

アデムパス錠 0.5mg
アデムパス錠 1.0mg
アデムパス錠 2.5 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1	起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2	開発の経緯.....	3
1.5.2.1	非臨床試験.....	3
1.5.2.2	臨床試験.....	4
1.5.3	その他の効能又は効果に関する臨床開発状況.....	6

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

参照項目：2.5.1.1、2.5.1.2

肺高血圧症（pulmonary hypertension: PH）は、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、一般には安静臥位での平均肺動脈圧が 25mmHg を超える場合に PH と診断される。その自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽などが挙げられるが、いずれも初期の段階ではみられることは少ない。症状が出現した時には既に高度の病態を呈していることが多く、進行性の予後不良な疾患である。肺動脈圧上昇の原因は様々であり、現在 PH の臨床分類には第 4 回肺高血圧症国際シンポジウム（2008 年）で改訂されたダナポイント分類¹⁾が最新のものとして広く用いられている。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）は、上述のダナポイント分類において、PH のグループ 4 に分類され、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞した疾患の総称であり、肺動脈内腔が狭窄あるいは閉塞し、その結果、肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance: PVR）が増加し、肺血圧高値を呈するものを指す。なお、慢性とは「6 ヶ月以上にわたって肺血流分布並びに肺循環動態の異常が大きく変化しない」とする基準が用いられる²⁾。本邦では、CTEPH は特定疾患治療研究事業対策疾患に指定されており、「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、CTEPH の登録患者数は 1,288 名（2010 年度）であり、毎年 70～100 人新規登録され、年間の発症率は 0.5～0.8 人/100 万人と算出されている³⁾。

CTEPH の臨床的特徴としては、肺動脈性肺高血圧症（pulmonary artery hypertension: PAH）をはじめとする他の PH と同様、PVR の増加に伴って病態は進行し、息切れの増悪、右心不全、そして最終的には死に至る経過をたどることが知られている。しかしながら、CTEPH は依然として認知が進んでおらず、多くの患者で無症状のまま長年進行し、WHO 機能分類クラス III 以上の進行した状態で診断されることも多い⁴⁾。

CTEPH の治療としては²⁾、CTEPH の確定診断後、酸素療法や抗凝固療法を行いながら、専門施設において手術適応の検討を行い、付着血栓の近位端が主肺動脈から区域動脈にある場合には、外科治療（肺血栓内膜除去術、pulmonary endarterectomy: PEA）が推奨されている。手術不適応例には、PAH 特異的治療薬などを用いた内科治療が行われることがある。また、CTEPH の最重症例には、肺移植の適応が考慮される。

特に治療がなかった時代には高い死亡率が認められていたが、最近の英国からの報告では、2001 年以降で手術適応のない CTEPH の 1 年生存率、3 年生存率はそれぞれ 82%、70%と報告されている⁵⁾。日本人 CTEPH 患者の予後に関する報告は極めて少ないが、治療法が存在しなかった 1990 年以前の国内単施設での診断例 78 例の 1 年、3 年、5 年の生存率はそれぞれ 91.2%、73.7%、65.1%で、英国からの報告とほぼ同等であった⁶⁾。一方、PEA を受けた患者においては良好な長期生存の結果が得られ、術後の 3 ヶ月の期間を除けば、3～4 年の長期生存の可能性が 90%を超えると報告されている⁷⁾。しかしながら、PEA の術後に PH が残存する場合、これが術後の死亡に最も関連する要因であることが同定されている。PEA は手術可能な CTEPH 患者において根治的な治療法にもなり得るが、経験のある医療施設における登録データをみても、相当な割合（30～40%）⁴⁾⁵⁾⁸⁾の患者において手術不適応と判定されている。国内における PEA 適応に関し

ては国立循環器病センターによる報告があり、CTEPH と診断された患者の約 50%が手術適応、25%が肺血行動態が比較的軽症で手術適応なしと判定され、残る 25%は解剖学的に末梢型慢性肺血栓塞栓症又は肺血行動態が重篤で手術が困難な例であったことが示されている⁹⁾。

このように PEA 不適応となる CTEPH 患者は相当数存在し、これらの患者に対する新しい治療の選択肢が望まれている。また、PEA を受けた患者においても約 30%の患者において PH が残存することが知られており¹⁰⁾、このような患者においてもその予後は良好でないことから、追加の治療法が必要とされている。

リオシグアト

リオシグアトは、Bayer HealthCare 社が 2009 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、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。リオシグアトの構造式を図 1 に示す。

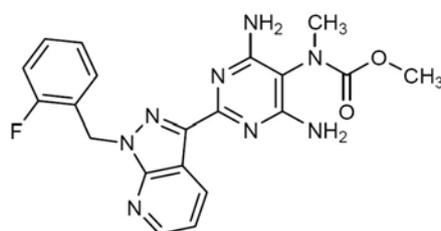


図 1 リオシグアトの構造式

sGC は心血管系の重要な調節因子であり、血管細胞や血小板中に存在する。リオシグアトは、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る。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。PH では、この NO-sGC-cGMP 経路が障害を受けており、cGMP 濃度が低下しているため、sGC を活性化し、cGMP 濃度を増加させるリオシグアトは PH に対する治療薬として期待された。

1.5.2 開発の経緯

リオシグアトの開発経緯図を図 2 に示す。

1.5.2.1 非臨床試験

参照項目 : 2.4.2、2.4.3、2.4.4、2.4.5

リオシグアトの非臨床試験の多くは、Bayer HealthCare 社により社内の試験施設において実施された。その結果、*in vitro* 試験において、リオシグアトが sGC 刺激作用を発揮することが示されるとともに、*in vivo* 試験では、慢性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による右室収縮期圧、右室肥大、心筋線維化及び肺血管リモデリングの低減がみられ、モノクロタリン (MCT) により肺高血圧症を誘発したラットではリオシグアトによる右室収縮期圧、全肺血管抵抗及び右室肥大の低減がみられたが、全身動脈圧には変化はみられず、筋性化肺動脈

の割合は減少し、非筋性化肺動脈の割合は増加した。これら効力を裏付ける試験結果から、リオシグアトは、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を含む種々の肺高血圧症に対して有効性が期待される薬剤であると考えられた。また、毒性試験等の結果から、リオシグアトの臨床使用上のリスクを示唆する所見は認められず、非臨床試験から得られた薬理及び安全性プロファイルから、PH 患者における運動耐用能及び肺血行動態を改善させる治療薬として、リオシグアトの臨床開発を行うことが決定された。

1.5.2.2 臨床試験

参照項目：2.7.2.2.1、2.5.4.1、2.5.4.2、2.5.5.4

国外では、■■■年■月より第I相試験が開始され、その後、CTEPH 及び PAH を対象とした第II相臨床試験（試験 12166）を経て、■■■年■月より国際共同試験として CTEPH を対象とした第III相二重盲検比較試験（試験 11348）及び長期継続試験（試験 11349）、並びに PAH を対象とした第III相二重盲検比較試験（試験 12934）及び長期継続試験（試験 12935）が実施された。その結果、リオシグアトの CTEPH 患者及び PAH 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、2013年2月より欧州連合 27 ヶ国、米国及びオーストラリアでは CTEPH 及び PAH を、スイス及びカナダでは CTEPH をそれぞれ効能・効果として製造販売承認申請が行われている（2013年4月現在いずれも審査中、1.6 参照）。

国内では、■■■年■月から■■■年■月にかけて第I相試験（試験 12639 及び試験 12640）を実施した。その結果、日本人被験者においてもリオシグアトの忍容性が確認された。また、日本人被験者におけるリオシグアトの曝露量は白人被験者における曝露量より高い傾向を示したが、日本人と白人との間における曝露量の違いは民族間の違いという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た。これらのことから、リオシグアトの 1.0 mg 1 日 3 回を開始用量とし、0.5 mg～2.5 mg 1 日 3 回の範囲で、被験者ごとに忍容性を確認しながら用量調節するという国外第II相試験成績に基づいて設定された用法・用量を日本人患者にも適用することは可能であると判断し、■■■年■月■日に医薬品医療機器総合機構との医薬品第II相試験終了後相談を実施した。その結果を踏まえ、国内では第II相試験は行わずに、CTEPH 又は PAH を対象とした上述の第III相国際共同試験に参加することとした。

CTEPH を対象とした第III相比較試験（試験 11348）は、手術不能な CTEPH 患者若しくは外科的治療後に PH が再発した又は持続する患者を対象とした多施設・国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験であり、本試験の主目的は有効性の主要評価項目におけるリオシグアトのプラセボに対する優越性を検証することであった。リオシグアトは 1.0mg 1 日 3 回投与から開始し、2 週後のトラフ収縮期血圧が 95mmHg 以上の場合は 1 回量を 0.5mg 増やして 1.5mg 1 日 3 回投与、トラフ収縮期血圧が 90～94mmHg の場合は現行用量を維持、トラフ収縮期血圧が 90mmHg 未満で血圧低下に伴う臨床症状がない場合は 1 回量を 0.5mg 減じて 0.5mg 1 日 3 回投与した。その後、同じ基準で 2 週ごとに 1 回用量を 0.5mg ずつ増減し、8 週間（用量調節期）かけて被験者ごとに適正用量（0.5mg～2.5mg 1 日 3 回投与）を決定した後、8 週間は血圧の低下等、安全性に問題が生じない限り、試験終了までその適正用量を投与した。全体の投与期間は 16 週間であった。有効性の主要評価項目は 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とした。また、副次的評価項目として、肺血管抵抗（PVR）、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（NT-proBNP）、WHO 機能分類、臨床的な悪化が認められるまでの期間、Borg CR 10 スコア、修正 Borg 呼吸困難スコア、EQ-5D 質問票スコア、LPH 質問票スコアを評価した。

本試験の結果、リオシグアトは、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に対して、統計学的に有意で、かつ臨床的に意味のある改善を示し、プラセボに対する優越性が検証された。また、PVR、NT-proBNP、WHO機能分類などの副次的評価項目においても、統計学的に有意で、臨床的に意義のある改善が認められ、リオシグアトの有効性を支持する成績であった。安全性については、本試験で認められた有害事象の多くは平滑筋細胞に対するリオシグアトの作用機序（sGCに対する直接の刺激）に関連するものであり、リオシグアトの良好な安全性及び忍容性が確認された。

さらに、試験11348を終了した被験者を対象として実施した長期継続試験（試験11349）において、これまでに得られた成績では、試験11348で認められた有効性が維持されており、また長期投与においても安全で、忍容性は良好であり、報告された有害事象の多くはCTEPHの疾患重篤性から予測しうるものであった。

これら試験の日本人部分集団における成績では、日本人被験者数が少なかったため、有効性成績にばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離の変化量を平均値でみた場合はプラセボとの間に大きな差はみられなかった。しかしながら、中央値ではリオシグアトにおいてより大きな改善効果が示され、副次的評価項目であるPVRを含む血行動力学的指標でも全体集団と合致した改善が認められた。安全性についても、全体集団と比較して特に問題となる有害事象は認められなかった。したがって、これら全体集団における有効性及び安全性は日本人集団にも期待できるものと考えられた。

リオシグアトは、2011年9月8日にCTEPHの治療に対して希少疾病用医薬品指定（指定番号：（23薬）第252号）を受けていることから、PAHの承認申請に先立ち、CTEPHを優先することとし、表1に示す内容にて、製造販売承認申請を行うこととした。

表1 製造販売承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品：新有効成分含有医薬品
販売名	アデムパス錠 0.5 mg、アデムパス錠 1.0 mg、アデムパス錠 2.5 mg
一般名	リオシグアト（JAN）、Riociguat（JAN）
含 量	アデムパス錠 0.5 mg：1錠中、リオシグアト 0.5 mg含有 アデムパス錠 1.0 mg：1錠中、リオシグアト 1.0 mg含有 アデムパス錠 2.5 mg：1錠中、リオシグアト 2.5 mg含有
効能・効果	手術不適応又は術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
用法・用量	<p>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（約6～8時間間隔）経口投与から開始し、2週間継続する。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、低血圧症状を伴う場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。</p> <p>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、低血圧症状の発現など、忍容性がない場合には、減量する。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。</p> <p>投与中断時 3日間以上投与が中断した場合には、再開時に1回1.0mg 1日3回を2週間経口投与し、その後は上記に従い用量調節を行う。</p>

なお、リオシグアトの開発に際し、以下の対面助言を行った。その概要は「2.5.1.5 国内規制当局のガイダンス」に示す。

医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（受付番号：第F■■■■号、■■■■年■月■日実施）

医薬品申請前相談（受付番号：第F■■■■号、■■■■年■月■日実施）

1.5.3 その他の効能又は効果に関する臨床開発状況

参照項目：2.5.1.4

今回の申請効能・効果である「手術不適応又は術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」の他に、「肺動脈性肺高血圧症（PAH）：ダナポイント分類グループ 1」及び「左室収縮機能不全に伴う肺高血圧症：ダナポイント分類グループ 2」に対する臨床開発を並行して進めている。PAH について、第Ⅲ相国際共同試験（試験 12934 及び 12935）の成績に基づき、CTEPH とともに承認申請が行われている国もある。また、左室収縮機能不全に伴う肺高血圧症については、現在日本も含む第Ⅱ相国際共同試験（試験 14308）が実施されている。

図2 リオシグアト 開発の経緯図

試 験			
項 目		実 施	
物理化学的性質並びに規格及び試験方法		国外	
安定性	原 薬 製 剤		
薬 理	効力を裏付ける試験	国外	
	副次的薬理		
	安全性薬理		
	薬力学的薬物相互作用		
薬物動態	分析方法	国外	
	動物（吸収・分布・代謝・排泄）		
毒 性	単回投与毒性	国外	
	反復投与毒性		
	遺伝毒性		
	がん原性		
	生殖発生毒性		
	その他 （不純物、新生児、主代謝物）		
臨 床 試 験	生物薬剤学に関連する試験	国内	
	第I相	国内	
		国外	
	相互作用	国外	
	第II相	国外	
	第III相	第III相（CTEPH）	国内 国外
		第III相（PAH）	国内
国外			

-
- 1) Simonneau G et al., J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-54
 - 2) 中野尠ら. 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（2006年改訂版）
 - 3) 特定疾患治療研究事業・難病情報センター（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/192>）
 - 4) Pepke-Zaba J et al., Circulation. 2011 Nov 1;124(18):1973-81
 - 5) Condliffe R et al., Am J Respir Crit Care Med. 2008 May 15;177(10):1122-7
 - 6) 中西宣文他：日胸疾会誌 1997； 35:589-595
 - 7) Haythe J., Prog Cardiovasc Dis. 2012 Sep;55(2):134-43
 - 8) Bonderman D et al., Circulation. 2007 April 24, 2007;115(16):2153-8
 - 9) 安藤太三ら、日本循環器学会等の合同研究班：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 2009:1-68
 - 10) Freed DH et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2011 Feb;141(2):383-387

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

2013年10月現在、アデムパス錠は、米国において「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）」を、カナダにおいてCTEPHを効能・効果として承認されている。その他、欧州連合（27カ国）、オーストラリア等ではCTEPH及びPAHあるいはCTEPHのみを予定効能・効果として承認申請が行われている（下表）。

表 アデムパス錠の承認状況

国名	承認申請日	承認日
欧州連合（27カ国）*	2013年2月5日	-
米 国	2013年2月8日	2013年10月8日
カナダ	2013年2月22日	2013年9月19日
スイス	■■■年■■月■■日	-
オーストラリア	■■■年■■月■■日	-
チリ	■■■年■■月■■日	-
メキシコ	■■■年■■月■■日	-
コロンビア	■■■年■■月■■日	-
南アフリカ	■■■年■■月■■日	-
トルコ	■■■年■■月■■日	-
台湾	■■■年■■月■■日	-

* 中央認可方式による承認申請

1.6.2 主たる使用国での添付文書

アデムパス錠の米国及びカナダにおける添付文書、並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ADEMPAS safely and effectively. See full prescribing information for Adempas.

Adempas (riociguat) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2013

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning

- Do not administer Adempas to a pregnant female because it may cause fetal harm. (4.1, 5.1, 8.1)
- Females of reproductive potential: Exclude pregnancy before start of treatment, monthly during treatment, and 1 month after treatment discontinuation. Prevent pregnancy during treatment and for one month after treatment discontinuation by use of acceptable methods of contraception. (5.2, 8.6)
- For females, Adempas is available only through a restricted program called the Adempas REMS Program. (5.2)

INDICATIONS AND USAGE

Adempas is a soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator indicated for the treatment of adults with:

- Persistent/recurrent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (WHO Group 4) after surgical treatment or inoperable CTEPH to improve exercise capacity and WHO functional class. (1.1)
- Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (WHO Group 1) to improve exercise capacity, improve WHO functional class and to delay clinical worsening. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Initiate treatment at 1 mg taken three times a day. (2.1)
- For patients who may not tolerate the hypotensive effect of Adempas, consider a starting dose of 0.5 mg, three times a day. (2.1)
- Increase dosage by 0.5 mg at intervals of no sooner than 2-weeks as tolerated to a maximum of 2.5 mg three times a day. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg and 2.5 mg (3)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Chronic-Thromboembolic Pulmonary Hypertension
- 1.2 Pulmonary Arterial Hypertension

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage in Adult Patients
- 2.2 Dosage Interruption
- 2.3 Pregnancy Testing in Females of Reproductive Potential
- 2.4 Use in Patients who Smoke
- 2.5 Strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Pregnancy
- 4.2 Nitrates and Nitric Oxide Donors
- 4.3 Phosphodiesterase Inhibitors

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.2 Adempas REMS Program
- 5.3 Hypotension
- 5.4 Bleeding
- 5.5 Pulmonary Venous-Occlusive Disease

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Pharmacodynamic Interactions with Adempas

CONTRAINDICATIONS

- Pregnancy (4.1)
- Use with nitrates or nitric oxide donors in any form (4.2)
- Use with phosphodiesterase (PDE) inhibitors (4.3)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Symptomatic hypotension (5.3)
- Bleeding (5.4)
- Pulmonary edema in patients with pulmonary venous-occlusive disease. If confirmed, discontinue treatment (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions occurring more frequently ($\geq 3\%$) on Adempas compared to placebo are headache, dizziness, dyspepsia/gastritis, nausea, diarrhea, hypotension, vomiting, anemia, gastroesophageal reflux, and constipation. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors: For patients receiving strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors, consider a starting dose of 0.5 mg three times a day. Monitor for hypotension. (7.2)
- Antacids: Separate administration by at least 1 hour. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing mothers: Discontinue drug or breastfeeding. (8.3)
- Renal impairment: Not recommended in patients with creatinine clearance < 15 mL/min or on dialysis. (8.7)
- Hepatic impairment: Not recommended in patients with severe (Child Pugh C) hepatic impairment. (8.8)
- Smoking: May require dosages higher than 2.5 mg three times a day if tolerated. Dose decrease may be required in patients who stop smoking. (2.4, 7.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: [10/2013]

7.2 Pharmacokinetic Interactions with Adempas

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.7 Renal Impairment
- 8.8 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Chronic-Thromboembolic Pulmonary Hypertension
- 14.2 Pulmonary Arterial Hypertension

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY

Do not administer Adempas to a pregnant female because it may cause fetal harm [see *Contraindications (4) and Use in Specific Populations (8.1)*].

Females of reproductive potential: Exclude pregnancy before the start of treatment, monthly during treatment, and 1 month after stopping treatment. Prevent pregnancy during treatment and for one month after stopping treatment by using acceptable methods of contraception [see *use in Special Populations (8.6)*].

For all female patients, Adempas is available only through a restricted program called the Adempas Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Program [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Chronic-Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Adempas is indicated for the treatment of adults with persistent/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), (WHO Group 4) after surgical treatment, or inoperable CTEPH, to improve exercise capacity and WHO functional class [see *Clinical Studies (14.1)*].

1.2 Pulmonary Arterial Hypertension

Adempas is indicated for the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension (PAH), (WHO Group 1), to improve exercise capacity, WHO functional class and to delay clinical worsening.

Efficacy was shown in patients on Adempas monotherapy or in combination with endothelin receptor antagonists or prostanoids. Studies establishing effectiveness included predominately patients with WHO functional class II–III and etiologies of idiopathic or heritable PAH (61%) or PAH associated with connective tissue diseases (25%) [see *Clinical Studies (14.2)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage in Adult Patients

The recommended starting dosage is 1 mg taken 3 times a day. For patients who may not tolerate the hypotensive effect of Adempas, consider a starting dose of 0.5 mg taken three times a day. If systolic blood pressure remains greater than 95 mmHg and the patient has no signs or symptoms of hypotension, up-titrate the dose by 0.5 mg taken three times a day. Dose increases should be no sooner than 2 weeks apart. The dose can be increased to the highest tolerated dosage, up to a maximum of 2.5 mg taken three times a day. If at any time, the patient has symptoms of hypotension, decrease the dosage by 0.5 mg taken three times a day.

2.2 Dosage Interruption

If a dose is missed, advise patients to continue with the next regularly scheduled dose.

In case Adempas is interrupted for 3 days or more, re-titrate Adempas.

2.3 Pregnancy Testing in Females of Reproductive Potential

Obtain pregnancy tests prior to initiation and monthly during treatment [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

2.4 Use in Patients who Smoke

Consider titrating to dosages higher than 2.5 mg three times a day, if tolerated, in patients who smoke. A dose decrease may be required in patients who stop smoking [see *Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.5 Strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors

Consider a starting dose of 0.5 mg, three times a day when initiating Adempas in patients receiving strong cytochrome P450 (CYP) and P-glycoprotein/breast cancer resistance protein (P-gp/BCRP) inhibitors such as azole antimycotics (for example, ketoconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (for example, ritonavir). Monitor for signs and symptoms

of hypotension on initiation and on treatment with strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors [See *Warnings and Precautions (5.3)*, *Drug Interactions (7.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: film-coated, round, bi-convex:

- 0.5 mg, white, with “BAYER” cross on one side and “0.5” and “R” on the other side
- 1 mg, pale-yellow, with “BAYER” cross on one side and “1” and “R” on the other side
- 1.5 mg, yellow-orange, with “BAYER” cross on one side and “1.5” and “R” on the other side
- 2 mg, pale orange, with “BAYER” cross on one side and “2” and “R” on the other side
- 2.5 mg, red-orange, with “BAYER” cross on one side and “2.5” and “R” on the other side

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Pregnancy

Adempas may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Adempas is contraindicated in females who are pregnant. Adempas was consistently shown to have teratogenic effects when administered to animals. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

4.2 Nitrates and Nitric Oxide Donors

Co-administration of Adempas with nitrates or nitric oxide donors (such as amyl nitrite) in any form is contraindicated [see *Drug Interactions (7.1)*, *Clinical Pharmacology (12.2)*].

4.3 Phosphodiesterase Inhibitors

Concomitant administration of Adempas with phosphodiesterase (PDE) inhibitors, including specific PDE-5 inhibitors (such as sildenafil, tadalafil, or vardenafil) or nonspecific PDE inhibitors (such as dipyridamole or theophylline) is contraindicated [see *Drug Interactions (7.1)*, *Clinical Pharmacology (12.2)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

Adempas may cause fetal harm when administered during pregnancy and is contraindicated for use in women who are pregnant. In females of reproductive potential, exclude pregnancy prior to initiation of therapy, advise use of acceptable contraception and obtain monthly pregnancy tests. For females, Adempas is only available through a restricted program under the Adempas REMS Program [see *Dosage and Administration (2.3)*, *Warnings and Precautions (5.2)* and *Use in Specific Populations (8.1, 8.6)*].

5.2 Adempas REMS Program

Females can only receive Adempas through the Adempas REMS Program, a restricted distribution program [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Important requirements of the Adempas REMS Program include the following:

- Prescribers must be certified with the program by enrolling and completing training.
- All females, regardless of reproductive potential, must enroll in the Adempas REMS Program prior to initiating Adempas. Male patients are not enrolled in the Adempas REMS Program.
- Female patients of reproductive potential must comply with the pregnancy testing and contraception requirements [see *Use in Specific Populations (8.6)*].
- Pharmacies must be certified with the program and must only dispense to patients who are authorized to receive Adempas.

Further information, including a list of certified pharmacies, is available at www.AdempasREMS.com or 1-855-4 ADEMPAS.

5.3 Hypotension

Adempas reduces blood pressure. Consider the potential for symptomatic hypotension or ischemia in patients with hypovolemia, severe left ventricular outflow obstruction, resting hypotension, autonomic dysfunction, or concomitant treatment with antihypertensives or strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors [see *Drug Interactions (7.2)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Consider a dose reduction if patient develops signs or symptoms of hypotension.

5.4 Bleeding

In the placebo-controlled clinical trials program, serious bleeding occurred in 2.4% of patients taking Adempas compared to 0% of placebo patients. Serious hemoptysis occurred in 5 (1%) patients taking Adempas compared to 0 placebo patients, including one event with fatal outcome. Serious hemorrhagic events also included 2 patients with vaginal hemorrhage, 2 with catheter site hemorrhage, and 1 each with subdural hematoma, hematemesis, and intra-abdominal hemorrhage.

5.5 Pulmonary Veno-Occlusive Disease

Pulmonary vasodilators may significantly worsen the cardiovascular status of patients with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD). Therefore, administration of Adempas to such patients is not recommended. Should signs of pulmonary edema occur, the possibility of associated PVOD should be considered and, if confirmed, discontinue treatment with Adempas.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Embryo-Fetal Toxicity [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Hypotension [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Bleeding [see *Warnings and Precautions (5.4)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data described below reflect exposure to Adempas in two, randomized, double blind, placebo-controlled trials in patients with inoperable or recurrent/persistent CTEPH (CHEST-1) and treatment naive or pre-treated PAH patients (PATENT-1). The population (Adempas: n = 490; Placebo: n = 214) was between the age of 18 and 80 years [See *Clinical Studies (14.1, 14.2)*].

The safety profile of Adempas in patients with inoperable or recurrent/persistent CTEPH (CHEST 1) and treatment naive or pre-treated PAH (PATENT 1) were similar. Therefore, adverse drug reactions (ADRs) identified from the 12 and 16 week placebo-controlled trials for PAH and CTEPH respectively were pooled, and those occurring more frequently on Adempas than placebo ($\geq 3\%$) are displayed in Table 1 below. Most adverse events in Table 1 can be ascribed to the vasodilatory mechanism of action of Adempas.

The overall rates of discontinuation due to an adverse event in the pivotal placebo-controlled trials were 2.9% for Adempas and 5.1% for placebo (pooled data).

Table 1: Adverse Reactions Occurring More Frequently ($\geq 3\%$) on Adempas than Placebo (Pooled from CHEST 1 and PATENT 1)

Adverse Reactions	Adempas % (n=490)	Placebo % (n=214)
Headache	27	18
Dyspepsia and Gastritis	21	8
Dizziness	20	13
Nausea	14	11
Diarrhea	12	8
Hypotension	10	4
Vomiting	10	7
Anemia (including laboratory parameters)	7	2
Gastroesophageal reflux disease	5	2
Constipation	5	1

Other events that were seen more frequently in riociguat compared to placebo and potentially related to treatment were: palpitations, nasal congestion, epistaxis, dysphagia, abdominal distension and peripheral edema. With longer observation in uncontrolled long-term extension studies the safety profile was similar to that observed in the placebo controlled phase 3 trials.

DRUG INTERACTIONS

7.1 Pharmacodynamic Interactions with Adempas

Nitrates: Co-administration of Adempas with nitrates or nitric oxide donors (such as amyl nitrite) in any form is contraindicated because of hypotension [*see Contraindications (4.1), Clinical Pharmacology (12.2)*].

PDE Inhibitors: Co-administration of Adempas with phosphodiesterase (PDE) inhibitors, including specific PDE-5 inhibitors (such as sildenafil, tadalafil, or vardenafil) and nonspecific PDE inhibitors (such as dipyridamole or theophylline), is contraindicated because of hypotension [*see Contraindications (4.3), Clinical Pharmacology (12.2)*].

7.2 Pharmacokinetic Interactions with Adempas

Smoking: Plasma concentrations in smokers are reduced by 50-60% compared to nonsmokers. Based on pharmacokinetic modeling, for patients who are smokers, doses higher than 2.5 mg three times a day may be considered in order to match exposure seen in nonsmoking patients. Safety and effectiveness of Adempas doses higher than 2.5 mg three times a day have not been established. A dose reduction should be considered in patients who stop smoking [*see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors: Concomitant use of riociguat with strong cytochrome CYP inhibitors and P-gp/BCRP inhibitors such asazole antimycotics (for example, ketoconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (such as ritonavir) increase riociguat exposure and may result in hypotension. Consider a starting dose of 0.5 mg 3 times a day when initiating Adempas in patients receiving strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors. Monitor for signs and symptoms of hypotension on initiation and on treatment with strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors. A dose reduction should be considered in patients who may not tolerate the hypotensive effect of riociguat [*see Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Strong CYP3A inducers: Strong inducers of CYP3A (for example, rifampin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may significantly reduce riociguat exposure. Data are not available to guide dosing of riociguat when strong CYP3A inducers are co-administered [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Antacids: Antacids such as aluminum hydroxide/magnesium hydroxide decrease riociguat absorption and should not be taken within 1 hour of taking Adempas [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category X

Risk Summary

Adempas may cause fetal harm when administered to a pregnant woman and is contraindicated during pregnancy. Adempas was teratogenic and embryotoxic in rats at doses with exposures approximately 3 times the human exposure. In rabbits, riociguat led to abortions at 5 times the human exposure and fetal toxicity at doses with exposures approximately 15 times the human exposure. If Adempas is used in pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to the fetus [see *Contraindications (4.1)*].

Animal Data

In rats administered riociguat orally (1, 5, 25 mg/kg/day) throughout organogenesis, an increased rate of cardiac ventricular-septal defect was observed at the highest dose tested. The highest dose produced evidence of maternal toxicity (reduced body weight). Post-implantation loss was statistically significantly increased from the mid-dose of 5 mg/kg/day. Plasma exposure at the lowest dose is approximately 0.15 times that in humans at the maximally recommended human dose (MRHD) of 2.5 mg three times a day based on area under the time-concentration curve (AUC). Plasma exposure at the highest dose is approximately 3 times that in humans at the MRHD while exposure at the mid-dose is approximately 0.5 times that in humans at the MRHD. In rabbits given doses of 0.5, 1.5 and 5 mg/kg/day, an increase in spontaneous abortions was observed starting at the middle dose of 1.5 mg/kg, and an increase in resorptions was observed at 5 mg/kg/day. Plasma exposures at these doses were 5 times and 15 times the human dose at MRHD respectively.

8.3 Nursing Mothers

It is not known if Adempas is present in human milk. Riociguat or its metabolites were present in the milk of rats. Because many drugs are present in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from riociguat, discontinue nursing or Adempas.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Adempas in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in clinical studies of Adempas, 23% were 65 and over, and 6% were 75 and over [see *Clinical Studies (14)*]. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Elderly patients showed a higher exposure to Adempas [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing: Female patients of reproductive potential must have a negative pregnancy test prior to starting treatment with Adempas, monthly during treatment, and one month after discontinuation of treatment with Adempas. Advise patients to contact their health care provider if they become pregnant or suspect they may be pregnant. Counsel patients on the risk to the fetus [see *Boxed Warning and Dosage and Administration (2.2)*].

Contraception: Female patients of reproductive potential must use acceptable methods of contraception during treatment with Adempas and for 1 month after treatment with Adempas. Patients may choose one highly effective form of contraception (intrauterine devices [IUD], contraceptive implants or tubal sterilization) or a combination of methods (hormone method with a barrier method or two barrier methods). If a partner's vasectomy is the chosen method of

contraception, a hormone or barrier method must be used along with this method. Counsel patients on pregnancy planning and prevention, including emergency contraception, or designate counseling by another healthcare provider trained in contraceptive counseling [See *Boxed Warning*].

8.7 Renal Impairment

Safety and efficacy have not been demonstrated in patients with creatinine clearance <15 mL/min or on dialysis [see *Clinical Pharmacology* (12.3).]

8.8 Hepatic Impairment

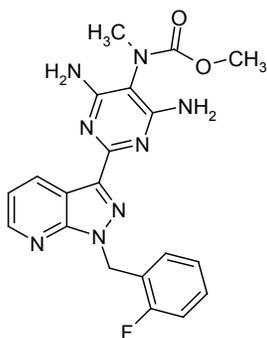
Safety and efficacy have not been demonstrated in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

In cases of overdose, blood pressure should be closely monitored and supported as appropriate. Based on extensive plasma protein binding, riociguat is not expected to be dialyzable.

11 DESCRIPTION

Adempas (riociguat) is a tablet for oral administration. Riociguat is methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo [3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate with the following structural formula:



Riociguat is a white to yellowish, crystalline, non-hygroscopic substance with a molecular weight of 422.42 g/mol. In solid form it is stable to temperature, light, and humidity.

The solubility at 25°C in water: 4 mg/L, in ethanol: 800 mg/L, in 0.1 HCl (pH 1): 250 mg/L and in buffer (phosphate) pH 7: 3 mg/L. In the pH range of 2 to 4 the solubility showed strong pH-dependency. Solubility increases at lower pH values.

Each round film-coated tablet contains 0.5 mg (1.0, 1.5, 2.0, 2.5 mg) riociguat. The inactive ingredients are cellulose microcrystalline, crospovidone, hypromellose 5cP, lactose monohydrate, magnesium stearate, sodium laurylsulfate, hydroxypropylcellulose, hypromellose 3cP, propylene glycol, titanium dioxide. Adempas 1 mg, 1.5 mg, 2 mg and 2.5 mg tablets contain, in addition, ferric oxide yellow. Adempas 2 mg and 2.5 mg tablets contain, in addition, ferric oxide red.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Riociguat is a stimulator of soluble guanylate cyclase (sGC), an enzyme in the cardiopulmonary system and the receptor for nitric oxide (NO).

When NO binds to sGC, the enzyme catalyzes synthesis of the signaling molecule cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Intracellular cGMP plays an important role in regulating processes that influence vascular tone, proliferation, fibrosis and inflammation.

Pulmonary hypertension is associated with endothelial dysfunction, impaired synthesis of nitric oxide and insufficient stimulation of the NO-sGC-cGMP pathway.

Riociguat has a dual mode of action. It sensitizes sGC to endogenous NO by stabilizing the NO-sGC binding. Riociguat also directly stimulates sGC via a different binding site, independently of NO.

Riociguat stimulates the NO-sGC-cGMP pathway and leads to increased generation of cGMP with subsequent vasodilation.

The active metabolite (M1) of riociguat is 1/3 to 1/10 as potent as riociguat.

12.2 Pharmacodynamics

There is a direct relationship between riociguat plasma concentration and hemodynamic parameters such as systemic vascular resistance, systolic blood pressure, pulmonary vascular resistance, and cardiac output [see *Clinical Studies (14.1 and 14.2)*].

Hemodynamic parameters were assessed in CTEPH patients in CHEST-1 [see *Clinical Studies (14.1)*]. Right heart catheterization was performed at the beginning and the end of the study period in 233 patients. A statistically significant reduction of PVR ($-246 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) was shown in the Adempas group vs. placebo. Improvements in other hemodynamic parameters (not pre-specified as endpoints) are displayed in Table 2 below.

Table 2: CHEST-1, Change In Hemodynamic Parameters from Baseline to Last Visit (Individual Dose Titration to Maximum 2.5 mg Three Times a Day versus placebo)

Parameter (unit)	Mean change		LS mean difference	95% CI
	Adempas	Placebo		
Pulmonary Capillary Wedge Pressure (mmHg)	0.59	0.18	0.58	-0.36 to 1.53
Right Atrial Pressure (mmHg)	-1.04	-0.55	-0.55	-1.72 to 0.62
Pulmonary Arterial Pressure Systolic (mmHg)	-6.84	0.95	-7.52	-10.88 to -4.16
Pulmonary Arterial Pressure Diastolic (mmHg)	-3.05	0.67	-3.62	-5.30 to -1.95
Pulmonary Arterial Pressure mean (mmHg)	-4.31	0.76	-4.96	-6.75 to -3.16
Mean Arterial Pressure (mmHg)	-9.27	-0.29	-9.15	-11.83 to -6.46
Mixed Venous Oxygen Saturation (%)	2.95	-0.44	3.85	1.46 to 6.25
Cardiac Output (L/min)	0.81	-0.03	0.86	0.59 to 1.12
Cardiac Index (L/min/m ²)	0.45	-0.01	0.47	0.33 to 0.62
Pulmonary Vascular Resistance* (dyn*s*cm ⁻⁵)	-226	23.1	-246	-303 to -190
Pulmonary Vascular Resistance Index (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-397	48.3	-449	-554 to -344
Systemic Vascular Resistance (dyn*s*cm ⁻⁵)	-445	16.6	-478	-602 to -354
Systemic Vascular Resistance Index (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-799	53.7	-914	-1141 to -687

Hemodynamic parameters were assessed in PAH patients in PATENT-1 [see *Clinical Studies (14.2)*]. Right heart catheterization was performed at the beginning and the end of the study period in 339 patients.

A statistically significant reduction of PVR ($-226 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) was shown in the Adempas individual titration group (to maximum dose of 2.5 mg three times a day) vs. placebo. Improvement in other relevant hemodynamic parameters (not pre-specified as endpoints) for the individual dose titration group versus placebo are displayed in Table 3.

Table 3: PATENT-1, Change in Hemodynamic Parameters from Baseline to Last Visit: (Individual Dose Titration to Maximum 2.5 Mg TID Versus Placebo)

Parameter (unit)	Mean change		LS mean difference	95% CI
	Adempas	Placebo		
Pulmonary Capillary Wedge Pressure (mmHg)	1.08	0.46	0.41	-0.36 to 1.18
Right Atrial Pressure (mmHg)	-0.20	0.97	-1.01	-2.15 to 0.13
Pulmonary Arterial Pressure Systolic (mmHg)	-5.39	0.78	-6.73	-9.43 to -4.04
Pulmonary Arterial Pressure Diastolic (mmHg)	-3.19	-1.12	-2.41	-4.15 to -0.68
Pulmonary Arterial Pressure mean (mmHg)	-3.93	-0.50	-3.83	-5.61 to -2.06
Mean Arterial Pressure (mmHg)	-8.54	-1.40	-7.25	-9.60 to -4.90
Mixed Venous Oxygen Saturation (%)	3.15	-2.33	5.02	3.20 to 6.84
Cardiac Output (L/min)	0.93	-0.01	0.93	0.70 to 1.15
Cardiac Index (L/min/m ²)	0.54	-0.02	0.56	0.44 to 0.69
Pulmonary Vascular Resistance (dyn*s*cm ⁻⁵)	-223	-8.9	-226	-281 to -170
Pulmonary Vascular Resistance Index (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-374	-22.4	-377	-469 to -285
Systemic Vascular Resistance (dyn*s*cm ⁻⁵)	-448	-67.5	-395	-473 to -316
Systemic Vascular Resistance Index (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-753	-130	-675	-801 to -550

Biomarkers

In the CHEST-1 study, Adempas significantly reduced N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), placebo-corrected mean change from baseline -444 ng/L, 95% CI -843 to -45. In the PATENT-1 study Adempas demonstrated a statistically significant reduction of NT-proBNP, placebo-corrected mean change from baseline: -432 ng/L, 95% CI -782 to -82.

Pharmacodynamic interactions

Nitrates: Riociguat 2.5 mg tablets potentiated the blood pressure lowering effect of sublingual nitroglycerin (0.4 mg) taken 4 and 8 hours after riociguat. Syncope was reported in some patients [see *Contraindications (4.2)*].

Phosphodiesterase-5 inhibitors: In an exploratory interaction study in 7 patients with PAH on stable sildenafil treatment (20 mg three times a day), single doses of riociguat (0.5 mg and 1 mg sequentially) showed additive hemodynamic effects.

Among patients with PAH on stable sildenafil treatment (20 mg, three times a day) and riociguat (1 to 2.5 mg, three times a day) there was one death, possibly related to the combination of these drugs, and a high rate of discontinuation for hypotension [see *Contraindications* (4.3)].

Warfarin: Concomitant administration of riociguat and warfarin did not alter prothrombin time.

Acetylsalicylic Acid: Concomitant use of riociguat and aspirin did not affect bleeding time or platelet aggregation.

12.3 Pharmacokinetics

Riociguat pharmacokinetics are dose proportional from 0.5 to 2.5 mg. Inter-individual variability of riociguat exposure (AUC) across all doses is approximately 60%, and within-subject variability is approximately 30%.

Absorption and distribution

The absolute bioavailability of riociguat is about 94%. Peak plasma riociguat concentrations were observed within 1.5 hours after tablet intake. Food does not affect the bioavailability of riociguat.

The volume of distribution at steady state is approximately 30 L. Plasma protein binding in humans is approximately 95%, with serum albumin and α 1-acidic glycoprotein being the main binding components.

Riociguat is a substrate of P-gp and BCRP.

Metabolism and excretion

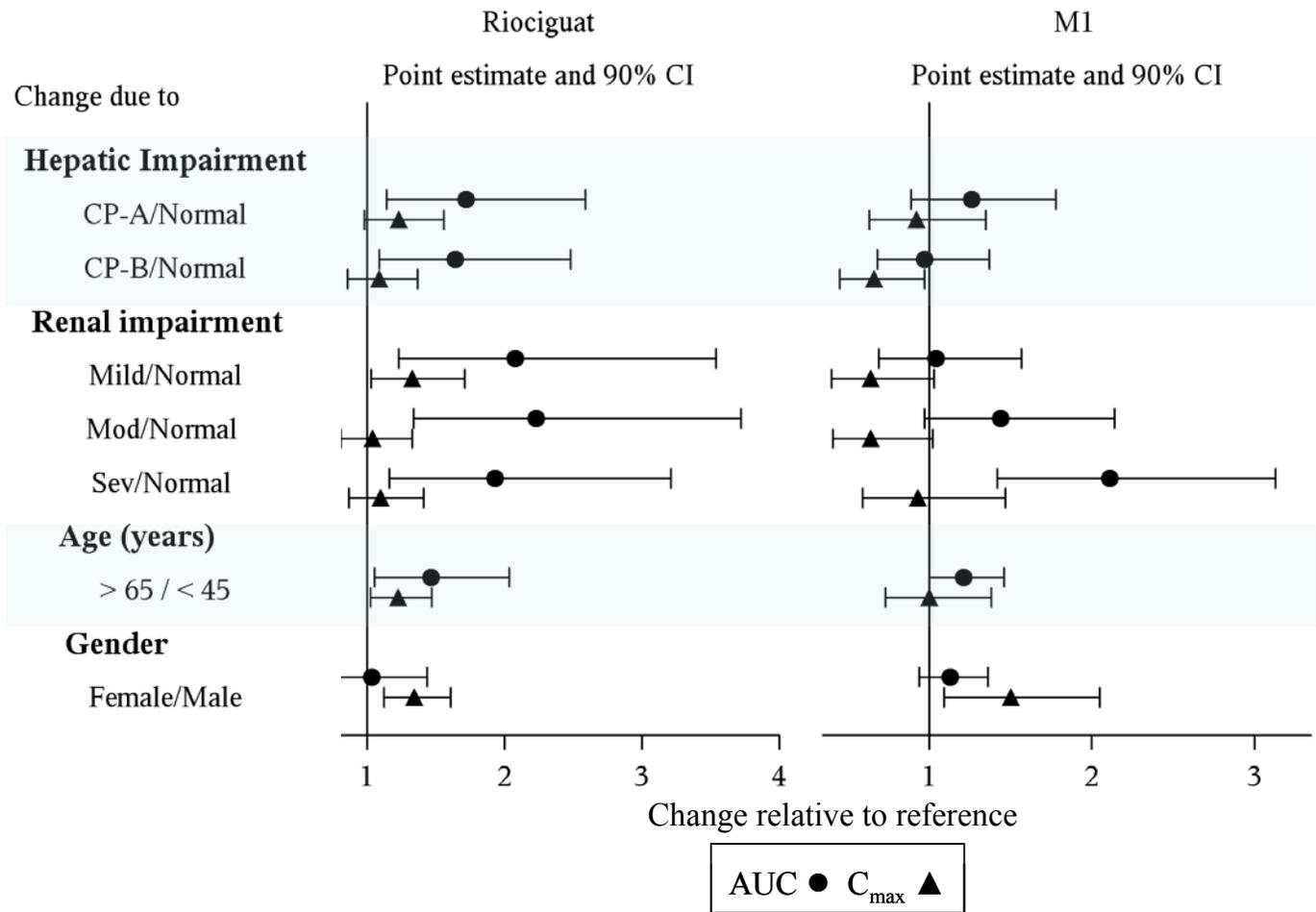
Riociguat is mainly cleared by metabolism by CYP1A1, CYP3A, CYP2C8 and CYP2J2. Formation of the major active metabolite, M1, is catalyzed by CYP1A1, which is inducible by polycyclic aromatic hydrocarbons such as those present in cigarette smoke. M1 is further metabolized to the inactive N-glucuronide. Plasma concentrations of M1 in patients with PAH are about half those for riociguat.

Following oral administration of radiolabeled riociguat in healthy individuals, about 40 and 53% of the total radioactivity was recovered in urine and feces, respectively. There appears to be considerable variability in the proportion of metabolites and unchanged riociguat excreted, but metabolites were the major components of the dose excreted in most individuals.

Average systemic clearance of riociguat was about 1.8 L/h in patients with PAH and about 3.4 L/h in healthy subjects. The terminal elimination half-life is about 12 hours in patients and 7 hours in healthy subjects.

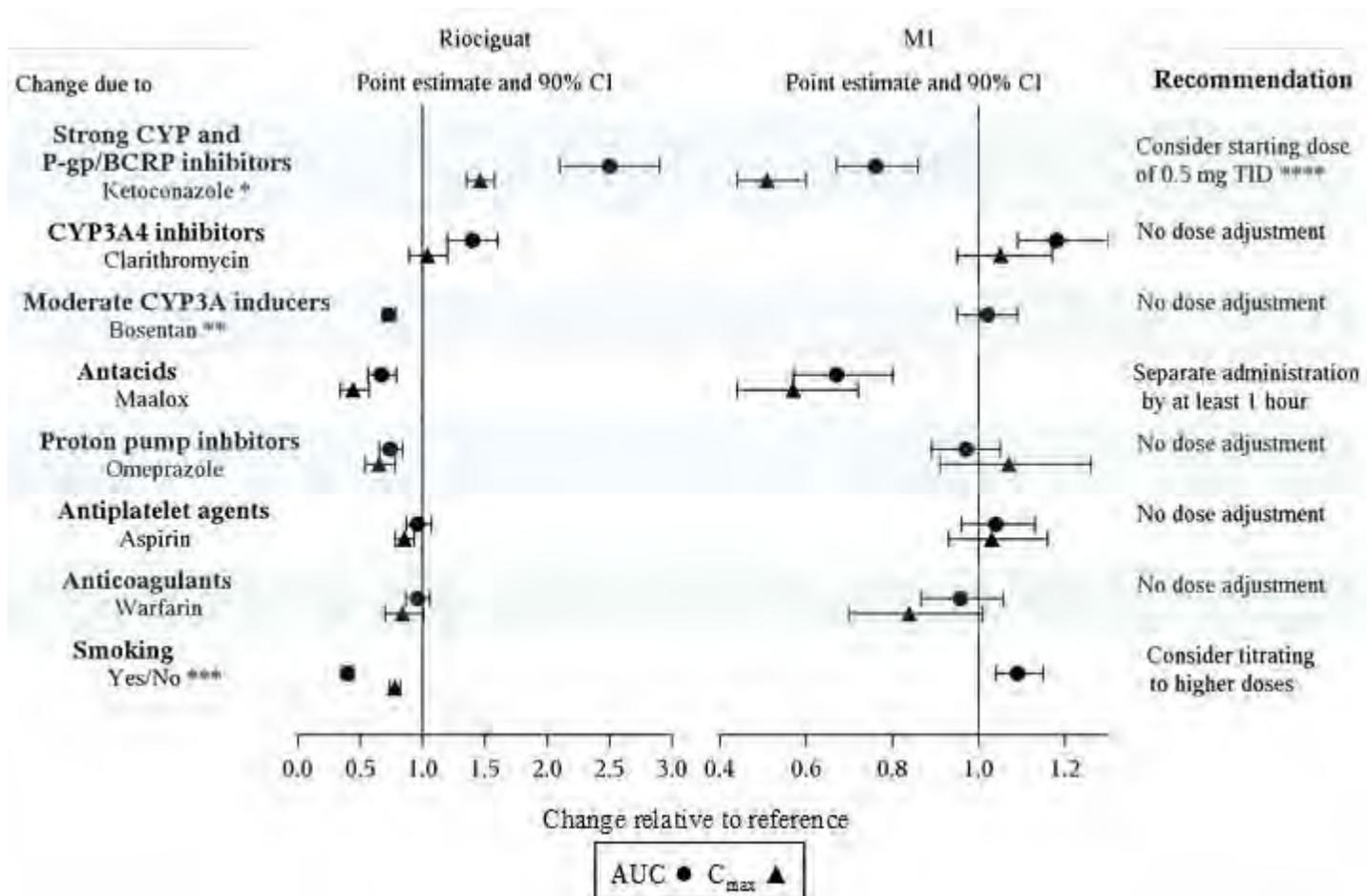
Specific Populations: The effect of intrinsic factors on riociguat and M1 are shown below in Figure 1. There are no clinically relevant effects of age, sex, weight, or race/ethnicity on the pharmacokinetics of riociguat or M1. No dose adjustment is warranted.

Figure 1: Effect of Intrinsic Factors on Riociguat and M1 Pharmacokinetics



Drug interactions: The effect of extrinsic factors on riociguat and M1 were studied in healthy subjects and are shown in Figure 2.

Figure 2: Effect of Extrinsic Factors on Riociguat Pharmacokinetics



HIV protease inhibitors are strong CYP3A inhibitors and may increase riociguat plasma concentrations to levels similar to those seen with ketoconazole. ** AUC only, estimated using population pharmacokinetics methods *** AUC only for metabolite, estimated using population pharmacokinetics methods. **** Monitor for signs and symptoms of hypotension on initiation and on treatment with strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors [see Dosage and Administration (2.4, 2.5), Warnings and Precautions (5.3) and Drug Interactions (7.2)].

Strong CYP3A inducers: Data are not available to inform dosing of riociguat when strong CYP3A inducers are co-administered [see Drug Interactions (7.2)].

Effects of Riociguat on other Drugs: Riociguat did not affect the pharmacokinetics of midazolam, warfarin, or sildenafil [see Contraindications (4.3), Clinical Pharmacology (12.2)].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: Carcinogenicity studies of riociguat were conducted in mice and rats. In mice, oral administration of riociguat (up to 25 mg/kg/day in males and 32 mg/kg/day in females) for up to two years did not demonstrate evidence of carcinogenesis. Plasma exposure (AUC) of unbound riociguat at the highest dose was 6 times the human's exposure.

In rats, oral administration of riociguat (up to 20 mg/kg/day) for up to two years did not demonstrate evidence of carcinogenesis. Plasma exposure (AUC) of unbound riociguat at the highest dose was 7 times the human exposure.

Mutagenesis: Riociguat and M1 did not show genotoxic potential in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay, the *in vitro* chromosomal aberration assay in Chinese hamster V79 cells, or the *in vivo* micronucleus assay in the mouse.

Impairment of fertility: In rats, no effects on male or female fertility were observed.

In male rats, oral administration of riociguat (up to 30 mg/kg/day) prior to and throughout the mating period had no effect on fertility. The no-effect dose for adverse effects is 37 times the human exposure when based on body surface area.

In female rats, oral administration of riociguat (up to 30 mg/kg/day) prior to and during mating and continuing to gestation Day 7 had no effect on fertility. The no-effect dose for adverse effects is 37 times the human exposure when based on body surface area.

13.2 Animal Toxicology

In growing rats, effects on bone formation were observed, including thickening of the growth plates, disorganized trabecular bone, and diffuse hyperostosis.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic-Thromboembolic Pulmonary Hypertension

A double-blind, multi-national, multi-center, study (CHEST-1) was conducted in 261 patients with CTEPH. Patients were included if they:

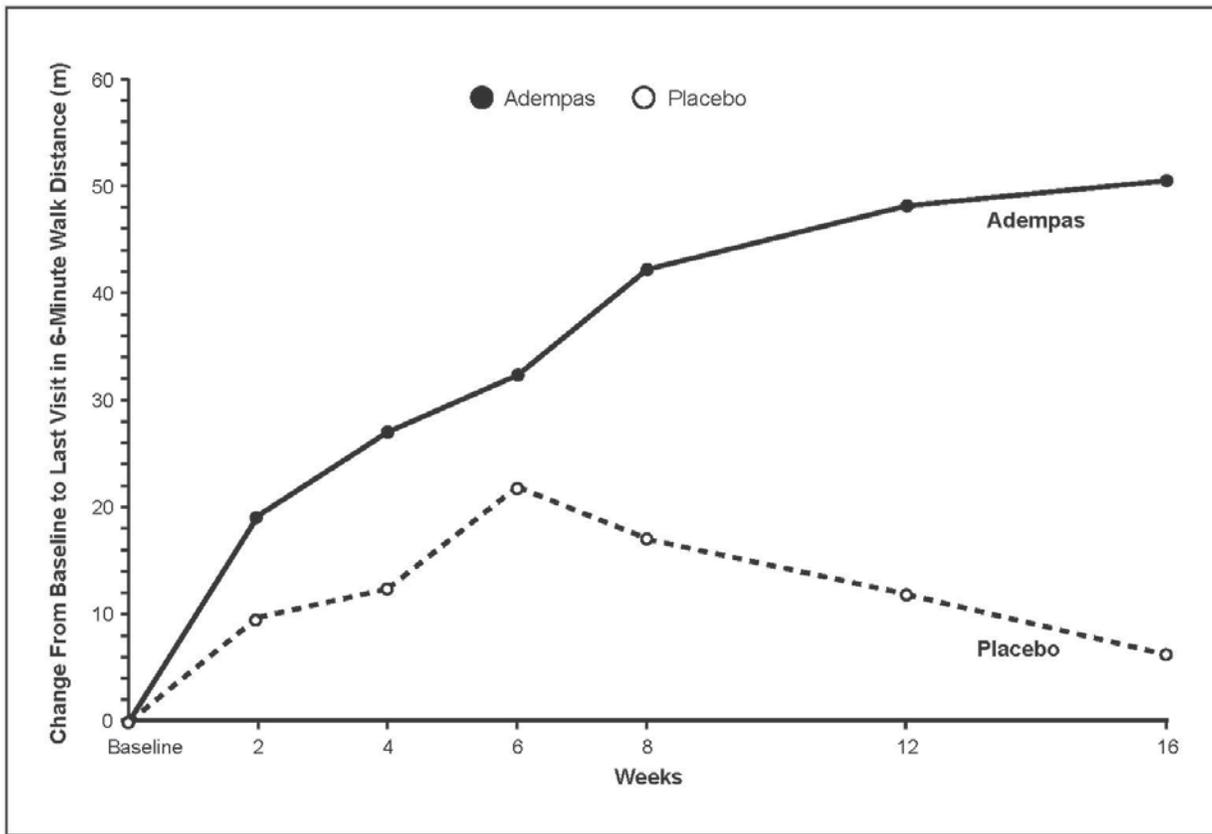
- were technically inoperable for pulmonary endarterectomy, with pulmonary vascular resistance (PVR) $>300 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ and mean pulmonary artery pressure $>25 \text{ mmHg}$ measured at least 90 days after the start of full anticoagulation, or
- had recurrent or persisting pulmonary hypertension defined as $\text{PVR} > 300 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ measured at least 180 days following pulmonary endarterectomy.

Patients were randomized to Adempas titrated up to 2.5 mg three times a day (n=173) or placebo (n=88). All patients were initiated at 1 mg three times a day. Patients with systolic blood pressure $< 95 \text{ mmHg}$ were excluded from the study. The dose of riociguat was titrated every 2 weeks based on the patient's systolic blood pressure and signs or symptoms of hypotension. Stable dosages of oral anticoagulants, diuretics, digitalis, calcium channel blockers and oxygen were allowed, but not concomitant therapy with NO donors, endothelin receptor antagonists, prostacyclin analogues, specific PDE-5 inhibitors (such as, sildenafil, tadalafil, or vardenafil), and nonspecific phosphodiesterase inhibitors (for example, dipyridamole or theophylline).

The primary endpoint of the study was change from baseline in six minute walking distance (6MWD) after 16 weeks. The mean age of the patients enrolled was 59 years (range 18–80 years). In the study, 72% of patients had inoperable CTEPH, 28% had recurrent or persisting pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. The majority of patients had a World Health Organization (WHO) Functional Class II (31%) or III (64%) at baseline. The mean baseline 6MWD was 347 meters. In the study, 77% of patients were titrated to the maximum dose of 2.5 mg three times a day; 13%, 6%, 4%, and 1% of patients were titrated to riociguat doses of 2 mg, 1.5 mg, 1 mg, and 0.5 mg three times a day, respectively.

Results of the 6MWD over 16 weeks for the CHEST-1 study are shown in Figure 3.

Figure 3: CHEST -1 Mean Change from Baseline in the 6-Minute Walk Distance

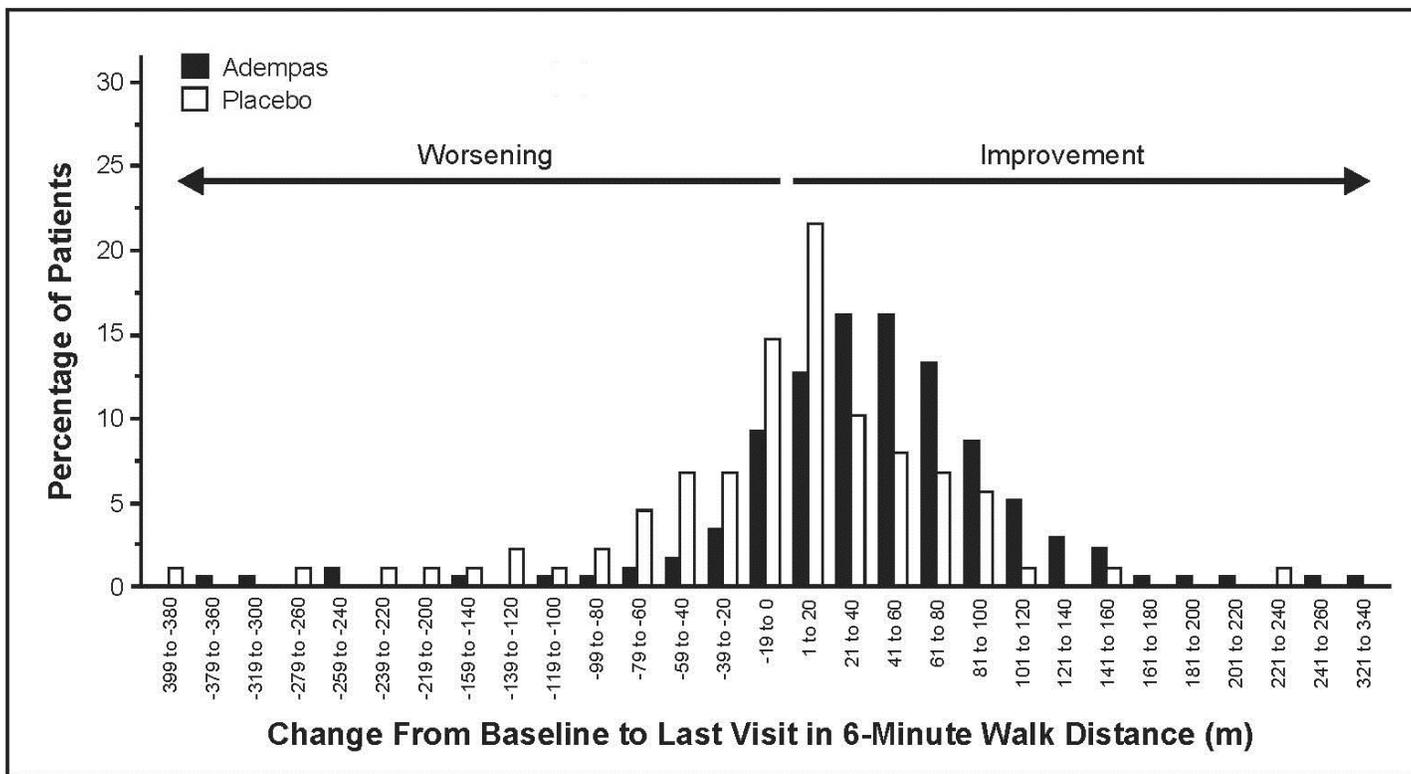


The pre-specified primary endpoint of the study was the change in 6MWD from baseline to week 16 and was based on imputed values. The imputation for missing values included last observed value, not including follow-up for patients who completed the study or withdrew. For deaths or clinical worsening without a termination visit or a measurement at that visit, the imputed worst value (zero) was used.

Improvements in walking distance were apparent from Week 2 onward. At Week 16, the placebo adjusted mean increase in 6MWD within the Adempas group was 46 m (95% confidence interval [CI]: 25 m to 67 m; $p < 0.0001$). For CHEST-1, the median difference (Hodges-Lehmann non-parametric estimate) in 6MWD was 39 m (95% CI, 25 m to 54 m).

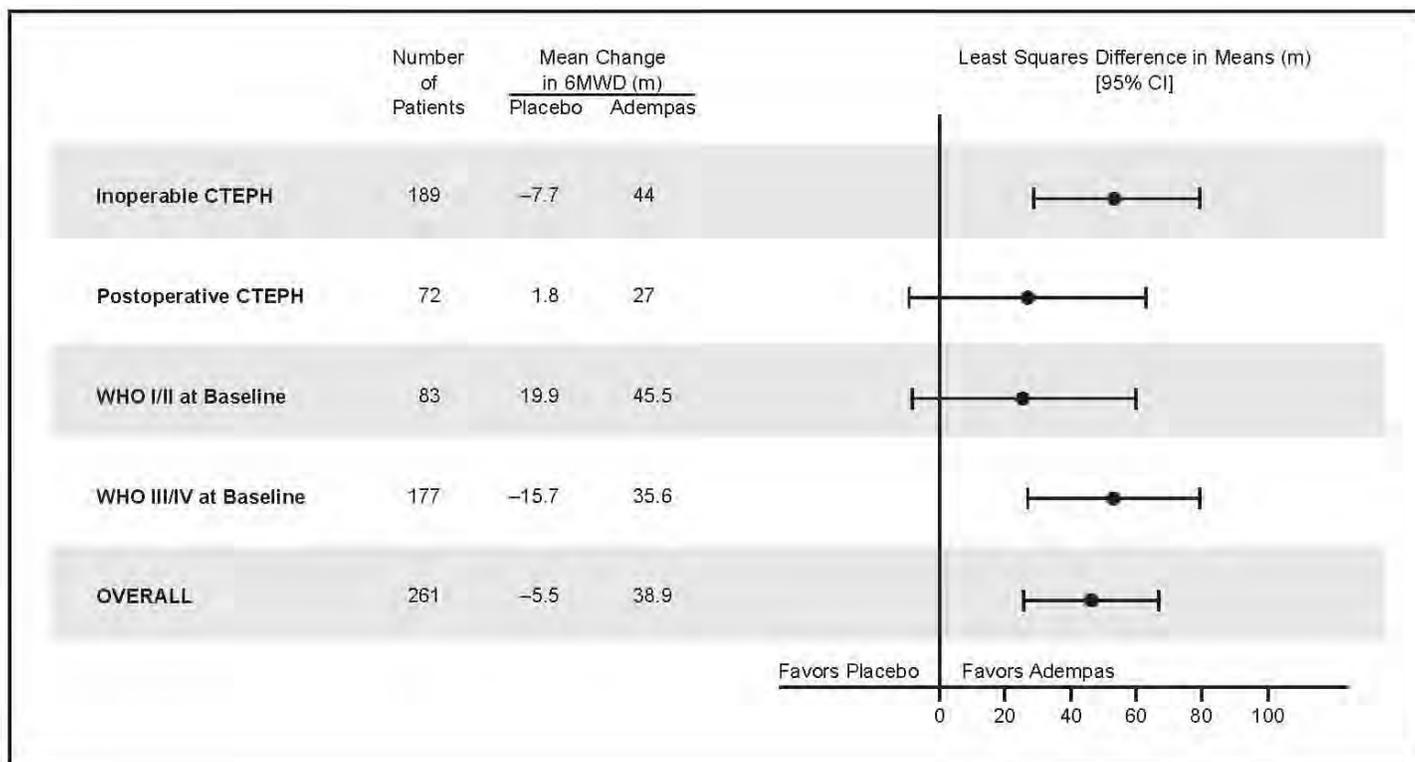
Figure 4 illustrates the results of the Adempas and placebo treatment groups displayed as a histogram summarizing the treatment effect on the 6MWD. The patients are grouped by change in 20 meters from baseline. Overall this figure shows that patients treated with Adempas benefit compared to those treated with placebo. As demonstrated in Figure 4, 143 patients receiving Adempas (83%) experienced an improvement in 6MWD compared to 50 patients (57%) on placebo.

Figure 4: CHEST-1 Distribution of Patients by Change from Baseline in 6-Minute Walk Distance



Placebo-adjusted changes in 6MWD at 16 weeks were evaluated in subgroups (see Figure 5).

Figure 5: Mean Treatment Difference in Change from Baseline to Last Visit in 6-Minute Walk Distance (meters) by Prespecified Subgroups



WHO Functional Class improvements in the CHEST-1 trial are shown in Table 4.

Table 4: Effects of Adempas on the Change in WHO Functional Class in CHEST-1 from Baseline to Week 16

Change in WHO Functional Class	Adempas (n=173)	Placebo (n=87)
Improved	57 (33%)	13 (15%)
Stable	107 (62%)	68 (78%)
Deteriorated	9 (5%)	6 (7%)
p-value=0.0026		

Long Term Treatment of CTEPH

An open-label extension study (CHEST-2) included 237 patients who had completed CHEST-1. At the cut-off date in the CHEST-2 study, the mean treatment duration for the total population was 582 days (\pm 317). The probabilities of survival at 1 and 2 years were 97% and 94%, respectively. Without a control group, however, these data must be interpreted cautiously.

14.2 Pulmonary Arterial Hypertension

A double-blind, multi-national, multi-center study (PATENT-1) was conducted in 443 patients with PAH as defined by $PVR > 300 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ and a $PAP_{\text{mean}} > 25 \text{ mmHg}$.

Patients were randomized to one of three treatment groups: Adempas titrated up to 1.5 mg (n=63), 2.5 mg (n=254) or placebo (n=126) three times a day. Patients with systolic blood pressure $< 95 \text{ mmHg}$ were excluded from the study. Patients assigned to Adempas were initiated at 1.0 mg three times a day. The dose of Adempas was up-titrated every 2 weeks based on the patient's systolic blood pressure and signs or symptoms of hypotension. Oral anticoagulants, diuretics, digitalis, calcium channel blockers, and oxygen were allowed. In this study, 50% of the patients were treatment-naive with respect to PAH therapy, 44% were pre-treated with an endothelin receptor antagonist (ERA) and 6% were pre-

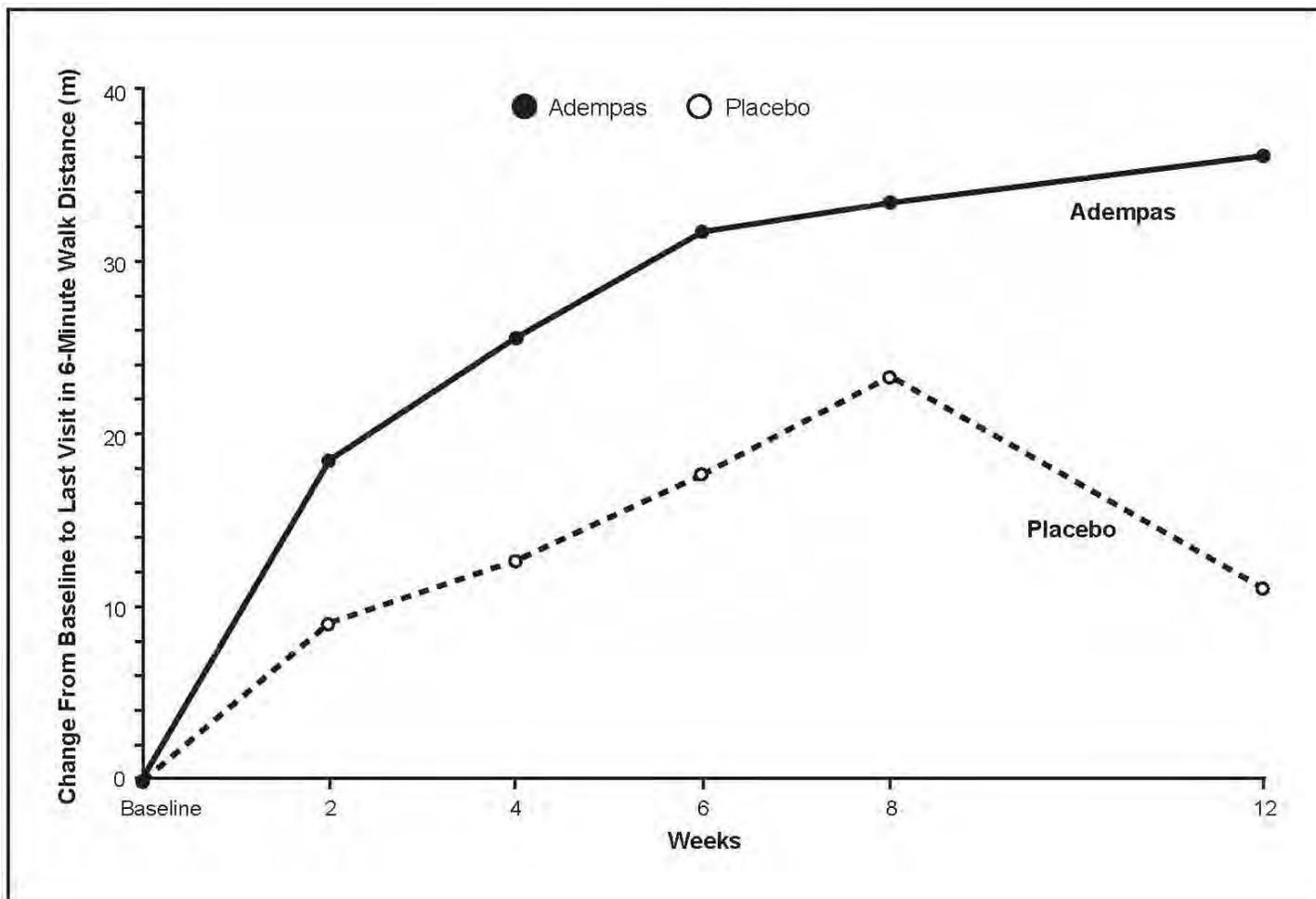
treated with a prostacyclin analogue (inhaled, oral or subcutaneous). Pre-treated patients were defined as patients on stable treatment for 3 months with either an ERA or PCA; Adempas was added in combination to these background therapies.

The primary endpoint of the study was change from baseline and placebo in 6MWD after 12 weeks in the 2.5 mg group. The mean age of all patients was 51 years and approximately 80% were female. PAH etiologies were either idiopathic (61%) or familial PAH (2%), PAH associated with connective tissue disease (25%), congenital heart disease (8%), portal hypertension (3%), or anorexigen or amphetamine use (1%). The majority of patients had a World Health Organization (WHO) Functional Class II (42%) or III (54%) at baseline. The overall mean baseline 6MWD was 363 meters.

Approximately 75% of patients were up-titrated to receive the maximum dose of 2.5 mg three times a day by week 12; 15%, 6%, 3%, and 2% were titrated to doses of 2 mg, 1.5 mg, 1 mg, and 0.5 mg 3 times a day, respectively.

Results of the 6MWD over 12 weeks for the PATENT-1 study are shown in Figure 6.

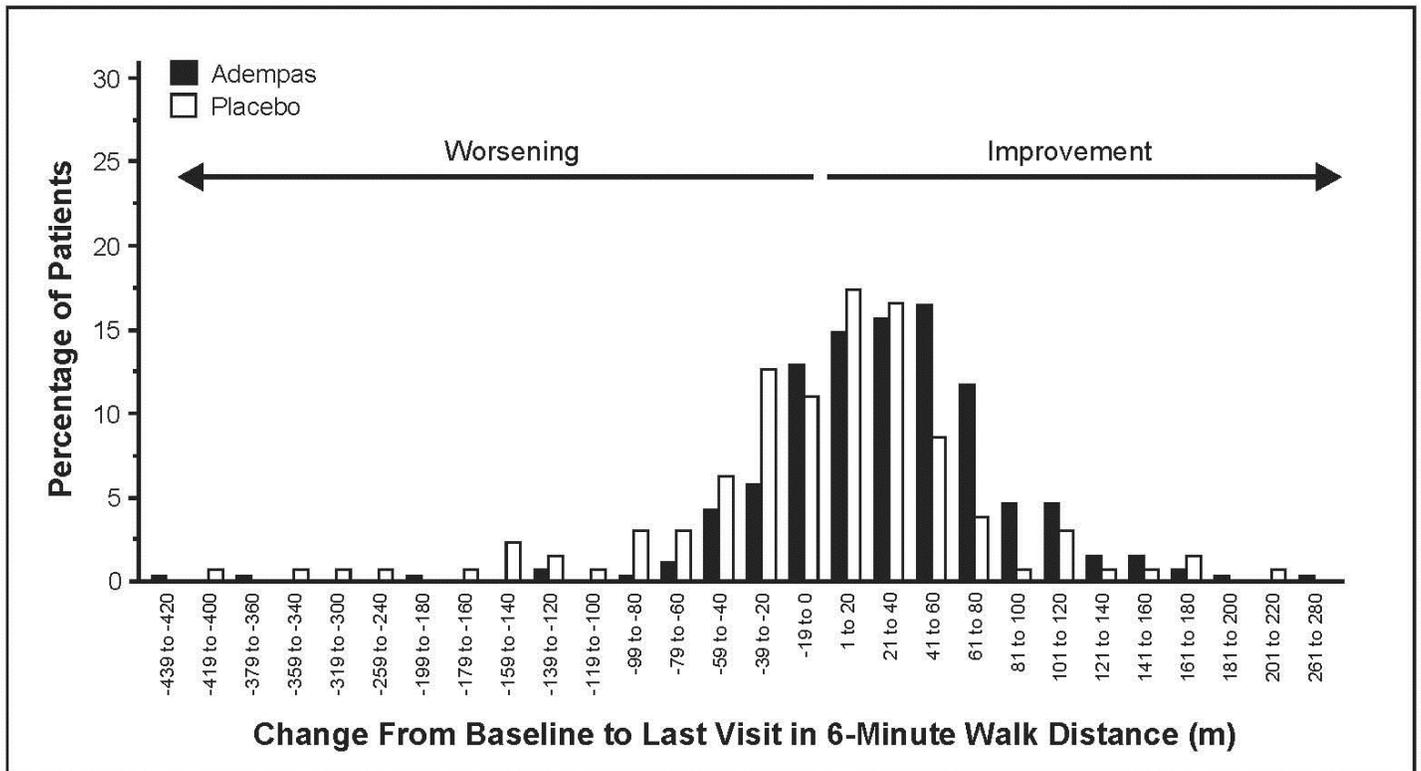
Figure 6: PATENT-1 Mean Change from Baseline in the 6-Minute Walk Distance



The pre-specified primary endpoint of the study was the change in 6MWD from baseline to week 12 and was based on imputed values. The imputation for missing values last observed value, not including follow-up for patients who completed the study or withdrew. In case of death or clinical worsening without a termination visit or a measurement at that termination visit, the imputed worst value (zero) was used.

Figure 7 illustrates the results of the Adempas and placebo treatment groups displayed as a histogram summarizing the treatment effect on the 6MWD. The patients are grouped by change in 20 meters from baseline. Overall this figure shows that patients treated with Adempas benefit compared to those treated with placebo. As demonstrated in Figure 7, 193 patients receiving Adempas (76%) experienced an improvement in 6MWD compared to 74 patients (59%) on placebo.

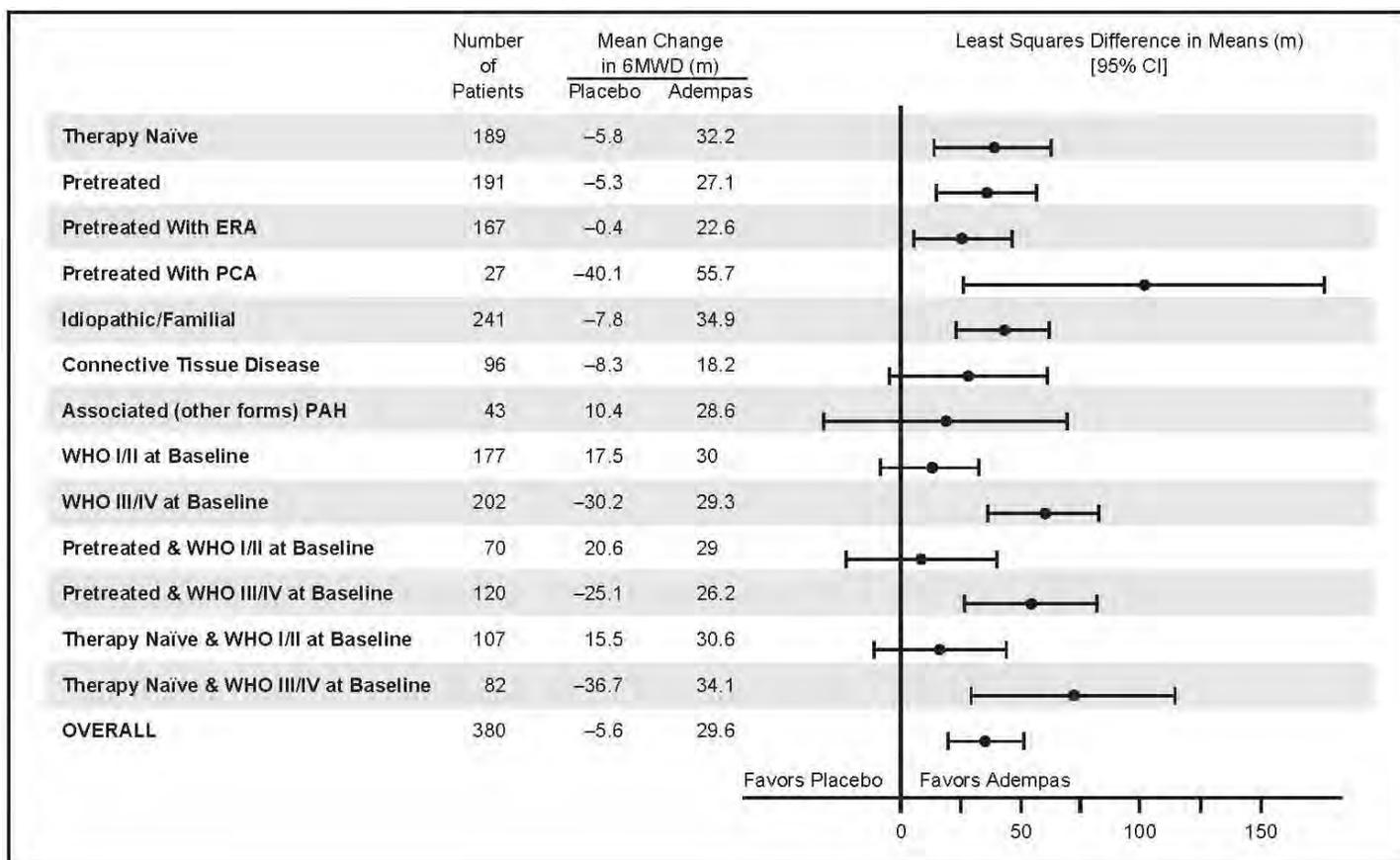
Figure 7: PATENT-1 Distribution of Patients by Change from Baseline in 6-Minute Walk Distance



Improvements 6MWD were apparent from Week 2 onward. At Week 12, the placebo-adjusted mean increase in 6MWD within the Adempas group was 36 m (95% CI: 20 m to 52 m; $p < 0.0001$). For PATENT-1, the median difference (Hodges-Lehmann non-parametric estimate) in 6MWD was 29 m (95% CI, 17 m to 40 m). There was an exploratory 1.5 mg capped titration arm ($n = 63$). The data did not suggest incremental benefit from escalating dose from 1.5 mg three times a day to 2.5 mg three times a day.

Placebo-adjusted changes in 6MWD at 12 weeks were evaluated in subgroups (see Figure 8).

Figure 8: PATENT-1 Mean Treatment Difference in Change from Baseline to Last Visit in 6-Minute Walk Distance (meter) by Prespecified Subgroups



WHO Functional Class improvements in the IDT (individual dose titration) arm of the PATENT-1 trial are shown in Table 5.

Table 5: Effects of Adempas on the Change in WHO Functional Class in PATENT-1 from Baseline to Week 12

Change in WHO Functional Class	Adempas (IDT) (n=254)	Placebo (n=125)
Improved	53 (21%)	18 (14%)
Stable	192 (76%)	89 (71%)
Deteriorated	9 (4%)	18 (14%)
	p-value = 0.0033	

Time to clinical worsening was a combined endpoint defined as death (all-cause mortality), heart/lung transplantation, atrial septostomy, hospitalization due to persistent worsening of pulmonary hypertension, start of new PAH-specific treatment, persistent decrease in 6MWD and persistent worsening of WHO Functional Class.

Effects of Adempas in PATENT-1 on events of clinical worsening are shown in Table 6.

Table 6: Effects of Adempas in PATENT-1 on Events of Clinical Worsening (ITT analysis set)

Clinical Worsening Events	Adempas (IDT) (n=254)	Placebo (n=126)
Patients with any clinical worsening*	3 (1.2%)	8 (6.3%)
Death	2 (0.8%)	3 (2.4%)
Hospitalizations due to PH	1 (0.4%)	4 (3.2%)
Decrease in 6MWD due to PH	1 (0.4%)	2 (1.6%)
Persistent worsening of FC due to PAH	0	1 (0.8%)
Start of new PAH treatment	1 (0.4%)	5 (4.0%)

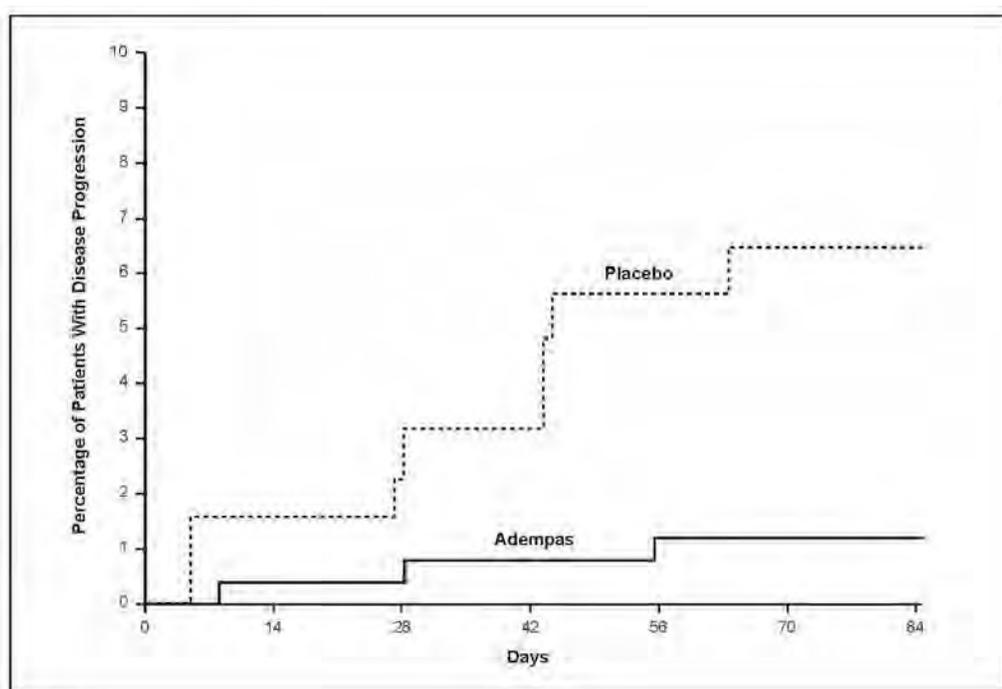
* p-value=0.0285 (Mantel-Haenszel estimate)

Note: Patients may have had more than one event of clinical worsening

Adempas-treated patients experienced a significant delay in time to clinical worsening versus placebo-treated patients (p=0.0046; Stratified log-rank test). Significantly fewer events of clinical worsening up to week 12 (last visit) were observed in patients treated with Adempas (1.2%) compared to placebo (6.3%) (p=0.0285, Mantel-Haenszel estimate).

The Kaplan-Meier plot of time to clinical worsening is presented in figure 9.

Figure 9: PATENT-1 Time (in Days) to Clinical Worsening (ITT analysis set)



Long Term Treatment of PAH

An open label extension study (PATENT-2) included 363 patients who had completed PATENT-1. At the cut-off date in the PATENT-2 study, the mean treatment duration for the total population was 663 days (\pm 319). The probabilities of survival at 1 and 2 years were 97% and 93%, respectively. Without a control group, these data must be interpreted cautiously.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Adempas (riociguat) tablets are film-coated, round, and debossed with the “Bayer cross” on one side.

	Color	Debossing Side 2	NDC 50419-xxx-xx	
			Bottle of 90	Blister of 42
0.5 mg	White	0.5 R	250-01	250-03
1 mg	Pale yellow	1 R	251-01	251-03
1.5 mg	Yellow-orange	1.5 R	252-01	252-03
2 mg	Pale orange	2 R	253-01	253-03
2.5 mg	Red-orange	2.5 R	254-01	254-03

16.2 Storage

Store at 25°C (77°F); excursions are permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Embryo-Fetal Toxicity

Instruct patients on the risk of fetal harm when Adempas is used during pregnancy [see *Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)*]. Instruct females of reproductive potential to use effective contraception and to contact her physician immediately if they suspect they may be pregnant. Female patients must enroll in the Adempas REMS Program.

Adempas REMS Program

For female patients, Adempas is available only through a restricted program called the Adempas REMS Program [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Male patients are not enrolled in the Adempas REMS Program.

Inform female patients (and their guardians, if applicable) of the following important requirements:

- All female patients must sign an enrollment form.
- Advise female patients of reproductive potential that she must comply with the pregnancy testing and contraception requirements [see *Use in Specific Populations (8.6)*].
- Educate and counsel females of reproductive potential on the use of emergency contraception in the event of unprotected sex or contraceptive failure.
- Advise pre-pubertal females to report any changes in their reproductive status immediately to her prescriber.

Review the Medication Guide and REMS educational materials with female patients.

Other Risks Associated with Adempas

- Inform patients of the contraindication of Adempas with nitrates or nitric oxide donors or PDE-5 inhibitors.
- Advise patients about the potential risks/signs of hemoptysis and to report any potential signs of hemoptysis to their physicians.
- Instruct patients on the dosing, titration, and maintenance of Adempas.

- Advise patients regarding activities that may impact the pharmacology of Adempas (strong multi pathway CYP inhibitors and P-gp/BCRP inhibitors and smoking). Patients should report all current medications and new medications to their physician.
- Advise patients that antacids should not be taken within 1 hour of taking Adempas.
- Inform patients that Adempas can cause dizziness, which can affect the ability to drive and use machines [*see Adverse Reactions (6.1)*]. They should be aware of how they react to Adempas, before driving or operating machinery and if needed, consult their physician.

MEDICATION GUIDE
Adempas (a dem pahs)
(riociguat)
tablets

Read this Medication Guide before you start taking Adempas and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about Adempas?

- **Serious birth defects.**

Adempas can cause serious birth defects if taken during pregnancy.

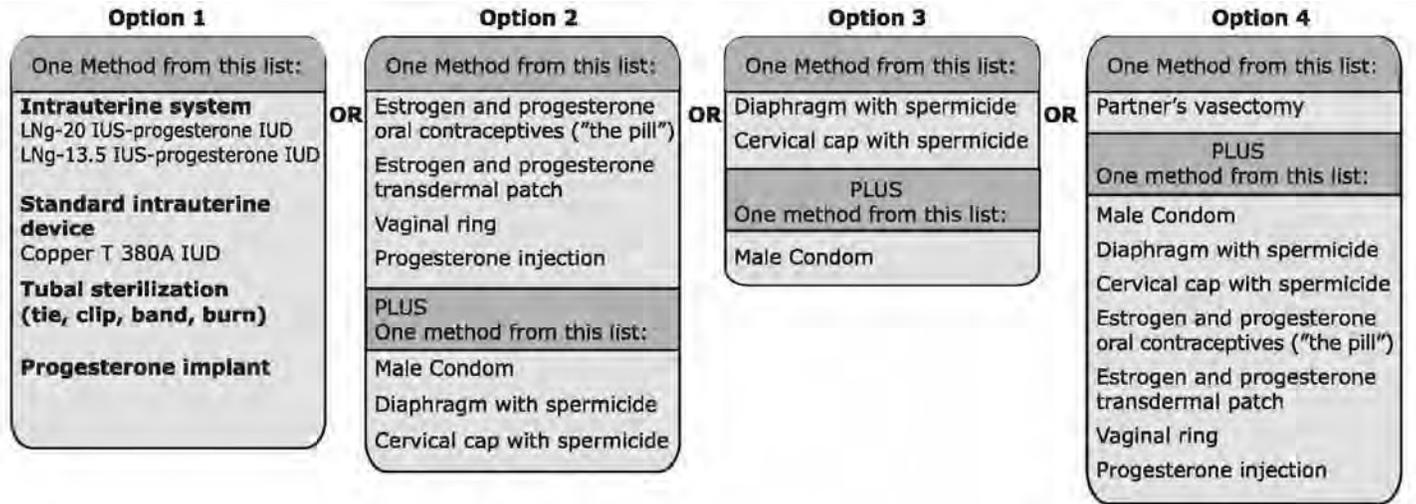
- **Females must not be pregnant when they start taking Adempas or become pregnant during treatment with Adempas.**
- Females who are able to get pregnant must have a negative pregnancy test before beginning treatment with Adempas, each month during treatment, and 1 month after you stop treatment with Adempas. Talk to your doctor about your menstrual cycle. Your doctor will decide when to do the tests, and order the tests for you depending on your menstrual cycle.
 - Females who are able to get pregnant are females who:
 - Have entered puberty, even if they have not started their period, and
 - Have a uterus, **and**
 - Have not gone through menopause (have not had a period for at least 12 months for natural reasons, or who have had their ovaries removed)
 - Females who are not able to get pregnant are females who:
 - Have not yet entered puberty, **or**
 - Do not have a uterus, **or**
 - Have gone through menopause (have not had a period for at least 12 months for natural reasons, or who have had their ovaries removed)

Females who are able to get pregnant must use two acceptable forms of birth control, during treatment with Adempas and for one month after stopping Adempas because the medicine may still be in the body.

- If you have had a tubal sterilization, have a progesterone implant, or have an IUD (intrauterine device), these methods can be used alone and no other form of birth control is needed.
- Talk with your doctor or gynecologist (a doctor who specializes in female reproduction) to find out about options for acceptable birth control that you may use to prevent pregnancy during treatment with Adempas.
- If you decide that you want to change the form of birth control that you use, talk with your doctor or gynecologist to be sure that you choose another acceptable form of birth control.

See the chart below for Acceptable Birth Control Options during treatment with Adempas.

Acceptable Birth Control Options



- **Do not have unprotected sex. Talk to your doctor or pharmacist right away if you have unprotected sex or if you think your birth control has failed. Your doctor may talk with you about using emergency birth control.**
- **Tell your doctor right away if you miss a menstrual period or think you may be pregnant for any reason.**

If you are the parent or caregiver of a female child who started taking Adempas before reaching puberty, you should check your child regularly to see if she is developing signs of puberty. Tell your doctor right away if you notice that she is developing breast buds or any pubic hair. Your doctor should decide if your child has reached puberty. **Your child may reach puberty before having her first menstrual period.**

Females can only receive Adempas through a restricted program called the Adempas Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Program. If you are a female who can become pregnant, you must talk to your doctor, understand the benefits and risks of Adempas, and agree to all of the instructions in the Adempas REMS Program.

Males can receive Adempas without taking part in the Adempas REMS Program.

What is Adempas?

Adempas is a prescription medicine used to treat adults with:

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
 - treated with surgery but who continue to have high pulmonary blood pressure (persistent) or it comes back after surgery (recurrent), **or**
 - that cannot be treated with surgery.

CTEPH is a type of high blood pressure in the arteries of your lungs caused by blood clots that narrow or block blood flow. Adempas can improve your ability to exercise and can help to improve some of your symptoms.

- pulmonary arterial hypertension (PAH)

PAH is a type of high blood pressure in the arteries of your lungs. Adempas can improve your ability to exercise, improve some of your symptoms, and help slow down the worsening of your physical condition.

It is unknown if Adempas is safe and effective in children.

Who should not take Adempas?

Do not take Adempas if:

- **you are pregnant, plan to become pregnant, or become pregnant during treatment with Adempas. Adempas can cause serious birth defects.** (See the Medication Guide section above called "What is the most important information I should know about Adempas?")
- **you take:**
 - a nitrate medicine to treat high blood pressure or heart disease, such as nitroglycerin, or a medicine called a nitric oxide donor, such as amyl nitrite
 - certain other medicines that contain sildenafil (Revatio or Viagra), tadalafil (Adcirca or Cialis), vardenafil (Levitra or Staxyn), dipyridamole, or theophylline. Revatio and Adcirca are also used to treat PAH

Ask your doctor or pharmacist if you are not sure if you take any of the medicines listed above.

What should I tell my doctor before taking Adempas?

Before you take Adempas, tell your doctor if you:

- smoke
- have recently had serious bleeding from your lung, or if you have had a medical procedure called bronchial arterial embolization to stop you from coughing up blood
- have problems with your heart or blood circulation
- have low blood pressure
- have liver problems
- have kidney problems or are on dialysis
- have narrowing of the pulmonary veins, a condition called pulmonary veno-occlusive disease or PVOD
- have any other medical conditions

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Adempas and other medicines may affect each other causing side effects. Do not start any new medicine until you check with your doctor.

How should I take Adempas?

Adempas will be provided to you by a certified pharmacy. Your doctor will give you complete details.

- Take Adempas exactly as your doctor tells you. Do not stop taking Adempas or change your dose without talking to your doctor.
- When you begin treatment with Adempas, your blood pressure should be monitored about every 2 weeks to help your doctor decide the correct dose of medicine for you.

- Your doctor may change your dose during treatment, especially when you first start taking Adempas. It is important to tell your doctor if you have any symptoms of low blood pressure during this time, such as dizziness, lightheadedness, or fainting.
- Take Adempas 3 times each day, about 6 to 8 hours apart.
- Take Adempas with or without food.
- **Do not take more than a total of 7.5 mg of Adempas in 1 day unless your doctor tells you to.**
- If you take a heartburn medicine (antacid) that contains aluminum hydroxide or magnesium hydroxide, do not take it within **1 hour of taking Adempas.**
- If you take too much Adempas, call your doctor right away or go to the nearest hospital emergency room.
- If you miss a dose, take your next dose of Adempas at the regular time.
- If you miss 3 or more days of treatment with Adempas, call your doctor for instructions before you restart Adempas.

What should I avoid while taking Adempas?

- **Do not get pregnant** while taking Adempas. (See serious birth defects section of the Medication Guide above called "What is the most important information I should know about Adempas?") If you miss a menstrual period, or think you might be pregnant, call your doctor right away.
- It is not known if Adempas passes into your breast milk. You should not breastfeed if you take Adempas. Talk to your doctor about the best way to feed your baby if you take Adempas.
- Adempas may make you feel dizzy. **Do not drive, operate machinery, or do other activities that require mental alertness or coordination until you know how Adempas affects you.** Talk with your doctor if you are concerned about when it is safe for you to do these activities.
- **Smoking.** Adempas may not work as well if you smoke during treatment. Tell your doctor if you stop smoking **or** start smoking during treatment with Adempas, because your dose of Adempas may need to be changed.

What are the possible side effects of Adempas?

Adempas can cause serious side effects including:

- **Serious birth defects.** (See "What is the most important information I should know about Adempas?")
- **Reduced blood pressure.** Adempas reduces blood pressure. This may cause symptoms of low blood pressure, such as lightheadedness, chest pain, and dizziness especially in people who are dehydrated, or have a severe blockage of blood flow out of the heart, or have certain other medical problems. Your doctor will check you for these problems.
- **Increased risk of bleeding, including bleeding from the respiratory tract.** Tell your doctor right away if you cough up blood during treatment with Adempas.
- **Worsening of symptoms in people with Pulmonary Veno-Occlusive Disease (PVOD).** If you have PVOD, treatment with Adempas may cause a build-up of fluid in your lungs

(pulmonary edema). This may cause you to feel short of breath. Your doctor may tell you to stop taking Adempas and switch you to a different medicine.

The most common side effects of Adempas are:

- headache
- dizziness
- indigestion
- swelling of your hands, legs, feet, and ankles (peripheral edema)
- nausea, diarrhea, and vomiting

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all the possible side effects of Adempas.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Adempas?

- Store Adempas at room temperature between 59° F to 86° F (15° C to 30° C)

Keep Adempas and all medicines out of the reach of children.

General Information about Adempas

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use Adempas for a condition for which it is not prescribed. Do not give Adempas to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about Adempas. If you would like more information about Adempas, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about Adempas that is written for health professionals. For more information go to www.Adempas-us.com or call 1-800-526-4099.

What are the ingredients in Adempas?

Active ingredient: riociguat

Inactive ingredients: cellulose microcrystalline, crospovidone, hypromellose 5cP, lactose monohydrate, magnesium stearate, sodium laurylsulfate, hydroxypropylcellulose, hypromellose 3cP, propylene glycol, titanium dioxide. Adempas 1 mg, 1.5 mg, 2 mg and 2.5 mg tablets also contain ferric oxide yellow. Adempas 2mg and 2.5 mg tablets also contain ferric oxide red.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured for:



Bayer HealthCare

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Manufactured in Germany

Issued Month Year {Applicant, upon approval please add the month and year that the MG is issued. }

PRODUCT MONOGRAPH

PrADEMPAS[®]

riociguat (film-coated) tablet

0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg

Professed standard

Soluble Guanylate Cyclase (sGC) Stimulator

Bayer Inc.
77 Belfield Road
Toronto, Ontario
M9W 1G6
<http://www.bayer.ca>

Date of Revision:
September 17, 2013

Submission Control No: 162761

© 2013, Bayer Inc.

® ADEMPAS is a trademark of Bayer AG, used under license by Bayer Inc.

TABLE OF CONTENTS

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION..... 3
 SUMMARY PRODUCT INFORMATION..... 3
 INDICATIONS AND CLINICAL USE 3
 CONTRAINDICATIONS 4
 WARNINGS AND PRECAUTIONS 4
 ADVERSE REACTIONS..... 6
 DRUG INTERACTIONS 9
 DOSAGE AND ADMINISTRATION..... 13
 OVERDOSAGE 15
 ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY 15
 STORAGE AND STABILITY..... 18
 SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS 18
 DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING..... 18

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION..... 19
 PHARMACEUTICAL INFORMATION..... 19
 CLINICAL TRIALS..... 19
 DETAILED PHARMACOLOGY 24
 TOXICOLOGY..... 27
 REFERENCES..... 29

PART III: CONSUMER INFORMATION 30

PrADEMPAS®

riociguat

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Table 1 – Product Information Summary

Route of Administration	Dosage Form, Strength	Nonmedicinal Ingredients
Oral	Film-coated tablet, 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg and 2.5 mg	cellulose microcrystalline, crospovidone, ferric oxide red, ferric oxide yellow, hydroxypropylcellulose, hypromellose 3cP, hypromellose 5cP, lactose monohydrate, magnesium stearate, propylene glycol, sodium laurilsulphate and titanium dioxide This is a complete listing

INDICATIONS AND CLINICAL USE

ADEMPAS (riociguat) is indicated for the management of:

- inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH, WHO Group 4)
- persistent or recurrent CTEPH after surgical treatment

in adult patients (≥ 18 years of age) with WHO Functional Class II or III pulmonary hypertension.

ADEMPAS should only be used by clinicians experienced in the diagnosis and treatment of CTEPH.

Pediatrics (<18 years of age)

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations - Pediatrics).

Geriatrics (≥ 65 years of age)

Safety and effectiveness in geriatric patients up to 80 years of age have been established (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations - Geriatrics).

CONTRAINDICATIONS

- Concomitant use of ADEMPAS (riociguat) with other drugs affecting the nitric oxide-soluble guanylate cyclase- cyclic guanosine monophosphate (NO-sGC-cGMP) pathway is contraindicated, due to the risk of developing potentially life-threatening episodes of hypotension or syncope.

These drugs include:

- PDE5 inhibitors, such as sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Nitrates, taken either regularly or intermittently, in any form (e.g. oral, sublingual, transdermal, by inhalation)
- Nitric oxide donors, such as amyl nitrate

See DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions.

- ADEMPAS is contraindicated during pregnancy and nursing (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations - Nursing Women and TOXICOLOGY, Reproductive Toxicology).
- Hypersensitivity to ADEMPAS or to any ingredient in the formulation (see DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Hypotension

As a sGC stimulator, ADEMPAS (riociguat) acts as a vasodilator, lowering both pulmonary and systemic blood pressure. The demonstrated risk of hypotension should be carefully considered (see ADVERSE REACTIONS), in particular in patients with concomitant or underlying conditions such as low systemic blood pressure (e.g., systolic blood pressure < 95 mmHg), coronary artery disease (CAD), hypovolemia, severe left ventricular outflow obstruction or autonomic dysfunction as well as in patients on antihypertensive therapy or with resting hypertension.

Drugs Affecting the NO-sGC-cGMP Pathway

ADEMPAS and other drugs that result in increased levels of intracellular cGMP act as vasodilators. Additive or synergistic effects on systemic blood pressure should be anticipated. Concomitant use of PDE5-inhibitors, nitrates or nitric oxide donors is contraindicated (see CONTRAINDICATIONS).

Bleeding

In patients with pulmonary hypertension there is an increased likelihood of bleeding, particularly among patients receiving anticoagulation therapy. Careful monitoring of patients taking anticoagulants according to common medical practice is recommended.

The risk of (serious) bleeding may be elevated by ADEMPAS (see ADVERSE REACTIONS). Bleeding risk should be carefully evaluated before initiating ADEMPAS therapy, and patients should be monitored periodically.

ADEMPAS should be avoided in patients with a history of serious hemoptysis or who have previously undergone bronchial arterial embolization.

In case of respiratory tract bleeding, the prescriber should assess the benefit and risk of treatment continuation with each individual patient.

Pulmonary Veno-occlusive Disease

Pulmonary vasodilators may significantly worsen the cardiovascular status of patients with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD). Therefore, administration of ADEMPAS (riociguat) to such patients is not recommended. Should signs of pulmonary edema occur, the possibility of associated PVOD should be considered and treatment with ADEMPAS should be discontinued.

Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors

The concomitant use of ADEMPAS with strong multi pathway CYP inhibitors and P-gp/BCRP inhibitors such as azole antimycotics (eg, ketoconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (eg, ritonavir) is not recommended, due to the pronounced increase in riociguat exposure (see DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions).

The concomitant use of ADEMPAS with strong CYP1A1 inhibitors, such as the tyrosine kinase inhibitor erlotinib, or strong P-gp/BCRP inhibitors, such as the immunosuppressant cyclosporine A, may result in increased riociguat exposure (see DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions). These drugs should be used with caution when co-administered with ADEMPAS. Blood pressure should be monitored and dose reduction of ADEMPAS might be considered.

Special Populations

ADEMPAS has not been studied in the following patient populations and its use is therefore not recommended in:

- Patients with systolic blood pressure <95 mm Hg at treatment initiation
- Patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C)
- Patients with creatinine clearance <15 mL/min or on dialysis

Pediatrics

The safety and effectiveness of ADEMPAS in patients younger than 18 years of age has not been established in the CTEPH study program. Thus, ADEMPAS is currently not indicated for use in subjects < 18 years of age.

Geriatrics

43% of the ADEMPAS-treated patients in the CTEPH study program were 65 to 80 years of age. In contrast to younger patients, dizziness and hypotension occurred more frequently in these older patients when treated with ADEMPAS, compared to same-aged patients on placebo. Individual dose titrations should be performed with caution in this age group.

Pregnancy/Fertility

There are no adequate data from the use of ADEMPAS in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see TOXICOLOGY, Reproductive Toxicology). Therefore, ADEMPAS is contraindicated in females who are or may become pregnant (see CONTRAINDICATIONS). Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with ADEMPAS.

No specific studies with ADEMPAS in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In studies that evaluated male and female fertility in rats, no effects were seen with riociguat up to 5.1 times human exposure when corrected for species differences in protein binding, whereas its main metabolite produced a slight decrease in implantation rate at systemic exposure comparable to human systemic exposure (see TOXICOLOGY, Reproductive Toxicology).

Nursing Women

No data on the use of ADEMPAS in breast-feeding women are available. Data from animals indicate that ADEMPAS is secreted into milk.

Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, the use of ADEMPAS during breast-feeding is contraindicated (see CONTRAINDICATIONS). A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from therapy, taking into account the importance of the drug for the mother.

Effect of Cigarette Smoking

In cigarette smokers, riociguat exposure is reduced by 50 to 60% (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics - Metabolism). Therefore patients are advised to stop smoking. Dose adjustment of ADEMPAS may be required in patients who stop or start smoking during treatment (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Smoking Status).

Effects on Ability to Drive or Use Machines

Dizziness has been reported and may affect the ability to drive and use machines. Patients should be aware of how they react to ADEMPAS, before driving or operating machinery.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

Serious hemoptysis and pulmonary hemorrhage, including cases with fatal outcome have been observed in patients with CTEPH treated with ADEMPAS (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Bleeding).

The most commonly reported adverse reactions, occurring in $\geq 10\%$ of patients under ADEMPAS (riociguat) treatment (up to 2.5 mg tid), were headache, dizziness, dyspepsia, peripheral edema, nausea, diarrhea, and vomiting.

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

The safety of ADEMPAS has been evaluated in Phase III trials of more than 650 patients with CTEPH or pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving at least 1 dose of ADEMPAS (see PART II: SCIENTIFIC INFORMATION, CLINICAL TRIALS).

The overall rates of discontinuation due to an adverse event (AE) in these pooled pivotal placebo-controlled trials were 2.9% for ADEMPAS, and 5.1% for placebo.

Since ADEMPAS is a vasodilator, common to very common AEs in the pooled Phase III trials were dizziness, (pre)syncope and hypotension.

Dizziness occurred in 19.8% of patients on riociguat, compared to 13.1% of the placebo patients.

Hypotensive events occurred as AEs in 49 (10.0%) of the patients on riociguat - in 2 cases as a non-fatal SAE - and in 8 (3.7%) of the patients on placebo; in no case as an SAE.

Bleeding events were very common in the riociguat-treated patients in the pooled Phase III trials. Idiopathic bleeding events, i.e., events not caused by procedures, were observed in 58 (11.8%) of the riociguat-treated patients, of which 10 cases were noted as SAEs, 1 of which was fatal. In the placebo groups, 18 (8.4%) idiopathic bleeding events were observed, none as an SAE.

Anemia occurred commonly in the pooled Phase III trials. Anemia (or respective changes in laboratory values) reported as an AE was noted in 33 (6.7%) of the patients on riociguat, in 2 of these cases as an SAE. Anemia occurred in 5 (2.3%) of the patients on placebo, once as an SAE.

Table 2 - Treatment-Emergent Adverse Reactions Reported by $\geq 1\%$ of Patients Treated with ADEMPAS (CHEST-1 data)

System Organ Class	ADEMPAS % (n=173)	Placebo % (n=88)
Infections and Infestations		
Gastroenteritis	2.3	1.1
Blood and the lymphatic system disorders		
Bleeding (incl. epistaxis and hemoptysis)	12.7	9.1
Anemia (incl. respective laboratory parameters)	4.6	2.3
Nervous system disorders		
Headache	24.9	13.6
Dizziness	23.1	13.6
Cardiac disorders		
Palpitations	3.5	4.5
Vascular disorders		
Hypotension (incl. blood pressure decreased)	11.0	4.5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Nasal congestion	3.5	3.4
Gastrointestinal disorders		
Dyspepsia (incl. epigastric discomfort and eructation)	18.5	8.0
Nausea	11.0	8.0
Diarrhea	9.8	4.5

Table 2 - Treatment-Emergent Adverse Reactions Reported by ≥1% of Patients Treated with ADEMPAS (CHEST-1 data)

System Organ Class	ADEMPAS % (n=173)	Placebo % (n=88)
Vomiting	9.8	3.4
Gastrointestinal and abdominal pains	9.8	5.7
Gastroesophageal reflux disease	4.0	0
Constipation	5.8	1.1
Gastritis	3.5	0
Dysphagia	3.5	0
Abdominal distension	1.2	0
General disorders and administration site conditions		
Edema peripheral	15.6	20.5

Table 3 - Treatment-Emergent Adverse Reactions Reported by ≥1% of Patients Treated with ADEMPAS (pooled CHEST-1 and PATENT-1 data)

System Organ Class	ADEMPAS % (n=490)	Placebo % (n=214)
Infections and Infestations		
Gastroenteritis	2.4	0.9
Blood and the lymphatic system disorders		
Bleeding (incl. epistaxis and hemoptysis)	11.8	8.4
Anemia (incl. respective laboratory parameters)	6.7	2.3
Nervous system disorders		
Headache	26.9	17.8
Dizziness	19.8	13.1
Cardiac disorders		
Palpitations	6.3	4.7
Vascular disorders		
Hypotension	9.8	3.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Nasal congestion	4.3	2.8
Gastrointestinal disorders		
Dyspepsia	18.6	8.4
Nausea	14.1	10.7
Diarrhea	12.0	7.9
Vomiting	10.2	6.5
Gastrointestinal and abdominal pains	9.4	7.0
Gastroesophageal reflux disease	5.1	1.9
Constipation	4.5	1.4
Gastritis	2.9	0
Dysphagia	2.2	0
Abdominal distension	2.0	0.5
General disorders and administration site conditions		
Edema peripheral	17.3	15.0

Less Common Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Pulmonary hemorrhage was reported in ≤1% of patients treated during long term extension study with ADEMPAS.

Abnormal Hematologic and Clinical Chemistry Findings

Treatment-emergent values below the lower limit of normal for erythrocytes, hematocrit, and haemoglobin were observed more frequently in the riociguat group than in the placebo group.

In a pooled analysis of placebo-controlled Phase III studies in subjects with CTEPH or PAH, changes from baseline in mean hemoglobin (-0.58 g/dL vs. 0.13 g/dL) and hematocrit (-1.66% vs. 0.45%) were observed in patients receiving ADEMPAS or placebo, respectively. Decreases in hemoglobin (24.1% vs. 9.1%) and hematocrit (13.3% vs. 4.9%) were observed in patients receiving ADEMPAS and placebo, respectively. Anemia had a higher rate in the ADEMPAS group (6.7%) compared to placebo (2.3%).

Mean changes in group values from baseline were small for most of the clinical chemistry parameters in the pooled controlled Phase III studies.

DRUG INTERACTIONS

Overview

Effects of Other Substances on Riociguat

ADEMPAS (riociguat) is mainly catalysed to its main metabolite M1 by several CYP isoforms (CYP1A1, CYP2C8, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5). Besides ADEMPAS is cleared mainly via biliary/direct fecal excretion of the unchanged drug, and renal excretion of the unchanged drug via glomerular filtration. Based on *in vitro* studies, riociguat was found to be a substrate for the membrane transport proteins P-gp/BCRP. Inhibitors or inducers of these enzymes or transporters may affect riociguat exposure.

Riociguat exhibits a reduced solubility at neutral pH vs. acidic medium. Co-medication of drugs increasing the upper gastro-intestinal pH may lead to lower oral bioavailability.

Effects of Riociguat on Other Substances

Riociguat and its main metabolite are neither inhibitors nor inducers of major CYP isoforms (including CYP3A4) or transporters (eg, P-gp/BCRP) *in vitro* at therapeutic plasma concentrations.

Riociguat and its main metabolite revealed to be strong **inhibitors of CYP1A1** *in vitro*. Therefore, clinically relevant drug-drug interactions with co-medications which are significantly cleared by CYP1A1-mediated biotransformation, such as erlotinib or granisetron, cannot be ruled out.

Drug-Drug Interactions

Table 4 - Established or Potential Drug-Drug Interactions

Proper Name	Ref	Effect	Clinical Comment
Nitrates	CT	ADEMPAS 2.5 mg tablets potentiated the blood pressure lowering effect of sublingual nitroglycerin (0.4 mg) taken 4 and 8 hours after intake.	Coadministration of ADEMPAS with nitrates or nitric oxide donors (such as amyl nitrite) in any form is contraindicated (see CONTRAINDICATIONS)
PDE5 inhibitors: - Sildenafil - Tadalafil - Vardenafil	CT	<p>Studies in animal models showed additive systemic blood pressure lowering effect when ADEMPAS was combined with either sildenafil or vardenafil. With increased doses, over additive effects on systemic blood pressure were observed in some cases.</p> <p>In an exploratory interaction study in 7 patients with PAH on stable sildenafil treatment (20 mg three times daily) single doses of ADEMPAS (0.5 mg and 1 mg sequentially) showed additive hemodynamic effects, but no pharmacodynamic advantages. Doses above 1 mg ADEMPAS were not investigated in this study.</p> <p>A 12 week combination study in 18 patients with PAH on stable sildenafil treatment (20 mg three times daily) and ADEMPAS (1 mg-2.5 mg three times daily) compared to sildenafil alone was performed. In the long term extension part (non controlled) the concomitant use of sildenafil and ADEMPAS resulted in a high rate of discontinuation, predominately due to hypotension. There was no evidence of a favorable clinical effect of the combination in the population studied.</p>	Concomitant administration of ADEMPAS with PDE5 inhibitors (such as sildenafil, tadalafil, vardenafil) is contraindicated (see CONTRAINDICATIONS).
Antifungal Agents: - Ketoconazoles - Clotrimazole - Itraconazole - Miconazole	CT, I	<p>Concomitant administration of 400 mg once daily ketoconazole led to a 150% (range up to 370%) increase in riociguat mean AUC and a 46% increase in mean C_{max}. Terminal half-life increased from 7.3 to 9.2 hours and total body clearance decreased from 6.1 to 2.4 L/h.</p> <p>Pronounced inhibition of recombinant human CYP1A1 by the antifungal agents was observed <i>in vitro</i> (ketoconazole, clotrimazole and miconazole, IC₅₀ values of 0.3 to 0.6 μm).</p> <p><i>In vitro</i>, riociguat main metabolite M1 formation in human liver microsomes was also inhibited by the antifungal agents (ketoconazole > miconazole > clotrimazole, IC₅₀ values of 0.6 to 5.7 μM).</p> <p>Ketoconazole and itraconazole showed inhibitory potency on P-gp/ BCRP mediated efflux of riociguat <i>in vitro</i> (ketoconazole [I₁]/IC₅₀: 0.01, [I₂]/IC₅₀ >10; itraconazole [I₁]/IC₅₀: 0.3; [I₂]/IC₅₀ >10).</p>	Concomitant use with strong multi-pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, such as antifungal agents (eg, ketoconazole, itraconazole) is not recommended (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics - Metabolism)

Table 4 - Established or Potential Drug-Drug Interactions

Proper Name	Ref	Effect	Clinical Comment
HIV protease inhibitors - Ritonavir - Saquinavir	I	<i>In vitro</i> , riociguat main metabolite M1 formation in human liver microsomes was considerably inhibited by HIV protease inhibitors (ritonavir, atazanavir > indinavir, IC ₅₀ values of 5.3 to 11.7 μM). Ritonavir and saquinavir showed inhibitory potency on P-gp/BCRP mediated efflux of riociguat <i>in vitro</i> ([I ₁]/IC ₅₀ >0.1 or [I ₂]/IC ₅₀ >10).	Concomitant use with strong multi-pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, such as HIV protease inhibitors (eg, ritonavir) is not recommended
Cyclosporine A	I	Based on <i>in vitro</i> studies, cyclosporine A inhibited efflux of riociguat mediated by the membrane transport proteins P-gp/BCRP (IC ₅₀ : 4 μM; [I ₁]/IC ₅₀ < 0.1, [I ₂]/IC ₅₀ > 10, respectively).	Drugs strongly inhibiting P-gp/BCRP, such as cyclosporine A, should be used with caution (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors). Blood pressure should be monitored, and dose reduction of ADEMPAS should be considered.
Quinidine	I	Quinidine inhibited P-gp/BCRP mediated efflux of riociguat (IC ₅₀ : 19 μM, [I ₁]/IC ₅₀ : 0.12, [I ₂]/IC ₅₀ : 105 for P-gp, and IC ₅₀ : 300 μM, [I ₁]/IC ₅₀ : 0.01, [I ₂]/IC ₅₀ : 16 for BCRP, respectively).	Drugs strongly inhibiting P-gp/BCRP should be used with caution (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors). Blood pressure should be monitored, and dose reduction of ADEMPAS should be considered.
Tyrosine kinase inhibitors - Erlotinib - Gefitinib	I, T	<i>In vitro</i> , pronounced inhibition of recombinant human CYP1A1 by tyrosine kinase inhibitors (eg, erlotinib, gefitinib, imatinib, sorafenib and sunitinib) was observed (IC ₅₀ values: 0.2 to 4.2 μM), and the tyrosine kinase inhibitors also affected the M1 formation in human liver microsomes (IC ₅₀ values: 6.9 to 20.1 μM).	Strong CYP1A1 inhibitors should be used with caution (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors). Blood pressure should be monitored, and dose reduction of ADEMPAS should be considered.
Carvedilol	I, T	<i>In vitro</i> , pronounced inhibition of recombinant human CYP1A1 was observed (IC ₅₀ value: 0.7 μM); M1 formation in human liver microsomes was also affected (IC ₅₀ value: 11 μM).	Strong CYP1A1 inhibitors should be used with caution (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors). Blood pressure should be monitored, and dose reduction of ADEMPAS should be considered.
Clarithromycin	CT	Co-administration of clarithromycin (500 mg twice daily), classified as strong and selective CYP3A4 inhibitor and also reported to be a weak-to-moderate P-gp inhibitor, moderately increased mean AUC by 41% without significant	No dose adjustment required.

Table 4 - Established or Potential Drug-Drug Interactions

Proper Name	Ref	Effect	Clinical Comment
		change in C _{max} . This is not considered clinically relevant.	
H ⁺ , K ⁺ -ATPase (proton pump) inhibitor - Omeprazole - Pantoprazole	CT, I	Pre- and co-treatment with the proton pump inhibitor omeprazole (40 mg once daily) reduced riociguat mean AUC by 26% and mean C _{max} by 35% in healthy volunteers. This is due to increased gastric pH by omeprazole as anticipated from <i>in vitro</i> solubility data. Riociguat exhibits a reduced solubility at neutral pH vs. acidic medium <i>in vitro</i> . Pantoprazole reduced the BCRP mediated efflux of riociguat concentration dependent with an IC ₅₀ of 4.0 μM ([I ₁]/IC ₅₀ : 1.5, [I ₂]/IC ₅₀ : 100).	No dose adjustment required.
Aluminum hydroxide/ magnesium hydroxide	CT	Co-administration of the antacid aluminum hydroxide / magnesium hydroxide reduced riociguat mean AUC by 34% and mean C _{max} by 56% (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).	Antacids should be taken at least 1 hour after ADEMPAS.
Amiodarone	I	Amiodarone inhibited P-gp mediated transport of riociguat across L-MDR1 cells (IC ₅₀ : 4.3 μM, [I ₂]/IC ₅₀ : 277). Amiodarone showed a weak inhibition of the recombinant human CYP1A1 mediated M-1 formation with IC ₅₀ value of 4.9 μM.	No dose adjustment required.
Bosentan	CT	Bosentan , reported to be a moderate inducer of CYP3A4, led to a decrease of riociguat steady-state plasma concentrations in PAH patients by 27% without compromising the efficacy of the combination.	No dose adjustment required.
Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbitone St. John's Wort	CT	The concomitant use of ADEMPAS with strong CYP3A4 inducers (eg, phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone, or St. John's Wort) may also lead to decreased riociguat plasma concentration.	No dose adjustment required.
Verapamil	I	Verapamil inhibited P-gp mediated transport of riociguat across L-MDR1 cells (IC ₅₀ : 3.3 μM, [I ₂]/IC ₅₀ : 92).	No dose adjustment required.
Warfarin/ Phenprocoumon	CT	Concomitant treatment with ADEMPAS and warfarin did not alter prothrombin time induced by the anticoagulant. The concomitant use of ADEMPAS with other coumarin-derivates (eg, phenprocoumon) is also not expected to alter prothrombin time. Lack of mutual pharmacokinetic interactions between riociguat and the CYP2C9 substrate warfarin was demonstrated <i>in vivo</i> .	No dose adjustment required.
Acetylsalicylic Acid (ASA)	CT	Riociguat did neither potentiate the bleeding time caused by acetyl salicylic acid nor affect the platelet aggregation in humans.	No dose adjustment required.

Table 4 - Established or Potential Drug-Drug Interactions

Proper Name	Ref	Effect	Clinical Comment
UGT1A1, UGT1A9 inhibitors	I,T	UGT1A1 and 1A9 are involved in the N-glucuronidation of metabolite M1 to M4. <i>In vitro</i> , the UGT1A1 inhibitor atazanavir, considerably reduced the M4 formation. In addition, the UGT1A9 inhibitor niflumic acid, inhibited the N-glucuronidation of M1. Thus, UGT1A1 and 1A9 inhibitors may potentially increase the exposure of M1, which is pharmacologically active (pharmacological activity: 1/10 th to 1/3 rd of riociguat).	Drugs strongly inhibiting UGT1A1 and/or UGT1A9 should be used with caution. Blood pressure should be monitored, and dose reduction of ADEMPAS should be considered. Concomitant use with atazanavir is not recommended (see HIV protease inhibitors in this table).

Legend: CT=Clinical Trial; I=*In Vitro* T=Theoretical

[I₁]: maximum steady-state inhibitor systemic concentration

[I₂]: hypothetical intestinal concentration (highest dose/250 mL)

Drug-Food Interactions

No clinically relevant interaction with food was observed (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics).

Drug-Lifestyle Interactions

In cigarette smokers riociguat exposure is reduced by 50 to 60% (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics - Metabolism). Therefore patients are advised to stop smoking (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Smoking Status). Dose adjustment of ADEMPAS may be required in patients who stop or start smoking during treatment.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

Treatment should only be initiated and monitored under the supervision of a clinician experienced in the diagnosis and treatment of CTEPH.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

Treatment Initiation

The recommended starting dose of ADEMPAS (riociguat) is 1 mg 3 times daily for 2 weeks. Tablets should be taken 3 times daily approximately 6 to 8 hours apart, with or without food. A lower starting dose of 0.5 mg 3 times daily may be used at the discretion of the physician to minimize the potential of hypotensive events.

Dosage should be increased in 2-week intervals by 0.5 mg increments to a maximum of 2.5 mg 3 times daily, if systolic blood pressure is ≥ 95 mmHg and the patient has no signs or symptoms of hypotension. If systolic blood pressure falls below 95 mmHg, dosage should be maintained provided the patient does not show any signs or symptoms of hypotension. If, at any time during the up-titration phase, systolic blood pressure decreases below 95 mmHg, and the patient shows

signs or symptoms of hypotension, the next 3 doses should be withheld and dosing should be restarted, decreased by 0.5 mg tid, 24 hours later, as clinically warranted.

Maintenance Dose

The established individual dose should be maintained unless signs and symptoms of hypotension occur. The maximum total daily dose of ADEMPAS (riociguat) is 7.5 mg.

If not tolerated, dose reduction might be considered at any time.

Missed Dose

If a dose is missed, treatment should be continued with the next dose as planned.

Treatment Discontinuation

In case treatment has to be interrupted for 3 days or more, restart treatment at the starting dose 3 times daily for 2 weeks, and continue dose titration regimen as described above.

Geriatrics (≥65 years of age)

Elderly (≥65 years) patients exhibited higher plasma concentrations than younger patients. Particular care should be exercised during individual dose titration (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics - Special Populations and Conditions: Geriatrics).

Pediatrics

ADEMPAS is not recommended for use in pediatrics.

Hepatic Impairment

Particular care should be exercised during individual dose titration in patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B) (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics – Special Populations and Conditions: Hepatic Insufficiency).

ADEMPAS is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations).

Renal Impairment

Particular care should be exercised during individual dose titration in patients with mild, moderate, or severe renal impairment (creatinine clearance 15 to 80 mL/min) (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics – Special Populations and Conditions: Renal Insufficiency).

ADEMPAS is not recommended in patients with creatinine clearance <15 mL/min or on dialysis (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations).

Smoking Status

Current smokers should be advised to stop smoking. Plasma concentrations of riociguat in smokers are reduced compared to non-smokers. Dose adjustment of ADEMPAS may be required in patients who stop or start smoking during treatment (see DRUG INTERACTIONS, Overview and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics - *Metabolism*).

Concomitant Use with Antacids

Antacids should be taken at least 1 hour after ADEMPAS (see DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions).

OVERDOSAGE

For management of suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

Inadvertent overdosing with total daily doses of 9 to 25 mg ADEMPAS (riociguat) between 2 to 32 days was reported. Adverse reactions were similar to those seen at lower doses (see ADVERSE REACTIONS).

No specific antidote is available.

In case of overdose, standard supportive measures should be adopted as required.

In case of pronounced hypotension, active cardiovascular support may be required.

Based on the high plasma protein binding riociguat is not expected to be dialyzable.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

ADEMPAS (riociguat) is a stimulator of the soluble guanylate cyclase (sGC), an enzyme in the cardiopulmonary system and the receptor for nitric oxide (NO).

Pharmacodynamics

There is a direct relationship between riociguat plasma concentration and hemodynamic parameters such as systemic and pulmonary vascular resistance, systolic blood pressure, and cardiac output.

Pharmacokinetics

Table 5 – Summary of Pharmacokinetic Parameters in humans.

	C_{max} (µg/L)	t_{1/2} (h)	AUC_{0-7/8} (µg*h/L)	Clearance/F (L/h)	C_{trough} (µg/L)
Single Dose Studies					
	119	11.7	1411	1.77	72.6
Multiple Dose Studies					
	203	11.8	1387	1.68	137

Absorption

The absolute bioavailability of riociguat is high (94%). Riociguat is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 1 to 1.5 hours after tablet intake.

Intake with food does not affect riociguat AUC. C_{max} was reduced to a minor extent (35% lowering). Therefore, riociguat can be taken with or without food.

Distribution

Plasma protein binding in humans is high at approximately 95%, with serum albumin and α1-acidic glycoprotein being the main binding components.

Metabolism

N-demethylation, catalyzed by CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, and CYP2J2, is the major biotransformation pathway of riociguat leading to its major circulating active metabolite M1 (pharmacological activity: 1/10th to 1/3rd of riociguat) which is further metabolized to the pharmacologically inactive N-glucuronide.

CYP 1A1 catalyzes the formation of riociguat's main metabolite in liver and lungs and is known to be inducible by polycyclic aromatic hydrocarbons, for instance, present in cigarette smoke.

Excretion

Total riociguat (parent compound and metabolites) is excreted via both renal (33 to 45%) and biliary/fecal routes (48 to 59%). Approximately 4 to 19% of the administered dose was excreted as unchanged riociguat via the kidneys. Approximately 9 to 44% of the administered dose was found as unchanged riociguat in feces.

Linearity / Non-linearity

Riociguat pharmacokinetics are linear from 0.5 to 2.5 mg.

In pulmonary hypertension patients, inter-individual variability (CV%) of riociguat exposure (AUC) across all doses is approximately 60%. The intra-individual variability is considerably lower with 35% for riociguat trough plasma concentration (C_{trough}).

Special Populations and Conditions

Geriatrics

Elderly patients (≥ 65 years) exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 40% higher in elderly, mainly due to reduced (apparent) total and renal clearance (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Geriatrics (≥ 65 years of age)).

Hepatic Insufficiency

There was no clinically relevant change in exposure in cirrhotic subjects with mild-hepatic impairment (classified as Child Pugh A).

In cirrhotic subjects with moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh B), riociguat mean AUC was increased by 50 to 70% compared to healthy controls (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Hepatic Impairment).

There are no data in patients with severe hepatic impairment (classified as Child Pugh C), therefore use of ADEMPAS is not recommended in these patients (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations and DOSAGE AND ADMINISTRATION, Hepatic Impairment).

Renal Insufficiency

Overall, mean dose- and weight- normalized exposure values for riociguat were higher in subjects with renal impairment compared to subjects with normal renal function. Corresponding values for the main metabolite were higher in subjects with renal impairment compared to healthy subjects. In individuals with mild (creatinine clearance 50 to 80 mL/min), moderate (creatinine clearance 30 to < 50 mL/min) or severe (creatinine clearance < 30 mL/min) renal impairment, riociguat plasma concentrations (AUC) were increased by 43%, 104%, or 44%, respectively (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Renal Impairment).

There are no data in patients with creatinine clearance < 15 mL/min or on dialysis. Therefore use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 mL/min or on dialysis (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Population and DOSAGE AND ADMINISTRATION, Renal Impairment).

Due to the high plasma protein binding riociguat is not expected to be dialyzable.

Gender, Ethnicity, Weight Categories

Pharmacokinetic studies revealed no relevant differences due to gender, ethnicity or weight in the exposure to riociguat.

STORAGE AND STABILITY

ADEMPAS (riociguat) should be stored at room temperature between 15°C to 30°C.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

There are no special handling requirements for ADEMPAS (riociguat).

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING¹

ADEMPAS (riociguat) is available as 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, and 2.5 mg tablets for oral administration containing the following inactive ingredients: cellulose microcrystalline, crospovidone, hypromellose 5cP, lactose monohydrate, magnesium stearate, sodium laurilsulphate. The film-coating contains the following inactive ingredients hydroxypropylcellulose, hypromellose 3cP, propylene glycol, titanium dioxide. ADEMPAS 1 mg, 1.5 mg, 2 mg and 2.5 mg tablets contain in addition ferric oxide yellow and ADEMPAS 2 mg and 2.5 mg tablets contain in addition ferric oxide red.

ADEMPAS is supplied as follows:

Tablet strength	Description
0.5 mg	film-coated, round, white tablets marked with the Bayer cross on one side and “0.5” and an “R” on the other side.
1 mg	film-coated, round, pale yellow tablets marked with the Bayer cross on one side and “1” and an “R” on the other side.
1.5 mg	film-coated, round, yellow-orange tablets marked with the Bayer cross on one side and “1.5” and an “R” on the other side.
2 mg	film-coated, round, pale orange tablets marked with the Bayer cross on one side and “2” and an “R” on the other side.
2.5 mg	film-coated, round, red-orange tablets marked with the Bayer cross on one side and “2.5” and an “R” on the other side.

ADEMPAS 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, and 2.5 mg tablets are supplied in HDPE bottles of 42 and 90 and in blisters of 42.

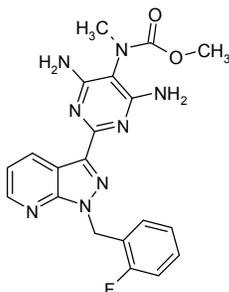
¹ Not all presentations may be available in Canada.

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Proper name:	Riociguat
Chemical name:	Methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo [3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate
Molecular formula:	C ₂₀ H ₁₉ FN ₈ O ₂
Molecular weight:	422.42
Structural formula:	



Physicochemical properties:	Riociguat is a white to yellowish, crystalline, non-hygroscopic substance. In solid form it is stable to temperature, light, and humidity. The solubility at 25°C in water: 4 mg/L, in ethanol: 800 mg/L, in 0.1 M HCl (pH 1): 250 mg/L and in buffer (phosphate) pH 7: 3 mg/L. In the pH range of 2 to 4 the solubility showed strong pH-dependency. Solubility increases at lower pH values.
------------------------------------	---

CLINICAL TRIALS

CHEST-1 Study in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

Study Design and Demographics

The ADEMPAS (riociguat) Phase III program included the CHEST-1 study. This randomized, double-blind, multi-national, multi-centre, placebo controlled Phase III study was conducted in patients with inoperable, or persistent or recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) after surgical treatment. Patients were included who were inoperable

(assessed by an independent adjudication committee or an experienced surgeon), or who had recurrent or persistent CTEPH after undergoing pulmonary endarterectomy (PEA).

The patient population included male and female patients between the age of 19 and 80. 72% of patients had inoperable CTEPH, 28% had recurrent or persistent CTEPH following PEA.

The majority of patients had a World Health Organization (WHO) Functional Class II (31%) or III (64%) at baseline. The mean baseline 6MWD was 347 m. All patients were treatment naïve (PAH-specific medication was excluded).

CHEST-1 included 261 patients treated and valid for safety randomized to one of two treatment groups: riociguat individual dose titration (IDT) up to 2.5 mg tid (n=173, referred to as the riociguat group), or placebo (n=88). During an 8-week titration phase, the dose of riociguat was titrated every 2-weeks based on the patient's systolic blood pressure and signs or symptoms of hypotension. An individualized dose was reached at the end of the titration.

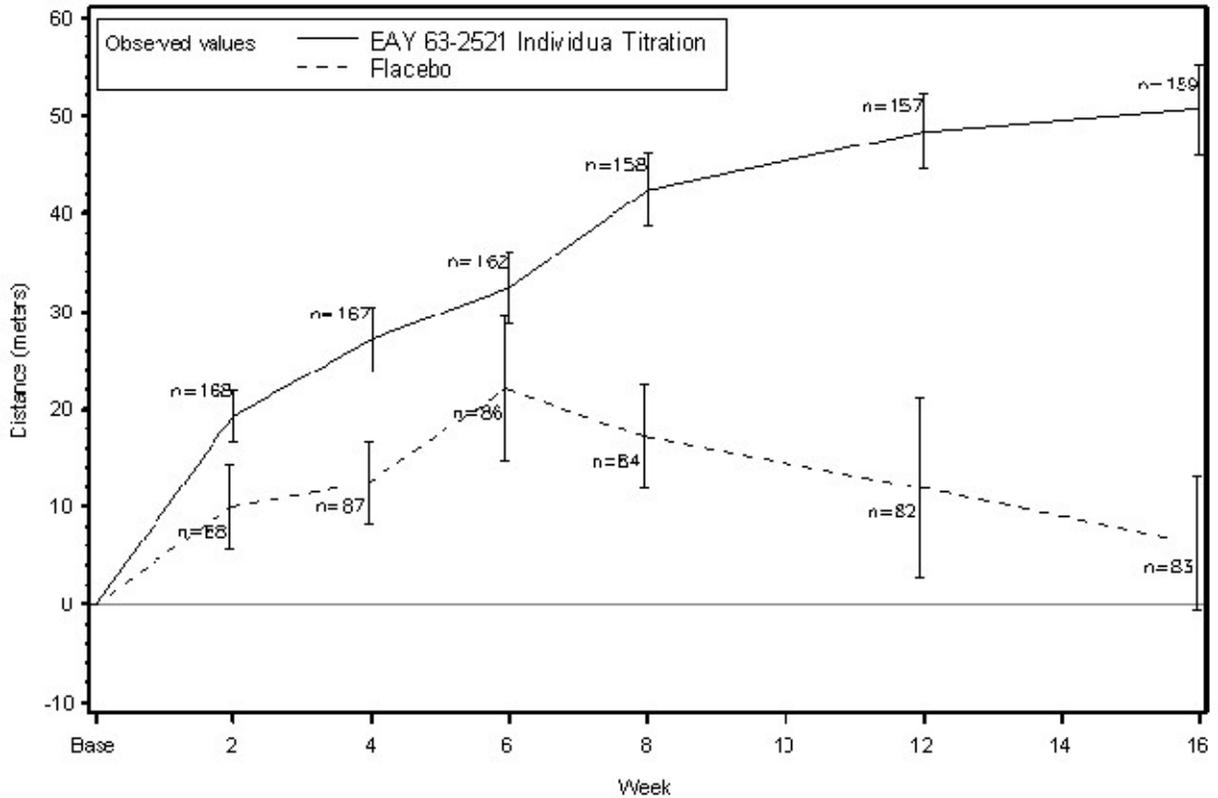
At the end of the 16-week treatment phase, 77% of subjects in the riociguat 1.0 to 2.5 mg group were on the highest dose of 2.5 mg, 13% were on 2.0 mg and the rest on lower doses. Eligible subjects had the option to enter an open-label extension trial (CHEST-2), where all subjects received an individualized optimal dose of riociguat.

CHEST-1 Study Results

Improvements in the primary efficacy variable, the six minute walk distance (6MWD), were apparent from week 2 onward, and at week 16 the increase in 6MWD within the riociguat group was 46 m (least-squares) (95% Confidence Interval (CI): 25 m to 67 m; $p < 0.0001$) compared to placebo (ITT analysis, see Figure 1). Improvements of riociguat over placebo were observed in all sub-groups evaluated. Inoperable patients (n=189) demonstrated an increase in 6MWD of 54 m (95% CI: 29 m to 79 m), and patients with recurrent or persisting CTEPH following PEA (n=72) demonstrated an increase in 6MWD of 27 m (95% CI: -10 m to 63 m). In subjects with a WHO functional class of III/IV at baseline, riociguat led to a 53 m (95% CI: 27 m to 79 m) improvement in the 6MWD from baseline to week 16; in subjects with a WHO functional class of I/II at baseline, the treatment effect was 26 m (95% CI: -9 m to 59 m).

A larger proportion of subjects in the riociguat 1.0 to 2.5 mg group than in the placebo group had an improvement in 6MWD of at least 30 m by week 16: (63% vs. 30%).

Figure 1: Mean (\pm standard error) changes from baseline in the distance walked in 6 minutes (modified intention-to-treat population without imputation of missing values) during the 16 week of CHEST-1 study



Treatment with riociguat resulted in improvements across the secondary efficacy variables. There were significant reductions in PVR and NT-proBNP, and a significant improvement in WHO functional class of at least one functional class in the riociguat group at week 16 [last visit] of 33% vs. 15% in the placebo arm, while a decline of at least one functional class was observed in 5% of patients in riociguat group vs. 5% in placebo group ($p=0.0026$). There were also favorable effects in the riociguat group on time to clinical worsening, Borg CR 10 Scale, EQ-5D questionnaire, and LPH questionnaire (see Table 6).

Table 6 - Summary of efficacy results for pre-defined variables in the hierarchical testing order- Study 11348 (CHEST-1), ITT analysis set

Variable	LS mean (treatment difference of riociguat IDT to placebo)	95% CI	Stratified Wilcoxon test p-value
6MWD (m) (primary)	46	25 to 67	<0.0001*
PVR (dyn*s* cm ⁻⁵)	-246	-303 to -190	<0.0001*
NT-proBNP (pg/mL)	-444	-843 to -45	<0.0001*
WHO functional class	32.9% ^a riociguat 14.9% ^a placebo	N/A	0.0026*
Time to clinical worsening	2.3% ^b riociguat 5.7% ^b placebo	N/A	0.1724 ^c
Borg CR 10 score ^d	-0.8 ^e riociguat 0.2 ^e placebo	N/A	0.0035 ^f
EQ-5D questionnaire	0.13	0.06 to 0.21	<0.0001
LPH questionnaire	-5.76	- 10.45 to -1.06	0.1220

Abbreviations: LS = least square; CI = confidence interval; IDT = individual dose titration (riociguat 1.0 to 2.5 mg); 6MWD = 6 minute walking distance; PVR = pulmonary vascular resistance; EQ-5D = European quality of life 5-dimensions instrument; LPH = Living with Pulmonary Hypertension

* Statistically significant

a Improvement by at least 1 WHO functional class in the respective treatment group

b Percentage of subjects with any clinical worsening event in the respective treatment group

c Stratified log-rank test p-value for time to clinical worsening.

d Subjects enrolled before amendment 3 used the Modified Borg Dyspnoea Scale.

e Change from baseline to last visit in the respective treatment group

f Due to the hierarchical testing strategy, formal statistical testing stopped at this point.

Invasive hemodynamic parameters were assessed in CHEST-1. Right heart catheterization was performed at the beginning and the end of the study period in 233 patients. A statistically significant reduction of PVR (-246 dyn*s*cm⁻⁵, p<0.0001), mean pulmonary artery pressure (PAP_{mean}) (-5.0 mmHg, p<0.0001) and an increase in cardiac index (0.47 L/min/m²; p<0.0001) was shown in the riociguat group vs. placebo.

Table 7 - CHEST 1, Change in hemodynamic parameters from baseline to last visit

Parameter (unit)	Mean change		LS mean difference	95% CI	Stratified Wilcoxon test p-value
	RIO	PBO			
PCWP (mmHg)	0.59	0.18	0.58	-0.36 to 1.53	0.2285
RAP (mmHg)	-1.04	-0.55	-0.55	-1.72 to 0.62	0.3593
PAPsyst (mmHg)	-6.84	0.95	-7.52	-10.88 to -4.16	<0.0001
PAPdiast (mmHg)	-3.05	0.67	-3.62	-5.30 to -1.95	0.0002
PAPmean (mmHg)	-4.31	0.76	-4.96	-6.75 to -3.16	<0.0001
MAP (mmHg)	-9.27	-0.29	-9.15	-11.83 to -6.46	<0.0001
SvO ₂ (%)	2.95	-0.44	3.85	1.46 to 6.25	0.0010
CO (L/min)	0.81	-0.03	0.86	0.59 to 1.12	<0.0001
CI (L/min/m ²)	0.45	-0.01	0.47	0.33 to 0.62	<0.0001
PVR* (dyn*s*cm ⁻⁵)	-226	23.1	-246.43	-303.33 to -189.53	<0.0001
PVRI (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-397	48.3	-448.95	-553.62 to -344.27	<0.0001
SVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	-445	16.6	-478.24	-602.30 to -354.19	<0.0001
SVRI (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-799	53.7	-914.16	-1140.97 to -687.35	<0.0001

Abbreviations: CI = Cardiac Index; CO = Cardiac Output; MAP = Mean Arterial Pressure; PAPdiast = Diastolic Pulmonary Arterial Pressure; PAPmean = Mean Pulmonary Arterial Pressure; PAPsyst = Systolic Pulmonary Arterial Pressure; PBO = Placebo; PCWP = Pulmonary Capillary Wedge Pressure; PVR = Pulmonary Vascular Resistance; PVRI = Pulmonary Vascular Resistance Index; RAP = Right Atrial Pressure; RIO = Riociguat 1.0-2.5 mg; SvO₂ = Venous Oxygen Saturation Rate; SVR = Systolic Vascular Resistance; SVRI = Systolic Vascular Resistance Index

* PVR was a secondary endpoint in the study

NT-proBNP levels were significantly reduced: placebo-corrected mean change from baseline was -444 pg/L, CI -843 to -45, p<0.0001 (see Table 6).

A greater improvement in WHO functional class was observed in the riociguat IDT group than in the placebo group (see Table 6). A higher proportion of subjects in the riociguat IDT group than in the placebo group had an improvement of at least one class (32.9% vs. 14.9%).

Time to clinical worsening (TTCW) was not statistically significantly different compared to placebo, but there was a trend in favour of the riociguat-treated patients. The secondary efficacy variable of TTCW was a combined endpoint of death (all-cause mortality), and events reflective of residual clinical worsening. Benefit was observed in both inoperable and operable CTEPH patients.

Patients previously randomized to either riociguat or placebo in CHEST-1 received individualized dose-titrated riociguat (capped at 2.5 mg TID) in an open-label extension study of CHEST-1. This study (CHEST-2) included 237 patients. The mean treatment duration at the cut-off date was 388 days with a median duration of 336 days (range 15 to 989 days) and a total riociguat exposure of 206 patient years.

Patients on riociguat in CHEST-1 ended that study with a 51.2 ± 61.8 m (n=129) improvement in 6MWD compared to baseline in CHEST-1; at 3-month, 6-month, 12-month and 18-month into CHEST-2 the 6MWD improvement in the riociguat group was 63.4 ± 58.7 m (n=115), 64.7 ± 55.3 m (n=98), 62.1 ± 65.7 m (n=63) and 80.3 ± 62.2 m (n=43). Patients on placebo in CHEST-1 ended that study with a 4.1 ± 66.2 m (n=65) improvement in 6MWD compared to baseline in CHEST-1; at 3-month, 6-month, 12-month and 18-month into CHEST-2 the 6MWD

improvement in this former placebo group was 43.9 ± 65.8 m (n=57), 40.9 ± 60.8 m (n=51), 17.2 ± 68.9 m (n=30) and 18.6 ± 54.6 m (n=20).

Of the patients on riociguat in CHEST-1, 34.9% completed that study with a ≥ 1 class improvement in WHO functional class, and 3.9% with a 1 class deterioration compared to baseline in CHEST-1: 34.9%/3.9% (n=129). At 3-month, 6-month, 12-month and 18-month into CHEST-2 these improvement/deterioration fractions in the riociguat group were: 43.0%/2.5% (n=121), 52.5%/5.9% (n=101), 57.6%/3.0% (n=66) and 63.6%/4.5% (n=44). Of the patients on placebo in CHEST-1, 13.8% ended that study with a ≥ 1 class improvement in WHO functional class, and 3.1% with a 1 class deterioration compared to baseline in CHEST-1: 13.8%/3.1% (n=65). At 3-month, 6-month, 12-month and 18-month into CHEST-2 these improvement/deterioration fractions in the former placebo group were: 38.3%/3.3% (n=60), 37.0%/1.9% (n=54), 33.3%/0% (n=30) and 20.0%/0% (n=20).

DETAILED PHARMACOLOGY

Animal Pharmacology

In all species tested, the toxicological profile of ADEMPAS (riociguat) was characterized by effects secondary to the pharmacological mode of action – stimulation of the soluble guanylate cyclase and subsequent increase of intracellular cGMP levels. The cardiovascular, the gastrointestinal and the skeletal system were shown to be most sensitive to these effects. Nonclinical safety testing of ADEMPAS revealed no toxicity of specific concern like hepatotoxicity and renal toxicity. Studies addressing the risk for QT-prolongation *in vitro* showed no relevant intrinsic effect of ADEMPAS on cardiac repolarization. The QT interval was not considered as affected when corrected for heart rate in conscious or anesthetized dogs after single oral administration of ADEMPAS or its main metabolite M1.

Human Pharmacology

ADEMPAS is a stimulator of soluble guanylate cyclase (sGC), an enzyme in the cardiopulmonary system and the receptor for nitric oxide (NO).

Absorption and Bioavailability

The absolute bioavailability of riociguat is high (94%). Riociguat is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 1 to 1.5 hours after tablet intake.

Intake with food does not affect riociguat AUC. C_{max} was reduced to a minor extent (35% lowering). Therefore, riociguat can be taken with or without food.

Pharmacokinetics

When NO binds to sGC, the enzyme catalyzes the synthesis of the signaling molecule cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Intra-cellular cGMP plays an important role in regulating processes that influence vascular tone, proliferation, fibrosis, and inflammation.

Pulmonary hypertension is associated with endothelial dysfunction, impaired synthesis of nitric oxide, and insufficient stimulation of the NO-sGC-cGMP pathway.

Riociguat has a dual mode of action. It sensitizes sGC to endogenous NO by stabilizing the NO-sGC binding. Riociguat also directly stimulates sGC via a different binding site, independently of NO.

Riociguat restores the NO-sGC-cGMP pathway and leads to increased generation of cGMP.

There is a direct relationship between riociguat plasma concentration and hemodynamic parameters such as systemic and pulmonary vascular resistance, systolic blood pressure, and cardiac output.

Distribution

Plasma protein binding in humans is high at approximately 95%, with serum albumin and α 1-acidic glycoprotein being the main binding components.

The volume of distribution is moderate with volume of distribution at steady state being approximately 30 L.

Metabolism

N-demethylation, catalyzed by CYP 1A1, CYP 3A4, CYP 2C8, and CYP 2J2, is the major biotransformation pathway of riociguat leading to its major circulating active metabolite M1 (pharmacological activity: 1/10th to 1/3rd of riociguat) which is further metabolized to the pharmacologically inactive N-glucuronide.

In vitro, ketoconazole, classified as strong CYP3A4 and P-glycoprotein (P-gp) inhibitor, has been shown to be a 'multi-pathway CYP and P-gp/'breast cancer resistance protein' (BCRP) inhibitor' for riociguat metabolism and excretion.

From the recombinant CYP isoforms investigated *in vitro* CYP1A1 most effectively catalyzed formation of riociguat main metabolite. The class of tyrosine kinase inhibitors was identified as potent inhibitors of CYP1A1, with erlotinib and gefitinib exhibiting the highest inhibitory potency *in vitro*. Therefore, drug-drug interactions by inhibition of CYP1A1 could result in increased riociguat exposure, especially in smokers. Therefore, strong CYP1A1 inhibitors should be used with caution.

Excretion

Total riociguat (parent compound and metabolites) is excreted via both renal (33 to 45%) and biliary/fecal routes (48 to 59%). Approximately 4 to 19% of the administered dose was excreted as unchanged riociguat via the kidneys. Approximately 9 to 44% of the administered dose was found as unchanged riociguat in feces.

Based on *in vitro* data riociguat and its main metabolite are substrates of the transporter proteins P-gp (P-glycoprotein) and BCRP (breast cancer resistance protein).

With a systemic clearance of about 3 to 6 L/h, riociguat can be classified as a low-clearance drug. Elimination half-life is about 7 hours in healthy subjects and about 13 hours in patients.

Linearity / Non-linearity

Riociguat pharmacokinetics are linear from 0.5 to 2.5 mg.

Inter-individual variability (CV%) of riociguat exposure (AUC) across all doses is approximately 60%. The intra-individual variability is considerably lower with 35% for riociguat trough plasma concentration (C_{trough}).

Special Populations

Geriatrics

Elderly patients (≥ 65 years) exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 40% higher in elderly, mainly due to reduced (apparent) total and renal clearance (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Geriatrics (≥ 65 years of age)).

Hepatic Insufficiency

There was no clinically relevant change in exposure in cirrhotic subjects with mild-hepatic impairment (classified as Child Pugh A).

In cirrhotic subjects with moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh B), riociguat mean AUC was increased by 50 to 70% compared to healthy controls (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Hepatic Impairment).

There are no data in patients with severe hepatic impairment (classified as Child Pugh C), therefore use of ADEMPAS is not recommended in these patients (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations and DOSAGE AND ADMINISTRATION, Hepatic Impairment).

Renal Insufficiency

Overall, mean dose- and weight- normalized exposure values for riociguat were higher in subjects with renal impairment compared to subjects with normal renal function. Corresponding values for the main metabolite were higher in subjects with renal impairment compared to healthy subjects. In individuals with mild (creatinine clearance 50 to 80 mL/min), moderate (creatinine clearance 30 to < 50 mL/min) or severe (creatinine clearance < 30 mL/min) renal impairment, riociguat plasma concentrations (AUC) were increased by 43%, 104%, or 44%, respectively (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Renal Impairment).

There are no data in patients with creatinine clearance < 15 mL/min or on dialysis. Therefore, use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 mL/min or on dialysis (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations and DOSAGE AND ADMINISTRATION, Hepatic Impairment).

Due to the high plasma protein binding riociguat is not expected to be dialyzable.

Gender, Ethnicity, Weight Categories

Pharmacokinetic studies revealed no relevant differences due to gender, ethnicity or weight in the exposure to riociguat.

TOXICOLOGY

Non-clinical data revealed no unusual hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single dose toxicity, phototoxicity, genotoxicity, and carcinogenicity.

Embryo-fetal toxicity, including malformations, was seen in developmental/reproductive studies.

Repeated Dose Toxicity

Effects observed in repeat-dose toxicity studies were mainly due to the pharmacodynamic activity of riociguat (hemodynamic and smooth muscle relaxing effects), and occurred at systemic exposures comparable to or less than that at the maximum human recommended dose (MRHD).

In rats, these included: clinical signs such as penile erection likely due to vasodilation; increased water consumption and urine volume and consequently decreased urine density and concentrations of constituents, increased adrenal gland weight and width of the zona glomerulosa; prominent/dilated vascular spaces in wall of mesenteric veins; increased red blood cell parameters and reticulocyte counts; and intestinal effects (distended abdomen, increased girth, elongated intestines, dilated cecum) presumed due to reduced gastrointestinal motility.

Bile duct activation and/or hyperplasia and increased periportal inflammatory infiltration was seen in rats given 100 g/kg/day in a 13-week study resulting exposures about 7 times that at the MRHD, although the incidence of biliary cysts was increased in high dose males rats in the carcinogenicity study at exposures only slightly above that at the MRHD. Similar findings were not seen in mice or dogs.

Increased heart weight at therapeutic exposures was without microscopic correlate in subchronic and chronic rat studies. However, cardiac enlargement and increased incidences of atrial thrombus, dilation, cardiomyopathy, and vasculopathy in high dose males in the rat carcinogenicity study occurred at exposures more than twice that at the MRHD, although exposure was less than that at the MRHD at the no-effect dose.

Clinical effects in dogs were mainly referable to the gastrointestinal system, and included vomiting, diarrhea, decreased food consumption, and weight loss.

In dogs, marked decreases in systolic and diastolic blood pressure and compensatory increases in heart rate that occurred at ≥ 0.3 mg/kg/day were without a no effect dose level. Pathologic lesions in heart (myocardial degeneration, myocardial fibrosis of papillary muscle, endocarditis) and in coronary vessels (vascular/perivascular edema, vascular hypertrophy) also occurred at ≥ 0.3 mg/kg/day. Hemodynamic and cardiovascular hemodynamic changes occurred in dogs at systemic exposures comparable to or less than exposure at the MRHD.

Genotoxicity

Neither riociguat nor its major circulating active metabolite was genotoxic, both being negative in bacterial mutation (Ames) assays, *in vitro* chromosome aberration assays in Chinese Hamster V79 cells, and *in vivo* bone marrow micronucleus studies in male mice. Riociguat was also negative in an *in vivo* bone marrow cytogenetic study conducted in male mice.

Carcinogenicity

In rats, at systemic exposure corresponding up to 7-fold of the human exposure, riociguat was non-carcinogenic.

In the carcinogenicity study in mice, statistically non-significant increases in intestinal tumors were seen at exposure levels slightly less and more than the human therapeutic exposure were considered to be a consequence of chronic nonneoplastic large intestinal lesions including inflammation, mucosal degeneration, and reactive hyperplasia.

Reproductive Toxicology

Studies in rats and rabbits have shown marked reproductive toxicity of riociguat and its main metabolite.

Administration of riociguat to rats in the pre- and postnatal period resulted in a decreased live birth index and decreased survival up to day 4 post-partum. At the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for the effects, the rat systemic exposure to riociguat was lower than the maximum human exposure. Administration of riociguat to rats during the gestation period resulted in an increased rate of cardiac malformations and an increase in post-implantation loss, including early resorption. At the NOAEL for these effects, the rat systemic exposure to riociguat was in the range of the maximum human exposure. The major fetal effects of the main metabolite (M1) of riociguat, administered to rats during the gestation period included: a decrease in fetal weight, an increased incidence of underdeveloped or missing thyroid glands, and retarded ossification. At the NOAEL for these effects, the rat systemic exposure to M1 was comparable to the maximum human exposure.

In rabbits, abortion and fetal toxicity were seen with riociguat administered during the gestation period starting at systemic exposure lower than the maximum human exposure. Also in rabbits, abortion and total resorption were seen with M1 administered during the gestation period. At the NOAEL for these effects, the rabbit systemic exposure to M1 was lower than the maximum human exposure.

In rats, no effects on male and female fertility were seen with riociguat, but its main metabolite (M1) produced a slight decrease in implantation rate at systemic exposure comparable to maximum human exposure.

Bone Toxicity

In fast growing, adolescent rats, effects on bone formation (i.e., an increase in overall bone mass) were seen. In adult rats, when treatment was initiated during adolescence, increased bone remodeling/hyperostosis in the femur was observed in the 26-week chronic toxicity study at steady state systemic exposures in the range of human therapeutic levels. No bone effects were seen when treatment was initiated in adult, full grown rats.

REFERENCES

1. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-56.
2. Geschka S, Kretschmer A, Sharkovska Y, Evgenov OV, Lawrenz B, Hucke A, et al. Soluble guanylate cyclase stimulation prevents fibrotic tissue remodeling and improves survival in salt-sensitive Dahl rats. *PLoS One*. 2011;6(7):e21853.
3. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29.
4. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:330-40.
5. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J*. 2010;36(4):792-9.
6. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):32-9.
7. Lang M, Kojonazarov B, Tian X, Kalymbetov A, Weissmann N, Grimminger F, et al. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats. *PLoS One*. 2012;7(8):e43433.
8. Mehta S, Helmersen D, Provencher S, Hirani N, Rubens FD, De Perrot M, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2010 Nov-Dec;17(6):301-34.
9. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, Bischoff E, Feurer A, Gerisch M, et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *ChemMedChem*. 2009;4(5):853-65.
10. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1973-81.
11. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, Middendorff R, Muller D, Schluter KD, et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;32(4):881-91.
12. Sharkovska Y, Kalk P, Lawrenz B, Godes M, Hoffmann LS, Wellkisch K, et al. Nitric oxide-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces organ damage in experimental low-renin and high-renin models. *J Hypertens*. 2010;28(8):1666-75.
13. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. [Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011;123(20):2263-73.

PART III: CONSUMER INFORMATION

Pr **ADEMPAS**[®]

Riociguat Tablets

This leaflet is Part 3 of a three-part "Product Monograph" published when ADEMPAS was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about ADEMPAS. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for:

ADEMPAS is indicated to treat adult patients with CTEPH (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) (WHO Group 4).

CTEPH is a disease where high blood pressure occurs in lung vessels (pulmonary arteries) which is caused by fixed blood clots hindering the blood flow. High pulmonary blood pressure in the lung vessels means that the heart needs to work harder to pump blood through the lungs. This causes people to feel tired, dizzy and short of breath.

ADEMPAS is intended for use in patients with CTEPH who cannot be operated (inoperable CTEPH) or in patients with persistent or recurrent high pulmonary blood pressure after surgical treatment.

What it does:

ADEMPAS contains riociguat, which is a soluble guanylate cyclase (sGC)-stimulator. It works by dilating the pulmonary arteries (the blood vessels that connect the heart to the lungs), lowering the high blood pressure and making it easier for the heart. This leads to an increase in exercise capacity (will increase a patient's ability to walk further) and an improvement of functional class (a World Health Organization measure of symptom severity and impact on daily activities).

When it should not be used:

- if you are hypersensitive (allergic) to ADEMPAS or any other ingredients in the tablet.
- if you are pregnant or planning to become pregnant.
- If you are breastfeeding or plan to breastfeed.
- if you are taking **sildenafil (VIAGRA, REVATIO)**, **tadalafil (CIALIS, ADCIRCA)**, **ildenafil (LEVITRA, STAXYN)**, **nitrates** (medicines used to treat

high blood pressure or heart disease) or **nitric oxide donors** (such as amyl nitrite) in any form.

What the medicinal ingredient is:

Riociguat.

What the nonmedicinal ingredients are:

Cellulose microcrystalline, croscopovidone, hypromellose 5cP, lactose monohydrate, magnesium stearate, sodium laurilsulfate. The film-coating is composed of ferric oxide red, ferric oxide yellow, hydroxypropylcellulose, hypromellose 3cP, propylene glycol, titanium dioxide.

What dosage forms it comes in:

Film-coated tablets: 0.5 mg (white), 1 mg (pale yellow), 1.5 mg (yellow-orange), 2 mg (pale orange), 2.5 mg (red-orange).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

BEFORE you use ADEMPAS talk to your doctor or pharmacist if you have or have had any of the following conditions:

- if you take PDE-5-inhibitors (such as sildenafil or tadalafil) used to **treat high blood pressure in the pulmonary arteries** (pulmonary arterial hypertension) or **male erectile dysfunction** (such as the above or vardenafil)
- if you feel **short of breath** during treatment with ADEMPAS, this can be caused by a build-up of fluid in the lungs (pulmonary veno-occlusive disease). Talk to your doctor.
- if you have recently experienced serious bleeding from the lung, or if you have undergone interventional treatment to stop **coughing up blood** (bronchial arterial embolization). In these cases the risk of bleeding from the lungs may increase further. Inform your doctor if you take medicines used to **prevent blood clots** (anticoagulants). You will be regularly monitored by your doctor.
- if you have **problems with your heart, circulation** or are on antihypertensive therapy
- if you take medicines used to **treat fungal infections** (e.g. ketoconazole, itraconazole), or medicines for the **treatment of HIV infection** (e.g. ritonavir).
- if you take **medicines against cancer** called tyrosine kinase inhibitors (e.g. erlotinib, gefitinib) or cyclosporine a medicine used to **prevent rejection**

of transplanted organs. In this case your doctor will have to check your blood pressure regularly.

- if you have low blood pressure.
- if your **liver is not working properly**, if your **kidneys are not working properly** or if you are on dialysis
- ADEMPAS is not recommended for patients under 18 years of age, because there is no information on its use in children and adolescents.
- Do not take ADEMPAS during pregnancy. If there is a chance you could become pregnant, use reliable forms of contraception while you are taking ADEMPAS. If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking ADEMPAS.
- If you are breast-feeding, ask your doctor or pharmacist for advice before taking ADEMPAS because it might harm your baby. A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to stop therapy with ADEMPAS.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

Drug-drug interaction

Drugs that may interact with ADEMPAS include:

- **nitric oxide donors** (such as amyl nitrite)
- **nitrates** (medicines used to treat high blood pressure or heart disease)
- PDE-5-inhibitors, [such as sildenafil (VIAGRA, REVATIO) or tadalafil (CIALIS, ADCIRCA)] medicines used to treat high blood pressure in the pulmonary arteries (pulmonary arterial hypertension) or male erectile dysfunction [such as the above or vardenafil (LEVITRA, STAXYN)]
- medicines used to treat fungal infections (e.g. **ketoconazole, itraconazole**)
- medicine for the treatment of HIV infection (e.g. **ritonavir**)
- **cyclosporine** (medicine used to prevent rejection of transplanted organs)
- **erlotinib (TARCEVA)** or **gefitinib (IRESSA)** (medicines against cancer)
- **phenytoin** and **carbamazepine** (antiepileptic medicines), **phenobarbitone** (antiepileptic medicine, sedative)
- **quinidine** (antiarrhythmic, antimalarial agent)

- **carvedilol** (for the treatment of heart failure and hypertension)

Drug-herb interaction

- **St. John's Wort** (herbal treatment for depression)

Drug-food interaction

- ADEMPAS contains **lactose**. If you have been told by any doctor that you have an intolerance to some sugars, inform your doctor before taking this medicinal product

Drug-lifestyle interaction

- If you **smoke**, it is recommended that you stop, as smoking may reduce the efficacy of ADEMPAS. Contact your doctor if you stop or start smoking during treatment as a dose adjustment might be required.

See also ABOUT THIS MEDICATION: When it should not be used, and SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM.

PROPER USE OF THIS MEDICATION

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Treatment should only be initiated and monitored by a doctor experienced in the treatment of CTEPH.

Usual adult dose

During the first weeks of treatment your doctor will need to measure your blood pressure at least every two weeks. This is required to decide on the correct dose of your medication (ADEMPAS is available in different strengths (0.5 mg to 2.5 mg)).

Initial treatment dose:

- Starting at one 1 mg tablet, three times daily for 2 weeks. Your physician may have prescribed 0.5 mg 3 times daily for 2 weeks, depending on your health status.
- Tablets should be taken three times a day, approximately 6 to 8 hours apart, with or without food.
- Your doctor will increase the strength of your tablet every 2 weeks to a maximum of 2.5 mg three times a day (maximum daily dose of 7.5 mg) unless you experience any side effects or very low blood pressure. If you may experience any side effects mentioned (*see below section 'SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN*

AND WHAT TO DO ABOUT THEM'), contact your doctor.

Maintenance dose:

Your doctor will continue to prescribe you ADEMPAS at the highest dose you are comfortable on unless you experience any side effect or very low blood pressure, symptoms like dizziness and fainting.

Overdose

In case of drug overdose, contact a health care practitioner, hospital emergency department or regional Poison Control Centre immediately, even if there are no symptoms.

You may experience the side effects mentioned below (*see section 'SIDE EFFECTS WHAT TO DO ABOUT THEM'*). Contact your doctor, he or she will treat any symptoms that follow.

Missed dose

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. If a dose is missed, treatment should be continued with the next dose as planned.

Stopped treatment

Don't stop taking ADEMPAS without talking to your doctor first, because this medicine prevents the development of a serious condition.

In case treatment has to be interrupted for 3 days or more, please contact your doctor before restart of treatment.

Other medicines

Medicines used to treat stomach disease or heartburn, such as aluminum hydroxide/ magnesium carbonate should be taken at least 1 hour after ADEMPAS.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The most **serious** side effects are **coughing up blood** (hemoptysis) and **bleeding from the lungs** (pulmonary hemorrhage); cases with fatal outcome were observed.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptom / Effect	Talk with your doctor or pharmacist		Stop taking drug and seek immediate emergency medical attention	
	Only if severe	In all cases		
Very common	Headache, dizziness	✓		
	Indigestion	✓		
	Swelling of limbs (edema peripheral)	✓		
	Nausea		✓	
	Diarrhea		✓	
	Vomiting		✓	
Common	Pain in stomach and bowels (gastrointestinal or abdominal pain), bloating, constipation or heartburn (gastroesophageal reflux disease)	✓		
	Reduction in red blood cells which can make your skin pale and cause weakness, tiredness, dizziness, headache, breathlessness, unusually fast heartbeat, or chest pain		✓	
	Unusually fast or irregular heartbeats (palpitations)		✓	
	Low blood pressure (lightheaded-ness, dizziness)		✓	
	Coughing up blood (mild to moderate)		✓	
	Nosebleed lasting more than 5 minutes		✓	
	Congestion in the nose (nasal congestion)		✓	
	Difficulty in swallowing		✓	
	Uncommon	Bleeding from the lung/coughing up blood (severe)	✓	✓

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptom / Effect	Talk with your doctor or pharmacist		Stop taking drug and seek immediate emergency medical attention
	Only if severe	In all cases	
Unknown	Allergic reactions (symptoms like sudden wheeziness and chest pain or tightness; or swelling of eyelids, face, lips, tongue or throat.)		✓

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking ADEMPAS, contact your doctor or pharmacist.

HOW TO STORE IT

Keep out of reach and sight of children. Store at room temperature between 15°C and 30°C. Do not use after the expiry date stated on the label.

REPORTING SUSPECTED SIDE EFFECTS

Canada Vigilance Program

You can report any suspected adverse reactions associated with the use of health products to the Canada Vigilance Program by one of the following 3 ways:

Report online at www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Call toll-free at 1-866-234-2345

Complete a Canada Vigilance Reporting Form and:

- Fax toll-free to 1-866-678-6789, or
- Mail to: Canada Vigilance Program
Health Canada
Postal Locator 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Postage paid labels, Canada Vigilance Reporting Form and the adverse reaction reporting guidelines are available on the MedEffect™ Canada Web site at www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

NOTE: Should you require information related to the management of the side effect, please contact your health professional. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

Bayer Inc.

You can report any suspected adverse reactions associated with the use of health products to Bayer Inc. by:

Toll-free telephone: 1-800-265-7382

Email: canada.medinfo@bayer.com

Regular Mail: Bayer Inc.

77 Belfield Road
Toronto, Ontario
M9W 1G6
Canada

NOTE: Should you require information related to the management of the side effect, please contact your health professional. Bayer Inc. does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

For more information, please contact your health professional or pharmacist first, or Bayer Medical Information at 1-800-265-7382 or canada.medinfo@bayer.com.

This document plus the full Product Monograph, prepared for health professionals can be found at: <http://www.bayer.ca> or by contacting the sponsor at the above-mentioned phone number and email address.

This leaflet was prepared by:

Bayer Inc.
77 Belfield Road
Toronto, Ontario M9W 1G6
Canada

Last revised: September 17, 2013

© 2013, Bayer Inc.

® ADEMPAS is a trademark of Bayer AG, and LEVITRA and STAXYN are registered trademarks, used under license by Bayer Inc.

All other trademarks are the property of their respective owners.

expanded Company Core Data Sheet

Adempas

Riociguat

0.5 mg film-coated tablets

1.0 mg film-coated tablets

1.5 mg film-coated tablets

2.0 mg film-coated tablets

2.5 mg film-coated tablets

Version ■■■

Based on GLC decision dated: ■■■ Sep ■■■■

For information only

< Italic text in brackets is explanatory only >

Text underlayed is optional

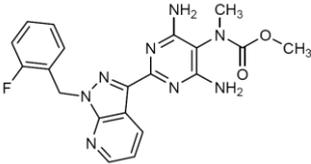
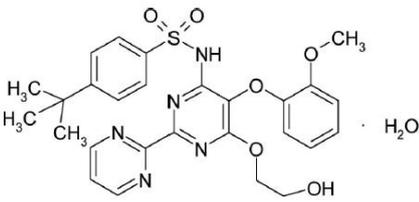
< Section numbering is optional >

1.7 同種同効品一覧表

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）を効能・効果として承認されている医薬品は2013年4月現在世界中において存在しない。

したがって、同種・同効品としては、類似する効能・効果である“肺動脈性肺高血圧症（PAH）”を本邦において承認取得している「ボセンタン水和物錠」、「アンブリセンタン錠」、「ベラプロストナトリウム錠」、「ベラプロストナトリウム徐放錠」、「シルデナフィルクエン酸塩錠」、「タダラフィル錠」、「エボプロステノールナトリウム」を掲載した。

表 1.7-1 同種同効品一覧 —リオシグアト、ボセンタン水和物—

一般的名称	リオシグアト (Riociguat)	ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)
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	トラクリア錠 62.5mg
会社名	バイエル薬品株式会社	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
承認年月日	—	2005年4月11日
再評価年月 再審査年月	—	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
構造式		
剤形・含量	フィルムコーティング錠 アデムパス錠 0.5mg : 1錠中, リオシグアト 0.5 mg含有 アデムパス錠 1.0mg : 1錠中, リオシグアト 1.0 mg含有 アデムパス錠 2.5mg : 1錠中, リオシグアト 2.5 mg含有	フィルムコート錠 1錠中ボセンタン 62.5mg (ボセンタン水和物 として 64.54mg) を含有する。
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 効能・効果に関連する使用上の注意 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。	肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス II、 III及びIV) WHO 機能分類は NYHA (New York Heart Association) 心機能分類を肺高血圧症に準 用したものである。[末尾の「参考」の項参 照] <効能・効果に関連する使用上の注意> 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血 圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有 効性・安全性は確立していない。
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1.0 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、	通常、成人には、投与開始から4週間は、ボ センタンとして1回62.5mgを1日2回朝夕 食後に経口投与する。投与5週目から、ボセ ンタンとして1回125mgを1日2回朝夕食後 に経口投与する。 なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ 適宜増減するが、最大1日250mgまでとする。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤投与中に、AST (GOT) 又は ALT (GPT)

一般的名称	リオシグアト (Riociguat)	ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)								
	<p>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。</p> <p>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 0.5 mg ずつ減量する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(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]</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>値が基準値上限の 3 倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="887 472 1410 864"> <thead> <tr> <th data-bbox="887 472 1082 528">AST (GOT) / ALT (GPT) 値</th> <th data-bbox="1082 472 1410 528">投与方法と肝機能検査の実施時期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="887 528 1082 667">>3 及び ≤5×ULN</td> <td data-bbox="1082 528 1410 667">減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 667 1082 804">>5 及び ≤8×ULN</td> <td data-bbox="1082 667 1410 804">投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 804 1082 864">>8×ULN</td> <td data-bbox="1082 804 1410 864">投与を中止し再投与してはならない。</td> </tr> </tbody> </table> <p>ULN: 基準値上限 *: 再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT 値は 3 日以内に確認し、2 週間後に再度確認後、上記の投与方法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。</p> <p>2. AST、ALT 値の上昇が肝障害の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状（関節痛、筋痛、発熱）などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の場合は投与を中止すること。</p> <p>3. 体重 40kg 未満の患者では忍容性を考慮し、投与 5 週目以降もボセンタンとして 1 回 62.5mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与することを考慮するなど、増量は慎重に検討すること。</p>	AST (GOT) / ALT (GPT) 値	投与方法と肝機能検査の実施時期	>3 及び ≤5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。	>5 及び ≤8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。	>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。
AST (GOT) / ALT (GPT) 値	投与方法と肝機能検査の実施時期									
>3 及び ≤5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。									
>5 及び ≤8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。									
>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。									
警告	—	<p>本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも 1 ヶ月に 1 回実施すること。なお、投与開始 3 ヶ月間は 2 週に 1 回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。</p> <p>[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p>								
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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]</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(2) 中等度あるいは重度の肝障害のある患者 [肝障害を増悪させるおそれがある]</p>								

一般的名称	リオシグアト (Riociguat)	ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)
	<ul style="list-style-type: none"> (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, 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) 〕 	<ul style="list-style-type: none"> (3) シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (4) グリベンクラミドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <ul style="list-style-type: none"> (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 1.0 mg 1 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 95 mm Hg 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 	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 投与開始前の AST(GOT)、ALT(GPT) 値のいずれか又は両方が基準値上限の 3 倍を超える患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある〕 (2) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (3) 低血圧の患者〔血圧を一層低下させるおそれがある〕 (4) ワルファリンを投与中の患者〔本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ず INR 値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切な INR 値になるまでは 2 週に 1 回の検査が望ましい。「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕

一般的名称	リオシグアト (Riociguat)	ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)
	<p>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。]</p> <p>(5) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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]</p> <p>(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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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]</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。[「禁忌」、「相互作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(2) 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1カ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照]</p> <p>(3) 副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[「慎重投与」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>(4) 本剤の投与を少なくとも8週間（目標投与量に達してから最低4週間投与）行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。</p> <p>(5) 本剤の投与によりヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。</p> <p>(6) 本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。</p> <p>(7) 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者に本剤を投与する場合、体液貯留の徴候（例えば体重の増加）に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。</p>

一般的名称	リオシグアト (Riociguat)	ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)																					
	<p>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 (<i>in vitro</i>) .</p> <p>(1)併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="347 913 868 1962"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>硝酸剤及び NO 供与剤 ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等</td> <td>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]</td> <td>細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用を増強する。</td> </tr> <tr> <td>PDE5 阻害剤 シルデナフィル、タダラフィル、シアルスアダシルカ、バルデナフィル塩酸塩水和物、レビトラ</td> <td>症候性低血圧を起すことがあるので、これら薬剤と併用しないこと。 [「薬物動態」の項参照]</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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、タダラフィル、シアルスアダシルカ、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、ポリコナゾール、ブイフ	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。	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。	<p>3. 相互作用 本剤は、主に薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP2C9、CYP3A4) で代謝される。主に CYP2C9、CYP3A4 で代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で本剤は CYP2C9、CYP3A4 の誘導物質であり、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤の血中濃度が低下することがある。また、<i>in vitro</i> 試験において本剤は CYP2C19 に誘導作用を示しており、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。</p> <p>[併用禁忌] (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="880 913 1425 1962"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン (サンディイミュン、ネオオーラル)、タクロリムス (プログラフ)</td> <td>(1)本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2)本剤との併用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。</td> <td>(1)シクロスポリンの CYP3A4 活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主に CYP3A4 で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2)本剤の CYP3A4 誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。</td> </tr> <tr> <td>グリベンクラミド (オイグルコン、ダオニール)</td> <td>本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が 2 倍に増加した。</td> <td>本剤との併用により、胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの</td> </tr> </tbody> </table>	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 (サンディイミュン、ネオオーラル)、タクロリムス (プログラフ)	(1)本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2)本剤との併用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	(1)シクロスポリンの CYP3A4 活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主に CYP3A4 で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2)本剤の CYP3A4 誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。	グリベンクラミド (オイグルコン、ダオニール)	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が 2 倍に増加した。	本剤との併用により、胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの
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、タダラフィル、シアルスアダシルカ、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、ポリコナゾール、ブイフ	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。	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。																					
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 (サンディイミュン、ネオオーラル)、タクロリムス (プログラフ)	(1)本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2)本剤との併用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	(1)シクロスポリンの CYP3A4 活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主に CYP3A4 で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2)本剤の CYP3A4 誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。																					
グリベンクラミド (オイグルコン、ダオニール)	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が 2 倍に増加した。	本剤との併用により、胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの																					

一般的名称	リオシグアト (Riociguat)			ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)																				
エンド HIVプロテ アーゼ阻害 剤 リトナビル ノーピア 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	これら薬剤と併用 しないこと。[「薬 物動態」の項参照]			上昇をもたらす可 能性がある。																				
[併用注意] (併用に注意すること)																								
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:15%;">薬剤名等</th> <th style="width:45%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width:40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ワルファリン</td> <td>本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。</td> <td>本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。</td> </tr> <tr> <td>ケトコナゾール*、フルコナゾール</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。</td> <td>ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>HMG-CoA還元酵素阻害薬(シンバスタチン等)</td> <td>本剤との併用により、シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。</td> <td>本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン</td> <td>本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td> <td>リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。</td> </tr> <tr> <td>Ca拮抗薬</td> <td>(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、Ca拮抗薬の血中濃度が低</td> <td>(1)両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の</td> </tr> </tbody> </table>							薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ワルファリン	本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。	ケトコナゾール*、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	HMG-CoA還元酵素阻害薬(シンバスタチン等)	本剤との併用により、シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。	Ca拮抗薬	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、Ca拮抗薬の血中濃度が低	(1)両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
ワルファリン	本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。																						
ケトコナゾール*、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。																						
HMG-CoA還元酵素阻害薬(シンバスタチン等)	本剤との併用により、シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。																						
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。																						
Ca拮抗薬	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、Ca拮抗薬の血中濃度が低	(1)両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の																						
(2) 併用注意 (併用に注意すること)																								
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:15%;">薬剤名等</th> <th style="width:45%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width:40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP1A1阻害剤 エルロチニブ、ゲフィチニブ</td> <td>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。</td> <td>CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>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。</td> <td>P-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。</td> </tr> <tr> <td>制酸剤 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]</td> <td>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]</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A阻害剤</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれが</td> <td>CYP3A阻害により本剤のクリアランス</td> </tr> </tbody> </table>							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]	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	本剤の血中濃度が上昇するおそれが	CYP3A阻害により本剤のクリアランス
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]	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	本剤の血中濃度が上昇するおそれが	CYP3A阻害により本剤のクリアランス																						

一般的名称	リオシグアト (Riociguat)			ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)		
	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	あるので、強いCYP3A 阻害薬との併用には注意すること。	スが低下する。	経口避妊薬	下する可能性がある。	血中濃度を低下させる可能性がある。
	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増加する。	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	本剤のCYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。 グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
	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増加する。	セイヨウオトギリソウ (セントジョーンズワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
				プロスタグランジン系薬物 (ベラプロストナトリウム, エボプロステノールナトリウム)	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。
				PDE5 阻害薬 (クエン酸シルデナフィル, 塩酸バルデナフィル)	(1) 本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2) 本剤との併用により、PDE5 阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3) 本剤との併用により、シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤のCYP3A4 誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5 阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3) 本剤のCYP3A4 誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
				HIV 感染症	本剤の血中濃度が	これらの薬剤の

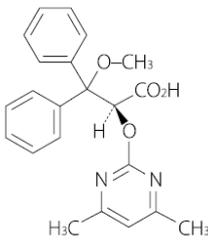
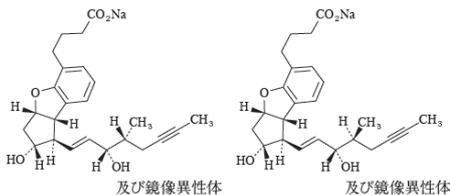
一般的名称	リオシグアト (Riociguat)	ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)			
	<p>4. 副作用 国際共同第Ⅲ相試験 2 試験[慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び肺動脈性肺高血圧症（国内未承認）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験]において、本剤が投与された 490 例（日本人 30 例を含む）中 304 例（62.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は頭痛 93 例（19.0％）、消化不良 72 例（14.7％）、浮動性めまい 65 例（13.3％）、低血圧 43 例（8.8％）等であった。（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。</p>	<table border="1" data-bbox="887 349 1420 470"> <tr> <td data-bbox="887 349 1023 470">治療薬（リトナビル等）</td> <td data-bbox="1023 349 1230 470">上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。</td> <td data-bbox="1230 349 1420 470">CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。</td> </tr> </table> <p>*経口剤、注射剤は国内未発売</p> <p>4. 副作用 国内臨床試験において、安全性解析対象症例 21 例中 14 例（66.7％）36 件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 件（33.3％）、倦怠感 3 件（14.3％）、筋痛 3 件（14.3％）及び肝機能異常 3 件（14.3％）であった。また、21 例中 10 例（47.6％）33 件に臨床検査値異常が認められた。主な臨床検査値異常は、AST（GOT）上昇 5 件（23.8％）、ALT（GPT）上昇 5 件（23.8％）、γ-GT（GTP）上昇 3 件（14.3％）、ヘモグロビン減少 3 件（14.3％）及び白血球数減少 3 件（14.3％）であった（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣの申請時）。また、WHO 機能分類クラスⅡ患者の国内臨床試験において、安全性解析対象症例 19 例中 12 例（63.2％）22 件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能異常 4 例（21.1％）5 件、肝機能検査異常 2 例（10.5％）2 件及び頭痛 1 例（5.3％）4 件であった（効能追加申請時）。</p> <p>海外臨床試験において安全性評価対象症例 235 例中で認められた主な副作用は、頭痛 45 件（19.2％）、浮動性めまい 26 件（11.1％）、肝機能障害 25 件（10.6％）、呼吸困難 21 件（8.9％）、潮紅 16 件（6.8％）、嘔気 13 件（5.5％）、下肢浮腫 12 件（5.1％）、動悸 10 件（4.3％）、疲労 10 件（4.3％）、下痢 10 件（4.3％）、鼻出血 10 件（4.3％）、低血圧 9 件（3.8％）、胸痛 8 件（3.4％）及び肺高血圧症増悪 8 件（3.4％）であった。また、異常が認められた主な臨床検査値は、ALT（GPT）上昇 22 件、AST（GOT）上昇 17 件、ヘモグロビン減少 13 件、Al-P 上昇 10 件及びヘマトクリット減少 6 件であった（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣの申請時）。また、WHO 機能分類クラスⅡ患者の海外臨床試験において、安全性解析対象症例 93 例中 31 例（33.3％）55 件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能検査異常 7 例（7.5％）、末梢性浮腫 5 例（5.4％）、頭痛 4 例（4.3％）、ALT 増加 2 例（2.2％）、AST 増加 2 例（2.2％）、貧血 2 例（2.2％）、潮紅 2 例（2.2％）、体</p>	治療薬（リトナビル等）	上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
治療薬（リトナビル等）	上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。			

一般的名称	リオシグアト (Riociguat)	ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)																																																																																
	<p>(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]</p> <p>(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。</p> <table border="1" data-bbox="347 1294 868 1957"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛, 浮動性めまい</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td>鼻閉</td> <td>鼻出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>消化不良</td> <td>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</td> <td></td> <td>胃腸炎</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>低血圧, 動悸, 潮紅, 失神</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>末梢性浮腫, 疲労, 顔面浮腫</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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			<p>液貯留 2 例 (2.2%) 及び呼吸困難 2 例 (2.2%) であった (効能追加申請時)。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 重篤な肝機能障害 (1.3%^{注1)}) : AST (GOT) , ALT (GPT) 等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。 [「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照] 2) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血 (頻度不明^{注2)}) : 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血 (ヘモグロビン減少) があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。 [「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) その他の副作用 (国内及び海外データ) 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量及び投与中止など適切な処置をとること。</p> <table border="1" data-bbox="880 1294 1415 1957"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛</td> <td>体位性めまい</td> <td>浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>ほてり、潮紅、血圧低下</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td></td> <td>悪心、嘔吐、下痢</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td>肝機能異常</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td></td> <td>皮膚炎、そう痒症、発疹</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織障害</td> <td>筋痛</td> <td>背部痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所様態</td> <td>倦怠感</td> <td>下肢浮腫、疲労</td> <td>発熱、浮腫</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GT (GTP) 上</td> <td>Al-P 上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリツ</td> <td>血小板数減少、ビリルビン上昇</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}	神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい	心臓障害		動悸		血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下		胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢	肝胆道系障害	肝機能異常			皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹	筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛		全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫	臨床検査	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GT (GTP) 上	Al-P 上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリツ	血小板数減少、ビリルビン上昇
	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																																																																																
	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																																															
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい																																																																															
心臓障害		動悸																																																																																
血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下																																																																																
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢																																																																															
肝胆道系障害	肝機能異常																																																																																	
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹																																																																															
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛																																																																																
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫																																																																															
臨床検査	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GT (GTP) 上	Al-P 上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリツ	血小板数減少、ビリルビン上昇																																																																															

一般的名称	リオシグアト (Riociguat)	ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)									
	<p>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〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。</p> <p>9. 適用上の注意</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="882 344 1018 456">昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少</td> <td data-bbox="1018 344 1150 456">ト減少</td> <td data-bbox="1150 344 1283 456"></td> <td data-bbox="1283 344 1426 456"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 456 1018 512">代謝及び栄養障害</td> <td data-bbox="1018 456 1150 512"></td> <td data-bbox="1150 456 1283 512"></td> <td data-bbox="1283 456 1426 512">体液貯留</td> </tr> </table>	昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	ト減少			代謝及び栄養障害			体液貯留	<p>注1) 海外臨床試験成績より算出した。 注2) 自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。</p> <p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。</p> <p>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婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形性が報告されている〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕</p> <p>7. 小児等への投与 低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない〕（「臨床成績」〈参考情報〉の項参照）</p> <p>8. 過量投与 過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。</p> <p>9. 適用上の注意</p>
昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	ト減少										
代謝及び栄養障害			体液貯留								

一般的名称	リオシグアト (Riociguat)	ボセンタン水和物 (Bosentan hydrate)
	<p>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。]</p>	<p>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]</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受精能低下が認められた。</p> <p>(2) 海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。</p>
添付文書の作成年月	—	2012年11月

表 1.7-2 同種同効品一覧表 —アンブリセentan、ベラプロストナトリウム—

一般的名称	アンブリセentan (Ambrisentan)	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)
販売名	ヴォリブリス錠 2.5mg	ドルナー錠 20 μ g 等
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	東レ株式会社 等
承認年月日	2010年7月23日	1992年1月21日
再評価年月 再審査年月	—	再審査結果：2012年12月
規制区分	処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
構造式		
剤形・含量	フィルムコーティング錠 1錠中にアンブリセentan 2.5mg を含有する。	フィルムコーティング錠 1錠中に日局ベラプロストナトリウムを 20 μ g 含有する。
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 効能・効果に関連する使用上の注意 WHO 機能分類クラスIVの患者における有効性及び安全性は確立していない。	○ 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 ○ 原発性肺高血圧症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 原発性肺高血圧症 (1) 原発性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。 (2) 本剤は経口投与であるため、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善が見られない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
用法・用量	通常、成人にはアンブリセentanとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。 用法・用量に関連する使用上の注意 シクロスポリンと併用する場合には、本剤は1日1回5mgを上限として投与すること（「併用注意」の項参照）。	○ 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120 μ gを3回に分けて食後に経口投与する。 ○ 原発性肺高血圧症 通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日60 μ gを3回に分けて食後に経口投与することから開始し、症状（副作用）を十分観察しながら漸次増量する。増量する場合には、投与回数を1日3~4回とし、最高用量を1日180 μ gとする。

一般的名称	アンブリセentan (Ambrisentan)	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)
		<p><用法・用量に関連する使用上の注意> 原発性肺高血圧症 原発性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。</p>
警告	—	—
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重度の肝障害のある患者 [重度の肝障害のある患者における使用経験がない。また、類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。] 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 出血している患者 (血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、眼底出血等) [出血を増大するおそれがある。] (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
原則禁忌	—	—
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> (1) 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ (AST (GOT)、ALT (GPT)) のいずれかが基準値上限の3倍を超える患者 [肝機能障害を増悪させるおそれがある。] (2) 中等度の肝障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある (「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)。] (3) 重度の貧血の患者 [貧血が悪化するおそれがある (「重要な基本的注意」の項参照)。] (4) 重度の腎障害のある患者 [重度の腎障害のある患者における本剤の使用経験が少ない。] 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回肝機能検査を実施すること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ (AST (GOT)、ALT (GPT)) 上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> (1) 抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者 (「相互作用」の項参照) (2) 月経期間中の患者 [出血傾向を助長するおそれがある。] (3) 出血傾向並びにその素因のある患者 [出血傾向を助長するおそれがある。] (4) 高度の腎機能障害のある患者 [曝露量 (AUC) が増加するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)] 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の有効成分は「ケアロード LA 錠 60μg」、「ベラサス LA 錠 60μg」と同一であるが、原発性肺高血圧症において用法・用量が異なることに注意すること。 (2) 原発性肺高血圧症において「ケアロード LA 錠 60μg」、「ベラサス LA 錠 60μg」から本剤へ切り替える場合には、「ケアロード LA 錠 60μg」、「ベラサ

一般的名称	アンブリゼンタン (Ambrisentan)	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)												
	<p>が発現した場合には本剤の投与を中止すること。</p> <p>(2) 本剤を含むERAの投与によりヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始1ヵ月後に血液検査を実施すること。また、その後も定期的に検査を実施することが望ましい(「重大な副作用」の項参照)。</p> <p>(3) 肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、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、本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。</p> <p>(4) 本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について指導し、必要に応じて妊娠検査を行うこと。</p> <p>① 妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性</p> <p>② 本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること</p> <p>③ 妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること</p> <p>(5) 本剤の国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められているので、出血の危険因子を有する患者に本剤を投与する際には、出血の危険性に注意すること。</p> <p>(6) 特発性肺線維症 (IPF) を対象とした海外臨床試験において、本剤投与によりIPFの病態増悪リスクの増加の可能性が示されている。肺の線維化を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する際は、肺線維症の治療に精通した呼吸器科医に相談するなど、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(「その他の注意」の項参照)。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="359 1836 869 1982"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>シクロスポリンとの併用により本剤のAUCが約2倍になるとの報告がある。併</td> <td>詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、</td> </tr> </tbody> </table>	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	シクロスポリンとの併用により本剤のAUCが約2倍になるとの報告がある。併	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、	<p>ス LA錠 60μg」の最終投与時から12時間以上が経過した後に、本剤をベラプロストナトリウムとして原則1日60μgを3回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、「ケアロード LA錠 60μg」、「ベラサス LA錠 60μg」と同用量の本剤に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。(「薬物動態」の項参照)</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="901 1836 1412 1982"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤 ワルファリン 等</td> <td>出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合</td> <td>相互に作用を増強することがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤 ワルファリン 等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合	相互に作用を増強することがある。
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	シクロスポリンとの併用により本剤のAUCが約2倍になるとの報告がある。併	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
抗凝血剤 ワルファリン 等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合	相互に作用を増強することがある。												

一般的名称	アンブリセentan (Ambrisentan)		ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)		
	用する場合には、本剤は1日1回5mgを上限として投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。	本剤の血中濃度が上昇する。	抗血小板剤 アスピリン チクロピジン 等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等	には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
	<p>4. 副作用 国内臨床試験において、本剤が投与された25例中、22例（88.0％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛9例（36.0％）、潮紅8例（32.0％）、鼻閉6例（24.0％）であった（承認時及び製造販売後臨床試験終了時の集計）。 海外臨床試験において、本剤が投与された261例中、103例（39.5％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛29例（11.1％）、末梢性浮腫25例（9.6％）、鼻閉10例（3.8％）であった（承認時）。</p>		プロスタグランジン I ₂ 製剤 エボプロステノール ベラプロスト ^{注1)} エンドセリン受容体拮抗剤 ボセンタン	血圧低下を助長するおそれがあるので、血圧を十分に観察すること。	相互に作用を増強することが考えられる。
			<p>注1) 同一有効成分を含有する「ケアロード LA錠 60 μg」、「ベラサス LA錠 60 μg」等との併用に注意すること。</p>		
			<p>4. 副作用 ○ 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 総症例 7,515例中、370例（4.9％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛91例（1.2％）、顔面潮紅60例（0.8％）、ほてり39例（0.5％）、下痢29例（0.4％）、嘔気20例（0.3％）等であった。 （再審査結果通知：1999年3月）</p> <p>○ 原発性肺高血圧症 肺高血圧症の臨床試験において総症例40例中、24例（60.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛9例（22.5％）、LDH上昇5例（12.5％）、ビリルビン上昇4例（10.0％）、ほてり、下痢、嘔気、トリグリセライド上昇各3例（7.5％）等であった。（効能追加時：1999年9月） 使用成績調査において総症例244例中、57例（23.4％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛15例（6.1％）、AST（GOT）上昇9例（3.7％）、ALT（GPT）上昇、ほてり各8例（3.3％）、顔面潮紅、倦怠感各4例（1.6％）等であった。このうち、小</p>		

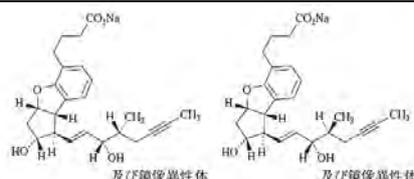
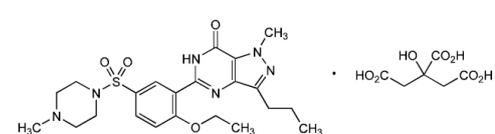
一般的名称	アンブリゼンタン (Ambrisentan)	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)								
	<p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 貧血 (12.0%) : 貧血 (ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 体液貯留 (4.0%) : 体液貯留があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与など適切な処置を行うこと。 3) 心不全 (頻度不明^{注1)}) : 体液貯留に関連し、心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には心不全の原因を確認し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="354 1944 874 2004"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>過敏症反応 (血管)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症	過敏症反応 (血管)			<p>児 (15 歳未満) については 66 例中、14 例 (21.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、その内訳は鼻出血、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇各 3 例 (4.5%)、頭痛、ほてり各 2 例 (3.0%)、貧血、ふらつき、頭蓋内出血、眼痛、動悸、動静脈瘤、顔面潮紅、血圧低下、嘔気、肝機能障害、顎関節痛、顎痛、肺動静脈瘤、倦怠感、プロトロンビン時間延長各 1 例 (1.5%) であった。 (再審査結果通知 : 2012 年 12 月)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 出血傾向 [脳出血 (0.1%未満)、消化管出血 (0.1%未満)、肺出血 (0.1%未満)、眼底出血 (0.1%未満)] : 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) ショック (0.1%未満)、失神 (0.1%未満)、意識消失 (0.1%未満) : ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 間質性肺炎 (頻度不明^{注2)}) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 肝機能障害 (0.1%未満) : 黄疸や著しい AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 狭心症 (頻度不明^{注2)}) : 狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 心筋梗塞 (頻度不明^{注2)}) : 心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれることが</p>
	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}							
過敏症	過敏症反応 (血管)									

一般的名称	アンブリセentan (Ambrisentan)				ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)					
	浮腫、発疹等)				あるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。					
精神神経系	頭痛	めまい			0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}	出血傾向 ^{注3)}	出血傾向、皮下出血、鼻出血	
循環器	潮紅	動悸			貧血	好酸球増多、白血球増多、血小板減少、白血球減少		血液 ^{注3)}		
呼吸器	鼻閉 ^{注2)} 、鼻出血、喀血		呼吸困難 ^{注3)} 、副鼻腔炎、咽頭炎		過敏症 ^{注3)}	発疹	湿疹、そう痒、蕁麻疹	精神・神経系	頭痛、めまい、ふらつき	立ちくらみ、眠気、もうろう状態、しびれ感、振戦
消化器		便秘、悪心	腹痛、嘔吐		消化器系	嘔気、下痢、食欲不振、上腹部痛、胃不快感	胃潰瘍、嘔吐、胃障害、口渇、胸やけ、腹痛	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、Al-P 上昇
肝臓			トランスアミナーゼ上昇		腎臓	BUN 上昇	血尿	循環器系	顔面潮紅、ほてり、のぼせ、動悸、潮紅	頻尿
全身症状		末梢性浮腫、疲労	無力症		その他	倦怠感、トリグリセライド上昇	浮腫、疼痛、胸部不快感、胸痛、関節痛、息苦しさ、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、顎痛	発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。 注2) 自発報告によるものについては頻度不明。 注3) 異常が認められた場合には投与を中止すること。	黄疸	背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、脱力感
<p>注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>注2) 用量依存的に発現する。</p> <p>注3) 海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。</p>					<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので注意すること。[海外臨床試験において、末梢性浮腫の多くは軽度から中等度であったが、高齢者では発現する可能性が高く、重症例が多い傾向が示唆された。]</p>					
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性(ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、</p>					<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者には用量に留意して投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]</p>					
<p>(2) 授乳中又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、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)</p>					<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、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)</p>					

一般的名称	アンブリゼンタン (Ambrisentan)	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)
	<p>底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈)が認められている。]</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。 [授乳動物(ラット)において出生児の生存率低下がみられたことから、乳汁に移行する可能性がある。]</p> <p>7. 小児等への投与 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。]</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状：本剤 50mg 及び 100mg (推奨最高用量の 5 倍から 10 倍) を健康成人に単回投与したところ、本剤との関連性が否定できない頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心及び鼻閉が発現した。また、本剤の作用機序より、過量投与時には低血圧を引き起こす可能性が考えられる。 処置：重度の低血圧が発現した場合には適切な対症療法を行うこと。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：以下の点について指導すること。</p> <p>(1) 本剤は PTP シートから取り出して服用すること (PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。</p> <p>(2) PTP シートからの取り出しは、裏のラベルを剥がした後、指の腹で押し出すこと。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) ラットでは精細管萎縮、精子形態異常、精子数減少、交尾率及び受胎率の低値が、イヌでも精細管萎縮、空胞化、拡張などが認められている。なお、ヒトの男性生殖能に対する影響は不明である。</p> <p>(2) ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では高濃度で染色体の構造異常がみられたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラットを用いる小核試験及び肝不定期 DNA 合成試験の結果は陰性で</p>	<p>で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。 (慢性動脈閉塞症においては使用経験がない。原発性肺高血圧症においては使用経験が少ない。)</p> <p>8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>9. その他の注意 慢性動脈閉塞症において本剤を 1 日 180 μg 投与したとき、副作用発現頻度が高くなるとの報告がある。</p>

一般的名称	アンブリセentan (Ambrisentan)	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)
	<p>あった。</p> <p>(3) ラットでは鼻腔の炎症及び鼻甲介骨過形成がみられ、イヌでは炎症のみが認められている。</p> <p>(4) 適応外であるが、海外で実施された特発性肺線維症 (IPF) 患者 492 例 (うち二次性肺高血圧症患者 54 例) を対象としたプラセボ対照臨床試験の中間解析の結果、IPF の病態の悪化 (呼吸器系の障害による入院を含む) 又は死亡がプラセボ群と比較して本剤投与群で多くみられ (本剤投与群 329 例中 90 例 (27%)、プラセボ群 163 例中 28 例 (17%))、試験が中止された。</p>	
添付文書の作成年月	2012 年 12 月	2013 年 1 月

表 1.7-3 同種同効品一覧表 —ベラプロストナトリウム、シルデナフィルクエン酸塩—

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)	シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)
販売名	ケアロード LA 錠 60 μ g	レバチオ錠 20mg
会社名	東レ株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	2007年10月19日	2008年1月25日
再評価年月 再審査年月	—	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	処方せん医薬品
構造式	 及び鏡像異性体	
剤形・含量	素錠 1錠中に日局ベラプロストナトリウムを 60 μ g 含有する。	フィルムコート錠 1錠中にシルデナフィルクエン酸塩 28.090mg (シルデナフィルとして 20mg) を含有する。
効能・効果	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) 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。 (2) 肺高血圧症の WHO 機能分類クラスIV※の患者における有効性・安全性は確立していない。また、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善がみられない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 ※ WHO 機能分類は NYHA (New York Heart Association) 心機能分類を肺高血圧症に準用したものである。(末尾の「参考」の項参照)	肺動脈性肺高血圧症 [効能・効果に関連する使用上の注意] 肺高血圧症に関するWHO機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。
用法・用量	通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日 120 μ g を2回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状(副作用)を十分観察しながら漸次増量する。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日 360 μ g までとし、2回に分けて朝夕食後に経口投与する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 肺動脈性肺高血圧症は薬物療法に対する	通常、成人にはシルデナフィルとして1回 20mgを1日3回経口投与する。

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)	シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)
	忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。	
警告	—	本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬が投与されないよう十分注意すること。 [「禁忌」の項参照] ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。
禁忌	(次の患者には投与しないこと) (1) 出血している患者 (血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、眼底出血等) [出血を増大するおそれがある。] (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)	(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) 硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) を投与中の患者 [「警告」、「相互作用」の項参照] (3) 重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh Class C) (4) リトナビル、ダルナビル、インジナビル、イトラコナゾール及びテラプレビルを投与中の患者 [「相互作用」の項参照] (5) 塩酸アミオダロン (経口剤) を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
原則禁忌	—	—
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) 抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者 (「相互作用」の項参照) (2) 月経期間中の患者 [出血傾向を助長するおそれがある。] (3) 出血傾向並びにその素因のある患者 [出血傾向を助長するおそれがある。]	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者 [これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。] (2) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者 [ニトロプルシドナトリウム (NO 供与薬) の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)	シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の有効成分は「ドルナー錠 20μg」、 「プロサイリン錠 20」と同一であるが、 用法・用量が異なることに注意すること。</p> <p>(2) 本剤から「ドルナー錠 20μg」、「プ</p>	<p>性は確立していない。]</p> <p>(3) チトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害薬 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等) を投与中の患者 [本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。 (「相互作用」の項参照)]</p> <p>(4) 重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス : Ccr < 30mL/min) のある患者 [血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。 (「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(5) 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者 [血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。 (「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(6) α 遮断薬を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(7) 低血圧 (血圧 < 90/50mmHg)、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者 [本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。]</p> <p>(8) 網膜色素変性症患者 [網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。]</p> <p>(9) カルペリチドを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(10) 高齢者 [「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>(11) 陰茎の構造上欠陥 (屈曲、陰茎の繊維化、Peyronie 病等) のある患者 [本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。]</p> <p>(12) 鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病等の患者 [持続勃起症の素因となり得る。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。</p>

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)	シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)																								
	<p>ロサイリン錠 20」へ切り替える場合には、本剤最終投与時から 12 時間以上が経過した後に、「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」をベラプロストナトリウムとして原則 1 日 60μg を 3 回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、本剤と同用量の「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。（「薬物動態」の項参照）</p>	<p>(2) 肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。</p> <p>(3) めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。</p> <p>(4) 出血の危険因子（ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者に本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まることがあるため、必要に応じて適切な処置を行うこと。[「相互作用」の項参照]</p> <p>(5) 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(6) 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]</p>																								
	<p>3. 相互作用</p>	<p>3. 相互作用</p>																								
	<p>併用注意（併用に注意すること）</p>	<p>本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。CYP2C9 もわずかではあるが関与している。[「薬物動態」の項参照]</p>																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤 ワルファリン 等</td> <td>出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td> <td>相互に作用を増強することがある。</td> </tr> <tr> <td>抗血小板剤 アスピリン チクロピジン 等</td> <td>出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td> <td>相互に作用を増強することがある。</td> </tr> <tr> <td>血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等</td> <td>出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td> <td>相互に作用を増強することがある。</td> </tr> <tr> <td>プロスタグ</td> <td>血圧低下を助長する</td> <td>相互に作用を増強することがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤 ワルファリン 等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。	抗血小板剤 アスピリン チクロピジン 等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。	血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。	プロスタグ	血圧低下を助長する	相互に作用を増強することがある。	<p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>硝酸薬及び NO 供与薬 (ニトグリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) [「警告」の項参照]</td> <td>併用により、降圧作用を増強することがある。</td> <td>NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。</td> </tr> <tr> <td>リトナビル (ノービ)</td> <td>本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td>CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	硝酸薬及び NO 供与薬 (ニトグリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) [「警告」の項参照]	併用により、降圧作用を増強することがある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。	リトナビル (ノービ)	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
抗凝血剤 ワルファリン 等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。																								
抗血小板剤 アスピリン チクロピジン 等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。																								
血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。																								
プロスタグ	血圧低下を助長する	相互に作用を増強することがある。																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
硝酸薬及び NO 供与薬 (ニトグリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) [「警告」の項参照]	併用により、降圧作用を増強することがある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。																								
リトナビル (ノービ)	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害する。																								

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)			シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)														
	ランジン I ₂ 製剤 エポプロステノール ベラプロスト _{ト注1)} エンドセリン受容体拮抗剤 ボセンタン	おそれがあるので、 血圧を十分に観察すること。	強することが考えられる。	ア) ダルナビル (プリジスタ) インジナビル (クリキシバン) イトラコナゾール (イトリノール) テラプレビル (テラビック)	る。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度 (C _{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加した。 [「薬物動態」の項参照]	害するおそれがある。												
	注 1) 同一有効成分を含有する「ドルナー錠 20 μg」、「プロサイリン錠 20」等との併用に注意すること。			塩酸アミオダロン (アンカロン錠)	塩酸アミオダロンによる QTc 延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬と塩酸アミオダロンの併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある。												
(2) 併用注意 (併用に注意すること)																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">薬剤名等</th> <th style="width: 40%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="901 1108 1037 1489">CYP3A4 阻害薬 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等)</td> <td data-bbox="1037 1108 1244 1489">本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。 サキナビル、エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.5~2.6 倍及び 1.6~3.1 倍に増加した。 [「薬物動態」の項参照]</td> <td data-bbox="1244 1108 1428 1489">CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="901 1489 1037 1803">CYP3A4 誘導薬 (デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等)</td> <td data-bbox="1037 1489 1244 1803">本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</td> <td data-bbox="1244 1489 1428 1803">これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="901 1803 1037 2004">ボセンタン (トラクリア)</td> <td data-bbox="1037 1803 1244 2004">(1) 本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2) ボセンタンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下</td> <td data-bbox="1244 1803 1428 2004">(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) ボセンタンにより誘導された代謝酵素によ</td> </tr> </tbody> </table>							薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害薬 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等)	本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。 サキナビル、エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、C _{max} 及び AUC がそれぞれ 1.5~2.6 倍及び 1.6~3.1 倍に増加した。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。	CYP3A4 誘導薬 (デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等)	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。	ボセンタン (トラクリア)	(1) 本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2) ボセンタンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) ボセンタンにより誘導された代謝酵素によ
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
CYP3A4 阻害薬 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等)	本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。 サキナビル、エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、C _{max} 及び AUC がそれぞれ 1.5~2.6 倍及び 1.6~3.1 倍に増加した。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。																
CYP3A4 誘導薬 (デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等)	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。																
ボセンタン (トラクリア)	(1) 本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2) ボセンタンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) ボセンタンにより誘導された代謝酵素によ																

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)	シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)		
	<p>4. 副作用 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験において総症例 46 例中、45 例 (97.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、その主なものは頭痛 34 例 (73.9%)、顔面潮紅 31 例 (67.4%)、ほてり 26 例 (56.5%)、嘔気 13 例 (28.3%)、倦怠感 13 例 (28.3%)、下痢 10 例 (21.7%)、動悸 8 例 (17.4%)、腹痛 8 例 (17.4%) 等であった。 (承認時)</p>		し、Cmax 及び AUC がそれぞれ 0.45 倍及び 0.37 倍に減少した。 [「薬物動態」の項参照]	り、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
		降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
		α 遮断薬	ドキサゾリン等の α 遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前に α 遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
		カルペリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
		ビタミン K 拮抗薬 (ワルファリン)	併用により出血 (鼻出血等) の危険性が高まることがある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法 (鼻粘膜を乾燥させる) や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。
				<p>4. 副作用 外国で実施された第Ⅲ相試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)、第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験及びエポプロステノールとの併用投与試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 408 例のうち 303 例に副作用が発現し、発現率は 74.3% であった。主な副作用は頭痛 (40.7%)、消化不良 (13.5%)、潮紅 (13.2%)、悪心 (10.5%)、下痢 (10.3%) 等であった。 (承認時までの調査の集計)</p>

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)	シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)																								
	<p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 出血傾向 [脳出血 (頻度不明^{注2)})、消化管出血 (頻度不明^{注2)})、肺出血 (頻度不明^{注2)})、眼底出血 (頻度不明^{注3)})] : 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) ショック (頻度不明^{注2)})、失神 (10%未満)、意識消失 (10%未満) : ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 間質性肺炎 (頻度不明^{注2)}) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 肝機能障害 (頻度不明^{注3)}) : 黄疸や著しいAST (GOT) 、ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 狭心症 (頻度不明^{注3)}) : 狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 心筋梗塞 (頻度不明^{注3)}) : 心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="354 1912 874 2000"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>出血傾向^{注4)}</td> <td></td> <td>出血傾向、皮下出血、鼻出血</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	10%未満	頻度不明	出血傾向 ^{注4)}		出血傾向、皮下出血、鼻出血		<p>国内臨床試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 44 例のうち 25 例に副作用が発現し、発現率は 56.8%であった。主な副作用は頭痛 (22.7%)、潮紅 (18.2%)、鼻出血 (6.8%)、めまい (4.5%)、下痢 (4.5%) 等であった。(製造販売後臨床試験終了時の集計)</p> <table border="1" data-bbox="900 1792 1410 1989"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1%以上 5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛、めまい</td> <td>錯感覚、片頭痛</td> <td>感覚鈍麻、失神</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>潮紅</td> <td>低血圧、ほてり</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>消化不良、悪心、下痢、腹痛</td> <td>嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患</td> <td>腹部不快感、便秘</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	神経系障害	頭痛、めまい	錯感覚、片頭痛	感覚鈍麻、失神	血管障害	潮紅	低血圧、ほてり		胃腸障害	消化不良、悪心、下痢、腹痛	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘
	10%以上	10%未満	頻度不明																							
出血傾向 ^{注4)}		出血傾向、皮下出血、鼻出血																								
	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満																							
神経系障害	頭痛、めまい	錯感覚、片頭痛	感覚鈍麻、失神																							
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり																								
胃腸障害	消化不良、悪心、下痢、腹痛	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘																							

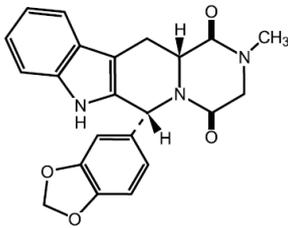
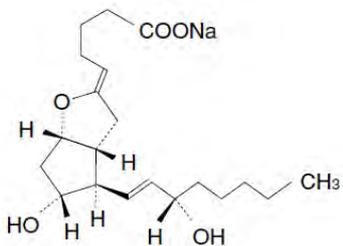
一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)				シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)			
血液 ^{注4)}		白血球減少、白血球増多、血小板減少	貧血 ^{注2)} 、好酸球増多 ^{注3)}	筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛、筋痛	筋痙縮、関節痛、顎痛、背部痛、頸部痛		
過敏症 ^{注4)}		そう痒	発疹 ^{注2)} 、湿疹 ^{注3)} 、紅斑 ^{注3)} 、蕁麻疹 ^{注3)}	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻閉、咳嗽、呼吸困難、鼻出血	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎	
精神・神経系	頭痛、ふらつき、不眠	眠気、めまい、立ちくらみ、もうろう状態、浮遊感、しびれ感	振戦 ^{注2)}	眼障害	色視症(青視症、黄視症など)、霧視	視覚障害、眼充血、結膜充血、白内障、羞明、光視症、眼部不快感、視覚の明るさ、網膜出血、結膜炎	眼出血、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、色覚異常、眼痛、屈折障害、光輪視、複視、視野欠損	
消化器系	嘔気、下痢、腹痛、胃不快感、嘔吐	上腹部痛、食欲不振	胃潰瘍 ^{注3)} 、胃障害 ^{注3)} 、口渴 ^{注2)} 、胸やけ ^{注2)}	皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑、多汗症		
肝臓		ALT (GPT) 上昇	黄疸 ^{注3)} AST (GOT) 上昇 ^{注2)} 、γ-GTP 上昇 ^{注2)} 、LDH 上昇 ^{注2)} 、ビリルビン上昇 ^{注2)} 、Al-P 上昇 ^{注2)}	全身障害及び投与局所様態		浮腫、疲労、胸痛、疼痛、無力症	発熱、胸部不快感、倦怠感、熱感	
腎臓		血尿	頻尿 ^{注3)} 、BUN 上昇 ^{注2)}	心臓障害		動悸	心粗動、頻脈	
循環器系	顔面潮紅、ほてり、動悸	血圧低下、潮紅、頻脈	のぼせ ^{注3)}	精神障害			不眠症	
その他	倦怠感、浮腫、疼痛	胸部不快感、胸痛、息苦しさ、関節痛、筋痛、顎痛、頸部痛、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、脱力感	脱毛 ^{注2)} 、咳嗽 ^{注2)} 、背部痛 ^{注2)} 、トリグリセライド上昇 ^{注2)}	代謝及び栄養障害		食欲不振		
				臨床検査			ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、体重減少	
<p>注2) 自発報告によるものについては頻度不明。 注3) 本剤投与では認められていないが、同一有効成分を含有する「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」の投与で認められた副作用のため頻度不明。 注4) 異常が認められた場合には投与を中止すること。</p>				<p>注：国内臨床試験1試験及び外国で実施された臨床試験3試験の結果を合算した。外国試験3試験における本剤の投与量は、20mg 1日3回、40mg 1日3回、80mg 1日3回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は20mg 1日3回）。</p>				
<p>5. 高齢者への投与 高齢者には用量に留意して投与すること。 [一般に高齢者では生理機能が低下している。]</p>				<p>5. 高齢者への投与 高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]</p>				
<p>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婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、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)]</p>				<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]</p>				

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)	シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)
	<p>で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 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。)</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。]</p> <p>(2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>(2) 授乳婦 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。]</p> <p>7. 小児等への投与 低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>(1) 症状 外国において、健康被験者に800mgまで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200mg投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。</p> <p>(2) 措置方法 過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。</p> <p>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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多く</p>

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)	シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)
		<p>が心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。</p> <p>(2) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬に関する市販後調査では、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の危険因子 [年齢 (50 歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等] を有していた。</p> <p>(3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含む PDE5 阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。</p> <p>(4) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。</p> <p>(5) ラットの経口 1 ヶ月毒性試験では 45 及び 200mg/kg 群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6 ヶ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験 (6 ヶ月、12 ヶ月) の最高用量 50mg/kg 群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。</p> <p>(6) 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。</p>

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost Sodium)	シルデナフィルクエン酸塩 (Sildenafil Citrate)
添付文書の 作成年月	2011年4月	2012年5月

表 1.7- 4 同種同効品一覧表 ータダラフィル、エポプロステノールナトリウムー

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
販売名	アドシルカ錠 20mg	静注用フローラン 0.5mg 静注用フローラン 1.5mg 等
会社名	日本イーライリリー株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 等
承認年月日	2009年10月16日	静注用フローラン 0.5mg : 1999年1月25日 静注用フローラン 1.5mg : 2001年3月15日
再評価年月 再審査年月	—	—
規制区分	処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
構造式		
剤形・含量	フィルムコート錠 1錠中タダラフィルとして 20mg 含有	専用溶解液で用時溶解して用いる静注用の凍結乾燥製剤 静注用フローラン 0.5mg : 1バイアル中にエポプロステノールとして 0.5mg 含有 静注用フローラン 1.5mg : 1バイアル中にエポプロステノールとして 1.5mg 含有
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。	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) 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。 (2) 先天性短絡性心疾患に伴う肺高血圧症については、Eisenmenger 症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。 (3) 本剤は他の血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。 (4) 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。
用法・用量	通常、成人には1日1回タダラフィルとして 40mg を経口投与する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 軽度又は中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、1日1回 20mg を投	用量設定 (投与開始時) 本剤は専用溶解液を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして1分間当たり 2ng/kg の投与速度で精密持続点滴装置 (シリンジポンプ又は輸液ポンプ) により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態 (症

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	<p>与する。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>2. 軽度又は中等度の肝障害のある患者では、本剤の投与経験は限られていることから、リスク・ベネフィットを考慮し、本剤を投与する際には1日1回20mgを投与する。</p>	<p>状、血圧、心拍数、血行動態等)を十分観察しながら15分以上の間隔をおいて1~2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。</p> <p>最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅(軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には15分以上の間隔をおいて2ng/kg/分ずつ減量すること。</p> <p>継続投与</p> <p>その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を観察しながら15分以上の間隔をおいて1~2ng/kg/分ずつ増減する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤は、常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。(他の注射剤、輸液等との配合あるいは混合によりpHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。)</p> <p>(2) 本剤による重篤な副作用は、投与開始時の最小の投与速度である2ng/kg/分でも発現するおそれがあり、また本剤による副作用の多くが最適投与速度を決定するまでの間に発現しているため、その間は患者の症状、血圧、心拍数、血行動態等を十分観察すること。</p> <p>(3) 最適投与速度を決定する際に、肺動脈圧の低下のみを目安にしないこと。(臨床試験において、用量設定期(投与開始時)には心拍出量は増加するが、肺動脈圧は低下しないことが認められており、過量投与となる可能性がある。)</p> <p>(4) 投与開始後1日間は、血圧低下等血行動態の変化による副作用の発現を防ぐため患者の安静を保つこと。</p> <p>(5) 投与中及び投与中止の際の急激な減量</p>

<p>一般的名称</p>	<p>タダラフィル (Tadalafil)</p>	<p>エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)</p>																																
		<p>により肺高血圧症状が増悪するおそれがあるので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、1日当たり2ng/kg/分以下で徐々に減量すること。また、重篤な副作用の発現等、本剤を直ちに中止すべきと判断した場合でも、可能な限り徐々に減量し、急に中止しないこと。</p> <p>(6) 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 小児等においては使用経験が少なく、用法・用量が確立していない。</p>																																
		<p><注射液の調製法の例示> 専用溶解液を用い、下表を参考に調製する。</p>																																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>調製する注射液の濃度 (ng/mL)</th> <th>凍結乾燥品 (エポプロステノール 0.5mg) バイアル数 (本)</th> <th>凍結乾燥品 (エポプロステノール 1.5mg) バイアル数 (本)</th> <th>専用溶解液 (50mL) バイアル数 (本)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5,000</td> <td>1</td> <td></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>10,000</td> <td>1 2</td> <td></td> <td>1 2</td> </tr> <tr> <td>15,000</td> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>20,000</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>30,000</td> <td></td> <td>1 2</td> <td>1 2</td> </tr> <tr> <td>40,000</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>50,000</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	調製する注射液の濃度 (ng/mL)	凍結乾燥品 (エポプロステノール 0.5mg) バイアル数 (本)	凍結乾燥品 (エポプロステノール 1.5mg) バイアル数 (本)	専用溶解液 (50mL) バイアル数 (本)	5,000	1		2	10,000	1 2		1 2	15,000		1	2	20,000	1	1	2	30,000		1 2	1 2	40,000	2	2	2	50,000	1	3	2
調製する注射液の濃度 (ng/mL)	凍結乾燥品 (エポプロステノール 0.5mg) バイアル数 (本)	凍結乾燥品 (エポプロステノール 1.5mg) バイアル数 (本)	専用溶解液 (50mL) バイアル数 (本)																															
5,000	1		2																															
10,000	1 2		1 2																															
15,000		1	2																															
20,000	1	1	2																															
30,000		1 2	1 2																															
40,000	2	2	2																															
50,000	1	3	2																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>フローラン (0.5mg/1.5mg) バイアル数(本)</th> <th>専用溶解液 (50mL) バイアル数(本)</th> <th>調製方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>専用溶解液(50mL)1本より4mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤バイアル内に注入し、溶解した液の全量を再び専用溶解液1本に戻す。</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>専用溶解液(50mL)2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解液2本に戻す。</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2</td> <td>専用溶解液(50mL)2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に2mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解液2本に戻す。</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>2</td> <td>専用溶解液(50mL)2本より1.5mLずつ注射筒を用いて合計3mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に1.5mLずつ専用溶解液2</td> </tr> </tbody> </table>	フローラン (0.5mg/1.5mg) バイアル数(本)	専用溶解液 (50mL) バイアル数(本)	調製方法	1	1	専用溶解液(50mL)1本より4mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤バイアル内に注入し、溶解した液の全量を再び専用溶解液1本に戻す。	1	2	専用溶解液(50mL)2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解液2本に戻す。	2	2	専用溶解液(50mL)2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に2mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解液2本に戻す。	3	2	専用溶解液(50mL)2本より1.5mLずつ注射筒を用いて合計3mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に1.5mLずつ専用溶解液2																	
フローラン (0.5mg/1.5mg) バイアル数(本)	専用溶解液 (50mL) バイアル数(本)	調製方法																																
1	1	専用溶解液(50mL)1本より4mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤バイアル内に注入し、溶解した液の全量を再び専用溶解液1本に戻す。																																
1	2	専用溶解液(50mL)2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解液2本に戻す。																																
2	2	専用溶解液(50mL)2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に2mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解液2本に戻す。																																
3	2	専用溶解液(50mL)2本より1.5mLずつ注射筒を用いて合計3mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に1.5mLずつ専用溶解液2																																

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)																																																																																																																																	
		<table border="1" data-bbox="903 344 1425 546"> <tr> <td></td> <td></td> <td>本に戻す。</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>2</td> <td>専用溶解液(50mL)2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解液2本に戻す。</td> </tr> </table> <p data-bbox="903 584 1059 613"><投与方法></p> <p data-bbox="903 618 1414 819">本剤は末梢又は中心静脈内にカテーテルを留置し、フィルターを接続した精密持続点滴装置を用いて、下表に示す注射液流量に従い持続投与する。ただし、精密持続点滴装置は以下に示す機能・精度を有するものを使用する。</p> <p data-bbox="903 842 1337 904">体重別の注射液流量(mL/時) 5,000ng/mLの濃度に調製した場合</p> <table border="1" data-bbox="903 913 1425 1496"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="5">エポプロステノール投与速度(ng/kg/分)</th> </tr> <tr> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="5">注射液の流量(mL/時)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体重1kg当り</td> <td></td> <td>0.024</td> <td>0.048</td> <td>0.072</td> <td>0.096</td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td rowspan="16">体 重 (kg)</td> <td>10</td> <td>0.24</td> <td>0.48</td> <td>0.72</td> <td>0.96</td> <td>1.20</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>0.36</td> <td>0.72</td> <td>1.08</td> <td>1.44</td> <td>1.80</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>0.48</td> <td>0.96</td> <td>1.44</td> <td>1.92</td> <td>2.40</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>0.60</td> <td>1.20</td> <td>1.80</td> <td>2.40</td> <td>3.00</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>0.72</td> <td>1.44</td> <td>2.16</td> <td>2.88</td> <td>3.60</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>0.84</td> <td>1.68</td> <td>2.52</td> <td>3.36</td> <td>4.20</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>0.96</td> <td>1.92</td> <td>2.88</td> <td>3.84</td> <td>4.80</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>1.08</td> <td>2.16</td> <td>3.24</td> <td>4.32</td> <td>5.40</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>1.20</td> <td>2.40</td> <td>3.60</td> <td>4.80</td> <td>6.00</td> </tr> <tr> <td>55</td> <td>1.32</td> <td>2.64</td> <td>3.96</td> <td>5.28</td> <td>6.60</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>1.44</td> <td>2.88</td> <td>4.32</td> <td>5.76</td> <td>7.20</td> </tr> <tr> <td>65</td> <td>1.56</td> <td>3.12</td> <td>4.68</td> <td>6.24</td> <td>7.80</td> </tr> <tr> <td>70</td> <td>1.68</td> <td>3.36</td> <td>5.04</td> <td>6.72</td> <td>8.40</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>1.80</td> <td>3.60</td> <td>5.40</td> <td>7.20</td> <td>9.00</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>1.92</td> <td>3.84</td> <td>5.76</td> <td>7.68</td> <td>9.60</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="903 1503 1414 1559">注) 精密持続点滴装置にセットする注射液量を算出する場合は小数点以下1桁に四捨五入する。</p> <p data-bbox="903 1581 1110 1603">注射液流量の計算式：</p> $\text{注射液の流量 (mL/時)} = \frac{\text{投与速度 (ng/kg/分)} \times \text{体重 (kg)} \times 60 \text{ (分)}}{\text{注射液の濃度 (ng/mL)}}$ <p data-bbox="903 1686 1214 1715">精密持続点滴装置の仕様：</p> <table border="1" data-bbox="903 1727 1425 1783"> <thead> <tr> <th>流量ステップ</th> <th>流量精度</th> <th>警報機能</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.1mL/時以下</td> <td>±6%以下</td> <td>残量、過負荷、バッテリー</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="903 1794 1414 1850">注) 間欠作動型の場合は駆動間隔が3分を超えないものとする。</p>			本に戻す。	4	2	専用溶解液(50mL)2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解液2本に戻す。			エポプロステノール投与速度(ng/kg/分)					2	4	6	8	10			注射液の流量(mL/時)					体重1kg当り		0.024	0.048	0.072	0.096	0.12	体 重 (kg)	10	0.24	0.48	0.72	0.96	1.20	15	0.36	0.72	1.08	1.44	1.80	20	0.48	0.96	1.44	1.92	2.40	25	0.60	1.20	1.80	2.40	3.00	30	0.72	1.44	2.16	2.88	3.60	35	0.84	1.68	2.52	3.36	4.20	40	0.96	1.92	2.88	3.84	4.80	45	1.08	2.16	3.24	4.32	5.40	50	1.20	2.40	3.60	4.80	6.00	55	1.32	2.64	3.96	5.28	6.60	60	1.44	2.88	4.32	5.76	7.20	65	1.56	3.12	4.68	6.24	7.80	70	1.68	3.36	5.04	6.72	8.40	75	1.80	3.60	5.40	7.20	9.00	80	1.92	3.84	5.76	7.68	9.60	流量ステップ	流量精度	警報機能	0.1mL/時以下	±6%以下	残量、過負荷、バッテリー
		本に戻す。																																																																																																																																	
4	2	専用溶解液(50mL)2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解液2本に戻す。																																																																																																																																	
		エポプロステノール投与速度(ng/kg/分)																																																																																																																																	
		2	4	6	8	10																																																																																																																													
		注射液の流量(mL/時)																																																																																																																																	
体重1kg当り		0.024	0.048	0.072	0.096	0.12																																																																																																																													
体 重 (kg)	10	0.24	0.48	0.72	0.96	1.20																																																																																																																													
	15	0.36	0.72	1.08	1.44	1.80																																																																																																																													
	20	0.48	0.96	1.44	1.92	2.40																																																																																																																													
	25	0.60	1.20	1.80	2.40	3.00																																																																																																																													
	30	0.72	1.44	2.16	2.88	3.60																																																																																																																													
	35	0.84	1.68	2.52	3.36	4.20																																																																																																																													
	40	0.96	1.92	2.88	3.84	4.80																																																																																																																													
	45	1.08	2.16	3.24	4.32	5.40																																																																																																																													
	50	1.20	2.40	3.60	4.80	6.00																																																																																																																													
	55	1.32	2.64	3.96	5.28	6.60																																																																																																																													
	60	1.44	2.88	4.32	5.76	7.20																																																																																																																													
	65	1.56	3.12	4.68	6.24	7.80																																																																																																																													
	70	1.68	3.36	5.04	6.72	8.40																																																																																																																													
	75	1.80	3.60	5.40	7.20	9.00																																																																																																																													
	80	1.92	3.84	5.76	7.68	9.60																																																																																																																													
	流量ステップ	流量精度	警報機能																																																																																																																																
0.1mL/時以下	±6%以下	残量、過負荷、バッテリー																																																																																																																																	
警告	本剤と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、硝酸イソソルビド等) との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることが	(1) 過度の血圧低下、低血圧性ショック、徐脈、意識喪失・意識障害等の重大な副作用が認められているので、本剤の投与は患者の状態を十分観察しながら																																																																																																																																	

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	<p>あるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されないよう十分注意すること。 [「禁忌」の項参照]</p> <p>ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。</p>	<p>行うこと。</p> <p>(2) 本剤の使用にあたっては、【用法・用量】、「用法・用量に関連する使用上の注意」を遵守すること。</p> <p>1) 本剤は常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。 [pHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。]</p> <p>2) 外国で長期投与後の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 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、硝酸イソソルビド等) を投与中の患者 [「相互作用」の項参照] 3. 重度の腎障害のある患者 [重度の腎障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇すること、使用経験が限られていること及び透析によるクリアランスの促進は期待されないため。] 4. 重度の肝障害のある患者 [重度の肝障害のある患者における使用経験がないため。] 5. チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) を強く阻害する薬剤 (イトラコナゾール、リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、テラプレビル) を投与中の患者 [「相互作用」の項参照] 6. CYP3A4 を強く誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール) を長期的に投与中の患者 [「相互作用」の項参照] 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 右心不全の急性増悪時の患者 [本剤の血管拡張作用によりその病態をさらに悪化させるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。] (3) 重篤な左心機能障害のある患者 [本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。] (4) 重篤な低血圧の患者 [本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。] (5) 用量設定期 (投与開始時) に肺水腫が増悪した患者 [「副作用」の項参照]
原則禁忌	—	—
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. 慎重投与 (次の患者には、慎重に投与すること)

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	<p>(1) 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) コントロール不良の不整脈、低血圧（血圧<90/50mmHg）又はコントロール不良の高血圧（安静時血圧>170/100mmHg）のある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕</p> <p>(3) α遮断剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(4) 網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼ（PDE）の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。〕</p> <p>(5) 高齢者（65歳以上）〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(6) 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等）のある患者〔本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。〕</p> <p>(7) 持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等）のある患者</p> <p>(8) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者〔<i>in vitro</i>試験でニトロプルシドナトリウム（NO供与剤）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 肺血管拡張剤は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。</p> <p>(2) 他のPDE5阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。患者が重症の左室流出路閉塞、体液減少、自律神経障害に伴う低血圧や安静時低血圧等を有する場合には、本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合があ</p>	<p>(1) 高度に全肺血管抵抗が上昇（40mmHg・分/L以上）している患者〔全肺血管抵抗が40mmHg・分/L以上を示し原発性肺高血圧症の末期と考えられる症例で、重大な副作用（血圧低下及び徐脈）を発現し死亡に至った報告があるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。〕</p> <p>(2) 低血圧（収縮期血圧100mmHg以下）の患者〔本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。〕</p> <p>(3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>(5) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要なので、緊急時に十分措置できる医療施設及び肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。</p> <p>(2) 長期間にわたって持続注入する際には注射部位からの感染、敗血症があらわれることがあるので、注射部位を常に清潔に保つこと。</p>

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)																		
	<p>るため、十分な観察を行うこと。</p> <p>(3) 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。</p> <p>(4) 臨床試験において、めまいや視覚障害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。</p> <p>(5) 出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を有する患者においては、出血の危険性が高まるおそれがあるので投与にあたっては注意すること。</p> <p>(6) 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(7) 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>3. 相互作用 本剤は主に CYP3A4 により代謝される。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="357 1563 874 1993"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>硝酸剤及び NO 供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）</td> <td>併用により、降圧作用を増強するとの報告がある。</td> <td>NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、</td> <td>強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（400mg/日：経口剤、国内未発売）との併用により、本</td> <td>CYP3A4 を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿</td> </tr> </tbody> </table>	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、硝酸イソソルビド等）	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。	CYP3A4 を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、	強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（400mg/日：経口剤、国内未発売）との併用により、本	CYP3A4 を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="906 1527 1425 2011"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジン E₁、E₂、I₂ 誘導体製剤等</td> <td>これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若しくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。</td> <td>相互に降圧作用を増強することが考えられる。</td> </tr> <tr> <td>抗凝血剤 ワルファリン等 血栓溶解剤</td> <td>これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的</td> <td>相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体製剤等	これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若しくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。	抗凝血剤 ワルファリン等 血栓溶解剤	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
硝酸剤及び NO 供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。																		
CYP3A4 を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、	強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（400mg/日：経口剤、国内未発売）との併用により、本	CYP3A4 を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体製剤等	これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若しくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。																		
抗凝血剤 ワルファリン等 血栓溶解剤	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。																		

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)		エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)			
	リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、テラプレビル)	剤 (20mg) の AUC 及び Cmax が 312% 及び 22% 増加するとの報告がある。また、リトナビル (200mg/1 日 2 回投与) との併用により、本剤 (20mg) の AUC が 124% 増加するとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]	中濃度が上昇するおそれがある。また、肺動脈性肺高血圧症患者における併用の経験が少ない。	ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体製剤等	にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	
	CYP3A4 を強く誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール)	リファンピシン (600mg/日) との併用により、本剤 (10mg) の AUC 及び Cmax がそれぞれ 88% 及び 46% 低下するとの報告がある。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	ジゴキシン	一過性であるが、ジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されているので注意すること。	機序不明
(2) 併用注意 (併用に注意すること)						
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子			
	CYP3A4 を阻害する薬剤 (ホスアプレナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル、グレープフルーツジュース等)	本剤との併用により、本剤の AUC 及び Cmax が増加するおそれがある。	CYP3A4 阻害によるクリアランスの減少。			
	CYP3A4 を誘導する薬剤	本剤との併用により、本剤の AUC 及び Cmax が低下するおそれがある。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加。			
	ボセンタン	ボセンタン (125mg/1 日 2 回投与) との 10 日間併用により、本剤 (40mg) の 10 日目における AUC 及び Cmax が初日と比べてそれぞれ 41.5% 及び 26.6% 低下するとの報告がある。本剤によるボセンタンの AUC 及び Cmax に対する影響はみられなかった。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下する。			

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)		エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	α 遮断剤 (ドキサゾ シン、テラ ゾシン等)	ドキサゾシン (8mg) と本剤 (20mg) の併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 9.81mmHg 及び 5.33 mmHg 下降するとの報告がある。また、α 遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
	降圧剤 (アムロジ ピン、メト プロロー ール、エナラ プリル、カ ンデサルタ ン等)	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 (単剤又は多剤) と本剤 (20mg) の併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 8 mmHg 及び 4mmHg 下降するとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
	カルペリチ ド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
	ビタミンK 拮抗薬 (ワルファ リン)	本剤 (10 及び 20mg/日) との併用において、ワルファリン (25mg) の薬物動態及び抗凝固作用に対する影響は認められなかったが、併用により出血の危険性が高まるおそれがある。	ビタミンK拮抗薬などの抗凝固療法を施行している患者では出血の危険性が高まるおそれがある。
	<p>4. 副作用</p> <p>承認時まで、肺動脈性肺高血圧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 2.5～40mg 群に割り付けられた総症例 323 例 (日本人患者 23 例を含む) 中 185 例 (57.3%) に副作用が認められた。また、それに続く長期継続試験において、本剤 20～40mg 群に割り付けられた総症例 357 例 (日本人患者 22 例を含む) 中 176 例 (49.3%) に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 (27.6%)、潮紅 (6.2%)、浮動性めまい (5.3%)、筋痛 (5.0%) 等であった。</p>		<p>4. 副作用</p> <p>国内：</p> <p>原発性肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、安全性判定対象症例 20 例中、副作用が報告されたのは 14 例であり、主な副作用は頭痛 (6 例)、潮紅 (5 例)、血圧低下、嘔気・嘔吐 (各 3 例)、徐脈、意識喪失 (各 2 例)、低血圧性ショック、尿量減少 (各 1 例) であった。</p> <p>膠原病に伴う肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、安全性判定対象症例 15 例中、副作用が報告されたのは 13 例であり、主な副作用は潮紅 (11 例)、顎痛、頭痛 (各 8 例) であった。</p> <p>使用成績調査において、安全性判定対象症例 680 例中、副作用が報告されたのは 247 例であり、主な副作用は潮紅 (50 例)、頭痛 (45 例)、出血、下痢、低血圧 (各</p>

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>過敏症（発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：本剤の投与により（男性勃起不全治療剤としての投与を含む）、発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群等の過敏症が、ごくまれに報告されている。このような症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>33 例）、顎痛（32 例）であった（再審査申請時）。</p> <p>海外：</p> <p>用量設定期（投与開始時） 海外臨床試験及び臨床研究において、総症例 391 例中、報告された主な有害事象（副作用）は潮紅（58%）、頭痛（49%）、嘔気・嘔吐（32%）、低血圧（16%）であった。</p> <p>継続投与期 原発性肺高血圧症を対象とする米国比較臨床試験において、本剤投与群総症例 52 例中、既存療法群総症例 54 例との発現頻度差 10%以上で報告された主な有害事象は頭痛（83%）、嘔気・嘔吐（67%）、顎痛（54%）、潮紅（42%）、下痢（37%）、悪寒・発熱・敗血症・インフルエンザ様症状（25%）、不安・神経過敏・振戦（21%）であった。</p> <p>膠原病（全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群等）に伴う肺高血圧症を対象とする米国比較臨床試験において、本剤投与群総症例 56 例中、既存療法群総症例 55 例との発現頻度差 10%以上で報告された主な有害事象は疼痛・頸部痛・関節痛（84%）、顎痛（75%）、食欲不振（66%）、下痢（50%）、頭痛（46%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用^{注1)}</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過度の血圧低下や過度の徐脈に引き続き、意識喪失等のショック状態（2.4%）、尿量減少（0.4%）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、減量又は投与中止に加え輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物の投与等の適切な処置を行うこと。 2) 肺水腫（0.7%）があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止すること。〔肺静脈閉塞を有する患者では、本剤の投与により、特に用量設定期（投与開始時）に肺静脈閉塞に由来する肺水腫を増悪させることがある。〕 3) 甲状腺機能亢進症（2.0%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこ

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)				エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)																																																																																																
	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="355 454 871 1715"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>5%以上</th> <th>1%~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器</td> <td>潮紅</td> <td>ほてり、動悸</td> <td>低血圧、胸痛、失神、レイノー現象、血腫、心不全</td> <td>心筋梗塞^{注2)}、心突然死^{注2)}、頻脈、高血圧</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td>霧視</td> <td>眼充血、視覚障害、回転性めまい、眼乾燥、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感</td> <td>非動脈炎性前部虚血性視神経症^{注3)}、網膜静脈閉塞、視野欠損</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢、悪心、消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛</td> <td>腹部膨満、胃炎、口内乾燥、鼓腸、腹部不快感、胃不快感</td> <td>腹痛</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>AST (GOT) 増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>筋痛</td> <td>背部痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛</td> <td>関節炎、筋骨格硬直、四肢不快感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神・神経系</td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> <td></td> <td>睡眠障害、うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯覚</td> <td>脳卒中^{注2)}、片頭痛</td> </tr> <tr> <td>泌尿・生殖器</td> <td></td> <td>月経過多</td> <td></td> <td>持続勃起症、勃起延長</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>鼻閉、鼻出血、呼吸困難</td> <td>副鼻腔うっ血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>そう痒症</td> <td>多汗症</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血</td> <td>INR 増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>末梢性浮腫、体重増加、疲労</td> <td>顔面浮腫、挫傷、疼痛、腫脹、食欲不振、浮腫、食食細胞性組織球症</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 自発報告等を含む情報であるため、頻度不明。 注2) 心筋梗塞、心突然死、脳卒中等の重篤な有害事象が本剤の投与後に報告されている。しかし、これらのほとんどの症例が本剤投与前から心血管系障害等の危険因子を有していたことが報告されており、これらの事象が本剤、性行為又は患者が以前から有していた心血管系障害の危険因子に起因して発現したものなのか、又は、これらの要因の組合せにより発現したものなのかを特定することはできない。</p>				副作用分類	5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	循環器	潮紅	ほてり、動悸	低血圧、胸痛、失神、レイノー現象、血腫、心不全	心筋梗塞 ^{注2)} 、心突然死 ^{注2)} 、頻脈、高血圧	感覚器		霧視	眼充血、視覚障害、回転性めまい、眼乾燥、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感	非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注3)} 、網膜静脈閉塞、視野欠損	消化器		下痢、悪心、消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛	腹部膨満、胃炎、口内乾燥、鼓腸、腹部不快感、胃不快感	腹痛	肝臓			AST (GOT) 増加		筋骨格	筋痛	背部痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	関節炎、筋骨格硬直、四肢不快感		精神・神経系	頭痛、浮動性めまい		睡眠障害、うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯覚	脳卒中 ^{注2)} 、片頭痛	泌尿・生殖器		月経過多		持続勃起症、勃起延長	呼吸器		鼻閉、鼻出血、呼吸困難	副鼻腔うっ血		皮膚		発疹	そう痒症	多汗症	血液		貧血	INR 増加		その他		末梢性浮腫、体重増加、疲労	顔面浮腫、挫傷、疼痛、腫脹、食欲不振、浮腫、食食細胞性組織球症		<p>と。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>本剤投与中に次のような副作用があらわれることがある。 これらは最適投与速度を決めるための重要な指標であるので、用量設定期（投与開始時）には副作用の発現に留意し、観察を十分に行い、最適投与速度を決定すること。なお、異常が認められた場合には、その後の増量を中止し、症状が消失しない場合には15分以上の間隔をおいて2ng/kg/分ずつ減量すること（「用法・用量」の項参照）。 また、継続投与期に異常が認められた場合には、15分以上の間隔をおいて1~2ng/kg/分ずつ減量すること。</p> <table border="1" data-bbox="903 931 1425 1417"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~10%未満^{注1)}</th> <th>1%未満^{注1)}</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器</td> <td>潮紅、動悸、低血圧</td> <td>徐脈、頻脈、蒼白</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、腹痛、悪心・嘔吐</td> <td>心窩部不快感、消化不良</td> <td>口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>顎痛、関節痛</td> <td>胸痛、骨痛、背痛</td> <td>筋肉痛</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛、手のしびれ、感覚鈍麻</td> <td>めまい、振戦、異常感覚</td> <td>不安、神経過敏、激越、感覚過敏</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>血小板減少、出血（肺出血、消化管出血、鼻出血等）</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td>発汗</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>胸部絞扼感、疼痛</td> <td>全身倦怠感、悪寒、発熱</td> <td>インフルエンザ様症状</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 頻度については国内臨床試験及び使用成績調査結果より算出した。 注2) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>		1~10%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}	循環器	潮紅、動悸、低血圧	徐脈、頻脈、蒼白		消化器	下痢、腹痛、悪心・嘔吐	心窩部不快感、消化不良	口内乾燥	筋骨格	顎痛、関節痛	胸痛、骨痛、背痛	筋肉痛	精神神経系	頭痛、手のしびれ、感覚鈍麻	めまい、振戦、異常感覚	不安、神経過敏、激越、感覚過敏	呼吸器		呼吸困難		血液	血小板減少、出血（肺出血、消化管出血、鼻出血等）			皮膚	発疹	発汗		全身症状	胸部絞扼感、疼痛	全身倦怠感、悪寒、発熱	インフルエンザ様症状
副作用分類	5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																																																																																	
循環器	潮紅	ほてり、動悸	低血圧、胸痛、失神、レイノー現象、血腫、心不全	心筋梗塞 ^{注2)} 、心突然死 ^{注2)} 、頻脈、高血圧																																																																																																	
感覚器		霧視	眼充血、視覚障害、回転性めまい、眼乾燥、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感	非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注3)} 、網膜静脈閉塞、視野欠損																																																																																																	
消化器		下痢、悪心、消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛	腹部膨満、胃炎、口内乾燥、鼓腸、腹部不快感、胃不快感	腹痛																																																																																																	
肝臓			AST (GOT) 増加																																																																																																		
筋骨格	筋痛	背部痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	関節炎、筋骨格硬直、四肢不快感																																																																																																		
精神・神経系	頭痛、浮動性めまい		睡眠障害、うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯覚	脳卒中 ^{注2)} 、片頭痛																																																																																																	
泌尿・生殖器		月経過多		持続勃起症、勃起延長																																																																																																	
呼吸器		鼻閉、鼻出血、呼吸困難	副鼻腔うっ血																																																																																																		
皮膚		発疹	そう痒症	多汗症																																																																																																	
血液		貧血	INR 増加																																																																																																		
その他		末梢性浮腫、体重増加、疲労	顔面浮腫、挫傷、疼痛、腫脹、食欲不振、浮腫、食食細胞性組織球症																																																																																																		
	1~10%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}																																																																																																		
循環器	潮紅、動悸、低血圧	徐脈、頻脈、蒼白																																																																																																			
消化器	下痢、腹痛、悪心・嘔吐	心窩部不快感、消化不良	口内乾燥																																																																																																		
筋骨格	顎痛、関節痛	胸痛、骨痛、背痛	筋肉痛																																																																																																		
精神神経系	頭痛、手のしびれ、感覚鈍麻	めまい、振戦、異常感覚	不安、神経過敏、激越、感覚過敏																																																																																																		
呼吸器		呼吸困難																																																																																																			
血液	血小板減少、出血（肺出血、消化管出血、鼻出血等）																																																																																																				
皮膚	発疹	発汗																																																																																																			
全身症状	胸部絞扼感、疼痛	全身倦怠感、悪寒、発熱	インフルエンザ様症状																																																																																																		

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	<p>注3)「その他の注意」の項参照</p> <p>5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。] (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。]</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]</p> <p>8. 過量投与 (1) 徴候・症状 外国において、健康成人に本剤を500mgまで単回投与した場合及び勃起不全患者に本剤100mgを反復投与した場合の副作用は、低用量で認められたものと同様であった。 (2) 処置 過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。</p> <p>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。]</p>	<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[類薬の動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状：一般的に本剤の過量投与後には過度の薬理学的効果があらわれる結果として、過度の血圧低下、意識消失等の事象が発現する。 処置：減量または投与中止に加え、輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物を投与するなど必要な対症療法を行うこと。投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化または再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とした後に中止すること。</p> <p>9. 適用上の注意 (1) 投与経路:本剤は静脈内投与にのみ使用すること。 (2) 調製時: 1) 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。 2) 専用溶解液は保存剤を含まないため、専用溶解液の残液は廃棄すること。 (3) 調製後溶液の保存及び取扱い: 1) 調製後は溶液中の有効成分が徐々に分解するため、調製後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存すること。 2) 冷蔵保存する場合は調製後24時間以内に投与開始することが望ましい。また、40時間を超えて冷蔵保存しないこと。</p>

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
		<p>と。</p> <p>3) 専用溶解液及び調製後溶液を凍結させないこと。凍結した場合には、溶解後も使用しないこと。</p> <p>4) 調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の有無に関わらず、室温では8時間以内に投与を終了すること。また、投与中も遮光することが望ましい。</p> <p>5) 一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。</p> <p>(4) 投与時：</p> <p>1) 本剤は、常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。</p> <p>2) 調製後溶液の pH は高く、薬液が血管外に漏れると組織障害を起こすおそれがあるので、薬液が血管外へ漏れないように慎重に投与すること。</p> <p>3) 継続投与により、注射部炎症反応（静脈炎、血管痛）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には注射部位を変更する等の処置を行うこと。</p> <p>4) 本剤の血漿中半減期は非常に短いため、精密持続点滴装置の注射液を新たにセットする場合又は注射部位を変更する場合は、速やかに行うこと。</p> <p>5) 精密持続点滴装置の誤操作により、過量投与となる可能性があるため、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。</p> <p>また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多若しくは不足となる可能性があるため、注射液と精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。（投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。）</p> <p>6) カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるため、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器</p>

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。</p> <p>(2) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用された本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の危険因子 [年齢 (50 歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等] を有していた。</p> <p>(3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。</p> <p>(4) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。</p> <p>(5) アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験 (本剤 10mg、20mg) において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量</p>	<p>内の残量が通常より多い等) には、至急適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	タダラフィル (Tadalafil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	<p>(0.7g/kg) 飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された。</p> <p>(6) 25mg/kg/day 以上の用量でタダラフィルをイヌに3~12ヵ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった。</p>	
添付文書の 作成年月	2012年3月	2011年11月

1.8 添付文書（案）の目次

1.8.1	効能・効果及びその設定根拠.....	2
1.8.2	用法・用量及びその設定根拠.....	3
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	5
1.8.4	参考文献.....	17
1.8.5	添付文書（案）.....	18

*最新の添付文書を参照すること

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

効能・効果	外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血拴塞栓性肺高血圧症
-------	--------------------------------------

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤の使用にあたっては、最新の慢性血拴塞栓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。

1.8.1.2 設定根拠

参照項目：2.5.4.1、2.5.4.2、2.5.5.4

慢性血拴塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者に対するリオシグアトの有効性及び安全性については、国際共同治験として実施した第Ⅲ相比較試験（試験 11348）及びその長期継続試験（試験 11349）の成績に基づいて評価した。また、安全性に関しては、これらの試験と並行して実施した肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 12934）及びその長期継続試験（試験 12935）も含めた。

CTEPH を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 11348）は、手術不能な CTEPH 患者若しくは外科的治療後に肺高血圧症（PH）が再発した又は持続する患者を対象とした多施設・国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験であった。有効性の主要評価項目である 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について、その治療効果（プラセボ群との差）は 45.69m（95%信頼区間：24.74～66.63m）であり、リオシグアトのプラセボに対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ 、層別 Wilcoxon 検定）。第 16 週までに 6 分間歩行距離が 30m 以上改善した被験者の割合は、リオシグアト群で 63.0%及びプラセボ群で 29.5%で、40m 以上改善した被験者の割合はそれぞれ 52.6%及び 23.9%であり、リオシグアト群で臨床的に意味のある 6 分間歩行距離の増加が認められた。また、肺血管抵抗（PVR）、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（NT-proBNP）、WHO 機能分類などの副次的評価項目においても、統計学的に有意で、臨床的に意味のある改善が認められ、リオシグアトの有効性を支持する成績が示された。

6 分間歩行距離における治療効果に対する部分集団解析を行った結果、CTEPH の病型では、手術不能例（189 例）における治療効果が 53.92m（95%信頼区間：28.53～79.31m）、手術後の残存又は再発例（72 例）が 26.72m（95%信頼区間：-9.68～63.13m）であった。また、ベースラインでの WHO 機能分類で層別すると、クラス I/II の被験者（83 例）で 25.45m（95%信頼区間：-8.85～59.75m）、クラス III/IV の被験者（177 例）で 52.97m（95%信頼区間：26.50～79.43m）であった。その他の部分集団（ベースラインでの 6 分間歩行距離、性、年齢及び人種、治験実施地域別）においても、リオシグアトによる一貫した改善効果が期待できる結果が示された。手術後の残存又は再発例、WHO 機能分類のクラス I/II の被験者では 6 分間歩行距離に対する治療効果が低かったものの、副次的評価項目として特に重要と考えられる第 16 週（第 16 週までの最終測定）の PVR におけるベースラインからの変化量の部分集団解析結果をみると、CTEPH の病型や WHO 機能分類に関わらず、プラセボ群に比べてリオシグアト群で高い改善効果が示された。

試験 11348 で示された 6 分間歩行距離に対する治療効果は、引き続き実施した長期継続試験（試験 11349）においても維持され、リオシグアトの長期にわたる有効性が示されている。また、患者の日常生活に対する耐容性を評価する WHO 機能分類の改善に加え、Borg CR10 スコア、EQ-5D 質問票スコア、LPH 質問票スコアといった患者の自覚的評価にも改善傾向が示されており、これら第Ⅲ相試験で示されたリオシグアトの有効性は十分に高いものと考えられる。

一方、安全性について、試験 11348 で多くみられた有害事象のうち、リオシグアト群の発現頻度がプラセボ群に比べて 5%以上高かった治験薬投与下における有害事象（TEAE）は、頭痛、浮動性めまい、消化不良、鼻咽頭炎、下痢、嘔吐及び低血圧と、リオシグアトの薬理作用である血管拡張、平滑筋弛緩に起因する事象であった。重篤な有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であり、投与中止に至った TEAE の発現頻度はリオシグアト群がプラセボ群と比べて低く、リオシグアトは全体的に良好な安全性プロファイルを示した。また、PAH 患者を対象とした試験 12934 でも同様の傾向が示された。

これらの第Ⅲ相国際共同試験において、日本人部分集団の症例数は限られてはいるものの、全体集団と同様のほぼ一貫した有効性が示されており、かつ安全性においても全体集団と比較して特に問題となる事象は認められなかったことより、これら全体集団における有効性及び安全性は日本人集団にも同様に期待できるものと考えられる。

以上、これら第Ⅲ相試験成績から、リオシグアトの申請効能・効果を「手術不適合又は術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」とすることは妥当と判断した。

その後、専門協議において、今後の balloon 等の外科的治療法の拡大を考慮し、柔軟な対応を可能とする記載にすべきという意見が示されたため、効能・効果の用語を変更し、「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」とすることとした。また、今後参照する治療ガイドラインの改訂に合わせても、柔軟に対応していく必要があると考えられることから、効能・効果に関連する使用上の注意を設定することとした。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

用法・用量	<p>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。</p> <p>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、減量する。1 回の服用を忘れた場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。</p>
-------	---

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 1.0 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。

1.8.2.2 設定根拠

参照項目 : 2.7.3.4、2.5.4.1、2.5.5.4

白人健康成人を対象とした国外第 I 相単回投与試験（試験 11258）において、リオシグアト 0.25 mg~5.0 mg が単回投与された結果、5 mg 投与時に、リオシグアトの薬理学的作用に関連した有害事象の発現頻度が臨床的に有意に増加したため、5 mg は健康被験者における忍容性が良好であると結論付けることはできなかった。したがって、以後の健康被験者を対象とした試験において 2.5 mg を超える用量の検討は行わなかった。白人健康成人を対象とした国外第 I 相反復投与試験（試験 11260）において、1 回用量 1.0~2.5 mg の範囲で 1 日 3 回投与を行った際の安全性及び忍容性は良好であったが、健康被験者に 1 回用量 2.5 mg を投与した場合には、低用量と比べ有害事象の発現頻度の上昇が認められた。なお、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、血漿中濃度のピーク値とトラフ値の変動幅を小さくし、薬力学的効果を一定にすることを念頭において、1 日 3 回投与を選択した。また、PH 患者を対象とした Proof-of-concept 試験（試験 11874）では、1 回用量 1.0 mg から血行動態に対する影響が確認され、1 回用量 5 mg では PH 患者においても健康被験者同様に無症候性の低血圧を認めた。更に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、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体差が大きいことが知られていることから、漸増法による用量調節を選択した。

このような点から、1 回 1.0 mg 1 日 3 回を開始用量として、2 週間間隔で被験者の収縮期血圧及び忍容性にに基づき 1 回 2.5 mg 1 日 3 回まで 1 回投与量を 0.5 mg ずつ漸増する用法・用量にて国外第 II 相試験（試験 12166）を行った。その結果、収縮期血圧及び忍容性にに基づき 2 週ごとに 1 回用量を 0.5 mg ずつ増減する用量調節法の安全性及び忍容性は良好であり、探索的に検討した有効性評価項目についてもベースラインからの改善がみられたことから、この用法・用量は適当であると考えられた。

CTEPH 患者を対象とした第 III 相比較試験（試験 11348）においても、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。その結果、有効性の主要評価項目であるベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量はプラセボ群と比較して有意に改善した。更に、肺血管抵抗（PVR）を含む副次的評価項目においても、一貫した改善効果が認められた。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 2.5 mg が 78.8%（130/165 例）、2.0 mg が 10.9%（18/165 例）、1.5 mg が 6.1%（10/165 例）、1.0 mg が 3.6%（6/165 例）及び 0.5 mg が 0.6%（1/165 例）であった。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、2.5 mg が 76.9%（123/160 例）、2.0 mg が 12.5%（20/160 例）、1.5 mg が 6.3%（10/160 例）、1.0 mg が 3.8%（6/160 例）及び 0.5 mg が 0.6%（1/160 例）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ていた。また、日本人部分集団においても、第 8 週時点では 2.5 mg が

60.0% (6/10 例)、2.0mg が 20.0% (2/10 例) 及び 1.0mg が 20.0% (2/10 例)、第 16 週時点では 2.5mg が 44.4% (4/9 例)、2.0mg が 33.3% (3/9 例) 及び 1.0mg が 22.2% (2/9 例) と全体集団と類似していた。

また、安全性について、試験 11348 で多くみられた有害事象のうち、リオシグアト群の発現頻度がプラセボ群に比べて 5%以上高かった治験薬投与下における有害事象 (TEAE) は、頭痛 (リオシグアト群 24.9%、プラセボ群 13.6%、以下同様)、浮動性めまい (22.5%、12.5%)、消化不良 (17.9%、8.0%)、鼻咽頭炎 (15.0%、9.1%) 下痢 (9.8%、4.5%)、嘔吐 (9.8%、3.4%) 及び低血圧 (9.2%、3.4%) と、リオシグアトの薬理作用である血管拡張、平滑筋弛緩に起因する事象であり、重篤な有害事象の発現頻度は投与群間で同程度で、投与中止に至った TEAE の発現頻度はリオシグアト群がプラセボ群と比べて低く、リオシグアトは全体的に良好な安全性プロファイルを示した。

以上より、開始用量を 1 回 1.0mg として 2 週ごとに収縮期血圧を指標にして 1 回 0.5mg ずつ増量あるいは減量し、1 回 0.5~2.5mg の用量範囲でリオシグアトを 1 日 3 回投与する患者ごとの用量調節法は妥当であり、各々の患者に最大の有効性が期待でき、かつ安全性と忍容性を担保する用法・用量と考えられる。

なお、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、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、それぞれ用量調節の必要性を判断することとした。

しかしながら、専門協議の結果を踏まえ、投与間隔、服用を忘れた場合の対応及び投与中断した場合の対応については、「用法・用量に関連する使用上の注意」とする方が適切であると考えられたことから、「用法・用量に関連する使用上の注意」を設け、投与間隔、服用を忘れた場合の対応及び投与中断した場合の対応を記載することとした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意については、Bayer HealthCare 社の企業中核データシート [Company Core Data Sheet (CCDS)] の記載を参考に設定した。

1.8.3.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）

禁 忌（案）	設定根拠
(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]	ラット及びウサギにおいて生殖毒性が報告されていることから設定した。
(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ことから設定した。
(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ことから設定した。
(5) 硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリ	細胞内 cGMP 濃度が増加し、降

ン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]	圧作用を増強することから設定した。
(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）]	細胞内 cGMP 濃度が増加し、症候性低血圧を起こすことから設定した。
(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、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）]	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがあることから設定した。

1.8.3.2 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

慎重投与（案）	設定根拠
(1) 抗凝固療法中の患者 [気道出血がおこる可能性が高くなる。（「重要な基本的注意」の項参照）]	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ため設定した。
(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）]	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た。
(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 1.0 mg 1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）]	曝露量増加が認められ、また、腎機能の低下とともに低血圧等の有害事象の発現が増加する傾向にあることから、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、低用量からの開始も考慮する必要があることから設定した。
(4) 投与前の収縮期血圧が 95 mm Hg 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。]	使用経験がないことから設定した。
(5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]	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た。

1.8.3.3 重要な基本的注意

重要な基本的注意（案）	設定根拠
(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。	心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあることから設定した。
(2) 抗凝固療法中の患者では喀血が起りやすく、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〕	喀血があらわれ、死亡に至る例が報告されていることから設定した。
(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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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。 	ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験において、催奇形性に関連する所見が認められていることから、妊娠する可能性のある女性患者に説明・指導する必要があると考えられることから設定した。
(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。	全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがあることから設定した。
(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。	臨床試験において、めまい、失神の有害事象が比較的高頻度で認められていることから、設定した。
(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〕	喫煙によって、本剤の代謝酵素である CYP1A1 が誘導され、血漿中濃度が 50～60%低下するため、設定した。

1.8.3.4 相互作用

相互作用 (案)			設定根拠
<p>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)。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p>			CCDS の記載を参考に設定した。
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 レバチオ タダラフィル シアリス アドシルカ 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。	
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	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	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。	

相互作用 (案)		設定根拠
ド HIVプロテアー ゼ阻害剤 リトナビル ノービア 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	た。 これら薬剤と併用 しないこと。 [「薬物動 態」の項参照]	
(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及び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	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	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

相互作用 (案)			設定根拠
シウム合剤等	AUCが34%減少し、 C_{max} は56%低下した。 [「薬物動態」の項参照] 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。	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増加する。	
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増加する。	

1.8.3.5 副作用

副作用（案）					設定根拠
<p>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（国内未承認）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）</p> <p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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〕</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p>					<p>慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者又は肺動脈性肺高血圧症（国内未承認）患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 2 試験において、治験担当医師により本剤と関連があると判断された有害事象*（副作用）の発現頻度に基づき、主な副作用を記載した。</p> <p>*治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）</p> <p>CCDS 及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者又は肺動脈性肺高血圧症（国内未承認）患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 2 試験に基づき、重大な副作用として設定した。</p>
	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	CCDS 及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者又は肺動脈性肺高血圧症（国内未承認）患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 2 試験において、発現頻度が 1.0%以上の副作用に基づき、記載した。
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			

慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者又は肺動脈性肺高血圧症（国内未承認）患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 2 試験において、治験担当医師により本剤と関連があると判断された有害事象（以下、副作用）の発現頻度を表 1 に示す。

添付文書案の「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た。

- ・「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%未満であったが、CCDS に記載されていることから記載した。また、「胃腸炎」については、第Ⅲ相二重盲検比較試験 2 試験では副作用として報告されていないが、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”として記載することとした。

なお、CCDS の記載は、治験担当医師による本剤との関連性評価の結果にかかわらず、発現した有害事象に対して本剤の薬理作用、プラセボ群での発現頻度等により総合的に評価し、企業が本剤と関連があると判断した有害事象とその発現頻度に基づいて作成されている。したがって、表 2 に示す有害事象に関しては、プラセボ群と発現頻度に差がみられなかったことから、CCDS には記載されていない。

表1 副作用及びその発現頻度 (試験 11348 及び 12934)

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

MedDRA Version 15.0

* 情報公表時に修正した。

表1 副作用及びその発現頻度（試験 11348 及び 12934）（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)	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) 発疹 1 (0.2) 皮膚剥脱 1 (0.2) 毛細血管拡張症 1 (0.2)
	尿臭異常 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)	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) 膣出血 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)
	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)	
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

表2 添付文書案に記載したが、CCDSに記載されていない有害事象

有害事象	発現頻度	
	本剤群	プラセボ群
顔面浮腫	1.8% (9/490)	1.9% (4/214)
疲労	2.4% (12/490)	5.6% (12/214)
呼吸困難	5.7% (28/490)	12.1% (26/214)
失神	1.4% (7/490)	3.7% (8/214)
潮紅	2.9% (14/490)	4.2% (9/214)

1.8.3.6 高齢者への投与

高齢者への投与（案）	設定根拠
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]	高齢者では本剤のクリアランスが低下しているおそれがあるので、注意喚起のために設定した。

1.8.3.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）	設定根拠
(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。]	動物実験（ラット及びウサギ）で生殖毒性が報告されていることから設定した。
(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。]	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ことから設定した。

1.8.3.8 小児等への投与

小児等への投与（案）	設定根拠
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。]	使用経験がないことから設定した。

1.8.3.9 過量投与

過量投与（案）	設定根拠
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。	CCDS の記載を参考に設定した。

1.8.3.10 適用上の注意

適用上の注意 (案)	設定根拠
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。]	平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づいて設定した。

1.8.4 参考文献

該当なし

1.8.5 添付文書（案）

次ページ（別紙）参照。

201X年X月作成（第1版）

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号

劇 薬
処方せん医薬品^注

可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤

アデム[®]ス錠0.5mg

アデム[®]ス錠1.0mg

アデム[®]ス錠2.5mg

（リオシグアト錠）

（案）



Adempas[®]Tablets 0.5mg / Adempas[®]Tablets 1.0mg / Adempas[®]Tablets 2.5mg

承認 番号	0.5mg
	1.0mg
	2.5mg
薬価 収載	0.5mg
	1.0mg
	2.5mg
販売 開始	0.5mg
	1.0mg
	2.5mg
国際 誕生	2013年9月

■ 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、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）〕

■ 組成・性状

販売名	アデムパス錠 0.5 mg	アデムパス錠 1.0 mg	アデムパス錠 2.5 mg
成分・含量	1錠中、リオシグアト0.5 mg含有	1錠中、リオシグアト1.0 mg含有	1錠中、リオシグアト2.5 mg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

■ 効能・効果

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血拴塞栓性肺高血圧症

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤の使用にあたっては、最新の慢性血拴塞栓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。

* 最新の添付文書を参照すること

■ 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2.5mg 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・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1.0mg 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。

■ 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。
- (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〕
- (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 レバチオ タダラフィル シアリス アドシルカ バルデナフィルクエン酸塩水和物 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、全身血圧に相対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 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 カレトラ インジナビル クリキシバ	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。

ン アタザナビル レイアタツ ツ サキナビル インビラー ゼ		
--	--	--

(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。

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。

4. 副作用

国際共同第Ⅲ相試験2試験[慢性血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 (国内未承認) 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¹⁾。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⁾。〕

(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³⁾。〕

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

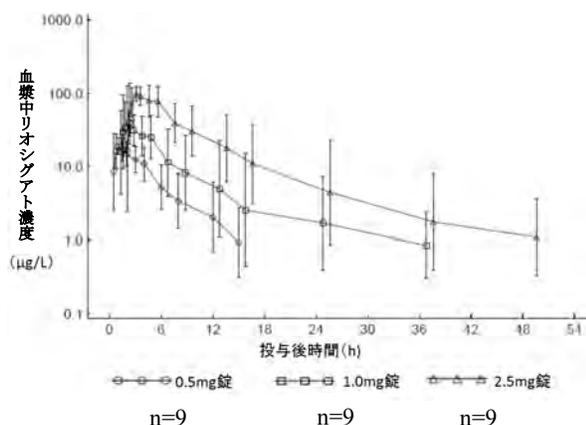
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

■ 薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

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た⁴⁾。



日本人健康成人に本剤0.5、1.0及び2.5mgを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）

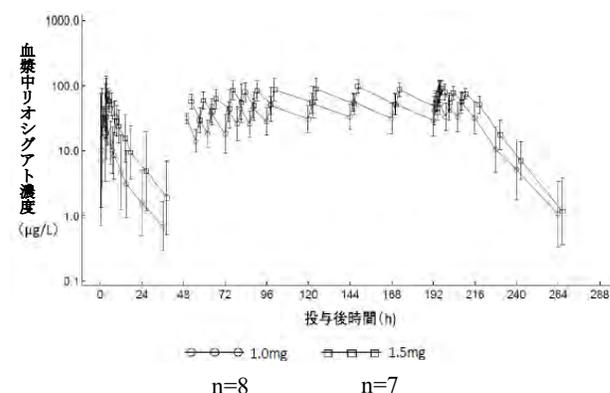
日本人健康成人に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何CV%）

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	t_{max}^{**} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
0.5mg	22.9/31.5	1.0 (0.5-1.5)	106/56.4	4.15/46.1
1.0mg	49.7/23.6	1.0 (0.5-1.5)	272/101	6.33/86.4
2.5mg	126/17.1	1.5 (0.75-4.0)	824/70.9	7.59/47.2

※：中央値（範囲）

(2) 反復投与

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倍増加したが、AUCはほとんど変動しなかった⁵⁾。



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} ($\mu\text{g/L}$)	t_{max}^{**} (h)	AUC ₍₀₋₇₎ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
1.0mg 1日3回	59.9/35.8	1.50 (0.5-4.0)	325/40.3	9.69/28.7
1.5mg 1日3回	101/27.6	1.50 (0.5-4.0)	516/29.3	9.17/25.7

※：中央値（範囲）

2. 吸収・分布・排泄（外国人での成績）

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは94%であった。

本剤の定常状態での分布容積は30Lである。

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た。

3. 代謝

本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3A1によって脱メチル化され、主代謝物M-1が生成される（*in vitro*）。その後、薬理活性のないN-グルクロン酸抱合体に代謝される。肝臓及び肺において主代謝物の生成に関わるCYP1A1は、タバコの煙等に含まれる多環芳香族炭化水素によって誘導されることが報告されている。

4. 食事の影響 (外国人での成績)

健康成人23例に本剤2.5mgを高脂肪食・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、本剤のC_{max}はおよそ35%低下したが、AUCは低下しなかった。

5. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者

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の定常状態のAUCは、健康成人の約3倍と推定された。

6. 高齢者 (外国人での成績)

高齢者 (65歳以上) 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%高かった⁶⁾。

7. 肝機能障害 (外国人での成績)

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%増加した⁷⁾。

8. 腎機能障害 (外国人での成績)

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) のある非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ98%、128%、72%増加した⁸⁾。

9. 喫煙者 (外国人での成績)

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50~60%低下する。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る⁹⁾。

10. 薬物相互作用試験 (外国人での成績)

(1) ニトログリセリン

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た¹⁰⁾。

(2) シルデナフィルクエン酸塩

シルデナフィルクエン酸塩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をシルデナフィルクエン酸塩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た。本剤をシルデナフィルクエン酸塩に上乘せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められた¹¹⁾。

(3) ケトコナゾール (経口剤: 国内未発売)

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%増加した。なお、代謝物M-1のC_{max}は49%低下し、AUCは24%減少した¹²⁾。

(4) 制酸剤

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%減少した。なお、消失半減期が5.9時間から8.6時間に延長した¹³⁾。

(5) ボセンタン

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%低かった¹⁴⁾。

(6) オメプラゾール

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%であった¹⁵⁾。

(7) クラリスロマイシン

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%増加した¹⁶⁾。

(8) その他の薬剤

アセチルサリチル酸、ミダゾラム又はワルファリンとの併用において、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった。

■ 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)

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者261例 (日本人16例を含む) を対象とした比較試験において、本剤 (用量調節法: 被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0~2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに8週間投与) 又はプラセボを16週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ本剤投与群において有意に大きかった (p<0.0001, 層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目 [肺血管抵抗、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 (NT-proBNP)、WHO機能分類] においても、本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった¹⁷⁾。

有効性評価項目の投与開始前から16週後の変化

評価項目 (単位)	本剤投与群 [症例数]	プラセボ投与群 [症例数]
主要評価項目		
6分間歩行距離 (m) 平均値±SD 投与群間の比較: 45.69 (24.74~66.63) ^{注1)}	38.9±79.3 [173]	-5.5±84.3 [88] p<0.0001 ^{注2)}
主な副次的評価項目		
肺血管抵抗 (dyn·sec/cm ⁵) 平均値±SD 投与群間の比較: -246.43 (-303.33~-189.53) ^{注1)}	-225.7±247.5 [151]	23.1±273.5 [82] p<0.0001 ^{注2)}
NT-proBNP (pg/mL) 平均値±SD 投与群間の比較: -443.99 (-842.95~-45.03) ^{注1)}	-290.7±1716.9 [150]	76.4±1446.6 [73] p<0.0001 ^{注2)}
WHO機能分類 ^{注3)} 症例数 (%) 改善	57 (32.9%)	13 (14.9%)

* 新薬承認情報提供時に修正 (修正前: 単回)

** 新薬承認情報提供時に修正 (修正前: 又はプラセボ)

*** 新薬承認情報提供時に修正 (修正前: 空腹時)

不変	107 (61.8%)	68 (78.2%)
悪化	9 (5.2%)	6 (6.9%)
投与群間の比較：p=0.0026 ^{注2)}		

SD：標準偏差

注1)：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より推定した最小二乗平均値の差（本剤投与群-プラセボ投与群）とその95%信頼区間

注2)：国/地域を層とした層別Wilcoxon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表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

注3)：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。

日本人部分集団は少数例（本剤群：11例、プラセボ群5例）であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤投与群で31.9±148.6m（中央値：64.0m）、プラセボ投与群で36.0±36.4m（中央値：14.0m）であった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、本剤投与群で-129.6±122.5 (dyn·sec/cm⁵)、プラセボ投与群では15.7±120.8 (dyn·sec/cm⁵)であり、全体集団と同様に血行動態改善効果が認められた¹⁷⁾。

2. 長期継続投与試験（国際共同第Ⅲ相試験）

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した慢性血栓性肺高血圧症患者237例を対象に、本剤0.5～2.5mg 1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。237例（日本人14例を含む）を対象とした中間解析の結果、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後（218例）で56.5m、9ヵ月後（215例）で49.7m、12ヵ月後（172例）で51.3m、18ヵ月後（114例）で51.1mであった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は、長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団（14例）においては、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後（11例）で86.3m、9ヵ月後（12例）で80.9m、12ヵ月後（12例）で62.9m、18ヵ月後（9例）で89.6mであった¹⁸⁾。

■ 薬効薬理

1. 作用機序

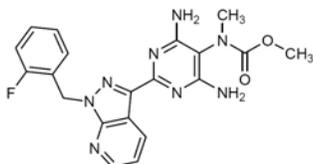
内因性一酸化窒素（NO）に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）の感受性を高める作用とNO非依存的に直接sGCを刺激する作用の2つの機序を介し、環状グアノシンリン酸（cGMP）の産生を促進する¹⁹⁾。

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及びモノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇、右室肥大及び肺血管リモデリングを抑制した¹⁹⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：リオシグアト（Riociguat）JAN
（riociguat）INN

化学名：Methyl N-(4,6-diamino-2-((2-(2-fluorophenyl)methyl)-1H-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。

■ 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）

■ 主要文献

- 1) Klaus, A.M.：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]（2006）
- 2) Langewische, F.W.：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]（2006）
- 3) Schwarz, T.：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]（2010）
- 4) 金谷久美子ら：バイエル薬品社内資料 [健康成人における単回投与試験]（2011）
- 5) 金谷久美子ら：バイエル薬品社内資料 [健康成人における反復投与試験]（2011）
- 6) Nadel, A. et al.：バイエル薬品社内資料 [外国人高齢者における薬物動態試験]（2012）
- 7) Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料 [外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験]（2012）
- 8) Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料 [外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験]（2012）
- 9) Unger, S. et al.：バイエル薬品社内資料 [外国人健康被験者における薬物動態の統合解析レポート]（2012）
- 10) Frey, R. et al.：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]（2011）
- 11) Frey, R. et al.：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]（2010）
- 12) Weimann, G. et al.：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]（2010）
- 13) Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料 [制酸剤との薬物相互作用試験]（2012）
- 14) Frey, R. et al.：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]（2012）
- 15) Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料 [オメプラゾールとの薬物相互作用試験]（2012）
- 16) Frey, R. et al.：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]（2010）

- 17) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料[プラセボ対照二重盲検比較試験] (2013)
- 18) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料[長期継続投与試験] (2013)
- 19) Schermuly, R.T. et al. : Eur Respir J **32**, 881 (2008)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談  0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成■■年■■月■■日に医薬品一般的名称届出書（INN 収載品目）を提出し、平成■■年■■月■■日及び平成■■年■■月■■日開催の医薬品一般的名称専門協議において、表 1.9-1 のとおりに決定され、平成■■年■■月■■日付薬食審査発 0527 第 9 号により通知された。

表 1.9-1 一般的名称及び化学名（JAN）

一般的名称	[日本名] リオシグアト [英名] Riociguat
化学名	[日本名] N-(4,6-ジアミノ-2-{1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル)-N-メチルカルバミン酸メチル [英名] Methyl N-(4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)-N-methylcarbamate

(2) INN

INN を表 1.9-2 に示す。

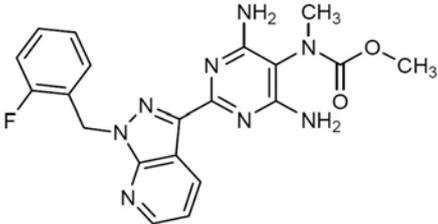
(Recommended INN : List 60, WHO Drug Information 2008 : 22(3))

表 1.9-2 国際一般的名称及び化学名（INN）

一般的名称	riociguat
化学名	methyl N-(4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)-N-methylcarbamate

Bayer Yakuhin, Ltd.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Methyl N-(4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)-N-methylcarbamate (別名：リオシグアト〔JAN〕)															
構造式																
化学式	C ₂₀ H ₁₉ FN ₈ O ₂															
効能・効果	手術不適応又は術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症															
用法・用量	<p>用量調節期</p> <p>通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 1日3回（約6～8時間間隔）経口投与から開始し、2週間継続する。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、低血圧症状を伴う場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。</p> <p>用量維持期</p> <p>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、低血圧症状の発現など、忍容性がない場合には、減量する。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。</p> <p>投与中断時</p> <p>3日間以上投与が中断した場合には、再開時に1回1.0mg 1日3回を2週間経口投与し、その後は上記に従い用量調節を行う。</p>															
劇薬等の指定																
市販名及び有効成分・分量	<p>製剤：アデムパス錠 0.5mg（1錠中リオシグアト 0.5mg含有）</p> <p>アデムパス錠 1.0mg（1錠中リオシグアト 1.0mg含有）</p> <p>アデムパス錠 2.5mg（1錠中リオシグアト 2.5mg含有）</p>															
毒性	<p>急性</p> <table border="1" data-bbox="491 1697 1109 1877"> <thead> <tr> <th>概略の致死量(mg/kg)</th> <th>経口</th> <th>静注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス♀</td> <td>300< <2000</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>ラット♀</td> <td>300< <2000</td> <td></td> </tr> <tr> <td>概略の致死量(mg/kg)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>イヌ♂♀</td> <td>>6</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	概略の致死量(mg/kg)	経口	静注	マウス♀	300< <2000	30	ラット♀	300< <2000		概略の致死量(mg/kg)			イヌ♂♀	>6	-
概略の致死量(mg/kg)	経口	静注														
マウス♀	300< <2000	30														
ラット♀	300< <2000															
概略の致死量(mg/kg)																
イヌ♂♀	>6	-														

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料
のまとめ

Bayer Yakuhin, Ltd.

	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
						(下線部：毒性変化。それ以外は薬理作用に関連した変化、それに続発した変化、適応性の反応又は軽度な変化であり毒性と判断せず)
毒 性	亜急性					
	マウス	13週	経口 (混餌)	16, 80, 400 (ppm)	80	16: - 80以上: 肝重量増加、小腸パネー ト細胞明瞭化 400: 死亡、 <u>一般状態変化(全身状 態悪化等)</u> 、摂水量減少、赤血 球パラメータ減少、網赤血球数 増加、髄外造血増加(脾臓・肝 臓)、白血球変動(白血球数・ 好中球数の増加、リンパ球数減 少等)、血小板数増加、骨髓造 血亢進、腸の拡張・伸長・内容 物変化、心臓重量減少、脾臓重 量増加・肥大、 <u>盲腸炎症</u> 、肝細 胞の肥大及び単細胞壊死
	マウス	13週	経口 (混餌)	200 (ppm)	200	200: 腹部膨満、腸の拡張・伸長、 小腸パネート細胞明瞭化、肝臓 重量増加、肝細胞肥大、網赤血 球数増加、脾臓の重量増加・肥 大・髄外造血
	ラット	4週	経口	1.5、5、 15、30 (mg/kg)	5	1.5以上: 赤血球パラメータ増加、 網赤血球数増加、血中カルシウ ム増加 5以上: 血中尿素増加、肝臓重量増 加、肝細胞質変化 15以上: 胸腺重量減少、 <u>大腿骨成長 板肥厚</u> 、 <u>腸間膜リンパ節組織球 増加</u> 30: 陰茎勃起、 <u>体重増加抑制</u> 、血中 カリウム減少、尿中LDH減少、副 腎重量増加、脾臓重量増加
	ラット	13週	経口	3、10、30 (mg/kg)	10(♂) 30(♀)	3 以上: 赤血球パラメータ増加、骨 髄造血亢進、血中たん白減少、副 腎球状帯肥大 10 以上: 耳発赤、立ち上がり回数減 少、摂水量増加、尿変化(尿量増 加、尿比重低下等)、肝薬物代謝 酵素増加、肝重量増加、肝細胞質 濃縮、血中無機リン増加、副腎重 量増加、腸間膜静脈網状変化、小 腸パネート細胞空胞化 30: 陰茎勃起、体温低下、活動性低 下、 <u>体重増加抑制</u> ・ <u>消瘦(♂)</u> 、単 球・異型白血球数増加、血中トリ グリセライド減少、血中カルシウ ム増加、前立腺・精囊腺・精巣上 体重量減少

Bayer Yakuhin, Ltd.

毒 性	ラット	13週	経口 (混餌)	4、20、100 (mg/kg)	4	<p>4 以上：網赤血球数増加、腸の伸長、副腎球状帯肥大、小腸パネート細胞肥大</p> <p>20 以上：<u>体重増加抑制</u>、<u>摂餌量・摂水量増加</u>、<u>赤血球パラメータ増加</u>、<u>尿変化</u>（尿量増加、尿比重低下等）、<u>血中トリグリセリド減少</u>、<u>肝薬物代謝酵素誘導</u>、<u>心臓・肝臓重量増加</u>、<u>前立腺重量減少</u>、<u>骨髓造血亢進</u>、<u>肝細胞質濃縮</u>、<u>門脈周囲脂肪減少</u>、<u>尿細管色素沈着増加</u>、<u>骨リモデリング促進</u></p> <p>100：<u>一般状態変化</u>（<u>下痢</u>、<u>るいそう等</u>）、<u>血中たん白・カルシウム減少</u>、<u>副腎重量増加</u>、<u>脳・精巣・脾臓重量増加</u>、<u>胸腺・精嚢腺重量減少</u>、<u>脾臓髓外造血増加</u>、<u>盲腸拡張</u>、<u>冠動脈中膜肥厚</u>、<u>腸間膜静脈網状変化</u>、<u>門脈周囲炎</u>、<u>副甲状腺細胞活性化・肥大</u>、<u>胆管活性化・過形成</u></p>
	イヌ	4週	経口	0.3、1、 3/2* b. i. d (mg/kg)	1 b. i. d	<p>0.3 及び 1 以上：<u>血圧低下</u>、<u>心拍数増加</u></p> <p>3/2：<u>一般状態変化</u>（<u>全身状態悪化等</u>）、<u>体重・摂餌量減少</u>、<u>尿変化</u>（<u>たん白</u>、<u>ビリルビン等の高値</u>）<u>好塩基性尿細管増加</u>、<u>肝細胞明細胞化</u></p> <p>*投与 3 週に 2mg/kg b. i. d に、投与 4 週に 2mg/kg q. d. に減量</p>
	イヌ	13週	経口	0.3、1、3 (mg/kg)	<0.3	<p>0.3 以上：<u>血圧低下</u>、<u>心内膜炎</u>、<u>心筋内動脈周囲浮腫</u></p> <p>1 以上：<u>嘔吐・流涎</u>、<u>心拍数増加</u>、<u>心筋内動脈壁肥厚</u></p> <p>3：<u>便異常</u>（<u>泥状・液状・赤色便</u>）、<u>副腎重量増加</u>・<u>球状帯肥大</u></p>
	慢性					
ラット	26週	経口	2.5、10、40 (mg/kg)	2.5(♂) 10(♀)	<p>2.5 以上：<u>皮膚発赤</u>、<u>カリウム減少</u>、<u>肝臓肥大</u>、<u>尿細管色素沈着増加</u></p> <p>10 以上：<u>陰茎勃起</u>、<u>摂水量増加</u>、<u>血中尿素増加</u>、<u>肝薬物代謝酵素変動</u>、<u>副腎重量増加</u>・<u>球状帯肥大</u>、<u>肝重量増加</u>、<u>腸伸長</u>、<u>肝門脈周囲脂肪減少</u>、<u>骨リモデリング・過骨症</u> (♂)</p> <p>40：<u>腹困増加</u>、<u>体重増加抑制</u> (♂)、<u>摂餌量減少</u>、<u>血中たん白・トリグリセリド減少</u>、<u>尿量増加</u>、<u>尿比重低下</u>、<u>脾臓・腎臓重量増加</u>、<u>前立腺・精嚢腺・精巣上体重量減少</u>、<u>盲腸拡張</u>、<u>肝細胞肥大</u>・<u>細胞質変化</u>、<u>骨リモデリング・過骨症</u> (♀)、<u>小腸パネート細胞明瞭化</u>、<u>腸間膜静脈網状変化</u></p>	

Bayer Yakuhin, Ltd.

毒 性	イヌ 26週 経口 0.3、1、3 0.3 (mg/kg)	0.3 以上：副腎球状帯肥大 1 以上：泥状・液状便、血圧低下、心拍数増加、副腎重量増加 3：死亡、全身状態悪化、嘔吐、流涎																						
	イヌ 52週 経口 0.3、1、3 0.3 (mg/kg)	0.3 以上：血圧低下、心拍数増加、副腎重量増加、心動脈中膜肥厚 1 以上：嘔吐・流涎、下痢、るいそ う 3：死亡、体重・摂餌量減少、一般状態変化（無関心、運動抑制等）																						
副 作 用	<p>国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 11348 及び 12934）</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験2試験（慢性血栓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44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。</p> <p>副作用発現率 304/490例 = 62.0%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数（率）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>93例（19.0%）</td> </tr> <tr> <td>消化不良</td> <td>70例（14.3%）</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>63例（12.9%）</td> </tr> <tr> <td>低血圧</td> <td>38例（7.8%）</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>38例（7.8%）</td> </tr> <tr> <td>末梢性浮腫</td> <td>20例（4.1%）</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>20例（4.1%）</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>19例（3.9%）</td> </tr> <tr> <td>動悸</td> <td>19例（3.9%）</td> </tr> <tr> <td>胃食道逆流性疾患</td> <td>19例（3.9%）</td> </tr> </tbody> </table>		副作用の種類	例数（率）	頭痛	93例（19.0%）	消化不良	70例（14.3%）	浮動性めまい	63例（12.9%）	低血圧	38例（7.8%）	悪心	38例（7.8%）	末梢性浮腫	20例（4.1%）	嘔吐	20例（4.1%）	下痢	19例（3.9%）	動悸	19例（3.9%）	胃食道逆流性疾患	19例（3.9%）
副作用の種類	例数（率）																							
頭痛	93例（19.0%）																							
消化不良	70例（14.3%）																							
浮動性めまい	63例（12.9%）																							
低血圧	38例（7.8%）																							
悪心	38例（7.8%）																							
末梢性浮腫	20例（4.1%）																							
嘔吐	20例（4.1%）																							
下痢	19例（3.9%）																							
動悸	19例（3.9%）																							
胃食道逆流性疾患	19例（3.9%）																							
会 社	バイエル薬品株式会社 製剤：輸入																							

CTD項目番号	前回提出時「10000」からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	変更なし	General Information - Nomenclature / Riociguat micronized drug substance	S.1.1.01#006622013_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.1	変更なし	General Information - Structure / Riociguat micronized drug substance	S.1.2.01#006607602_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.1	変更なし	General Information - General Properties / Riociguat micronized drug substance	S.1.3.01#007083259_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1	改訂	Manufacturer(s) / Riociguat micronized drug substance	S.2.1.01#007104707_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1	改訂	Manufacturing Process - Flow Diagram / Riociguat micronized drug substance	S.2.2.01#007107716_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.2	改訂	Manufacturing Process - Description / Phenylazopyrimidinediamine intermediate	S.2.2.02#007107715_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.3	変更なし	Manufacturing Process - Description / Pyrimidinetrisamine intermediate	S.2.2.02#007107714_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.4	変更なし	Manufacturing Process - Description / Methoxycarbonyltrisamine intermediate	S.2.2.02#007106256_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.5	変更なし	Manufacturing Process - Description / Riociguat intermediate	S.2.2.02#007106255_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.6	改訂	Manufacturing Process - Physical Treatment / Riociguat micronized drug substance	S.2.2.04#007105695_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1	変更なし	Raw Materials / Riociguat micronized drug substance	S.2.3.01#006621530_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.2	改訂	Control of Materials - Starting Materials - Specification / Pyridoamidine hydrochloride intermediate	S.2.3.08#007578509_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.3	改訂	Control of Materials - Starting Materials - Specification / Malonodinitrile chemical	S.2.3.08#007485901_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.4	変更なし	Raw Material - Specification / Methyl chloroformate chemical	S.2.3.02#006512356_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.5	変更なし	Raw Material - Specification / Methyl iodide chemical	S.2.3.02#006653389_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.6	変更なし	Raw Material - Specification / Aniline chemical	S.2.3.02#006513741_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.7	変更なし	Raw Material Specification / Hydrochloric acid chemical	T.03.94#001883977_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.8	変更なし	Raw Material - Specification / Sodium nitrite chemical	S.2.3.02#006513747_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.9	変更なし	Raw Material - Specification / Sodium acetate chemical	S.2.3.02#006653062_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.10	変更なし	Raw Material Specification - Triethylamine chemical	T.03.94#002762168_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.11	変更なし	Raw Material - Specification / Palladium on activated charcoal moist chemical	S.2.3.02#006514077_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.12	変更なし	Raw Material Specification / Hydrogen chemical	T.03.94#001884015_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出時「10000」からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.13	変更なし	Raw Material - Specification / Sodium hexamethyldisilazide chemical 40 %	S.2.3.02#006513749_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.14	変更なし	Raw Material - Specification / Ammonium chloride chemical	S.2.3.02#006513354_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.15	変更なし	Quality Reference / Purified water in bulk chemical	T.03.91#000224923_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.16	変更なし	Raw Material - Specification / Ethanol denaturated with toluene chemical	S.2.3.02#006962580_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.17	変更なし	Raw Material - Specification / Toluene chemical	S.2.3.02#006962585_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.18	変更なし	Raw Material Specification / Dimethylformamide chemical	T.03.94#004952437_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.19	変更なし	Raw Material Specification / Isopropyl alcohol chemical	T.03.94#004995506_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.20	変更なし	Raw Material Specification / Methanol chemical	T.03.94#001884033_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.21	変更なし	Raw Material - Specification / Tetrahydrofuran chemical	S.2.3.02#006962587_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.22	変更なし	Raw Material - Specification / Dimethyl sulfoxide chemical	S.2.3.02#006513743_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.23	変更なし	Raw Material Specification / Ethyl acetate chemical	T.03.94#004995218_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.24	変更なし	Quality Reference / Activated charcoal material	T.03.91#002555691_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.25	改訂	Justification of the Starting Materials / Riociguat micronized drug substance	S.2.3.03#007718422_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1	変更なし	Discussion and Control of Critical Steps / Riociguat micronized drug substance	S.2.4.01#006659264_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.2	変更なし	List of Intermediates / Riociguat micronized drug substance	S.2.4.02#006621532_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.3	改訂	Control of Intermediates / Phenylazopyrimidinediamine intermediate	S.2.4.03#007766979_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.4	改訂	Control of Intermediates / Pyrimidinetrissamine intermediate	S.2.4.03#007766978_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.5	改訂	Control of Intermediates / Methoxycarbonyltrissamine intermediate	S.2.4.03#007766980_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.6	改訂	Control of Intermediates / Riociguat intermediate	S.2.4.03#007596151_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.7	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / Phenylazopyrimidinediamine intermediate	S.2.4.05#007063514_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.8	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / Methoxycarbonyltrissamine intermediate	S.2.4.05#007064242_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.9	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / Riociguat intermediate	S.2.4.05#007063511_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出時「10000」からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.6.1	変更なし	Manufacturing Process Development / Riociguat micronized drug substance	S.2.6.01#006636365_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.1	変更なし	Manufacturing Process Development / Riociguat micronized drug substance	S.2.6.01#006636365_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.2	変更なし	Structure Elucidation / Riociguat micronized drug substance	S.3.1.01#006607094_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.3	変更なし	General Information - General Properties / Riociguat micronized drug substance	S.1.3.01#007083259_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.4	変更なし	Information on Polymorphism / Riociguat micronized drug substance	S.3.1.04#006625884_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.1	変更なし	Potential Impurities / Riociguat micronized drug substance	S.3.2.01#006669089_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.2	変更なし	Batch Analyses - Development / Riociguat micronized drug substance	S.4.4.02#006626501_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.3	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Riociguat micronized drug substance	S.3.2.03#006607607_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.4	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / Phenylazopyrimidinediamine intermediate	S.2.4.05#007063514_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.5	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / Methoxycarbonyltrisamine intermediate	S.2.4.05#007064242_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.6	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / Riociguat intermediate	S.2.4.05#007063511_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.7	変更なし	Impurities - Additional Information on Quality, Ethnical and/or Religious Assessments / Riociguat micronized drug substance	S.3.2.04#006626162_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.1	改訂	Specification / Riociguat micronized drug substance	S.4.1.01#007486992_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.1	改訂	Test Procedure / Riociguat micronized drug substance	S.4.2.01#007486617_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.2	変更なし	Reference Standards - Impurities / Riociguat micronized drug substance	S.5.03#007122057_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.1	変更なし	Information on Polymorphism / Riociguat micronized drug substance	S.3.1.04#006625884_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Riociguat micronized drug substance	S.4.3.01#006660556_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3	変更なし	Validation of Test Methods - Residual Solvents / Riociguat micronized drug substance	S.4.3.03#006626782_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Riociguat micronized drug substance	S.4.3.08#006654846_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.5	変更なし	Validation of Test for Particle Size Determination / Riociguat micronized drug substance	S.4.3.02#006658632_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.6	変更なし	Method Development / Riociguat micronized drug substance	S.4.3.20#006655932_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.1	変更なし	Batch Analyses - Development / Riociguat micronized drug substance	S.4.4.02#006626501_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出時「10000」からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.4.2	変更なし	Batch Analyses / Riociguat micronized drug substance	S.4.4.01#007084524_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.1	改訂	Justification of Specification / Riociguat micronized drug substance	S.4.5.01#007084219_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.2	変更なし	Discussion and Control of Critical Steps / Riociguat micronized drug substance	S.2.4.01#006659264_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5.1	改訂	Reference Standard / Riociguat micronized drug substance	S.5.01#007083261_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.1	変更なし	Packaging Materials / Riociguat micronized drug substance	S.6.01#006626779_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.2	変更なし	Description of the Primary Packaging Material / Foil bag 100 µm PP colorless transparent (1030) packaging	T.11.04#000223307_08			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.3	変更なし	Specification / Foil bag 100 µm PP colorless transparent (1030)	T.11.01#000215757_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.4	変更なし	Description of the Primary Packaging Material / Foil bag 70 µm PE colorless transparent (1018) packaging	T.11.04#000182917_04			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.5	変更なし	Specification / Foil bag 70 µm PE colorless transparent (1018)	T.11.01#000167356_07			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.1	改訂	Stability Summary / Riociguat micronized drug substance	S.7.1.01#006649105_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.2	変更なし	Retest Period / Riociguat micronized drug substance	S.7.1.02#006637821_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Riociguat micronized drug substance	S.7.2.01#006669086_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.1	改訂	Stability Data / Riociguat micronized drug substance	S.7.3.01#007604949_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.2	変更なし	Stability Data - Photostability / Riociguat micronized drug substance	S.7.3.05#006649106_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.3	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Riociguat micronized drug substance	S.7.3.04#006660294_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description of the Drug Product / Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.1.01#006613063_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.2	変更なし	Description of the Drug Product / Riociguat coated tablet 1 mg	P.1.01#006613064_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.3	変更なし	Description of the Drug Product / Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.1.01#006613066_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.4	変更なし	Composition of the Drug Product - Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.1.02#007142383_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.5	変更なし	Composition of the Drug Product - Riociguat coated tablet 1 mg	P.1.02#007142384_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.6	変更なし	Composition of the Drug Product - Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.1.02#007142385_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Riociguat coated tablet	P.2.1.01#006612455_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出時「10000」からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.1.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Riociguat coated tablet	P.2.1.01#006612455_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Riociguat coated tablet	P.2.2.01#007037868_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / Riociguat coated tablet (2.5 mg coated tablet 505 2.5 mg coated tablet 515)	P.2.2.02#006990341_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.3	変更なし	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / Riociguat coated tablet (1 mg coated tablet 502 0.5 mg coated tablet 501 2.5 mg coated tablet 505)	P.2.2.02#006979055_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.4	変更なし	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / Riociguat coated tablet (1 mg coated tablet 502 1.5 mg coated tablet 2 mg coated tablet)	P.2.2.02#006989643_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.5	変更なし	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / Riociguat coated tablet (1 mg core 1 mg coated tablet 502 1 mg coated tablet 512)	P.2.2.02#006991708_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.6	変更なし	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / Riociguat coated tablet (2 mg core 2 mg coated tablet 504)	P.2.2.02#007002237_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.7	変更なし	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / Riociguat coated tablet (2.5 mg core 2.5 mg coated tablet 505 2.5 mg coated tablet 515)	P.2.2.02#007002608_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / Riociguat coated tablet	P.2.2.02#006631368_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.2.3.01#006703661_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Riociguat coated tablet 1 mg	P.2.3.01#006851605_04			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.3	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.2.3.01#006845509_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.1	変更なし	Manufacturing Sites / Riociguat coated tablet	P.3.1.01#007077476_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし	Batch Formula / Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.3.2.01#006645533_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.2	変更なし	Batch Formula / Riociguat coated tablet 1 mg	P.3.2.01#006645534_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.3	変更なし	Batch Formula / Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.3.2.01#006646211_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1	改訂	Manufacturing Process / Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.3.3.01#007054862_04			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.2	改訂	Manufacturing Process / Riociguat coated tablet 1 mg	P.3.3.01#007055410_04			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.3	改訂	Manufacturing Process / Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.3.3.01#007055788_04			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.4	変更なし	Process Controls / Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.3.3.02#006639384_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.5	変更なし	Process Controls / Riociguat coated tablet 1 mg	P.3.3.02#006639386_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出時「10000」からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.3.3.6	変更なし	Process Controls / Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.3.3.02#006639970_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.7	変更なし	Packaging Process / Riociguat coated tablet	P.3.3.04#007078173_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.1	変更なし	Control of Critical Steps / Riociguat coated tablet	P.3.4.01#006914350_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.3.5.01#006640444_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.2	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Riociguat coated tablet 1 mg	P.3.5.01#006640450_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.3	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.3.5.01#006640680_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.1	変更なし	Quality Reference / Cellulose microcrystalline excipient	T.03.91#007052553_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.2	変更なし	Quality Reference / Crospovidone excipient	T.03.91#006453276_04			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.3	変更なし	Quality Reference / Hypromellose 5 cP excipient	T.03.91#000223386_05			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.4	変更なし	Quality Reference / Lactose monohydrate excipient	T.03.91#000223014_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.5	変更なし	Quality Reference / Magnesium stearate excipient	T.03.91#000223017_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.6	変更なし	Quality Reference / Sodium laurilsulfate excipient	T.03.91#000223445_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.7	変更なし	Quality Reference / Hydroxypropylcellulose excipient	T.03.91#006667710_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.8	変更なし	Quality Reference / Hypromellose 3 cP excipient	T.03.91#001382519_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.9	変更なし	Quality Reference / Propylene glycol excipient	T.03.91#000224468_03			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.10	変更なし	Quality Reference / Titanium dioxide excipient	T.03.91#000223020_07			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.11	変更なし	Quality Reference / Ferric oxide yellow excipient	T.03.91#000224134_05			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.12	変更なし	Quality Reference / Ferric oxide red excipient	T.03.91#000223037_04			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5.1	変更なし	TSE Assessment / Riociguat coated tablet	A.2.01#006666513_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1	変更なし	Shelf Life Specification / Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.5.1.02#007079589_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.2	変更なし	Shelf Life Specification / Riociguat coated tablet 1 mg	P.5.1.02#007079594_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.3	変更なし	Shelf Life Specification / Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.5.1.02#007079931_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出時「10000」からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.2.1	改訂	Test Procedure / Riociguat coated tablet	P.5.2.01#007078824_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.2	変更なし	Test Procedure - Dissolution / Riociguat coated tablet	P.5.2.02#007078830_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.3	変更なし	Reference Standards - Impurities / Riociguat micronized drug substance	S.5.03#007122057_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1	変更なし	Validation of Test for Identity / Riociguat coated tablet	P.5.3.04#007021040_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.2	変更なし	Method Development - Other Methods / Riociguat coated tablet	P.5.3.22#006635691_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.3	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Riociguat coated tablet	P.5.3.01#007006186_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.4	変更なし	Method Development - Assay and Impurities / Riociguat coated tablet	P.5.3.20#006635684_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.5	変更なし	Validation of Test for Dissolution / Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.5.3.02#006644207_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.6	変更なし	Validation of Test for Dissolution / Riociguat coated tablet 1 mg	P.5.3.02#006644546_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.7	変更なし	Validation of Test for Dissolution / Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.5.3.02#006647151_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.8	変更なし	Method Development - Dissolution / Riociguat coated tablet	P.5.3.21#006645335_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.1	変更なし	Batch Analyses - Development / Riociguat coated tablet	P.5.4.02#007005562_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.2	変更なし	Batch Analyses / Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.5.4.01#007168216_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.3	変更なし	Batch Analyses / Riociguat coated tablet 1 mg	P.5.4.01#007168217_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.4	変更なし	Batch Analyses / Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.5.4.01#007168220_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.1	変更なし	Impurities in the Drug Product / Riociguat coated tablet	P.5.5.01#006615203_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.2	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Riociguat coated tablet	P.5.5.02#006615207_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.1	変更なし	Justification of Specification / Riociguat coated tablet	P.5.6.01#007165949_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.1	変更なし	Packaging Materials - Riociguat coated tablet (PP-blister)	P.7.01#006642759_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Description of the Primary Packaging Material / Foil 300 µm PP colorless transparent (0110) packaging	T.11.04#000138083_14			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.3	変更なし	Specification / Foil 300 µm PP colorless transparent (0110)	T.11.01#000135013_13			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.4	変更なし	Test Procedure / Foil 300 µm PP colorless transparent (0110) packaging	T.11.03#000213285_11			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出時「10000」からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.7.5	変更なし	Description of the Primary Packaging Material / Foil 20 µm Al sealable to PP (0202 0248) packaging	T.11.04#000138140_10			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.6	変更なし	Specification / Foil 20 µm Al sealable to PP (0202 0248)	T.11.01#000212468_14			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.7	変更なし	Test Procedure / Foil 20 µm Al sealable to PP (0202 0248) packaging	T.11.03#000212337_12			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.1	変更なし	Stability Summary - Riociguat coated tablet 0.5 mg	P.8.1.01#006666021_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.2	変更なし	Stability Summary - Riociguat coated tablet 1 mg	P.8.1.01#006666026_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.3	変更なし	Stability Summary - Riociguat coated tablet 2.5 mg	P.8.1.01#006666028_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.4	変更なし	Shelf Life / Riociguat coated tablet (PP-blisters)	P.8.1.02#006636021_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Riociguat coated tablet	P.8.2.01#006662743_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1	変更なし	Stability Data / Riociguat coated tablet 0.5 mg (PP-blisters)	P.8.3.01#006654666_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2	変更なし	Stability Data / Riociguat coated tablet 1 mg (PP-blisters)	P.8.3.01#006657378_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3	変更なし	Stability Data / Riociguat coated tablet 2.5 mg (PP-blisters)	P.8.3.01#006661743_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.4	変更なし	Stability Data - Photostability / Riociguat coated tablet	P.8.3.05#006654155_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.5	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Riociguat coated tablet	P.8.3.04#006653636_02			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.6	変更なし	Development and Validation of the Stability Test Procedures	P.8.3.21#007009436_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.7	変更なし	Stability Data - Additional Data / Riociguat coated tablet	P.8.3.11#007006190_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.8	変更なし	Method Development - Assay and Impurities / Riociguat coated tablet	P.5.3.20#006635684_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.1	変更なし	TSE Assessment / Riociguat coated tablet	A.2.01#006665613_01			Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.3.1	変更なし	Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents	EMEA/CHMP/SWP/4446/2000	EMEA	-	-	海外	-	-
3.3.2	変更なし	Guideline on the limits of genotoxic impurities	EMEA/CHMP/QWP/251344/2006	EMEA	-	-	海外	-	-
3.3.3	変更なし	Genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products: Recommended approaches (December 2008, draft)	FDA Guidance for Industry	FDA	-	-	海外	-	-

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension	Schermuly RT et al., Eur Respir J 2008:32:881-891	Schermuly RT	—	University of Giessen Lung Centre (UGLC), Germany	海外	Eur Respir J 2008:32:881-891	参考資料
4.2.1.1.2	BAY 63-2521: Stimulation purified soluble guanylate cyclase	PH-36760	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3	The stimulatory effect of BAY 63-2521 on the recombinant soluble guanylate cyclase reporter cell line	PH-33399	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.4	Activation of the soluble guanylate cyclase by BAY 63-2521 measured in a recombinant reporter cell line	PH-34153	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.5	Effect of BAY 63-2521 on cGMP increase in endothelial cells in combination with nitric oxide	PH-36780	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6	Soluble guanylate cyclase stimulator - Inhibitory effect of BAY 63-2521 on horizontal migration of human coronary artery smooth muscle cells	PH-34613	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.7	The vasorelaxant effect of BAY 63-2521 on isolated rings of rabbit aorta, rabbit saphenous artery, porcine coronary artery, canine femoral vein and rabbit corpus cavernosum	PH-32925	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.8	Effect of BAY 63-2521 on nitrate tolerant rabbit saphenous artery	PH-32924	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.9	Nitric oxide-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces organ damage in experimental low-renin and high-renin models	Sharkovska Y et al., J Hypertens 2010:28:1666-1675	Sharkovska Y	—	University of Potsdam, Germany	海外	J Hypertens 2010:28:1666-1675	参考資料
4.2.1.1.10	The effect of BAY 63-2521 on the rat heart Langendorff preparation	PH-34810	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.11	BAY 63-2521: Influence on blood pressure in anaesthetized rats	PH-33089	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.12	BAY 63-2521: Influence of single oral administration of a formulation in cremophor™ / transcutol™ on blood pressure and heart rate of conscious rats with spontaneous hypertension (SHR)	PH-34520	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.13	Cardiovascular effects of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521 after intravenous bolus injections in anaesthetized dogs	PH-33863	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.14	BAY 63-2521: Influence of 4 once daily oral administrations on blood pressure and heart rate of conscious rats with spontaneous hypertension (SHR)	PH-34731	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.15	The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats	Lang M et al., PLoS One 2012:7:e43433	Lang M	—	University of Giessen and Marburg Lung Center, Germany	海外	PLoS One 2012:7:e43433	参考資料
4.2.1.1.16	BAY 60-4552: Stimulation of the purified soluble guanylate cyclase	PH-34506	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.17	Activation of the soluble guanylate cyclase by BAY 60-4552 measured in a recombinant reporter cell line	PH-34152	■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.18	Inhibition of coronary artery smooth muscle cell migration soluble guanylate cyclase stimulator BAY 60-4552	PH-34614	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.19	The vasorelaxant effect of BAY 60-4552 on isolated rings of rabbit saphenous artery, rabbit aorta, canine femoral vein and porcine coronary artery	PH-34466	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.20	Effect of BAY 60-4552 on nitrate tolerant rabbit saphenous artery	PH-34467	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.21	The effect of BAY 60-4552 on coronary perfusion in isolated perfused rat hearts	PH-34414	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.22	The vasorelaxant effect of BAY 63-2521 and its metabolite BAY 60-4552 on isolated rings of rabbit saphenous artery, rabbit aorta and porcine coronary artery	PH-33853	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.23	BAY 60-4552: Influence on blood pressure in anaesthetized rats	PH-33907	■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.24	BAY 60-4552: Influence of single oral administration of a formulation in cremophor™ / transcutol™ on blood pressure and heart rate of conscious rats with spontaneous hypertension (SHR)	PH-34499	■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.25	Cardiovascular effects of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 60-4552 after intravenous bolus injection in anaesthetized dogs under autonomic blockade	PH-34212	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.26	Cardiovascular effects of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 60-4552 after intravenous bolus injection in anaesthetized dogs	PH-34220	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.27	BAY 60-4552: Influence of 12 once daily oral administrations on blood pressure and heart rate of conscious rats with spontaneous hypertension (SHR)	PH-35139	■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.28	Direct comparison of the hemodynamic effects of 1h iv infusions of the sGC stimulators BAY 63-2521 and its M1 metabolite BAY 60-4552 in anaesthetized dogs	PH-34180			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.1	Investigation of sGC stimulator BAY 63-2521 in phosphodiesterase assays	PH-35059			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.2	Effects of BAY 63-2521 on the receptor guanylyl cyclase GC-A measured in a recombinant reporter cell line	PH-36560			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.3	Effects of BAY 63-2521 on the receptor guanylyl cyclase GC-B measured in a recombinant reporter cell line	PH-36565			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.4	BAY 63-2521: evaluation in enzyme and radioligand binding assays Summary of results generated by MDS Pharma Services	PH-33317				海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.5	BAY 63-2521: evaluation in radioligand binding assays Summary of results generated by MDS Pharma Services	PH-35420				海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.6	BAY 63-2521: Adverse event profiling screen <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> Summary of results generated by MDS Pharma Services	PH-35419				海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.7	The vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP): mediator of BAY 63-2521 and nitric oxide effects in human and rat platelets	PH-33141			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.8	BAY 63-2521: Inhibition of platelet aggregation in human platelet rich plasma	PH-36601			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.9	Riociguat: evaluation of influence on contractility in electrically stimulated, isolated left guinea-pig atria Summary of results generated by Ricerca Biosciences LLC	PH-36514				海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.10	Anti-atherosclerotic effect of BAY 63-2521 in apolipoprotein E-deficient Mice	PH-33296			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2.11	Effects of stimulation of soluble guanylate cyclase on diabetic nephropathy in diabetic eNOS knockout mice on top of angiotensin II receptor blockade	Ott IM et al., PLoS One 2012:7:e42623	Ott IM	—	University of Potsdam, Germany	海外	PLoS One 2012:7:e42623	参考資料
4.2.1.1.2.12	Soluble guanylate cyclase stimulation prevents fibrotic tissue remodeling and improves survival in salt-sensitive Dahl rats	Geschka S et al., PLoS One 2011:6:e21853	Geschka S	—	Bayer HealthCare AG	海外	PLoS One 2011:6:e21853	参考資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.2.13	BAY 63-2521: Its effect on penile erection in conscious rabbits	PH-32390	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.14	BAY 60-4552: evaluation in radioligand binding assays Summary of results generated by MDS Pharma Services	PH-34540	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.15	Effects of BAY 60-4552 on the receptor guanylyl cyclase GC-A measured in a recombinant reporter cell line	PH-36724	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.16	Effects of BAY 60-4552 on the receptor guanylyl cyclase GC-B measured in a recombinant reporter cell line	PH-36725	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.17	Investigation of sGC stimulator BAY 60-4552 in phosphodiesterase assays	PH-35060	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.18	BAY 60-4552: Adverse event profiling screen <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> Summary of results generated by MDS Pharma Services	PH-34541	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.19	BAY 60-4552: Inhibition of platelet aggregation in human platelet rich plasma and in human washed platelets <i>in vitro</i>	PH-36784	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.20	The vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP): mediator of BAY 60-4552 and nitric oxide effects in human platelets	PH-34507	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.1	Electrophysiological examination of the effect of BAY 63-2521 on the HERG-mediated potassium current	R-8313	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.2	Effects of BAY 63-2521 on the action potential of isolated rabbit cardiac Purkinje fibers	PH-32778	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.3	BAY 63-2521: Effects on the contractility of the isolated guinea pig ileum	PH-33290	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.4	BAY 63-2521: Influence on haemodynamics, ECG and respiration in anaesthetized dogs after single intraduodenal administration	PH-33352, PH-33352A	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.5	BAY 63-2521: Influence on blood pressure, heart rate and ECG in conscious dogs after single oral administration	PH-35276	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.6	Effects of a single oral administration of BAY 63-2521 on arterial blood pressure and ECG in conscious, telemetered rats	A48371	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.7	Effect of a single oral administration of BAY 63-2521 on the behavioral and physiological state, open-field behavior, and body temperature of rats	PH-33270	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.8	BAY 63-2521: Effects of a single oral administration on the convulsive threshold dose of pentylenetetrazole, on the nocifensive responsiveness to heat, and on the duration of hexobarbital-induced anesthesia in rats	PH-33241			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.9	BAY 63-2521: Effect of a single oral administration on renal function, blood pharmacology and lipid metabolism of rats	PH-33301			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.10	BAY 63-2521: Effects of a single oral administration on gastrointestinal motility in rats	PH-33277			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.11	BAY 63-2521: Effect of a single oral administration on blood glucose of fasted and fed rats	PH-33278			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.12	BAY 63-2521: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in rats, and determination of the exposure to the test substance	PH-36050			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.13	Effects of BAY 60-4552 on the HERG K ⁺ current in stably transfected HEK293 cells	PH-33844			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.14	BAY 60-4552: Effects on the action potential of isolated rabbit cardiac Purkinje fibers	PH-34361			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.15	BAY 60-4552: Effects on the contractility of the isolated guinea pig ileum	PH-34744			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.16	BAY 60-4552: Influence on haemodynamics, ECG and respiration in anaesthetized dogs after single intraduodenal administration	PH-34551			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.17	BAY 60-4552: Influence on blood pressure, heart rate and ECG in conscious dogs after single oral administration	PH-35131			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.18	BAY 60-4552: Influence on respiratory function, body temperature, heart rate and activity in conscious rats after single oral administration	PH-34478			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.19	BAY 60-4552: Effect of a single oral administration of BAY 60-4552 on the behavioral and physiological state, open-field behavior, and body temperature of rats	PH-34423			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.20	BAY 60-4552: Effects of a single oral administration on the convulsive threshold dose of pentylenetetrazole, on the nocifensive responsiveness to heat, and on the duration of hexobarbital-induced anesthesia in rats	PH-34424			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.21	BAY 60-4552: Effect of a single oral administration on renal function, blood pharmacology and lipid metabolism of rats	PH-34495			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.22	BAY 60-4552: Effects of a single oral administration on gastrointestinal motility in rats	PH-34425			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.23	BAY 60-4552: Effect of a single oral administration on blood glucose of fasted and fed rats	PH-34426			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.1	Coadministration of sGC stimulator BAY 63-2521 and PDE5 inhibitor BAY 38-9456 in anaesthetized rat	PH-34819			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.2	Riociguat (BAY 63-2521): Interaction of a combined single dose oral administration with vardenafil. Effect on systemic blood pressure and heart rate of conscious spontaneously hypertensive rats	PH-35570			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.3	Co-administration of the sGC stimulator BAY 63-2521 and the PDE5 inhibitor sildenafil in anesthetized dogs	PH-35443			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.4	Effects of bolus injections of glycerol trinitrate on arterial blood pressure during concomittant infusion to the guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521	PH-33852			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.5	Effects of a single oral administration of BAY 63-2521 (riociguat) on the tail transection bleeding time in rats: Assessment of its potential interaction with rivaroxaban, iloprost, clopidogrel, and acetylsalicylic acid	PH-36185 Version 2			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.6	Coadministration of the sGC stimulator BAY 60-4552 and the PDE5 inhibitor BAY 38-9456 in anaesthetized rats	PH-35040			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.7	Effects of bolus injections of glycerol trinitrate on arterial blood pressure during concomittant infusion to the guanylate cyclase stimulator BAY 60-4552	PH-34262			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.4.8	Comparison of the acute effects of the sGC stimulator BAY 60-4552, alone and in combination with vardenafil on the erectile responses in anaesthetized rats after bilateral cavernous nerve crush injury	PH-35847			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.9	Efficacy and safety of the sGC stimulator BAY 60-4552 alone and in combination with the PDE5 inhibitor vardenafil for the treatment of PDE5-resistant erectile dysfunction	PH-35848			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.10	Comparison of the acute effects of the sGC stimulator BAY 60-4552, alone and in combination with vardenafil on the erectile responses in anaesthetized, L-NAME treated rats	PH-36096 Version 2			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.1	Labeling syntheses of BAY 63-2521 with carbon-14 and deuterium	PH-32963			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.2	BAY 63-2521: Syntheses of [² H ₃]BAY 63-2521 and its Metabolite M-1 BAY 60-4552	PH-34710			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.3	Synthesis of [² H ₃]BAY 60-4552	PH-34709			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.4	BAY 60-4552: Labeling Synthesis of [² H ₃]BAY 1077251, the N-Glucuronide of BAY 60-4552	A49928			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.5	Radiosynthesis of [¹⁴ C]BAY 60-4552	PH-34995			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.6	BAY 63-2521: Labeling Synthesis of BAY 60-4552, the Metabolite M-1 of BAY 63-2521, with Deuterium	PH-34020			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.7	Bioanalytical Methods and Validation for Preclinical and Toxicokinetic Studies	A62548			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.8	Bioanalytical Methods and Validation for Clinical Studies	PH-36889 Version 2			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.1	BAY 63-2521: Pharmacokinetics of Unchanged Compound and [¹⁴ C]BAY 63-2521-associated Radioactivity in Male Wistar Rats after Single Administration	PH-33998			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2	BAY 63-2521: Pharmacokinetics in Female Beagle Dogs after Single Intravenous and Oral Administration	PH-33934			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3	BAY 63-2521: Pharmacokinetics of Total Radioactivity, Unchanged BAY 63-2521 and M-1 (BAY 60-4552) in Female Beagle Dogs after Single Administration of [¹⁴ C]BAY 63-2521	PH-34490			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.1	Investigation of the Stability in Plasma, Binding to Plasma Proteins, Reversibility of Binding, and Erythrocyte/Plasma Partitioning of [¹⁴ C]BAY 63-2521 <i>In Vitro</i>	PH-33817			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.2	BAY 63-2521 (Riociguat): Extended Investigations on the Binding to Plasma Proteins and Displacement Studies of [¹⁴ C]BAY 63-2521 <i>In Vitro</i> in Human Plasma	PH-35485			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.3	BAY 63-2521: Whole-body Autoradiography in Rats after Single Intravenous and Oral Administration of [¹⁴ C]BAY 63-2521	PH-34473			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.4	BAY 63-2521: Quantitative Whole-body Autoradiography. Distribution of Radioactivity and Elimination from Blood, Organs and Tissues after Single Oral Administration to Male Wistar Rats and Pigmented Long Evans Rats of [¹⁴ C]BAY 63-2521	PH-35543			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.5	BAY 63-2521: Quantitative Whole-body Autoradiography. Distribution of Radioactivity and Elimination from Blood, Organs, Tissues, and Fetuses after Single Oral Administration of [¹⁴ C]BAY 63-2521 to Pregnant Rats	A47081			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.6	BAY 63-2521 (Riociguat): Quantitative Whole-body Autoradiography. Distribution of Radioactivity and Elimination from Blood, Plasma, Organs and Tissues after Repeated Oral Administration of [¹⁴ C]BAY 63-2521 to Male Wistar Rats	A50424			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.1	[¹⁴ C]BAY 63-2521: <i>In Vitro</i> Metabolic Profiling and Species Comparison in Liver Microsomes and Hepatocytes	A50539 Version 2			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.2	Identification of Human CYP Isoforms Involved in the <i>In Vitro</i> Metabolism of BAY 63-2521	A51309 Version 2			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.3	BAY 63-2521 (Riociguat): Determination of the Inhibitory Potency of BAY 63-2521 Towards Human CYP Isoforms <i>In Vitro</i>	PH-33080 Version 4			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.4	Determination of the Inhibitory Potential of BAY 63-2521 Towards Human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)	PH-35972 Version 2			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.5	Determination of the Inhibitory Potential of BAY 63-2521 Towards Human Sulfotransferases (SULTs)	A56475			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.6	Evaluation of the CYP Induction Potential of BAY 63-2521 in Cultured Human Hepatocytes	PH-35817 Version 3			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.7	[¹⁴ C]BAY 63-2521: Biotransformation in Male Mouse	PH-36012 Version 2			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.8	[¹⁴ C]BAY 63-2521: Biotransformation in Male and Female Rats	PH-35341 Version 2			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.9	[¹⁴ C]BAY 63-2521: Biotransformation in Female Beagle Dogs	A49675 Version 3			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.10	[¹⁴ C]BAY 63-2521: Biotransformation in Man	PH-35338 Version 3			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.1	BAY 63-2521: Absorption and Excretion of the Radioactivity in Male Wistar Rats after Single Administration of [¹⁴ C]BAY 63-2521	PH-33933			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.2	BAY 63-2521: Pharmacokinetics of Total Radioactivity, Unchanged BAY 63-2521 and M-1 (BAY 60-4552) in Female Beagle Dogs after Single Administration of [¹⁴ C]BAY 63-2521	PH-34490			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.3	BAY 63-2521 (Riociguat): Secretion of Radioactivity into Milk of Lactating Wistar Rats after Single Peroral Administration of [¹⁴ C]BAY 63-2521	A49741			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.1	Effects of Drugs on the Biotransformation of BAY 63-2521 <i>In Vitro</i>	A50207			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.1	BAY 63-2521: Investigation on cell permeability of BAY 63-2521 in Caco-2 cells with regard to BCS classification	PH-36042 Version 3			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.2	BAY 63-2521: In Vitro Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the P-gp Substrate Characteristics and the P-gp Inhibitory Potential	PH-36092			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.3	BAY 63-2521: In vitro Studies in MDCKII-BCRP Cells to Evaluate the Substrate Characteristics of BAY 63-2521 for Human BCRP	PH-36091			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.4	BAY 63-2521: Determination of the Inhibitory Potential Towards Human BCRP using MDCKII-BCRP Cells	PH-36202			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.7.5	BAY 63-2521 (Riociguat): <i>In Vitro</i> Studies in HEK-OATP1B1 and HEK-OATP1B3 Cells to Evaluate the Substrate Characteristics and the Inhibitory Potential	A61912			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.6	<i>In vitro</i> -studies to determine the substrate characteristics and inhibitory potential of BAY 63-2521 towards OAT1 and OAT3	R-8601 Version 2				海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.7	Report concerning the interaction of compounds K01, K02 and K03 with the human organic cation transporters OCT1, OCT2 and OCT3	R-8643				海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.8	BAY 63-2521: <i>In vitro</i> studies to evaluate the inhibitory potential of various drugs on the efflux of BAY 63-2521 across L-MDR1 cells	PH-36340			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.9	BAY 63-2521 (Riociguat): <i>In Vitro</i> Studies to Evaluate the Inhibitory Potential of Various Drugs on the Efflux of BAY 63-2521 in MDCKII-BCRP Cells	A62552			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.10	BAY 60-4552: Stability in Plasma, Binding to Plasma Proteins, and Erythrocyte/Plasma Partitioning of [¹⁴ C]BAY 60-4552 <i>In Vitro</i>	PH-35330			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.11	BAY 63-2521: Identification of Human UDP-glucuronosyl-transferase (UGT) Isoforms Involved in the <i>In Vitro</i> Metabolism of the Major Metabolite BAY 60-4552	PH-36003			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.12	Determination of the Inhibitory Potency of BAY 60-4552 Towards Human CYP Isoforms <i>In Vitro</i>	A49419 Version 2			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.13	Determination of the Inhibitory Potential of BAY 60-4552 Towards Human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)	PH-35951 Version 2			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.14	Determination of the Inhibitory Potential of BAY 60-4552 Towards Human Sulfotransferases (SULTs)	A56806			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.15	Evaluation of the CYP Induction Potential of BAY 60-4552 in Cultured Human Hepatocytes	PH-35806 Version 3			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.16	BAY 60-4552: <i>In Vitro</i> Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the P-gp Substrate Characteristics and the P-gp Inhibition Potential	PH-36158			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.17	BAY 60-4552: <i>In vitro</i> Studies in MDCKII-BCRP Cells to Evaluate the Substrate Characteristics and Inhibitory Potential of BAY 60-4552 towards Human BCRP	PH-36267			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.1.1	BAY 63-2521: Acute toxicity in the mouse and rat after oral administration and in the mouse after intravenous administration	PH-33139			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.1	BAY 63-2521: Subacute oral toxicity study in CD-1 mice (2 weeks administration via diet)	PH-34519, PH-34519A			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.2	BAY 63-2521: Subchronic oral toxicity study in CD-1 mouse (13 weeks administration by the diet)	PH-34866, PH-34866A			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.3	BAY 63-2521: Supplementary subchronic oral toxicity study in CD-1 mice to study T9076321 (13 weeks administration by the diet)	PH-34865			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.4	BAY 63-2521: Subacute oral toxicity study in rats (2 weeks administration by the diet)	PH-34791, PH-34791A			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.5	BAY 63-2521: Subacute oral toxicity study in rats (4-weeks administration by gavage and 2-weeks recovery)	PH-33408			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.6	BAY 63-2521: Subchronic oral toxicity study in rats (13 weeks administration by gavage)	PH-34674			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.7	BAY 63-2521: Subchronic oral toxicity study in rats (13 weeks administration by the diet)	PH-34877			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.8	BAY 63-2521: Chronic oral toxicity study in rats (26 weeks administration by gavage)	PH-35002			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.9	BAY 63-2521 micronized: Subacute oral toxicity study in beagle dogs (4 weeks administration by gavage with 2 week recovery period)	PH-33454			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.10	BAY 63-2521: Subchronic oral toxicity study in beagle dogs (13 week gavage study)	PH-34778, PH-34778A			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.11	BAY 63-2521: Chronic oral toxicity study in beagle dogs (26 week gavage study)	PH-35050			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.12	BAY 63-2521: Systemic toxicity study in male and female dogs with intragastric administration over a period of approx. 52 weeks	A45725			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.1	BAY 63-2521: Salmonella/microsome test. Plate incorporation and preincubation method	PH-33132			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.3.1.2	BAY 63-2521: <i>In vitro</i> chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells	PH-33094	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2.1	BAY 63-2521: Micronucleus-test on the male mouse	PH-33313	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2.2	BAY 63-2521: <i>In vivo</i> bone marrow cytogenetic study on the male mouse	PH-33314	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2.3	BAY 63-2521: Special study for toxicokinetic investigation in mice. (Single dose administration by intra-peritoneal injection)	PH-33557	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.1	Carcinogenicity study in CD-1 mice (2 years administration by diet)	PH-36818	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.2	Carcinogenicity study in Wistar rats (2 years administration via diet)	PH-36817	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.1.1	BAY 63-2521: Study of fertility and early embryonic development in rats after oral administration	PH-33564	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.1	BAY 63-2521: Developmental toxicity study in rats after oral administration	PH-34563	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.2	BAY 63-2521: Developmental toxicity study in rabbits after oral administration	PH-34628	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.3.1	BAY 63-2521: Study for effects on pre- and postnatal development in rats including maternal function after oral administration	PH-36162	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.4.1	Pilot study in neonatal rats (repeated administration by gavage for 14 days starting on postnatal day 6)	PH-36257	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.4.2	BAY 63-2521: Repeated dose systemic toxicity study in neonatal rats (4 or 13/14 weeks daily administration by gavage starting on PND 6 followed by a 4 or 8 weeks recovery period)	PH-36659	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.1	Local tolerance test of BAY 63-2521 in the rabbit (M+F) after single administration (infusion) into the uncongested vein of the ear and with single paravenous administration	A42058	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.2	BAY 63-2521: Local tolerability of riociguat i.v. service solution after intracoronary application in anesthetized dogs under mechanical ventilation	PH-36244	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.3.1	BAY 63-2521: Systemic toxicity study in male rats after daily intragastric administration over up to 26 weeks	A43289	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.1	BAY 60-4552: Acute toxicity in the rat and mouse after oral administration and in the mouse after intravenous administration	PH-34362	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.2	Subacute oral toxicity study in CD-1 mice (2 weeks administration via the diet)	PH-36240	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.3	BAY 60-4552: Subchronic toxicity study in CD-1 mice (14 weeks administration by diet)	PH-35973	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.4	BAY 60-4552: Subacute oral toxicity study in Wistar rats (2 weeks administration by diet)	PH-36027	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.5	BAY 60-4552: Subacute oral toxicity study in rats (4-weeks administration by gavage)	PH-34599 Version 2	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.6	BAY 60-4552: Subchronic oral toxicity study in rats (13-weeks administration by gavage)	PH-35365	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.7	BAY 60-4552: Supplementary repeated dose systemic toxicity study in Wistar rats (13-week daily administration by gavage followed by a 4-week recovery phase)	PH-35978	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.8	BAY 60-4552: Repeated dose systemic toxicity study in Wistar rats (13-weeks daily administration via dose adjusted diet)	PH-35987	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.9	BAY 60-4552: Repeated dose systemic toxicity study in Wistar rats (28 weeks daily administration by gavage)	PH-35976	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.10	BAY 60-4552: Subacute oral toxicity study in beagle dogs (2 weeks administration by gavage)	PH-34800	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.11	BAY 60-4552: Subacute oral toxicity study in beagle dogs (4 week gavage study with 2 week recovery period)	PH-34862	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.12	BAY 60-4552: Subchronic oral toxicity study in beagle dogs (13 weeks administration by gavage)	PH-36085	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.13	BAY 60-4552: Chronic oral toxicity study in beagle dogs (39 weeks gavage study)	PH-35948, PH-35948A	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.5.14	BAY 60-4552 + BAY 38-9456 (Fixed dose combination): Subacute oral systemic toxicity study in male and female rats (4-week administration by gavage)	A46694	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.15	BAY 60-4552: Salmonella/microsome test. Plate incorporation and preincubation method	PH-34328	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.16	BAY 60-4552 mikronisiert: <i>In vitro</i> chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells	PH-34346	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.17	BAY 60-4552: Micronucleus-test on the male mouse	PH-34356	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.18	BAY 60-4552: Study of fertility and early embryonic development in rats after oral administration	PH-34989	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.19	BAY 60-4552: Supplemental toxicokinetic study to the study of fertility and early embryonic development in rats (T0062976) after oral administration	PH-34932	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.20	BAY 60-4552: Developmental toxicity study in rats after oral administration	PH-35958, PH-35958A	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.21	BAY 60-4552: Developmental toxicity study in rabbits after oral administration	PH-35750	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.22	BAY 60-4552: <i>In vitro</i> 3T3 NRU (neutral red uptake) phototoxicity assay	PH-34554	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.23	BAY 60-4552: Subacute oral toxicity study in Wistar rats (3 days administration by gavage)	PH-36334, PH-36334A	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.24	BAY 60-4552: Subchronic oral toxicity study in female Wistar rats (Administration by gavage for 13 weeks with sequential sacrifices and special investigation on the kidneys)	PH-35975	■■■■■	■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.6.1	Theoretical genotoxicity assessment of several (hypothetical) impurities of BAY 63-2521	A61813			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.2	Phenylazopyrimidindiamin: Salmonella/microsome test. Plate incorporation and preincubation method	PH-35791			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.1	BAY 63-2521: <i>In vitro</i> 3T3 NRU (neutral red uptake) phototoxicity assay	PH-33704			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.2	BAY 63-2521: Study of photoreactive potential in mice (LLNA/IMDS)	PH-33511			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
4.3.1	Pharmacologic profiling of human and rat cytochrome P450 1A1 and 1A2 induction and competition	Westerink WM et al., Arch Toxicol 2008:82:909-921	Westerink WM	—	—	海外	Arch Toxicol 2008:82:909-921	—
4.3.2	Scientific discussion on Tarceva (Erlotinib)	EMA, 2005:1-44	EMA (EMA)	—	—	海外	Scientific discussion 2005:1-44	—
4.3.3	Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation	FDA, Guidance for Industry 2001:1-25	FDA	—	—	海外	Guidance for Industry 2001:1-25	—
4.3.4	Enzymatic conjugation of erythrocyte glutathione with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene: the fate of glutathione conjugate in erythrocytes and the effect of glutathione depletion on hemoglobin	Awasthi YC et al., Blood 1981:58:733-738	Awasthi YC	—	—	海外	Blood 1981:58:733-738	—
4.3.5	Specificity of substrate and inhibitor probes for human cytochromes P450 1A1 and 1A2	Tassaneeyakul W et al., J Pharmacol Exp Ther 1993:265:401-407	Tassaneeyakul W	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 1993:265:401-407	—
4.3.6	Fluvoxamine-Clozapine drug interaction: inhibition in vitro of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine metabolism	Olesen OV et al., J Clin Psychopharmacol 2000:20:35-42	Olesen OV	—	—	海外	J Clin Psychopharmacol 2000:20:35-42	—
4.3.7	Smoking and peripheral type of cancer are related to high levels of pulmonary cytochrome P4501A in lung cancer patients	Anttila S et al., Int J Cancer 1991:47:681-685	Anttila S	—	—	海外	Int J Cancer 1991:47:681-685	—
4.3.8	CYP1A1 levels in lung tissue of tobacco smokers and polymorphisms of CYP1A1 and aromatic hydrocarbon receptor	Anttila S et al., Pharmacogenetics 2001:11:501-509	Anttila S	—	—	海外	Pharmacogenetics 2001:11:501-509	—
4.3.9	CYP1A1 is a major enzyme responsible for the metabolism of granisetron in human liver microsomes	Nakamura H et al., Curr Drug Metab 2005:6:469-480	Nakamura H	—	—	海外	Curr Drug Metab 2005:6:469-480	—
4.3.10	Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes	Li J et al., Clin Cancer Res 2007:13:3731-3737	Li J	—	—	海外	Clin Cancer Res 2007:13:3731-3737	—

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.11	Cigarette smoking, coffee drinking, and ingestion of charcoal-broiled beef as potential modifiers of drug therapy and confounders of clinical trials	Conney AH et al., J Pharmacol Exp Ther 2012:342:9-14	Conney AH	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 2012:342:9-14	—
4.3.12	Effect of dietary protein and food restriction on milk production and composition, maternal tissues and enzymes in lactating rats	Grigor MR et al., J Nutr 1987:117:1247-1258	Grigor MR	—	—	海外	J Nutr 1987:117:1247-1258	—
4.3.13	Guidance for Industry: Waiver of In vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System	FDA, Guidance for Industry 2000:1-16	FDA	—	—	海外	Guidance for Industry 2000:1-16	—
4.3.14	Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments	Peto R et al., IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum Suppl 1980:2 Suppl:311-426	Peto R	—	—	海外	IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum Suppl 1980:2 Suppl:311-426	—
4.3.15	Exact significance testing to establish treatment equivalence with ordered categorical data	Mehta CR et al., Biometrics 1984:40:819-825	Mehta CR	—	—	海外	Biometrics 1984:40:819-825	—
4.3.16	Exact versus asymptotic tests of trend of tumor prevalence in tumorigenicity experiments: A comparison of p-values for small frequency of tumors	Ali MW, Drug Inf J 1990:24:727-737	Ali MW	—	—	海外	Drug Inf J 1990:24:727-737	—
4.3.17	Guidance for Industry: Statistical aspects of the design, analysis, and interpretation of chronic rodent carcinogenicity studies of pharmaceuticals (Draft)	FDA, Guidance for Industry 2001:1-47	FDA	—	—	海外	Guidance for Industry 2001:1-47	—
4.3.18	A reexamination of false-positive rates for carcinogenesis studies	Haseman JK, Fundam Appl Toxicol 1983:3:334-339	Haseman JK	—	—	海外	Fundam Appl Toxicol 1983:3:334-339	—
4.3.19	A regulatory perspective on statistical methods for analyzing new drug carcinogenicity study data	Lin KK, Bio/Pharma Quarterly 1995:1:18-20	Lin KK	—	—	海外	Bio/Pharma Quarterly 1995:1:18-20	—
4.3.20	Overall false positive rates in tests for linear trend in tumor incidence in animal carcinogenicity studies of new drugs	Lin KK et al., J Biopharm Stat 1998:8:1-15	Lin KK	—	—	海外	J Biopharm Stat 1998:8:1-15	—
4.3.21	Tests for linear trends in proportions and frequencies	Armitage P, Biometrics 1955:11:375-386	Armitage P	—	—	海外	Biometrics 1955:11:375-386	—
4.3.22	An integrated model for the differentiation of chemical-induced allergic and irritant skin reactions	Homey B et al., Toxicol Appl Pharmacol 1998:153:83-94	Homey B	—	—	海外	Toxicol Appl Pharmacol 1998:153:83-94	—

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.23	An intra-laboratory validation of the integrated model for the differentiation of skin reactions (IMDS): discrimination between (photo)allergic and (photo)irritant skin reactions in mice	Vohr HW et al., Arch Toxicol 2000:73:501-509	Vohr HW	—	—	海外	Arch Toxicol 2000:73:501-509	—
4.3.24	Trabecular and endocortical bone surfaces in the rat: modeling or remodeling?	Erben RG, Anat Rec 1996:246:39-46	Erben RG	—	—	海外	Anat Rec 1996:246:39-46	—
4.3.25	Bones and joints	Palmer N, in Pathology of domestic animals 4th ed 1993:118-125	Palmer N	—	—	海外	Pathology of domestic animals 4th ed 1993:118-125	—
4.3.26	Animal models for osteoporosis	Iwaniec UT et al., in Marcus eds Osteoporosis 3rd ed 2008:985-1009	Iwaniec UT	—	—	海外	Osteoporosis 3rd ed 2008:985-1009	—
4.3.27	Natriuretic peptides: Their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications	Potter LR et al., Handb Exp Pharmacol 2009:191:341-366	Potter LR	—	—	海外	Handb Exp Pharmacol 2009:191:341-366	—
4.3.28	NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential	Evgenov OV et al., Nat Rev Drug Discov 2006:5:755-768	Evgenov OV	—	—	海外	Nat Rev Drug Discov 2006:5:755-768	—
4.3.29	NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators	Stasch JP et al., Handb Exp Pharmacol 2009:191:277-308	Stasch JP	—	—	海外	Handb Exp Pharmacol 2009:191:277-308	—
4.3.30	Nitric Oxide and Bone	Evans DM et al., J Bone Miner Res 1996:11:300-305	Evans DM	—	—	海外	J Bone Miner Res 1996:11:300-305	—
4.3.31	Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide	Chusho H et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2001:98:4016-4021	Chusho H	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci U S A 2001:98:4016-4021	—
4.3.32	Endothelial nitric oxide synthase gene-deficient mice demonstrate marked retardation in postnatal bone formation, reduced bone volume, and defects in osteoblast maturation and activity	Aguirre J et al., Am J Pathol 2001:158:247-257	Aguirre J	—	—	海外	Am J Pathol 2001:158:247-257	—
4.3.33	Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway	Yasoda A et al., Nat Med 2004:10:80-86	Yasoda A	—	—	海外	Nat Med 2004:10:80-86	—
4.3.34	Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature	Olney RC et al., J Clin Endocrinol Metab 2006:91:1229-1232	Olney RC	—	—	海外	J Clin Endocrinol Metab 2006:91:1229-1232	—
4.3.35	Rationale for using nitric oxide donor therapy for prevention of bone loss and treatment of osteoporosis in humans	Wimalawansa SJ, Ann N Y Acad Sci 2007:1117:283-297	Wimalawansa SJ	—	—	海外	Ann N Y Acad Sci 2007:1117:283-297	—
4.3.36	cGMP regulated protein kinases (cGK)	Hofmann F et al., Handb Exp Pharmacol 2009:191:137-162	Hofmann F	—	—	海外	Handb Exp Pharmacol 2009:191:137-162	—

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.37	Function and dysfunction of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors: Lessons from genetic mouse models and implications for human diseases	Kuhn M, Handb Exp Pharmacol 2009:191:47-69	Kuhn M	—	—	海外	Handb Exp Pharmacol 2009:191:47-69	—
4.3.38	Nitric oxide and bone	Wimalawansa SJ, Ann N Y Acad Sci 2010:1192:391-403	Wimalawansa SJ	—	—	海外	Ann N Y Acad Sci 2010:1192:391-403	—
4.3.39	Regulation and therapeutic targeting of peptide-activated receptor guanylyl cyclases	Potter LR, Pharmacol Ther 2011:130:71-82	Potter LR	—	—	海外	Pharmacol Ther 2011:130:71-82	—
4.3.40	Regulation of osteoclastic acid secretion by cGMP-dependent protein kinase	Van Epps-Fung C et al., Biochem Biophys Res Commun 1994:204:565-571	Van Epps-Fung C	—	—	海外	Biochem Biophys Res Commun 1994:204:565-571	—
4.3.41	Effects of nitric oxide from exogenous nitric oxide donors on osteoblastic metabolism	Otsuka E et al., Eur J Pharmacol 1998:349:345-350	Otsuka E	—	—	海外	Eur J Pharmacol 1998:349:345-350	—
4.3.42	Nitric oxide regulation of cGMP production in osteoclasts	Dong SS et al., J Cell Biochem 1999:73:478-487	Dong SS	—	—	海外	J Cell Biochem 1999:73:478-487	—
4.3.43	The biphasic effects of nitric oxide in primary rat osteoblasts are cGMP dependent	Mancini L et al., Biochem Biophys Res Commun 2000:274:477-481	Mancini L	—	—	海外	Biochem Biophys Res Commun 2000:274:477-481	—
4.3.44	C-type natriuretic peptide in growth: A new paradigm	Olney RC, Growth Horm IGF Res 2006:16 Suppl A:S6-S14	Olney RC	—	—	海外	Growth Horm IGF Res 2006:16 Suppl A:S6-S14	—
4.3.45	Potential of osteoclast bone-resorption activity by inhibition of nitric oxide synthase	Kasten TP et al., Proc Natl Acad Sci U S A 1994:91:3569-3573	Kasten TP	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci U S A 1994:91:3569-3573	—
4.3.46	Bidirectional regulation of osteoclast function by nitric oxide synthase isoforms	Brandi ML et al., Proc Natl Acad Sci U S A 1995:92:2954-2958	Brandi ML	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci U S A 1995:92:2954-2958	—
4.3.47	Osteoclast signalling pathways	Blair HC et al., Biochem Biophys Res Commun 2005:328:728-738	Blair HC	—	—	海外	Biochem Biophys Res Commun 2005:328:728-738	—
4.3.48	Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: A randomized trial	Jamal SA et al., J Bone Miner Res 2004:19:1512-1517	Jamal SA	—	—	海外	J Bone Miner Res 2004:19:1512-1517	—
4.3.49	Cyclic GMP and protein kinase G control a Src-containing mechanosome in osteoblasts	Rangaswami H et al., Sci Signal 2010:3:ra91	Rangaswami H	—	—	海外	Sci Signal 2010:3:ra91	—

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.50	cGMP decreases surface NKCC2 levels in the thick ascending limb: role of phosphodiesterase 2 (PDE2)	Ares GR et al., Am J Physiol Renal Physiol 2008:295:F877-F887	Ares GR	—	—	海外	Am J Physiol Renal Physiol 2008:295:F877-F887	—
4.3.51	Differentiating spontaneous from drug-induced vascular injury in the dog	Clemo FA et al., Toxicol Pathol 2003:31, Suppl:25-31	Clemo FA	—	—	海外	Toxicol Pathol 2003:31, Suppl:25-31	—
4.3.52	Patterns of drug-induced cardiovascular pathology in the beagle dog: relevance for humans	Greaves P, Exp Toxic Pathol 1998:50:283-293	Greaves P	—	—	海外	Exp Toxic Pathol 1998:50:283-293	—
4.3.53	Endothelin antagonist-induced coronary and systemic arteritis in the beagle dog	Jones HB et al., Toxicol Pathol 2003:31:263-272	Jones HB	—	—	海外	Toxicol Pathol 2003:31:263-272	—
4.3.54	Spontaneous and induced arterial disease in the dog: pathology and pathogenesis	Detweiler DK, Toxicol Pathol 1989:17:94-108	Detweiler DK	—	—	海外	Toxicol Pathol 1989:17:94-108	—
4.3.55	Cardiotoxicity of vasodilators and positive inotropic/vasodilating drugs in dogs: an overview	Dogterom P et al., Crit Rev Toxicol 1992:22:203-241	Dogterom P	—	—	海外	Crit Rev Toxicol 1992:22:203-241	—
4.3.56	Acute cardiomyopathy induced by the vasodilating antihypertensive agent minoxidil	Herman EH et al., Toxicol Appl Pharmacol 1979:47:493-503	Herman EH	—	—	海外	Toxicol Appl Pharmacol 1979:47:493-503	—
4.3.57	The pharmacologic basis of the cardiovascular toxicity of minoxidil in the dog	Mesfin GM et al., Toxicol Pathol 1995:23:498-506	Mesfin GM	—	—	海外	Toxicol Pathol 1995:23:498-506	—
4.3.58	Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse	Resnick N et al., Prog Biophys Mol Biol 2003:81:177-199	Resnick N	—	—	海外	Prog Biophys Mol Biol 2003:81:177-199	—
4.3.59	Arterial medial necrosis and hemorrhage induced in rats by intravenous infusion of fenoldopam mesylate, a dopaminergic vasodilator	Yuhas EM et al., Am J Pathol 1985:119:83-91	Yuhas EM	—	—	海外	Am J Pathol 1985:119:83-91	—
4.3.60	Arterial lesions induced by phosphodiesterase III (PDE III) inhibitors and DA ₁ agonists	Joseph EC, Toxicol Lett 2000:112-113:537-546	Joseph EC	—	—	海外	Toxicol Lett 2000:112-113:537-546	—
4.3.61	Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation	Carvajal JA et al., J Cell Physiol 2000:184:409-420	Carvajal JA	—	—	海外	J Cell Physiol 2000:184:409-420	—
4.3.62	Intestinal inflammation and cancer	Ullman TA et al., Gastroenterology 2011:140:1807-1816	Ullman TA	—	—	海外	Gastroenterology 2011:140:1807-1816	—

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.63	Murine models of colorectal cancer	Uronis JM et al., Mamm Genome 2009:20:261-268	Uronis JM	—	—	海外	Mamm Genome 2009:20:261-268	—
4.3.64	Bacteria, inflammation, and colon cancer	Yang L et al., World J Gastroenterol 2006:12:6741-6746	Yang L	—	—	海外	World J Gastroenterol 2006:12:6741-6746	—
4.3.65	Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility	Uronis JM et al., PLoS One 2009:4:e6026	Uronis JM	—	—	海外	PLoS One 2009:4:e6026	—
4.3.66	Animal models of colitis-associated carcinogenesis	Kanneganti M et al., J Biomed Biotechnol 2011:2011:342637	Kanneganti M	—	—	海外	J Biomed Biotechnol 2011:2011:342637	—
4.3.67	Mouse models of colon cancer	Taketo MM et al., Gastroenterology 2009:136:780-798	Taketo MM	—	—	海外	Gastroenterology 2009:136:780-798	—
4.3.68	Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease	Stasch JP et al., Circulation 2011:123:2263-2273	Stasch JP	—	—	海外	Circulation 2011:123:2263-2273	—
4.3.69	Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension	Mittendorf J et al., ChemMedChem 2009:4:853-865	Mittendorf J	—	—	海外	ChemMedChem 2009:4:853-865	—
4.3.70	Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension	Schermuly RT et al., Expert Opin Investig Drugs 2011:20:567-576	Schermuly RT	—	—	海外	Expert Opin Investig Drugs 2011:20:567-576	—
4.3.71	Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension	Stasch JP et al., Handb Exp Pharmacol 2013:1-63	Stasch JP	—	—	海外	Handb Exp Pharmacol 2013:1-63	—
4.3.72	ILSI-HESI cardiovascular safety subcommittee initiative: evaluation of three non-clinical models of QT prolongation	Hanson LA et al., J Pharmacol Toxicol Methods 2006:54:116-129	Hanson LA	—	—	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 2006:54:116-129	—
4.3.73	The QT Interval in the Dog ECG: Importance in Preclinical Toxicology and Relationship to Heart Rate	Hanton G et al., Toxicology Methods 2001:11:21-40	Hanton G	—	—	海外	Toxicology Methods 2001:11:21-40	—
4.3.74	Rate-correction technique for QT interval in long-term telemetry ECG recording in beagle dogs	Miyazaki H et al., Exp Anim 2002:51:465-475	Miyazaki H	—	—	海外	Exp Anim 2002:51:465-475	—
4.3.75	Correction of QT values to allow for increases in heart rate in conscious Beagle dogs in toxicology assessment	Tattersall ML et al., J Pharmacol Toxicol Methods 2006:53:11-19	Tattersall ML	—	—	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 2006:53:11-19	—
4.3.76	Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites	FDA, Guidance for Industry 2008:1-11	FDA	—	—	海外	Guidance for Industry 2008:1-11	—

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.1.1	変更なし	Absolute bioavailability study to assess the pharmacokinetic profile of a 1 mg oral dose of riociguat (BAY 63-2521) in comparison of an intravenous solution of riociguat (planned dose 1 mg) given over 60 minutes in a randomized, non-blinded, nonplacebo- controlled, 2-way crossover design in healthy male subjects (BAY 63-2521/011910)	PH-36361			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.1.2	変更なし	Single-center, non-randomized, non-placebo-controlled, non-blinded, cross-over investigation of the pharmacokinetics of BAY 63-2521 after single oral dose application of BAY 63-2521 either as conventional BAY 63-2521 oral solution or as topical release of BAY 63-2521 drug substance or drug solution (both via the Enterion capsule) in healthy male subjects	PH-34359			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.1.3	変更なし	Relative bioavailability study to investigate safety, tolerability and pharmacokinetics of 0.5 mg and 2.5 mg IR-tablets BAY 63-2521 in comparison to 2.5 mg solution of BAY 63-2521, and to investigate the food effect of a high fat, high calorie meal on a 2.5 mg tablet BAY 63-2521 in 12 healthy male subjects in a randomized, open-label, four-fold crossover design.	PH-34409			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.1.4	変更なし	Pivotal food effect study to investigate the effect of a high fat, high calorie meal on the pharmacokinetics of riociguat (BAY 63-2521) given orally as a 2.5 mg tablet in 24 healthy male subjects in a randomized, open-label, two-fold crossover design	PH-36249			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.1.5	新規追加	PH-36249 Errata list	PH-36249_Errata_list			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.2.1	変更なし	Pivotal dose proportionality study to investigate the pharmacokinetics of riociguat (BAY 63-2521) given in 5 different single oral tablet doses (0.5, 1.0, 1.5, 2.0, and 2.5 mg) in 30 healthy male subjects in a randomized, open-label, 5-fold crossover design	PH-36258			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.2.2	変更なし	Bioequivalence study of two tablet formulations of riociguat (BAY 63-2521) 0.5 mg - Randomized, non-blind, two-way crossover study to establish the bioequivalence between tablets intended to be marketed and clinical samples used in Phase III studies in Japanese healthy adult male subjects	A51270			院	国内	社内報告書	評価資料
5.3.1.2.3	変更なし	Bioequivalence study of two tablet formulations of riociguat (BAY 63-2521) 1.0 mg - Randomized, non-blind, two-way crossover study to establish the bioequivalence between tablets intended to be marketed and clinical samples used in Phase III studies in Japanese healthy adult male subjects	A51271				国内	社内報告書	評価資料
5.3.1.2.4	変更なし	Relative bioavailability and food effect study of two oral liquid formulations in comparison to a 1 mg tablet of riociguat to characterize its pharmacokinetic properties in healthy male and female adult subjects in a randomized, open-label, 5-fold crossover design	PH-36814			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.2.5	変更なし	Relative bioavailability study to investigate safety, tolerability and pharmacokinetics of 3 prototypes of a 2.5 mg MR-tablet BAY 63-2521 in comparison to 2.5 mg solution of BAY 63-2521 in healthy male subjects in a randomized, open-label, four-fold crossover design in part A and to investigate the food effect of two selected prototypes in a four-fold crossover design in part B.	PH-34631			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.2.6	変更なし	Relative bioavailability study to investigate safety, tolerability, pharmacokinetics, and food effect of a prototype of a 2.5 mg MR erosion matrix tablet of BAY 63-2521 in comparison to a 2.5 mg IR tablet of BAY 63-2521 in healthy subjects in a randomized, open-label, three-fold crossover design.	PH-35251			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.3.1	変更なし	BAY 63-2521: Investigation on cell permeability of BAY 63-2521 in Caco-2 cells with regard to BCS classification.	PH-36042			Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.1	変更なし	Bioanalytical Methods and Validation for Clinical Studies	PH-36889			BayerPharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.1.1	変更なし	BAY 63-2521: Investigation of the Stability in Plasma, Binding to Plasma Proteins, Reversibility of Binding, and Erythrocyte/Plasma Partitioning of [14C]BAY 63-2521 in Vitro. Study No.: B4-63-2521-55, B5-63-2521-57, B6-63-2521-58,	PH-33817			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.1.2	変更なし	BAY 60-4552: Stability in Plasma, Binding to Plasma Proteins, and Erythrocyte/Plasma Partitioning of [14C]BAY 60-4552 In Vitro. Study Nos.: I 4890-1, I 4889-9, I 4892-3.	PH-35330			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.1.3	変更なし	BAY 63-2521 (Riociguat): Extended Investigations on the Binding to Plasma Proteins and Displacement Studies of [14C]BAY 63-2521 In Vitro in Human Plasma. Study Nos.: I 4733-7, I 4735-9, I 4736-0, I 4737-1.	PH-35485			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.1	変更なし	Determination of the Inhibitory Potency of BAY 60-4552 Towards Human CYP Isoforms In Vitro.	A49419			Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.2	変更なし	Effects of Drugs on the Biotransformation of BAY 63-2521 In Vitro.	A50207			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.3	変更なし	[14C]BAY 63-2521: In Vitro Metabolic Profiling and Species Comparison in Liver Microsomes and Hepatocytes.	A50539			Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.4	変更なし	Identification of Human CYP Isoforms Involved in the In Vitro Metabolism of BAY 63-2521	A51309			Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.5	変更なし	Determination of the Inhibitory Potential of BAY 63-2521 Towards Human Sulfotransferases (SULTs)	A56475			Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.6	変更なし	Determination of the Inhibitory Potential of BAY 60-4552 Towards Human Sulfotransferases (SULTs)	A56806			Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.7	変更なし	BAY 63-2521 (Riociguat): Determination of the Inhibitory Potency of BAY 63-2521 Towards Human CYP Isoforms In Vitro.	PH-33080			Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.8	変更なし	Evaluation of the CYP Induction Potential of BAY 60-4552 in Cultured Human Hepatocytes.	PH-35806			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.9	変更なし	Evaluation of the CYP Induction Potential of BAY 63-2521 in Cultured Human Hepatocytes.	PH-35817			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.10	変更なし	Determination of the Inhibitory Potential of BAY 60-4552 Towards Human UDPglucuronosyltransferases (UGTs).	PH-35951			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.2.11	変更なし	Determination of the Inhibitory Potential of BAY 63-2521 Towards Human UDPglucuronosyltransferases (UGTs).	PH-35972			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.12	変更なし	BAY 63-2521: Identification of Human UDP-glucuronosyl-transferase (UGT) Isoforms Involved in the In Vitro Metabolism of the Major Metabolite BAY 60-4552	PH-36003			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.1	変更なし	In vitro-studies to determine the substrate characteristics and inhibitory potential of BAY 63-2521 towards OAT1 and OAT3	R-8601				海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.2	変更なし	Report concerning the interaction of compounds K01, K02 and K03 with the human organic cation transporters OCT1, OCT2 and OCT3.	R-8643				海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.3	変更なし	BAY 63-2521 (Riociguat): In Vitro Studies in HEKOATP1B1 and HEK-OATP1B3 Cells to Evaluate the Substrate Characteristics and the Inhibitory Potential	A61912			Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.4	変更なし	BAY 63-2521 (Riociguat): In Vitro Studies to Evaluate the Inhibitory Potential of Various Drugs on the Efflux of BAY 63-2521 in MDCKII-BCRP Cells	A62552			Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.5	変更なし	BAY 63-2521: In vitro Studies in MDCKII-BCRP Cells to Evaluate the Substrate Characteristics of BAY 63-2521 for Human BCRP	PH-36091			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.6	変更なし	BAY 63-2521: In Vitro Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the P-gp Substrate Characteristics and the P-gp Inhibitory Potential.	PH-36092			Bayer Schering Pharma AG,	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.7	変更なし	BAY 60-4552: In Vitro Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the P-gp Substrate Characteristics and the P-gp Inhibition Potential.	PH-36158			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.8	変更なし	BAY 63-2521: Determination of the Inhibitory Potential Towards Human BCRP using MDCKII-BCRP Cells	PH-36202			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.9	変更なし	BAY 60-4552: In vitro Studies in MDCKII-BCRP Cells to Evaluate the Substrate Characteristics and Inhibitory Potential of BAY 60-4552 towards Human BCRP.	PH-36267			Bayer Schering Pharma A	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.10	変更なし	BAY 63-2521: In vitro studies to evaluate the inhibitory potential of various drugs on the efflux of BAY 63-2521 across L-MDR1 cells	PH-36340			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.11	変更なし	Investigation of associations between genetic and pharmacokinetic variability in healthy male volunteers treated with BAY 63-2521 using the Affymetrix DMET technology	PH-35981			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.2.3.12	変更なし	BAY 63-2521 - Visualization of genotype data	PH-36263			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.1	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Japanese young male subjects to investigate the tolerability, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of BAY 63-2521 tablet after single oral doses of 0.5, 1.0 and 2.5 mg under the fasting condition	MRR-00304				国内	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.1.2	変更なし	Multiple dose basic phase I dose escalation study, a randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Japanese male subjects to investigate the tolerability, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of BAY 63-2521 tablet after multiple oral doses of 1.0, 1.5 and 2.5 mg TID over 7 days	A43125				国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.3	変更なし	Single dose, basic phase I dose escalation study in a randomized, single-blind, placebo-controlled, group-comparison design to investigate safety and tolerability of BAY 63-2521 and its pharmacokinetics after oral dosing in 8 healthy male subjects per dose step.	PH-34400			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.4	変更なし	Multiple dose basic phase I dose escalation study, placebo-controlled, 2 fold crossover, randomized, single-blind, to investigate safety, tolerability and pharmacokinetics of BAY 63-2521 after oral dosing of 0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg or 2.5 mg TID IR-tablets over 10 days in 12 healthy male subjects per dose step	PH-34881			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.5	変更なし	Basic phase I dose escalation study in healthy Chinese male subjects to investigate the safety and pharmacokinetics effects of riociguat (BAY 63-2521) after a single and multiple oral doses of 1.0 mg and 2.0 mg tablets tid over 7 days in a randomized, double-blind, placebo-controlled, group comparison design	A57942			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.6	変更なし	Single-center, open-label, non-randomized, non-placebo-controlled study to investigate the absorption, distribution, metabolism, excretion, mass balance, safety, tolerability, and pharmacokinetics after a single oral solution dose of 1 mg [14C] BAY 63-2521 in healthy, male subjects	PH-35429			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.7	変更なし	[14C]BAY 63-2521: Biotransformation in Man.	PH-35338				海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.3.1	変更なし	The Effects of Age and Gender on the Pharmacokinetics of the soluble Guanylate Cyclase Stimulator, BAY 63-2521, Tablet Formulation	PH-35666			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.3.2	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, safety, and tolerability of BAY 63-2521 in male and female subjects with renal impairment and in age- and weight-matched healthy subjects following a single oral dose of 1 mg BAY 63-2521 in a single-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification	PH-36285			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.3.3	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, safety, and tolerability of BAY 63-2521 in male and female subjects with renal impairment and in age- and weight-matched healthy subjects following a single oral dose of 1 mg BAY 63-2521 in a single-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification	PH-36745			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.3.4	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, safety, and tolerability of BAY 63-2521 in male and female subjects with hepatic impairment (classified as Child Pugh A or B) and in age- and weight-matched healthy subjects following a single oral dose of 1 mg BAY 63-2521 in a single-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification	PH-36317			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.3.5	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, safety, and tolerability of BAY 63-2521 in male and female subjects with hepatic impairment (classified as Child Pugh A or B) and in age- and weight-matched healthy subjects following a single oral dose of 1 mg BAY 63-2521 in a single-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification	PH-36744			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.3.6	変更なし	BAY 63-2521: Influence of Ethnicity on pharmacokinetics in Caucasian and Japanese Phase I studies No. 11258, 11259, 11260, 12639 and 12640	A45592			Bayer Yakuhin, Ltd.	国内	社内報告書	参考資料
5.3.3.3.7	変更なし	Integrated analysis of BAY 63-2521 / 11915 and BAY 63-2521 / 15000	PH-36803				海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.3.8	変更なし	Integrated analysis of BAY 63-2521 / 11916 and BAY 63-2521 / 15001	PH-36804				海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.1	変更なし	Interaction study to investigate the pH-dependency on the absorption of BAY 63-2521 given as a 2.5 mg IR-tablet single dose without and with a 4 day pre- and co-treatment of omeprazole 40 mg OD in a twofold crossover, randomised open label design in 12 healthy subjects.	PH-35196			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.2	変更なし	Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, 2 fold crossover study to investigate the influence of co-administration of 10 mL Maalox on the safety, tolerability, and pharmacokinetics of BAY 63-2521 given as a single oral 2.5-mg IR tablet dose in healthy subjects	PH-35362			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.3	変更なし	Sequential, non-blinded, non-placebo-controlled, study to investigate the influence of multiple doses of 400 mg ketoconazole once-daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of a single oral dose of 0.5 mg BAY 63-2521 in comparison to a single oral dose of 0.5 mg BAY 63-2521 alone in healthy male subjects.	PH-35000			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.4	変更なし	Clarithromycin interaction study to investigate the influence of multiple doses of 500 mg clarithromycin bid on the pharmacodynamics and pharmacokinetics as well as safety and tolerability of a single dose of 1 mg BAY 63-2521 in comparison to a single dose of 1 mg BAY 63-2521 alone in healthy male subjects in a randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, twofold cross-over design	PH-36280			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.5	変更なし	Open label study to investigate the influence of multiple doses of riociguat on pharmacokinetics, safety, and tolerability of a single oral dose of midazolam in healthy male subjects stratified in smokers and non-smokers.	PH-36597			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.6	変更なし	Randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-fold cross-over study to investigate the effects of BAY 63-2521, administered as 2.5 mg IR-tablets tid over 10 days, on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of Coumadin® in healthy subjects	PH-35468	■■■■	■■■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.7	変更なし	Aspirin interaction study to investigate the influence of multiple doses of 500 mg Aspirin on bleeding time, platelet aggregation, pharmacodynamics, and pharmacokinetics as well as safety and tolerability of a single dose of 2.5 mg riociguat (BAY 63-2521) in comparison to a single dose of 2.5 mg riociguat (BAY 63-2521) alone or single treatment with Aspirin in healthy male subjects in a randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, threefold cross-over design	PH-36360	■■■■	■■■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.8	変更なし	Evaluation of the blood-pressure-lowering effect of sublingual nitroglycerin in combination with riociguat in a randomized, placebo-controlled, cross-over study design in healthy male subjects stratified in smokers and non-smokers	PH-36542	■■■■	■■■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.9	変更なし	Interaction study to investigate safety, tolerability, pharmacokinetics and the impact on pulmonary and systemic hemodynamics of single doses of 0.5 and 1 mg of BAY 63-2521 in patients with PAH and stable treatment of sildenafil 20 mg tid in a non-randomized, non-blinded design.	PH-36136	■■■■	■■■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.1	変更なし	Exploratory pharmacokinetic / Pharmacodynamic analysis of riociguat (BAY 63-2521) in patients with pulmonary hypertension (PH), based on the multicenter, non-randomized, non-blinded, noncontrolled study #12166 (to investigate the impact of multiple doses of riociguat on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension in a 12-week 3 times a day individual dose titration scheme) including data from extension phase	PH-36856	■■■■	■■■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.2	変更なし	Title: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 63-2521 in a multiple-dose escalation study, placebo-controlled, two-fold crossover, randomized, single-blind, to investigate safety, tolerability and pharmacokinetics of BAY 63-2521 after oral dosing of 0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg TID, 2.5 mg BID or 2.5 mg TID IR tablets over 10 days in 12 healthy male subjects per dose	PH-35222	■■■■	■■■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.3	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 63-2521 in patients with pulmonary hypertension (PH), based on the proof-of-concept study number 11874 (to investigate safety, tolerability, pharmacokinetics and the impact on pulmonary- and systemic-hemodynamics and gas exchange of a single-dose of BAY 63-2521 solution in patients with pulmonary hypertension in an non-randomized, non-blinded, dose escalation design), and on the multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study number 12166 (to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension in a 12 week 3 times a day individual dose titration scheme)	PH-36006	■■■■	■■■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.5.4	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 63-2521, an oral sGC stimulator, on data from Phase I trials BAY 63-2521/11915 (Influence of Renal Impairment) and BAY 63-2521/11916 (Influence of Hepatic Impairment) with specific emphasis on the impact of creatinine clearance and Child-Pugh classification - a pilot investigation	PH-36427			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.5	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic analysis of the pharmacokinetics of BAY 63-2521 and its metabolite BAY 60-4552 in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) or persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) using physiology-based pharmacokinetic (PBPK) modeling.	PH-36403			Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.6	変更なし	Evaluation of sparse sampling designs for a clinical study of Riociguat (BAY 63-2521) in pediatric subjects using Clinical Trial Simulation	PH-36458			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.7	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic analysis of riociguat (BAY 63-2521), and oral sGC stimulator, on data from Phase I trials #15000 (and #11915) (influence of renal impairment) and #15001 (and #11916) (influence of hepatic impairment) with specific emphasis on the impact of creatinine clearance and Child-Pugh classification	PH-36852			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.8	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of riociguat (BAY 63-2521) in patients with pulmonary hypertension (PH), based on the multicenter, non-randomized, non-blinded phase III studies 12934, 12935, 11348 and 11349 which investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension	PH-36960			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.9	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic analysis of the influence of CYP1A1 induction by tobacco smoke on the pharmacokinetics of BAY 63-2521 and its metabolite BAY 60-4552 in human adults using physiology-based pharmacokinetic (PBPK) modeling.	PH-36401			Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.4.1.1	変更なし	Investigation of the effect of riociguat, administered as 2.5 mg IR-tablets TID over 14 days, on bone metabolism in a randomized, placebo-controlled, double-blind, 2-fold cross-over design in healthy male subjects	PH-36405			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.4.1.2	変更なし	A randomized, double-blind, 2-way crossover, placebo-controlled study to investigate the influence of a single-dose of moxifloxacin on the QTc interval in healthy male and female subjects for positive control validation in selected centers of the PATENT-1 trial	A50851			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.4.2.1	変更なし	Proof of concept study to investigate safety, tolerability, pharmacokinetics and the impact on pulmonary- and systemic- hemodynamics and gas exchange of a single-dose of BAY 63-2521 solution in patients with pulmonary hypertension in a non-randomized, non-blinded, dose escalation design.	PH-34730			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.4.2.2	変更なし	Proof of concept study to investigate safety, tolerability, pharmacokinetics and the impact on pulmonary and systemic hemodynamics, gas exchange and lung function parameters of a single-dose of BAY 63-2521 IR-tablet in patients with COPD associated pulmonary hypertension in a non-randomized, non-blinded design	PH-36363			Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.4.2.3	変更なし	A multi-center, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease associated pulmonary hypertension	A55138	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.1	変更なし	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)	A62508	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2	変更なし	Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH).	A62509	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.3	変更なし	11348 Analysis for Japan	11348_Japan	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.4	変更なし	11349 Analysis for Japan	11349_Japan	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.5	変更なし(0001時に新規追加)	11349_CSR_section 14 at 1 year	A62509_lyr	-	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.6	変更なし(0001時に新規追加)	11349 Analysis for Japan at 1 year	11349_Japan_lyr	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.7	変更なし(0001時に新規追加)	11348 Errata list	11348_Errata list	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.1	変更なし	A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension in a 12-week 3 times a day individual dose titration scheme.	PH-35772	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.2	変更なし	A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension in a 12 week 3 times a day individual dose titration scheme - 4.5-year follow-up report	A61224	Ne■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.3	変更なし	12166 Main phase_Analysis for Japan	12166_Japan-M	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.4	変更なし	12166 Extension phase_Analysis for Japan	12166_Japan-E	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.1	変更なし	Integrated analysis for efficacy	PH-37088	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.2	変更なし	Integrated analysis for safety	PH-37089	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.3	変更なし	Integrated analysis of safety of studies with reociguat (BAY 63-2521) in volunteers (healthy and special populations)	PH-36968	■■■■	■■■■	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.4	変更なし	Integrated analysis for Japan	IA_Japan	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.3.5	変更なし	Integrated analysis of pharmacokinetics of studies with Riociguat (BAY 63-2521) in volunteers (healthy and special populations)	PH-36936	■■■■	■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.6	変更なし	Supplemental statistical analyses to phase I studies with riociguat (BAY 63-2521)	PH-36988	■■■■	■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.7	変更なし	Additional Safety Analyses of BAY 63-2521 for the Risk Management Plan and Integrated Summary of Safety	PH-37087	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.8	変更なし	Additional Integrated analysis for safety (fractures in Pool 1)	IA_add	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.9	変更なし(0001時に新規追加)	Additional Integrated analysis at 1 year	IA_1yr	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.10	変更なし(0001時に新規追加)	Integrated analysis for Japan at 1 year	IA_Japan_1yr	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.1	変更なし	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63 2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH)	A62510	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.2	変更なし	Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63 2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH)	A62511	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.3	変更なし	An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretreatment in subjects with symptomatic pulmonary arterial hypertension	A57218	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.4	変更なし	Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63 2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction	A62512	■■■■	■■■■■■■■	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.5	変更なし	12934 Analysis for Japan	12934_Japan	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.6	変更なし	12935 Analysis for Japan	12935_Japan	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.7	変更なし	15096 Main phase_Analysis for Japan	15096_Japan-M	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.8	変更なし	14308 Analysis for Japan	14308_Japan	-	-	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.9	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the proof of concept study BAY 63-2521/12915 to investigate safety, tolerability, pharmacokinetics and the impact on pulmonary and systemic hemodynamics, gas exchange and lung function parameters of a single-dose of BAY 63-2521 IR-tablet in patients with COPD associated pulmonary hypertension in a non-randomized, non-blinded design	PH-36428	■■■■	■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.10	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 63-2521 in patients with interstitial lung disease associated pulmonary hypertension (ILD+PH), based on trial #12916	PH-36704	■■■■	■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.10	変更なし	Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension	Moser KM et al., Chest 1993;103(3):685-692	Moser KM	-	-	海外	Chest 1993;103(3):685-692	参考資料
5.4.11	変更なし	Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Galie N et al., Proc Am Thorac Soc 2006;3(7):571-576	Galie N	-	-	海外	Proc Am Thorac Soc 2006;3(7):571-576	参考資料
5.4.12	変更なし	Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Peacock A et al., Proc Am Thorac Soc 2006;3(7):608-614	Peacock A	-	-	海外	Proc Am Thorac Soc 2006;3(7):608-614	参考資料
5.4.13	変更なし	Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEfit (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronicThromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo controlled trial	Jais X et al., J Am Coll Cardiol 2008;52(25):2127-2134	Jais X	-	-	海外	J Am Coll Cardiol 2008;52(25):2127-2134	参考資料
5.4.14	変更なし	Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data	Riedel M et al., Chest 1982;81(2):151-158	Riedel M	-	-	海外	Chest 1982;81(2):151-158	参考資料
5.4.15	変更なし	Predictors of Outcome in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	Bonderman D et al., Circulation 2007;115(16):2153-2158	Bonderman D	-	-	海外	Circulation 2007;115(16):2153-2158	参考資料
5.4.16	変更なし	Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Condliffe R et al., Am J Respir Crit Care Med 2008;177(10):1122-1127	Condliffe R	-	-	海外	Am J Respir Crit Care Med 2008;177(10):1122-1127	参考資料
5.4.17	変更なし	慢性肺血栓塞栓症の肺血行動態と長期予後に関する検討	中西宣文ら、日胸疾患誌 1997;35:589-595	中西宣文	-	-	国内	日胸疾患誌 1997;35:589-595	参考資料
5.4.18	変更なし	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A review of current practice	Haythe J., Prog Cardiovasc Dis 2012;55(2):134-143	Haythe J	-	-	海外	Prog Cardiovasc Dis 2012;55(2):134-143	参考資料
5.4.19	変更なし	Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases	Jamieson SW et al., Ann Thorac Surg 2003;76(5):1457-1464	Jamieson SW	-	-	海外	Ann Thorac Surg 2003;76(5):1457-1464	参考資料
5.4.20	変更なし	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	安藤太三ら、日本循環器学会等の合同研究班：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 2009:1-68	安藤太三	-	-	国内	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 2009:1-68	参考資料
5.4.21	変更なし	Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension	Freed DH et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141(2):383-387	Freed DH	-	-	海外	J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141(2):383-387	参考資料
5.4.22	変更なし	Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling	Stenmark KR et al., Annu Rev Physiol 1997;59:89-144	Stenmark KR	-	-	海外	Annu Rev Physiol 1997;59:89-144	参考資料
5.4.23	変更なし	Long-term Use of Sildenafil in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*	Suntharalingam J et al., Chest 2008;134(2):229-236	Suntharalingam J	-	-	海外	Chest 2008;134(2):229-236	参考資料
5.4.24	変更なし	End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension	McLaughlin VV et al., J Am Coll Cardiol 2009;54(1 Suppl):S97-107	McLaughlin VV	-	-	海外	J Am Coll Cardiol 2009;54(1 Suppl):S97-107	参考資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.25	変更なし	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the Clinical Investigations of Medicinal Products for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (EMA/CHMP/EWP/356954/2008)	EMA, CHMP, Guideline on the Clinical Investigations of Medicinal Products for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (EMA/CHMP/EWP/356954/2008): 2009	European Medicines Agency	-	-	海外	European Medicines Agency, 2009	参考資料
5.4.26	変更なし	Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing	Miyamoto S et al., Am J Respir Crit Care Med 2000;161(2 Pt 1):487-492	Miyamoto S	-	-	海外	Am J Respir Crit Care Med 2000;161(2 Pt 1):487-492	参考資料
5.4.27	変更なし	Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)	Benza RL et al., Circulation. 2010;122(2):164-172	Benza RL	-	-	海外	Circulation. 2010;122(2):164-172	参考資料
5.4.28	変更なし	Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry	Humbert M et al., Am J Respir Crit Care Med 2006;173(9):1023-1030	Humbert M	-	-	海外	Am J Respir Crit Care Med 2006;173(9):1023-1030	参考資料
5.4.29	変更なし	Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Saouti N et al., Respir Med 2009;103(7):1013-1019	Saouti N	-	-	海外	Respir Med 2009;103(7):1013-1019	参考資料
5.4.30	変更なし	Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Reesink HJ et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133(2):510-516	Reesink HJ	-	-	海外	J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133(2):510-516	参考資料
5.4.31	変更なし	Worsening Renal Function and Prognosis in Pulmonary Hypertension Patients Hospitalized for Right Heart Failure	Mielniczuk LM et al, Congest Heart Fail 2012;18(3):151-157	Mielniczuk LM	-	-	海外	Congest Heart Fail 2012;18(3):151-157	参考資料
5.4.32	変更なし	Impaired elimination of propranolol due to right heart failure: Drug clearance in the isolated liver and its relationship to intrinsic metabolic capacity	Ng CY et al, Drug Metab Dispos 2000;28(10):1217-1221	Ng CY	-	-	海外	Drug Metab Dispos 2000;28(10):1217-1221	参考資料
5.4.33	変更なし	Right Heart Failure Impairs Hepatic Elimination of p-Nitrophenol without Inducing Changes in Content or Latency of Hepatic UDP-Glucuronosyltransferases	Ng CY et al, J Pharmacol Exp Ther 2000;295(2):830-835	Ng CY	-	-	海外	J Pharmacol Exp Ther 2000;295(2):830-835	参考資料
5.4.34	変更なし	Clinical Pharmacokinetics in Heart Failure. An updated review	Shammas FV et al, Clin Pharmacokint 1988;15(2):94-113	Shammas FV	-	-	海外	Clin Pharmacokint 1988;15(2):94-113	参考資料
5.4.35	変更なし	Drug Pharmacokinetics in Cardiac and Hepatic Disease	Williams RL et al, Annu Rev Pharmacol Toxicol 1980;20:389-413	Williams RL	-	-	海外	Annu Rev Pharmacol Toxicol 1980;20:389-413	参考資料
5.4.36	変更なし	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the Investigation of Drug Interactions (Draft) (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 - Corr.)	EMA, CHMP, Guideline on the Investigation of Drug Interactions (Draft) (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 - Corr.) 2010	European Medicines Agency	-	-	海外	European Medicines Agency: April 2010	参考資料
5.4.37	変更なし	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (Draft Guidance)	FDA, CDER. Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (Draft Guidance) 2012	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	-	-	海外	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER): February 2012	参考資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.38	変更なし	Safety of Maximal Cardiopulmonary Exercise Testing in Pediatric Patients with Pulmonary Hypertension	Smith G et al, Chest 2009;135(5):1209-1214	Smith G	-	-	海外	Chest 2009;135(5):1209-1214	参考資料
5.4.39	変更なし	Immediate Fall of Bone Formation and Transient Increase of Bone Resorption in the Course of High-Dose, Short-Term Glucocorticoid Therapy in Young Patients with Multiple Sclerosis	Dovio A et al, J Clin Endocrinol Metab 2004 Oct;89(10):4923-4928	Dovio A	-	-	海外	J Clin Endocrinol Metab 2004 Oct;89(10):4923-4928	参考資料
5.4.40	変更なし	Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil	Burgess G et al, Eur J Clin Pharmacol 2008;64(1):43-50	Burgess G	-	-	海外	Eur J Clin Pharmacol 2008;64(1):43-50	参考資料
5.4.41	変更なし	Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension	Paul GA et al, Br J Clin Pharmacol 2005;60(1):107-112	Paul GA	-	-	海外	Br J Clin Pharmacol 2005;60(1):107-112	参考資料
5.4.42	変更なし	Pharmacokinetic Interaction Between Tadalafil and Bosentan in Healthy Male Subjects	Wrishko RE et al, J Clin Pharmacol 2008;48(5):610-618	Wrishko RE	-	-	海外	J Clin Pharmacol 2008;48(5):610-618	参考資料
5.4.43	変更なし	Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)	Galie N et al., Eur Heart J 2009;30(20):2493-2537	Galie N	-	-	海外	Eur Heart J 2009;30(20):2493-2537	参考資料
5.4.44	変更なし	Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials	Benza RL et al., J Heart Lung Transplant 2011;30(9):982-989	Benza RL	-	-	海外	J Heart Lung Transplant 2011;30(9):982-989	参考資料
5.4.45	変更なし	The Minimal Important Difference in the Six Minute Walk Test for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension	Mathai SC et al., Am J Respir Crit Care Med 2012;186(5):428-433	Mathai SC	-	-	海外	Am J Respir Crit Care Med 2012;186(5):428-433	参考資料
5.4.46	変更なし	Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Provencher S et al., Eur Heart J 2006;27(5):589-595	Provencher S	-	-	海外	Eur Heart J 2006;27(5):589-595	参考資料
5.4.47	変更なし	Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol	Sitbon O et al., Thorax 2005;60(12):1025-1030	Sitbon O	-	-	海外	Thorax 2005;60(12):1025-1030	参考資料
5.4.48	変更なし	Long-term Treatment With Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial HypertensionSildenafil in Pulmonary Arterial HypertensionThe SUPER-2 Study	Rubin LJ et al., Chest 2011;140(5):1274-1283	Rubin LJ	-	-	海外	Chest 2011;140(5):1274-1283	参考資料
5.4.49	変更なし	Tadalafil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Double-Blind 52-Week Uncontrolled Extension Study	Oudiz RJ et al., J Am Coll Cardiol 2012;60(8):768-774	Oudiz RJ	-	-	海外	J Am Coll Cardiol 2012;60(8):768-774	参考資料
5.4.50	変更なし	Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension	Oudiz RJ et al., J Am Coll Cardiol 2009;54(21):1971-1981	Oudiz RJ	-	-	海外	J Am Coll Cardiol 2009;54(21):1971-1981	参考資料
5.4.51	変更なし	Pulmonary hypertension in Switzerland: treatment and clinical course	Fischler M et al., Swiss Med Wkly 2008;138(25-26):371-378	Fischler M	-	-	海外	Swiss Med Wkly 2008;138(25-26):371-378	参考資料
5.4.52	変更なし	Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry	Hoepfer MM et al., Int J Cardiol 2012;Pii:S0167-5273(12)01401-5 (on-line)	Hoepfer MM	-	-	海外	Int J Cardiol 2012;Pii:S0167-5273(12)01401-5 (on-line)	参考資料
5.4.53	変更なし	Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds	Kanis JA et al., Osteoporos Int 2001;12:989-995	Kanis JA	-	-	海外	Osteoporos Int 2001;12:989-995	参考資料
5.4.54	変更なし	Syncope in adults with pulmonary arterial hypertension	Le RJ et al., J Am Coll Cardiol 2011;58(8):863-867	Le RJ	-	-	海外	J Am Coll Cardiol 2011;58(8):863-867	参考資料

CTD項目番号	前回提出(0001)時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.55	変更なし	Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension	Olsson KM et al., Int J Cardiol 2012;Pii:S0167-5273(12)00799-1 (on-line)	Olsson KM	-	-	海外	Int J Cardiol 2012;Pii:S0167-5273(12)00799-1 (on-line)	参考資料
5.4.56	変更なし	Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension	Rottlaender D et al., PLoS One 2012;7(3):e33902	Rottlaender D	-	-	海外	PLoS One 2012;7(3):e33902	参考資料
5.4.57	変更なし	Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension	Tongers J et al., Am Heart J 2007;153(1):127-132	Tongers J	-	-	海外	Am Heart J 2007;153(1):127-132	参考資料
5.4.58	変更なし	ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association	McLaughlin VV et al., J Am Coll Cardiol 2009;53(17):1573-1619	McLaughlin VV	-	-	海外	J Am Coll Cardiol 2009;53(17):1573-1619	参考資料
5.4.59	変更なし	Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Zylkowska J et al., Chest 2011;139(3):690-693	Zylkowska J	-	-	海外	Chest 2011;139(3):690-693	参考資料
5.4.60	変更なし	Embolization for hemoptysis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: report of two cases and a review of the literature	Reesink HJ et al., Cardiovasc Intervent Radiol 2007;30(1):136-139	Reesink HJ	-	-	海外	Cardiovasc Intervent Radiol 2007;30(1):136-139	参考資料
5.4.61	変更なし	Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials	Valerio CJ et al., Vasc Health Risk Manag 2009;5:607-619	Valerio CJ	-	-	海外	Vasc Health Risk Manag 2009;5:607-619	参考資料
5.4.62	変更なし	Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges	Montani D et al., Respir Med 2010;104 Suppl 1:S23-32	Montani D	-	-	海外	Respir Med 2010;104 Suppl 1:S23-32	参考資料
5.4.63	変更なし	Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology	Montani D et al., Medicine 2008;87(4):220-233	Montani D	-	-	海外	Medicine 2008;87(4):220-233	参考資料
5.4.64	変更なし	Management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A physician-based perception study	Tiede H et al., Eur Respir J 2012;40(Suppl 56):epub	Tiede H	-	-	海外	Eur Respir J 2012;40(Suppl 56):epub	参考資料
5.4.65	変更なし	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	Hoepfer MM et al., Circulation 2006;113(16):2011-2020	Hoepfer MM	-	-	海外	Circulation 2006;113(16):2011-2020	参考資料
5.4.66	変更なし	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011	Wilkens H et al., Int J Cardiol 2011;154 Suppl 1:S54-60	Wilkens H	-	-	海外	Int J Cardiol 2011;154 Suppl 1:S54-60	参考資料
5.4.67	変更なし	Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association	Jaff MR et al., Circulation 2011;123(16):1788-1830	Jaff MR	-	-	海外	Circulation 2011;123(16):1788-1830	参考資料