

調査結果報告書

令和 4 年 8 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- 〔一 般 名〕 ① リオシグアト
② リトナビル
③ ロピナビル・リトナビル
④ アタザナビル硫酸塩
- 〔販 売 名〕 別添 1 のとおり
- 〔承認取得者〕 別添 1 のとおり
- 〔効能・効果〕 別添 1 のとおり
- 〔用法・用量〕 別添 1 のとおり
- 〔調査担当部〕 医薬品安全対策第一部、医薬品安全対策第二部

II. 今回の調査の経緯

リオシグアト（販売名：アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg）は、国内では 2014 年 1 月 17 日に「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を効能・効果として製造販売承認され、2015 年 2 月 20 日に「肺動脈性肺高血圧症」（以下、「PAH」）の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認がなされている。

リオシグアトの初回審査時に、ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」）プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル等）とリオシグアトを併用した場合のリオシグアトの薬物動態試験成績は得られていなかったものの、以下の点から併用は禁忌とされている。

- リオシグアトは主に CYP1A1、CYP2C8、CYP2J2 及び CYP3A により代謝され、P 糖タンパク（以下、「P-gp」）及び breast cancer resistance protein（以下、「BCRP」）の基質であること。
- 複数の CYP 分子種、P-gp 及び BCRP に対する阻害薬であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験（11261 試験）において、ケトコナゾール非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は、1.4603（1.3529～1.5763）及び 2.5014（2.1406～2.9229）であったこと。
- 上記の知見に基づき、複数の CYP 分子種、P-gp 及び BCRP を阻害する HIV プロテアーゼ阻害剤との併用についても、ケトコナゾール併用時と同様のリオシグアトの曝露量増加が起こる可能性が考えられたこと。

今般、リオシグアトの承認取得者より、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤を含む抗 HIV 薬との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験及び抗 HIV 薬の CYP 分子種に対する阻害作用を検討した *in vitro* 試験の結果が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に提出された。これらの試験結果を踏まえ、機構は、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤との併用禁忌の必要性に係る調査を行うこととした。

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

III. 機構における調査の概要

現行、リオシグアトの添付文書では、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル）との併用が禁忌とされている。本調査において、これら HIV プロテアーゼ阻害剤のうち、リトナビル含有製剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル）及びアタザナビルに関して検討を行った。なお、インジナビル及びサキナビルについては販売中止（経過措置期間の満了）により、リオシグアトの添付文書から記載が削除される予定のため、検討を行っていない。

また、リオシグアトのクリアランスには CYP1A1 及び CYP3A4 が重要であることが示されているが（1.3 項参照）、ロピナビル・リトナビルについては、CYP3A4 に対する阻害活性がリトナビル単独に比べロピナビルとリトナビル配合時には低いことが示されていること¹及びロピナビルが CYP1A1 を阻害することを示すデータは得られていないことを踏まえ、主にリトナビルの情報に基づき併用禁忌の必要性に係る調査を行った。

1. 薬物動態

1.1 HIV 患者を対象としたリオシグアトと抗 HIV 薬との薬物相互作用試験（17957 試験：試験総括報告書、Pulm Circ. 2019; 9: 1-10）

PAH を合併していない、抗 HIV 薬を固定用量で 6 週間以上継続して投与中の外国人 HIV 患者（目標症例数：各群 8 例計 40 例）を対象に、リオシグアト 0.5 mg を空腹時単回経口投与した時のリオシグアトの薬物動態及び安全性が検討された。なお、併用される抗 HIV 薬は、①エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル（ATRIPLA（国内未承認））併用群、②エムトリシタビン/リルピビル/テノホビル（コムプレラ配合錠）併用群、③エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル（スタリビルド配合錠）併用群、④アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン（トリメク配合錠）併用群、⑤HIV プロテアーゼ阻害剤含有レジメン併用群の 5 群が設定された。

本試験に登録された 47 例のうち、リオシグアトが投与された 41 例が安全性解析対象集

¹ 申請資料概要（<https://www.pmda.go.jp/drugs/2000/g001213/index.html>（最終確認日：2022 年 7 月 14 日））

団とされた。また、サンプリング手順の逸脱のあった 1 例（HIV プロテアーゼ阻害剤含有レジメン併用群）を除く 40 例が薬物動態解析対象集団とされた。なお、エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル併用群の 1 例、アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン併用群の 2 例、HIV プロテアーゼ阻害剤含有レジメン併用群の 1 例が喫煙者であり、これらの症例は安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含まれていた。

各併用群におけるリオシグアートの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。なお、HIV プロテアーゼ阻害剤含有レジメン併用群の 8 例のうち、リトナビルに加えアタザナビルも併用していた 1 例のリオシグアートの AUC は 39.8 µg・h/L、C_{max} は 8.94 µg/L であった。

表 1. 抗 HIV 薬併用下におけるリオシグアートの単回経口投与時のリオシグアートの薬物動態パラメータ

	エファビレンツ /エムトリシタビン /テノホビル併用群 (8 例)	エムトリシタビン /リルピビル /テノホビル併用群 (8 例)	エルビテグラビル /コビスタット /エムトリシタビン /テノホビル併用群 (8 例)	アバカビル /ドルテグラビル /ラミブジン 併用群 (8 例)	HIV プロテアーゼ 阻害剤含有 レジメン併用群* (8 例)
AUC (µg・h/L)	95.5 (105) **	185 (103)	185 (74.1)	255 (65.8)	116 (74.6)
C _{max} (µg/L)	14.2 (56.3)	16.3 (23.0)	20.4 (25.9)	20.0 (46.4)	15.8 (41.0)

幾何平均値 (%CV 値)

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、C_{max}：最高血漿中濃度

*内訳は、リトナビル/ダルナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用 7 例、アタザナビル/リトナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用 1 例。**n=7

1.2 リオシグアートの単独投与時と抗 HIV 薬併用投与時のリオシグアートの薬物動態の比較 (18634 試験：試験総括報告書、Pulm Circ. 2019; 9: 1-10)

過去に実施されたリオシグアートの単独投与時のリオシグアートの薬物動態等を検討した臨床試験の結果をヒストリカルコントロールとして、リオシグアートの抗 HIV 薬との薬物相互作用試験 (17957 試験) の結果と比較することにより、リオシグアートの抗 HIV 薬との薬物動態学的相互作用の検討が行われた。ヒストリカルコントロールとしては、11261 試験（食後投与）及び 13009 試験（空腹時投与）のリオシグアートの 0.5 mg 単独を単回投与した計 40 例（11261 試験：16 例、13009 試験：24 例）のデータが用いられた。11261 試験及び 13009 試験の概要は、表 2 のとおりであった。

表 2. 11261 試験及び 13009 試験の概要

試験名	投与 タイミング	例数	試験概要
11261 試験	食後	16 例 (喫煙被験者 3 例、非喫煙 被験者 13 例)	ケトコナゾールとの薬物相互作用試験。外国人健康成人 16 例を対象に、投与期 A にリオシグアートの 0.5 mg を食後単回経口投与、その後投与期 B にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与後にリオシグアートの 0.5 mg とケトコナゾール 400 mg を併用して食後単回経口投与した。
13009 試験	空腹時	24 例 (喫煙被験者 7 例、非喫煙 者 17 例)	リオシグアートの薬物動態の用量比例性を検討した臨床試験。外国人健康成人 24 例を対象としたクロスオーバー試験で、各期にリオシグアートの 0.5、1.0、1.5、2.0 又は 2.5 mg を空腹時単回経口投与した（休薬期間：約 1 週間）。

ヒストリカルコントロールとして 11261 試験及び 13009 試験の両試験を用いた場合（食後及び空腹時投与）のリオシグアト単独投与時に対する抗 HIV 薬併用投与時のリオシグアトの AUC の比は、表 3 のとおりであった。リオシグアトの $C_{\max}$ は食事の影響を受けることが示されているため、 $C_{\max}$ の比は算出されていない。

表 3. リオシグアト単独投与時（食後及び空腹時）に対する抗 HIV 薬併用時の
リオシグアトの AUC の比

	エファビレンツ /エムトリシタビン /テノホビル併用群 (7 例)	エムトリシタビン /リルビピリン /テノホビル併用群 (8 例)	エルビテグラビル /コビススタット /エムトリシタビン /テノホビル併用群 (8 例)	アバカビル /ドルテグラビル/ ラミブジン 併用群 (8 例)	HIV プロテアーゼ 阻害剤含有レジメ ン併用群 (8 例)
AUC 比	1.0639 (0.6197, 1.8263)	2.0617 (1.2368, 3.4367)	2.0647 (1.2386, 3.4418)	2.8402 (1.7038, 4.7345)	1.2900 (0.7739, 2.1504)

最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)

また、ヒストリカルコントロールとして 13009 試験のみを用いた場合（空腹時投与）のリオシグアト単独投与時に対する抗 HIV 薬併用投与時のリオシグアトの AUC 及び $C_{\max}$ の比は、表 4 のとおりであった。

表 4. リオシグアト単独投与時（空腹時）に対する抗 HIV 薬併用時の
リオシグアトの AUC 及び $C_{\max}$ の比

	エファビレンツ /エムトリシタビン /テノホビル併用群 (7 例)	エムトリシタビン /リルビピリン /テノホビル併用群 (8 例)	エルビテグラビル /コビススタット /エムトリシタビン /テノホビル併用群 (8 例)	アバカビル /ドルテグラビル/ ラミブジン 併用群 (8 例)	HIV プロテアーゼ 阻害剤含有レジメ ン併用群 (8 例)
AUC 比	0.9703 (0.5414, 1.7390)	1.8803 (1.0799, 3.2738)	1.8831 (1.0816, 3.2786)	2.5903 (1.4877, 4.5099)	1.1765 (0.6757, 2.0485)
$C_{\max}$ 比	0.8955 (0.6728, 1.1919)	1.0299 (0.7738, 1.3708)	1.2859 (0.9661, 1.7116)	1.2657 (0.9509, 1.6847)	1.0006 (0.7517, 1.3318)

最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)

なお、リオシグアトの承認取得者は、17957 試験、11261 試験及び 13009 試験を比較することの適切性について、以下のように説明した。

PAH 患者及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験のデータを用いて実施した母集団薬物動態解析（以下、「PPK 解析」）の結果、リオシグアトの薬物動態の最終モデルは、見かけのクリアランス（以下、「CL/F」）、見かけの分布容積（以下、「V/F」）及び一次吸収速度定数をパラメータとした経口 1-コンパートメントモデルで示され、CL/F の共変量としてクレアチニン・クリアランス、ビリルビン、喫煙の有無及びボセンタン併用の有無が、V/F の共変量として体重が選択されている。

被験者の年齢、体重及び BMI は 3 試験間で同程度であり、性別及び民族の分布は試験間で異なるが PPK 解析の最終モデルの共変量に選択されておらず、リオシグアトの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考える。喫煙は CL/F の共変量であるが、喫煙者の割合に試験

間で著しい差異はなかった。また、クレアチニン・クリアランス及びビリルビンも、それぞれ腎機能及び肝機能を反映した CL/F の共変量である。いずれの試験でもクレアチニン・クリアランスは測定されていないが、スクリーニング時の血清クレアチニン値、血清尿素窒素及びビリルビン値より被験者の腎機能及び肝機能の観点からも 3 試験の被験者間にリオシグアトの薬物動態評価に明らかな差異はないと考える。その他、試験デザイン、各試験で用いられた製剤及び薬物動態の評価方法（採血点、リオシグアト濃度の測定方法、薬物動態パラメータの算出方法）にも、試験間の薬物動態の比較可能性を損なうような明らかな差異はなかった。

以上より、17957 試験の成績とヒストリカルコントロールとした 11261 試験及び 13009 試験の成績を比較することは適切であると考ええる。

1.3 *in vitro* 試験(KINM 170163-ELB 試験:試験総括報告書、Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019; 15: 975-84)

17957 試験における抗 HIV 薬併用時のリオシグアトの曝露量増加について、薬物動態学的機序を検討するために、*in vitro* 試験 2 試験(遺伝子組換えヒト CYP 分子種を用いた試験、ヒト肝細胞を用いた試験) が実施された。

遺伝子組換えヒト CYP 分子種を用いた試験では、抗 HIV 薬の各成分の存在下（最大濃度 50 μ M）又は非存在下で遺伝子組換えヒト CYP1A1 及び CYP3A4 とリオシグアトをインキュベート（CYP1A1：20 分、CYP3A4：60 分）し、リオシグアト及び主要代謝物 M1 濃度を測定することにより、各成分の CYP1A1 及び CYP3A4 に対する 50% 阻害濃度及び阻害定数（以下、「 K_i 値」）が算出された。また、抗 HIV 薬各成分の K_i 値及び生体内濃度並びにリオシグアトの代謝における CYP1A1 及び CYP3A4 の推定寄与率に基づき、*in vivo* におけるリオシグアト単独投与時に対する抗 HIV 薬（単成分又は多成分組合せ²）併用時のリオシグアト AUC 比が推定された。

ヒト肝細胞を用いた試験では、抗 HIV 薬（多成分組合せ²）の存在下又は非存在下でヒト肝細胞とリオシグアトをインキュベート（最長 180 分）しリオシグアト及び主要代謝物 M1 濃度を測定することにより、リオシグアトの肝固有クリアランス、抗 HIV 薬非存在下に対する存在下の肝クリアランス比（以下、「 CL_h 比」）が算出された。また、同様にして、CYP1A1 基質（グラニセトロン：7-ヒドロキシグラニセトロンへの代謝）及び CYP3A4 基質（ミダゾラム：1-ヒドロキシミダゾラムへの代謝）の CL_h 比が算出された。さらに、肝固有クリアランスに基づき、リオシグアト単独投与時に対する抗 HIV 薬（多成分組合せ）併用時の AUC 比が推定された。

これらの *in vitro* 試験の結果等を踏まえ、リオシグアトの承認取得者は以下のように説明している。

² 多成分の組合せの種類は、17957 試験で使用された組合せである、①エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル、②エムトリシタビン/リルビビル/テノホビル、③エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル、④アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン、⑤リトナビル/ダルナビル/エムトリシタビン/テノホビル、⑥アタザナビル/リトナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用の 6 種。

- ヒト肝細胞を用いた試験で得られたリオシグアトの CL_h 比は、CYP1A1 基質の CL_h 比と相関していたが（相関係数 $r=0.96$ 、決定係数 $r^2=0.92$ ）、CYP3A4 基質とは相関していなかった（ $r=-0.31$ 、 $r^2=0.10$ ）。リオシグアトの代謝には主に CYP1A1 が関与することが確認された。
- 抗 HIV 薬に含まれる各成分の CYP1A1 及び CYP3A4 に対する阻害作用を検討した *in vitro* 試験の結果、リオシグアト単独投与時に対する 18634 試験において検討された抗 HIV 薬に含まれる各成分併用時のリオシグアトの推定 AUC 比、並びに 18634 試験におけるリオシグアト単独投与時に対する各抗 HIV 薬併用時の AUC の増加の程度を踏まえると、18634 試験における抗 HIV 薬併用時のリオシグアトの曝露量増加は、以下に示す成分の CYP 阻害作用により説明可能と考えられる。
 - エムトリシタビン/リルピビリン/テノホビル併用群：リルピビリン
 - エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル併用群：コビススタット
 - アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン併用群：アバカビル
 - HIV プロテアーゼ阻害剤含有レジメン³併用群：リトナビル

また、P-gp 及び BCRP を介したリオシグアトと抗 HIV 薬との相互作用について、*in vitro* 試験で検討は行われていないが、リオシグアトの承認取得者は、以下の点より、抗 HIV 薬の P-gp 及び BCRP 阻害によって、リオシグアトの曝露量が臨床的に意味のある程度に増加する可能性は低いと説明した。

- リオシグアトは P-gp 及び BCRP の基質であるが、尿中への未変化体の排泄（投与量の 4～19%）は糸球体ろ過によるものであり⁴、腎排泄における P-gp 及び BCRP を介した能動分泌の寄与は小さいと考えられる。
- リオシグアトの絶対バイオアベイラビリティは約 94%であり、消化管における P-gp 及び BCRP 阻害によるリオシグアトの薬物動態への影響は限定的と考えられる。

2. 安全性

2.1 製造販売後臨床試験（17957 試験）

HIV 患者を対象としたリオシグアトと抗 HIV 薬との薬物相互作用試験（17957 試験）において、登録症例 47 例のうち、組入れ基準に合致した 41 例にリオシグアトが投与され全例が安全性解析対象集団とされた。いずれかの群で 1 例以上に認められた有害事象は表 5 とおりであった。本試験で認められた有害事象 15 件のうち、エムトリシタビン/リルピビリン/テノホビル併用群の頭痛 1 件並びに HIV プロテアーゼ阻害剤含有レジメン併用群の頭痛 2 件及び上腹部痛 1 件は、リオシグアトとの関連性ありと試験医師に判断された。

3 リトナビル/ダルナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用又はアタザナビル/リトナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用（表 1 参照）

4 Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Riociguat. (Clin Pharmacokinet. 2018; 57: 647-661.)

本試験では、程度が高度の有害事象、重篤性が重篤な有害事象、転帰死亡の有害事象及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

表 5. いずれかの群で 1 例以上に認められた有害事象

	エファビレンツ/ エムトリシタビン/ テノホビル併用群 (8 例)	エムトリシタビン/ リルビリン/ テノホビル併用群 (8 例)	エルビテグラビル/ コビスタット/ エムトリシタビン/ テノホビル併用群 (8 例)	アバカビル/ ドルテグラビル/ ラミブジン 併用群 (8 例)	HIV プロテアーゼ 阻害剤含有 レジメン 併用群* (9 例)
頭痛	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	2 (22.2)
疲労	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0
下痢	0	0	0	0	1 (11.1)
浮動性めまい	0	0	1 (12.5)	0	0
口唇腫脹	0	0	1 (12.5)	0	0
口の錯覚感	1 (12.5)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (12.5)	0	0	0
疼痛	0	1 (12.5)	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (12.5)	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (11.1)
尿道炎	0	1 (12.5)	0	0	0

例数 (%)

*内訳は、リトナビル/ダルナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用 7 例、アタザナビル/リトナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用 2 例。

2.2 有害事象症例報告

リオシグアトの承認取得者が収集した臨床試験から報告された重篤有害事象症例及び製造販売後に入手した有害事象報告について、抗 HIV 薬に対応する ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) 又は WHO 医薬品辞書コードを用いて、抗 HIV 薬の併用が疑われる症例を検索した結果、海外症例 29 例及び国内症例 1 例の計 30 例が特定された (データロック: 2022 年 3 月 6 日)。当該 30 例に認められた有害事象において、リオシグアトと抗 HIV 薬の併用により発現した可能性が疑われる有害事象はなかった。低血圧関連事象については、30 例中 5 例 6 件 (低血圧 4 件、血圧低下 2 件) 認められており、うち血圧低下 1 件が重篤であった (別添 2)。

リオシグアトの承認取得者は、重篤な血圧低下の発現症例では、併発事象 (下痢)、患者素因 (心房細動、心不全) 及び併用薬 (降圧薬) の影響が考えられると説明した。

3. リオシグアトと抗 HIV 薬の併用時の安全性に関する公表文献

リオシグアトと抗 HIV 薬の併用時の安全性に関するために、リオシグアトと抗 HIV 薬との併用に言及した公表文献を調査⁵した結果、公表文献 2 報が抽出され、その概要は以下のとおりである。これらの公表文献において、リオシグアトと抗 HIV 薬との併用に関して新たな安全性上の懸念はなかった。

5 Embase 及びリオシグアトの承認取得者の文献データベースを用いて、一般名を含む検索用語によりリオシグアトと抗 HIV 薬の併用について言及した公表文献を検索した (検索日: 2022 年 3 月 6 日)

① Cor Pulmonale from Concomitant Human Immunodeficiency Virus Infection and Methamphetamine Use (CASE (Phila) . 2021; 5: 239-42)

本文献は、HIV 感染症とメタンフェタミンの長期使用により重篤な PAH 及び肺性心を認めた症例報告であった。当該症例については、多剤併用療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy; HAART) を受けていること、著者らの救急部門の受診 4 年前に PAH の薬物治療を開始していること、受診 3 週間前に悪心と嘔吐のため PAH 治療薬 (リオシグアト、セレキシパグ及びアンプリセンタン) を中止していることが記載されているが、リオシグアトと抗 HIV 薬との相互作用に関する記述はなかった。

② In vitro- in vivo correlation of the drug-drug interaction potential of antiretroviral HIV treatment regimens on CYP1A1 substrate riociguat (Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019; 15: 975-84)

本文献は、1.3 項に記載した *in vitro* 試験に関する報告であった。

4. ガイドラインにおける記載状況

肺高血圧症及び HIV 感染症に関するガイドラインにおける、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の併用時の安全性に関する記載を確認した結果は、以下のとおりである。

① 肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版) (日本循環器学会、日本肺高血圧・肺循環学会ほか)

肺高血圧治療薬を抗 HIV 薬であるプロテアーゼ阻害剤と併用する際には、後者の CYP3A4 阻害作用により前者の血中濃度が高まり、副作用の発現頻度が増加する可能性がある旨、リオシグアトとリトナビル含有製剤が併用禁忌とされている旨が記載されている。

② 抗 HIV 治療ガイドライン (2022 年 3 月版) (令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班)

リオシグアトと抗 HIV 薬の併用に関して、特段の記載はなかった。

5. 海外添付文書の記載状況

米国、EU、英国、カナダ及びオーストラリアの添付文書の記載を確認した結果は、以下のとおりであった。

5.1 リオシグアト

リオシグアトの海外添付文書の記載状況は、別添 3 表 1 のとおりであった。

いずれの国・地域の添付文書でも、HIV プロテアーゼ阻害剤とリオシグアトは併用禁忌とされており、HIV プロテアーゼ阻害剤を含む強い CYP 並びに P-gp 及び BCRP 阻害薬を使用している患者では、リオシグアトの曝露量増加に伴う低血圧リスクの低減のため、リオ

シグアトの併用を開始する場合はリオシグアトの開始用量を 1 回 0.5mg を 1 日 3 回とすることを考慮する旨、併用中は低血圧の徴候及び症状に注意し低血圧の徴候又は症状が認められた場合には減量を考慮する旨が記載されている。

また、EU、英国、カナダ及びオーストラリアの添付文書では、データが限られており推奨用量が不明のため、リオシグアトの用量が安定している患者には、強い CYP 並びに P-gp 及び BCRP 阻害薬の投与開始は推奨されず、他の治療を考慮することが望ましい旨が記載されている。

5.2 HIV プロテアーゼ阻害剤等

5.2.1 リトナビル含有製剤

リトナビル含有製剤の海外添付文書の記載状況は、別添 3 表 2 のとおりであった。

リトナビル及びロピナビル・リトナビルのいずれについても、米国、カナダ及びオーストラリアの添付文書には、リオシグアトとの併用に関する記載はなかった。EU 及び英国の添付文書では、リオシグアトは併用禁忌とされていないが、リトナビル又はロピナビル・リトナビルの CYP3A 及び P-gp 阻害作用によるリオシグアトの血中濃度増加の可能性があるため、併用は推奨されない旨が記載されている。

5.2.2 アタザナビル

アタザナビルの海外添付文書の記載状況は、別添 3 表 3 のとおりであり、いずれもリオシグアトとの併用に関する記載はなかった。

なお、HIV プロテアーゼ阻害剤以外の 17957 試験で使用された抗 HIV 薬（エファビレンツ、エムトリシタビン、テノホビル、リルピビル、エルビテグラビル、コビスタット、アバカビル、ドルテグラビル、ラミブジン）について、海外添付文書の記載状況を確認した結果、いずれもリオシグアトとの併用は禁忌とされていなかった。

IV. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、以下の理由から、相互作用によるリオシグアトの曝露量増加に伴う低血圧等のリスク最小化策（リオシグアトを 1 回 1.0 mg、1 日 3 回より低用量からの開始も考慮する等）がなされることを前提に、リトナビル含有製剤又はアタザナビルとリオシグアトの併用を可能として差し支えないと考える。

- 18634 試験において、リオシグアト単独投与のヒストリカルデータと比較してリトナビル又はアタザナビル併用投与時にはリオシグアトの曝露量が 1.3 倍程度増加することが示されている。この曝露量増加の程度を踏まえると、リオシグアトは低用量から開始して患者の状態に応じて用量調整する薬剤であるため、通常の開始用量より低用量から開始することにより安全域の確保は可能であること。
- 海外（米国、EU、英国、カナダ及びオーストラリア）の添付文書において、HIV プ

ロテアーゼ阻害剤とリオシグアトの併用は禁忌とされておらず、海外の有害事象報告、公表文献等においてもリトナビル及びアタザナビルを含む HIV プロテアーゼ阻害剤とリオシグアトの併用に関して臨床上の特段の懸念がある内容は確認できなかったこと。

- 17957 試験において、少数例での検討ではあるもののリオシグアトとリトナビル又はアタザナビルの併用時の安全性に特段の問題は認められていないこと。

なお、17957 試験のエムトリシタビン/リルピビリン/テノホビル併用群、エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル併用群及びアバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン併用群について、HIV プロテアーゼ阻害剤含有レジメン併用群より高い AUC 比が認められており、各群の曝露量増加にはリルピビリン、コビススタット及びアバカビルの CYP 阻害作用の関与が示唆されている。各群の曝露量増加の程度及びリオシグアトは低用量から開始して患者の状態に応じて用量調整する薬剤であることを考慮すると、これらの薬剤とリオシグアトの併用を禁忌とする必要性は低く、HIV プロテアーゼ阻害剤と同様に併用注意に設定することが適切と機構は判断しており、別途対応予定である。

V. 専門協議

相互作用による低血圧等のリスク最小化策（リオシグアトを 1 回 1.0 mg、1 日 3 回より低用量からの開始も考慮する等）がなされることを前提に、リトナビル含有製剤又はアタザナビルとリオシグアトの併用を可能として差し支えないとする機構の判断は、以下のよう
な意見が出された上で、全ての専門委員に支持された。

- 日本人で実際に抗 HIV 薬と併用された経験がないことから、リオシグアトと抗 HIV 薬との併用に関する安全性データについて今後も情報を収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。
- 医療現場ではリオシグアトを通常用量より低用量から開始するという選択が認識されない可能性もある。リスク最小化策については資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することが必要である。

機構は、上記の意見を踏まえ、相互作用による低血圧等のリスク最小化策を医療現場に周知するための情報提供及び添付文書改訂後におけるリトナビル含有製剤又はアタザナビルとリオシグアトの併用例の安全性についての情報収集・評価をリオシグアトの承認取得者に指示した。

リオシグアトの承認取得者は、添付文書改訂措置時には注意事項を医療現場への周知するための情報提供を行うとともに、措置後はリトナビル含有製剤又はアタザナビルとリオシグアトとの併用状況・併用例での副作用発現状況等を収集・分析し、今回の措置の影響を確認・評価する旨回答した。

また、複数の専門委員より、リトナビル含有製剤又はアタザナビルとリオシグアトの併用時の注意事項として「1 回 1.0 mg、1 日 3 回より低用量からの開始も考慮する」という表現は分かりにくく、医療現場で誤解を招く可能性があるため、リオシグアトの添付文書に記載する注意事項には「1 回 0.5mg、1 日 3 回」という情報を記載することが望ましいという意見が出された。

機構は、上記の意見を踏まえ、リオシグアトの添付文書における当該注意事項については、1 回 0.5mg、1 日 3 回からの開始も考慮する旨を明確することが適切と考える。なお、リオシグアトの審査報告書において、腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 15 以上 80 mL/min 未満）については、腎機能正常被験者に比べリオシグアトの AUC が約 2 倍程度増加することが認められていること等から 1 回 0.5 mg、1 日 3 回から開始することも考慮することが望ましいとされていることを踏まえると、添付文書における腎機能障害患者への注意事項も 1 回 0.5mg、1 日 3 回からの開始も考慮する旨を明確にすることが適切と考える。

なお、リルピビルン、コビススタット及びアバカビルを併用注意とするという機構の判断について、一部の委員より、アバカビルではリオシグアトの曝露量が約 2.5 倍増加していることも踏まえるとリオシグアトとアバカビルを併用禁忌とする必要がないか検討すべきとの意見が出された。

当該意見を踏まえ、機構はリオシグアトとアバカビルを併用禁忌とする必要性について検討を行った。アバカビルではリオシグアトの曝露量が約 2.5 倍増加していることを考慮すると、アバカビル投与中の患者でリオシグアトを通常の開始用量より低用量（1 回 0.5 mg、1 日 3 回）で開始した場合であっても、その曝露量はアバカビル非投与患者で通常の開始用量（1 回 1 mg、1 日 3 回）で開始した場合の曝露量を上回ることが予想される。しかしながら、国内外でリオシグアトとアバカビルの併用は禁忌とされていないが有害事象報告、公表文献等において当該併用に関して特段の問題は確認できなかったこと、17957 試験においてリオシグアトとアバカビルの併用時の安全性に特段の問題は認められていないことを踏まえると、併用禁忌とする必要性は低いと考える。ただし、17957 試験においてリオシグアトとアバカビルの併用に関する検討例数が少数であることを考慮すると、アバカビルを含めた抗 HIV 薬とリオシグアト併用時の安全性について引き続き情報収集を行い、追加の措置の可否を検討することが適切と考える。

VI. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ別添 4 に示すとおり添付文書の使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

別添 1

調査対象品目の概要

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
①	リオシグアト	ア デ ム パ ス 錠 0.5mg 、 同 錠 1.0mg、同錠 2.5mg	バイエル薬品株 式会社	効能・効果 ○外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症 ○肺動脈性肺高血圧症 用法・用量 用量調節期 通常、成人にはリオシグアトとして 1 回 1.0mg1 日 3 回経口投与から開始する。2 週間継続して収縮期血圧が 95mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2 週間間隔で 1 回用量を 0.5mg ずつ増量するが、最高用量は 1 回 2.5mg1 日 3 回までとする。収縮期血圧が 95mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1 回用量を 0.5mg ずつ減量する。 用量維持期 用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は 1 回 2.5mg1 日 3 回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1 回用量を 0.5mg ずつ減量する。
②	リトナビル	ノ ー ビ ア 錠 100mg	アッヴィ合同会 社	効能・効果 HIV 感染症

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
				用法・用量 通常、成人にはリトナビルとして1回 600mg（本剤 6 錠）を1日2回食後に経口投与する。ただし、投与初日は1回 300mg を1日2回、2日目、3日目は1回 400mg を1日2回、4日目は1回 500mg を1日2回、5日目以降は1回 600mg を1日2回食後に経口投与する。 投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
③	ロピナビル・リトナビル	カレトラ配合錠、同配合内用液	アッヴィ合同会社	効能・効果 HIV 感染症 用法・用量 〈カレトラ配合錠〉 通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして1回 400mg・100mg（2 錠）を1日2回、又は1回 800mg・200mg（4 錠）を1日1回経口投与する。 なお、体重 40kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして1回 400mg・100mg（2 錠）を1日2回投与できる。 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。 〈カレトラ配合内用液〉 通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして1回 400mg・100mg（5mL）を1日2回食後に経口投与する。 通常、小児には、体重 7kg 以上 15kg 未満で 1kg あたり 12mg・3mg、15kg 以上 40kg 以下で 1kg あたり 10mg・2.5mg を1日2回食後に経口投与する。 最大投与量は 400mg・100mg（5mL）1日2回投与とする。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
④	アタザナビル硫酸塩	レイアタツカプセル 150mg、同カプセル 200mg	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	効能・効果 HIV-1 感染症 用法・用量 通常, 成人には以下の用法・用量に従い食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 〈抗 HIV 薬による治療経験のない患者〉 •アタザナビルとして 300mg とリトナビルとして 100mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与 •アタザナビルとして 400mg を 1 日 1 回投与 〈抗 HIV 薬による治療経験のある患者〉 •アタザナビルとして 300mg とリトナビルとして 100mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与

別添 2

表：リオシグアトと抗 HIV 薬の併用が疑われる症例における低血圧関連有害事象の発現状況

No.	発現国	年齢	性別	併用された抗 HIV 薬	有害事象 (PT)	重篤性	転帰
1	米国	47	男	ドルテグラビル/エトラビルン	血圧低下	重篤	未回復
2	米国	53	男	HIV 感染症治療のための 抗ウイルス薬の組合せ	低血圧	非重篤	—
					低血圧	非重篤	—
3	米国	—	—	リトナビル	低血圧	非重篤	不明
4	米国	49	女	ドルテグラビルナトリウム	血圧低下	非重篤	軽快
5	ドイツ	55	男	ビクテグラビルナトリウム/ エムトリシタビン/ テノホビルアラフェナミドフマル酸塩	低血圧	非重篤	—

—：情報なし

別添 3

表 1：リオシグアトの海外添付文書における抗 HIV 薬との併用についての関連記載

国・地域	製品名 (添付文書の版)	記載状況
米国	ADEMPAS (2021 年 9 月)	4 CONTRAINDICATIONS (関連記載なし) 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 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)]. 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 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) and Clinical Pharmacology (12.3)]. Consider a dose reduction if patient develops signs or symptoms of hypotension. 7 DRUG INTERACTIONS 7.2 Pharmacokinetic Interactions with Adempas Strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors: Concomitant use of riociguat with strong cytochrome CYP inhibitors and Pgp/BCRP inhibitors such as azole 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)]. 12 CLINICAL PHARMACOLOGY 12.3 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 and M1 Pharmacokinetics <table><thead><tr><th>Change due to</th><th>Riociguat Point estimate and 90% CI</th><th>M1 Point estimate and 90% CI</th><th>Recommendation</th></tr></thead><tbody><tr><td>Strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors Ketoconazole *</td><td>1.5</td><td>0.8</td><td>Consider starting dose of 0.5 mg TID ****</td></tr><tr><td>CYP3A4 inhibitors Clarithromycin</td><td>1.1</td><td>1.1</td><td>No dose adjustment</td></tr><tr><td>Moderate CYP3A inducers Bosentan **</td><td>0.9</td><td>1.0</td><td>No dose adjustment</td></tr><tr><td>Antacids Maalox</td><td>0.8</td><td>0.7</td><td>Separate administration by at least 1 hour</td></tr><tr><td>Proton pump inhibitors Omeprazole</td><td>0.9</td><td>1.0</td><td>No dose adjustment</td></tr><tr><td>Antiplatelet agents Aspirin</td><td>0.9</td><td>1.0</td><td>No dose adjustment</td></tr><tr><td>Anticoagulants Warfarin</td><td>0.9</td><td>1.0</td><td>No dose adjustment</td></tr><tr><td>Smoking Yes/No ***</td><td>0.8</td><td>1.1</td><td>Consider titrating to higher doses</td></tr></tbody></table> Change relative to reference AUC ● C₂₅ ▲ *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)].	Change due to	Riociguat Point estimate and 90% CI	M1 Point estimate and 90% CI	Recommendation	Strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors Ketoconazole *	1.5	0.8	Consider starting dose of 0.5 mg TID ****	CYP3A4 inhibitors Clarithromycin	1.1	1.1	No dose adjustment	Moderate CYP3A inducers Bosentan **	0.9	1.0	No dose adjustment	Antacids Maalox	0.8	0.7	Separate administration by at least 1 hour	Proton pump inhibitors Omeprazole	0.9	1.0	No dose adjustment	Antiplatelet agents Aspirin	0.9	1.0	No dose adjustment	Anticoagulants Warfarin	0.9	1.0	No dose adjustment	Smoking Yes/No ***	0.8	1.1	Consider titrating to higher doses
Change due to	Riociguat Point estimate and 90% CI	M1 Point estimate and 90% CI	Recommendation																																			
Strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors Ketoconazole *	1.5	0.8	Consider starting dose of 0.5 mg TID ****																																			
CYP3A4 inhibitors Clarithromycin	1.1	1.1	No dose adjustment																																			
Moderate CYP3A inducers Bosentan **	0.9	1.0	No dose adjustment																																			
Antacids Maalox	0.8	0.7	Separate administration by at least 1 hour																																			
Proton pump inhibitors Omeprazole	0.9	1.0	No dose adjustment																																			
Antiplatelet agents Aspirin	0.9	1.0	No dose adjustment																																			
Anticoagulants Warfarin	0.9	1.0	No dose adjustment																																			
Smoking Yes/No ***	0.8	1.1	Consider titrating to higher doses																																			
EU	ADEMPAS (2022 年 2 月)	4.3 Contraindications (関連記載なし) 4.2 Posology and method of administration Special populations Patients on stable doses of strong multi pathway CYP / P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors When initiating Adempas in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, such as azole antimycotics (e.g. ketoconazole, posaconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir), consider a starting dose of 0.5 mg, three times a day to mitigate the risk of hypotension. Monitor for signs and symptoms of hypotension on initiation and on treatment. Consider a dose reduction for patients on Adempas doses higher than or equal to 1.0 mg if the patient develops signs or symptoms of hypotension (see sections 4.4 and 4.5). 4.4 Special warnings and precautions for use Concomitant use with other medicinal products																																				

		- The concomitant use of riociguat with strong multi pathway CYP and P-gp / BCRP inhibitors such as azole antimycotics (e.g. ketoconazole, posaconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir) results in a pronounced increase in riociguat exposure (see sections 4.5 and 5.2). - Assess the benefit-risk for each patient individually before prescribing Adempas in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors. To mitigate the risk of hypotension, consider dose reduction and monitoring for signs and symptoms of hypotension (see sections 4.2 and 4.5). - In patients on stable doses of Adempas, the initiation of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors is not recommended as no dosage recommendation can be given due to limited data. Alternative treatments should be considered. 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Concomitant use with strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors Highly active antiretroviral therapy (HAART) In vitro, abacavir, rilpivirine, efavirenz, ritonavir, cobicistat and elvitegravir inhibited CYP1A1 and the metabolism of riociguat in the order listed with abacavir as the strongest inhibitor. Cobicistat, ritonavir, atazanavir and darunavir are additionally classified as CYP3A inhibitors. In addition, ritonavir showed inhibition of P-gp. The impact of HAART (including different combinations of abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabine, lamivudine, rilpivirine, ritonavir, and tenofovir) on riociguat exposure was investigated in a dedicated study in HIV patients. Concomitant administration of HAART combinations led to an increase in riociguat mean AUC of up to about 160% and to an approximate 30% increase in mean Cmax. The safety profile observed in HIV patients taking a single dose of 0.5 mg riociguat together with different combinations of HIV drugs used in HAART was generally comparable to other patient populations. To mitigate the risk of hypotension when Adempas is initiated in patients on stable doses of strong multi pathway CYP (especially CYP1A1 and CYP3A4) and P-gp/BCRP inhibitors, e.g. as contained in HAART, consider a reduced starting dose. It is recommended to monitor these patients for signs and symptoms of hypotension (see sections 4.2 and 4.4).
英国	ADEMPAS (2021 年 12 月)	4.3 Contraindications (関連記載なし) 4.2 Posology and method of administration Special populations Patients on stable doses of strong multi pathway CYP / P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors When initiating Adempas in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, such as azole antimycotics (e.g. ketoconazole, posaconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir), consider a starting dose of 0.5 mg, three times a day to mitigate the risk of hypotension. Monitor for signs and symptoms of hypotension on initiation and on treatment. Consider a dose reduction for patients on Adempas doses higher than or equal to 1.0 mg if the patient develops signs or symptoms of hypotension (see sections 4.4 and 4.5).

		4.4 Special warnings and precautions for use Concomitant use with other medicinal products • The concomitant use of riociguat with strong multi pathway CYP and P-gp /BCRP inhibitors such as azole antimycotics (e.g. ketoconazole, posaconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir) results in a pronounced increase in riociguat exposure (see sections 4.5 and 5.2). • Assess the benefit-risk for each patient individually before prescribing Adempas in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors. To mitigate the risk of hypotension, consider dose reduction and monitoring for signs and symptoms of hypotension (see sections 4.2 and 4.5). • In patients on stable doses of Adempas, the initiation of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors is not recommended as no dosage recommendation can be given due to limited data. Alternative treatments should be considered. 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Concomitant use with strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors Highly active antiretroviral therapy (HAART) In vitro, abacavir, rilpivirine, efavirenz, ritonavir, cobicistat and elvitegravir inhibited CYP1A1 and the metabolism of riociguat in the order listed with abacavir as the strongest inhibitor. Cobicistat, ritonavir, atazanavir and darunavir are additionally classified as CYP3A inhibitors. In addition, ritonavir showed inhibition of P-gp. The impact of HAART (including different combinations of abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabine, lamivudine, rilpivirine, ritonavir, and tenofovir) on riociguat exposure was investigated in a dedicated study in HIV patients. Concomitant administration of HAART combinations led to an increase in riociguat mean AUC of up to about 160% and to an approximate 30% increase in mean C_{max}. The safety profile observed in HIV patients taking a single dose of 0.5 mg riociguat together with different combinations of HIV drugs used in HAART was generally comparable to other patient populations. To mitigate the risk of hypotension when Adempas is initiated in patients on stable doses of strong multi pathway CYP (especially CYP1A1 and CYP3A4) and Pgp/BCRP inhibitors, e.g. as contained in HAART, consider a reduced starting dose. It is recommended to monitor these patients for signs and symptoms of hypotension (see sections 4.2 and 4.4).
カナダ	ADEMPAS (2020 年 3 月)	CONTRAINDICATIONS (関連記載なし) WARNINGS AND PRECAUTIONS <u>Hypotension</u> As a sGC stimulator, ADEMPAS 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, resting hypotension, severe left ventricular outflow obstruction, autonomic dysfunction, as well as in patients on concomitant treatment with antihypertensives or strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors (see WARNINGS and PRECAUTIONS, Concomitant Use with CYP or

	P-gp/BCRP Inhibitors). <u>Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors</u> The concomitant use of ADEMPAS with strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, such as azole antimycotics (eg, ketoconazole, itraconazole), or HIV protease inhibitors (eg, ritonavir) results in a pronounced increase in riociguat exposure (see DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions), and may result in hypotension. Assess the benefit-risk for each patient individually before prescribing ADEMPAS in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors. Consider a starting dose of 0.5 mg ADEMPAS, three times a day to mitigate the risk of hypotension. Monitor for signs and symptoms of hypotension on initiation and on treatment and consider a dose reduction for patients on ADEMPAS doses higher than or equal to 1.0 mg if the patient develops signs or symptoms of hypotension (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Strong CYP and P-gp/BCRP Inhibitors and DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions). In patients on stable doses of ADEMPAS, the initiation of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors is not recommended as no dosage recommendation can be given due to limited data. Alternative treatments should be considered. DRUG INTERACTIONS <u>Overview</u> Effects of Riociguat on Other Substances Effects of Other Substances on Riociguat ADEMPAS is cleared mainly via biliary/direct fecal excretion of the unchanged drug, and renal excretion of the unchanged drug via glomerular filtration. ADEMPAS is mainly catalysed to its main metabolite M1 by several CYP isoforms (CYP1A1, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5). 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. <u>Drug-Drug Interactions</u> Table 5: Established or Potential Drug-Drug Interactions <table><tr><th>Proper Name</th><th>Ref</th><th>Effect</th><th>Clinical Comment</th></tr><tr><td>Highly active antiretroviral therapy (HAART) including HIV protease inhibitors</td><td>I, CT</td><td> In vitro, abacavir, rilpivirine, efavirenz, ritonavir, cobicistat and elvitegravir inhibited CYP1A1 and the metabolism of riociguat in the order listed with abacavir as the strongest inhibitor. Cobicistat, ritonavir, atazanavir and darunavir are additionally classified as CYP3A inhibitors. In vitro, riociguat main metabolite M1 formation in human liver microsomes was considerably </td><td> Due to limited clinical experience, ADEMPAS and multi pathway CYP or P-gp/BCRP inhibitors should be co-administered with caution. When initiating ADEMPAS treatment in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, e.g. as contained in HAART </td></tr></table>	Proper Name	Ref	Effect	Clinical Comment	Highly active antiretroviral therapy (HAART) including HIV protease inhibitors	I, CT	In vitro, abacavir, rilpivirine, efavirenz, ritonavir, cobicistat and elvitegravir inhibited CYP1A1 and the metabolism of riociguat in the order listed with abacavir as the strongest inhibitor. Cobicistat, ritonavir, atazanavir and darunavir are additionally classified as CYP3A inhibitors. In vitro, riociguat main metabolite M1 formation in human liver microsomes was considerably	Due to limited clinical experience, ADEMPAS and multi pathway CYP or P-gp/BCRP inhibitors should be co-administered with caution. When initiating ADEMPAS treatment in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, e.g. as contained in HAART
Proper Name	Ref	Effect	Clinical Comment						
Highly active antiretroviral therapy (HAART) including HIV protease inhibitors	I, CT	In vitro, abacavir, rilpivirine, efavirenz, ritonavir, cobicistat and elvitegravir inhibited CYP1A1 and the metabolism of riociguat in the order listed with abacavir as the strongest inhibitor. Cobicistat, ritonavir, atazanavir and darunavir are additionally classified as CYP3A inhibitors. In vitro, riociguat main metabolite M1 formation in human liver microsomes was considerably	Due to limited clinical experience, ADEMPAS and multi pathway CYP or P-gp/BCRP inhibitors should be co-administered with caution. When initiating ADEMPAS treatment in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, e.g. as contained in HAART						

			inhibited by HIV protease inhibitors (ritonavir, atazanavir > indinavir, IC50 values of 5.3 to 11.7 μM). Ritonavir and saquinavir showed inhibitory potency on P-gp/BCRP mediated efflux of riociguat in vitro ([I1]/IC50 > 0.1 or [I2]/IC50 > 10). The impact of HAART (including different combinations of abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabine, lamivudine, rilpivirine, ritonavir, and tenofovir) on riociguat exposure was investigated in a pharmacokinetic drug-drug interaction study with HIV non-PAH patients. Concomitant administration of a stable regimen of varying HAART combinations with a single 0.5 mg dose of ADEMPAS led to an increase in ADEMPAS mean AUC and Cmax of up to about 160% and 29%, respectively in HIV non-PAH patients compared to a healthy historical control group. No new safety findings were observed in this single dose study.	therapy, consider a starting dose of 0.5 mg riociguat, three times a day to mitigate the risk of hypotension. Monitor for signs and symptoms of hypotension on initiation and on treatment. Consider a dose reduction for patients on ADEMPAS doses higher than or equal to 1.0 mg if the patient develops signs or symptoms of hypotension (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors). In patients on stable doses of ADEMPAS, the initiation of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors is not recommended as no dosage recommendation can be given due to limited data. Alternative treatments should be considered.
		DOSAGE AND ADMINISTRATION <u>Strong CYP and P-gp/BCRP Inhibitors</u> Coadministration of ADEMPAS with strong multipathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors such as azole antimycotics (e.g. ketoconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir) increases exposure to ADEMPAS (see DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions). Consider a starting dose of 0.5 mg, three times a day when initiating ADEMPAS in patients on stable doses of strong multipathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors to mitigate risk of hypotension. Monitor for signs and symptoms of hypotension on initiation and on treatment with strong multipathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors. Consider a dose reduction for patients on ADEMPAS doses higher than or equal to 1.0 mg if the patient develops signs or symptoms of hypotension (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors and DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions).		
オーストラ リア	ADEMPAS	4.3 CONTRAINDICATIONS (関連記載なし) 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION		

		Patients on stable doses of strong multi pathway CYP / P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors Coadministration of ADEMPAS with strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors such as azole antimycotics (e.g. ketoconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir) increases exposure to ADEMPAS (see Sections 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE and 4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS). When initiating ADEMPAS in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, consider a starting dose of 0.5 mg, three times a day to mitigate the risk of hypotension. Monitor for signs and symptoms of hypotension on initiation and on treatment. Consider a dose reduction for patients on ADEMPAS doses higher than or equal to 1.0 mg if the patient develops signs or symptoms of hypotension (see Sections 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION, 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE and 4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS). 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE Concomitant use with other medicinal products The concomitant use of ADEMPAS with strong multi-pathway CYP and P-glycoprotein (P-gp)/breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors such as azole antimycotics (e.g. ketoconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir) results in a pronounced increase in riociguat exposure (see Section 4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS - Pharmacokinetic Interactions). Assess the benefit-risk for each patient individually before prescribing ADEMPAS in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors. Consider a starting dose of 0.5 mg ADEMPAS, three times a day to mitigate the risk of hypotension. Monitor for signs and symptoms of hypotension on initiation and on treatment and consider a dose reduction for patients on ADEMPAS doses higher than or equal to 1.0 mg if the patient develops signs or symptoms of hypotension (see Section 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION and Section 4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS). In patients on stable doses of ADEMPAS, the initiation of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors is not recommended as no dosage recommendation can be given due to limited data. Alternative treatments should be considered. 4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS Pharmacokinetic Interactions Effects of Other Substances on ADEMPAS Riociguat is cleared mainly via cytochrome P450-mediated (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2) oxidative metabolism, direct biliary/faecal 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. Concomitant use with strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors Highly active antiretroviral therapy (HAART)
--	--	---

		In vitro, rilpivirine, abacavir, efavirenz, ritonavir, cobicistat and elvitegravir inhibited CYP1A1 and the metabolism of riociguat in the order listed with rilpivirine as the strongest inhibitor. Cobicistat, ritonavir, atazanavir and darunavir are additionally classified as CYP3A inhibitors. In addition, ritonavir showed inhibition of P-gp. The impact of HAART (including different combinations of abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabine, lamivudine, rilpivirine, ritonavir, and tenofovir) on riociguat exposure was investigated in a dedicated study in HIV patients. Concomitant administration of HAART combinations led to an increase in riociguat mean AUC of up to about 160% and up to an approximate 29% increase in mean C_{max}. The safety profile observed in HIV patients taking a single dose of 0.5 mg riociguat together with different combinations of HIV drugs used in HAART was generally comparable to other patient populations. When initiating ADEMPAS treatment in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, e.g. as contained in HAART therapy, consider a starting dose of 0.5 mg riociguat, three times a day to mitigate the risk of hypotension. Monitor for signs and symptoms of hypotension on initiation and on treatment. Consider a dose reduction for patients on ADEMPAS doses higher than or equal to 1.0 mg if the patient develops signs or symptoms of hypotension (see Sections 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION, 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE and 5.2 PHARMACOKINETIC PROPERTIES). In patients on stable doses of ADEMPAS, the initiation of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors is not recommended as no dosage recommendation can be given due to limited data. Alternative treatments should be considered.
--	--	--

表 2：リトナビル含有製剤の海外添付文書におけるリオシグアトとの併用についての関連記載

国・地域	製品名 (添付文書の版)	記載状況
リトナビル		
米国	NORVIR (2020 年 10 月)	(関連記載なし)
EU	NORVIR (2021 年 3 月)	4.3 Contraindications (関連記載なし) 4.4 Special warnings and precautions for use <u>Interactions with other medicinal products</u> Riociguat The concomitant use of ritonavir is not recommended due to potential increase in riociguat exposure (see section 4.5). 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction <u>Medicinal product that are affected by the use of ritonavir</u> Riociguat Serum concentrations may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by ritonavir. The co-administration of riociguat with Norvir is not recommended (see section 4.4 and refer to riociguat SmPC).
英国	NORVIR (2021 年 1 月)	4.3 Contraindications (関連記載なし) 4.4 Special warnings and precautions for use <u>Interactions with other medicinal products</u> Riociguat The concomitant use of ritonavir is not recommended due to potential increase in riociguat exposure (see section 4.5). 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction <u>Medicinal product that are affected by the use of ritonavir</u> Riociguat Serum concentrations may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by ritonavir. The co-administration of riociguat with Norvir is not recommended (see section 4.4 and refer to riociguat SmPC).

カナダ	NORVIR (2021 年 7 月)	(関連記載なし)
オーストラ リア	NORVIR (2020 年 7 月)	(関連記載なし)
ロピナビル/リトナビル		
米国	KALETRA (2020 年 10 月)	(関連記載なし)
EU	KALETRA (2021 年 5 月)	4.3 Contraindications (関連記載なし) 4.4 Special warnings and precautions for use <u>Interactions with other medicinal products</u> The combination of Kaletra with: - riociguat is not recommended (see section 4.5); 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Riociguat Serum concentrations may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by lopinavir/ritonavir. The co-administration of riociguat with Kaletra is not recommended (see section 4.4 and refer to riociguat SmPC).
英国	KALETRA (2021 年 1 月)	4.3 Contraindications (関連記載なし) 4.4 Special warnings and precautions for use <u>Interactions with other medicinal products</u> The combination of Kaletra with: - riociguat is not recommended (see section 4.5); 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Riociguat Serum concentrations may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by lopinavir/ritonavir. The co-administration of riociguat with Kaletra is not recommended (see section 4.4 and refer to riociguat SmPC).
カナダ	KALETRA (2021 年 7 月)	(関連記載なし)

オーストラ リア	KALETRA (2020 年 7 月)	(関連記載なし)
-------------	-------------------------	----------

表 3：アタザナビル硫酸塩の海外添付文書におけるリオシグアトとの併用についての関連記載

国・地域	製品名 (添付文書の版)	記載状況
米国	REYATAZ (2020 年 9 月)	(関連記載なし)
EU	REYATAZ (2022 年 2 月)	(関連記載なし)
英国	REYATAZ* (2021 年 1 月)	(関連記載なし)
カナダ	REYATAZ (2020 年 4 月)	(関連記載なし)
オーストラ リア	REYATAZ (2021 年 12 月)	(関連記載なし)

*2021 年 12 月 31 日付で販売承認を取り下げ、販売を中止している。

別添 4

【改訂案】 リオシグアト

一重下線部：調査結果を踏まえた変更箇所

点線下線部：販売中止（経過措置期間満了）に伴う変更箇所

現行			改訂案		
2. 禁忌			2. 禁忌		
2.1～2.6（略）			2.1～2.6（略）		
2.7 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール）、 <u>HIV</u> <u>プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル）</u> 、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者			2.7 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール）を投与中の患者		
2.8（略）			2.8（略）		
10. 相互作用			10. 相互作用		
10.1 併用禁忌			10.1 併用禁忌		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<u>HIV プロテアーゼ阻害剤</u>	<u>ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）</u>	<u>複数の CYP 分子種（CYP1A1、CYP3A</u>	（削除）	（削除）	（削除）
<u>リトナビル（ノービ</u>	<u>との併用により本剤</u>	<u>等）及び P-gp/BCRP</u>	（削除）	（削除）	（削除）
<u>ア）</u>	<u>の AUC が 150%増加</u>	<u>阻害により本剤のク</u>			
<u>ロピナビル・リトナ</u>	<u>し、Cmax は 46%上</u>	<u>リアランスが低下す</u>			
<u>ビル（カレトラ）</u>	<u>昇した。また、消失</u>	<u>る。</u>			
<u>インジナビル（クリ</u>	<u>半減期が延長し、ク</u>				
<u>キシバン）</u>	<u>リアランスも低下し</u>				

<u>アタザナビル（レイ アタツツ）</u> <u>サキナビル（インビ ラーゼ）</u>	<u>た。</u>							
<u>オムビタスビル・パ リタプレビル・リト ナビル（ヴィキラッ クス）</u>	<u>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。</u>	<u>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。</u>						
10.2 併用注意								
<table border="1"> <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> <tr> <td>(新設)</td><td>(新設)</td><td>(新設)</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(新設)	(新設)	(新設)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
(新設)	(新設)	(新設)						
10.2 併用注意								
<table border="1"> <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> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
<u>リトナビル含有製 剤</u> <u>アタザナビル</u>	<u>本剤の血中濃度が 上昇するおそれがある。</u> <u>これらの薬剤を投 与中の患者に本剤 の投与を開始する</u>	<u>こ れ ら 薬 剤 の CYP1A1 及び/又は CYP3A 阻害により 本剤のクリアラン スが低下する。</u>						

		<u>場合は、1回 0.5mg1</u> <u>日3回からの開始も</u> <u>考慮すること。</u>	
--	--	--	--

【改訂案】リトナビル

一重下線部：変更箇所

現行			改訂案		
2.禁忌（次の患者には投与しないこと）			2.禁忌（次の患者には投与しないこと）		
2.1（略）			2.1（略）		
2.2 次の薬剤を投与中の患者：キニジン硫酸塩水和物、ベプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、ピモジド、ピロキシカム、アンピロキシカム、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、エレトリプタン臭化水素酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、リファブチン、ブロナンセリン、リバーロキサバン、ロミタピドメシル酸塩、ベネトクラクス〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉、ジアゼパム、クロラゼパム酸二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、ルラシドン塩酸塩、 <u>リオシグアト</u> 、 <u>ボリコナゾール</u>			2.2 次の薬剤を投与中の患者：キニジン硫酸塩水和物、ベプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、ピモジド、ピロキシカム、アンピロキシカム、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、エレトリプタン臭化水素酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、リファブチン、ブロナンセリン、リバーロキサバン、ロミタピドメシル酸塩、ベネトクラクス〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉、ジアゼパム、クロラゼパム酸二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、ルラシドン塩酸塩、ボリコナゾール		
2.3（略）			2.3（略）		
10.相互作用			10.相互作用		
10.1 併用禁忌（併用しないこと）			10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子

<u>リオシグアト</u> <u>[アデムパス]</u>	<u>ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。</u>	<u>本剤のチトクローム P450 阻害作用及びトランスポーター（P-gp、BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。</u>	(削除)	(削除)	(削除)
10.2 併用注意（併用に注意すること）			10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等 (新設)	臨床症状・措置方法 (新設)	機序・危険因子 (新設)	薬剤名等 <u>リオシグアト</u>	臨床症状・措置方法 <u>リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。</u>	機序・危険因子 <u>本剤の CYP1A1 及び CYP3A 阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。</u>

【改訂案】ロピナビル・リトナビル

一重下線部：変更箇所

現行			改訂案		
2.禁忌（次の患者には投与しないこと）			2.禁忌（次の患者には投与しないこと）		
2.1（略）			2.1（略）		
2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ミダゾラム、トリアゾラム、ルラシドン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、ブロナンセリン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、リバーロキサバン、ロミタピドメシル酸塩、ベネトクラクス〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉、 <u>リオシグアト</u> 、 <u>ポリコナゾール</u> 、 <u>グラゾプレビル</u> 水和物			2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ミダゾラム、トリアゾラム、ルラシドン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、ブロナンセリン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、リバーロキサバン、ロミタピドメシル酸塩、ベネトクラクス〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉、 <u>ポリコナゾール</u> 、 <u>グラゾプレビル</u> 水和物		
2.3（略）			2.3（略）		
10.相互作用			10.相互作用		
10.1 併用禁忌（併用しないこと）			10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<u>リオシグアト</u> [<u>アデムパス</u>]	<u>ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、</u>	<u>本剤のチトクロームP450 阻害作用及びリトナビルのトランス</u>	(削除)	(削除)	(削除)

	<u>クリアランスが低下したとの報告がある。</u>	<u>ポーター（P-gp、BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。</u>	
10.2 併用注意（併用に注意すること）			10.2 併用注意（併用に注意すること）
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等
（新設）	（新設）	（新設）	<u>リオシグアト</u>
			<u>リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。</u>
			<u>本剤の CYP1A1 及び CYP3A 阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。</u>

【改訂案】 アタザナビル硫酸塩

一重下線部：変更箇所

現行			改訂案		
2.禁忌（次の患者には投与しないこと）			2.禁忌（次の患者には投与しないこと）		
2.1（略）			2.1（略）		
2.2（略）			2.2（略）		
2.3 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、イリノテカン塩酸塩水和物、ミダゾラム、トリアゾラム、ベプリジル塩酸塩水和物、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ピモジド、シンバスタチン、ロバスタチン（国内未発売）、ロミタピドメシル酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、ブロナンセリン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ルラシドン塩酸塩、リバーロキサバン、 <u>リオシグアト</u> 、 <u>グラゾプレビル</u> 水和物、 <u>グレカプレビル</u> 水和物・ <u>ピブレンタスビル</u> 、 <u>プロトンポンプ阻害剤</u> （オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩）、アスピリン・ランソプラゾール、アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩、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）			2.3 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、イリノテカン塩酸塩水和物、ミダゾラム、トリアゾラム、ベプリジル塩酸塩水和物、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ピモジド、シンバスタチン、ロバスタチン（国内未発売）、ロミタピドメシル酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、ブロナンセリン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ルラシドン塩酸塩、リバーロキサバン、 <u>グラゾプレビル</u> 水和物、 <u>グレカプレビル</u> 水和物・ <u>ピブレンタスビル</u> 、 <u>プロトンポンプ阻害剤</u> （オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩）、アスピリン・ランソプラゾール、アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩、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）		
10.相互作用			10.相互作用		
10.1 併用禁忌（併用しないこと）			10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子

リオシグアト（アデムパス）	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	複数の CYP 分子種（ CYP1A1, CYP3A 等）及び P-gp/乳癌耐性蛋白(BCRP)阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。
---------------	---	---

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
（新設）	（新設）	（新設）

（削除）	（削除）	（削除）
------	------	------

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。	本剤の CYP3A4 阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。