

2017 年 4 月

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。 ——

新医薬品の「使用上の注意」の解説

可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤

劇薬 処方箋医薬品^{注)}

アデムパス[®]錠 0.5mg

アデムパス[®]錠 1.0mg

アデムパス[®]錠 2.5mg

Adempas[®] tablets 0.5mg

Adempas[®] tablets 1.0mg

Adempas[®] tablets 2.5mg

(一般名：リオシグアト)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

■ 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (3) 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者 [使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。]
- (4) 重度の腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス 15mL/min 未満) のある又は透析中の患者 [使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。]
- (5) 硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (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 [「相互作用」の項参照]
- (6) ホスホジエステラーゼ (PDE) 5 阻害剤を投与中の患者 [症候性低血圧を起こすことがある。 (「相互作用」の項参照)]
- (7) アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール)、HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、ロピナビル・リトナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル) を投与中の患者 [本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 (「相互作用」の項参照)]

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**

はじめに

リオシグアトは、Bayer HealthCare 社で開発されたピリミジニルカルバミン酸系化合物であり、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) を活性化し細胞内サイクリックグアノシンーリン酸(cGMP)の生成を促進する、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC) 刺激剤です。

本剤は、血管平滑筋細胞において、一酸化窒素 (NO) 非依存的に sGC を直接刺激する作用及び NO に対する sGC の感受性を高める作用により cGMP 濃度を上昇させ、その結果、血管拡張作用及び細胞増殖・遊走阻害作用を発揮すると考えられています。このように、リオシグアトは sGC を活性化し、種々の急性及び慢性肺血管障害により機能障害を生じた NO/sGC/cGMP 経路を回復させることにより、多様な治療効果を示す可能性がある薬剤です。

本剤は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の適応で 2013 年 9 月にカナダにおいて最初の承認を取得した後、欧州連合、米国等の国々で CTEPH と PAH あるいは CTEPH のみを適応として製造販売承認申請が行われ、これまでに計 68 の国又は地域で承認されています (2016 年 3 月現在)。国内では、2004 年よりバイエル薬品株式会社にて開発を開始し、「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」の効能・効果で 2014 年 1 月に承認を取得し、その後、「肺動脈性肺高血圧症」として 2015 年 2 月に追加効能の承認を取得しています。

本冊子では、アデムパス®錠のご使用に際しての注意事項を「使用上の注意」の各項目に沿って解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

なお、本剤の使用に際しましては、添付文書、インタビューフォームも併せてご参照ください。

目 次

■ 効能・効果	1
■ 効能・効果に関する使用上の注意	1
■ 用法・用量	2
■ 用法・用量に関する使用上の注意	3
■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）	4
■ 使用上の注意	9
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	9
2. 重要な基本的注意	11
3. 相互作用	13
(1)併用禁忌（併用しないこと）	13
(2)併用注意（併用に注意すること）	14
4. 副作用	18
5. 高齢者への投与	21
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	21
7. 小児等への投与	22
8. 過量投与	22
9. 適用上の注意	22

■ 効能・効果

- 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- 肺動脈性肺高血圧症

■ 効能・効果に関する使用上の注意

- (1)本剤の使用にあたっては、最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
- (2)肺動脈性肺高血圧症の WHO 機能分類クラス IV における有効性及び安全性は確立していない。

【解説】

- (1) 本剤は「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）」及び「肺動脈性肺高血圧症（PAH）」に対して適応を有する薬剤です。また、本剤は CTEPH の治療薬として初めて承認を得た経口薬剤であることから、添付文書や、最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症の治療に関するガイドライン（「肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）」日本循環器学会等の合同研究班、及び「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009 年改訂版）」日本循環器学会等の合同研究班など）を参照しながら、慎重に使用していただきますよう、お願いします。
- (2) 肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、WHO 機能分類クラスⅣ（どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者）の被験者数が限られており、有効性及び安全性は確立していません。

WHO 肺高血圧症機能分類

I 度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神など生じない。

Ⅱ度：身体活動に軽度の制限がある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

Ⅲ度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

Ⅳ度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難および／または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

（肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版））

■ 用法・用量

用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして 1 回 1.0 mg 1 日 3 回経口投与から開始する。2 週間継続して収縮期血圧が 95 mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2 週間間隔で 1 回用量を 0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとする。収縮期血圧が 95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。

【解説】

白人健康成人を対象とした国外第 I 相反復投与試験において、1.0～2.5mg の範囲で 1 日 3 回投与を行った際の安全性、忍容性は良好でしたが、1 回用量 2.5mg を漸増することなく投与した場合には、低用量と比べ有害事象の発現頻度の上昇が認められました。また、国外第 I 相試験の成績から、リオシグアトの消失半減期が平均 8 時間（5～10 時間）であり、血漿中濃度の変動幅を小さくするためには 1 日 3 回投与が望ましいと考えられました。

肺高血圧症（PH）患者を対象とした Proof-of-concept 試験では、1 回用量 1.0mg から血行動態に対する影響が確認され、1 回用量 5mg では PH 患者においても無症候性の低血圧が認められました。リオシグアトの特性として、血中濃度と血行動態との間に明らかな相関が認められ、肺血管抵抗（PVR）だけでなく、全身血管抵抗（SVR）も同時に減少させることが示されており、かつ薬物動態に関しては個人差が大きいことから、漸増法による用量調節が必要と考えております。

CTEPH 患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において、1 回 1.0 mg 1 日 3 回から開始し、被験者の収縮期血圧及び忍容性に基づき用量を最大 1 回 2.5 mg 1 日 3 回まで漸増する用法・用量を用いて検討を行った結果、6 分間歩行距離の変化量や PVR を含む副次的評価項目において、改善効果が認められました。本試験において、用量調節が終了する第 8 週時点における 1 回用量別の被験者の割合は、最高 1 回用量である 2.5mg が 78.8%、2.0mg が 10.9%、1.5mg が 6.1%、1.0mg が 3.6%及び 0.5mg が 0.6%でした。この用量調節が終了した時点における 1 回用量を適正用量として更に 8 週間投与を継続した結果、第 16 週（最終来院）時点では、2.5mg が 76.9%、2.0mg が 12.5%、1.5mg が 6.3%、1.0mg が 3.8%及び 0.5mg が 0.6%と特に変動はなく、6 分間歩行距離における改善効果も維持されることが認められました。

従いまして、1 回 1.0mg で開始し、2 週ごとに収縮期血圧を指標として患者ごとに調節し、1 回 0.5～2.5mg の用量範囲で 1 日 3 回投与する用法・用量が望ましいと考えられます。

■ 用法・用量に関する使用上の注意

- (1)患者の状態に応じて1回1.0 mg 1日3回より低用量からの開始も考慮すること. [「慎重投与」,「相互作用」の項参照]
- (2)投与間隔は約6～8時間間隔とすることが望ましい. ただし, 1回の服用を忘れた場合には, 次回の服用時刻に1回用量を服用させる.
- (3)3日間以上投与が中断した場合, 再開時には, 開始時の用量を考慮し, 「用法・用量」に従い用量調節を行う.

【解説】

- (1) 慎重投与の患者（軽度又は中程度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）のある患者，腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 15～80mL/min 未満）のある患者，高齢者など）においては，本剤の血中濃度の通常の対象患者と比べて上昇する傾向にあり，慎重な観察が必要となります．このような患者においては状態に応じて，本剤の投与量をより低用量から開始することも考慮していただきますようお願い致します．
- (2) 国外第 I 相試験の成績で本剤の平均消失半減期は 8 時間であることから，投与間隔は 6～8 時間が適切と考えております．適切な投与間隔での服用ができなかった場合には，慌てて服用せず，次の服用時刻との間隔が短い場合には次回の服用時刻まで待って服用するようにしてください．
- (3) 本剤の臨床試験において，3 日以上の中断後の再開は経験しておりません．3 日以上投与が中断された場合は，再開時の用量について，用量調節等を慎重にご考慮いただきますようお願い致します．

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、重篤なアレルギー反応を惹起する可能性がありますと考えられるため、このような患者に対して本剤の投与は行わないでください。

(2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【解説】

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。

生殖発生毒性試験において、雄雌の受胎能に対する有害な影響は認められませんでした。母動物の忍容性、胚・胎児発生及び出生前後発生は、本剤の薬理学的作用により影響を受け、その結果、ラットでは胎児の心臓奇形が増加し、ウサギでは流産及び全胚吸収が増加しました。

(3)重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕

【解説】

リオシグアトの薬物動態に及ぼす肝障害の影響を検討した結果、肝障害を有する被験者でリオシグアトの全身クリアランスが減少することが明らかになっています。軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある非喫煙者では、本剤の AUC は健康成人と比べてそれぞれ 72%及び 62%増加しました。

第Ⅲ相試験では、ベースライン時の測定値が正常値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ、正常値上限の 2 倍を超えるビリルビン及び／又は高度の肝障害の徴候がベースライン時にみられた患者については除外しましたので、このような患者における臨床データは得られていません。「重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者」については、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、使用経験もないことから、禁忌としております。

(4) 重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 15mL/min 未満）のある又は透析中の患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕

【解説】

軽度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 50～80mL/min 未満）、中等度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30～50mL/min 未満）、重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30mL/min 未満）のある非喫煙患者では、本剤の AUC は正常な腎機能を有する患者と比べてそれぞれ 98%，128%，72%増加しました。

ベースライン時に軽度の腎障害（クレアチニン・クリアランス 60～90mL/min 未満）を有していた被験者の割合は、35%を超えており、中等度の腎障害（クレアチニン・クリアランス 30～60mL/min 未満）を有していた被験者は、約 20%でした。クレアチニン・クリアランス が 30mL/min 未満の患者は第Ⅲ相比較試験の併合解析に 4 例含まれており、クレアチニン・クリアランス が 30mL/min 未満の部分集団として解析されています。本剤投与群で腎機能の低下とともに「低血圧」発現頻度の増加が大きくなっており、この理由として腎障害を有する患者では曝露量が増大していることが考えられます。

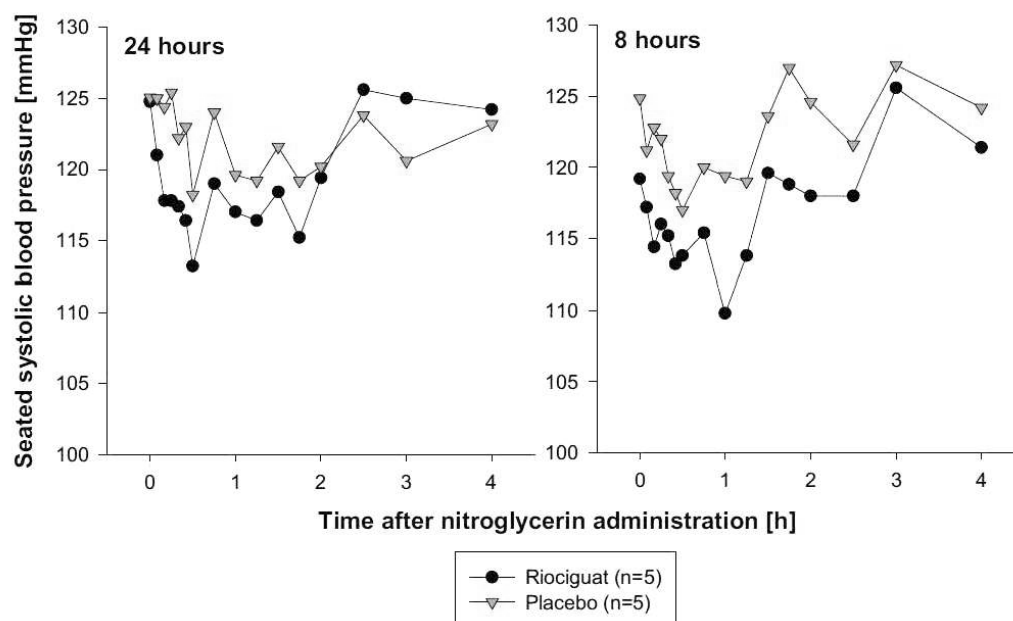
臨床試験においては、クレアチニン・クリアランス が 15mL/min 未満の患者又は透析を受けている患者についての検証はされておらず、本剤の血中濃度の上昇が予測されるため、禁忌としております。

(5) 硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (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 [「相互作用」の項参照]

【解説】

健康成人男性被験者 (40～60 歳, 6 名) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験で, リオシグアト 2.5mg 錠及びニトログリセリン 0.4mg 舌下錠を併用した時の安全性, 忍容性, 及び薬力学的相互作用について検討しています。

リオシグアト 2.5mg 錠単回投与の 8 時間後にニトログリセリン 0.4mg 舌下錠を単回投与したところ, 座位収縮期血圧がニトログリセリン単独投与時より著しく低下し, その低下は統計学的に有意でした。この有意な低下は, リオシグアトとニトログリセリンの投与間隔を 24 時間とした場合は認められませんでした。また, 投与間隔を 4 時間とした際に, 重篤な失神が認められました。この結果はリオシグアト及びニトログリセリンの併用による相加的な血管拡張作用を示していると考えられることから, 本剤とニトログリセリンをはじめとする硝酸剤及び一酸化窒素供与剤との併用を禁忌に設定しました。



(6) ホスホジエステラーゼ (PDE) 5 阻害剤を投与中の患者 [症候性低血圧を起こすことがある. 「相互作用」の項参照]

【解説】

麻酔下のラットにおいて、本剤を PDE-5 阻害薬であるバルデナフィルと併用投与（静脈内）したとき、血圧低下作用及び心拍数増加作用の増強がみられ、特に高用量を併用したとき、より増強される傾向がみられました。

一定用量のシルデナフィルによる治療を受けている症候性肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象に本剤又はプラセボを投与した際の血圧の変化を検討する薬物相互作用試験において、主要治療期（投与期間 12 週間）では本剤の安全性は良好であったものの、長期継続治療期（平均投与期間は約 10 ヶ月）では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度が上昇しました。同試験の結果からは、本剤とシルデナフィルの併用療法による、リスクを上回るベネフィットは示されていないことから、本剤とシルデナフィルの併用は推奨されないと考えます。

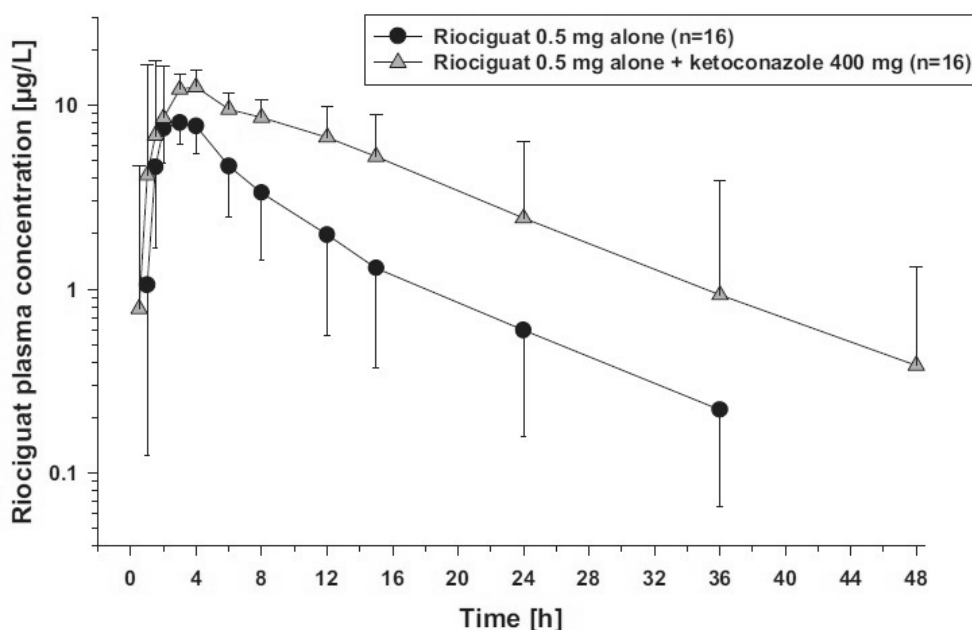
本剤の効能効果である CTEPH の適応を有する PDE-5 阻害薬はなく、本剤の臨床試験からは PDE-5 阻害薬による治療を必要と判断された被験者を除外していることから、CTEPH 患者における本剤と PDE-5 阻害薬を併用した成績はありませんが、PAH 患者同様、併用は推奨されないと考えられます。

現時点で PDE-5 阻害薬を積極的に併用禁忌とするべきデータは示されておりませんが、同様に cGMP を増加させる NO 供与体は、血圧低下に対する相加的作用に基づき併用禁忌と設定しており、PDE-5 阻害薬についても併用禁忌とすることが妥当と結論づけました。

(7) アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール，ボリコナゾール），HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル，ロピナビル・リトナビル，インジナビル，アタザナビル，サキナビル）を投与中の患者〔本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。（「相互作用」の項参照）〕

【解説】

健康成人男性被験者 16 名（喫煙被験者 3 名，非喫煙被験者 13 名）を対象とした無作為化非盲検逐次デザイン試験で，ケトコナゾール 1 日量 400mg をあらかじめ 4 日間反復投与した後，リオシグアト 0.5mg 即放錠とケトコナゾール 400mg を併用投与した時の安全性及び忍容性，並びにリオシグアト及び M-1 の薬物動態をリオシグアト 0.5mg 単独投与時と比較しました。



複数の CYP 分子種及び P-gp/BCRP の阻害剤であるケトコナゾールとの併用により，リオシグアトの平均 Cmax は 46% 上昇，平均 AUC は 150% 増加し，薬物相互作用が認められました。また，ケトコナゾールとの併用により M-1 の平均 Cmax は約 49% 低下し，平均 AUC は 24% 減少しましたが，リオシグアトはケトコナゾールの薬物動態に影響しませんでした。

本剤は，主に CYP1A1，CYP2C8，CYP2J2 及び CYP3A により代謝されることから，複数の CYP 分子種（CYP3A，CYP1A1 等）及び P-gp/BCRP を強く阻害する薬剤と併用した場合，本剤の血中濃度が著しく上昇する可能性があります。したがって，複数の CYP 分子種（CYP1A1，CYP3A 等）及び P-gp/BCRP を強く阻害するアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール，ボリコナゾール）の経口剤又は注射剤，並びに HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル，ロピナビル・リトナビル，インジナビル，アタザナビル，サキナビル）との併用を禁忌に設定しました。

■ 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)抗凝固療法中の患者[気道出血が起こる可能性が高くなる.（「重要な基本的注意」の項参照）]

【解説】

本剤の適応症である「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」※においては、血栓予防のために抗凝固療法が必須であり、本剤の国際共同第Ⅲ相試験においても 95.4%の患者で抗凝固療法が併用されています。「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」に関する国際共同第Ⅲ相試験においては、12 例の気道出血例が認められており、海外においても本剤服用中に気道出血があらわれ、死亡に至る例も報告されていることから設定しています。

※本剤の効能・効果は「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」及び「肺動脈性肺高血圧症」です。

(2)軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類 A又はB）のある患者[血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.（「薬物動態」の項参照）]

【解説】

禁忌の項参照。

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）のある患者については、クリアランスの低下等により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があります。特に用量調節期においては、慎重な観察が必要です。

(3)腎機能障害（クレアチニン・クリアランス15～80mL/min未満）のある患者[血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与するとともに、1回1.0mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること.（「薬物動態」の項参照）]

【解説】

禁忌の項参照。

腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 15～80mL/min 未満）のある患者については、腎クリアランスの減少等により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があります。特に用量調節期においては、慎重な観察が必要です。

(4)投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者[使用経験がなく、過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。本剤を投与する場合は、用量調節期において患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。]

【解説】

臨床試験において、本剤投与開始前に収縮期血圧が 95mmHg 未満であった場合は、除外しているため本剤投与経験はありません。また薬理作用から本剤の投与により低血圧の副作用を来す可能性があることから、収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者に本剤を投与することは推奨できません。

収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者について、臨床試験での投与経験が得られておらず、特別な用法・用量を設定するためのデータはないことから、他の患者と同様 1.0mg 1 日 3 回で開始することとしています。しかし、特に投与開始時においては、収縮期血圧が 95mmHg 以上である通常の対象患者に比べて、低血圧とそれに伴う症状が起こりやすいと想定されることから、より一層の注意を払って当該患者を観察することが必要と考えます。

(5)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

【解説】

全第 I 相試験を通して行った探索的な解析で、65 歳以上の高齢者では半減期の延長(約 30%)がみられ、リオシグアトの曝露量は約 40%増加しました。高齢者においては、本剤の曝露量増加が認められており、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があることから設定しております。

2. 重要な基本的注意

(1)肺静脈閉塞性疾患の患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。

【解説】

肺静脈閉塞症（pulmonary veno-occlusive disease, PVOD）は肺動脈性肺高血圧症を呈する疾患の中で10%以下といわれる極めて稀な疾患ですが、治療に抵抗性で非常に予後不良です。病理組織学的には肺内の静脈が病態の首座であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞が認められます。肺内の静脈の閉塞により、肺静脈の中樞側である肺動脈の血圧（肺動脈圧）の持続的な上昇を来しており、臨床的には他の肺動脈性肺高血圧症と類似の病態で、一般内科診療において臨床所見からだけではPVODを疑うことは困難です。典型例では胸部CT像において、すりガラス状陰影、葉間隔壁の肥厚などが観察されますが、確定診断は現在でも肺生検などによる病理組織診断でのみ可能となっています。

本剤の薬理学的作用は、肺毛細血管及び静脈と比較して、前毛細血管に対して顕著に作用するため、このような患者に本剤を投与すると、静脈に還流する血流と圧の増加を招き、肺間質や肺胞への液体が流入し、肺うっ血や肺水腫を招く危険性があります。実際に慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした長期継続試験での長期継続投与の経過観察において、2例の肺うっ血症例を認め、1例は中等度、1例は重篤と判断されており、特に注意が必要な事象であると考えられます。

(2)抗凝固療法中の患者では喀血が起こりやすく、本剤の投与により重篤で致死的な喀血の危険性が高まる可能性がある。患者毎に本剤投与のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

【解説】

国際共同第Ⅲ相比較試験（慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした試験及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした試験）及び長期継続試験において、喀血または肺出血の有害事象の発現がリオシグアト群にて10例（2.0%）、長期継続試験にて24例確認されています。そのうち喀血の1例が死亡例であり、5例が重篤例でした。

臨床試験において、本剤の血小板凝集作用への影響及びワルファリンとの相互作用は認めておらず、現在のところ本剤における喀血または肺出血の明確な発現機序は不明です。

重度の喀血に対しては気管支動脈塞栓術が施行されることがありますが、そのような気道出血のリスクファクターのある患者では、本剤投与にて喀血や肺出血の発現する可能性が高くなるおそれがあります。個々の患者の状態に応じて、本剤使用のリスク・ベネフィットの評価を行ないながら、投与するようにお願いします。また、リスク・ベネフィットについては、定期的に再評価を行ない、本剤の使用についても随時見直ししながら慎重に使用されることをお願いします。

(3)本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性患者に以下について説明及び指導し、必要に応じて妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。

- ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼす危険性があること。
- ・本剤の服用開始後は確実な避妊法を用いること。
- ・妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、直ちに医師に連絡すること。

【解説】

禁忌の項及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

動物実験で催奇形性が認められておりますので、本剤を女性患者に使用される際には、確実に妊娠されていないことを確認していただきますようお願いいたします。また、本剤の胎児への影響についてもご説明いただき、妊娠時には本剤の服用を避けて頂きますよう、お願い致します。

(4)本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用を有している。本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態(降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等)にあるかどうかを十分検討すること。

【解説】

本剤は、血管平滑筋細胞において、一酸化窒素(NO)非依存的にsGCを直接刺激する作用及びNOに対するsGCの感受性を高める作用によりcGMP濃度を上昇させ、その結果、血管拡張作用等を発現すると考えられております。患者の状態によっては、本剤の血管拡張作用が有害な影響を及ぼす可能性がありますので、本剤の使用に際しては十分に検討していただきますよう、お願い致します。

(5)臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

【解説】

プラセボ対照単回投与試験において、リオシグアト群で発現頻度が高かった有害事象は、頭痛(リオシグアト群17.6%、プラセボ群6.1%、以下同様)、潮紅(13.0%、0%)、起立性低血圧(10.2%、0%)等でありました。慢性血栓塞栓性肺高血圧症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験においても浮動性めまいは22.5%と高頻度に認められており、これらは本剤の血管拡張作用に基づくものと考えられます。

したがって、本剤服用中の患者においては、上記のような危険を伴う機械については注意して操作するよう、指導をお願い致します。

(6)喫煙者では非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下するので、禁煙させることが望ましい。[「薬物動態」の項参照]

【解説】

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50～60%低下しました。喫煙によって、本剤の代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられます。

3. 相互作用

本剤は、主に CYP1A1, CYP2C8, CYP2J2 及び CYP3A により代謝される。本剤は P-gp/BCRP の基質であるため、これらの阻害薬もしくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物 M-1 は CYP1A1 阻害作用がある (*in vitro*)。

(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
硝酸剤及び NO 供与剤 ニトログリセリン、亜硝酸アミ ル、硝酸イソソルビド、 <u>ニコラン ジル</u> 等	本剤単回投与後にニトログリセ リンを舌下投与した時に、プラセ ボ投与に比べて有意な収縮期 血圧の低下が認められているの で、併用しないこと。[「薬物動 態」の項参照]	細胞内 cGMP 濃度が増加し、降 圧作用を増強する。

【解説】

禁忌の項参照。

健康成人 6 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験により本剤 2.5 mg 単回投与 8 時間後のニトログリセリン舌下投与時に、プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められました。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5 阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩 バイアグラ レバチオ タダラフィル シアリス アドシルカ <u>ザルティア</u> バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ	症候性低血圧をおこすことがあ るので、これら薬剤と併用しない こと。[「薬物動態」の項参照]	細胞内 cGMP 濃度が増加し、全 身血圧に相加的な影響を及ぼ すおそれがある。

【解説】

禁忌の項参照。

シルデナフィルクエン酸塩 20 mg 1 日 3 回投与により安定している肺動脈性肺高血圧症患者 7 例を対象として、本剤 0.5 mg をシルデナフィルクエン酸塩 20 mg 投与 3 時間後、さらに 1.0 mg を 2 時間後に単回投与したときの肺及び全身血行動態に及ぼす影響を検討した。本剤をシルデナフィルクエン酸塩に上乗せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められています。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール イトリゾール ポリコナゾール ブイフェンド HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア <u>ロピナビル・リトナビル</u> カレトラ インジナビル クリキシバン アタザナビル レイアタツツ サキナビル インビラーゼ	ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により本剤の AUC が 150%増加し、Cmax は 46%上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。 これら薬剤と併用しないこと。 [「薬物動態」の項参照]	複数の CYP 分子種 (CYP1A1, CYP3A 等) 及び P-gp/BCRP 阻害により本剤のクリアランスが低下する。

【解説】

禁忌の項参照。

健康成人 16 例を対象としたクロスオーバー試験により本剤 0.5 mg を単独又はケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 4 日間投与後に併用して食後単回投与したところ、ケトコナゾール併用により本剤の Cmax が 46% 上昇し、AUC が約 150% 増加しました。なお、代謝物 M-1 の Cmax は 49% 低下し、AUC は 24% 減少しております。

(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
CYP1A1 阻害剤 エルロチニブ、ゲフィチニブ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強い CYP1A1 阻害薬との併用には注意すること。	CYP1A1 阻害により本剤のクリアランスが低下する。

【解説】

ヒト肝ミクロソームの試験において、CYP1A1 及び 1A2 の阻害剤である α -ナフトフラボン、リオシグアトの代謝物 M-1 の生成を対照群と比較して 61% に抑制しましたが、CYP1A2 阻害剤としてよく知られているフルボキサミンは、ヒト肝ミクロソームにおける代謝物 M-1 生成に影響を与えませんでした。このことから、肝ミクロソームにおけるリオシグアトの代謝に CYP1A1 が大きく寄与していると考えられます。

また、リコンビナント CYP1A1 とゲフィチニブ、イマチニブ、スニチニブ及びエルロチニブを 30 分間プレインキュベーションしたところ、代謝物 M-1 生成の顕著な阻害が認められ、これらの薬剤による CYP1A1 に対する時間依存的な阻害作用が示唆されました。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A1 で代謝される薬剤 イストラデフィリン, グラニセトロン, エルロチニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので, 併用には注意すること.	本剤及び M-1 の CYP1A1 阻害によりこれら薬剤のクリアランスが低下する.

【解説】

リオシグアト及びその代謝物 M-1 は, CYP1A1 に対して阻害作用を示すことが確認されており, CYP1A1 によって大部分が代謝される薬剤と, 臨床上問題となる薬物相互作用が起こる可能性は否定できません. そのため, CYP1A1 の関与が添付文書に記載されているイストラデフィリンとの併用については注意が必要です.

また, 総クリアランスに対して CYP1A1 の寄与が大きい薬剤として知られているエルロチニブとの併用によりエルロチニブの血中濃度が上昇する可能性があるため, 本剤との併用に注意が必要です.

さらに, ヒト肝における CYP1A1 による代謝が報告されている¹⁾ グラニセトロンでは, 併用によりグラニセトロンの血中濃度が上昇する可能性が考えられるため, 本剤との併用に注意が必要です.

参考文献

- 1) Nakamura H et al., Curr Drug Metab 2005;6:469-480

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので, 強い P-gp/BCRP 阻害薬との併用には注意すること.	P-gp/BCRP 阻害により本剤のクリアランスが低下する.

【解説】

免疫抑制剤シクロスポリンは, リオシグアトの P-gp 及び BCRP を介した輸送を *in vitro* 試験において顕著に阻害しました. リオシグアトでは能動的腎分泌が認められなかったことから, P-gp 及び BCRP は主にリオシグアトの胆汁中及び／又は胆汁外排泄を介した糞中排泄に関与していると考えられます. しかしながら, リオシグアトの代謝産物である M-1 では能動的腎分泌が認められたことから, 胆汁中及び／又は胆汁外排泄だけでなく, 能動的腎分泌にも P-gp 及び BCRP が関与している可能性があります. したがって, シクロスポリンを併用した場合, 本剤及び M-1 の排泄を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性が考えられます.

なお, 本剤は, ヒトにおいて高い経口バイオアベイラビリティを示すことから, 消化管の P-gp 及び BCRP の阻害によって, 臨床的に問題となるようなバイオアベイラビリティの増加は起こらないと考えております.

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤等	水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用により本剤の AUC が 34%減少し、C _{max} は 56%低下した。制酸剤は本剤投与後 1 時間以上経過してから服用させること。[「薬物動態」の項参照]	消化管内 pH の上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する。

【解説】

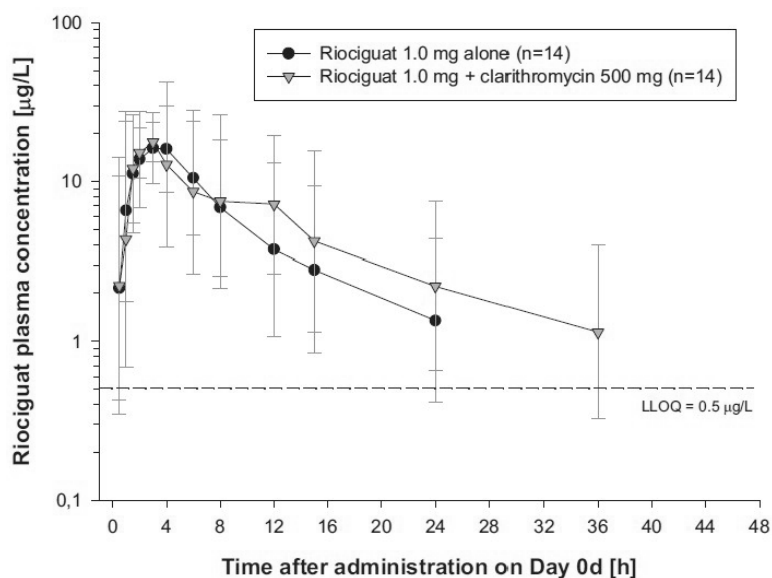
健康成人 12 例を対象としたクロスオーバー試験により本剤 2.5 mg を単独又は水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤 10mL と併用して、それぞれ空腹時単回投与しました。制酸剤との併用により本剤の C_{max} が 56%低下し、AUC は 34%減少しました。なお、消失半減期は 5.9 時間から 8.6 時間に延長しました。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強い CYP3A 阻害薬との併用には注意すること。	CYP3A 阻害により本剤のクリアランスが低下する。

【解説】

健康成人男性被験者 14 名（喫煙被験者 4 名、非喫煙被験者 10 名）を対象とした無作為化非盲検クロスオーバー試験で、クラリスロマイシン 500mg をあらかじめ 1 日 2 回 4 日間投与した後、リオシグアト 1.0mg 錠を単独又はクラリスロマイシンと併用して食後単回投与しました。

クラリスロマイシンとの併用投与時には単独投与時と比較してリオシグアトの AUC は 41%増加しましたが、C_{max} に有意な変化はみられませんでした。同様に代謝物 M-1 も AUC のみ 19%増加しました。リオシグアトの腎クリアランスに明らかな変化はみられませんでした。クラリスロマイシン併用投与時における代謝物 M-1 の腎クリアランスは単独投与時と比較して 18%低下しました。



結論として、CYP3A の強力な阻害剤で P-gp を軽度から中等度阻害するクラリスロマイシンによりリオシグアトの薬物動態は影響を受けることが示されました。リオシグアトの腎クリアランスはほとんど影響を受けなかったことから、クラリスロマイシンを併用投与した時の影響は P-gp に対する排泄過程の阻害より、むしろ CYP3A に対するリオシグアトの代謝過程の阻害に起因していると考えられます。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン	ボセンタンを併用した肺動脈性肺高血圧症患者において AUC が 27% 減少した。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A の誘導により本剤のクリアランスが上昇する。

【解説】

肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析の結果では、ボセンタンを非併用の患者に比べ併用した患者では、本剤の定常状態における AUC が 27% 低くなりました。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 誘導薬 フェニトイン、カルバマゼピン、 フェノバルビタール、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) 含有食品等	強い CYP3A 誘導薬との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A 誘導により本剤のクリアランスが上昇する。

【解説】

上記のように、本剤は CYP3A により代謝を受けることから、CYP3A を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性があります。これらの薬剤と併用する場合には、本剤の効果が十分に得られない可能性があり、注意が必要です。

4. 副作用

国際共同第Ⅲ相試験2試験[慢性血栓塞栓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及び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]において、本剤が投与された490例(日本人30例を含む)中304例(62.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は頭痛93例(19.0%)、消化不良72例(14.7%)、浮動性めまい65例(13.3%)、低血圧43例(8.8%)等であった。(承認時)

副作用の発現頻度は上記2試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。

(1)重大な副作用

喀血(0.2%)、肺出血(頻度不明):重度の喀血又は肺出血があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、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。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛, 浮動性めまい			
感覚器		鼻閉	鼻出血	
消化器	消化不良	悪心, 胃・腹部痛, 下痢, 嘔吐, 胃食道逆流, 便秘, 嚥下障害, 胃炎, 腹部膨満		胃腸炎
循環器		低血圧, 動悸, 潮紅, 失神		
呼吸器		呼吸困難		
血液		貧血		
その他		末梢性浮腫, 疲労, 顔面浮腫		

【解説】

重大な副作用については、重要な基本的注意の項を参照。

国際共同第Ⅲ相試験2試験(慢性血栓塞栓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及び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)(n=490)において認められた副作用を次頁に示します

副作用（器官別大分類、基本語）
(N=490) n (%)

血液およびリンパ系障害		口内乾燥	4 (0.8)	副鼻腔炎	1 (0.2)
貧血	3 (0.6)	消化不良	70 (14.3)	上気道感染	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	嚥下障害	7 (1.4)	傷害、中毒および処置合併症	
血小板減少症	2 (0.4)	心窩部不快感	1 (0.2)	事故	1 (0.2)
心臓障害		おくび	1 (0.2)	処置後不快感	1 (0.2)
右脚ブロック	1 (0.2)	排便回数増加	1 (0.2)	臨床検査	
心不全	1 (0.2)	胃ポリープ	1 (0.2)	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)
心血管障害	1 (0.2)	胃炎	6 (1.2)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.4)
動悸	19 (3.9)	胃食道逆流性疾患	19 (3.9)	血中クレアチニン増加	1 (0.2)
右室不全	1 (0.2)	歯肉出血	1 (0.2)	血圧低下	5 (1.0)
洞性頻脈	1 (0.2)	舌痛	1 (0.2)	血中尿素増加	1 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.2)	吐血	1 (0.2)	体温上昇	1 (0.2)
上室性頻脈	1 (0.2)	悪心	38 (7.8)	強心剤濃度増加	1 (0.2)
頻脈	1 (0.2)	食道不快感	2 (0.4)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.2)	食道浮腫	1 (0.2)	ヘマトクリット減少	1 (0.2)
心室性頻脈	1 (0.2)	食道痛	3 (0.6)	ヘモグロビン減少	2 (0.4)
耳および迷路障害		嘔吐	20 (4.1)	肝酵素上昇	1 (0.2)
耳不快感	1 (0.2)	一般・全身障害および投与部位の状態		I NR 増加	2 (0.4)
耳痛	1 (0.2)	無力症	4 (0.8)	リパーゼ増加	1 (0.2)
中耳滲出液	1 (0.2)	胸部不快感	4 (0.8)	好中球数減少	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)	胸痛	3 (0.6)	赤血球数減少	1 (0.2)
眼障害		薬物不耐性	1 (0.2)	体重減少	1 (0.2)
結膜充血	2 (0.4)	顔面浮腫	5 (1.0)	白血球数減少	2 (0.4)
結膜炎	1 (0.2)	疲労	6 (1.2)	代謝および栄養障害	
複視	1 (0.2)	冷感	2 (0.4)	食欲減退	4 (0.8)
眼痛	1 (0.2)	熱感	2 (0.4)	体液貯留	1 (0.2)
眼部腫脹	1 (0.2)	全身性浮腫	2 (0.4)	低カリウム血症	1 (0.2)
眼瞼浮腫	3 (0.6)	倦怠感	1 (0.2)	筋骨格系および結合組織障害	
眼充血	1 (0.2)	浮腫	4 (0.8)	関節炎	1 (0.2)
霧視	3 (0.6)	末梢性浮腫	20 (4.1)	背部痛	1 (0.2)
胃腸障害		発熱	2 (0.4)	出血性関節症	1 (0.2)
腹部不快感	8 (1.6)	異物感	1 (0.2)	関節腫脹	1 (0.2)
腹部膨満	5 (1.0)	脊椎痛	1 (0.2)	筋痙攣	2 (0.4)
腹痛	3 (0.6)	肝胆道系障害		筋骨格硬直	1 (0.2)
下腹部痛	2 (0.4)	肝機能異常	1 (0.2)	頸部痛	1 (0.2)
上腹部痛	11 (2.2)	感染症および寄生虫症		四肢痛	2 (0.4)
便秘	9 (1.8)	慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	顎痛	1 (0.2)
下痢	19 (3.9)	口腔カンジダ症	1 (0.2)		
		肺炎	1 (0.2)		

MedDRA Version 15.0

(続き)

副作用 (器官別大分類、基本語) (N=490) n (%)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) 脂漏性角化症 1 (0.2) 甲状腺新生物 1 (0.2)	急性腎不全 2 (0.4) 尿臭異常 1 (0.2)	皮膚および皮下組織障害 脱毛症 1 (0.2) 皮膚炎 1 (0.2) 湿疹 1 (0.2) 紅斑 3 (0.6) 多汗症 2 (0.4) 寝汗 1 (0.2) そう痒症 3 (0.6) 全身性そう痒症 2 (0.4) 疥癬 1 (0.2) 皮膚剥脱 1 (0.2) 毛細血管拡張症 1 (0.2)
	生殖系および乳房障害 乳房不快感 2 (0.4) 勃起不全 1 (0.2) 乳頭痛 1 (0.2) 陰出血 1 (0.2)	
神経系障害 手根管症候群 1 (0.2) 灼熱感 2 (0.4) 浮動性めまい 63 (12.9) 体位性めまい 2 (0.4) 頭痛 93 (19.0) 感覚鈍麻 2 (0.4) 嗜眠 2 (0.4) 片頭痛 2 (0.4) 錯感覚 2 (0.4) 失神寸前の状態 4 (0.8) 失神 6 (1.2) 振戦 2 (0.4)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 喘息 1 (0.2) 息詰まり感 1 (0.2) 息詰まり 1 (0.2) 咳嗽 3 (0.6) 呼吸困難 5 (1.0) 鼻出血 1 (0.2) 喀血 1 (0.2) しゃっくり 1 (0.2) 鼻閉 13 (2.7) 鼻乾燥 1 (0.2) 口腔咽頭不快感 3 (0.6) 咽頭紅斑 1 (0.2) 鼻漏 1 (0.2) 咽喉刺激感 1 (0.2)	血管障害 潮紅 13 (2.7) ほてり 3 (0.6) 低血圧 38 (7.8) 起立性低血圧 1 (0.2) 血管拡張 1 (0.2)
	精神障害 不眠症 2 (0.4) 神経過敏 1 (0.2)	
腎および尿路障害 頻尿 1 (0.2)		

MedDRA Version 15.0

なお、添付文書の「4. 副作用, (2)その他の副作用」の項における頻度表には、発現頻度が 1.0% 以上のものを“1~10%未満”と“10%以上”に分けて記載することとしましたが、以下の副作用については、同類事象も統合した発現頻度に基づいて記載しております。

- ・「浮動性めまい」：浮動性めまい，体位性めまい
- ・「消化不良」：消化不良，心窩部不快感，おくび
- ・「胃・腹部痛」：腹痛，上腹部痛，下腹部痛，腹部不快感
- ・「下痢」：下痢，排便回数増加
- ・「低血圧」：低血圧，血圧低下
- ・「貧血」：貧血，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，赤血球数減少

「鼻出血」については、第Ⅲ相二重盲検比較試験 2 試験における発現頻度が 1.0%未満でしたが、CCDS (Company Core Data Sheet) に記載されていることから記載しております。また、「胃腸炎」については、第Ⅲ相二重盲検比較試験では副作用として報告されていませんが、CCDS に記載されており、長期継続試験では副作用として報告されていることから、“頻度不明”として記載しました。

5. 高齢者への投与

血中濃度の上昇が認められているので、用量調節期においては、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

【解説】

全第Ⅰ相試験を通して行った探索的な解析で、65 歳以上の高齢者では半減期の延長（約 30%）がみられ、リオングアトの曝露量は約 40%増加しました。高齢者においては、本剤の曝露量増加が認められており、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があることから設定しております。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験において、ラットで心室中隔欠損、骨化遅延（胸骨分節）及び全胚吸収がヒトの 8.1 倍の全身曝露量で発現することが報告されている。また、ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの 3.8 倍及び 12.6 倍の全身曝露量で発現することが報告されている。〕

【解説】

生殖発生毒性試験において、雄雌の受胎能に対する有害な影響は認められませんでした。母動物の忍容性、胚・胎児発生及び出生前後発生は、本剤の薬理学的作用により影響を受け、その結果、ラットでは胎児の心臓奇形が増加し、ウサギでは流産及び全胚吸収が増加しました。

妊娠ラット 5 例に本剤を 25mg/kg/日の用量で妊娠 6 日目から 12 日間投与した際に 2 例で全胚吸収が認められました。また、胚・胎児発生への影響を示す胎児体重減少、及び骨化遅延（胸骨分節）も認められております。この用量を用いた場合、母体毒性を示す一過性の体重減少等も認めており、この骨化遅延は、母体毒性に伴って非特異的に生じた胎児体重減少による二次的なものである可能性が考えられます。

妊娠ウサギ 20 例に本剤を 5 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日目から 15 日間投与した際に 11 例で流産が、2 例で全胚吸収が認められました。

(2)授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

【解説】

哺乳ラットにおける試験で、本剤投与後に乳汁中に移行されていることが報告されています。したがって授乳中の女性への投与は避けてください。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させてください。

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

【解説】

臨床試験では，小児等における本剤の安全性及び有効性は検討されておらず，確立していません。

8. 過量投与

徴候，症状：過度の血圧低下等がおこる可能性がある。

処置：過量投与時は，症状に応じて適切な処置を行うこと。過度の血圧低下の場合は，昇圧剤投与等の支持療法を必要に応じて行う。なお，蛋白結合率が高いので，血液透析による除去は期待できない。

【解説】

本剤を過量投与した場合に，過度の血圧低下が生じる可能性があります。したがって処置方法として設定しました。

9. 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，更には穿孔を起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。〕

【解説】

PTP シートの誤飲対策の為に設定しています。

患者が PTP シートをそのまま服用し，食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い，日本気管食道科学学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望がありました。これを受けて，日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として，業界の統一した対応に基づき上記内容を記載しています。

参考文献

1. 平成 8 年 3 月 27 日付，日薬連発 第 240 号，304 号



可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤

アデムパス錠

0.5mg 1.0mg 2.5mg

Adempas®(リオシグアト錠) 薬価基準収載

劇薬 処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)

販 売 名	和 名	アデムパス®錠0.5mg, 1.0mg, 2.5mg	日本標準商品分類番号		87219				
	洋 名	Adempas®tablets 0.5mg / 1.0mg / 2.5mg	承認年月日	2014年1月17日					
一 般 名	和 名	リオシグアト	承 認 番 号	0.5mg	22600AMX00013	1.0mg	22600AMX00014	2.5mg	22600AMX00015
	洋 名	Riociguat	薬 価 収 載	0.5mg	2014年4月17日	1.0mg	2014年4月17日	2.5mg	2014年4月17日
貯 法	室温保存		販 売 開 始	0.5mg	2014年4月18日	1.0mg	2014年4月18日	2.5mg	2014年4月18日
使用期限	外箱に表示		* 効能追加	0.5mg	2015年2月20日	1.0mg	2015年2月20日	2.5mg	2015年2月20日

国 際 誕 生	2013年9月	継続して収縮期血圧が95mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5mg1日3回までとする。収縮期血圧が95mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。
製造販売元	バイエル薬品株式会社	

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
- (3)重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕
- (4)重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス15mL/min未満)のある又は透析中の患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕
- * (5)硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤(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〔相互作用〕の項参照〕
- (6)ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害剤を投与中の患者〔症候性低血圧を起こすことがある。〔相互作用〕の項参照〕
- * (7)アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、ロピナビル・リトナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル)を投与中の患者〔本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〔相互作用〕の項参照〕

■効能・効果

・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
*・肺動脈性肺高血圧症

* 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1)本剤の使用にあたっては、最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
- (2)肺動脈性肺高血圧症のWHO機能分類クラスⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

■用法・用量

用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg1日3回経口投与から開始する。2週間

■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)抗凝固療法中の患者〔気道出血が起こる可能性が高くなる。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (2)軽度又は中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A又はB)のある患者〔血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照〕
- (3)腎機能障害(クレアチニン・クリアランス15～80mL/min未満)のある患者〔血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与するとともに、1回1.0mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること。〔薬物動態〕の項参照〕
- (4)投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者〔使用経験がなく、過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。本剤を投与する場合は、用量調節期において患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〕
- (5)高齢者〔高齢者への投与〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)肺静脈閉塞性疾患の患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5mg1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)患者の状態に応じて1回1.0mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること。〔慎重投与〕、〔相互作用〕の項参照〕
- (2)投与間隔は約6～8時間間隔とすることが望ましい。ただし、1回の服用を忘れた場合には、次の服用時刻に1回用量を服用させる。
- (3)3日間以上投与が中断した場合、再開時には、開始時の用量を考慮し、〔用法・用量〕に従い用量調節を行う。

■組成・性状

販売名	アデムパス錠0.5mg	アデムパス錠1.0mg	アデムパス錠2.5mg
成分・含量	1錠中、リオシグアト0.5mg含有	1錠中、リオシグアト1.0mg含有	1錠中、リオシグアト2.5mg含有
添加物	結晶セルロース、クロスボビドン、ヒプロメロース、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、酸化チタン		
	－	黄色三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	微黄色のフィルムコーティング錠	赤橙色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)			
直径(mm)	6	6	6
厚さ(mm)	2.8	2.8	2.8
重さ(mg)	87.5	87.5	87.5

- (2)抗凝固療法中の患者では咯血が起こりやすく、本剤の投与により重篤で致死的な咯血の危険性が高まる可能性がある。患者毎に本剤投与のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。〔重大な副作用〕の項参照〕
- (3)本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性患者に以下について説明及び指導し、必要に応じて妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼす危険性があること。・本剤の服用開始後は確実な避妊法を用いること。・妊娠した場合もしくはその疑いがある場合には、直ちに医師に連絡すること。
- (4)本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用を有している。本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態(降圧剤投与中、安静時低血圧、血流量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等)にあるかどうかを十分検討すること。
- (5)臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (6)喫煙者では非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下するので、禁煙させることが望ましい。〔薬物動態〕の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3A1により代謝される。本剤はP-gp/BCRPの基質であるため、これらの阻害薬もしくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物M-1はCYP1A1阻害作用がある(in vitro)。

(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
* 硝酸剤及びNO供与剤 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	本剤単回投与後にニトログリセリンを舌下投与したときに、プラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められているので、併用しないこと。[「薬物動態」の項参照]	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強する。
* PDE5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩 バイアグラ、レパチオタダラフィル シアリス、アドシルカ、ザルティア バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ	症候性低血圧を起こすことがあるので、これら薬剤と併用しないこと。[「薬物動態」の項参照]	細胞内cGMP濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。
* アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール イトリゾール ボリコナゾール ブイフェンド HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア ロビナビル・リトナビル カレトラ インジナビル クリキシパン アタザナビル レイアタッツ サキナビル インビラゼ	ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により本剤のAUCが150％増加し、C _{max} は46％上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。これら薬剤と併用しないこと。[「薬物動態」の項参照]	複数のCYP分子種(CYP1A1、CYP3A等)及びP-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。

(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
CYP1A1阻害剤 エルロチニブ、ゲフィチニブ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP1A1阻害薬との併用には注意すること。	CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。
CYP1A1で代謝される薬剤 イストラデフィリン、グラニセトロン、エルロチニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用には注意すること。	本剤及びM-1のCYP1A1阻害によりこれら薬剤のクリアランスが低下する。
シクロスポリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いP-gp/BCRP阻害薬との併用には注意すること。	P-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。
制酸剤 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤等	水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用により本剤のAUCが34％減少し、C _{max} は56％低下した。 制酸剤は本剤投与後1時間以上経過してから服用させること。 [「薬物動態」の項参照]	消化管内pHの上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する。
CYP3A阻害剤 クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP3A阻害薬との併用には注意すること。	CYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。
ボセンタン	ボセンタンを併用した肺動脈性肺高血圧症患者において、本剤のAUCが27％減少した。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3Aの誘導により本剤のクリアランスが上昇する。
CYP3A誘導薬 フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、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)含有食品等	強いCYP3A誘導薬との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A誘導により本剤のクリアランスが上昇する。

4. 副作用

* 国際共同第Ⅲ相試験2試験[慢性血栓塞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及び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]において、本剤が投与された490例(日本人30例を含む)中304例(62.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は頭痛93例(19.0%)、消化不良72例(14.7%)、浮動性めまい65例(13.3%)、低血圧43例(8.8%)等であった。(承認時)
副作用の発現頻度は上記2試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。

(1)重大な副作用

喀血(0.2%)、肺出血(頻度不明)：重度の喀血又は肺出血があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、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。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、浮動性めまい			
感覚器		鼻閉	鼻出血	
消化器	消化不良	悪心、胃・腹部痛、下痢、嘔吐、胃食道逆流、便秘、嚥下障害、胃炎、腹部膨満		胃腸炎
循環器		低血圧、動悸、潮紅、失神		
呼吸器		呼吸困難		
血液		貧血		
その他		末梢性浮腫、疲労、顔面浮腫		

5. 高齢者への投与

血中濃度の上昇が認められているので、用量調節期においては、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験において、ラットで心室中隔欠損、骨化遅延(胸骨分節)及び全胚吸収がヒトの8.1倍の全身曝露量で発現することが報告されている。また、ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの3.8倍及び12.6倍の全身曝露量で発現することが報告されている。]

(2)授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状：過度の血圧低下等が起こる可能性がある。
処置：過量投与時は、症状に応じて適切な処置を行うこと。過度の血圧低下の場合は、昇圧剤投与等の支持療法を必要に応じて行う。なお、蛋白結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

9. 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、更には穿孔を起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。]

■包装

錠剤

0.5mg PTP包装 100錠(10錠×10)
1.0mg PTP包装 100錠(10錠×10)
2.5mg PTP包装 100錠(10錠×10)

■承認条件

*医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞性肺高血圧症>
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。

*<肺動脈性肺高血圧症>
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。

本剤は新医薬品であるため、平成18年厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日：最終改正平成26年3月5日厚生労働省告示第56号)に基づき、薬価基準への収載の日の月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を超える投薬は認められていません。

詳細は、製品添付文書をご参照ください。
禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。

*2015年2月改訂(第2版)
2014年1月作成

資料請求先

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

販売提携

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12 〒102-8667

資料請求先
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

販売提携
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12 〒102-8667