



Take a different path

総合製品情報概要

(2022年11月改訂)



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)

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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.3 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者 [9.3.1参照]
- 2.4 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 [9.2.1、16.6.2参照]
- 2.5 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 [10.1、16.7.1参照]
- 2.6 ホスホジエステラーゼ (PDE) 5阻害剤を投与中の患者 [10.1、16.7.2参照]
- 2.7 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール) を投与中の患者 [10.1、16.7.3参照]
- 2.8 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬 (ベルシグアト) を投与中の患者 [10.1参照]

CONTENTS

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的見解等の事項、
取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
または名称及び住所

I. 開発の経緯	1
II. 特徴	2
III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	
禁忌	3
組成・性状	3
効能又は効果	4
効能又は効果に関連する注意	4
用法及び用量	4
用法及び用量に関連する注意	4
重要な基本的注意	4
特定の背景を有する患者に関する注意	5
相互作用	6
副作用	7
過量投与	8
適用上の注意	8
その他の注意	8
IV. 臨床成績	
1. 臨床成績	
(1) 外科的治療不適合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に対する臨床成績 (国際共同第Ⅲ相試験:CHEST-1試験、CHEST-2試験)	9
(2) 肺動脈性肺高血圧症に対する臨床成績 (国際共同第Ⅲ相試験: PATENT-1試験、PATENT-2試験)	25
2. 副作用発現状況(CHEST-1試験+PATENT-1試験統合解析)	42
V. 薬物動態	
1. 血漿中濃度	45
2. 吸収、バイオアベイラビリティ(外国人データ)	49
3. 分布	49

4. 代謝 (<i>in vitro</i>)	50
5. 排泄 (外国人データ)	50
VI. 薬効薬理	
1. 作用機序	51
2. 非臨床試験 (薬効薬理)	52
VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	
1. 安全性薬理試験	59
2. 毒性試験	61
VIII. 有効成分に関する理化学的知見	65
IX. 製剤学的事項	65
X. 取扱い上の注意	65
XI. 包装	66
XII. 関連情報	66
XIII. 主要文献	67
XIV. 製造販売業者の氏名または 名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	68

開発の経緯

アデムパス®錠(一般名リオシグアト)は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症* (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) 及び肺動脈性肺高血圧症* (pulmonary arterial hypertension: PAH) を適応とする可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylate cyclase: sGC) 刺激剤です。

肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) は、平均肺動脈圧 (mean PAP) が25mmHg以上の場合と定義されていますが、原因となる疾患は極めて多様で、PHの自然歴もその原疾患によって大きな差異があるといわれています。CTEPHは、WHOの肺高血圧症臨床分類の第4群に、PAHは同分類の第1群に分類されていますが、他のPHと同様、肺血管抵抗の増加に伴って病態が進行し、息切れの増悪、右心不全をきたす予後不良の疾患です。CTEPH (指定難病88) およびPAH (指定難病86) は共に希少疾病であり、指定難病に指定されています。

リオシグアトは、バイエルヘルスケア社が1997年に発見したピリミジニルカルバミン酸系化合物であり、心血管系の重要な調節因子で、血管細胞や血小板中に存在するsGCを活性化して細胞内環状グアノシン一リン酸 (cyclic guanosine monophosphate: cGMP) の生成を促進する (*in vitro*) ことから、種々のPHに対して有効性が期待される薬剤であると考えられました。

アデムパス®錠の臨床開発は2004年9月より開始され、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験を経て、2008年12月より国際共同試験として、CTEPH又はPAH患者を対象とした第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験がそれぞれ実施されました。その結果、アデムパス®錠のCTEPH/PAH患者に対する有効性と安全性が確認され、2013年2月より欧州連合、米国、カナダ等の国々で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ています。2013年9月19日に、カナダにおいて最初の承認を取得された後、海外ではこれまでに70以上の国又は地域で承認されています。

本邦では、2007年2月より第Ⅰ相試験が実施され、日本人被験者におけるアデムパス®錠の忍容性が確認されました。日本人と白人の間における曝露量の違いは、民族間の違いよりも個体間のクリアランスの違いによるものであると考えられ、国内第Ⅱ相試験は行わずにCTEPH又はPAH患者を対象とした前述の国際共同第Ⅲ相試験に参加しました。CTEPH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、6分間歩行距離の第16週におけるベースラインからの変化量 (主要評価項目) のプラセボに対する優越性が検証されました。また、本試験及び長期継続投与試験において、アデムパス®錠のCTEPHに対する安全性と忍容性が確認されました。2011年9月8日にCTEPH治療に対して希少疾病用医薬品の指定を受け、「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」を効能又は効果とする新有効成分含有医薬品として、2014年1月17日にアデムパス®錠の製造販売承認を取得しました。

また、PAH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験の結果に基づき、「肺動脈性肺高血圧症」を効能又は効果として承認事項一部変更申請を行い、2015年2月20日に承認を取得しました。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的・製剤学的事項
取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
または名称及び住所

1. 世界で初めてCTEPH*、PAH*2つの適応を取得した肺血管拡張薬です。

(1頁参照)

2. 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤という新しいクラスの治療薬であり、NO-sGC-cGMP経路において、NO非依存的にsGCを直接刺激する作用とNOのsGCへの感受性を高める作用の2つの機序を介してcGMPの産生を促進し、肺動脈を拡張させます。

NO:一酸化窒素、cGMP:環状グアノシンーリン酸

(53頁参照)

3. CTEPH患者を対象とした国際共同第III相試験において、プラセボと比較し、6分間歩行距離、肺血管抵抗及び平均肺動脈圧を有意に改善し、長期継続投与試験においても6分間歩行距離のベースラインからの延長が維持されました。

(9～24頁参照)

4. PAH患者 (PAH既治療例を含む) を対象とした国際共同第III相試験において、プラセボと比較し、6分間歩行距離、肺血管抵抗及び平均肺動脈圧を有意に改善し、長期継続投与試験においても6分間歩行距離のベースラインからの延長が維持されました。

(25～42頁参照)

5. 漸増法を用いる薬剤投与方法により、患者さんごとの至適投与量の設定が可能です。

(4頁参照)

6. 重大な副作用として、咯血 (0.2%)、肺出血 (頻度不明) があらわれることがあります。主な副作用 (発現頻度10%以上) は、頭痛、浮動性めまい、消化不良でした。

詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

(7～8頁参照)

*アデムパス®錠の効能又は効果は「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」、「肺動脈性肺高血圧症」です。

III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

禁忌を含む注意事項等情報の改訂には十分ご注意ください。

アデムパス錠電子添文2022年9月改訂(第2版)に基づき作成

禁忌

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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.3 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者 [9.3.1参照]
- 2.4 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 [9.2.1、16.6.2参照]
- 2.5 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 [10.1、16.7.1参照]
- 2.6 ホスホジエステラーゼ (PDE) 5阻害剤を投与中の患者 [10.1、16.7.2参照]
- 2.7 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール) を投与中の患者 [10.1、16.7.3参照]
- 2.8 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬 (ベルイシグアト) を投与中の患者 [10.1参照]

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

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
有効成分	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
添加剤	結晶セルロース、クロスポビドン、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

3.2 製剤の性状

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
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色	微黄色	赤橙色
外形			
直径	6mm	6mm	6mm
厚さ	2.8mm	2.8mm	2.8mm
質量	87.5mg	87.5mg	87.5mg
識別コード			

効能又は効果

4. 効能又は効果

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

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

理学的製剤学的検討、取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名または名称及び住所

効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 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^{1,2)}を参考に投与の要否を検討すること。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

5.2 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。

用法及び用量

6. 用法及び用量

用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 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2.5mg 1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。

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2.5mg 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0.5mgずつ減量する。

用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 患者の状態に応じて1回1.0mg 1日3回より低用量からの開始も考慮すること。[9.1.2、9.2.2、9.3.2、9.8、10.2参照]

7.2 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。

7.3 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、「6. 用法及び用量」に従い用量調節を行う。

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[9.1.3参照]

8.2 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。

8.3 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。

8.4 特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症を対象とした国際共同試験において、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して重篤な有害事象及び死亡が多く認められた。間質性肺病変を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する場合は、間質性肺疾患の治療に精通した専門医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。[15.1参照]

III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

特定の背景を有する患者に関する注意

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 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ため、咯血が起こりやすく、重篤で致命的な咯血の危険性が高まる可能性がある。患者ごと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。[11.1参照]

9.1.2 投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者

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。国際共同第III相試験では除外されている。[7.1参照]

9.1.3 肺静脈閉塞性疾患の患者

本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。[8.1参照]

9.1.4 喫煙者

禁煙させることが望ましい。非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下する。[16.6.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の患者

クレアチニン・クリアランス15mL/min未満の患者又は透析中の患者には投与しないこと。血中濃度が著しく上昇するおそれがある。国際共同第III相試験では除外されている。[2.4, 16.6.2参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者

1回0.5mg 1日3回からの開始も考慮すること。クレアチニン・クリアランス15~80mL/min未満の患者では血中濃度が上昇する。[7.1, 16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

Child-Pugh分類Cの患者には投与しないこと。血中濃度が著しく上昇するおそれがある。国際共同第III相試験では除外されている。[2.3参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害患者

Child-Pugh分類A又はBの患者では血中濃度が上昇する。[7.1, 16.6.3参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性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。[9.5参照]

- ・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。

9.5 妊婦

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。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³⁾。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⁴⁾。[2.2, 9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中に投与量の2.2%が移行することが報告されている⁵⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

血中濃度の上昇が認められている。[7.1, 16.6.4参照]

相互作用

10. 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-糖タンパク/乳癌耐性タンパク(P-gp/BCRP)の基質であるため、これらの阻害薬若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*)。

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 [2.5、16.7.1参照]	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。	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、レバチオ) 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) [2.6、16.7.2参照]	症候性低血圧を起こすことがある。	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) [2.7、16.7.3参照]	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。	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。
可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬 ベルイシグアト(ベリキューボ) [2.8参照]	症候性低血圧を起こすおそれがある。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理学的・製剤学的事項、
取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
または名称及び住所

III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

理学的見製剤的事項、
取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
または名称及び住所

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
CYP1A1阻害剤 エルロチニブ、ゲフィチニブ [7.1参照]	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。
リトナビル含有製剤 アタザナビル リルピピリン含有製剤 コピシタット含有製剤 アバカビル含有製剤 ダルナビル含有製剤 ホスアンプレナビル [7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある ⁶⁾ 。 これらの薬剤を投与中の患者に本剤の投与を開始する場合は、1回0.5mg1日3回からの開始も考慮すること	これら薬剤のCYP1A1及び/又はCYP3A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。	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 [7.1参照]	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 [16.7.4参照]	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、Cmax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。	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、エリスロマイシン等 [7.1、16.7.7参照]	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 [16.7.5参照]	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。	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。

6) DeJesus E, et al. Pulm Circ. 9, 2045894019848644 (2019)、

COI:本研究はバイエル社の資金により実施された、著者にバイエル社員(6名)を含む

副作用

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 咯血(0.2%)、肺出血(頻度不明)

[9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	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		

過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過度の血圧低下等が起こる可能性がある。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。また、本剤はタンパク結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

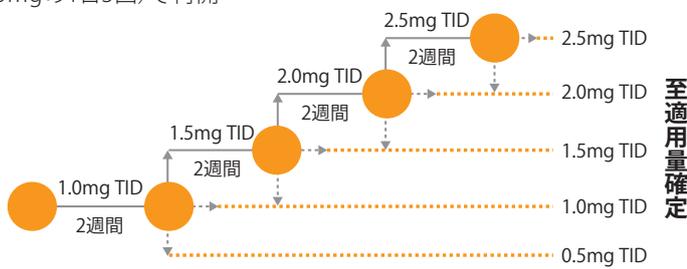
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

適応外であるが、特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症患者147例を対象とした国際共同プラセボ対照比較試験において、プラセボ投与群に比較して本剤投与群では重篤な有害事象及び死亡が多く認められ、試験が早期に中止された。主要投与期(二重盲検下)では、重篤な有害事象は本剤投与群で73例中27例(37.0%)、プラセボ投与群で74例中17例(23.0%)、死亡は本剤投与群で73例中8例(11.0%)、プラセボ投与群で74例中3例(4.1%)認められた。長期継続投与期(二重盲検期及び非盲検期)では、重篤な有害事象は本剤投与継続群で32例中12例(37.5%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中21例(55.3%)、死亡は本剤投与継続群で32例中1例(3.1%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中8例(21.1%)認められた。[8.4参照]

<p>試験方法</p>	<p>【用量調節法】*</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アデムパス®群：アデムパス®1.0mgの1日3回投与から開始し、至適用量確定まで、収縮期血圧に応じて下図の通り投与量の調節を行った ・プラセボ群：プラセボ錠を1日3回投与し、下図に基づき見かけ上の用量調節を行った <p>各被験者について、1回1.0mg（又は対応するプラセボ）の1日3回投与から開始し、その後は2週間ごとにトラフ収縮期血圧を基に以下の基準に従って用量を決定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・収縮期血圧が95mmHg以上の場合：1回用量を0.5mgずつ増量 ・収縮期血圧が90～94mmHgの場合：投与量維持 ・収縮期血圧が90mmHg未満で低血圧症状がない場合：1回用量を0.5mgずつ減量 ・測定時点を問わず、収縮期血圧が90mmHg未満で、浮動性めまい、失神寸前の状態等の低血圧症状が認められる場合には、治験薬投与を中止し、24時間後に減量した用量（現行用量－0.5mgの1日3回）で再開 
<p>評価項目</p>	<p><有効性の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●主要評価項目：6分間歩行距離の第16週におけるベースラインからの変化量 ●副次的評価項目： <ol style="list-style-type: none"> ①肺血管抵抗、②NT-proBNP、③WHO機能分類、④臨床的悪化までの期間、⑤6分間歩行テスト終了時のBorg CR 10スコア又は修正Borg呼吸困難スコア、⑥EQ-5D質問票スコア、⑦LPH質問票スコア ①～③、⑤～⑦は第16週におけるベースラインからの変化量 ●追加の評価項目：血行力学的パラメータの第16週におけるベースラインからの変化量等 <p><安全性の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●有害事象、死亡率等
<p>解析計画</p>	<p>主要評価項目：アデムパス®群とプラセボ群の比較には、ベースラインの6分間歩行距離を共変量、投与群及び国／地域を主効果とした共分散分析を用いた。共分散分析の残差の正規性をShapiro-Wilk検定により検討し、その結果が有意水準5%で有意な場合には、国／地域を層とした層別Wilcoxon検定を用いた。</p> <p>副次的評価項目：主要評価項目に対する主解析が有意水準両側5%で統計学的に有意であった場合のみ、有効性の副次的評価項目についても、アデムパス®群とプラセボ群の差に対して有意差検定を行うこととした。副次的評価項目に対し①から⑦の順序に従って逐次的な検定を行うこととした（有意水準両側5%）。</p> <p>欠測値の補完方法：第16週の欠測値はLOCFで補完した。ただし、死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合、以下の評価項目については最悪値で補完した：6分間歩行距離、WHO機能分類、Borg CR 10スコア又は修正Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコア。</p>

TID：1日3回

NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に関する
理学的・製剤学的事項、
取扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名
または名称及び住所

IV. 臨床成績

■患者背景

性別は女性が66%、平均年齢は59歳で、65歳以上の患者の割合は42%でした。人種別では白人
が71%で、アジア人が22%でした。CTEPHの臨床分類は手術不適応例が72%、術後の残存・再発
例が28%でした。

		アデムパス®群 (n=173)	プラセボ群 (n=88)	全体 (n=261)
年齢(歳)	平均値(SD)	59.3(13.9)	59.2(12.7)	59.3(13.5)
年齢分類、n(%)	<65歳	99(57.2)	52(59.1)	151(57.9)
	≥65歳	74(42.8)	36(40.9)	110(42.1)
性別、n(%)	男性	55(31.8)	34(38.6)	89(34.1)
	女性	118(68.2)	54(61.4)	172(65.9)
人種/民族、n(%)	白人	120(69.4)	65(73.9)	185(70.9)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	7(4.0)	1(1.1)	8(3.1)
	アジア人	37(21.4)	20(22.7)	57(21.8)
	その他	1(0.6)	0	1(0.4)
	ヒスパニック系又はラテン系	8(4.6)	2(2.3)	10(3.8)
喫煙歴、n(%)	非喫煙者	113(65.3)	47(53.4)	160(61.3)
	過去の喫煙者	52(30.1)	34(38.6)	86(33.0)
	現在の喫煙者	6(3.5)	5(5.7)	11(4.2)
	不明	2(1.2)	2(2.3)	4(1.5)
BMI(kg/m ²)	平均値(SD)	27.13(5.75)	27.73(5.30)	27.33(5.60)
CTEPH臨床分類、 n(%)	手術不適応	121(69.9)	68(77.3)	189(72.4)
	術後残存・再発	52(30.1)	20(22.7)	72(27.6)
6分間歩行距離(m)	平均値(SD)	342.3(81.9)	356.0(74.7)	—
WHO機能分類、 n(%)	I	3(1.7)	0	3(1.1)
	II	55(31.8)	25(28.4)	80(30.7)
	III	107(61.8)	60(68.2)	167(64.0)
	IV	8(4.6)	2(2.3)	10(3.8)
	不明	0	1(1.1)	1(0.4)
PVR ^a (dyn·sec·cm ⁻⁵)	平均値(SD)	790.68(431.57)	779.32(400.94)	—

8) 承認時評価資料

SD=標準偏差、BMI=体格指数

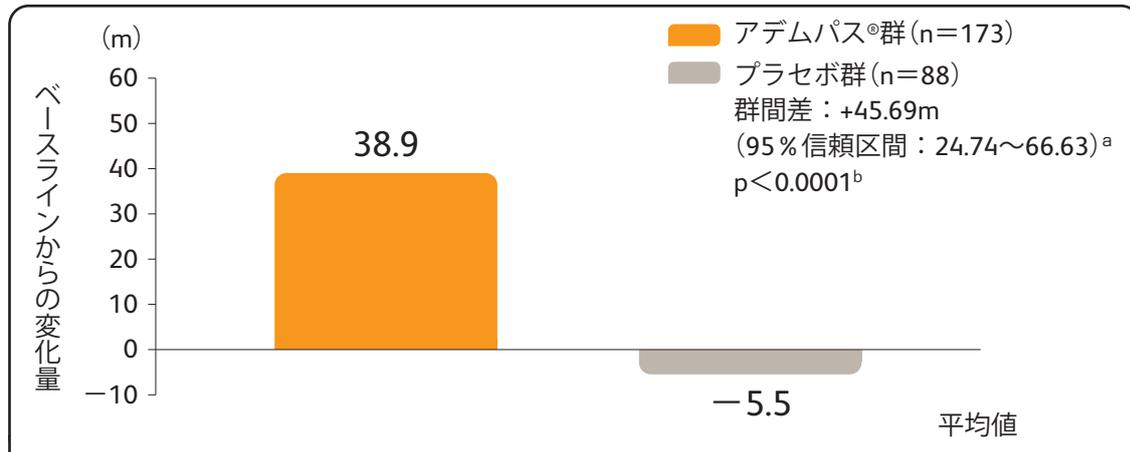
a: アデムパス®群n=151、プラセボ群n=82

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効感付に関する
理学的見解的事項、
取扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売者の氏名
または名称及び住所

■有効性 主要評価項目:6分間歩行距離

6分間歩行距離の第16週におけるベースラインからの平均変化量は、アデムパス®群38.9m、プラセボ群-5.5mであり、アデムパス®群はプラセボ群に比べて有意な改善を示しました(最小二乗平均値の差45.69 [95%信頼区間:24.74~66.63]^a、 $p < 0.0001$ ^b)。

6分間歩行距離のベースラインから第16週までの平均変化量



7) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 369, 319 (2013) より作図

ITT解析による評価

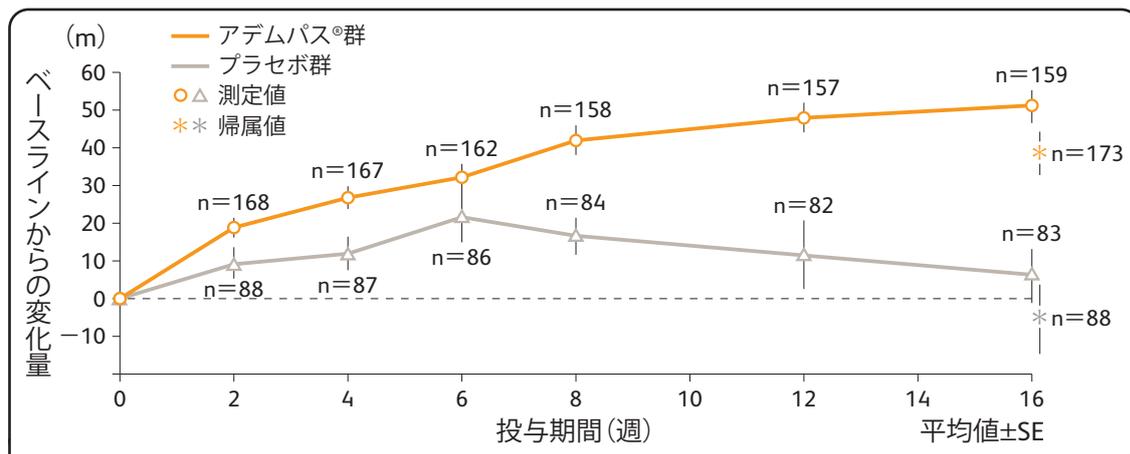
a: ベースライン値を共変量、投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析で算出した最小二乗平均値の差及び95%信頼区間

b: 国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

■6分間歩行距離の経時的推移

アデムパス®群の6分間歩行距離は投与2週目以降、ベースラインよりも延長していました。

6分間歩行距離のベースラインから第16週までの平均変化量の推移



ITT解析による評価、SE: 標準誤差

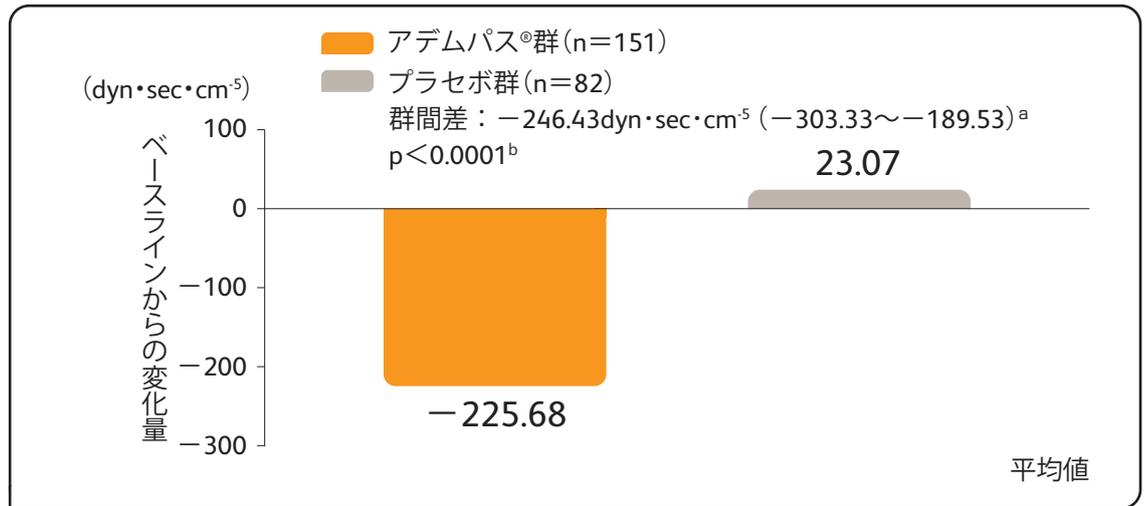
帰属値 = 治験を完了あるいは中止した被験者について、第16週までの最終測定値(安全性追跡来院を含まない)で補完した値。ただし、死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は最悪値で欠測値を補完した。

IV. 臨床成績

■有効性 副次的評価項目：肺血管抵抗

肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) の第16週におけるベースラインからの平均変化量は、アデムパス®群 $-225.68 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 、プラセボ群 $23.07 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ であり、アデムパス®群はプラセボ群に比べて有意な改善を示しました (最小二乗平均値の差 -246.43 [95%信頼区間: $-303.33 \sim -189.53$]^a、 $p < 0.0001$ ^b)。

PVRのベースラインから第16週までの平均変化量



ITT解析による評価

a: ベースライン値を共変量、投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析で算出した最小二乗平均値の差及び95%信頼区間

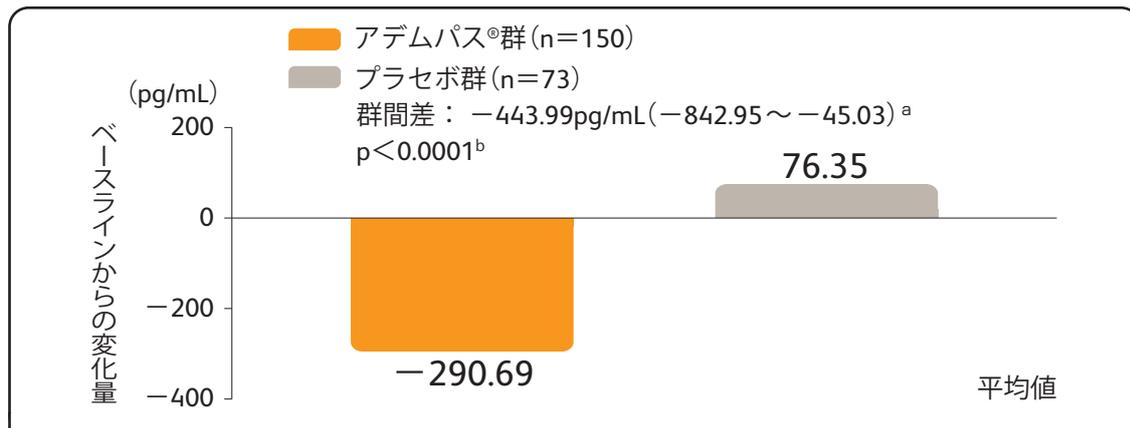
b: 国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験及び毒性試験
有効感に関する理学的見解の事項、取扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名または名称及び住所

■有効性 副次的評価項目:NT-proBNP

ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide:NT-proBNP)の第16週におけるベースラインからの平均変化量は、アデムパス®群-290.69pg/mL、プラセボ群76.35pg/mLであり、アデムパス®群はプラセボ群に比べて有意な改善を示しました(最小二乗平均値の差-443.99[95%信頼区間:-842.95~-45.03]^a、 $p<0.0001$ ^b)。

NT-proBNPのベースラインから第16週までの平均変化量



7) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 369, 319 (2013) より作図

ITT解析による評価

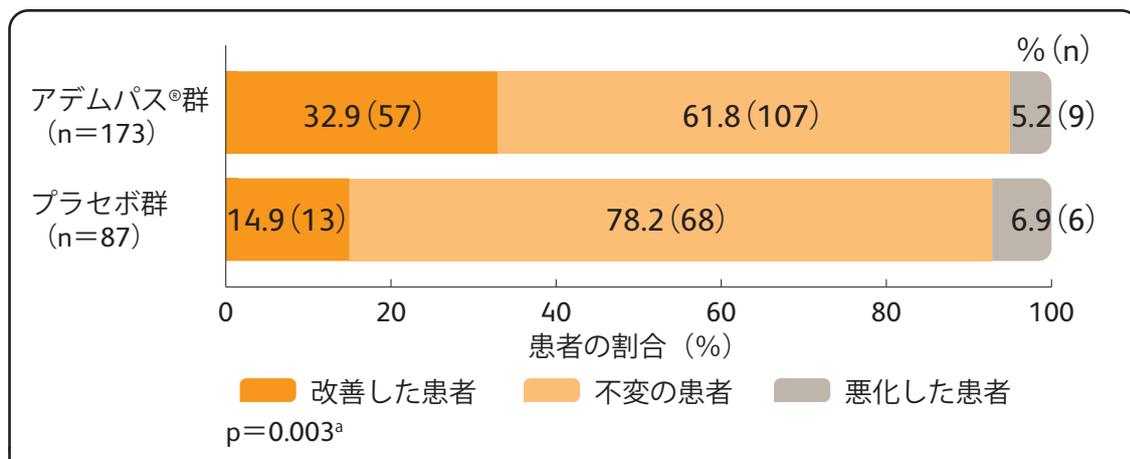
a: ベースライン値を共変量、投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析で算出した最小二乗平均値の差及び95%信頼区間

b: 国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

■有効性 副次的評価項目:WHO機能分類

第16週においてベースラインからWHO機能分類が改善した患者の割合は、アデムパス®群32.9%、プラセボ群14.9%であり、アデムパス®群はプラセボ群に比べて、WHO機能分類が改善した患者の割合が高いことが確認されました。

WHO機能分類のベースラインから第16週までの変化量



7) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 369, 319 (2013) より作図

ITT解析による評価

WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量(治験終了時のクラス-開始時のクラス)を用いた。

a: 国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

IV. 臨床成績

■有効性 追加の評価項目：血行力学的パラメータ

アデムパス®群はプラセボ群に比べて、平均肺動脈圧、肺血管抵抗の有意な低下と、心拍出量及び心係数の有意な増加を示しました。

血行力学的パラメータのベースラインから第16週までの変化量におけるアデムパス®群とプラセボ群の比較

パラメータ (単位)	平均変化量		共分散分析		共分散分析 ^a p値	層別 Wilcoxon 検定 ^b p値
	アデムパス®群	プラセボ群	最小二乗 平均値の差	95%信頼区間		
PCWP (mmHg)	0.59	0.18	0.58	-0.36 ~ 1.53	0.2268	0.2285
RAP (mmHg)	-1.04	-0.55	-0.55	-1.72 ~ 0.62	0.3566	0.3593
PAPsyst (mmHg)	-6.84	0.95	-7.52	-10.88 ~ -4.16	<0.0001	<0.0001
PAPdiast (mmHg)	-3.05	0.67	-3.62	-5.30 ~ -1.95	<0.0001	0.0002
PAPmean (mmHg)	-4.31	0.76	-4.96	-6.75 ~ -3.16	<0.0001	<0.0001
平均全身動脈圧 (mmHg)	-9.27	-0.29	-9.15	-11.83 ~ -6.46	<0.0001	<0.0001
SvO ₂ (%)	2.95	-0.44	3.85	1.46 ~ 6.25	0.0017	0.0010
CO (L/min)	0.81	-0.03	0.86	0.59 ~ 1.12	<0.0001	<0.0001
心係数 (L/min/m ²)	0.45	-0.01	0.47	0.33 ~ 0.62	<0.0001	<0.0001
PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	-225.68	23.07	-246.43	-303.33 ~ -189.53	<0.0001	<0.0001
PVRi (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	-396.64	48.26	-448.95	-553.62 ~ -344.27	<0.0001	<0.0001
SVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	-455.45	16.57	-478.24	-602.30 ~ -354.19	<0.0001	<0.0001
SVRi (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	-799.00	53.69	-914.16	-1140.97 ~ -687.35	<0.0001	<0.0001

8) 承認時評価資料

ITT解析による評価

PCWP：肺毛細血管楔入圧、RAP：右心房圧、PAPsyst：収縮期肺動脈圧、PAPdiast：拡張期肺動脈圧、PAPmean：平均肺動脈圧、SvO₂：混合静脈血酸素飽和度、CO：心拍出量、PVR：肺血管抵抗、PVRi：肺血管抵抗係数、SVR：全身血管抵抗、SVRi：全身血管抵抗係数

a：ベースライン値を共変量、投与群及び国／地域を主効果とした共分散分析

b：国／地域を層とした層別Wilcoxon検定

<副次的評価項目に関する逐次的な検定>

主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について治療効果(アデムパス®群とプラセボ群との変化量の差)に対し、下表に示した項目の順に逐次的な検定を実施しました。その結果、PVR、NT-proBNP、WHO機能分類、Borg CR 10スコア及びEQ-5D (EuroQol questionnaire) 質問票スコアに有意な改善がみられましたが、臨床的悪化までの期間及びLPH (living with pulmonary hypertension) 質問票スコアにおいて有意差は認められませんでした。ただし、Borg CR 10スコア及びEQ-5D質問票スコアの検定順序は臨床的悪化までの期間より後になるため、正式に統計的有意差が示されたのは6分間歩行距離に加えて、PVR、NT-proBNP及びWHO機能分類でした。

副次的評価項目に関する逐次的な検定の要約

評価項目	治療効果 共分散分析 p値	Shapiro- Wilk検定 p値	層別Wilcoxon 検定 p値	統計学的 有意差	逐次的検定 における 統計学的 有意差
PVR	<0.0001	0.0001	<0.0001	あり	あり
NT-proBNP	0.0293	0.0001	<0.0001	あり	あり
WHO機能分類	—	—	0.0026	あり	あり
臨床的悪化までの期間	0.2180 ^a	—	0.1724 ^b	なし	なし
Borg CR 10スコア	—	—	0.0035	あり	なし
EQ-5D質問票スコア	0.0002	0.0001	<0.0001	あり	なし
LPH質問票スコア	0.0165	0.0001	0.1220	なし	なし

8) 承認時評価資料

ITT解析による評価、—:該当なし

ベースライン値を共変量、投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析、国/地域を層とした層別Wilcoxon検定、共分散分析による残差の正規性をShapiro-Wilk検定により検討した。

a:臨床的悪化の割合に対するp値はMantel-Haenszel 検定を用いた。

b:臨床的悪化までの期間に対するp値は層別log-rank 検定を用いた。

IV. 臨床成績

■安全性 (CHEST-1試験)

すべての副作用発現率は、アデムパス®群で59.5% (103/173例)、プラセボ群で40.9% (36/88例)でした。

副作用

	発現例数 (発現率%)	
	アデムパス®群 (n=173)	プラセボ群 (n=88)
全体	103 (59.5)	36 (40.9)
主な副作用 (いずれかの投与群で発現率が2%以上)		
頭痛	27 (15.6)	7 (8.0)
浮動性めまい	26 (15.0)	3 (3.4)
消化不良	21 (12.1)	6 (6.8)
低血圧	14 (8.1)	0
悪心	11 (6.4)	5 (5.7)
嘔吐	8 (4.6)	2 (2.3)
下痢	7 (4.0)	3 (3.4)
潮紅	7 (4.0)	2 (2.3)
腹部不快感	6 (3.5)	1 (1.1)
末梢性浮腫	5 (2.9)	8 (9.1)
胃食道逆流性疾患	5 (2.9)	0
動悸	4 (2.3)	2 (2.3)
便秘	4 (2.3)	0
上腹部痛	3 (1.7)	2 (2.3)
鼻閉	3 (1.7)	2 (2.3)
錯感覚	2 (1.2)	2 (2.3)
筋痙縮	1 (0.6)	2 (2.3)
紅斑	0	3 (3.4)

8) 承認時評価資料

安全性解析対象集団

MedDRA version 15.0

副作用: 治験薬と関連のある有害事象 / 治験薬投与下

重篤な副作用は、アデムパス®群で6例 (3.5%)、プラセボ群で1例 (1.1%) に認められ、アデムパス®群で失神3例、胃炎、急性腎不全、低血圧がそれぞれ1例、プラセボ群で失神及び損傷が1例でした。投与中止に至った副作用はアデムパス®群で1例 (消化不良、下痢、悪心、嘔吐、頭痛) に認められました。死亡に至った副作用はアデムパス®群で1例 (急性腎不全) に認められました。

開発の経緯
特
徴
製
品
情
報
臨
床
成
績
薬
物
動
態
薬
効
薬
理
安全
性
薬
理
試
験
及
び
毒
性
試
験
有
効
成
分
に
関
する
理
学
的
見
解
的
事
項
、
取
扱
上
の
注
意
包
装
、
関
連
情
報
主
要
文
献
製
造
販
売
者
の
氏
名
ま
た
は
名
称
及
び
住
所

2) 長期継続投与試験 (国際共同第III相試験 CHEST-2試験)

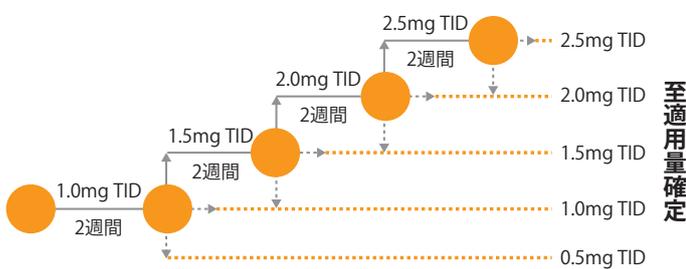
9) Simonneau G et al. Eur Respir J. 45, 1293 (2015)、COI:本研究はバイエル社の資金により実施された、著者にバイエル社員(3名)を含む、著者にバイエル社より講演料等を受領している者を含む
10) 承認時評価資料

目的	CTEPH患者におけるアデムパス®長期投与時の安全性・忍容性及び有効性を検討
試験デザイン	多施設・国際共同、非盲検、長期継続投与試験
対象	CTEPHに対する国際共同第III相試験(CHEST-1)にて16週間投与を終了した患者237例(日本人14例を含む)
主な選択基準	CHEST-1において16週間の投与を終了した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・CHEST-1で発現した重篤な副作用が継続している患者 ・妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性がある女性で、2つ以上の安全な避妊法を併用していない患者 ・治験への参加又は治験の完了を妨げる医学的障害、状態又はその既往があると治験責任(分担)医師が判断した患者 ・CHEST-1参加中に、治験の条件や治験責任(分担)医師の指示に対する不遵守が認められた患者 ・アデムパス®又は添加剤成分に過敏症のある患者
試験方法	<p>CHEST-1の割付け群ごとに、アデムパス®群はCHEST-1最終日に投与されていた用量と同用量で、プラセボ-アデムパス®群はアデムパス®1.0mgの1日3回投与から開始した。アデムパス®群は用量を増量することはできないが、減量は可能とし、一方のプラセボ-アデムパス®群は用量調節期として、用量調節法に基づき8週間盲検にて投与し、用量調節期終了時に盲検が解除された。</p>  <p>無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同試験</p> <p>無作為化 → 第III相試験 (CHEST-1) → 長期継続投与試験 (CHEST-2)</p> <p>用量調節期8週間 主治療期8週間 用量調節期8週間</p> <p>2 ...</p> <p>1</p> <p>アデムパス®群 (n=173) (最高1回2.5mg 1日3回)</p> <p>先行試験最終日の投与量と同量を継続投与 (n=155)</p> <p>最高1回2.5mgの用量での非盲検期</p> <p>プラセボ-アデムパス®群 (最高1回2.5mg TID) (n=82)</p> <p>24週間の盲検期</p>

CTEPH (chronic thromboembolic pulmonary hypertension) : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

IV. 臨床成績

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効感に関する
理学的見解の提示
取扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売者の氏名
または名称及び住所

<p>試験方法</p>	<p>【用量調節法】*</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アデムパス[®]群:アデムパス[®]の用量を増量することはできないが、減量することは可能とした ・プラセボ-アデムパス[®]群:アデムパス[®]1.0mgの1日3回投与から開始し、下図の用量調節基準に基づき用量調節を行った <p>各被験者について、2週間ごとに、朝の服薬前に測定したトラフ収縮期血圧を基に、以下の基準に従って用量を決定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・収縮期血圧が95mmHg 以上の場合:1回用量を0.5mgずつ増量 ・収縮期血圧が90～94mmHg の場合:投与量維持 ・収縮期血圧が90mmHg 未満で低血圧症状がない場合:1回用量を0.5mgずつ減量 ・測定時点を問わず、収縮期血圧が90mmHg未満で、浮動性めまい、失神寸前の状態等の低血圧症状が認められる場合には、治験薬投与を中止し、24時間後に減量した用量(現行用量-0.5mgの1日3回)で再開 
<p>評価項目</p>	<p><安全性の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、死亡率、臨床検査等 <p><有効性の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・下記項目のベースラインからの変化量 6分間歩行距離、NT-proBNP、WHO機能分類、6分間歩行テスト終了時のBorg CR 10スコア 又は修正Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコア ・臨床的悪化までの期間及び生存率等
<p>解析計画</p>	<p>2013年3月をデータカットオフ日とした中間解析。本試験のベースラインはCHEST-1試験の0週とした。</p> <p>有効性:要約統計量を算出し、統計的検定は行わなかった。</p> <p>安全性:治験薬投与下で発現した有害事象の発現頻度等を算出し、死亡率、心電図、臨床検査値、バイタルサイン及び血液ガス分析のパラメータについては要約統計量を算出した。</p> <p>欠測値の補完方法:第12週及び治験終了時の欠測値はLOCFで補完した。ただし、死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合、以下の評価項目については最悪値で補完した:6分間歩行距離、WHO機能分類、Borg CR 10スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコア。</p>

TID:1日3回

NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide): ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント

※用量調節時の指標として用いる収縮期血圧について、第III相試験ではその基準値を“95mmHg以上”、“90～94mmHg”及び“90mmHg未満”に分けたが、[承認用法及び用量]では日常臨床においてより実用的なものにするため、“95mmHg以上”と“95mmHg未満”の2つに分けた。

6. 用法及び用量

用量調節期:通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 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2.5mg 1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。

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2.5mg 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0.5mgずつ減量する。

■ 中間解析

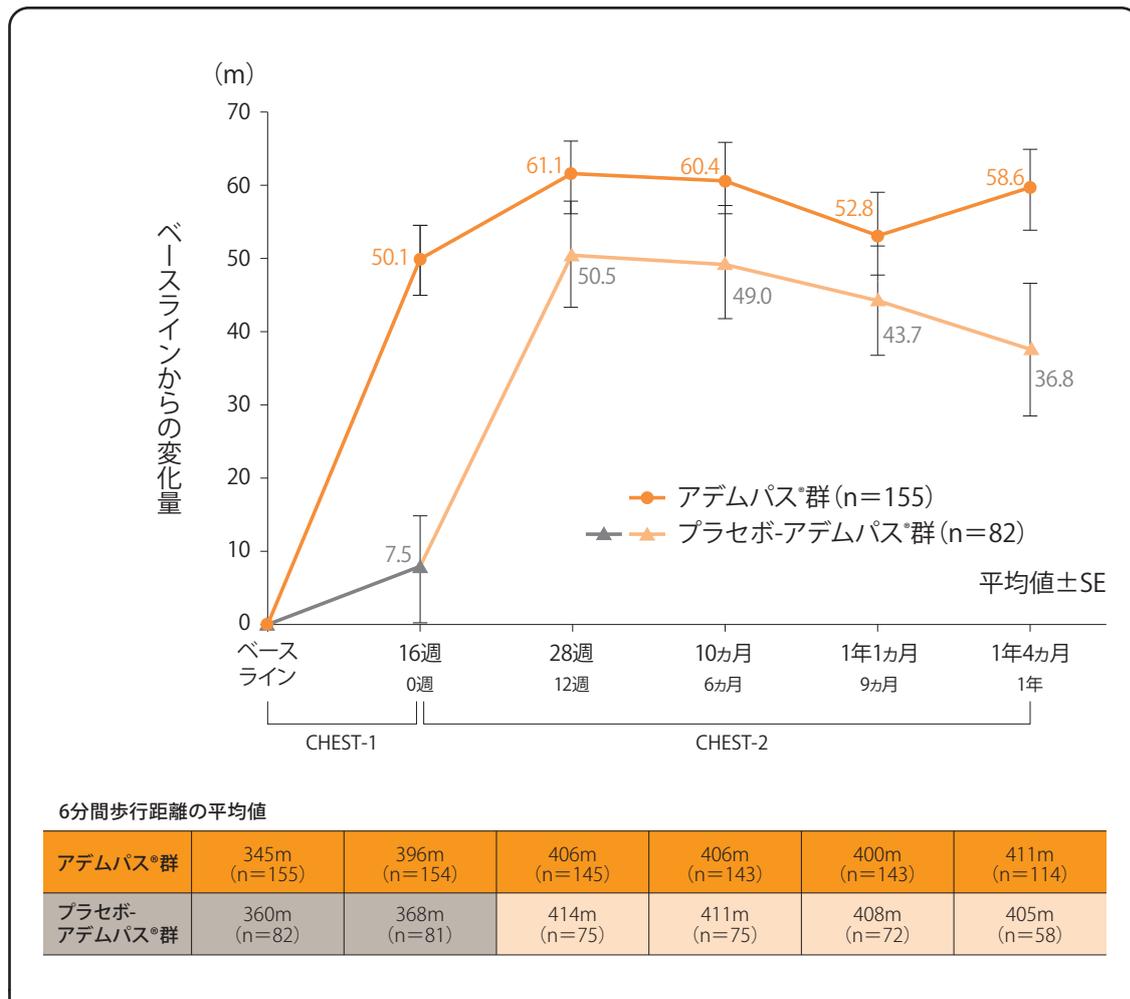
CHEST-1試験を完了した243例のうち、237例が長期継続投与試験（CHEST-2試験）へ移行し、中間解析の対象とされました。その内訳はアデムパス®群が155例、プラセボ-アデムパス®群が82例でした。

データカットオフ時点における、CHEST-2試験の投与期間（CHEST-1試験は含まず）の平均値は、アデムパス®群が590.4日、プラセボ-アデムパス®群が566.6日、合計で582.2日でした。

■ 有効性 6分間歩行距離

237例（日本人14例を含む）を対象とした中間解析の結果、アデムパス®群（155例）におけるCHEST-1試験ベースラインからの平均変化量は、CHEST-2試験投与12週後（145例）で61.1m、投与6ヵ月後（143例）で60.4m、投与9ヵ月後（143例）で52.8m、投与1年後（114例）で58.6mでした。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められたアデムパス®投与による6分間歩行距離のベースラインからの延長は、長期継続投与においても維持されていることが示されました。

6分間歩行距離のCHEST-1試験ベースラインからの平均変化量の推移



9) Simonneau G et al. Eur Respir J. 45, 1293 (2015) より改変

10) 承認時評価資料

SAF解析による評価、SE：標準誤差

IV. 臨床成績

■有効性 NT-proBNP、Borg呼吸困難スコア、QOL関連スコア

237例(日本人14例を含む)を対象とした中間解析の結果、CHEST-2試験1年後のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide:NT-proBNP)、Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコアのベースラインからの平均変化量は、アデムパス®群では-375pg/mL、-0.80、0.12、プラセボ-アデムパス®群では-505pg/mL、-0.57、0.01でした。

NT-proBNP、Borg呼吸困難スコア、QOL関連スコアのCHEST-1試験ベースラインからの変化量

	アデムパス®群			プラセボ-アデムパス®群		
	CHEST-1 16週	CHEST-2 12週	1年	CHEST-1 16週	CHEST-2 12週	1年
NT-proBNP [pg/mL] (n)	-475±1428 (134)	-316±2350 (130)	-375±1182 (102)	146±709 (68)	-508±1137 (65)	-505±1591 (47)
Borg呼吸困難スコア (n)	-1.05±2.26 (154)	-1.00±2.36 (145)	-0.80±2.41 (113)	-0.06±2.15 (81)	-0.70±1.93 (75)	-0.57±1.98 (58)
EQ-5D質問票スコア (n)	0.10±0.23 (152)	0.13±0.24 (146)	0.12±0.29 (113)	-0.03±0.26 (79)	0.07±0.23 (75)	0.01±0.30 (58)
LPH質問票スコア (n)	-9.3±16.3 (152)	-13.2±16.7 (138)*	—	-5.0±15.0 (79)	-10.8±18.9 (67)*	—

SAF解析による評価、平均値±SD

※投与8週後のデータ

- Borg呼吸困難スコア:0~10で評価(0呼吸困難なし、10呼吸困難最悪値)
- EQ-5D(EuroQol questionnaire)質問票:-0.6~1.0で評価(高スコア=QOL良好)
- LPH(living with pulmonary hypertension questionnaire)質問票:0~105で評価(高スコア=QOL不良)

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理学的知見等の取扱いの注意

包装、関連情報

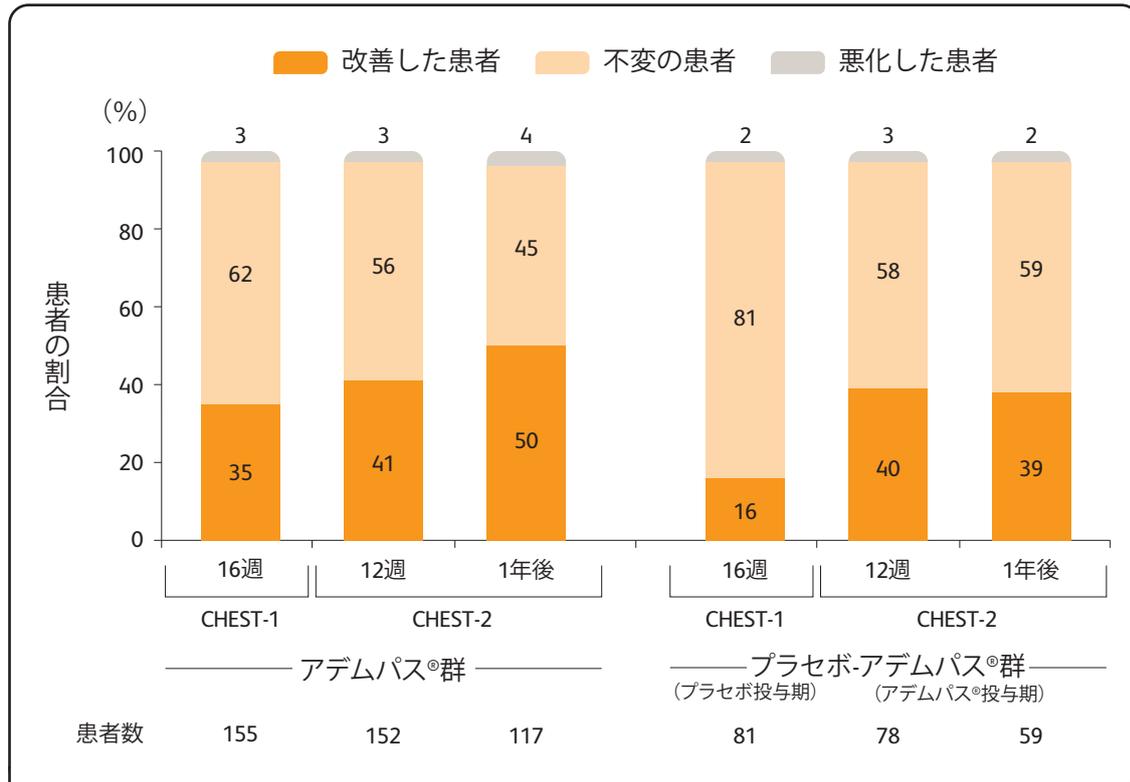
主要文献

製造販売者の氏名または名称及び住所

■有効性 WHO機能分類

237例(日本人14例を含む)を対象とした中間解析の結果、CHEST-1試験ベースラインからWHO機能分類が改善した患者の割合は、アデムパス®群ではCHEST-2試験12週後(152例)で41%、CHEST-2試験1年後(117例)で50%、プラセボ-アデムパス®群ではCHEST-2試験12週後(78例)で40%、CHEST-2試験1年後(59例)で39%でした。

WHO機能分類のCHEST-1試験ベースラインからCHEST-2試験1年後までの変化量



SAF解析による評価

WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。

IV. 臨床成績

■有効性 臨床的悪化までの期間

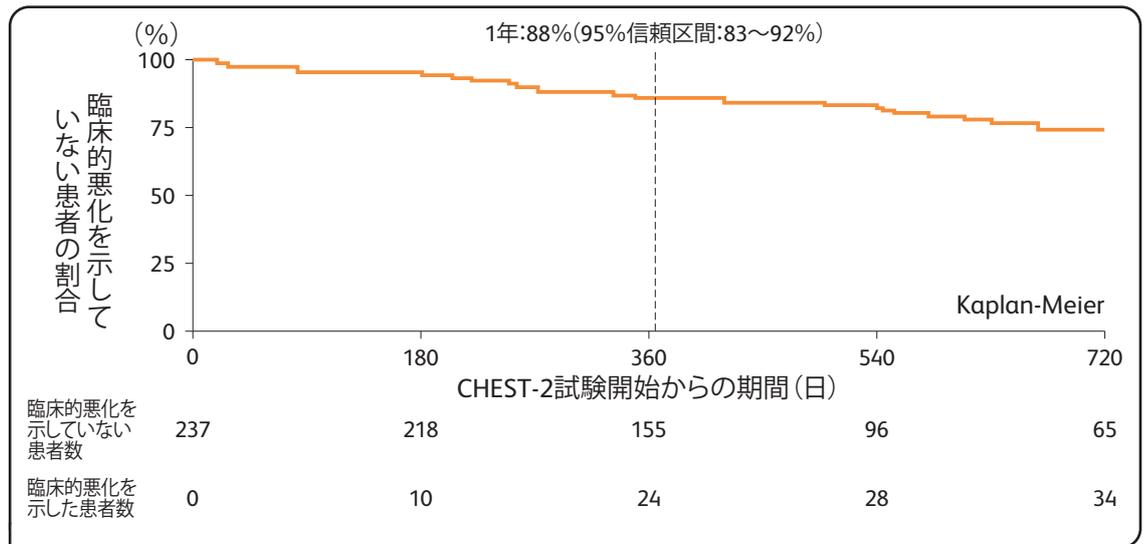
237例(日本人14例を含む)を対象とした中間解析の結果、CHEST-2試験開始から中間解析までの期間中、臨床的悪化を示した患者の割合は、CHEST-2試験全症例の16%(38例)でした。また、CHEST-2試験開始から1年後の臨床的悪化を示していない患者の割合は88%(95%信頼区間:83~92%)、生存率は97%(95%信頼区間:93~98%)でした。

臨床的悪化

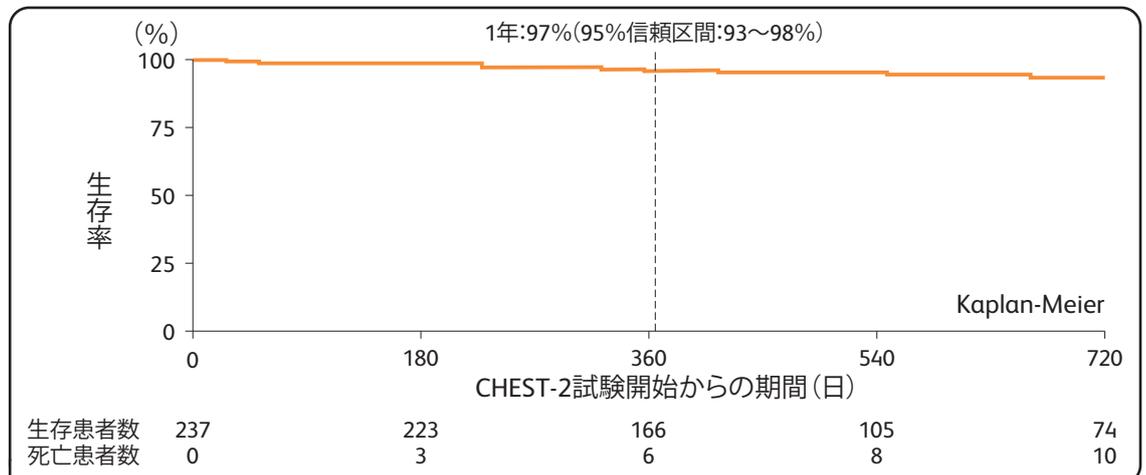
	アデムバス®群(n=155)	プラセボ-アデムバス®群(n=82)
臨床的悪化を示した患者数(%)	26(17)	12(15)
肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)	1(1)	1(1)
PH悪化による入院	5(3)	1(1)
PH悪化による新規PH治療	12(8)	7(9)
PH悪化による6分間歩行距離の減少	2(1)	1(1)
PH悪化によるWHO機能分類の持続的悪化	5(3)	1(1)
死亡	9(6)	4(5)

PH (pulmonary hypertension) : 肺高血圧症

臨床的悪化を示していない患者の割合(CHEST-2試験 全症例n=237)



生存率(CHEST-2試験 全症例n=237)



SAF解析による評価

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効性に関する
理学的見解の概要、
取扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売者の氏名
または名称及び住所

■安全性(CHEST-2試験)

中間解析での副作用発現率は、アデムパス®群で45.2% (70/155例)、プラセボ-アデムパス®群で47.6% (39/82例) でした。

副作用

	発現例数(発現率%)	
	アデムパス®群 (n=155)	プラセボ-アデムパス®群 (n=82)
全体	70 (45.2)	39 (47.6)
主な副作用 (いずれかの投与群で発現率が2%以上)		
浮動性めまい	17 (11.0)	7 (8.5)
消化不良	12 (7.7)	7 (8.5)
低血圧	6 (3.9)	5 (6.1)
下痢	6 (3.9)	3 (3.7)
便秘	4 (2.6)	0
胸痛	4 (2.6)	0
頭痛	3 (1.9)	6 (7.3)
悪心	3 (1.9)	4 (4.9)
動悸	2 (1.3)	4 (4.9)
末梢性浮腫	2 (1.3)	3 (3.7)
疲労	2 (1.3)	2 (2.4)
失神	2 (1.3)	2 (2.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	3 (3.7)
肝酵素上昇	1 (0.6)	2 (2.4)
腹部不快感	0	3 (3.7)
起立性低血圧	0	2 (2.4)
呼吸困難	0	2 (2.4)

10) 承認時評価資料

安全性解析対象集団

MedDRA version 15.1

副作用: 治験薬と関連のある有害事象/治験薬投与下

重篤な副作用は、アデムパス®群で8例 (5.2%)、プラセボ-アデムパス®群で4例 (4.9%) に認められ、失神がアデムパス®群で2例 (1.3%) 及びプラセボ-アデムパス®群で2例 (2.4%)、低血圧がアデムパス®群で2例 (1.3%)、肺感染、浮動性めまい、精神的機能代償不全、肺高血圧症がアデムパス®群で各1例 (0.6%)、プリンツメタル狭心症及び失神寸前の状態がプラセボ-アデムパス®群で各1例 (1.2%) に認められました。

投与中止に至った副作用は、両群で合計4例 (1.7%) に認められ、死亡に至った副作用は認められませんでした。

IV. 臨床成績

(2) 肺動脈性肺高血圧症に対する臨床成績

1) プラセボ対照二重盲検比較試験(国際共同第III相試験 PATENT-1試験)

11) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 369, 330 (2013)、COI:本研究はバイエル社の資金により実施された、著者にバイエル社員(3名)を含む、著者にバイエル社より講演料等を受領している者を含む
12) 承認時評価資料

目的	肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者におけるアデムパス®の有効性及び安全性を検討
試験デザイン	多施設・国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	未治療又はエンドセリン受容体拮抗薬又はプロスタサイクリン誘導体(静注以外)による治療を受けているPAH患者443例(日本人26例を含む)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳～80歳の男女 ・ベースライン時の6分間歩行距離が150～450m ・肺血管抵抗(PVR)及び平均肺動脈圧がそれぞれ>300dyn・sec・cm⁻⁵及び>25mmHg ・症候性PAH (WHO分類1群) <ul style="list-style-type: none"> - 特発性PAH - 家族性PAH - 結合組織疾患に伴うPAH - 先天性心疾患に伴うPAH (治験組み入れの360日より以前に外科的修復術が施行されている) - 肝硬変による門脈圧亢進症に伴うPAH - 食欲抑制剤又はアンフェタミン使用に伴うPAH ・未治療の患者及びエンドセリン受容体拮抗薬又はプロスタサイクリン誘導体(経口、吸入又は皮下投与)による治療を受けており、3ヵ月以上1日投与量に変化がない患者等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・第1回来院前90日以内に、静注プロスタサイクリン誘導体の投与が行われた患者 ・第1回来院前90日以内に、特異的(例:シルデナフィル、タダラフィル)又は非特異的(例:ジピリダモール、テオフィリン)ホスホジエステラーゼ阻害薬の投与が行われた患者 ・第1回来院前90日以内に、一酸化窒素(NO)供与体(例:硝酸化合物)の投与が行われた患者 ・肺疾患、血液ガス異常(安静時毛細血管又は動脈採血)、心血管異常、臓器障害に関する除外基準に該当する患者

※用量調節時の指標として用いる収縮期血圧について、第III相試験ではその基準値を“95mmHg以上”、“90～94mmHg”及び“90mmHg未満”に分けたが、[承認用法及び用量]では日常臨床においてより実用的なものにするため、“95mmHg以上”と“95mmHg未満”の2つに分けた。

6. 用法及び用量

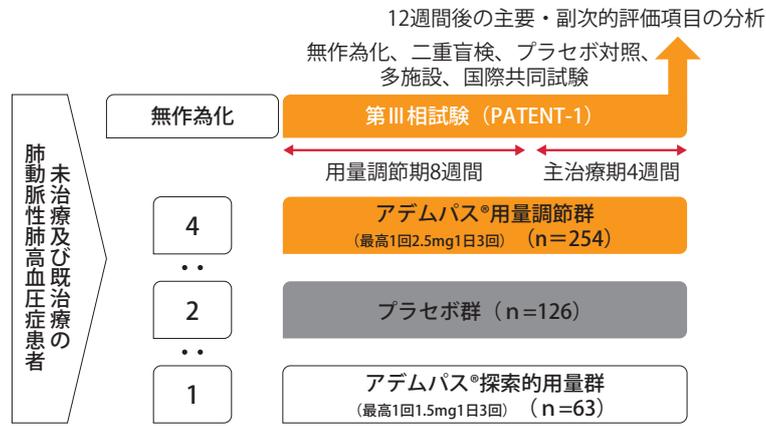
用量調節期:通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

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2.5mg 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0.5mgずつ減量する。

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効性に関する
臨床的見解の概要
取扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売者の氏名
または名称及び住所

試験方法

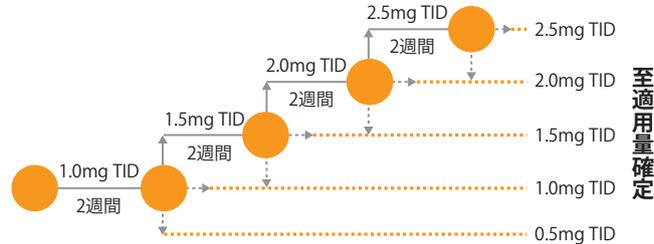
アデムパス®2.5mg群(アデムパス®用量調節群)、プラセボ群又はアデムパス®1.5mg群(アデムパス®探索的用量群)に4:2:1の割合で割付けした後、用量調節期として用量調節法に基づき8週間、主治療期として用量調節期終了時における用量を4週間盲検にて投与し、12週間後の主要・副次的評価項目の分析を行った。



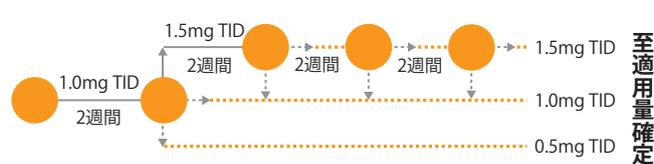
【用量調節法】*

- ・アデムパス®用量調節群:アデムパス®1.0mgの1日3回投与から開始し、至適用量確定まで、収縮期血圧に応じて下図の通り投与量の調節を行った
 - ・プラセボ群:プラセボ錠を1日3回投与し、アデムパス®用量調節群と同様に下図に基づき見かけ上の用量調節を行った
 - ・アデムパス®探索的用量群:アデムパス®1.0mgの1日3回投与から開始し、収縮期血圧に応じて1.5mgまでの範囲で下図の通り投与量の調節を行った。1.5mgを超える用量については見かけ上の用量調節を行った
- 各被験者について、1回1.0mg (又は対応するプラセボ)の1日3回投与から開始し、その後は2週間ごとにトラフ収縮期血圧を基に以下の基準に従って用量を決定した。
- ・収縮期血圧が95mmHg以上の場合:1回用量を0.5mgずつ増量
 - ・収縮期血圧が90~94mmHgの場合:投与量維持
 - ・収縮期血圧が90mmHg未満で低血圧症状がない場合:1回用量を0.5mgずつ減量
 - ・測定時点を問わず、収縮期血圧が90mmHg未満で、浮動性めまい、失神寸前の状態等の低血圧症状が認められる場合には、治験薬投与を中止し、24時間後に減量した用量(現行用量-0.5mgの1日3回)で再開

<アデムパス®用量調節群/プラセボ群>



<アデムパス®探索的用量群>



PAH (pulmonary arterial hypertension) : 肺動脈性肺高血圧症

PVR (pulmonary vascular resistance) : 肺血管抵抗

TID: 1日3回

IV. 臨床成績

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理学的知見、製剤学的事項、取扱上の注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名または名称及び住所

<p>評価項目[†]</p>	<p><有効性の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●主要評価項目：6分間歩行距離の第12週におけるベースラインからの変化量 ●副次的評価項目： <ul style="list-style-type: none"> ①肺血管抵抗、②NT-proBNP、③WHO機能分類、④臨床的悪化までの期間、⑤6分間歩行テスト終了時のBorg CR 10スコア又は修正Borg呼吸困難スコア、⑥EQ-5D質問票スコア、⑦LPH質問票スコア ①～③、⑤～⑦は第12週におけるベースラインからの変化量 ●追加の評価項目：血行力学的パラメータの第12週におけるベースラインからの変化量等 <p><安全性の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●有害事象、死亡率等
<p>解析計画</p>	<p>主要評価項目：アデムパス[®]用量調節群とプラセボ群の比較には、ベースラインの6分間歩行距離を共変量、投与群、割付け時の層別因子（未治療／既治療）及び国／地域を主効果とした共分散分析を用いた。共分散分析の残差の正規性をShapiro-Wilk検定により検討し、その結果が有意水準5%で有意な場合には、層別因子及び国／地域を層とした層別Wilcoxon検定を用いた。</p> <p>副次的評価項目：主要評価項目に対する主解析が有意水準両側5%で統計学的に有意であった場合のみ、有効性の副次的評価項目についても、アデムパス[®]用量調節群とプラセボ群の差に対して有意差検定を行うこととした。副次的評価項目に対し①から⑦の順序に従って逐次的な検定を行うこととした（有意水準両側5%）。</p> <p>欠測値の補完方法：第12週の欠測値はLOCFで補完した。ただし、死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合、以下の評価項目については最悪値で補完した：6分間歩行距離、WHO機能分類、Borg CR 10スコア又は修正Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコア。</p>

NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) : ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント

[†] 探索的用量群は比較対照群ではないため、有効性評価項目の結果は記載していない。

患者背景

性別は女性が79%、平均年齢は50歳で、65歳以上の患者の割合は25%でした。人種は白人が61%で、アジア人が31%でした。PAH臨床分類は特発性PAHが61%、家族性PAHが2%、結合組織病に伴うPAHが25%、先天性心疾患に伴うPAH(手術歴あり)が7.9%でした。

		アデムパス® 用量調節群 (n=254)	プラセボ群 (n=126)	アデムパス® 探索的用量群 (n=63)	全体 (n=443)
年齢(歳)	平均値 (SD)	51.1 (16.6)	50.7 (16.5)	48.8 (16.1)	50.6 (16.5)
年齢分類、 n (%)	<65歳 ≥65歳	188 (74.0) 66 (26.0)	94 (74.6) 32 (25.4)	49 (77.8) 14 (22.2)	331 (74.7) 112 (25.3)
性別、 n (%)	男性 女性	51 (20.1) 203 (79.9)	28 (22.2) 98 (77.8)	14 (22.2) 49 (77.8)	93 (21.0) 350 (79.0)
人種/民族、 n (%)	白人 黒人又はアフリカ系アメリカ人 アジア人 その他 ヒスパニック系又はラテン系	161 (63.4) 4 (1.6) 79 (31.1) 1 (0.4) 9 (3.5)	78 (61.9) 1 (0.8) 38 (30.2) 1 (0.8) 8 (6.3)	33 (52.4) 1 (1.6) 22 (34.9) 0 7 (11.1)	272 (61.4) 6 (1.4) 139 (31.4) 2 (0.5) 24 (5.4)
喫煙歴、 n (%)	非喫煙者 過去の喫煙者 現在の喫煙者 不明	171 (67.3) 66 (26.0) 17 (6.7) 0	78 (61.9) 38 (30.2) 7 (5.6) 3 (2.4)	40 (63.5) 18 (28.6) 5 (7.9) 0	289 (65.2) 122 (27.5) 29 (6.5) 3 (0.7)
BMI (kg/m ²)	平均値 (SD)	25.91 (5.48)	26.26 (5.92)	26.85 (5.35)	26.14 (5.59)
PAH臨床分類、 n (%)	特発性PAH 家族性PAH 結合組織病に伴うPAH 先天性心疾患に伴うPAH(手術歴あり) 門脈圧亢進症に伴うPAH 食欲抑制剤又は アンフェタミン使用に伴うPAH	149 (58.7) 7 (2.8) 71 (28.0) 15 (5.9) 11 (4.3) 1 (0.4)	84 (66.7) 1 (0.8) 25 (19.8) 12 (9.5) 2 (1.6) 2 (1.6)	39 (61.9) 1 (1.6) 15 (23.8) 8 (12.7) 0 0	272 (61.4) 9 (2.0) 111 (25.1) 35 (7.9) 13 (2.9) 3 (0.7)
6分間歩行 距離 (m)	平均値 (SD)	361.4 (67.7)	367.8 (74.6)	363.2 (66.6)	—
WHO機能分類、 n (%)	I II III IV 不明	5 (2.0) 108 (42.5) 140 (55.1) 1 (0.4) 0	4 (3.2) 60 (47.6) 58 (46.0) 3 (2.4) 1 (0.8)	5 (7.9) 19 (30.2) 39 (61.9) 0 0	14 (3.2) 187 (42.2) 237 (53.5) 4 (0.9) 1 (0.2)
PVR ^a (dyn·sec·cm ⁻⁵)	平均値 (SD)	790.96 (452.60)	834.06 (476.71)	847.81 (548.17)	—

SD=標準偏差、BMI=体格指数

a: アデムパス®用量調節群 n=232、プラセボ群 n=107、アデムパス®探索的用量群 n=58

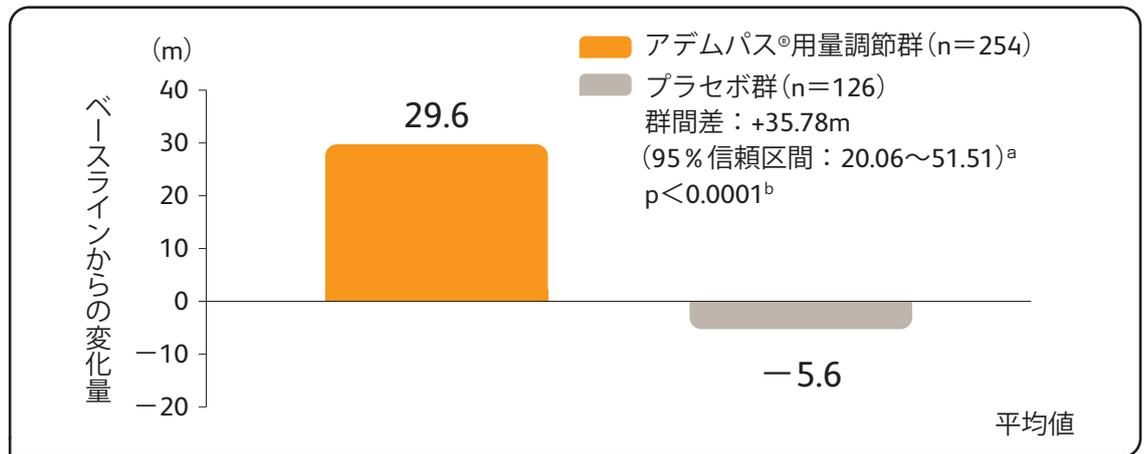
12) 承認時評価資料

IV. 臨床成績

■有効性 主要評価項目：6分間歩行距離

6分間歩行距離の第12週におけるベースラインからの平均変化量は、アデムパス®用量調節群 29.6m、プラセボ群 -5.6mであり、アデムパス®用量調節群はプラセボ群に比べて有意な改善を示しました(最小二乗平均値の差35.78 [95%信頼区間: 20.06~51.51]^a、 $p < 0.0001$ ^b)。

6分間歩行距離のベースラインから第12週までの平均変化量



11) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 369, 330 (2013) より作図

ITT解析による評価

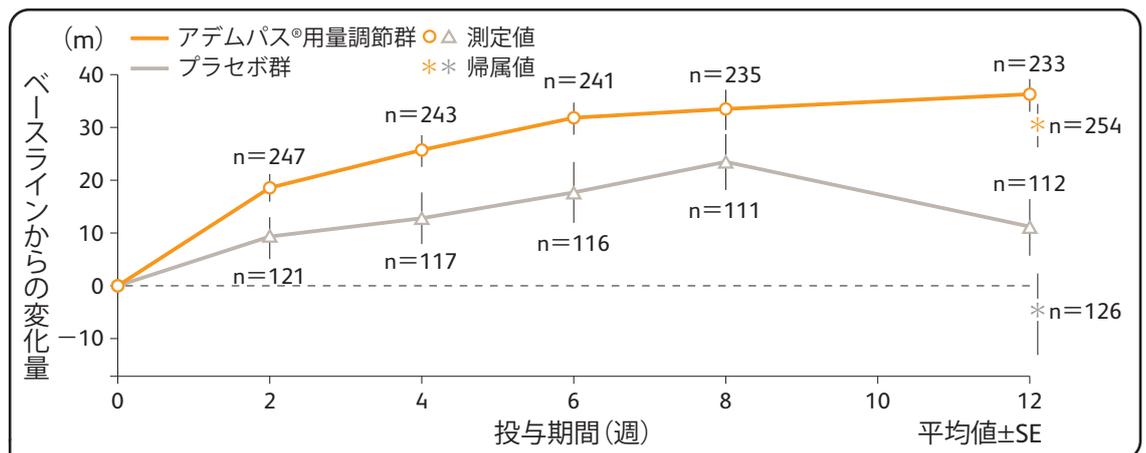
a: ベースライン値を共変量、投与群、割付け時の層別因子及び国/地域を主効果とした共分散分析で算出した最小二乗平均値の差及び95%信頼区間

b: 層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

■6分間歩行距離の経時的推移

アデムパス®用量調節群の6分間歩行距離は投与2週目以降、ベースラインよりも延長していました。

6分間歩行距離のベースラインから第12週までの平均変化量の推移



ITT解析による評価、SE: 標準誤差

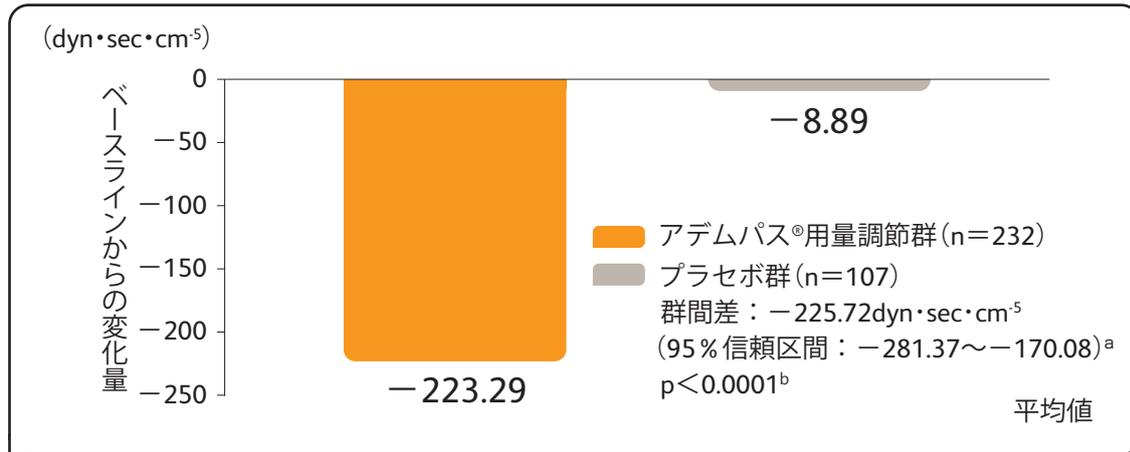
帰属値 = 試験を完了あるいは中止した被験者について、第12週までの最終測定値(安全性追跡来院を含まない)で補完した値。ただし、死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は最悪値で欠測値を補完した。

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効性に関する
理学的見解的事項、
取扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売者の氏名
または名称及び住所

■有効性 副次的評価項目：肺血管抵抗

肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) の第12週におけるベースラインからの平均変化量は、アデムパス®用量調節群 $-223.29 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 、プラセボ群 $-8.89 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ であり、アデムパス®用量調節群はプラセボ群に比べて有意な改善を示しました (最小二乗平均値の差 -225.72 [95%信頼区間: $-281.37 \sim -170.08$]^a, $p < 0.0001$ ^b)。

PVRのベースラインから第12週までの平均変化量



11) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 369, 330 (2013) より作図

ITT解析による評価

a: ベースライン値を共変量、投与群、割付け時の層別因子及び国/地域を主効果とした共分散分析で算出した最小二乗平均値の差及び95%信頼区間

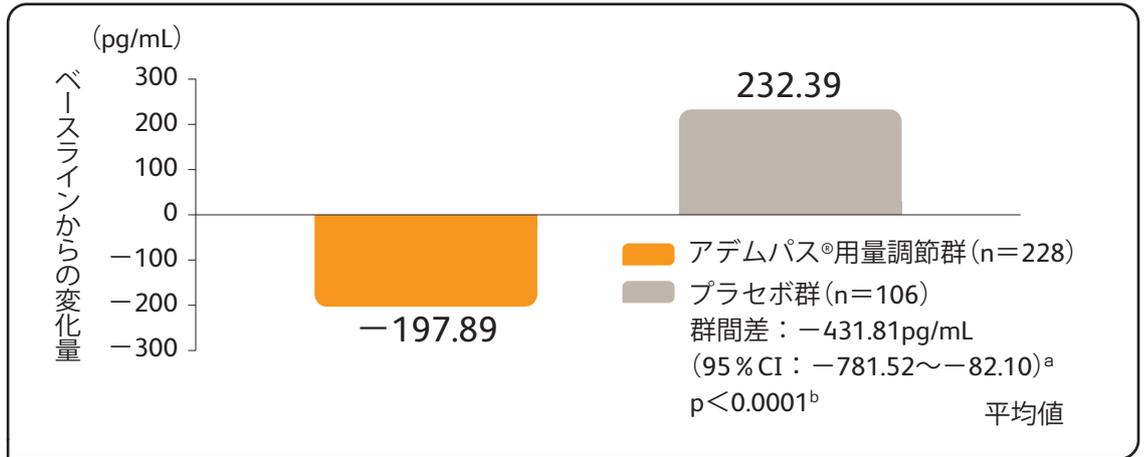
b: 層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

IV. 臨床成績

■有効性 副次的評価項目:NT-proBNP

ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide:NT-proBNP)の第12週におけるベースラインからの平均変化量は、アデムパス®用量調節群-197.89pg/mL、プラセボ群232.39pg/mLであり、アデムパス®用量調節群はプラセボ群に比べて有意な改善を示しました(最小二乗平均値の差-431.81 [95%信頼区間:-781.52~-82.10]^a, p<0.0001^b)。

NT-proBNPのベースラインから第12週までの平均変化量



11) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 369, 330 (2013) より作図

ITT解析による評価

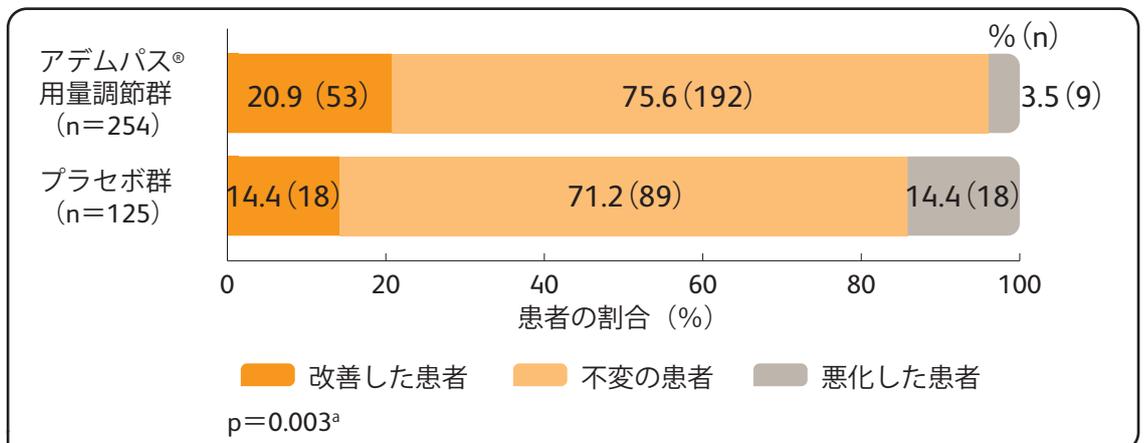
a: ベースライン値を共変量、投与群、割付け時の層別因子及び国/地域を主効果とした共分散分析で算出した最小二乗平均値の差及び95%信頼区間

b: 層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

■有効性 副次的評価項目:WHO機能分類

第12週においてベースラインからWHO機能分類が改善した患者の割合は、アデムパス®用量調節群20.9%、プラセボ群14.4%であり、アデムパス®用量調節群はプラセボ群に比べて、WHO機能分類が改善した患者の割合が高いことが確認されました。

WHO機能分類のベースラインから第12週までの変化量



11) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 369, 330 (2013) より作図

ITT解析による評価

WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量(治験終了時のクラス-開始時のクラス)を用いた。

a: 層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効性に関する
理学的見解の要
取扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名
または名称及び住所

■有効性 追加の評価項目：血行力学的パラメータ

アデムパス®用量調節群はプラセボ群に比べて、平均肺動脈圧、肺血管抵抗の有意な低下と、心拍出量及び心係数の有意な増加を示しました。

血行力学的パラメータのベースラインから第12週までの変化量における
アデムパス®用量調節群とプラセボ群の比較

パラメータ (単位)	平均変化量		共分散分析		共分散分析 ^a p値	層別 Wilcoxon 検定 ^b p値
	アデムパス® 用量調節群	プラセボ群	最小二乗 平均値の差	95%信頼区間		
PCWP (mmHg)	1.08	0.46	0.41	-0.36 ~ 1.18	0.2972	0.0830
RAP (mmHg)	-0.20	0.97	-1.01	-2.15 ~ 0.13	0.0832	0.0734
PAPsyst (mmHg)	-5.39	0.78	-6.73	-9.43 ~ -4.04	<0.0001	<0.0001
PAPdiast (mmHg)	-3.19	-1.12	-2.41	-4.15 ~ -0.68	0.0066	0.0110
PAPmean (mmHg)	-3.93	-0.50	-3.83	-5.61 ~ -2.06	<0.0001	0.0002
平均全身動脈圧 (mmHg)	-8.54	-1.40	-7.25	-9.60 ~ -4.90	<0.0001	<0.0001
SvO ₂ (%)	3.15	-2.33	5.02	3.20 ~ 6.84	<0.0001	<0.0001
CO (L/min)	0.93	-0.01	0.93	0.70 ~ 1.15	<0.0001	<0.0001
心係数 (L/min/m ²)	0.54	-0.02	0.56	0.44 ~ 0.69	<0.0001	<0.0001
PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	-223	-8.9	-225.72	-281.37 ~ -170.08	<0.0001	<0.0001
PVRi (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	-374	-22.4	-376.81	-468.90 ~ -284.72	<0.0001	<0.0001
SVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	-448	-67.5	-394.57	-472.95 ~ -316.19	<0.0001	<0.0001
SVRi (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	-753	-130	-675.31	-800.84 ~ -549.79	<0.0001	<0.0001

12) 承認時評価資料

ITT解析による評価

PCWP: 肺毛細血管楔入圧、RAP: 右心房圧、PAPsyst: 収縮期肺動脈圧、PAPdiast: 拡張期肺動脈圧、PAPmean: 平均肺動脈圧、SvO₂: 混合静脈血酸素飽和度、CO: 心拍出量、PVR: 肺血管抵抗、PVRi: 肺血管抵抗係数、SVR: 全身血管抵抗、SVRi: 全身血管抵抗係数

a: ベースライン値を共変量、投与群、国/地域及び割付け時の層別因子を主効果とした共分散分析

b: 層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

IV. 臨床成績

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的製剤学的事項、
取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
または名称及び住所

<副次的評価項目に関する逐次的な検定>

主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について治療効果（アデムパス®用量調節群とプラセボ群との変化量の差）に対し、下表に示した項目の順に逐次的な検定を実施しました。その結果、PVR、NT-proBNP、WHO機能分類、臨床的悪化までの期間、Borg CR10スコア及びLPH (living with pulmonary hypertension) 質問票スコアに有意な改善がみられましたが、EQ-5D (EuroQol questionnaire) 質問票スコアにおいて有意差は認められませんでしたが、LPH質問票スコアの検定順序はEQ-5D質問票スコアより後になるため、正式に統計的有意差が示されたのは6分間歩行距離に加えて、PVR、NT-proBNP、WHO機能分類、臨床的悪化までの期間、Borg CR 10スコアでした。

副次的評価項目に関する逐次的な検定の要約

評価項目	治療効果 共分散分析 p値	Shapiro- Wilk検定 p値	層別Wilcoxon 検定 p値	統計学的 有意差	逐次的検定 における 統計学的 有意差
PVR	<0.0001	0.0001	<0.0001	あり	あり
NT-proBNP	0.0157	0.0001	<0.0001	あり	あり
WHO機能分類	—	—	0.0033	あり	あり
臨床的悪化までの期間	0.0285 ^a	—	0.0046 ^b	あり	あり
Borg CR 10スコア	—	—	0.0022	あり	あり
EQ-5D質問票スコア	0.0197	0.0001	0.0663	なし	なし
LPH質問票スコア	0.0009	0.0001	0.0019	あり	なし

12) 承認時評価資料

ITT解析による評価、—:該当なし

ベースライン値を共変量、投与群、国/地域及び割付け時の層別因子を主効果とした共分散分析、層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定、共分散分析による残差の正規性をShapiro-Wilk検定により検討した。

a: 臨床的悪化の割合に対するp値はMantel-Haenszel検定を用いた。

b: 臨床的悪化までの期間に対するp値は層別log-rank検定を用いた。

■安全性 (PATENT-1試験)

すべての副作用発現率は、アデムパス®用量調節群で63.8% (162/254例)、プラセボ群で52.4% (66/126例)、アデムパス®探索的用量群で61.9% (39/63例) でした。

副作用

	発現例数 (発現率%)		
	アデムパス®用量調節群 (n=254)	プラセボ群 (n=126)	アデムパス®探索的 用量群 (n=63)
全体	162 (63.8)	66 (52.4)	39 (61.9)
主な副作用 (いずれかの投与群で発現率が2%以上)			
頭痛	51 (20.1)	19 (15.1)	15 (23.8)
消化不良	42 (16.5)	9 (7.1)	7 (11.1)
浮動性めまい	26 (10.2)	12 (9.5)	11 (17.5)
低血圧	22 (8.7)	2 (1.6)	2 (3.2)
悪心	21 (8.3)	8 (6.3)	6 (9.5)
動悸	13 (5.1)	3 (2.4)	2 (3.2)
胃食道逆流性疾患	11 (4.3)	3 (2.4)	3 (4.8)
下痢	10 (3.9)	8 (6.3)	2 (3.2)
末梢性浮腫	10 (3.9)	4 (3.2)	5 (7.9)
嘔吐	8 (3.1)	2 (1.6)	4 (6.3)
鼻閉	8 (3.1)	2 (1.6)	2 (3.2)
上腹部痛	6 (2.4)	2 (1.6)	2 (3.2)
潮紅	5 (2.0)	7 (5.6)	1 (1.6)
呼吸困難	3 (1.2)	4 (3.2)	1 (1.6)
便秘	3 (1.2)	1 (0.8)	2 (3.2)
熱感	2 (0.8)	3 (2.4)	0
ほてり	1 (0.4)	5 (4.0)	1 (1.6)
胃炎	1 (0.4)	0	2 (3.2)
紅斑	1 (0.4)	0	2 (3.2)
胸部不快感	0	3 (2.4)	3 (4.8)

12) 承認時評価資料

安全性解析対象集団

MedDRA version 15.0

副作用: 治験薬と関連のある有害事象 / 治験薬投与下

重篤な副作用は、アデムパス®用量調節群で8例 (3.1%)、プラセボ群で5例 (4.0%)、アデムパス®探索的用量群で2例 (3.2%) に認められました。その内訳は、失神がアデムパス®用量調節群で3例及びプラセボ群で1例、失神寸前の状態がアデムパス®用量調節群及びプラセボ群で各1例、肝酵素上昇、浮動性めまい、急性腎不全及び低血圧がアデムパス®用量調節群で各1例、下痢、呼吸困難及び肺動脈性肺高血圧症がプラセボ群で各1例、胃炎及び吐血がアデムパス®探索的用量群で各1例でした。

投与中止に至った副作用はアデムパス®用量調節群で6例 (2.4%)、プラセボ群で5例 (4.0%) に認められました。死亡に至った副作用は認められませんでした。

IV. 臨床成績

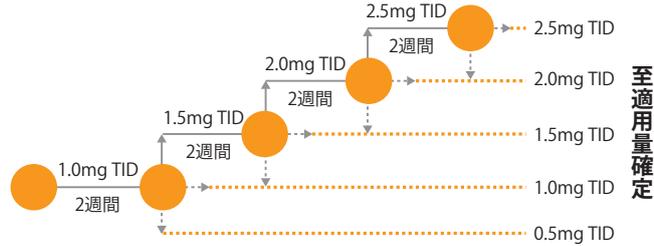
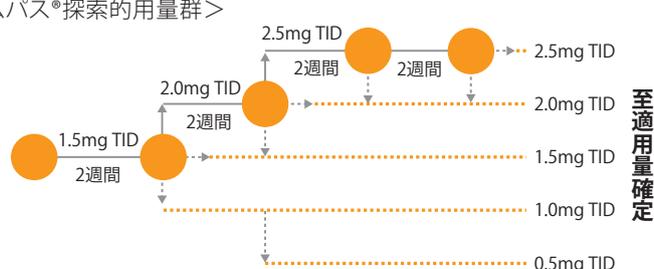
2) 長期継続投与試験 (国際共同第III相試験 PATENT-2試験:中間解析)

13) Rubin LJ et al. Eur Respir J. 45, 1303 (2015)、COI:本研究はバイエル社の資金により実施された、著者にバイエル社員(3名)を含む、著者にバイエル社より講演料等を受領している者を含む
14) 承認時評価資料

目的	PAH患者におけるアデムパス®長期投与時の安全性・忍容性及び有効性を検討
試験デザイン	多施設・国際共同、非盲検、長期継続投与試験
対象	PAHに対する国際共同第III相試験 (PATENT-1) にて12週間投与を終了した患者396例 (日本人21例を含む)
主な選択基準	PATENT-1において12週間の投与を終了した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・PATENT-1で発現した重篤な副作用が継続している患者 ・妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性がある女性で、2つ以上の安全な避妊法を併用していない患者 ・治験への参加又は治験の完了を妨げる医学的障害、状態又はその既往があると治験責任(分担)医師が判断した患者 ・PATENT-1参加中に、治験の条件や治験責任(分担)医師の指示に対する不遵守が認められた患者 ・アデムパス®又は添加成分に過敏症のある患者
試験方法	<p>PATENT-1の割付け群ごとに、アデムパス®2.5mg群(アデムパス®用量調節群)及びアデムパス®1.5mg群(アデムパス®探索的用量群)はPATENT-1最終日に投与されていた用量と同用量で、プラセボ-アデムパス®群はアデムパス®1.0mgの1日3回投与で開始した。アデムパス®用量調節群の患者及びアデムパス®探索的用量群のうち投与量が1.5mgでない患者は、用量を増量することはできないが、減量は可能とした。アデムパス®探索的用量群のうち投与量1.5mg到達患者及びプラセボ-アデムパス®群の患者は用量調節期として、用量調節法に基づき8週間盲検にて投与し、用量調節期終了時に盲検が解除された。</p>

PAH (pulmonary arterial hypertension) : 肺動脈性肺高血圧症

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効性に関する
理学的知見の取扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名
または名称及び住所

<p>試験方法</p>	<p>【用量調節法】*</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アデムパス®用量調節群:アデムパス®の用量を増量することはできないが、減量することは可能とした ・プラセボ-アデムパス®群:アデムパス®1.0mgの1日3回投与から開始し、下図の用量調節基準に基づき用量調節を行った ・アデムパス®探索的用量群:開始用量がアデムパス®1.5mgの患者は下図の用量調節基準に基づき用量調節を行った。開始用量が0.5mg又は1.0mgの患者は、増量することはできないが、減量することは可能とした <p>各被験者について、2週間ごとに、朝の服薬前に測定したトラフ収縮期血圧を基に、以下の基準に従って用量を決定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・収縮期血圧が95mmHg以上の場合:1回用量を0.5mgずつ増量 ・収縮期血圧が90～94mmHgの場合:投与量維持 ・収縮期血圧が90mmHg未満で低血圧症状がない場合:1回用量を0.5mgずつ減量 ・測定時点を問わず、収縮期血圧が90mmHg未満で、浮動性めまい、失神寸前の状態等の低血圧症状が認められる場合には、治験薬投与を中止し、24時間後に減量した用量(現行用量-0.5mgの1日3回)で再開 <p><プラセボ-アデムパス®群></p>  <p><アデムパス®探索的用量群></p> 
--------------------	---

TID:1日3回

※用量調節時の指標として用いる収縮期血圧について、第III相試験ではその基準値を“95mmHg以上”、“90～94mmHg”及び“90mmHg未満”に分けたが、[承認用法及び用量]では日常臨床においてより実用的なものにするため、“95mmHg以上”と“95mmHg未満”の2つに分けた。

6. 用法及び用量

用量調節期:通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 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2.5mg 1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。

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2.5mg 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0.5mgずつ減量する。

IV. 臨床成績

- 開発の経緯
- 特
- 徴
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理学的知見等の取扱いの注意
- 包装、関連情報
- 主要文献
- 製造販売者の氏名または名称及び住所

評価項目	<p><安全性の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、死亡率、臨床検査等 <p><有効性の評価項目†></p> <ul style="list-style-type: none"> ・下記項目のベースラインからの変化量 6分間歩行距離、NT-proBNP、WHO機能分類、6分間歩行テスト終了時のBorg CR10スコア又は修正Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコア ・臨床的悪化までの期間及び生存率等
解析計画	<p>2013年3月をデータカットオフ日とした中間解析。本試験のベースラインはPATENT-1試験の0週とした。</p> <p>有効性: 要約統計量を算出し、統計的検定は行わなかった。</p> <p>安全性: 治験薬投与下で発現した有害事象の発現頻度等を算出し、死亡率、心電図、臨床検査値、バイタルサイン及び血液ガス分析のパラメータについては要約統計量を算出した。</p> <p>欠測値の補完方法: 第12週及び治験終了時の欠測値はLOCFで補完した。ただし、死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合、以下の評価項目については最悪値で補完した: 6分間歩行距離、WHO機能分類、Borg CR 10スコア又は修正Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコア。</p>

NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) : ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント

† 探索的用量群は比較対照群ではないため、有効性評価項目における単独群の結果は記載していない。

■ 中間解析

PATENT-1試験を完了した405例のうち、396例が長期継続投与試験 (PATENT-2試験) へ移行し、中間解析の対象とされました。

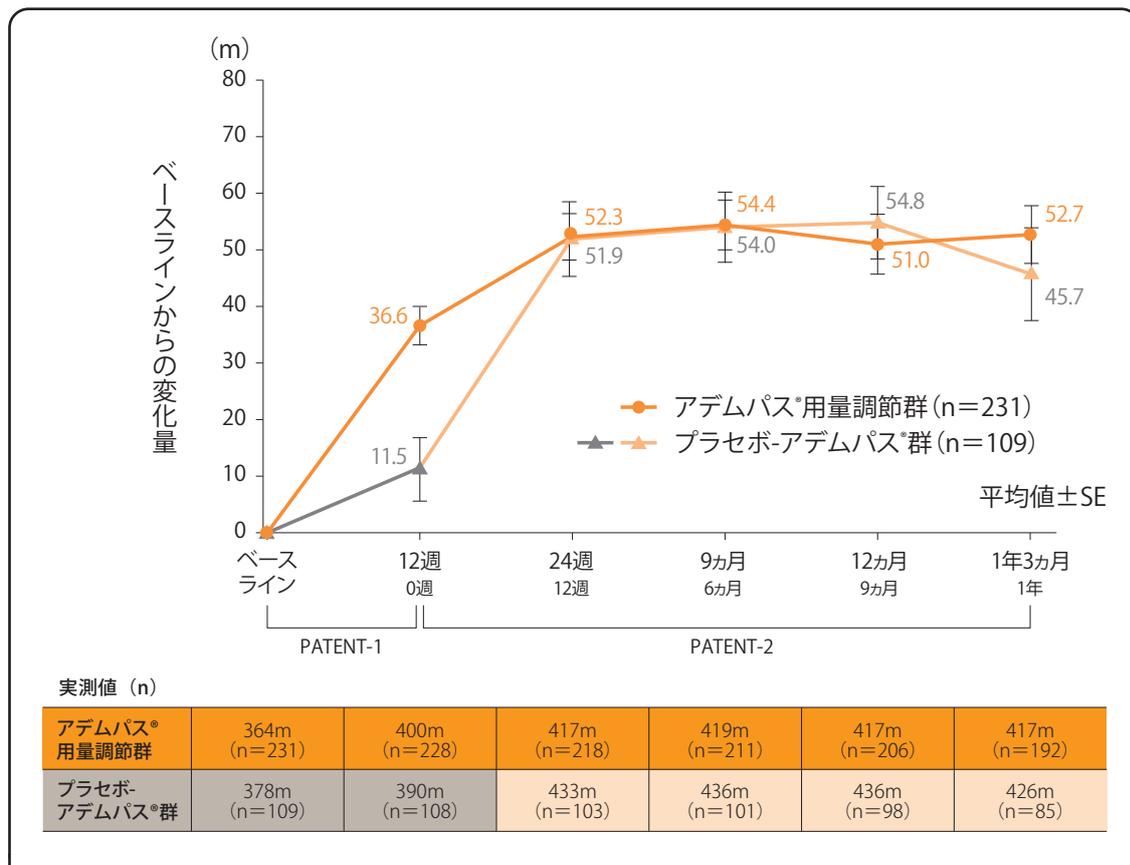
その内訳は、アデムパス®用量調節群が231例、プラセボ群が109例、アデムパス®探索的用量群が56例でした。

データカットオフ時点における、PATENT-2試験の投与期間 (PATENT-1試験は含まず) の平均値は、アデムパス®用量調節群が666.9日、プラセボ-アデムパス®群が630.0日、アデムパス®探索的用量群が708.8日、合計で662.7日でした。

■ 有効性 6分間歩行距離

396例 (日本人21例を含む) を対象とした中間解析の結果、アデムパス®用量調節群における6分間歩行距離のPATENT-1試験ベースラインからの平均変化量は、PATENT-2試験投与12週後 (218例) で52.3m、投与6ヵ月後 (211例) で54.4m、投与9ヵ月後 (206例) で51.0m、投与12ヵ月後 (192例) で52.7mでした。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められたアデムパス®投与による6分間歩行距離のベースラインからの延長は、長期継続投与においても維持されていることが示されました。

6分間歩行距離のPATENT-1試験ベースラインからの平均変化量の推移



13) Rubin LJ et al. Eur Respir J. 45, 1303 (2015) より改変

14) 承認時評価資料

SAF解析による評価、SE: 標準誤差

IV. 臨床成績

■有効性 NT-proBNP、Borg呼吸困難スコア、QOL関連スコア

396例(日本人21例を含む)を対象とした中間解析の結果、PATENT-2試験1年後のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide : NT-proBNP)、Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコアのベースラインからの平均変化量は、アデムパス®群では-291pg/mL、-0.52、0.06、プラセボ-アデムパス®群では-294pg/mL、-0.45、0.07でした。

NT-proBNP、Borg呼吸困難スコア、QOL関連スコアのPATENT-1試験ベースラインからの変化量

	アデムパス®用量調節群			プラセボ-アデムパス®群		
	PATENT-1 12週	PATENT-2 12週	1年	PATENT-1 12週	PATENT-2 12週	1年
NT-proBNP [pg/mL] (n)	-338±1031 (207)	-322±1206 (201)	-291±1612 (177)	134±809 (95)	-410±1023 (93)	-294±1945 (80)
Borg呼吸困難スコア (n)	-0.55±1.52 (228)	-0.58±1.84 (218)	-0.52±1.98 (192)	-0.15±1.88 (108)	-0.54±1.90 (102)	-0.45±2.06 (84)
EQ-5D質問票スコア (n)	0.05±0.21 (227)	0.06±0.22 (212)	0.06±0.24 (193)	0.02±0.22 (106)	0.03±0.24 (102)	0.07±0.20 (83)
LPH質問票スコア (n)	-7.6±16.8 (224)	-11.0±18.9 (209)*	-	-2.7±15.1 (105)	-2.1±15.7 (93)*	-

SAF解析による評価、平均値±SD

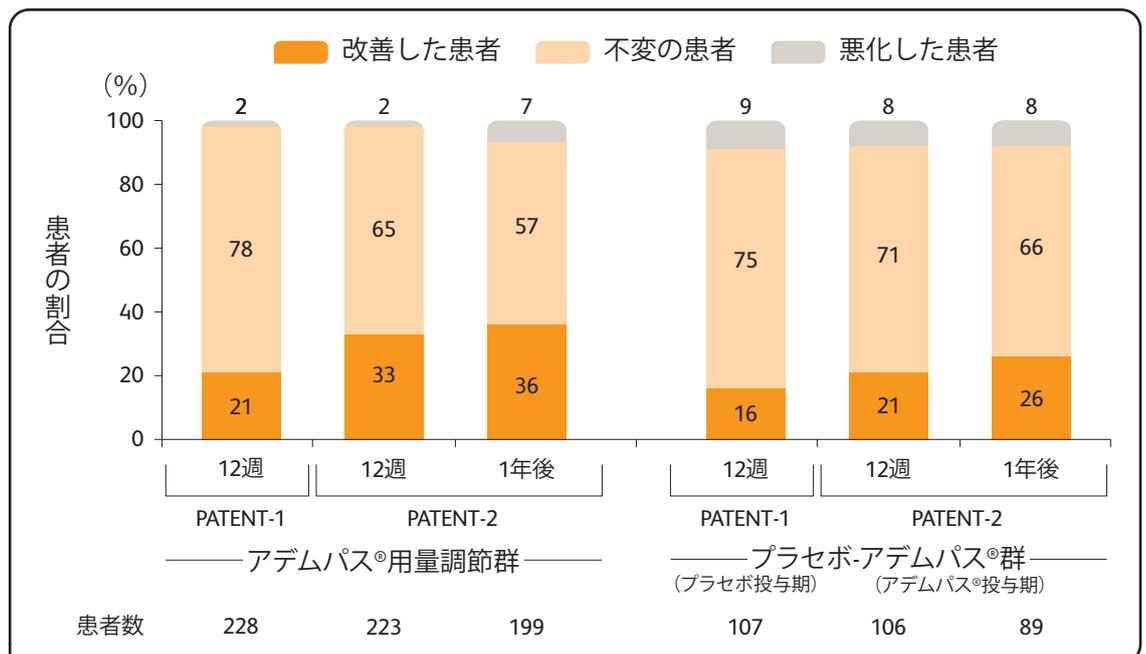
※投与8週後のデータ

- Borg呼吸困難スコア: 0~10で評価 (0呼吸困難なし、10呼吸困難最悪値)
- EQ-5D (EuroQol questionnaire) 質問票: -0.6~1.0で評価 (高スコア=QOL良好)
- LPH (living with pulmonary hypertension questionnaire) 質問票: 0~105で評価 (高スコア=QOL不良)

■有効性 WHO機能分類

396例(日本人21例を含む)を対象とした中間解析の結果、PATENT-1試験ベースラインからWHO機能分類が改善した患者の割合は、アデムパス®用量調節群ではPATENT-2試験12週後(223例)で33%、PATENT-2試験1年後(199例)で36%、プラセボ-アデムパス®群ではPATENT-2試験12週後(106例)で21%、PATENT-2試験1年後(89例)で26%でした。

WHO機能分類のPATENT-1試験ベースラインからPATENT-2試験1年後までの変化量



SAF解析による評価

WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効性に関する
理学的見解の概要
取扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名
または名称及び住所

■有効性 臨床的悪化までの期間

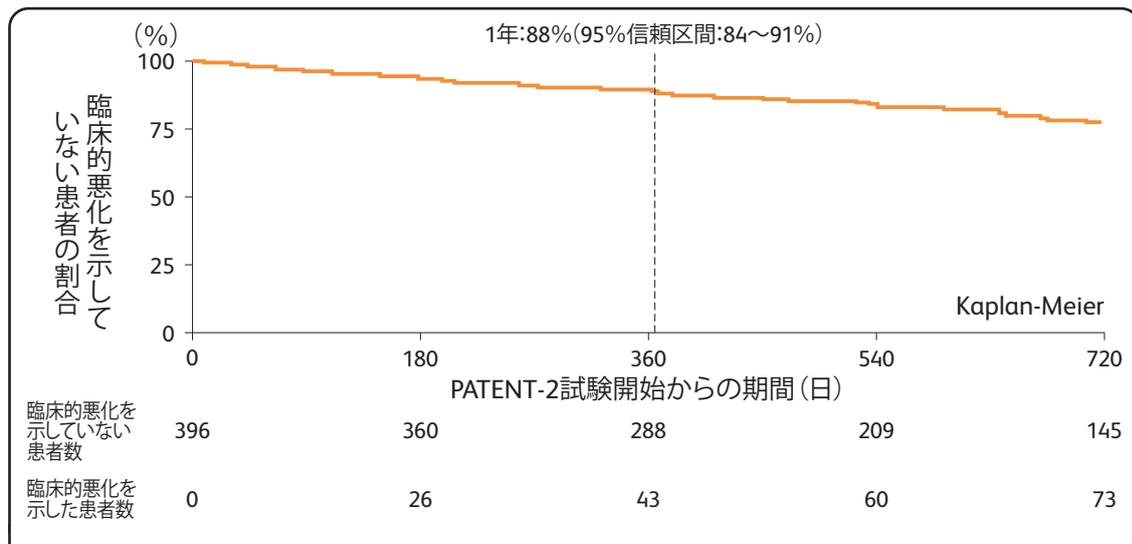
396例(日本人21例を含む)を対象とした中間解析の結果、PATENT-2試験開始から中間解析までの期間中、臨床的悪化を示した患者の割合は、PATENT-2試験の全症例の21%(84例)でした。また、PATENT-2試験開始から1年後の臨床的悪化を示していない患者の割合は88%(95%信頼区間:84~91%)、生存率は97%(95%信頼区間:94~98%)でした。

臨床的悪化

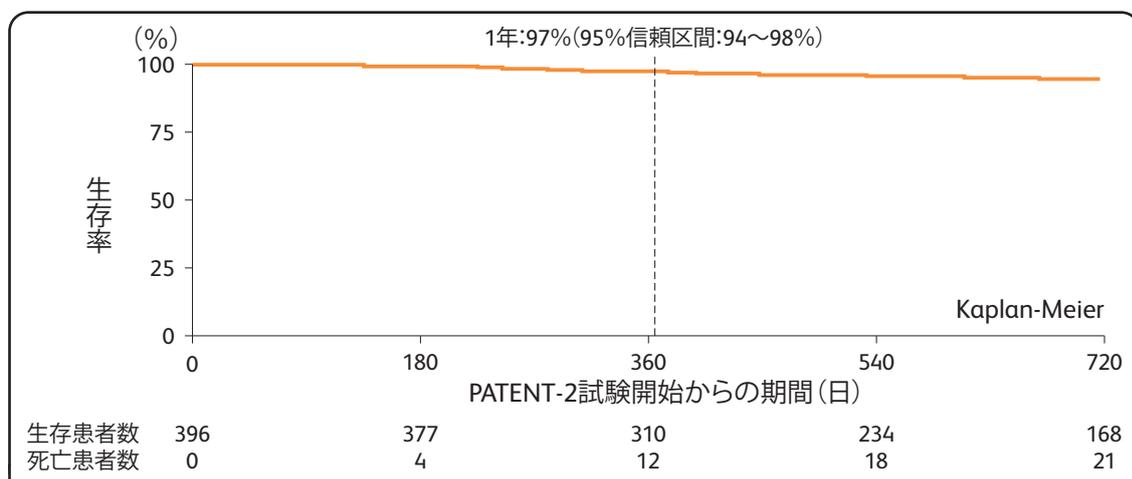
	PATENT-2試験 全症例 (n=396)
臨床的悪化を示した患者数 (%)	84 (21)
心/肺移植	2 (1)
PH悪化による入院	41 (10)
PH悪化による新規PH治療	60 (15)
PH悪化による6分間歩行距離の減少	10 (3)
PH悪化によるWHO機能分類の持続的悪化	5 (1)
死亡	27 (7)

PH (pulmonary hypertension):肺高血圧症

臨床的悪化を示していない患者の割合 (PATENT-2試験 全症例n=396)



生存率 (PATENT-2試験 全症例n=396)



SAF解析による評価

IV. 臨床成績

■安全性 (PATENT-2試験)

中間解析での副作用発現率は、アデムパス®用量調節群で53.2% (123/231例)、プラセボ-アデムパス®群で60.6% (66/109例)、アデムパス®探索的用量群で46.4% (26/56例) でした。

副作用

	発現例数 (発現率%)		
	アデムパス®用量調節群 (n=231)	プラセボ-アデムパス®群 (n=109)	アデムパス®探索的用量群 (n=56)
全体	123 (53.2)	66 (60.6)	26 (46.4)
主な副作用 (いずれかの投与群で発現率が2%以上)			
浮動性めまい	27 (11.7)	10 (9.2)	0
消化不良	17 (7.4)	9 (8.3)	4 (7.1)
頭痛	14 (6.1)	17 (15.6)	1 (1.8)
低血圧	14 (6.1)	6 (5.5)	4 (7.1)
悪心	10 (4.3)	5 (4.6)	2 (3.6)
末梢性浮腫	9 (3.9)	6 (5.5)	3 (5.4)
動悸	7 (3.0)	2 (1.8)	1 (1.8)
鼻出血	6 (2.6)	3 (2.8)	3 (5.4)
失神	6 (2.6)	3 (2.8)	0
貧血	5 (2.2)	1 (0.9)	0
下痢	4 (1.7)	8 (7.3)	1 (1.8)
胃食道逆流性疾患	4 (1.7)	6 (5.5)	2 (3.6)
疲労	4 (1.7)	3 (2.8)	0
鼻閉	3 (1.3)	4 (3.7)	2 (3.6)
嘔吐	2 (0.9)	4 (3.7)	2 (3.6)
胃炎	2 (0.9)	3 (2.8)	1 (1.8)
上腹部痛	2 (0.9)	3 (2.8)	0
便秘	1 (0.4)	3 (2.8)	0
食道痛	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (3.6)

14) 承認時評価資料

安全性解析対象集団

MedDRA version 15.1

副作用：治験薬と関連のある有害事象／治験薬投与下

重篤な副作用は、アデムパス®用量調節群で16例 (6.9%)、プラセボ-アデムパス®群で9例 (8.3%)、アデムパス®探索的用量群で1例 (1.8%) に認められました。アデムパス®用量調節群の内訳は、失神が6例、肺出血が2例、心房細動、直腸ポリープ、胃腸炎、敗血症、変形性脊椎症、急性腎不全、鼻出血、低酸素症、肺動脈性肺高血圧症、肺静脈閉塞性疾患、薬疹、低血圧が1例、プラセボ-アデムパス®群の内訳は、失神が3例、心嚢液貯留、腹部不快感、上部腹痛、上部消化管出血、急性間質性肺臓炎、アレルギー性胞隔炎、間質性肺疾患が1例、アデムパス®探索的用量群は肺動脈性肺高血圧症が1例でした。

投与中止に至った副作用は、アデムパス®用量調節群で10例 (4.3%)、プラセボ-アデムパス®群で3例 (2.8%)、アデムパス®探索的用量群で1例 (1.8%) に認められました。

死亡に至った副作用は、アデムパス®用量調節群で2例に認められ、肺出血及び肺炎が1例、肺動脈性肺高血圧症が1例でした。

2. 副作用発現状況 (CHEST-1試験+PATENT-1試験統合解析)

副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現頻度

国際共同第Ⅲ相試験2試験 [慢性血栓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 (CHEST-1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 (PATENT-1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) が認められました。

安全性解析例数	490
副作用発現例数	304
副作用等の発現率	62.0%

副作用	例数 (%)
血液及びリンパ系障害	
貧血	3 (0.6)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)
血小板減少症	2 (0.4)
心臓障害	
右脚ブロック	1 (0.2)
心不全	1 (0.2)
心血管障害	1 (0.2)
動悸	19 (3.9)
右室不全	1 (0.2)
洞性頻脈	1 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.2)
上室性頻脈	1 (0.2)
頻脈	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.2)
心室性頻脈	1 (0.2)
耳及び迷路障害	
耳不快感	1 (0.2)
耳痛	1 (0.2)
中耳滲出液	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)
眼障害	
結膜充血	2 (0.4)
結膜炎	1 (0.2)
複視	1 (0.2)
眼痛	1 (0.2)

副作用	例数 (%)
眼部腫脹	1 (0.2)
眼瞼浮腫	3 (0.6)
眼充血	1 (0.2)
霧視	3 (0.6)
胃腸障害	
腹部不快感	8 (1.6)
腹部膨満	5 (1.0)
腹痛	3 (0.6)
下腹部痛	2 (0.4)
上腹部痛	11 (2.2)
便秘	9 (1.8)
下痢	19 (3.9)
口内乾燥	4 (0.8)
消化不良	70 (14.3)
嚥下障害	7 (1.4)
心窩部不快感	1 (0.2)
おくび	1 (0.2)
排便回数増加	1 (0.2)
胃ポリープ	1 (0.2)
胃炎	6 (1.2)
胃食道逆流性疾患	19 (3.9)
歯肉出血	1 (0.2)
舌痛	1 (0.2)
吐血	1 (0.2)
悪心	38 (7.8)
食道不快感	2 (0.4)

IV. 臨床成績

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効性に関する
理学的見解の取
扱いの注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売者の氏名
または名称及び住所

副作用	例数 (%)
食道浮腫	1 (0.2)
食道痛	3 (0.6)
嘔吐	20 (4.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
無力症	4 (0.8)
胸部不快感	4 (0.8)
胸痛	3 (0.6)
薬物不耐性	1 (0.2)
顔面浮腫	5 (1.0)
疲労	6 (1.2)
冷感	2 (0.4)
熱感	2 (0.4)
全身性浮腫	2 (0.4)
倦怠感	1 (0.2)
浮腫	4 (0.8)
末梢性浮腫	20 (4.1)
発熱	2 (0.4)
異物感	1 (0.2)
脊椎痛	1 (0.2)
肝胆道系障害	
肝機能異常	1 (0.2)
感染症及び寄生虫症	
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)
口腔カンジダ症	1 (0.2)
肺炎	1 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.2)
上気道感染	1 (0.2)
傷害、中毒及び処置合併症	
事故	1 (0.2)
処置後不快感	1 (0.2)
代謝及び栄養障害	
食欲減退	4 (0.8)
体液貯留	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (0.2)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節炎	1 (0.2)
背部痛	1 (0.2)
出血性関節症	1 (0.2)
関節腫脹	1 (0.2)
筋痙縮	2 (0.4)

副作用	例数 (%)
筋骨格硬直	1 (0.2)
頸部痛	1 (0.2)
四肢痛	2 (0.4)
顎痛	1 (0.2)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	
脂漏性角化症	1 (0.2)
甲状腺新生物	1 (0.2)
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)
精神障害	
不眠症	2 (0.4)
神経過敏	1 (0.2)
腎及び尿路障害	
頻尿	1 (0.2)
急性腎不全	2 (0.4)
尿臭異常	1 (0.2)
生殖系及び乳房障害	
乳房不快感	2 (0.4)
勃起不全	1 (0.2)
乳頭痛	1 (0.2)
膣出血	1 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
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)

副作用	例数 (%)
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)
皮膚及び皮下組織障害	
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)
発疹	1 (0.2)
皮膚剥脱	1 (0.2)
毛細血管拡張症	1 (0.2)
血管障害	
潮紅	13 (2.7)
ほてり	3 (0.6)

副作用	例数 (%)
低血圧	38 (7.8)
起立性低血圧	1 (0.2)
血管拡張	1 (0.2)
臨床検査	
血中ALP増加	1 (0.2)
血中CPK増加	2 (0.4)
血中Cr増加	1 (0.2)
血圧低下	5 (1.0)
血中尿素増加	1 (0.2)
体温上昇	1 (0.2)
強心剤濃度増加	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	2 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.2)
INR増加	2 (0.4)
リパーゼ増加	1 (0.2)
好中球数減少	1 (0.2)
赤血球数減少	1 (0.2)
体重減少	1 (0.2)
白血球数減少	2 (0.4)

ALP: アルカリホスファターゼ、CPK: クレアチンホスホキナーゼ、Cr: クレアチニン
MedDRA Version 15.0

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的・製剤学的事項、
取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

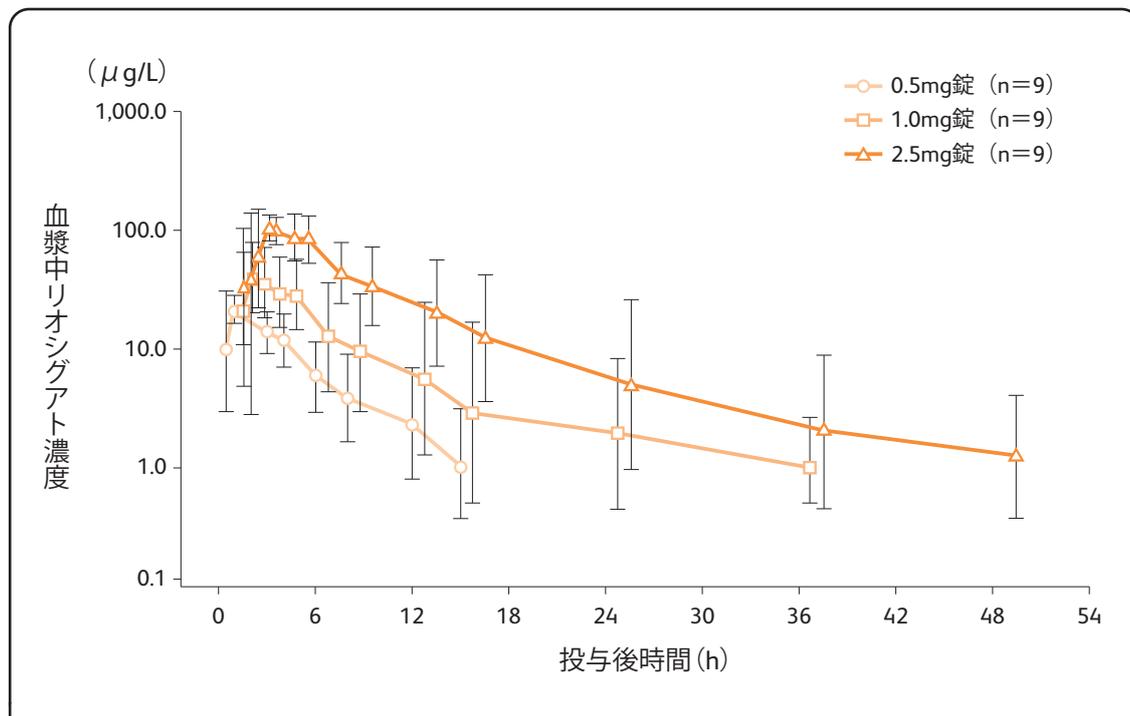
製造販売業者の氏名
または名称及び住所

1. 血漿中濃度

1) 単回投与¹⁵⁾

日本人健康成人男性27例に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中リオシグアト濃度は投与1～1.5時間後にピークに達し、 C_{max} 及びAUCは用量に応じて増加しました。

日本人健康成人に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回投与した際の血漿中リオシグアト濃度推移(幾何平均値/幾何標準偏差)



日本人健康成人に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ(幾何平均値/幾何CV%)

投与量	C_{max} (µg/L)	t_{max} (h) ^a	AUC (µg·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
0.5mg (n=9)	22.9/31.5	1.0 (0.5-1.5)	106/56.4	4.15/46.1
1.0mg (n=9)	49.7/23.6	1.0 (0.5-1.5)	272/101	6.33/86.4
2.5mg (n=9)	126/17.1	1.5 (0.75-4.0)	824/70.9	7.59/47.2

a: 中央値(範囲)

試験概要

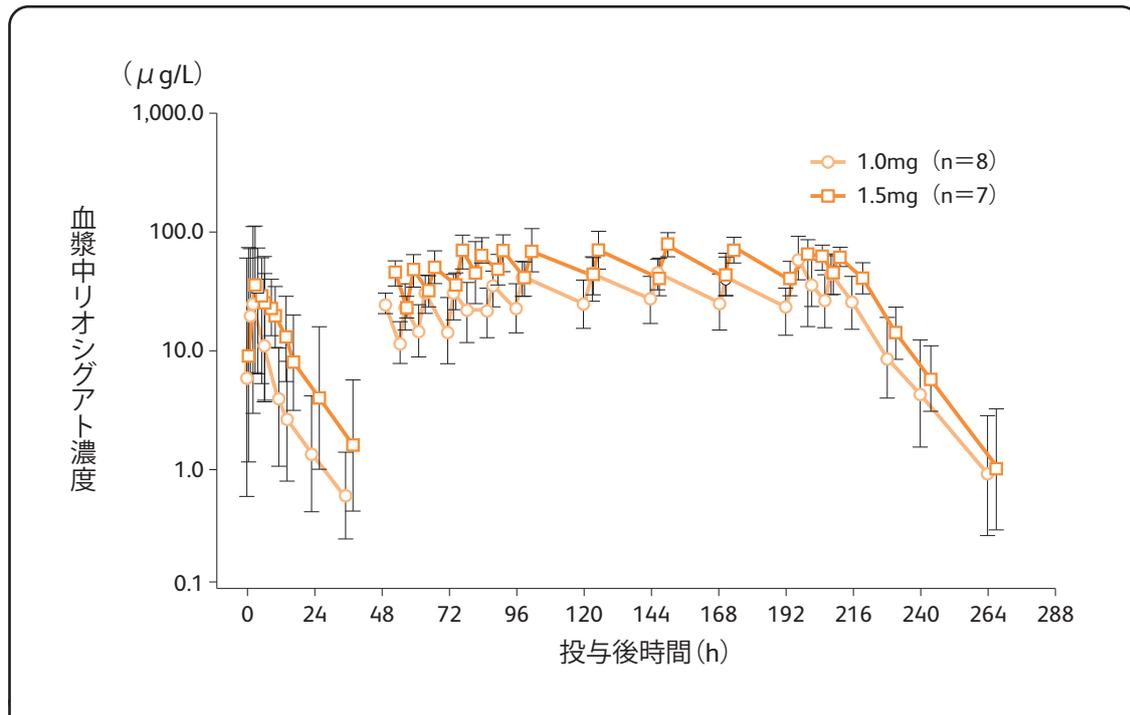
対象: 日本人健康成人男性27例

方法: リオシグアト0.5、1.0及び2.5mgを空腹時に単回経口投与した。

2) 反復投与¹⁶⁾

日本人健康成人男性15例に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は、投与開始7日後までに定常状態に達しました。定常状態におけるC_{max}は初回投与に比べて1.18~1.25倍増加しましたが、AUCはほとんど変動しませんでした。

日本人健康成人に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与した際の定常状態における血漿中リオシグアト濃度推移(幾何平均値/幾何標準偏差)



日本人健康成人に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与した際の定常状態におけるリオシグアトの薬物動態学的パラメータ(幾何平均値/幾何CV%)

投与量	C _{max} (µg/L)	t _{max} (h) ^a	AUC ₍₀₋₇₎ (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
1.0mg、1日3回(n=8)	59.9/35.8	1.5 (0.5-4.0)	325/40.3	9.69/28.7
1.5mg、1日3回(n=7)	101/27.6	1.5 (0.5-4.0)	516/29.3	9.17/25.7

a: 中央値(範囲)

試験概要

対象: 日本人健康成人男性15例

方法: リオシグアト1.0及び1.5mgを第1日に単回投与し、第3~9日に1日3回7日間反復投与した。

6. 用法及び用量

用量調節期: 通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 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2.5mg 1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。

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2.5mg 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0.5mgずつ減量する。

V. 薬物動態

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的見解の提示
取上の注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
または名称及び住所

3) 食事の影響(外国人データ)¹⁷⁾

外国人健康成人男性23例に本剤2.5mgを食後(高脂肪食・高カロリー食摂取30分後)又は空腹時単回経口投与したとき、食後投与時では空腹時投与時と比較して、 C_{max} がおおよそ35%低下しましたが、AUCは低下しませんでした。

4) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者¹⁸⁾

母集団薬物動態の結果、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者における定常状態のAUCは、健康成人の約3倍と推定されました。

5) 高齢者における薬物動態(外国人データ)¹⁹⁾

若年及び高齢(65歳以上)の健康な外国人男性及び女性36例に本剤2.5mgを単回経口投与したとき、高齢者では、全身及び腎クリアランスの低下により、若年者よりもAUCが約40%高くなりました。

6) 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)²⁰⁾

外国人健康成人及び肝機能障害患者32例(非喫煙者)に本剤1.0mgを単回経口投与したとき、軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)のある患者、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者では、AUCが健康成人と比べてそれぞれ、72%及び62%増加しました。

7) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)²¹⁾

外国人健康成人及び腎機能障害患者31例(非喫煙者)に本剤1.0mg^{*}を単回経口投与したとき、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)のある患者では、健康成人(クレアチニン・クリアランス80mL/min超)と比べてAUCがそれぞれ、98%、128%、72%増加しました。

^{*}重度の腎機能障害患者は本剤0.5mgの単回経口投与とした

8) 喫煙者における薬物動態(外国人データ)²²⁾

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50~60%低下しました。これは、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。

9) 薬物相互作用試験(外国人データ)

① ニトログリセリン²³⁾

健康成人6例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により本剤2.5mg又はプラセボ投与8及び24時間後の各時点でニトログリセリン0.4mgを舌下投与したときの薬力学的相互作用を検討しました。相加的な血管拡張作用がみられ、本剤投与8時間後のニトログリセリン舌下投与時でも、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。

② シルденаフィルクエン酸塩²⁴⁾

シルденаフィルクエン酸塩20mg1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0.5mgをシルденаフィルクエン酸塩20mg投与3時間後、さらに1.0mg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ました。本剤をシルдена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ました。

③ ケトコナゾール(経口剤:国内未発売)²⁵⁾

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0.5mgを単独又はケトコナゾール400mgを1日1回4日間投与後に併用して食後単回投与しました。ケトコナゾール併用により本剤のC_{max}が46%上昇し、AUCが約150%増加しました。なお、代謝物M-1のC_{max}は49%低下し、AUCは24%減少しました。

④ 制酸剤²⁶⁾

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2.5mg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、消失半減期が5.9時間から8.6時間に延長しました。

⑤ ボセンタン²⁷⁾

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%低下しました。

⑥ オメプラゾール²⁶⁾

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2.5mgを単独で又はオメプラゾール40mgを1日1回4日間投与後に空腹時単回投与しました。オメプラゾール併用による本剤のC_{max}及びAUCの低下はそれぞれ35%及び26%でした。

⑦ クラリスロマイシン²⁸⁾

健康成人14例を対象としたクロスオーバー試験により本剤1.0mgを単独又はクラリスロマイシン500mgを1日2回4日間投与後に併用して食後単回投与しました。クラリスロマイシン併用により本剤のC_{max}が4%上昇し、AUCが41%増加しました。

⑧ 抗HIV薬^{6, 29)}

抗HIV薬を6週間以上投与中のHIV患者41例を対象とした単群オープンラベル試験により本剤0.5mgを抗HIV薬と空腹時単回併用投与しました。その結果、抗HIV薬のうち、エムトリシタビン/リルピビル/テノホビル、エルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビル、アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジンあるいはHIVプロテアーゼ阻害剤含有レジメン*と本剤0.5mgを空腹時単回併用投与したときのリオシグアトのAUCは29~184% (ヒストリカルコントロール2試験との比較)増加した。

*リトナビル/ダルナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用あるいはアザナビル/リトナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用

⑨ その他の薬剤

アセチルサリチル酸³⁰⁾、ミダゾラム又はワルファリン³¹⁾との併用において、臨床的に意味のある相互作用はみられませんでした。

6) DeJesus E, et al. Pulm Circ. 9, 2045894019848644 (2019)、COI:本研究はバイエル社の資金により実施された、著者にバイエル社員(6名)を含む

26) Becker C et al. Pulm Circ. 6, S43 (2016)、COI:本研究はバイエル社の資金により実施された、著者にバイエル社員(6名)を含む

30) Frey R et al. Pulm Circ. 6, S35 (2016)、COI:本研究はバイエル社の資金により実施された、著者にバイエル社員(6名)を含む

31) Frey R et al. J Clin Pharmacol. 51, 1051 (2011)、COI:本研究はバイエル社の資金により実施された、著者にバイエル社員(6名)を含む

6. 用法及び用量

用量調節期:通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 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2.5mg 1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。

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2.5mg 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0.5mgずつ減量する。

2. 吸収、バイオアベイラビリティ(外国人データ)³²⁾

本剤1.0mg経口投与後の1.0mg静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは、94.3%でした。また、本剤の代謝物M-1では100%であり、リオシグアトはほぼ完全な経口吸収を示しました。一方、 C_{max}/D の比が83.6%と低かったことから、リオシグアトの経口吸収が静脈内投与時の注入速度に比較してわずかに遅延したことが示唆されます。

32) Becker C et al. Pulm Circ. 6, S27 (2016)、COI:本研究はバイエル社の資金により実施された、著者にバイエル社員(6名)を含む

3. 分布

1) 分布容積(外国人データ)³²⁾

絶対的バイオアベイラビリティ試験において算出した定常状態における分布容積は、約30L(0.38L/kg)でした。

2) 血漿蛋白結合率(*in vitro*)³³⁾

本剤の血漿蛋白結合率は約95%であり、主に血清アルブミン及び α 1-酸性糖蛋白と結合しました。

3) 血液—脳関門通過性(ラット)³⁴⁾

ラット(Wistar系)に $[^{14}C]$ リオシグアトを3mg/kg反復経口投与(1日1回14日間)したとき、脳における放射能濃度は、投与後4~24時間で定量下限未満となりました。このことから、リオシグアトの血液—脳関門通過性は低いことが示されました。

4) 血液—胎盤関門通過性(ラット)³⁵⁾

妊娠ラット(Wistar系、妊娠19日目)に $[^{14}C]$ リオシグアトを3mg/kg単回経口投与したとき、胎児のAUCは母動物の血液の曝露量の約56%($AUC_{0-24}:1528\mu g\cdot eq\cdot h/L$)であり、放射能の血液—胎盤関門通過性は中等度でした。胎児における血液—脳関門通過性は高く、胎児の脳における曝露量は胎児血液の約46%であり、母動物の脳の曝露量よりも4.6倍高いことが示されました。また、胎児のAUCは、肝臓に次いで腎臓及び皮膚で高く、胎児の肝臓のAUCは母動物の肝臓の11.5%($AUC_{0-24}:2019\mu g\cdot eq\cdot h/L$)でした。

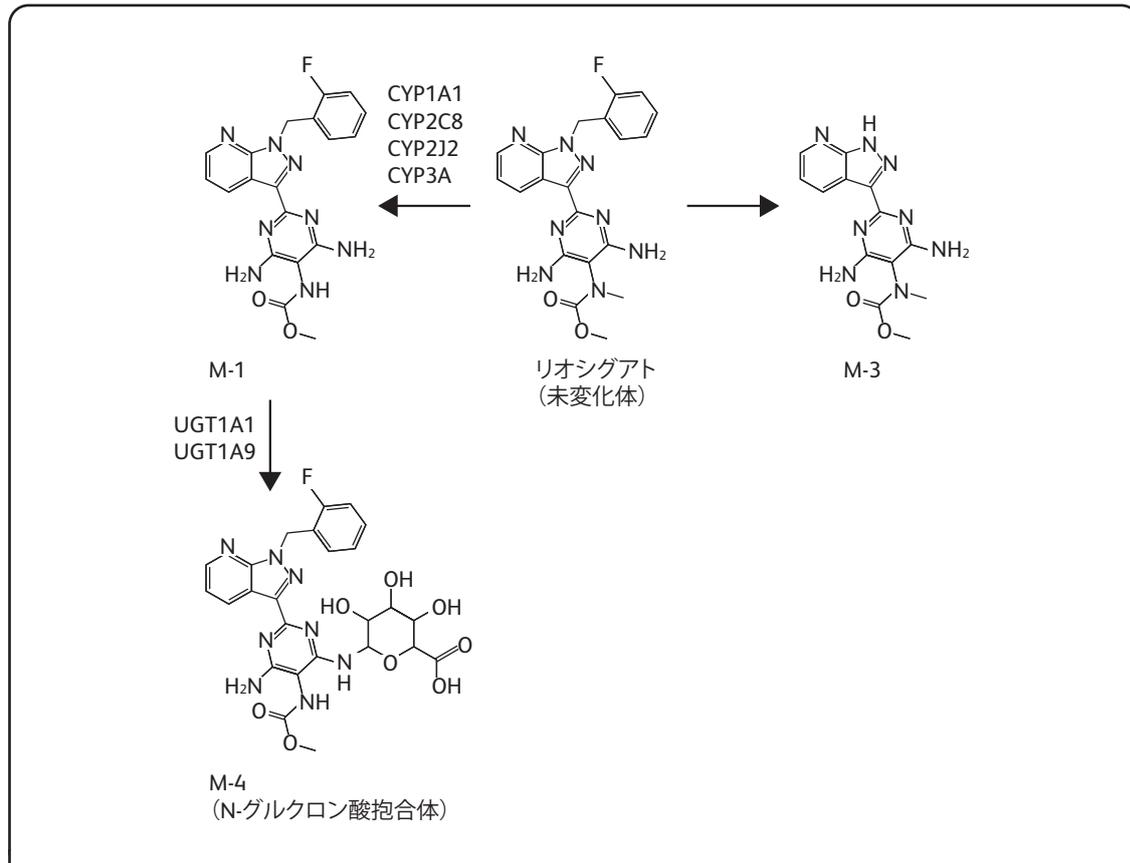
5) 乳汁への移行性(ラット)⁵⁾

授乳中のラット(Wistar系、分娩後8~10日目)に $[^{14}C]$ リオシグアト3mg/kgを単回経口投与したとき、投与後32時間までに乳汁中に分泌された放射能は少なく、投与量のわずか2.2%であり、AUCの乳汁/血漿比は、乳腺における高い放射能濃度を反映して4.3でした。

4. 代謝 (*in vitro*)^{36, 37)}

本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aによって脱メチル化され、主代謝物M-1が生成された後、薬理活性のないN-グルクロン酸抱合体に代謝されます。M-1のグルクロン酸抱合化は、ヒトにおいて主にUGT1A1及びUGT1A9が触媒し、N-グルクロン酸抱合体M-4を生成します。

ヒトにおけるリオシグアートの推定代謝経路



5. 排泄 (外国人データ)³⁷⁾

本剤及び本剤の代謝物は、腎経路 (33~45%) 及び胆汁/糞経路 (48~59%) を介して排泄されます。

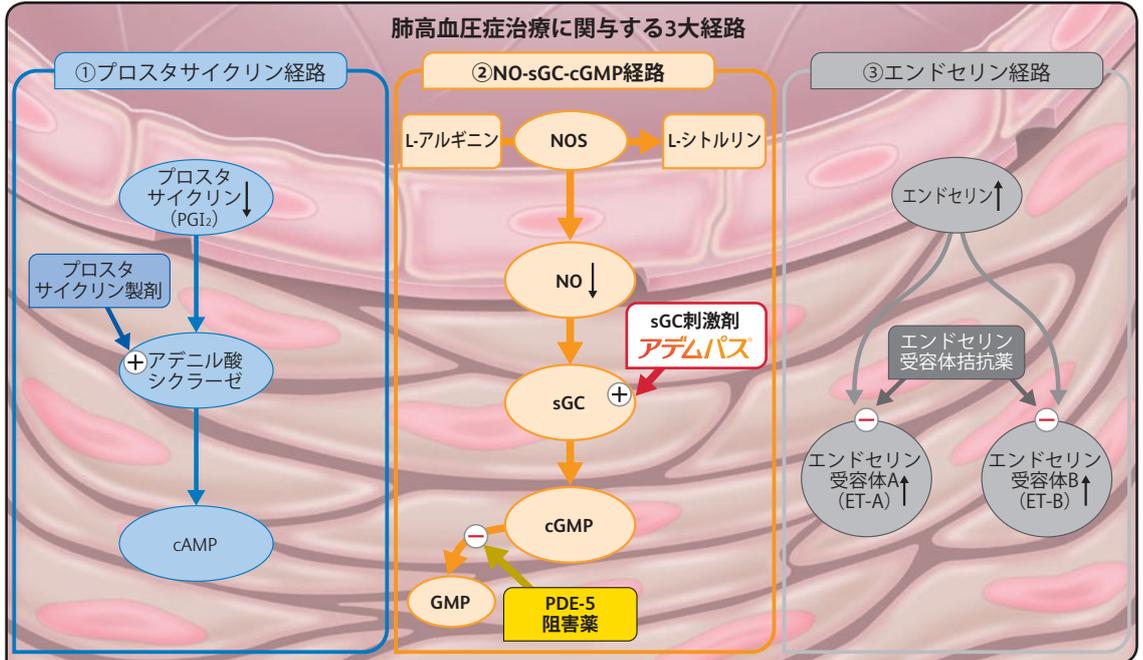
健康成人男性4例に¹⁴C リオシグアートを単回経口投与したところ、投与量の4~19%は未変化体として腎から排泄され、7~23%は代謝物M-1として尿中に排泄されました。また、4例中3例の糞中には主に代謝物M-1が (31~43%)、他1例の糞中には主に未変化体が (44%) 排泄されました。

VI. 薬効薬理

1. 作用機序^{38,39)}

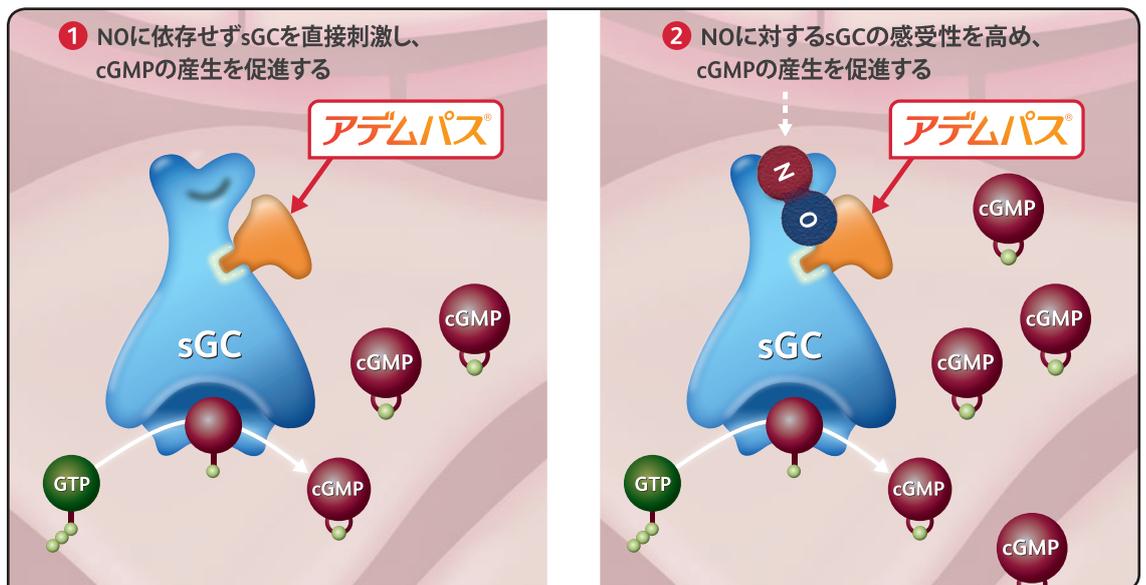
アデムパス®は、内因性一酸化窒素(NO)に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の感受性を高める作用とNO非依存的に直接sGCを刺激する作用の2つの機序を介し、環状グアノシールン酸(cGMP)の産生を促進します。

肺高血圧症に対するアデムパス®の作用機序



肺高血圧症の患者では各経路の物質もしくは受容体が矢印の方向にシフトしています(↓:減少、↑:上昇)。各経路の薬剤は、酵素や受容体を刺激する(⊕)、拮抗又は阻害する(⊖)ことにより作用を発揮します。

cAMP: サイクリックアデノシールン酸
 NOS: 一酸化窒素合成酵素
 PDE-5: ホスホジエステラーゼ5
 38) Humbert M. Eur Respir Rev. 19, 59 (2010) より改変、
 バイエル社よりコンサルタント料等を受領した著者を含む



アデムパス®は、NO非存在下では単独で、NO存在下では相乗的にsGCを直接刺激して、cGMPの産生を促進します。

39) Schermuly RT et al. Eur Respir J. 32, 881 (2008) 、
 COI: 著者にバイエル社員(1名)を含む、著者にバイエル社より講演料等を受領している者を含む

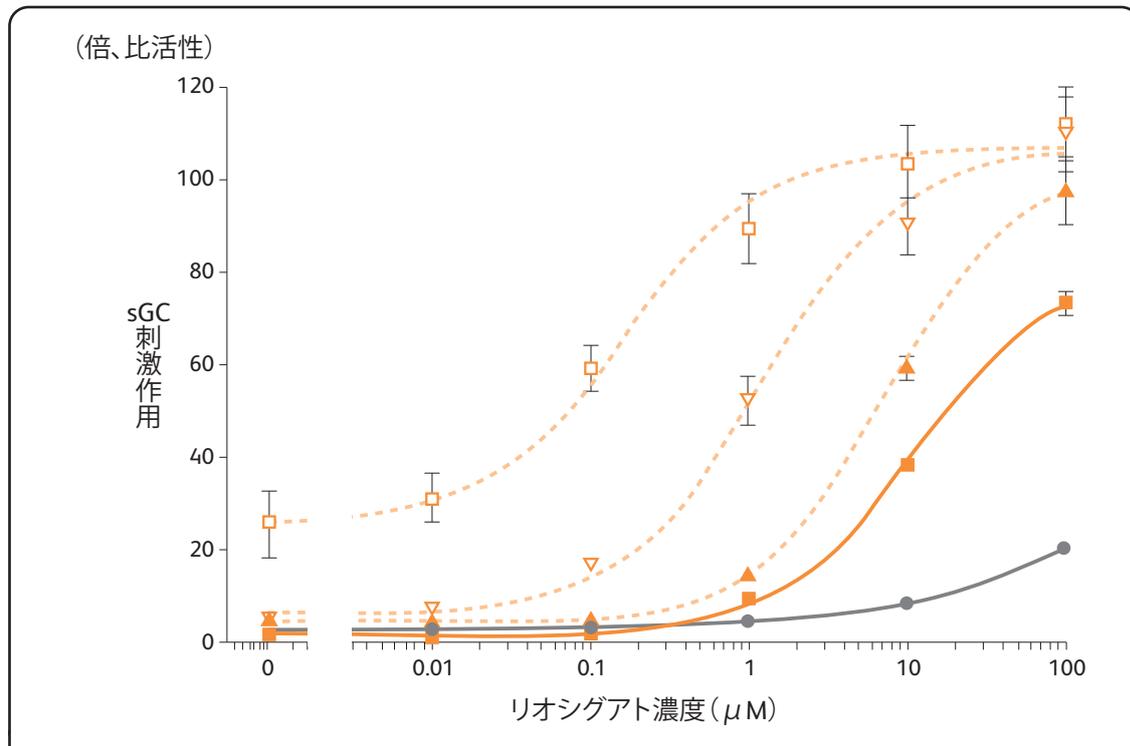
2. 非臨床試験 (薬効薬理)

1) 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激作用

■ 精製sGC (*in vitro*)^{39, 40)}

リオシグアトは、DEA/NO非存在下 (リオシグアト単独) において、0.1~100 μM で濃度依存的な sGC 刺激作用を示し、DEA/NO の存在下において検討した濃度範囲で sGC 活性は相乗的に増強しました。一方、リオシグアトによる sGC 刺激作用は ODQ により阻害されました。

リオシグアトによる精製sGCの刺激作用



リオシグアト単独 (0.01~100 μM) (■)、DEA/NO 0.001 μM 添加 (▲)、DEA/NO 0.01 μM 添加 (▼)、DEA/NO 0.1 μM 添加 (◆) 又は ODQ 添加 (●)

sGC の比活性をベースライン値 (239 \pm 7 nmol/mg/min、ODQ 群については 178 \pm 14 nmol/mg/min) に対する割合で表示した (平均値 \pm SEM、n=4~8)

試験概要

方法: 高度に精製した組換え体 sGC 及び $[^{32}\text{P}]$ 標識 GTP に リオシグアト 0.01~100 μM を添加し、NO 供与体 ジエチルアミン/NO 複合体 (DEA/NO) 0.001~0.1 μM の存在下/非存在下、sGC 阻害薬 (ODQ) 100 μM の存在下において生成される $[^{32}\text{P}]$ 標識 cGMP を測定した。sGC の比活性をベースライン値 (239 \pm 7 nmol/mg/min、ODQ 群については 178 \pm 14 nmol/mg/min) に対する割合で算出した。

VI. 薬効薬理

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的・製剤学的事項、
取扱上の注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
または名称及び住所

■ sGC過剰発現CHOレポーター細胞株 (*in vitro*)⁴¹⁾

sGC過剰発現チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese hamster ovary: CHO) レポーター細胞株にリオシグアト0.003~10 μ Mを添加し、sGC刺激作用の指標としてイクオリンの発光量を測定した結果、リオシグアトは濃度依存的なsGC刺激作用を示し、その最小有効濃度は100nMでした。また、sGC過剰発現CHOレポーター細胞株を用いて、リオシグアト0.8nM~25 μ M単独又はNO供与体 (SIN-1) 100~500nM併用におけるsGC刺激作用の50%有効濃度 (EC₅₀) を算出しました。sGC刺激作用のEC₅₀値は、リオシグアト単独で180nMであり、SIN-1併用によってsGC刺激作用に対する両薬の相乗作用が確認され、SIN-1 500nM併用時のEC₅₀値は1nMまで低下しました。

■ 血管内皮細胞 (*in vitro*)⁴²⁾

ブタの動脈血管より調製した血管内皮細胞にリオシグアト0.001~1 μ Mを添加し、NO供与体 (DEA/NO) 0.01~1 μ Mの存在下/非存在下、sGC阻害薬 (ODQ) 10 μ Mの存在下において、^[125I]標識抗cGMP抗体を用いた放射免疫測定により、産生されたcGMPを測定しました。リオシグアトは0.01~1 μ Mで濃度依存的に内皮細胞内のcGMP濃度を増加させ、DEA/NOとの併用により相乗的なcGMP濃度の増加がみられました。一方、リオシグアトによるsGC刺激作用はODQにより阻害されました。

また、ブラジキニン処置により内皮細胞のNO放出を促進させたところ、細胞内cGMPは0.98pmol/ウェルから1.65pmol/ウェルに増加しました。さらに、リオシグアト0.03~3 μ Mとブラジキニン30nMを併用したところ、細胞内cGMP濃度は11.96~49.60pmol/ウェルに増加し、血管内皮細胞におけるリオシグアトと内因性NOとの相乗作用が確認されました。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的・製剤学的事項、
取扱いの注意

包装、
関連情報

主要
文献

製造販売業者の氏名
または名称及び住所

VI. 薬効薬理

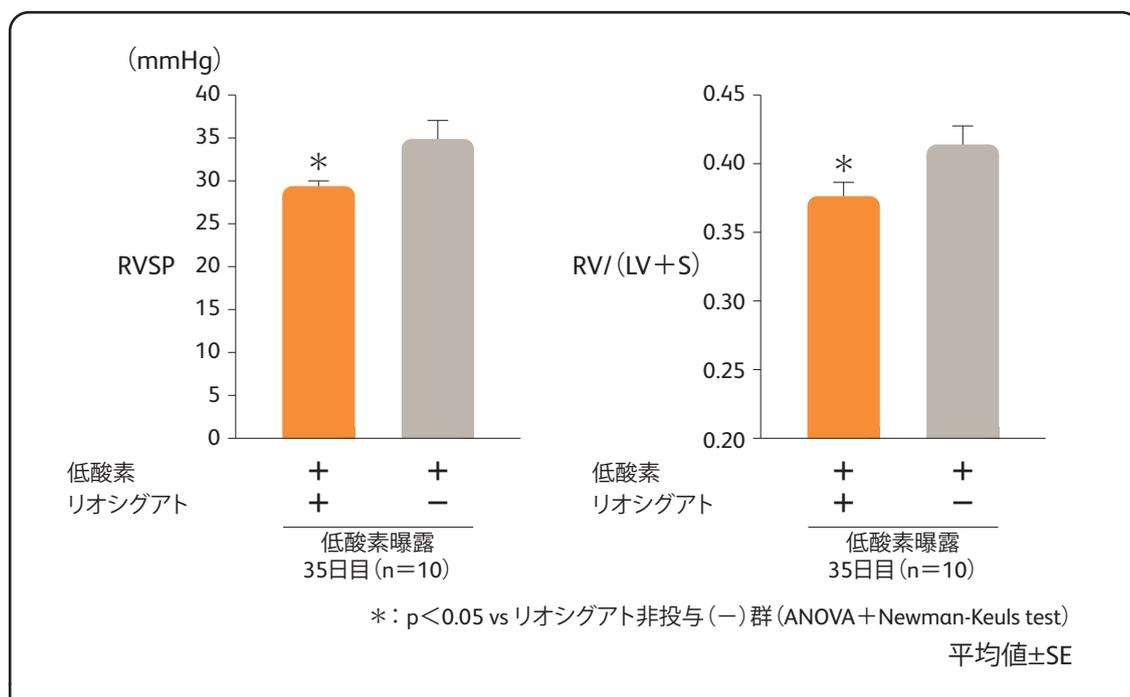
2) 肺高血圧症モデルに対する作用

■ 低酸素誘発肺高血圧症マウスモデル(マウス)^{39, 43)}

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデルにおいて、リオシグアト投与群の右室収縮期圧及び右室心筋重量比はそれぞれ 29.0 ± 0.6 mmHg及び 0.37 ± 0.01 で、媒体投与群の 34.8 ± 1.9 mmHg及び 0.41 ± 0.01 と比べ有意に低下しました。また、リオシグアト投与群における肺小動脈の非筋性化血管の割合は $18.9 \pm 3.9\%$ で、媒体投与群の $1.0 \pm 0.5\%$ と比べ有意に増加しました。一方、リオシグアト投与群における筋性化血管の割合は、媒体投与群と比べ有意に減少しました。

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデルにおけるリオシグアト経口投与の

右室収縮期圧 (RVSP) 及び右室心筋重量比〔右室/(左室+中隔):RV/(LV+S)〕に対する作用



開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

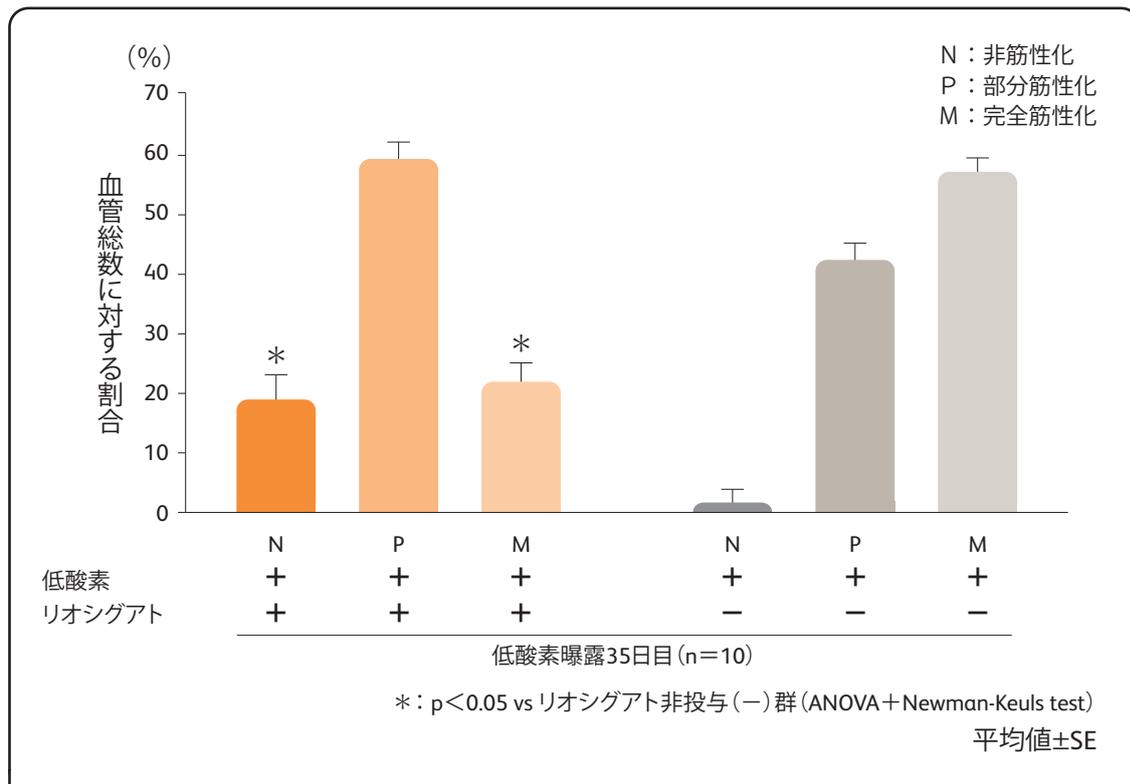
有効成分に関する
理学的知見の事項、
取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
または名称及び住所

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデルにおけるリオシグアト経口投与の肺小動脈の筋性化度に対する作用



試験概要

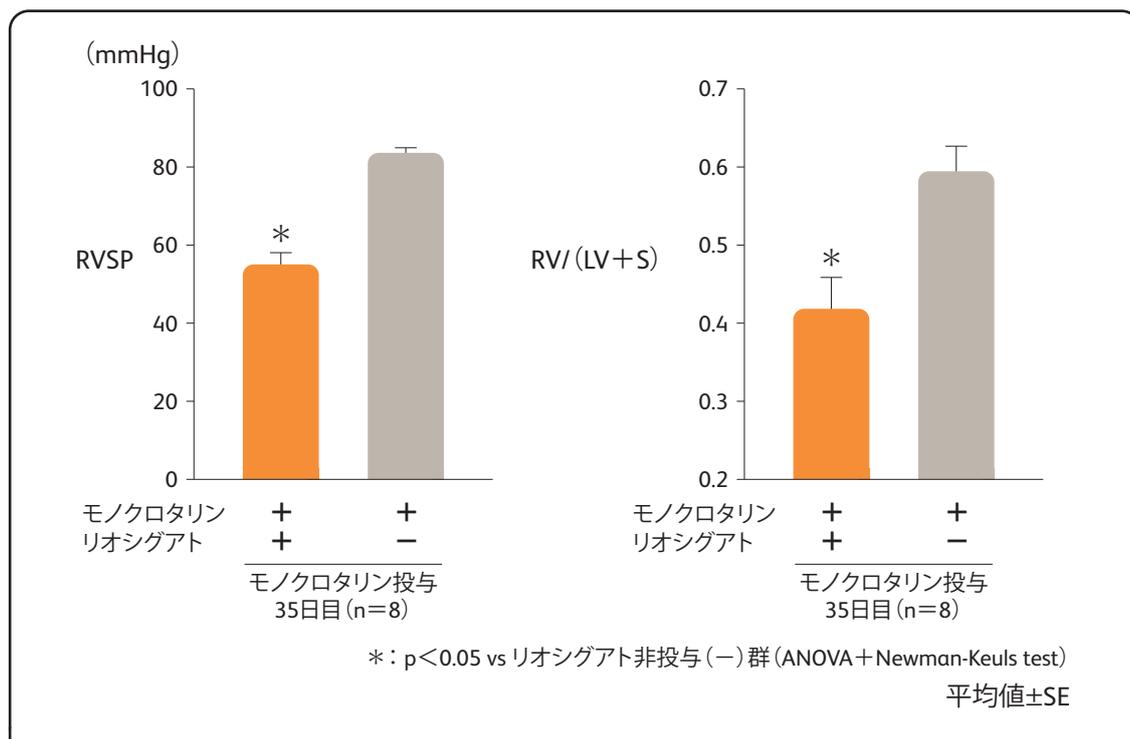
方法：低酸素誘発肺高血圧症マウス (n=10) に、低酸素曝露21日目から35日目までリオシグアト10mg/kg又は媒体(2%メチルセルロース溶液)を1日1回反復経口投与して、右室収縮期圧、右室心筋重量比及び肺小動脈の筋性化度を測定した。肺小動脈の筋性化度は、血管径20~70 μ mの肺小動脈について、「非筋性化(N)」、「部分筋性化(P)」、「完全筋性化(M)」に分け、各血管数を求め、それぞれの血管総数に対する割合を示した。各肺について、合計80~100本の腺房内血管を分析した。

VI. 薬効薬理

■モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデル(ラット)^{39, 44)}

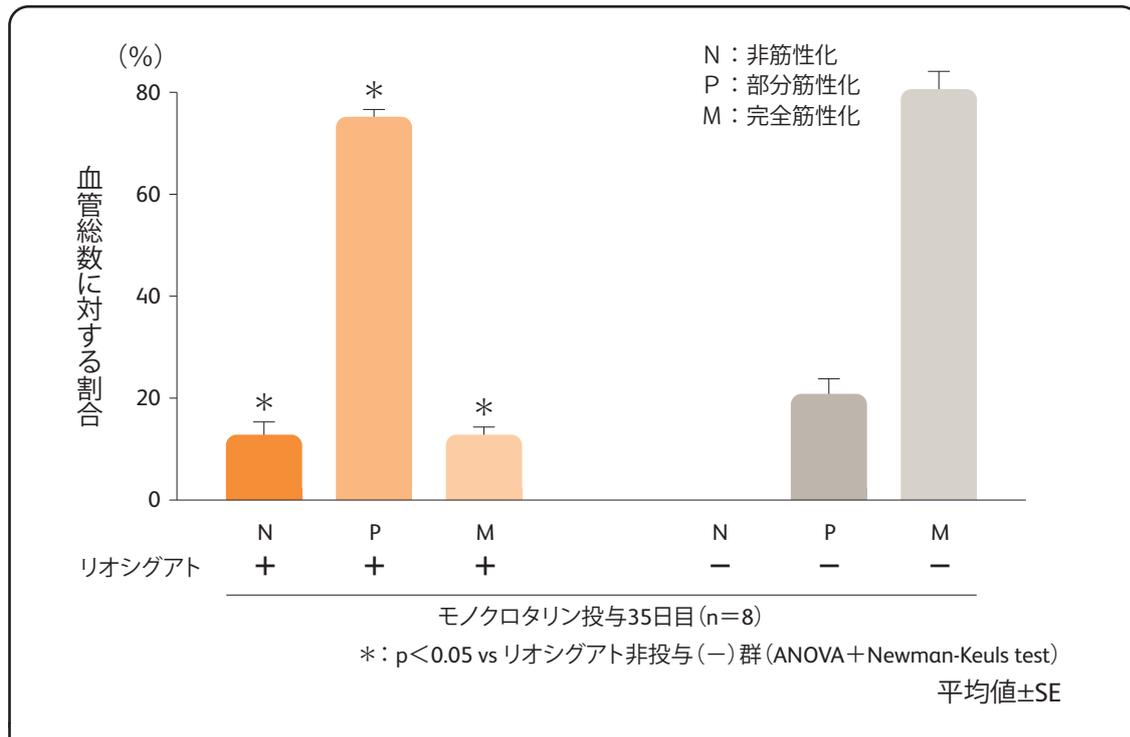
モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて、リオシグアト投与群の右室収縮期圧及び右室心筋重量比はそれぞれ 55.4 ± 2.5 mmHg及び 0.42 ± 0.04 で、媒体投与群の 84.1 ± 0.6 mmHg及び 0.60 ± 0.03 と比べ有意に低下しました。また、リオシグアト投与群は媒体投与群と比べて、完全な筋性化肺動脈の割合が有意に減少し、非筋性化肺動脈の割合が有意に増加しました。

モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおけるリオシグアト経口投与の右室収縮期圧 (RVSP) 及び右室心筋重量比〔右室/(左室+中隔):RV/(LV+S)〕に対する作用



開発の経緯
 特
 徴
 製品情報
 臨床成績
 薬物動態
薬効薬理
 安全性薬理試験
 及び毒性試験
 有効成分に関する
 理学的知見等の事項、
 取扱上の注意
 包装、関連情報
 主要文献
 製造販売者の氏名
 または名称及び住所

モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおけるリオシグアト経口投与の肺小動脈の筋性化度に対する作用



試験概要

方法:モノクロタリン誘発肺高血圧症ラット (n=8) に、モノクロタリン投与21日目から35日目までリオシグアト10mg/kg又は媒体(2%メチルセルロース溶液)を1日1回反復経口投与して、右室収縮期圧、右室心筋重量比及び肺小動脈の筋性化度を測定した。肺小動脈の筋性化度は、血管径20~70 μ mの肺小動脈について、「非筋性化(N)」、「部分筋性化(P)」、「完全筋性化(M)」に分け、各血管数を求め、それぞれの血管総数に対する割合を示した。各肺について、合計80~100本の腺房内血管を分析した。

VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験⁴⁵⁾

試験項目	動物種/系統等	投与量 [投与経路]	性別 (n)	成績	
中枢神経系	一般症状、体温、オープンフィールドでの自発運動	ラット (Wistar)	0.3、1、3mg/kg [経口、単回]	雄(6)	影響なし。
	ペンチレンテトラゾールの痙攣誘発閾値、熱刺激に対する侵害受容反応、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間	ラット (Wistar)	0.3、1、3mg/kg [経口、単回]	雄 (7~8)	熱刺激に対する侵害受容反応は、用量依存的に反応時間が延長。その他の項目は影響なし。
心血管系・呼吸器系	hERGカリウム電流に及ぼす影響	hERG発現 CHO細胞	0.1、1、10 μM [in vitro]	—	影響なし。
	心筋活動電位に及ぼす影響	ウサギ摘出心臓プルキンエ線維	0.1、1、10 μM [in vitro]	雌 (4)	0.1, 1 μM: 影響なし。 10 μM: APD ₉₀ が有意に延長* ¹ 。
	心血管系パラメータ(動脈収縮期圧/拡張期圧、左室収縮期圧/拡張終期圧、左室圧最大変化率、心拍出量、中心静脈圧、心拍数、1回拍出量、全末梢血管抵抗)、心電図パラメータ(PQ、QT、及びQRS間隔)	麻酔下イヌ (ビーグル)	0.01、0.03、0.1、0.3mg/kg [十二指腸内、単回]	雌雄 (3)	0.1mg/kg以上で心血管系パラメータへの影響あり。心拍数の増加に伴い、PQ及びQT間隔は短縮。
	動脈圧(収縮期/拡張期)、心拍数、心電図パラメータ(PQ、QT、及びQRS間隔)	テレメーター装着覚醒下イヌ (ビーグル)	0.05、0.1、0.3mg/kg [経口、単回]	雌雄 (5)	動脈圧は用量依存的に低下し、血圧低下作用に反応した反射性の心拍数増加を認めた。心拍数の増加に伴い、PQ及びQT間隔は短縮。
	動脈圧(収縮期/拡張期)、心拍数、心電図パラメータ(PQ、QRS及びQT間隔)、体温、自発運動量	テレメーター装着覚醒下ラット (Wistar)	0.5、1、3mg/kg [経口、単回]	雌 (4)	動脈圧は用量依存的に低下し、血圧低下作用に反応した反射性の心拍数増加を認めた。心電図パラメータ、体温、自発運動は影響なし。
	最大吸気圧/呼気圧、呼吸量、コンプライアンス・抵抗、呼気中/吸気中の酸素・二酸化炭素濃度、動脈血ガス(酸素、二酸化炭素分圧)、酸-塩基平衡、血漿カリウム/ナトリウム濃度、ヘマトクリット値	麻酔下イヌ (ビーグル)	0.01、0.03、0.1、0.3mg/kg [十二指腸内、単回]	雌雄 (3)	ヘマトクリット値は、全用量で軽微な増加を示した。その他の項目は影響なし。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的見解の概要、
取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
または名称及び住所

試験項目		動物種/ 系統等	投与量 [投与経路]	性別 (n)	成績
胃腸管系	アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウム誘発による摘出回腸収縮に対する影響	モルモット 摘出回腸	0.24、2.4 μ M [in vitro]	雄 (4)	2.4 μ Mでアセチルコリン誘発収縮を有意に阻害した ^{※2} 。その他の薬剤誘発収縮に対して明らかな影響(10%以上の阻害作用)はなし。
	尿量、電解質(Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻)排泄量、血漿中トリグリセリド/コレステロール濃度	ラット (Wistar)	0.3、1、3mg/kg [経口、単回]	雄 (10)	3mg/kgで尿量が有意に減少 ^{※3} 。電解質排泄量、脂質代謝は影響なし。
腎機能・代謝	血糖値	絶食/非絶食下ラット (Wistar)	0.3、1、3mg/kg [経口、単回]	雄 (6)	3mg/kgで血糖値が有意に上昇 ^{※4} 。
血液系	血球数(赤血球数、白血球数、血小板数)、ヘマトクリット値、総ヘモグロビン/遊離ヘモグロビン濃度、トロンビン、トロンボプラスチン時間	ラット (Wistar)	0.3、1、3mg/kg [経口、単回]	雄 (10)	白血球数、血小板数、血液凝固に対しては影響なし。1、3mg/kgで赤血球数に、0.3~3mg/kgでヘマトクリット値、総ヘモグロビン濃度に、ほぼ用量依存的かつ有意な減少あり ^{※5} 。
	出血時間(止血するまでの時間)	テレメーター装着麻酔下ラット (Wistar)	0.3、1、3mg/kg [経口、単回]	雄 (11~12)	3mg/kgで出血時間の延長傾向あり。

※1: p<0.05、ANOVA/Dunnett's test

※2: 12%、p<0.05、t-test

※3: 32%、p<0.05 vs 媒体対照群、Kruskal Wallis test

※4: 絶食ラット30%、非絶食ラット13%、p<0.05 vs 媒体対照群、Dunnett's test

※5: 最大11~12%、p<0.05 vs 媒体対照群、ANOVA+Dunnett's test

VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

2. 毒性試験

1) 単回投与毒性試験 (マウス、ラット)⁴⁶⁾

マウスへの経口投与及び静脈内投与後、ラットへの経口投与後において、リオシグアトに特異的な毒性症状は認められませんでした。

動物種(系統、性別)	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
マウス (NMRI、雌)	経口	300< <2000
	静注	30
ラット (Wistar、雌)	経口	300< <2000

2) 反復投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ)⁴⁷⁾

マウスにおける毒性プロファイルは、平滑筋弛緩に起因した消化管の運動性低下による胃・腸の不忍耐及び過度の血行動態作用 (高用量では死亡をもたらした) によって特徴付けられるものでした。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験においても、同様の結果が得られました。

動物種	投与期間	投与量 [投与経路]	無毒性量
亜急性			
マウス (CD-1、雌雄、n=15/群)	13週	0、16、80、400ppm [経口(混餌)]	80ppm 400ppmで死亡、一般状態変化(全身状態変化等)、盲腸炎症が認められた。
マウス (CD-1、雌雄、n=10/群)	13週	200ppm [経口(混餌)]	200ppm 毒性所見は認められなかった。
ラット (Wistar、雌雄、n=10/群)	4週	0、1.5、5、15、30mg/kg [経口]	5mg/kg 15mg/kg以上で大腿骨成長板肥厚、腸間リンパ節の組織球増加、体重増加抑制が認められた。
ラット (Wistar、雌雄、n=10/群)	13週	0、3、10、30mg/kg [経口]	雄:10mg/kg 雌:30mg/kg 30mg/kg群で体重増加抑制・消瘦(雄)が認められた。
ラット (Wistar、雌雄、n=10/群)	13週	0、4、20、100mg/kg [経口(混餌)]	4mg/kg 20mg/kg以上で体重増加抑制、骨リモデリング促進、100mg/kgで一般状態変化(下痢、るいそう等)が認められた。

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験及び毒性試験
有効成分に関する理学的・製剤学的事項、取扱上の注意
包装、関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名または名称及び住所

動物種	投与期間	投与量 [投与経路]	無毒性量
イヌ (ビーグル、雌雄、n=3/群)	4週	0、0.3、1、3/2 mg/kg b.i.d [経口]	1 mg/kg b.i.d 3/2 mg/kg b.i.dで一般状態変化(全身状態悪化等)、体重・摂餌量減少が認められた。
イヌ (ビーグル、雌雄、n=4/群)	13週	0、0.3、1、3mg/kg [経口]	<0.3mg/kg 0.3mg/kg以上で心内膜炎、心筋内動脈周囲浮腫、1mg/kg以上で嘔吐・流涎、3mg/kgで便異常(泥状・液状・赤色便)が認められた。
慢性			
ラット (Wistar、雌雄、n=20/群)	26週	0、2.5、10、40mg/kg [経口]	雄:2.5mg/kg 雌:10mg/kg 10mg/kg以上で骨リモデリング・過骨症(雄)、40mg/kg以上で体重増加抑制(雄)、骨リモデリング・過骨症(雌)が認められた。
イヌ (ビーグル、雌雄、n=4/群)	26週	0、0.3、1、3mg/kg [経口]	0.3mg/kg 1mg/kg以上で泥状・液状便、3mg/kgで死亡、全身状態悪化、嘔吐、流涎が認められた。
イヌ (ビーグル、雌雄、n=4/群)	52週	0、0.3、1、3mg/kg [経口]	0.3mg/kg 1mg/kg以上で流涎、下痢、るいそう、3mg/kgで死亡、体重・摂餌量減少、一般状態変化(無関心、運動抑制等)が認められた。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理学的・製剤学的事項、
取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
または名称及び住所

VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

3) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)⁴⁸⁾

ラット(Wistar、雌雄、n=24/群)を用いて、リオシグアト0、3、10及び30mg/kgを雄ラットには交配前4週間及びその後の交配期間から剖検時まで、雌ラットには交配前2週間及びその後の交配期間から妊娠(交尾後)7日目まで連日経口投与しました。全身忍容性に関する無毒性量は、体重への影響(体重増加抑制)に基づき、雄で3mg/kg/日、雌で10mg/kg/日、雄受胎能に関する無毒性量は、授精までの期間が延長したことから10mg/kg/日と判断されました。一方、雌受胎能及び初期胚発生に対し、リオシグアト(最高用量30mg/kg)による影響は認められませんでした。

② 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)^{3,4)}

妊娠ラット(Wistar、n=22/群)を用いて、リオシグアト0、1、5及び25mg/kgを妊娠6～17日目まで連日経口投与しました。母体毒性としては、25mg/kgで一過性の体重減少(投与開始後3日間)、立毛、赤色の腔分泌物、摂水量・尿量増加が認められ、5mg/kg以上で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められました。生殖パラメータに関しては、25mg/kgで、雌2例に全胚吸収が認められました。胚・胎児発生への影響としては、25mg/kgで胎児体重減少、骨化遅延(胸骨分節)、心室中隔欠損の増加が認められました。以上の結果より、母体毒性に関する無毒性量は1mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は5mg/kg/日と判断されました。

妊娠ウサギ(Himalayan、n=20/群)を用いて、リオシグアト0、0.5、1.5及び5mg/kgを妊娠6～20日目まで連日経口投与しました。1.5mg/kg以上で流産の増加、5mg/kgで全胚吸収の増加を認め、流産を示した動物には、母体毒性として体重減少、摂餌量減少、一般状態の変化(糞便の異常等)が認められました。流産及び全胚吸収の結果として、1.5mg/kg以上で生存胎児を有する動物数が低下しました。以上の結果より、母体毒性に関する無毒性量は0.5mg/kg/日、子宮内発生に関しては流産の増加に基づき0.5mg/kg/日、胎児毒性に関する無毒性量は1.5mg/kg/日と判断されました。

③ 出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験(ラット)⁴⁹⁾

妊娠ラット(Wistar、n=24/群)を用いて、リオシグアト0、1.5、5及び15mg/kgを妊娠6日目から妊娠期間及び授乳期間を経て分娩後21日目まで連日経口投与しました。F0動物において、15mg/kgで摂餌量減少を伴う軽度な体重増加抑制を認め、15mg/kgまで妊娠率、出産経過、平均着床数、出生前死亡、平均同腹児数、授乳行動、出生時又は3週間の保育期間中のF1児の性比、出生率、生存率、授乳率及び保育率にリオシグアトに関連した影響は認められませんでした。離乳後のF1世代において、身体発達、反射、行動、学習能力及び記憶能力にリオシグアト投与の影響は認められず、F1世代の生殖能力及びF2世代に対しても、リオシグアト投与に関連した影響は認められませんでした。以上の結果より、母体(F0世代)への影響(一般毒性及び生殖能)に関する無毒性量は5mg/kg/日、F1世代の出生前・出生後発生(F1世代の生殖能力を含む)に関する無毒性量は15mg/kg/日と判断されました。

4) その他の特殊毒性

① 遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス)⁵⁰⁾

サルモネラ/ミクロソーム試験 (*in vitro*)、ほ乳類細胞 (V79細胞) を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)、マウス骨髄小核試験、マウス骨髄染色体異常試験の結果はいずれも陰性であり、リオシグアトは遺伝毒性を有さないと考えられました。

② がん原性試験 (マウス、ラット)^{51, 52)}

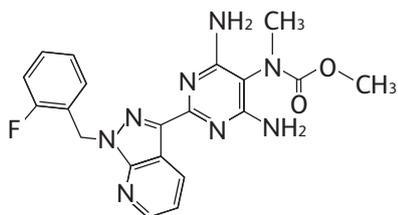
マウス (CD1、雌雄、n=50/群) にリオシグアト0、50、100及び200ppmを、ラット (Wistar、雌雄、n=50/群) にリオシグアト0、5、10及び20mg/kgをそれぞれ2年間混餌投与しました。マウスで盲腸及び結腸に腫瘍発生数の増加が確認されましたが、ラットでは腫瘍形成は認められず、マウスに特異的なものであると考えられました。マウス及びラットで認められたその他の腫瘍性病変はすべて、リオシグアト投与との関連が認められませんでした。

③ 光毒性試験 (*in vitro*、マウス)^{53, 54)}

3T3 NRU光毒性試験 (*in vitro*) において、リオシグアト (最高濃度300 µg/mL) は光毒性を有する可能性が示されました。しかしながら、雌マウス (NMRI、n=6/群) にリオシグアト0、3、10及び30mg/kgを3日間反復経口投与した局所リンパ節試験／皮膚反応の識別のための統合モデル (LLNA/IMDS) において、リオシグアト投与による照射に関連した変化は認められなかったことから、リオシグアトに光毒性はないと考えられました。

VIII. 有効成分に関する理化学的知見

化学構造式:



一般的名称: リオシグアト (Riociguat) JAN
(riociguat) INN

化学名: Methyl *N*-(4,6-diamino-2-((2-fluorophenyl)methyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-*N*-methylcarbamate

分子式: C₂₀H₁₉N₈O₂

分子量: 422.42

性状: 本品は白色～帯黄色の粉末である。

本品は*N,N*-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

IX. 製剤学的事項

1. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP包装	36ヵ月	36ヵ月まですべての項目で規格内	
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装	6ヵ月	6ヵ月まですべての項目で規格内	
苛酷試験	光	白色蛍光ランプ/ 近紫外蛍光ランプ	シャーレ (開放)	120万lx・hr、 200W・h/m ²	120万lx・hr、200W・h/m ² まで すべての項目で規格内
	温度	60℃	ポリエチレン 容器 (開放)	12ヵ月	水分*がわずかに減少し、硬度*が わずかに低下したものの、その他 の項目は規格内であった。
	80℃	3ヵ月			
湿度	25℃、80%RH		36ヵ月	水分*がわずかに増加し、硬度* が低下したものの、その他の項目 は規格内であった。	

*規格に設定されていない項目 測定項目: 性状、類縁物質、溶出性、含量等

X. 取扱い上の注意

1. 規制区分

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 貯法

室温保存

3. 有効期間

36ヵ月(外箱に表示、安定性試験の試験結果に基づく)

XI. 包装

アデムパス®錠0.5mg: 100錠 [10錠 (PTP) × 10]

アデムパス®錠1.0mg: 100錠 [10錠 (PTP) × 10]

アデムパス®錠2.5mg: 100錠 [10錠 (PTP) × 10]



XII. 関連情報

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
承認番号	22600AMX00013	22600AMX00014	22600AMX00015
承認年月日	2014年1月17日		
薬価基準収載年月日	2014年4月17日		
販売開始年月日	2014年4月18日		
効能追加	2015年2月20日		
承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p><肺動脈性肺高血圧症></p> <p>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。</p>		
投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。		
再審査期間満了年月日	2024年1月16日 (10年)		
国際誕生年月日	2013年9月19日		

XIII. 主要文献

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

理学的見解的取扱いの注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
または名称及び住所

- 1) 伊藤正明ら:日本循環器学会等の合同研究班:肺血栓塞栓症及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(2017年改訂版)
- 2) 福田恵一ら:日本循環器学会等の合同研究班:肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版)
- 3) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験]
- 4) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験]
- 5) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ラットにおける乳汁中分泌に関する試験]
- 6) DeJesus E, et al. Pulm Circ. 9, 2045894019848644 (2019)
- 7) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 369, 319 (2013)
- 8) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験]
- 9) Simonneau G et al. Eur Respir J. 45, 1293 (2015)
- 10) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験の長期継続投与試験]
- 11) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 369, 330 (2013)
- 12) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験]
- 13) Rubin LJ et al. Eur Respir J. 45, 1303 (2015)
- 14) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験の長期継続投与試験]
- 15) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [日本人健康被験者を対象とした単回投与試験]
- 16) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [日本人健康被験者を対象とした反復投与試験]
- 17) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [外国人健康被験者を対象とした食事の影響試験]
- 18) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [健康被験者と肺高血圧症患者集団における薬物動態データの比較]
- 19) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [外国人健康被験者を対象とした年齢及び性の影響試験]
- 20) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [外国人肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験(2)]
- 21) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [外国人腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験(2)]
- 22) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [薬物動態及び薬力学に及ぼす外因性因子の影響(喫煙)]
- 23) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ニトログリセリンとの薬物相互作用試験]
- 24) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [シルデナフィルクエン酸塩との薬物相互作用試験]
- 25) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ケトコナゾールとの薬物相互作用試験]
- 26) Becker C et al. Pulm Circ. 6, S43 (2016)
- 27) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験の母集団PK/PD解析レポート]
- 28) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験]
- 29) 令和4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調査会資料
- 30) Frey R et al. Pulm Circ. 6, S35 (2016)
- 31) Frey R et al. J Clin Pharmacol. 51, 1051 (2011)
- 32) Becker C et al. Pulm Circ. 6, S27 (2016)
- 33) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [血漿たん白結合率試験 (*in vitro*)]
- 34) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ラットにおける反復投与後の定量的臓器・組織分布]
- 35) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ラットにおける単回投与後の定量的臓器・組織分布]
- 36) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [薬物動態:代謝]
- 37) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [薬物動態:排泄]
- 38) Humbert M. Eur Respir Rev. 19, 59 (2010)
- 39) Schermuly RT et al. Eur Respir J. 32, 881 (2008)
- 40) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [薬理試験:可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激試験]
- 41) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [細胞株におけるsGC刺激作用に関する試験]
- 42) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ブタの血管内皮細胞におけるcGMP産生に関する試験]
- 43) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [薬理試験:低酸素誘発肺高血圧症マウスモデルに対する作用]
- 44) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [薬理試験:モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルに対する作用]
- 45) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験]
- 46) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験]
- 47) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験]
- 48) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験]
- 49) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ラットにおける出生前・出生後発生に関する試験]
- 50) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [遺伝毒性試験]
- 51) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [マウスにおけるがん原性試験]
- 52) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [ラットにおけるがん原性試験]
- 53) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [光毒性試験]
- 54) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [マウスにおける局所リンパ節試験]

XIV. 製造販売業者の氏名または 名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)



1. 製造販売業者の氏名または名称及び住所

バイエル薬品株式会社
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

2. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先：
バイエル薬品株式会社 メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

問い合わせ先：
バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター
フリーダイヤル 0120-106-398
受付時間 9:00-17:30(土・日・祝日・当社休日を除く)

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的知見、製剤学的事項、
取扱上の注意

包装、関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
または名称及び住所



専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

アデムパス錠 添付文書



(01)14987185809846

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)



販売提携

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12 〒102-8667

<http://www.msdc.co.jp/>