) or (Amiodarone/TH or Rytmarone/AL) or ("Amiodarone"/TH or "SKF 33134 A"/AL) or ("Amiodarone"/TH or "SKF 33134-A"/AL) or ("Amiodarone"/TH or "SKF 33134A"/AL) or ("Amiodarone"/TH or "SKF-33134A"/AL) or (Amiodarone/TH or TCV-3B/AL) or (Amiodarone/TH or Tachydaron/AL) or (Amiodarone/TH or Trangorex/AL) or (Amiodarone/TH or アミオダロン塩酸塩/AL) or (Amiodarone/TH or アンカロン/AL) or (Amiodarone/TH or 塩酸アミオダロン/AL) [4,862 件]

#2 Sildenafil/TH or (Sildenafil/TH or SILDENAFIL/AL) or (Sildenafil/TH or シルデナフィル/AL) or (Sildenafil/TH or Aphrodisil/AL) or (Sildenafil/TH or REVATIO/AL) or (Sildenafil/TH or レバチオ/AL) or (Sildenafil/TH or バイアグラ/AL) or ("Sildenafil"/TH or "NCX 911"/AL) or (Sildenafil/TH or NCX-911/AL) or (Sildenafil/TH or NCX911/AL) or (Sildenafil/TH or UK92480/AL) or (Sildenafil/TH or UK-92480/AL) or ("Sildenafil"/TH or "UK 92480 10"/AL) or ("Sildenafil"/TH or "UK 92480"/AL) [2,808 件]

#3 #1 and #2 [12 件]

別添 3

海外添付文書の記載状況

シルデナフィル (PAH)	
<p>米国添付文書 (USPI) (2018 年2月版)</p>	<p>QT 間隔延長関連：関連記載なし※ アミオダロンとの併用関連：関連記載なし</p> <p>※勃起不全の効能における心血管系事象の集積について、以下のとおり記載されている。</p> <p>6 ADVERSE REACTIONS 6.2 Postmarketing Experience Cardiovascular Events</p> <p>In postmarketing experience with sildenafil at doses indicated for erectile dysfunction, serious cardiovascular, cerebrovascular, and vascular events, including myocardial infarction, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular hemorrhage, transient ischemic attack, hypertension, pulmonary hemorrhage, and subarachnoid and intracerebral hemorrhages have been reported in temporal association with the use of the drug. Most, but not all, of these patients had preexisting cardiovascular risk factors. Many of these events were reported to occur during or shortly after sexual activity, and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. Others were reported to have occurred hours to days after use concurrent with sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to sildenafil, to sexual activity, to the patient's underlying cardiovascular disease, or to a combination of these or other factors.</p>
<p>EU 添付文書 (SPC) (2020 年 4 月版)</p>	<p>QT 間隔延長関連：関連記載なし※ アミオダロンとの併用関連：関連記載なし</p> <p>※勃起不全の効能における心血管系事象の集積について、以下のとおり記載されている。</p> <p>4. CLINICAL PARTICULARS</p>

	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Cardiovascular risk factors</p> <p>In post-marketing experience with sildenafil for male erectile dysfunction, serious cardiovascular events, including myocardial infarction, unstable angina, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular haemorrhage, transient ischaemic attack, hypertension and hypotension have been reported in temporal association with the use of sildenafil. Most, but not all, of these patients had preexisting cardiovascular risk factors. Many events were reported to occur during or shortly after sexual intercourse and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to these factors or to other factors.</p>
<p>カナダ添付文書 (2020年6月版)</p>	<p>QT 間隔延長関連：関連記載なし*。ただし非臨床試験に関する記載あり。</p> <p>アミオダロンとの併用関連：関連記載なし</p> <p>※勃起不全の効能における心血管系事象の集積について、以下のとおり記載されている。</p> <p>WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>Cardiovascular risk factors</p> <p>In post-marketing experience with sildenafil for male erectile dysfunction, serious cardiovascular events, including myocardial infarction, unstable angina, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular haemorrhage, transient ischaemic attack, hypertension and hypotension have been reported in temporal association with the use of sildenafil. Most, but not all, of these patients had pre-existing cardiovascular risk factors. Many events were reported to occur during or shortly after sexual intercourse and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to these factors or to other factors (see ADVERSE REACTIONS, Post-Market Adverse Drug Reactions).</p> <p>ADVERSE REACTIONS</p> <p><u>Post-Market Adverse Drug Reactions</u></p>

	<p>Cardio-vascular system</p> <p>In post-marketing experience with sildenafil citrate at doses indicated for male erectile dysfunction (MED), serious cardiovascular, cerebrovascular, and vascular events, including myocardial infarction, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular hemorrhage, transient ischemic attack, hypertension, pulmonary hemorrhage, and subarachnoid and intracerebral hemorrhages have been reported in temporal association with the use of the drug. Most, but not all, of these patients had preexisting cardiovascular risk factors. Many of these events were reported to occur during or shortly after sexual activity, and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. Others were reported to have occurred hours to days after use concurrent with sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to sildenafil citrate, to sexual activity, to the patient's underlying cardiovascular disease, or to a combination of these or other factors.</p>
<p>オーストラリア 添付文書（2019 年 12 月版）</p>	<p>QT 間隔延長関連：関連記載なし※ アミオダロンとの併用関連：関連記載なし</p> <p>※勃起不全の効能における心血管系事象の集積について、以下のとおり記載されている。</p> <p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Cardiovascular events</p> <p>In post-marketing experience with sildenafil for male erectile dysfunction, serious cardiovascular events, including myocardial infarction, unstable angina, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular haemorrhage, transient ischaemic attack, hypertension and hypotension have been reported post-marketing in temporal association with the use of sildenafil. Most, but not all, of these patients had pre-existing cardiovascular risk factors. Many events were reported to occur during or shortly after sexual intercourse and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. Others were reported to have occurred hours to days after the use of sildenafil and sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to sildenafil, to sexual activity, to the patient's underlying cardiovascular disease, to a combination of these factors or to other factors.</p>

	<p>Post Marketing Experience</p> <p>Cardiovascular</p> <p>In post marketing experience at doses indicated for male erectile dysfunction, serious cardiovascular events, including myocardial infarction, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular haemorrhage, transient ischaemic attack and hypertension, have been reported post marketing in temporal association with the use of sildenafil. Most, but not all, of these patients had pre-existing cardiovascular risk factors. Many of these events were reported to occur during or shortly after sexual activity, and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. Others were reported to have occurred hours to days after the use of sildenafil and sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to sildenafil, to sexual activity, to the patient's underlying cardiovascular disease, to a combination of these factors, or to other factors. Tachycardia, hypotension, syncope, and epistaxis have also been reported post marketing.</p>
アミオダロン（経口剤）	
米国添付文書 （USPI）（2020 年2月版）	シルденаフィルとの併用関連：関連記載なし
EU 添付文書 （SPC）（2020年 6月版）	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.5 Interactions with other Medicinal Products and Other Forms of Interaction</p> <p><u>EFFECT OF CORDARONE ON OTHER MEDICINAL PRODUCTS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● CYP P450 3A4 substrates <p>When such drugs are co-administered with amiodarone, an inhibitor of CYP 3A4, this may result in a higher level of their plasma concentrations, which may lead to a possible increase in their toxicity.</p> <p>Other drugs metabolised by CYP 3A4: lidocaine, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine.</p>

カナダ添付文書 (2016年12月版)	シルデナフィルとの併用関連：関連記載なし
オーストラリア 添付文書 (2019年8月版)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.5. INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS</p> <p><i>CYP 3A4 substrates</i></p> <p>When such drugs are coadministered with amiodarone, an inhibitor of CYP3A4, this may result in a higher level of their plasma concentrations, which may lead to a possible increase in their toxicity:</p> <p>-Other drugs metabolised by CYP 3A4: Lignocaine, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine.</p>

別添 4-1

改訂案（シルденаフィル）（肺動脈性肺高血圧症を効能・効果とするもの）

【「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号局長通知）に基づく改訂（新記載要領）】

下線は変更箇所

u003c/divu003e

現行			改訂案
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）			2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1～2.4 略			2.1～2.4 略
<u>2.5 アミオダロン塩酸塩（経口剤）を投与中の患者 [10.1 参照]</u>			<u>2.5 現行の 2.6</u>
2.6 略			
10. 相互作用			10. 相互作用
本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。[16.4 参照]			本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。[16.4 参照]
10.1 併用禁忌（併用しないこと）			10.1 併用禁忌（併用しないこと）
			略
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
<u>アミオダロン塩酸塩</u> <u>（アンカロン）（経口剤）</u> <u>[2.5 参照]</u>	<u>アミオダロン塩酸塩による QTc 延長作用が増強するおそれがある。</u>	<u>機序不明。</u> <u>類薬とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある⁷⁾。</u>	
10.2 併用注意（併用に注意すること）			10.2 併用注意（併用に注意すること）

28

略	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アミオダロン塩酸塩	アミオダロン塩酸塩によるQTc延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある ⁷⁾ 。
23. 主要文献 1)～6) 略 7) Morganroth J, et al. : Am J Cardiol. 2004 ; 93 (11) : 1378-1383 8)～39) 略	23. 主要文献 1)～6) 略 7) Morganroth J, et al. : Am J Cardiol. 2004 ; 93 (11) : 1378-1383 8)～39) 略		

別添 4-2

改訂案 (アミオダロン塩酸塩 (経口剤))

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知)に基づく改訂(旧記載要領)】

下線は変更箇所

u003c/div>

現行			改訂案														
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1.~3. 略</p> <p>4. リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、テラプレビル、フィンゴリモド塩酸塩又はエリグルスタット酒石酸塩を投与中の患者 [「3.相互作用」の項参照]</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ シルデナフィルクエ</td> <td>QT 延長を起こすおそれがある。</td> <td>併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ シルデナフィルクエ	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1.~3. 略</p> <p>4. リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩 <u>(勃起不全を効能又は効果とするもの)</u>、トレミフェンクエン酸塩、テラプレビル、フィンゴリモド塩酸塩又はエリグルスタット酒石酸塩を投与中の患者 [「3.相互作用」の項参照]</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ シルデナフィルクエン酸塩 <u>(勃起不全を</u></td> <td>QT 延長を起こすおそれがある。</td> <td>併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ シルデナフィルクエン酸塩 <u>(勃起不全を</u>	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ シルデナフィルクエ	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ シルデナフィルクエン酸塩 <u>(勃起不全を</u>	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。															

30

ン酸塩 バイアグラ <u>レバチオ</u>			<u>効能又は効果とするもの)</u> バイアグラ								
(2) 併用注意 (併用に注意すること) 略			(2) 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1" data-bbox="1144 475 1995 719"> <thead> <tr> <th data-bbox="1144 475 1429 523">薬剤名等</th> <th data-bbox="1429 475 1713 523">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1713 475 1995 523">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1144 523 1429 719"> <u>シルデナフィルクエ ン酸塩 (肺動脈性肺 高血圧症を効能又は 効果とするもの)</u> </td> <td data-bbox="1429 523 1713 719"> <u>QT 延長を起こすお それがある。</u> </td> <td data-bbox="1713 523 1995 719"> <u>併用により QT 延長 作用が相加的に増加 するおそれがある。</u> </td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>シルデナフィルクエ ン酸塩 (肺動脈性肺 高血圧症を効能又は 効果とするもの)</u>	<u>QT 延長を起こすお それがある。</u>	<u>併用により QT 延長 作用が相加的に増加 するおそれがある。</u>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
<u>シルデナフィルクエ ン酸塩 (肺動脈性肺 高血圧症を効能又は 効果とするもの)</u>	<u>QT 延長を起こすお それがある。</u>	<u>併用により QT 延長 作用が相加的に増加 するおそれがある。</u>									