

\*\*2018年6月改訂（第23版）  
 \*2015年9月改訂

貯 法：気密容器・遮光・室温保存  
 使用期限：外箱に表示

毒薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

## 不整脈治療剤

# 日本薬局方 アミオダロン塩酸塩錠

# アンカロン<sup>®</sup>錠100

Ancaron<sup>®</sup>

日本標準商品分類番号	
872129	
承認番号	20400AMZ00893
薬価収載	1992年8月
販売開始	1992年10月
再審査結果	2003年1月
効能追加	2010年9月

0419 D0274920

SANOFI

### 【 警 告 】

#### 1. 施設の限定

本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、諸検査の実施が可能で、緊急時にも十分に対応できる設備の整った施設でのみ使用すること。

#### 2. 患者の限定

他の抗不整脈薬が無効か、又は副作用により使用できない致死的不整脈患者にのみ使用すること。  
 [本剤による副作用発現頻度は高く、致死的な副作用（間質性肺炎、肺肺炎、肺線維症、肝障害、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎）が発現することも報告されているため。[4. 副作用]の項参照]

#### 3. 患者への説明と同意

本剤の使用に当たっては、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、可能な限り同意を得てから、入院中に投与を開始すること。

#### 4. 副作用に関する注意

本剤を長期間投与した際、本剤の血漿からの消失半減期は19～53日と極めて長く、投与を中止した後も本剤が血漿中及び脂肪に長期間存在するため、副作用発現により投与中止、あるいは減量しても副作用はすぐには消失しない場合があるので注意すること。

#### 5. 相互作用に関する注意

本剤は種々の薬剤との相互作用（相互作用の項参照）が報告されており、これらの薬剤を併用する場合、また本剤中止後に使用する場合にも注意すること。

### 【 禁忌（次の患者には投与しないこと） 】

1. 重篤な洞不全症候群のある患者 [洞機能抑制作用により、洞不全症候群を増悪させるおそれがある。]
2. 2度以上の房室ブロックのある患者 [刺激伝導抑制作用により、房室ブロックを増悪させるおそれがある。]
3. 本剤の成分又はヨウ素に対する過敏症の既往歴のある患者
- \* 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]

### 【 組成・性状 】

販 売 名	アンカロン錠100
有 効 成 分 （1錠中）	日局アミオダロン塩酸塩100mg
添 加 物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色～微黄色 素錠
外 形	
直 径(mm)	約8
厚 さ(mm)	約3.4
重 量(mg)	約187
識別コード	Λ100

### 【 効能又は効果 】

生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、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

### 【 用法及び用量 】

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。  
 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。

### 【 使用上の注意 】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 間質性肺炎、肺肺炎、肺線維症のある患者及び肺拡散能の低下した患者、並びに肺に既往歴のある患者 [重篤な肺障害を増悪させるおそれがある。]
- (2) 軽度の刺激伝導障害（1度房室ブロック、脚ブロック等）のある患者 [刺激伝導抑制作用により、刺激伝導障害を悪化させるおそれがある。]
- (3) 心電図上QT延長のみられる患者 [活動電位持続時間延長作用により、心電図上QT時間を過度に延長させるおそれがある。]

- (4)重篤なうっ血性心不全のある患者〔心不全を増悪させるおそれがある。〕
- (5)重篤な肝、腎機能低下のある患者〔肝、腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (6)甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者〔甲状腺機能障害を増悪させるおそれがある。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1)本剤による副作用発現頻度が高いことから、患者の感受性の個体差に留意して有効最低維持量での投与が望ましい。

なお、副作用の多くは可逆的であり投与中止により消失又は軽快すると報告されているが、本剤の血漿からの消失半減期が長い為、すぐには消失しない場合があるので注意すること。

- (2)本剤の投与に際しては、下記の重大な副作用及び発現頻度の高い副作用に十分留意し（副作用の項参照）、頻回に患者の状態を観察するとともに、脈拍、血圧、心電図検査、心エコー検査を定期的実施すること。なお、諸検査は以下の表のとおり実施することが望ましい。

1)呼吸器…間質性肺炎、肺胞炎、肺線維症があらわれることがあり、致死的な場合もある。

2)循環器…既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、Torsades de pointes等新たな不整脈を起こすことがある。また、本剤の薬理作用に基づく徐脈（心停止に至る場合もある）、房室ブロック、脚ブロック、QT延長、洞機能不全等があらわれることがある。不整脈の悪化は投与開始初期又は導入期にあらわれることが多い為、入院にて投与開始し、頻回に心電図検査を行うこと。

3)肝臓…肝酵素の上昇があらわれることがある。通常は肝酵素値が異常を示すだけであるが、重篤な肝障害が起こる場合もあり、致死的な場合も報告されている。〔4. 副作用〕の項参照]

4)眼…ほぼ全例で角膜色素沈着があらわれるが、通常は無症候性であり、細隙燈検査でのみ認められる。また、視覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害及び視神経炎があらわれることがある。

5)甲状腺…本剤はT<sub>4</sub>からT<sub>3</sub>への末梢での変換を阻害し、甲状腺ホルモンの生合成と代謝に影響を及ぼす。そのため、甲状腺機能検査値についてはほぼ全例でrT<sub>3</sub>が上昇するほか、T<sub>3</sub>の低下、T<sub>4</sub>の上昇及び低下、TSHの上昇及び低下等があらわれることがある。通常は甲状腺機能検査値が異常を示すだけであるが、甲状腺機能亢進症又は低下症があらわれることがある。甲状腺機能亢進症に伴い、不整脈があらわれることがあるため、十分注意すること。

検査項目	投与前	投与開始1ヵ月後	投与中3ヵ月毎
胸部レントゲン検査 又は胸部CT検査 肺機能検査(% DLco)	○	○	○
臨床検査 (血液学的検査) (血液生化学的検査) (尿検査) (甲状腺機能検査)	○	○	○
眼科検査	○	○	○

- (3)本剤は心臓ペースング閾値を上昇させる可能性があるため、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースング中の患者に対しては十分注意して投与すること。また、ペースメーカー使用中の患者に投与する場合は適当な間隔でペースング閾値を測定すること。異常が認められた場合には直ちに減量又は投与を中止すること。

- (4)植込み型除細動器（ICD）を使用している患者において、ICDの治療対象の不整脈が発現した場合、本剤の徐拍化作用により不整脈が検出されずICDによる治療が行われぬおそれがある。ICDを使用している患者に本剤を追加投与した場合又は本剤の投与量の変更を行った場合には、十分に注意して経過観察を行うこと。

\* (5)本剤とレジパスビル/ソホスブビル配合剤の併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後において死亡例も報告されていることから、本剤とレジパスビル/ソホスブビル配合剤の併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。

## 3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。また、本剤の半減期が長いことから、薬物相互作用は併用薬だけでなく、本剤中止後に使用される薬剤についても注意すること。

### (1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル ノービア サキナビル フォートベイス サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ インジナビル硫酸塩 エタノール付加物 クリキシバン	重篤な副作用（不整脈等）を起こすおそれがある。	左記薬剤のCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。
ネルフィナビルメシル酸塩 ピラセプト	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（QT延長、Torsades de pointes等の不整脈や持続的な鎮静）を起こすおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スバルフロキサシン スバラ モキシフロキサシン 塩酸塩 アベロックス	QT延長、心室性不整脈を起すおそれがある。	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。
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 バイアグラ レバチオ	QT延長を起すおそれがある。	
トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT延長を増強し、心室性頻拍(Torsades de pointesを含む)等を起すおそれがある。	
テラプレビル テラビック	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈等)を起すおそれがある。	併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的なQT延長を起すおそれがある。
フィンゴリモド塩酸塩 イムセラ ジレニア	併用によりTorsades de pointes等の重篤な不整脈を起すおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。
* エリグルスタット酒石酸塩 サデルガ	併用によりQT延長等を生じるおそれがある。	併用によりQT延長作用が増強すると考えられる。本剤のCYP2D6及びCYP3A阻害作用によりエリグルスタット酒石酸塩の代謝が阻害されるおそれがある。

## (2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されているため、抗凝血剤を1/3～1/2に減量し、プロトロンビン時間を厳密に監視すること。	本剤によるCYP2C9阻害が考えられる。また、甲状腺機能が亢進されると、抗凝血剤の作用が増強されることが考えられる。
P糖蛋白を基質とする抗凝固剤 ダビガトランエテキシラートメタン スルホン酸塩 エドキサバントシル酸塩水和物	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本剤によるP糖蛋白阻害が考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシン血中濃度が上昇し、臨床的な毒性(洞房ブロック、房室ブロック、憂鬱、胃腸障害、精神神経障害等)を生じることが報告されているため、本剤を投与開始するときはジギタリス治療の必要性を再検討し、ジギタリス用量を1/2に減量するか又は投与を中止すること。	本剤による腎外クリアランスの低下、消化管吸収の増加が考えられる。また、甲状腺機能の変化がジゴキシンの腎クリアランスや吸収に影響することなどが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キニジン	キニジン血中濃度が上昇し、Torsades de pointesが起ることが報告されているため、キニジンを1/3～1/2に減量するか又は投与を中止すること。	機序不明。
メキシレチン	Torsades de pointesを発現したとの報告がある。	
ジソピラミド	Torsades de pointesを発現したとの報告がある。	本剤は、心刺激伝導作用を延長させることが考えられる。
プロカインアミド	プロカインアミド、N-アセチルプロカインアミド血中濃度が上昇し、心血管作用が増強されることが報告されているため、プロカインアミドを1/3に減量するか又は投与を中止すること。	本剤は、プロカインアミドの肝代謝と腎クリアランスを阻害することが考えられる。
ソタロール	併用によりTorsades de pointesを起すことがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加することがある。
CYP3A4で代謝される薬剤 シクロスポリン タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン トリアゾラム ミダゾラム 等	左記薬剤の血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤によるCYP3A4阻害が考えられる。
フレカイニド	フレカイニド血中濃度が上昇することが報告されているため、フレカイニドを2/3に減量すること。	本剤によるCYP2D6阻害が考えられる。
アプリンジン	アプリンジン血中濃度の上昇、心血管作用の増加の報告がある。	
テオフィリン	テオフィリン血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤によるCYP1A2阻害が考えられる。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇による精神神経障害があらわれることがある。観察を十分に行い、過量投与の症状があらわれた場合には速やかにフェニトイン投与量を減らすこと。	本剤によるCYP2C9阻害が考えられる。
CYP3A4で代謝されるHMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン 等	併用により筋障害のリスクが増加するとの報告がある。	本剤によるCYP3A4阻害により、血中濃度が上昇することがある。
リドカイン	洞停止、洞房ブロックを発現したとの報告がある。	本剤による洞結節の相対的抑制、代謝阻害が考えられる。
β遮断薬 メトプロロール プロプラノロール	徐脈、心停止を発現したとの報告がある。	本剤がメトプロロール、プロプラノロールの肝代謝を抑制し、初回通過効果を低下させることが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Ca-拮抗剤 ジルチアゼム ベラパミル	心停止、房室ブロックを発現したとの報告がある。	本剤はこれらの薬剤との併用で洞房と房室結節伝導を遅延させ、心筋収縮力を相加的に低下させることが考えられる。
フェンタニル	血圧低下、徐脈を発現したとの報告がある。	本剤とフェンタニルには、血圧低下、徐脈作用があり併用により作用が増強されることが考えられる。
全身麻酔剤	ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなることがあり、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに致命的な急性呼吸窮迫症候群が通常手術直後に認められている。	機序不明。
局所麻酔剤	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	併用により作用が増強されることが考えられる。
低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤 アムホテリシンB ACTH (テトラコサクチド)	Torsades de pointesを起こすことがある。	機序不明。 低カリウム血症が惹起された場合、本剤のQT延長作用が増加されることが考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝酵素が誘導され、代謝が促進されることが考えられる。
* レジパスビル/ソホスビル配合剤	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤と併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序不明。
* ヒドロキシクロロキン硫酸塩	心室性不整脈を起こすおそれがある。	機序不明。

#### 4. 副作用

総症例104例中、副作用は63例 (60.6%) に認められた。主な副作用は、甲状腺機能異常27件、角膜色素沈着22件、血清T<sub>3</sub>値上昇12件、T<sub>4</sub>値の増加10件及びTSH上昇10件であった。(承認時)

総症例1,248例中、副作用は556例 (44.6%) に認められた。主な副作用は、肺機能障害107件、角膜色素沈着106件、甲状腺機能低下96件、甲状腺機能異常55件及びTSH上昇40件であった。(再審査終了時)

#### (1)重大な副作用

- 1) 間質性肺炎、肺線維症、肺炎…間質性肺炎(1.9%)、肺線維症 (1.1%) 及び肺炎 (頻度不明) があらわれることがあり、致死的な場合もある。胸部レントゲン検査や胸部CT検査にて異常陰影が出現した場合、また咳、呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い、投与を中止し、必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと。  
なお、肺拡散能の15%以上の低下が認められた場合にも上記副作用の出現の可能性を有するため、各種検査を、より頻回に行うこと。
- 2) 既存の不整脈の重度の悪化、Torsades de pointes、心不全、徐脈、心停止、完全房室ブロック、血圧低下…既存の不整脈を重度に悪化させる (1.8%) ことがあるほか、Torsades de pointes (0.3%)、心不全 (1.2%)、徐脈 (2.5%)、徐脈からの心停止 (0.2%)、完全房室ブロック (0.3%) 及び血圧低下 (0.6%) があらわれることがある。定期的に心電図検査等を行い、異常が認められた場合は、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝硬変、肝障害…劇症肝炎、肝硬変 (頻度不明)、肝障害 (1.3%) があらわれることがあり、致死的な場合も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 4) 甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、甲状腺機能低下症…甲状腺機能亢進症 (0.6%)、甲状腺炎 (頻度不明)、甲状腺機能低下症 (7.1%) があらわれることがあり、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎においては致死的な場合も報告されている。甲状腺機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。これらの副作用は本剤投与中だけでなく、投与中止後数ヶ月においてもあらわれることがあるため、本剤投与中だけでなく投与中止後数ヶ月においても、甲状腺機能検査を行うこと。
- 5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)…抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 6) 肺出血…肺出血 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 本剤投与中の患者の心臓、心臓以外の手術後に、急性呼吸窮迫症候群があらわれることがある (頻度不明)。

**\*\*8) 無顆粒球症、白血球減少…無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。**

**(2) その他の副作用**

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明
* <b>精神神経系</b>			性欲減退、睡眠障害、不眠症、幻覚
<b>感覚器</b>		味覚異常	臭覚異常
<b>消化器</b>	悪心・嘔気	嘔吐、便秘、食欲不振、胃部不快感、舌アフタ形成	
<b>循環器<sup>(注1)</sup></b>	QT延長	房室ブロック、洞機能不全、脚ブロック	本剤投与中の患者の開胸手術中、心肺バイパス中止後に血圧低下
<b>呼吸器</b>	肺機能障害(7.9%)	胸部X線異常	喘息
<b>血液</b>		白血球減少、好酸球増加、好中球減少	ヘモグロビン、ヘマトクリット値の上昇及び低下、白血球増多、血小板減少、血液凝固異常
<b>内分泌系(甲状腺)</b>	甲状腺機能検査値異常(rT <sub>3</sub> の上昇、TSHの上昇及び低下、T <sub>3</sub> の低下、T <sub>4</sub> の上昇及び低下)(10.5%)		
<b>自律神経系</b>		潮紅	流涎
* <b>中枢・末梢神経系</b>		振戦、頭痛	不随意運動、協調運動低下、歩行障害、運動失調、めまい、知覚異常、頭蓋内圧亢進、末梢性感覚運動ニューロパチー
<b>皮膚</b>		皮疹、光線過敏症、手指爪変色、脱毛	日光皮膚炎、皮膚青色化、紫斑、皮膚血管炎、血管神経性浮腫、蕁麻疹
<b>眼<sup>(注2)</sup></b>	角膜色素沈着(12.3%)	視覚暈輪、羞明	眼がかすむ、視神経炎
<b>肝臓</b>	肝機能検査値異常[AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、LAP、γ-GTP、総ビリルビンの上昇]		
<b>腎臓</b>		BUN上昇、血中クレアチニン上昇、血清Na低下	尿酸の上昇及び低下、血清Na上昇、血清電解質(K、Cl、Ca、P)の上昇及び低下、尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿pH異常

	1%以上	1%未満	頻度不明
<b>その他</b>		手指の浮腫、全身倦怠、女性化乳房	CK(CPK)上昇、コリンエステラーゼの上昇及び低下、疲労、副睾丸炎、骨髄肉芽腫

注1) 定期的心電図検査を行い、異常な変動が確認された場合には、投与中止、減量、休薬、並びに必要なに応じてペースング、薬物療法等の適切な処置を行うこと。

注2) 視覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害があらわれた場合には、減量又は投与を中止すること。

※: 5%以上は( )内に数値で表示した。

発現頻度は心室細動、心室性頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動の承認時までの国内臨床試験及び製造販売後における特別調査の結果を合わせて算出した。

**5. 高齢者への投与**

高齢者では、呼吸機能、肝・腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるなど、副作用が発現しやすいので、投与に際しては、投与量に十分注意するとともに、心電図、胸部レントゲン検査(必要に応じて肺機能検査)等を定期的に行い、患者の状態をよく観察すること。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 下記のことが報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。

- 1) 妊娠中の投与により、新生児に先天性の甲状腺腫、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を起こしたとの報告がある。
- 2) 維持療法を受けた後出産した母体及び新生児の血漿中濃度から胎盤通過率は約26%と推定されている。
- 3) 動物実験では催奇形作用は認められていない(ラット、ウサギ)が受胎に対する影響(ラット)、胎児体重の低下(ラット)、死亡胎児数の増加(ウサギ)が認められている。

(2) 動物及びヒト母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けること。

**7. 小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立されていない。

**8. 適用上の注意**

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]

**【薬物動態】**

**1. 血中濃度<sup>1)</sup>**

患者8名にアンカロン400mgを単回経口投与したデータを示す。

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μg·hr/mL)
患者 (n=8)	1.194	4.6	13.4	9.725

**2. 分布<sup>2)</sup>**

(参考) 外国人による成績:

血漿からの消失半減期は、19~53日と極めて長かった。これは deep stock compartment である脂肪からの緩慢

な消失による。脂肪の他に、肝及び肺に高く分布し、脳への移行は低かった。

### 3. 代謝<sup>2)</sup>

アミオダロンは、5つの代謝経路すなわち脱ヨウ素化、O-脱アルキル化、N-脱アルキル化、水酸化及びグルクロン酸抱合により代謝を受けると推定される。

### 4. 排泄<sup>2)</sup>

(参考) 外国人による成績：

胆汁を介した糞排泄が主排泄経路と考えられた。

## 【臨床成績】<sup>3,4)</sup>

下記の疾患に対して一般臨床試験を行い、本剤の有用性が認められた。

疾患名	有効率(%)【改善以上】
再発性心室細動 再発性心室性頻拍	90.1 (64/71)
肥大型心筋症に伴う心房細動	87.5 (7/8)

## 【薬効薬理】

### 1. 実験的不整脈に対する作用<sup>2,5)</sup>

ラット、マウス、モルモットあるいはイヌにおける塩化カルシウム、アコニチン、クロロホルム、ウアバイン、アドレナリン、塩化バリウム及びアセチルコリン誘発による不整脈に対して抑制作用を示した。また、ラットにおける電気刺激誘発及びイヌにおける冠動脈結紮による不整脈に対して抑制作用を示した。

### 2. 電気生理学的作用<sup>2,6-8)</sup>

イヌにおいて、洞房結節細胞への直接作用により心拍抑制を示し、心室固有調律に対しては抑制作用を示さなかった。また、心房内伝導時間、房室結節伝導時間を延長させるが、心室内伝導に対する影響は軽微であった。また、心房、房室結節及び心室の不応期を有意に延長した。ウサギにおいては心房筋、洞房結節、心室筋及びプルキンエ線維の活動電位持続時間を延長した。

### 3. 血行動態への影響<sup>2)</sup>

イヌにおいて、 $\alpha$ あるいは $\beta$ 受容体刺激作用を非競合的に阻害し、冠血流量を増加させ、拡張期及び収縮期血圧を低下させ、アトロピンあるいは $\beta$ 遮断薬で拮抗されない徐脈を生じ、左心室内圧上昇速度の軽度減少と拡張終期圧の増加を惹起した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アミオダロン塩酸塩

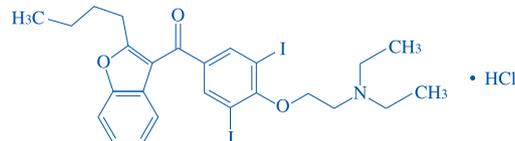
(Amiodarone Hydrochloride)

化学名：(2-Butylbenzofuran-3-yl) 4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3, 5-diiodophenyl} methanone monohydrochloride

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>·HCl

分子量：681.77

構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

本品は80℃の水に極めて溶けやすく、ジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：約161℃(分解)

## 【包装】

100錠 [10錠(PTP)×10]

## 【主要文献】

- 1) 加藤和三 他：基礎と臨床, **27**(13), 5261, 1993 [ANC0009]
- 2) Harris, L., et al. : AMIODARONE (Médecine et Sciences Internationales) Paris, 1986 [ANC0006]
- 3) 加藤和三 他：臨床医薬, **6**(11), 2311, 1990 [ANC0001]
- 4) 戸嶋裕徳 他：臨床医薬, **7**(1), 129, 1991 [ANC0002]
- 5) Charlier, R., et al. : J. Pharmacol. (Paris), **1**(2), 175, 1970 [ANC0004]
- 6) Singh, B. N., et al. : Br. J. Pharmacol., **39**, 657, 1970 [ANC0003]
- 7) Pallandi, R. T., et al. : Br. J. Pharmacol., **92**, 97, 1987 [ANC0020]
- 8) Kato, R., et al. : Am. Heart J., **115**(2), 351, 1988 [ANC0008]

## 【文献請求先】

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

製造販売：

**サノフィ株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携：

**大正製薬株式会社**

貯法：室温保存  
有効期間：錠5年  
ODフィルム3年  
ドライシロップ24ヶ月

処方箋医薬品

## ホスホジエステラーゼ5阻害薬

シルデナフィルクエン酸塩錠

シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム

シルデナフィルクエン酸塩懸濁用ドライシロップ

**レバチオ<sup>®</sup>錠20mg**

Revatio Tablets 20mg

**レバチオ<sup>®</sup>ODフィルム20mg**

Revatio ODFilm 20mg

**レバチオ<sup>®</sup>懸濁用ドライシロップ900mg**

Revatio Dry Syrup for Suspension 900mg

	錠	ODフィルム	ドライシロップ
承認番号	22000AMX00022	22900AMX00974	22900AMX00972
販売開始	2008年4月	2018年1月	2018年1月

## 注意－医師の処方箋により使用すること

## 1. 警告

本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）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、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬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薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。[2.2、10.1参照]

ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者 [1.、10.1参照]
- 2.3 重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh Class C) [9.3.1参照]
- 2.4 リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、インジナビル、イトラコナゾール、テラプレビル及びコピシスタット含有製剤を投与中の患者 [10.1参照]
- 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]
- 2.6 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者 [10.1参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

## 〈レバチオ錠〉

有効成分	1錠中 シルデナフィルクエン酸塩 28.09mg (シルデナフィルとして20mg)
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン

## 〈レバチオODフィルム〉

有効成分	1フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩 28.09mg (シルデナフィルとして20mg)
添加剤	クロスボビドン、スクラロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、マクロゴール400、酸化チタン、三二酸化鉄、トメントール、香料

## 〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

有効成分	1瓶中 シルデナフィルクエン酸塩 1264mg (シルデナフィルとして900mg)
添加剤	D-ソルビトール、無水クエン酸、スクラロース、クエン酸ナトリウム水和物、キサンタンガム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、香料

## 3.2 製剤の性状

## 〈レバチオ錠〉

性状	白色フィルムコート錠
----	------------

外形			識別コード
上面	下面	側面	
			Pfizer RVT20
直径 6.5mm	厚さ 3.3mm	重量 0.12g	

## 〈レバチオODフィルム〉

色調等	うすい赤色
外形	 短辺 16mm 長辺 24mm 厚み 約0.2mm 表・裏

## 〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

性状	赤色の粒子を含む白色～微赤色の粉末（懸濁して用いるシロップ剤）
----	---------------------------------

## 4. 効能又は効果

## 肺動脈性肺高血圧症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 肺動脈性肺高血圧症に関するWHO機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。
- 5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
- 5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。
- 5.4 小児では、小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。

## 6. 用法及び用量

## 〈レバチオ錠・レバチオODフィルム〉

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。

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。

## 〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

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。

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。

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。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 エボprostエノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。

8.2 めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので、自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。

8.3 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.2参照]

8.4 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.3参照]

8.5 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国市販後有害事象で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者  
これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。

### 9.1.2 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

ニトロプルシドナトリウム（NO供与薬）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。

### 9.1.3 低血圧（血圧<90/50mmHg）、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者

本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。

### 9.1.4 網膜色素変性症患者

ホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。

### 9.1.5 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等）のある患者

本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。

### 9.1.6 鎌状赤血球貧血の患者

持続勃起症の素因となり得る。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において、プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。

### 9.1.7 多発性骨髄腫、白血病等の患者

持続勃起症の素因となり得る。

### 9.1.8 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。このような患者における有効性及び安全性は確立していない。肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。

### 9.1.9 出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者

本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まることがある。[10.2参照]

## 9.2 腎機能障害患者

### 9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr<30mL/min）のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.1参照]

## 9.3 肝機能障害患者

### 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）

投与しないこと。シルデナフィルは主に肝臓で代謝されることから肝硬変等の重度の肝機能障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。[2.3参照]

### 9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.2参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行が報告されている<sup>1)</sup>。

## 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体重8kg未満の幼児及び小児を対象とした臨床試験は実施していない。[15.1.4、15.1.5参照]

## 9.8 高齢者

本剤のクリアランスが低下する。[16.6.3参照]

## 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]

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸薬及びNO供与薬 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 [1.、2.2参照]	降圧作用を増強することがある <sup>2-5)</sup> 。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する降圧作用が増強する。
リトナビル含有製剤 （ノービア、カレトラ、 ヴィキラックス） ダルナビル含有製剤 （プリジスタ、プレジコ ビックス） インジナビル （クリキシバン） イトラコナゾール （イトリゾール） テラプレビル （テラビック） コピシタット含有製剤 （スタリビルド、ゲンボ イヤ、プレジコビックス） [2.4、16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した <sup>6)</sup> 。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
アミオダロン塩酸塩 （アンカロン）（経口剤） [2.5参照]	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 <sup>7)</sup> 。
sGC刺激剤 リオシグアト（アデムバス） [2.6参照]	症候性低血圧を起こすことがある <sup>8)</sup> 。	リオシグアト投与により細胞内cGMP濃度が増加し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの細胞内濃度が増大し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害薬 （サキナビル、エリスロマイ シン、シメチジン、ア タザナビル、ネルフィナ ビル、クラリスロマイシ ン、テリスロマイシン等） [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 サキナビル、エリスロマイ シン及びシメチジンとの併用 により、本剤の血漿中濃度 が上昇し、Cmax及びAUC がそれぞれ1.5～2.6倍及び 1.6～3.1倍に増加した <sup>9,10)</sup> 。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
CYP3A4誘導薬 （デキサメタゾン、フェ ニトイン、リファンピシ ン、カルバマゼピン、フェ ノバルビタール等）	本剤の血漿中濃度が低下する。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン (トラクリア) [16.7.3参照]	(1)血圧低下作用が増強するおそれがある。  (2)本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax及びAUCがそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した <sup>11)</sup> 。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。  (2)ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある <sup>4,12)</sup> 。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
α遮断薬	ドキサゾシン等のα遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある <sup>13)</sup> 。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
カルベリチド	降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬 (ワルファリン) [9.1.9参照]	出血(鼻出血等)の危険性が高まる可能性がある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。 また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法(鼻粘膜を乾燥させる)や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛(30.6%)、めまい	錯感覚	片頭痛、感覚鈍麻、失神
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり	血管障害
胃腸障害	消化不良、腹痛、悪心、下痢	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛、頸痛	頸部痛
呼吸器、胸部及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻漏、気管支炎、上気道感染
眼障害		色視症(青視症、黄視症など)、霧視、結膜充血、眼充血、視覚障害、白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、不整脈、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液及びリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT増加、AST増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

外国において、健康被験者に800mgまで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200mg投与では有害事象(頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常)の発現率は増加した。

### 13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

#### <レバチオ錠>

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

#### <レバチオODフィルム>

14.1.2 アルミ包装をめくり、薬剤(フィルム)を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導すること。

14.1.3 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。

#### <レバチオ懸濁用ドライシロップ>

14.1.4 ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

#### <レバチオ懸濁用ドライシロップ>

#### 14.2.1 調製方法

本剤の容器に水60mLを加えて振り混ぜた後、さらに水30mLを加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1瓶について90mLの水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして10mg/mLの溶液112mLとなる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。

#### 14.2.2 投与時

調製後のシロップ剤を約10秒間振とう後、正確に1回量を量りとること。

#### 14.2.3 保存時

調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から30日以内に使用し、残液及び容器は廃棄すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。

15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬に関する市販後調査では、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症(NAION)の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子[年齢(50歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等]を有していた。

外国において、NAIONを発現した45歳以上の男性(肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く)を対象として実施された自己対照研究では、PDE5阻害薬の投与から半減期(t<sub>1/2</sub>)の5倍の期間内(シルデナフィルの場合約1日以内に相当)は、NAION発現リスクが約2倍になることが報告されている<sup>14)</sup>。[8.3参照]

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含むPDE5阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。[8.4参照]

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。[9.7参照]

15.1.5 小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。[9.7、17.1.5参照]

15.1.6 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの経口1ヵ月毒性試験では45及び200mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験（6ヵ月、12ヵ月）の最高用量50mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

15.2.2 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人20名にシルデナフィル25、50、100及び150mg<sup>(3)</sup>を単回経口投与した時のC<sub>max</sub>はそれぞれ105、192、425及び674ng/mLであった。0時間から最終濃度測定時間（t）までのAUC（AUC<sub>t</sub>）はそれぞれ231、504、1148及び1977ng・hr/mLであり、投与量に比例して増加した。血漿中のシルデナフィルは終末相における消失半減期（t<sub>1/2</sub>）3.23～3.31時間で速やかに消失した<sup>(5)</sup>（表1及び図1）。

表1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
25	0.8±0.6	105±62	231±103	-	-
50	0.9±0.4	192±102	504±202	-	-
100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

算術平均値±標準偏差（n=20）

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

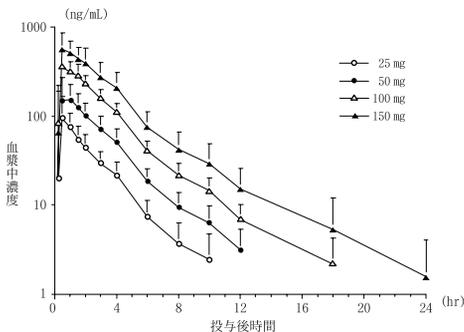
C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

AUC<sub>t</sub>：0時間から最終濃度測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC<sub>∞</sub>：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

t<sub>1/2</sub>：消失半減期

図1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



#### 16.1.2 反復投与

健康成人9又は10名にシルデナフィル25、50及び75mg<sup>(3)</sup>を1日3回10日間反復経口投与したところ、投与後1.3時間付近でC<sub>max</sub>に到達した。10日目における25、50及び75mg投与量群のC<sub>max</sub>はそれぞれ155、327及び535ng/mL、0時間から8時間までのAUC（AUC<sub>8</sub>）はそれぞれ438、1032及び1837ng・hr/mLであった。シルデナフィルは反復投与後3日以内に定常状態に達した<sup>(6)</sup>（外国人データ）。

成人肺動脈性肺高血圧症患者9名にシルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC<sub>8</sub>、定常状態時の平均血漿中濃度（C<sub>ss,av</sub>）及びトラフ濃度の平均値はそれぞれ164.9ng/mL、1.1時間、545.1ng・hr/mL、68.1ng/mL及び19.6ng/mLであった<sup>(7)</sup>。

体重20kg以下の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル10mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC<sub>max</sub>、AUC<sub>8</sub>、C<sub>ss,av</sub>及びトラフ濃度の平均値は、219.0ng/mL、395.3ng・hr/mL、49.4ng/mL及び8.0ng/mLであり、T<sub>max</sub>の中央値は1.0時間であった<sup>(8)</sup>。また、体重20kg超の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC<sub>max</sub>、AUC<sub>8</sub>、C<sub>ss,av</sub>及びトラフ濃度の平均値は、114.3ng/mL、357.3ng・hr/mL、44.6ng/mL及び18.6ng/mLであり、T<sub>max</sub>の中央値は1.0時間であった<sup>(8)</sup>。

#### 16.1.3 生物学的同等性

##### 〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人42名に、クロスオーバー法によりドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mg及びレバチオ錠20mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。本試験の結果から、ドライシロップ剤（シルデナフィルとして20mg）はレバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された<sup>(9)</sup>（外国人データ）。

図2 レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

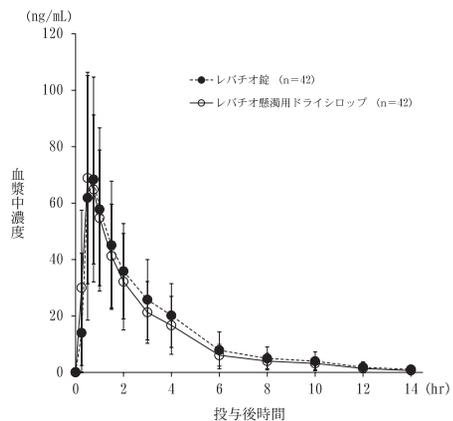


表2 レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
レバチオ懸濁用ドライシロップ (シルデナフィルとして20mg)	78.9±35.1	178±86	0.50 (0.25-1.50)	2.46±0.41
レバチオ錠20mg	82.3±35.9	197±91	0.75 (0.25-6.03)	2.51±0.46

a) T<sub>max</sub>は中央値（範囲）、その他のパラメータは算術平均値±標準偏差（n=42）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

AUC<sub>t</sub>：0時間から最終濃度測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

t<sub>1/2</sub>：消失半減期

##### 〈レバチオODフィルム〉

健康成人男性40又は93名に、クロスオーバー法によりレバチオODフィルム20mg（水なし又は水で服用）及びレバチオ錠20mg（水で服用）をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。レバチオODフィルム20mgは、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、レバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された<sup>(20)</sup>。

#### (1) 水なしで服用

図3 レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

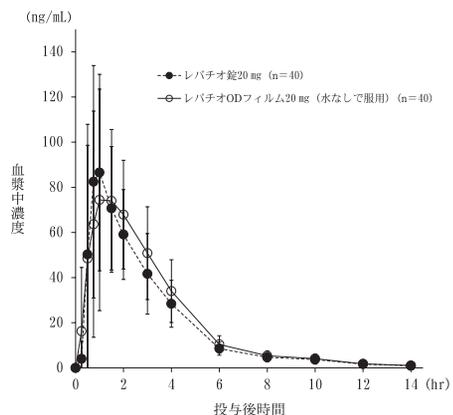


表3 レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-14</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ODフィルム20mg（水なしで服用）	103±40	294±91	1.5±0.9	2.24±0.43
レバチオ錠20mg（水で服用）	106±47	269±83	1.3±0.8	2.33±0.59

算術平均値±標準偏差（n=40）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

AUC<sub>0-14</sub>：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

t<sub>1/2</sub>：消失半減期

## (2) 水で服用

図4 レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

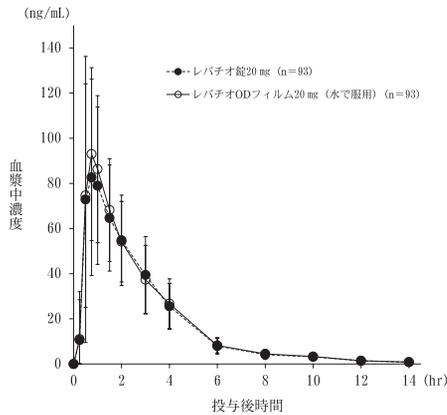


表4 レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-14</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ODフィルム20mg（水で服用）	106±41	265±83	0.9±0.5	2.22±0.57
レバチオ錠20mg（水で服用）	104±49	256±83	1.0±0.7	2.14±0.47

算術平均値±標準偏差（n=93）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

AUC<sub>0-14</sub>：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

t<sub>1/2</sub>：消失半減期

## 16.2 吸収

### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人12名にシルデナフィル50mg<sup>(注)</sup>を単回経口又は静脈内投与したところ、経口投与後のシルデナフィルのバイオアベイラビリティは41%であった<sup>(21)</sup>（外国人データ）。

### 16.2.2 食事の影響

#### 〈レバチオ錠〉

健康成人16名にシルデナフィル50mg<sup>(注)</sup>を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT<sub>max</sub>の平均値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び1.2時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少し、T<sub>max</sub>が1.8時間延長することが認められた。C<sub>max</sub>の平均値は食後投与で149ng/mL、空腹時投与で255ng/mLであり、AUC<sub>∞</sub>の平均値はそれぞれ697.5及び806.2ng・hr/mLであった。食後投与によりC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は空腹時に比べてそれぞれ42%及び14%有意に減少した<sup>(22)</sup>。

#### 〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人12名にドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mgを食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT<sub>max</sub>の中央値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び0.5時間であり、食後投与により吸収速度が減少し、T<sub>max</sub>が2.5時間延長した。C<sub>max</sub>の平均値は食後投与で48.0ng/mL、空腹時投与で103.8ng/mLであり、AUC<sub>∞</sub>の平均値はそれぞれ282.2及び254.6ng・hr/mLであった。食後投与によりC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は空腹時に比べてそれぞれ53%減少及び11%増加した<sup>(23)</sup>（外国人データ）。

## 16.3 分布

平衡透析法による*in vitro*試験において、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は、0.01~10.0µg/mLの濃度範囲で96.2~96.5%であり、濃度によらず一定値を示した<sup>(24)</sup>。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した<sup>(25)</sup>。

## 16.4 代謝

シルデナフィルは主として肝臓で代謝され、その主要代謝物N-脱メチル体の生成速度はCYP3A4が最も速く、次いでCYP2C9であった<sup>(26)</sup>。[10.参照]

## 16.5 排泄

16.5.1 健康成人6名にシルデナフィル10、25、50、75、100及び150mg<sup>(注)</sup>を単回経口投与した時の投与後48時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、0.3~0.6%とわずかであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した<sup>(27)</sup>。

16.5.2 健康成人6名にシルデナフィル50又は100mg<sup>(注)</sup>を1日1回7日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体の24時間毎の尿中排泄率は0.2~0.9%の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった<sup>(28)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者8名及び腎機能障害患者16名にシルデナフィル50mg<sup>(注)</sup>を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度（クレアチンクリアランス：C<sub>cr</sub>=50~80mL/min）及び中等度（C<sub>cr</sub>=30~49mL/min）の腎機能障害患者では血漿中シルデナフィルのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は健康被験者における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者（C<sub>cr</sub><30mL/min）ではC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>ともに健康被験者に比べて約2倍高い値を示した<sup>(29)</sup>（外国人データ）。[9.2.1参照]

### 16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者12名及び肝機能障害患者12名にシルデナフィル50mg<sup>(注)</sup>を単回経口投与した時のシルデナフィルのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>の平均値は健康被験者と比較して、それぞれ約47%及び85%増加し、シルデナフィルの経口クリアランスは46%低下した<sup>(29)</sup>（外国人データ）。[9.3.2参照]

### 16.6.3 高齢者

健康高齢者（65歳以上）15名及び健康若年者（18~45歳）15名にシルデナフィル50mg<sup>(注)</sup>を単回経口投与した時のT<sub>max</sub>は、高齢者及び若年者でそれぞれ1.2及び1.1時間となりほぼ同様であった。C<sub>max</sub>は高齢者で302.5ng/mL、若年者で178.2ng/mLであり、高齢者は若年者より60~70%高い値を示した。AUC<sub>∞</sub>は高齢者及び若年者でそれぞれ1077.0及び586.0ng・hr/mLとなり、高齢者が若年者の約2倍高い値を示した。t<sub>1/2</sub>は高齢者で3.8時間、若年者で2.6時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが48%低下した<sup>(29)</sup>（外国人データ）。[9.8参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 リトナビル（強力なCYP3A4阻害薬）

健康成人において、リトナビル500mg（1日2回）の反復投与時に、シルデナフィル100mg<sup>(注)</sup>を単回併用投与したときのシルデナフィルのC<sub>max</sub>及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した<sup>(6)</sup>（外国人データ）。[10.1参照]

### 16.7.2 サキナビル、エリスロマイシン及びシメチジン（CYP3A4阻害薬）

健康成人において、サキナビル1200mg（1日3回）又はエリスロマイシン500mg（1日2回）の反復投与時にシルデナフィル100mg<sup>(注)</sup>を、またシメチジン800mg（1日1回）の反復投与時にシルデナフィル50mg<sup>(注)</sup>を単回併用投与したときのシルデナフィルのC<sub>max</sub>及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ1.5~2.6倍及び1.6~3.1倍に増加した<sup>(6,9,10)</sup>（外国人データ）。[10.2参照]

### 16.7.3 ボセンタン（CYP3A4及びCYP2C9誘導薬）

(1) 健康成人において、シルデナフィル80mg（1日3回）<sup>(注)</sup>及びボセンタン125mg（1日2回）を反復併用投与したときのシルデナフィルのC<sub>max</sub>及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した。また、ボセンタンのC<sub>max</sub>及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ1.4倍及び1.5倍に増加した<sup>(11)</sup>（外国人データ）。[10.2参照]

(2) 成人肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィル20mg（1日3回）とボセンタン62.5~125mg（1日2回）を併用投与した時、ポピュレーションPK解析から得られたボセンタン併用投与時のシルデナフィルのC<sub>ss,av</sub>は、シルデナフィル単独投与時と比較して0.27倍に減少した。一方、シルデナフィル20mg（1日3回）との併用投与時のボセンタンのC<sub>ss,av</sub>は、ボセンタン単独投与時と比較して1.2倍に増加した<sup>(30)</sup>（外国人データ）。[10.2参照]

注）本剤の承認用法用量は、成人には1回20mgを1日3回経口投与、1歳以上の小児には、体重8kg以上20kg以下の場合：1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤20mgを1日3回、12週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n=21）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが7例、クラスⅢが14例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が6例、家族性肺動脈性肺高血圧症が5例、各種基礎疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が10例であった。運動耐容能の評価項目である6分間歩行距離は、投与12週後において投与開始前より平均で84.2m延長した（n=20）。なお、投与8週後においても6分間歩行距離は、投与12週後と同程度の改善に達していた（n=19）。また、平均肺動脈圧は、投与12週後において投与開始前より平均で4.7mmHg低下した（n=20）。その他の血行動態パラメータも以下のとおりであった<sup>(17)</sup>（表1）。

表1 投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値	(95%信頼区間)
6分間歩行距離 (m)	84.2	(49.1,119.2)
平均肺動脈圧 (mmHg)	-4.7	(-8.5,-0.8)
肺血管抵抗係数 (dyne・sec/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	-382.00	(-612.17,-151.83)
心拍出量 (L/min)	0.556	(0.088,1.024)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-0.9	(-6.9,5.2)
心拍数 (beats/min)	-4.14	(-7.62,-0.65)

本剤を投与された患者44例のうち25例に副作用が発現し、発現率は56.8%であった。主な副作用は頭痛(22.7%)、潮紅(18.2%)、鼻出血(6.8%)等であった。

17.1.2 海外Ⅲ相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の修復術後の肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤20 (n=69)、40 (n=67) 及び80mg (n=71) 1日3回投与における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（プラセボ群；n=70）。運動耐容能の指標である6分間歩行距離での投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n=67）で41.3mの増加、プラセボ投与群（n=66）で3.7mの減少であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した（p<0.0001）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n=65）で2.1mmHgの低下、プラセボ投与群（n=65）で0.6mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p=0.021）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった<sup>31,32)</sup>（表2）。

表2 投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値 (95%信頼区間)	
	プラセボ群	シルデナフィル20mgTID群
6分間歩行距離 (m)	-3.7 (-16.7,9.3)	41.3 (27.9,54.6)
平均肺動脈圧 (mmHg)	0.6 (-0.8,2.0)	-2.1 (-4.3,0.0)
肺血管抵抗係数 (dyne・sec/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	113.2 (-99.9,326.2)	-220.4 (-381.5,-59.2)
心拍出量 (L/min)	-0.08 (-0.37,0.21)	0.39 (0.09,0.68)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-3.1 (-6.2,-0.1)	-2.6 (-5.1,-0.1)
心拍数 (beats/min)	-1.3 (-4.1,1.4)	-3.7 (-5.9,-1.4)

本剤投与群の安全性評価対象207例のうち、123例（59.4%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛73例（35.3%）、潮紅22例（10.6%）、消化不良17例（8.2%）等であった。

17.1.3 海外Ⅲ相試験（エボprostenoールとの併用投与）

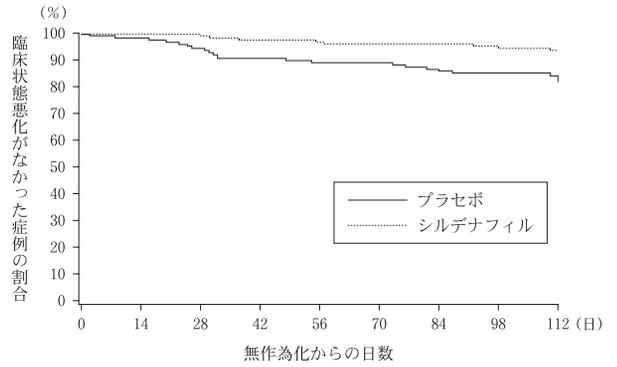
エボprostenoールによる治療が行われている肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、シルデナフィル群の患者は、シルデナフィル20mg 1日3回投与で4週間、その後40mgに増量して4週間、さらに80mgに増量して8週間の投与を行った。忍容性に問題があった場合には、試験中に1回のみ減量できることとした。投与開始16週後におけるシルデナフィルの用量は、20 (n=12)、40 (n=21) 及び80mg (n=101) 1日3回投与であった（プラセボ群；n=131）。投与前から投与16週後までの6分間歩行距離の平均変化は、シルデナフィル群（n=131）で30.1m増加、プラセボ群（n=119）で4.1m増加であり、シルデナフィル群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に増加した（p=0.0009）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後の平均変化は、シルデナフィル群（n=117）で3.6mmHgの低下、プラセボ群（n=102）で0.2mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p=0.00003）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった（表3）。臨床状態の悪化（死亡、肺移植、肺高血圧による入院、エボprostenoールの用量変更及びボセントアン療法への導入）までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意（p=0.0074）に長かった<sup>33)</sup>（図1）。

表3 投与開始前から投与16週後の変化（運動耐容能及び血行動態<sup>a)</sup>）

	平均値 (95%信頼区間)	
	プラセボ群	シルデナフィル群 <sup>a)</sup>
6分間歩行距離 (m)	4.1 (-6.5,14.7)	30.1 (19.2,41.0)
平均肺動脈圧 (mmHg)	0.2 (-1.0,1.3)	-3.6 (-5.0,-2.3)
肺血管抵抗係数 (dyne・sec/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	7.9 (-61.4,77.2)	-296.0 (-390.8,-201.3)
心拍出量 (L/min)	-0.12 (-0.33,0.09)	0.75 (0.48,1.02)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-1.5 (-3.7,0.7)	-4.0 (-5.9,-2.1)
心拍数 (beats/min)	0.8 (-1.1,2.7)	-2.8 (-4.7,-0.8)

a) シルデナフィル群（20、40及び80mg 1日3回投与）による結果であり、未承認の用法・用量を含む

図1 臨床状態悪化までの期間のKaplan-Meier曲線



本剤投与群の安全性評価対象134例のうち、92例（68.7%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛64例（47.8%）、潮紅23例（17.2%）、悪心18例（13.4%）等であった。

17.1.4 国内Ⅲ相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤10mg（体重20kg以下）/20mg（体重20kg超）を1日3回、16週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n=6）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅠが2例、クラスⅡが3例、クラスⅢが1例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が5例、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が1例であった。有効性の評価項目である肺血管抵抗係数の各症例の成績は表4のとおりであり、投与開始前から投与16週後/中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、-145.76±602.56dyne・sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>であった（n=5）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後/中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、-0.6±18.61mmHgであった（n=5）。その他の血行動態パラメータは表5のとおりであった<sup>18)</sup>。

表4 投与開始前から投与16週後/中止時までの肺血管抵抗係数の変化

投与量	年齢 (歳)	肺血管抵抗係数 (dyne・sec/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )		
		投与開始前	16週後 / 中止時	変化量
10mg 1日3回 (体重20kg以下)	4	336.8	585.6	248.8
	1.6	871.2	204.8	-666.4
	1.7	1456.8	-	-
20mg 1日3回 (体重20kg超)	14	2681.6	3268.8	587.2
	10	1033.6	974.4	-59.2
	10	2532	1692.8	-839.2

-：評価せず

表5 投与開始前から投与16週後/中止時までの変化（血行動態及びBNP、NT pro-BNP）

	平均値±標準偏差
BNP (pg/mL)	40.93±247.711 (n=6)
NT pro-BNP (pg/mL)	-73.07±1398.397 (n=6)
心拍出量 (L/min)	0.348±0.8023 (n=5)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-2.6±15.69 (n=5)
心拍数 (beats/min)	8.0±16.17 (n=5)

本剤を投与された患者6例のうち3例に副作用が発現し、主な副作用は頭痛2例、鼻出血2例であった。

17.1.5 国際共同Ⅲ相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、先天性心疾患もしくは結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤の低用量（n=42）、中用量（n=56）及び高用量（n=77）1日3回投与（表6）における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（本剤の投与量は体重により決定、プラセボ群；n=60）。心肺運動負荷試験の指標である最大酸素摂取量での投与開始前から投与16週後までの変化率の平均値±標準偏差は、本剤の全用量併合群（n=77）で10.24±18.39%、プラセボ投与群（n=29）で0.53±15.91%であり、本剤の全用量併合群とプラセボ投与群との間に有意差は認められなかった [p=0.056、投与群を因子とし、臨床分類（原発性PAH、続発性PAH）、体重（8kg以上45kg以下、45kg超）、ベースラインの最大酸素摂取量を共変量とした分散分析モデルにおいて対比（低用量群、中用量群、高用量群、プラセボ群）については、1/3、1/3、1/3、-1)を用いた検定]。また、本剤中用量群（n=26）では13.40±19.50%であった。平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後までの変化量の平均値±標準偏差は、本剤中用量群（n=55）で-3.9±12.0mmHg、プラセボ投与群（n=56）で-0.4±15.9mmHgであった。その他の血行動態パラメータは表7のとおりであった<sup>34)</sup>。

表6 国際共同試験における各投与群の本剤の1回投与量<sup>b)</sup>

体重	低用量	中用量	高用量
8kg以上20kg以下	該当なし	10mg	20mg
20kg超45kg以下	10mg	20mg	40mg
45kg超	10mg	40mg	80mg

b) 承認された小児に対する用法・用量は、1歳以上の小児には、体重8kg以上20kg以下の場合：1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である

表7 投与開始前から投与16週後までの変化（血行動態）

	平均値±標準偏差（例数）	
	プラセボ群	シルデナフィル中用量群
肺血管抵抗係数 (dyne・sec/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	72±512 (n=52)	-264±960 (n=51)
心拍出量 (L/min)	-0.42±1.82 (n=55)	0.16±1.32 (n=51)
平均全身動脈圧 (mmHg)	1.30±12.13 (n=55)	0.08±10.75 (n=54)
心拍数 (beats/min)	0.82±16.00 (n=56)	1.95±18.48 (n=55)

プラセボ対照二重盲検比較試験（先行試験）で本剤又はプラセボが投与された234例のうち220例が長期継続試験に参加した。先行試験でプラセボが投与された患者は、先行試験と同一の用量規定に従い（表6）、本剤の低用量、中用量又は高用量のいずれかに割り付けられた。先行試験及び長期継続試験（投与期間：先行試験開始時から約4.7年（中央値））を通して、42例で死亡が認められた。独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35例〔低用量群5/55例（9%）、中用量群10/74例（14%）、高用量群20/100例（20%）〕に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量（体重20kg超の患者には20mg 1日3回、体重20kg以下の患者には10mg 1日3回）まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された<sup>35)</sup>。〔15.1.5参照〕  
本剤投与群のうち、主な副作用は、頭痛36/229例（15.7%）、嘔吐15/229例（6.6%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

肺血管平滑筋においてcGMP分解酵素であるPDE5を選択的に阻害することで、cGMP量を増加させ血管弛緩作用を発現する<sup>36,37)</sup>。

18.2 ホスホジエステラーゼ5（PDE5）に対する作用

ヒト伏在静脈のPDE5に対して選択的阻害作用を示した（IC<sub>50</sub>値：4.0nmol/L）<sup>38)</sup>。

18.3 肺高血圧症モデルに対する作用

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧の上昇を抑制した。このとき全身血圧はほとんど変化しなかった<sup>39)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シルデナフィルクエン酸塩（Sildenafil Citrate）

化学名：1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-LH-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate

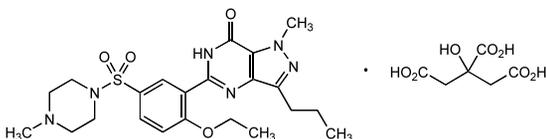
分子式：C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S・C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

分子量：666.70

性状：シルデナフィルクエン酸塩は白色の結晶性の粉末である。

N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリル、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈小児〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈レバチオ錠20mg〉

90錠 [15錠 (PTP) ×6]

〈レバチオODフィルム20mg〉

30枚 (1枚×30)

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg〉

1瓶

23. 主要文献

- 1) Wollein U, et al. : J Pharm Biomed Anal. 2016 ; 120 : 100105 [L201602161115]
- 2) 社内資料：トリニトログリセリンとの薬物相互作用の検討 [L19990201049]
- 3) 社内資料：一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用の検討 [L19990201040]
- 4) Webb DJ, et al. : Am J Cardiol. 1999;83 (5A):21-28 [L19990405046]
- 5) Webb DJ, et al. : J Am Coll Cardiol. 2000;36(1):25-31 [L20000707014]
- 6) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2000 ; 50 (2) : 99-107 [L20000829008]
- 7) Morganoth J, et al. : Am J Cardiol. 2004 ; 93 (11) : 1378-1383 [L20040705112]
- 8) Galie N, et al. : Eur Respir J. 2015;45 (5):1314-1322 [L20150511100]
- 9) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl. 1) : 37S-43S [L20020509215]
- 10) Wilner K, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl. 1) : 31S-36S [L20020509216]
- 11) Burgess G, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 (1) : 43-50 [L20080117051]
- 12) 社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用の検討 [L19990201042]
- 13) 社内資料：ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.2.1.3 (7)） [L20071203018]
- 14) Campbell UB, et al. : JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE. 2015 ; 12 (1) : 139-151 [L20150126059]
- 15) 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験—用量相関性に関する検討 [L19990201025]
- 16) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.1） [L20071203019]
- 17) 社内資料：日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.6 (A1481252)） [L20071203022]
- 18) 社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（承認年月日：2017.09.27、CTD2.7.1、2.7.2、2.7.3、2.7.4、2.7.6） [L20170628005]
- 19) 社内資料：生物学的同等性試験（ドライシロップ）（承認年月日：2017.09.27、CTD2.7.1.2.1、2.7.6.2） [L20170628006]
- 20) 社内資料：生物学的同等性試験（ODフィルム）（承認年月日：2017.09.27、CTD2.7.1.2.2） [L20170628003]
- 21) Nichols DJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl. 1) : 5S-12S [L20020509219]
- 22) 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験—食事の影響に関する検討 [L19990201036]
- 23) 社内資料：外国人健康成人を対象とした単回投与試験—食事の影響に関する検討（ドライシロップ）（承認年月日：2017.09.29、CTD2.7.6.1） [L20170628004]
- 24) 社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.2） [L20071203020]
- 25) 社内資料：シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及びα1-酸性糖蛋白への結合（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.2） [L20071203021]
- 26) Hyland R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2001 ; 51 (3) : 239-248 [L20010517023]
- 27) 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.4） [L19990201022]
- 28) 社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.3.1.4） [L19990201024]
- 29) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (Suppl. 1) : 21S-30S [L20020509217]
- 30) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンとの薬物相互作用の検討 [L20150213023]
- 31) Galie N, et al. : N Engl J Med. 2005 ; 353 (20) : 2148-2157 [L20051118009]
- 32) 社内資料：外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.7.2.2.1.2、2.7.3.3.2.2） [L20071203023]
- 33) 社内資料：外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたエポプロステノールとの併用投与試験（承認年月日：2008.01.25、CTD2.5.4.4、2.7.4.2.1.2.3、2.7.4.2.1.3.2） [L20071203025]
- 34) 社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（第Ⅲ相試験）（承認年月日：2017.09.27、CTD2.7.6.6） [L20170628007]

- 35) 社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験  
(長期継続試験) (承認年月日：2017.09.27、CTD2.7.6.7) [L20170628008]
- 36) Ballard SA, et al. : J Urol. 1998 ; 159 (6) : 2164 [L19980818045]
- 37) 社内資料：ヒトPDEアインザイム選択性 (承認年月日：2008.01.25、CTD  
2.4.2.2) [L20071203027]
- 38) 社内資料：ヒト血管組織から分離したPDEに対する阻害作用 (承認年月日：  
2008.01.25、CTD2.6.2.2.1) [L20071213031]
- 39) 社内資料：麻酔イヌ肺高血圧症モデルに対する作用 (承認年月日：  
2008.01.25、CTD2.6.2.2.2) [L20071203026]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

#### 25. 保険給付上の注意

- 25.1 本製剤の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。
- 25.2 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

 **ファイザー株式会社**  
東京都渋谷区代々木3-22-7