

2

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

1. はじめに

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、「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り、アミオダロン塩酸塩（経口剤）（以下、「アミオダロン」という。）は、生命に危険のある心室細動等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を効能・効果とする医薬品です。両剤^{（※1）}は、併用禁忌に設定されていました。

※1 アミオダロン（注射剤）との併用に関しては、「併用注意」とされています。

今般、令和3年1月15日に開催された令和2年度第10回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）での検討を踏まえて、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を見直す改訂がなされましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

まず、シルデナフィルとアミオダロンが併用禁忌とされた根拠について説明します。

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ました。

当該臨床試験では、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ました。

※2 当初の効能・効果は勃起不全のみでしたが、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ました。

当該併用禁忌について、令和2年3月に、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、PAHを効能・効果とするシルデナフィルと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ました。要望書において、主要な要望理由として、PAHで合併することのある頻拍性不整脈の治療にアミオダロンが選択されることがしばしばあり、頻拍停止後の発作の再発予防で経口剤が必要とされること、临床上、シルデナフィルは小児PAHの保険適応もあ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こと等が挙げられています。

厚生労働省では上記の学会から要望を踏まえ、シルデナフィル（PAH）及びアミオダロンの併用時の安全性について検討することとしました。

3. 安全対策調査会での検討内容について

（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

海外の診療ガイドラインや公表文献等を調査した結果は以下のとおりでした。

- ・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。

これらの結果を踏まえ、両剤の併用に医療上の必要性が認められると判断しました。

（2）シルデナフィル（PAH）及びアミオダロン併用時のリスクについて

シルデナフィルのQT間隔延長リスク並びにシルデナフィル（PAH）及びアミオダロン併用時の安全性について検討した結果、以下のとおりでした。

① シルデナフィルのQT間隔延長リスクについて

- ・健康成人男性を対象とした、前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並びにその他の国内及び外国症例において、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。

② 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

- ・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。

これらの結果を踏まえ、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いないと判断しました。

（3）シルデナフィル（PAH）及びアミオダロンの併用禁忌の見直しについて

以上を踏まえ、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、安全対策調査会は、両剤の併用禁忌を解除し併用注意として差し支えないと判断しました。

4. おわりに

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただくとともに、勃起不全を効能・効果とするシルデナフィルクエン酸塩とアミオダロン（経口剤）の併用については、変わらず併用禁忌であることにご留意ください。引き続き、シルデナフィル（PAH）及びアミオダロンの適正使用に御協力をお願いいたします。

【参考】

- ・ 令和2年度第10回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和3年1月15日開催）資料1－1～1－4
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_16032.html
- ・ 「使用上の注意」の改訂について（令和3年1月26日付け薬生安発0126第2号）
<https://www.mhlw.go.jp/content/000726519.pdf>