

審議結果報告書

令和 7 年 5 月 9 日
医薬局医薬安全対策課

[一 般 名]	①リオシグアト ②イトラコナゾール ③ポリコナゾール ④エンシトレルビル フマル酸 ⑤ロナファルニブ
[販 売 名]	調査結果報告書 別添1のとおり
[承認取得者]	調査結果報告書 別添1のとおり
[効能・効果]	調査結果報告書 別添1のとおり
[用法・用量]	調査結果報告書 別添1のとおり

[審議結果]

令和7年4月25日に開催された薬事審議会 医薬品等安全対策部会安全対策調査会における審議の結果、リオシグアトとイトラコナゾール又はポリコナゾールとの併用に関しては、これらの薬物相互作用に関する *in vitro* 試験から推定されるイトラコナゾール又はポリコナゾールの併用時のリオシグアトの曝露量増加と HIV プロテアーゼ阻害剤を併用した臨床試験において認められたリオシグアトの曝露量増加との比較検討等に基づき、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に対するリスク最小化策がなされることを前提に併用禁忌を解除することは差し支えないとされた。

一方、エンシトレルビル フマル酸及びロナファルニブに関しては、これら2剤の承認時に、これらが強い CYP3A 阻害作用を有することから、他の CYP3A 阻害薬を参考としてリオシグアトが併用禁忌に設定された。市販後に、リオシグアトの主な代謝酵素が CYP1A1 であることが判明したことから、これら2剤を併用注意とする提案がなされたものの、これら2剤の CYP1A1 の阻害作用の有無・程度が判断できないことから継続審議とされ、両剤の CYP1A1 に対する阻害作用を確認するための *in vitro* 試験結果等の提出を待つて改めて審議することとされた。

調査結果報告書

令和7年4月9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 イトラコナゾール
③ ボリコナゾール
④ エンシトレルビル フマル酸
⑤ ロナファルニブ
- [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：アデムバス錠 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、臨床薬物相互作用試験成績は得られていなかったものの、以下の点からリオシグアトとアゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール）又はHIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル等）の併用は禁忌とされた。

- 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臨床薬物相互作用試験（11261試験）において、ケトコナゾール併用時に特段の安全性の問題は認められなかったものの、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、1.46（1.35～1.58）及び2.50（2.14～2.92）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 を阻害する他のアゾール系抗真菌剤又は 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。

2022 年 9 月、これらの併用禁忌のうち、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の併用について、薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験（17957 試験及び 18634 試験）及び *in vitro* 試験の結果等が提出され、併用注意に変更された¹。

また、エンシトレルビル フマル酸（以下、「エンシトレルビル」）及びロナファルニブについては、これらの薬剤が強い CYP3A 阻害作用を有することから（III.1.参照）、それぞれ 2022 年 11 月及び 2024 年 1 月の製造販売承認時より、他の強い CYP3A 阻害薬を参考としてリオシグアトとの併用は禁忌とされている。

2024 年 4 月、リオシグアトの承認取得者より、エンシトレルビルの併用に関して、リオシグアトと抗 HIV 薬（HIV プロテアーゼ阻害剤を含む）との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験及び *in vitro* 試験の結果等に基づきリオシグアトは主に CYP1A1 で代謝されることが判明したことから、他の強い CYP3A 阻害薬を参考に設定したリオシグアトとエンシトレルビルの併用禁忌は適切でなく併用注意としたい旨の添付文書改訂等に伴う相談が申し込まれた。当該相談を受けて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、相談を受けたエンシトレルビルに加え、CYP3A を含む CYP 分子種の阻害作用を考慮してリオシグアトとの併用が禁忌に設定されているイトラコナゾール、ボリコナゾール及びロナファルニブについても、当該併用禁忌の見直し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

1. 薬物動態

リオシグアトの承認取得者は、リオシグアトの初回審査時及び HIV プロテアーゼ阻害剤との併用禁忌の見直し時に提出した資料に基づき、リオシグアトからその主要代謝物 M1 への代謝には、主に CYP1A1 が関与しており一部 CYP3A4 が関与していると説明している。また、リオシグアトは P-gp 及び BCRP の基質になるが、腎臓や消化管での 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であると説明している。

加えて、今般の併用禁忌の見直しを検討するにあたり、リオシグアトとイトラコナゾール又はボリコナゾールとの薬物相互作用に関する *in vitro* 試験（KINM 240077-ELB 試験）の結

¹ リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の併用に係る調査結果報告書（<https://www.pmda.go.jp/files/000248133.pdf>）

果が、リオシグアトの承認取得者より提出された。一方、リオシグアトとエンシトレルビル又はロナファルニブとの薬物相互作用に関する資料は、今般の検討にあたり提出されていない。なお、エンシトレルビル及びロナファルニブについては、承認審査時に提出された資料において、それぞれ CYP3A 基質の指標薬であるミダゾラムを併用した臨床薬物相互作用試験が実施されており、単独投与時に比べミダゾラムの AUC はエンシトレルビル併用時に 6.77 倍、ロナファルニブ併用時に 7.39 倍になることが示されている²。

1.1 リオシグアトとイトラコナゾール又はボリコナゾールとの薬物相互作用に関する *in vitro* 試験 (KINM 240077-ELB 試験)

CYP1A1 及び CYP3A4 を介したリオシグアトの代謝に対するイトラコナゾール及びボリコナゾールの阻害作用を評価し、これらの薬剤を併用したときのリオシグアトの曝露量への影響を推定するための *in vitro* 試験が実施された。なお、本試験では、陽性対照として、ケトコナゾール及びクラリスロマイシンが用いられた。

イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール又はクラリスロマイシンの存在下又は非存在下で遺伝子組換えヒト CYP1A1 又は CYP3A4 とリオシグアトをインキュベート (CYP1A1 : 20 分、CYP3A4 : 60 分) し、リオシグアトの主要代謝物 M-1 の濃度を測定することにより、各薬剤の CYP1A1 及び CYP3A4 に対する 50% 阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) 及び阻害定数 (以下、「Ki 値」) が算出された。また、各薬剤の Ki 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³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各薬剤併用時のリオシグアトの AUC 比が推定された⁴。

本試験において、CYP1A1 に対するイトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール及びクラリスロマイシンの IC₅₀ はそれぞれ 0.12 µmol/L、200 µmol/L 超、0.034 µmol/L 及び 100 µmol/L 超であり、CYP3A4 に対するイトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール及びクラリスロマイシンの IC₅₀ はそれぞれ 0.061 µmol/L、0.26 µmol/L、0.064 µmol/L 及び 1.2 µmol/L であった。

本試験から推定されたリオシグアト単独投与時に対する各成分併用時のリオシグアトの AUC 比は、イトラコナゾール併用時 1.36~3.08、ボリコナゾール併用時 1.23~1.61、ケトコナゾール併用時 1.30~3.13、クラリスロマイシン併用時 1.18~1.44 であった。

なお、本試験から推定されたケトコナゾール又はクラリスロマイシン併用時のリオシグアトの AUC 比の範囲は、リオシグアトの初回審査時に提出された臨床薬物相互作用試験 (試

² エンシトレルビルの審査報告書

(https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220719001/340018000_30400AMX00205000_A100_4.pdf)

ロナファルニブの審査報告書

(https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240116001/111298000_30600AMX00019_A100_1.pdf)

³ ヒトマスバランス試験、臨床薬物相互作用試験の結果等から推定寄与率が算出された (CYP1A1 の推定寄与率 0.0~0.65、CYP3A4 の推定寄与率 0.20~0.40)。

⁴ AUC 比の推定方法については、既存報告 (Clin Pharmacokinet 2007;46:681-696、AAPS J 2014;16:1309-1320) を参考とした。

験 11261 及び試験 13284) におけるケトコナゾール又はクラリスロマイシン併用時のリオシグアトの AUC 比の範囲 (ケトコナゾール併用時 2.50 (90%信頼区間: 2.14~2.92)、クラリスロマイシン併用時 1.41 (90%信頼区間: 1.23~1.63)) と同程度であり、リオシグアトの承認取得者は、本試験はイトラコナゾール及びボリコナゾールに対しリオシグアトが被相互作用薬となる可能性を予測するための適切な *in vitro* 試験系であることが検証・評価されていると説明している。

上記の結果から、リオシグアトの承認取得者は、臨床においてイトラコナゾール又はボリコナゾールを併用したときのリオシグアトの曝露量に対する影響は、イトラコナゾールはケトコナゾールと同程度、ボリコナゾールはクラリスロマイシンと同程度であると考えたと説明している。

2. 安全性

2.1 有害事象・副作用症例報告

リオシグアトの承認取得者の安全性データベースにおいて、国内外のリオシグアトとイトラコナゾール、ボリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブ (以下、4 剤を合わせて「調査対象阻害薬」) を併用している症例を検索した結果、12 例が特定された (データロック日: 2024 年 7 月末)。

特定された 12 例の内訳はイトラコナゾール併用例 8 例、ボリコナゾール併用例 4 例であり、このうち国内症例はイトラコナゾール併用例 1 例であった。これら 12 例のいずれにおいても薬物相互作用に関する情報は含まれておらず低血圧関連事象は認められなかった。

2.2 公表文献

リオシグアト承認取得者及び調査対象阻害薬の承認取得者により、リオシグアトと各調査対象阻害薬との併用による安全性及び薬物動態学的な影響に関する公表文献の検索⁵が行われたが、該当する公表文献は抽出されなかった。

2.3 その他

リオシグアトの初回審査時に薬物動態学的相互作用を理由にアゾール系抗真菌剤と同様に HIV プロテアーゼ阻害剤との併用は禁忌に設定された。その後、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の併用禁忌の見直しを行った際に、リオシグアトの承認取得者より、リオシグアトと抗 HIV 薬との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験 (17957 試験及び 18634 試験) の成績が提出されている。

当該試験において、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

⁵ リオシグアト及び調査対象阻害薬の各承認取得者において、Embase、JAPIC-Q、MEDLINE、PubMed、承認取得者のデータベース等を用いて、一般名を含むリオシグアトと各調査対象阻害薬との併用に係る公表文献を検索した (検索日: リオシグアト 2024 年 8 月 20 日、イトラコナゾール 2024 年 8 月 20 日、ボリコナゾール 2024 年 7 月 31 日、エンシトレルビル 2024 年 8 月 23 日、ロナファルニブ 2024 年 8 月 21 日)。

時のリオシグアトの AUC の幾何平均比 (90%信頼区間) は、エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル併用群 1.06 (0.62~1.83)、エムトリシタビン/リルピビリン/テノホビル併用群 2.06 (1.24~3.44)、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 2.06 (1.24~3.44)、アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン併用群 2.84 (1.70~4.73)、HIV プロテアーゼ阻害剤含有レジメン併用群 1.29 (0.77~2.15) であった。これらの併用群において、抗 HIV 薬とリオシグアトの併用時の安全性に特段の問題は認められなかった。

なお、リオシグアトの承認取得者の安全性データベースにおいて、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の併用禁忌が併用注意に変更された 2022 年 9 月以降にリオシグアトと抗 HIV 薬⁶を併用した国内副作用症例を検索した結果、該当する症例はなかった (データロック日: 2025 年 1 月 21 日)。

3. ガイドラインにおける記載状況

調査対象医薬品の適応疾患に関するガイドラインにおけるリオシグアトと調査対象阻害薬の併用時の安全性に関する記載を確認した結果は、以下のとおりであった。

3.1 肺高血圧症関連ガイドライン

「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 診療ガイドライン 2022 (2022 年) (日本肺高血圧・肺循環学会)」に、リオシグアトとアゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール) は併用禁忌である旨が記載されている。

「肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版) (日本循環器学会等)」、「American College of Chest Physicians Guideline and Expert Panel Report on Pharmacotherapy for PAH (2019 年) (The American College of Chest Physicians)」、「2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2022 年) (European Society of Cardiology)」には、特段の記載はなかった。

3.2 真菌感染症関連ガイドライン

「抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 (2022 年) (日本化学療法学会/日本 TDM 学会)」に、ボリコナゾールの併用禁忌薬の一つとして「肺高血圧症治療薬リオシグアト (影響を受ける CYP: 3A4)」が記載されている。

「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 (2014 年) (深在性真菌症のガイドライン作成委員会)」、「アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン 2015 (2015 年) (日本医真菌学会)」、「日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン 2019 (2019 年) (日本皮膚科学会)」、「クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019 (2019 年) (日本医真菌学会)」、「造血細胞移植ガイドライン 真菌感染症の予防と治療 (第 2 版) (2021 年) (日本造血・免疫細

⁶ ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) 又は WHO 医薬品辞書コードを用いて選択した。

胞療法学会)」、「侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン (2021 年) (日本医真菌学会)」、「希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン (2024 年) (日本医真菌学会)」、「Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America (2015 年) (Infectious Diseases Society of America (IDSA))」、「Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America (2016 年) (Infectious Diseases Society of America (IDSA))」、「Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management (2016 年)」、「Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMIDECMM-ERS guideline (2017 年)」、「ECMM/ISHAM/ASM Global Guideline for the Diagnosis and Management of Cryptococcosis (2024 年)」に特段の記載はなかった。

3.3 SARS-CoV-2 感染症関連ガイドライン

「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版 (2023 年) (日本感染症学会)」、「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 10.1 版 (2024 年)」、「Bartoletti M, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines for coronavirus disease 2019: an update on treatment of patients with mild/moderate disease. Clin Microbiol Infect. 2022;28(12):1578-1590.」、「Therapeutics and COVID-19: Living guideline. (2023 年) (World Health Organization.)」、「COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. (2024 年) (National Institute for Health and Care Excellence (NICE))」、「Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. (2024 年) (National Institutes of Health (NIH))」に特段の記載はなかった。

3.4 ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー関連ガイドライン

国内外の公式な治療ガイドラインはなかった。

4. 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。

4.1 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 2 表 1 のとおりであった。

いずれの国・地域の添付文書でも、リオシグアトとイトラコナゾール、ポリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブは併用禁忌とされており、アゾール系抗真菌剤 (ケトコナゾール、イトラコナゾール等) 等の CYP 並びに P-gp 及び BCRP の強い阻害剤を投与されている患者では、リオシグアトを 1 日 3 回、0.5mg から開始することを検討する旨、並

びに低血圧の症状及び兆候をモニタリングする旨が記載されている。

4.2 イトラコナゾール、ポリコナゾール、エンシトレルビル及びロナファルニブ

調査対象阻害薬の海外添付文書の記載状況は、別添 2 表 2～表 5 のとおりであった。

イトラコナゾールについては、いずれの国・地域の添付文書でもリオシグアトとの併用は禁忌とはされていないが、併用を推奨しない旨、又はイトラコナゾール投与中及び投与終了後 2 週間のリオシグアトの使用を推奨しない旨が記載されている。

ポリコナゾール、ロナファルニブについては、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、エンシトレルビルは海外で承認されておらず、ロナファルニブはカナダ及びオーストラリアでは承認されていない。

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（リオシグアトの開始用量・維持用量の減量、低血圧の症状及び徴候のモニタリング等）がなされることを前提に、リオシグアトとイトラコナゾール、ポリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブの併用を可能として差し支えないと考える。

- リオシグアトとイトラコナゾール又はポリコナゾールの併用に関して、臨床試験における薬物動態・安全性のデータはない。しかしながら、*in vitro* 試験から推定されるイトラコナゾール又はポリコナゾールの併用時のリオシグアトの曝露量増加の程度は、ケトコナゾールや抗 HIV 薬（HIV プロテアーゼ阻害剤、アバカビル等）とリオシグアトを併用した臨床試験において認められたリオシグアトの曝露量増加の程度と同程度であり、当該臨床試験において安全性に特段の問題は認められなかった。（II, III-1.1 及び 2.3 参照）

上記に示すリオシグアトの承認審査時及び製造販売承認後に得られた CYP 分子種の阻害薬（ケトコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤、アバカビル等）を併用した時の安全性情報に加え、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も考慮すると、開始用量・維持用量の減量、低血圧の症状及び徴候のモニタリング等のリスク最小化策を講じることにより、リオシグアトとイトラコナゾール又はポリコナゾールを併用したときの安全性の確保は可能であると考えられること。

- リオシグアトとエンシトレルビル又はロナファルニブの併用に関して、臨床試験における薬物動態・安全性のデータはない。しかしながら、エンシトレルビルとロナファルニブの承認時に他の強い CYP3A 阻害薬を参考として併用禁忌に設定されたものの、リオシグアトは主に CYP1A1 で代謝されることが判明したことを踏まえると、リオシグアトと強い CYP3A 阻害作用を有するイトラコナゾール又はポリコナゾールとの併用禁忌を解除した場合にリオシグアトとエンシトレルビル又はロナファルニブの併用禁忌

を維持することは合理的でないこと。

- 海外（米国、EU、英国、カナダ及びオーストラリア）の添付文書⁷において、リオシグアトとイトラコナゾール、ポリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブの併用は禁忌とされておらず、国内外の有害事象報告、公表文献等においてもリオシグアトとイトラコナゾール、ポリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブの併用に関して臨床上の特段の懸念がある内容は確認されなかったこと。（III-2.1, 2.2, 3 及び 4 参照）

V. 専門協議

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に対するリスク最小化策がなされることを前提に、リオシグアトとイトラコナゾール、ポリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブの併用を可能として差し支えないとする機構の判断は、全ての専門委員に支持された。

VI. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ別添 3 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。

なお、機構は、添付文書改訂の措置後におけるリオシグアトとイトラコナゾール、ポリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブとの併用時の安全性について引き続き情報収集を行い、必要に応じて追加の措置の要否を検討することが適切と考える。

⁷ エンシトレルビルは海外で承認されておらず、ロナファルニブはカナダ及びオーストラリアでは承認されていない。

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	<p>効能・効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <p>用法・用量</p> <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</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。</p>
②	イトラコナゾー ル	イトリゾールカ プセル 50、同内用 液 1%等	ヤンセンファーマ 株式会社等	<p>〈イトリゾールカプセル 50〉</p> <p>効能・効果</p> <p>[適応菌種]</p>

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
				<p>皮膚糸状菌(トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属)、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属</p> <p>[適応症]</p> <p>○内臓真菌症(深在性真菌症)</p> <p>真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎</p> <p>○深在性皮膚真菌症</p> <p>スポロトリコーシス、クロモミコーシス</p> <p>○表在性皮膚真菌症(爪白癬以外)</p> <p>白癬: 体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡</p> <p>カンジダ症: 口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症</p> <p>癬風、マラセチア毛包炎</p> <p>○爪白癬</p> <p>用法・用量</p> <p>〈内臓真菌症(深在性真菌症)〉</p> <p>通常、成人にはイトラコナゾールとして100~200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、イトラコナゾール注射剤からの切り替えの場合、1回200mgを1日2回(1日用量400mg)食直後に経口投与する。</p>

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
				<p>〈深在性皮膚真菌症〉 通常、成人にはイトラコナゾールとして 100～200mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200mg とする。</p> <p>〈表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）〉 通常、成人にはイトラコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。ただし、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対しては、100mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200mg とする。</p> <p>〈爪白癬（パルス療法）〉 通常、成人にはイトラコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回（1 日量 400mg）食直後に 1 週間経口投与し、その後 3 週間休薬する。これを 1 サイクルとし、3 サイクル繰り返す。なお、必要に応じ適宜減量する。</p> <p>〈イトリゾール内用液 1%〉 効能・効果 ○真菌感染症 〔適応菌種〕 アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラズマ属 〔適応症〕 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽</p>

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
				<p>頭カンジダ症、食道カンジダ症、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症</p> <p>○好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p> <p>用法・用量</p> <p>〈真菌感染症〉</p> <p>●真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症</p> <p>通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。</p> <p>●口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症</p> <p>通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。</p> <p>〈好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉</p> <p>通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。</p>
③	ポリコナゾール	ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、同 200mg	ファイザー株式 会社等	<p>効能・効果</p> <p>〈ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、同ドライシロップ 2800mg〉</p> <p>○下記の重症又は難治性真菌感染症</p>

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量			
		静注用、同ドライシロップ 2800mg 等		<p> ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症 ○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 </p> <p> 〈ブイフェンド 200mg 静注用〉 ○下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症 ○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 </p> <p> 用法・用量 〈ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、同ドライシロップ 2800mg〉 </p> <table border="1" data-bbox="1055 1241 1973 1353"> <tr> <td data-bbox="1055 1241 1361 1353">成人（体重 40kg 以上）</td> <td data-bbox="1361 1241 1973 1353">通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、</td> </tr> </table>		成人（体重 40kg 以上）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、
成人（体重 40kg 以上）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、						

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量	
					患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg 1日2回までとする。
				成人（体重40kg未満）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150mg 1日2回まで増量できる。
				小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。ただし、1回350mg 1日2回を上限とする。
				小児（12歳以上で体重50kg以上）	ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。
				〈ブイフェンド 200mg 静注用〉	
				成人	通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量	
				小児(2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満)	通常、ポリコナゾールとして初日は1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する。
				小児(12歳以上で体重50kg以上)	通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。
④	エンシトレルビル フマル酸	ゾコーバ錠 125mg	塩野義製薬株式会社	<p>効能・効果 SARS-CoV-2による感染症</p> <p>用法・用量 通常、12歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして1日目は375mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回経口投与する。</p>	
⑤	ロナファルニブ	ゾキンヴィカプセル 50mg、同カプセル 75mg	アンジェス株式会社	<p>効能・効果 ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー</p> <p>用法・用量 通常、ロナファルニブとして開始用量 115mg/m² (体表面積) を1日2回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与し、4カ月後に維持用量 150mg/m² (体表面積) を1日2回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状</p>	

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
				態に応じて適宜減量する。

別添 2

表 1：リオシグアトの海外添付文書における調査対象阻害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)	<p>4 CONTRAINDICATIONS (関連記載なし)</p> <p>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)].</p> <p>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.</p> <p>7 DRUG INTERACTIONS 7.2 Pharmacokinetic Interactions with Adempas <i>Strong CYP and P-gp/BCRP inhibitors:</i> 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)].</p> <p>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.</p>

		<p>Figure 2: Effect of Extrinsic Factors on Riociguat and M1 Pharmacokinetics</p> <table border="1"> <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 (AUC), ~1.4 (C_{max})</td> <td>~0.8 (AUC), ~0.7 (C_{max})</td> <td>Consider starting dose of 0.5 mg TID ****</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 inhibitors Clarithromycin</td> <td>~1.1 (AUC), ~1.0 (C_{max})</td> <td>~1.1 (AUC), ~1.0 (C_{max})</td> <td>No dose adjustment</td> </tr> <tr> <td>Moderate CYP3A inducers Bosentan **</td> <td>~0.8 (AUC)</td> <td>~1.0 (AUC)</td> <td>No dose adjustment</td> </tr> <tr> <td>Antacids Maalox</td> <td>~0.8 (AUC), ~0.7 (C_{max})</td> <td>~0.6 (AUC), ~0.5 (C_{max})</td> <td>Separate administration by at least 1 hour</td> </tr> <tr> <td>Proton pump inhibitors Omeprazole</td> <td>~0.9 (AUC), ~0.8 (C_{max})</td> <td>~1.0 (AUC), ~0.9 (C_{max})</td> <td>No dose adjustment</td> </tr> <tr> <td>Antiplatelet agents Aspirin</td> <td>~0.9 (AUC), ~0.8 (C_{max})</td> <td>~1.0 (AUC), ~0.9 (C_{max})</td> <td>No dose adjustment</td> </tr> <tr> <td>Anticoagulants Warfarin</td> <td>~0.9 (AUC), ~0.8 (C_{max})</td> <td>~1.0 (AUC), ~0.9 (C_{max})</td> <td>No dose adjustment</td> </tr> <tr> <td>Smoking Yes/No ***</td> <td>~0.5 (AUC), ~0.4 (C_{max})</td> <td>~1.1 (AUC), ~1.0 (C_{max})</td> <td>Consider titrating to higher doses</td> </tr> </tbody> </table> <p>*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)].</p>	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 (AUC), ~1.4 (C _{max})	~0.8 (AUC), ~0.7 (C _{max})	Consider starting dose of 0.5 mg TID ****	CYP3A4 inhibitors Clarithromycin	~1.1 (AUC), ~1.0 (C _{max})	~1.1 (AUC), ~1.0 (C _{max})	No dose adjustment	Moderate CYP3A inducers Bosentan **	~0.8 (AUC)	~1.0 (AUC)	No dose adjustment	Antacids Maalox	~0.8 (AUC), ~0.7 (C _{max})	~0.6 (AUC), ~0.5 (C _{max})	Separate administration by at least 1 hour	Proton pump inhibitors Omeprazole	~0.9 (AUC), ~0.8 (C _{max})	~1.0 (AUC), ~0.9 (C _{max})	No dose adjustment	Antiplatelet agents Aspirin	~0.9 (AUC), ~0.8 (C _{max})	~1.0 (AUC), ~0.9 (C _{max})	No dose adjustment	Anticoagulants Warfarin	~0.9 (AUC), ~0.8 (C _{max})	~1.0 (AUC), ~0.9 (C _{max})	No dose adjustment	Smoking Yes/No ***	~0.5 (AUC), ~0.4 (C _{max})	~1.1 (AUC), ~1.0 (C _{max})	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 (AUC), ~1.4 (C _{max})	~0.8 (AUC), ~0.7 (C _{max})	Consider starting dose of 0.5 mg TID ****																																			
CYP3A4 inhibitors Clarithromycin	~1.1 (AUC), ~1.0 (C _{max})	~1.1 (AUC), ~1.0 (C _{max})	No dose adjustment																																			
Moderate CYP3A inducers Bosentan **	~0.8 (AUC)	~1.0 (AUC)	No dose adjustment																																			
Antacids Maalox	~0.8 (AUC), ~0.7 (C _{max})	~0.6 (AUC), ~0.5 (C _{max})	Separate administration by at least 1 hour																																			
Proton pump inhibitors Omeprazole	~0.9 (AUC), ~0.8 (C _{max})	~1.0 (AUC), ~0.9 (C _{max})	No dose adjustment																																			
Antiplatelet agents Aspirin	~0.9 (AUC), ~0.8 (C _{max})	~1.0 (AUC), ~0.9 (C _{max})	No dose adjustment																																			
Anticoagulants Warfarin	~0.9 (AUC), ~0.8 (C _{max})	~1.0 (AUC), ~0.9 (C _{max})	No dose adjustment																																			
Smoking Yes/No ***	~0.5 (AUC), ~0.4 (C _{max})	~1.1 (AUC), ~1.0 (C _{max})	Consider titrating to higher doses																																			
EU	ADEMPAS (2024年8月1日)	<p>4.3 Contraindications (関連記載なし)</p> <p>4.2 Posology and method of administration <i>Special populations</i></p>																																				

	<p><i>Patients on stable doses of strong multi pathway CYP / P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors</i></p> <p>Coadministration of riociguat 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 riociguat (see section 4.5). When initiating riociguat in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, consider a starting dose of 0.5 mg 3 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 riociguat 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).</p> <p>No clinical data is available in children receiving concomitant systemic treatment with strong CYP/P-gp and BCRP inhibitors.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Concomitant use with other medicinal products</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · 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 riociguat 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 riociguat, 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. · The concomitant use of riociguat with strong CYP1A1 inhibitors, such as the tyrosine kinase inhibitor erlotinib, and strong P-glycoprotein (P-gp) / breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors, such as the immuno-suppressive agent cyclosporine A, may increase riociguat exposure (see sections 4.5 and 5.2). These medicinal products should be used with caution. Blood pressure should be monitored and dose reduction of riociguat be considered. <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p> <p><u>Effects of other substances on riociguat</u></p> <p><i>Concomitant use with strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors</i></p> <p><i>Highly active antiretroviral therapy (HAART)</i></p> <p>To mitigate the risk of hypotension when riociguat 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).</p> <p><i>Antifungals</i></p> <p><i>In vitro</i>, ketoconazole, classified as a 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 (see section 5.2). Concomitant</p>
--	--

		<p>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>To mitigate the risk of hypotension when riociguat is initiated in patients on stable doses of strong multi pathway CYP (especially CYP1A1 and CYP3A4) and P-gp/BCRP inhibitors, e.g. ketoconazole, posaconazole or itraconazole 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).</p>
英国	ADEMPAS (2023年10月5日)	<p>4.3 Contraindications (関連記載なし)</p> <p>4.2 Posology and method of administration <i>Special populations</i> <i>Patients on stable doses of strong multi pathway CYP / P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors</i> Coadministration of riociguat 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 riociguat (see section 4.5). When initiating riociguat in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, consider a starting dose of 0.5 mg 3 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 riociguat 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). No clinical data is available in children receiving concomitant systemic treatment with strong CYP/P-gp and BCRP inhibitors.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use Concomitant use with other medicinal products</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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 riociguat 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 riociguat, 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. · The concomitant use of riociguat with strong CYP1A1 inhibitors, such as the tyrosine kinase inhibitor erlotinib, and strong P-glycoprotein (P-gp) / breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors, such as the immuno-suppressive agent cyclosporine A, may increase riociguat exposure (see sections 4.5 and 5.2). These medicinal products should be used with caution. Blood pressure should be monitored and dose reduction of riociguat be considered.

		<p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p> <p>Effects of other substances on riociguat</p> <p><i>Concomitant use with strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors</i></p> <p><i>Highly active antiretroviral therapy (HAART)</i></p> <p>To mitigate the risk of hypotension when riociguat 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).</p> <p><i>Antifungals</i></p> <p><i>In vitro</i>, ketoconazole, classified as a 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 (see section 5.2). 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 Cmax. 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>To mitigate the risk of hypotension when riociguat is initiated in patients on stable doses of strong multi pathway CYP (especially CYP1A1 and CYP3A4) and P-gp/BCRP inhibitors, e.g. ketoconazole, posaconazole or itraconazole 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).</p>
カナダ	ADEMPAS (2022年10月13日)	<p>2 CONTRAINDICATIONS (関連記載なし)</p> <p>4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment</p> <p>Strong CYP and P-gp/BCRP Inhibitors</p> <p>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 9.2 Drug Interactions Overview). Consider a starting dose of 0.5 mg, three times 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 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS, Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors and 9.2 Drug Interactions Overview).</p> <p>7 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>General</p> <p>Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors</p> <p>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 9.4 Drug-Drug Interactions), and may result in hypotension.</p>

		<p>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 4 DOSAGE AND ADMINISTRATION, Strong CYP and P-gp/BCRP Inhibitors and 9.4 Drug-Drug Interactions).</p> <p>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.</p> <p>9 DRUG INTERACTIONS</p> <p>9.4 Drug-Drug Interactions</p>
--	--	--

		Proper Name	Ref	Effect	Clinical Comment
		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>	<p>Due to limited clinical experience, ADEMPAS and multi pathway CYP or P-gp/BCRP inhibitors should be co-administered with caution.</p> <p>When initiating ADEMPAS therapy in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, e.g. ketoconazole or itraconazole, 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 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS, Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors).</p> <p>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.</p>

オーストラリア	ADEMPAS (2022年6月2日)	<p>4.3 CONTRAINDICATIONS (関連記載なし)</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS Pharmacokinetic Interactions <i>Concomitant use with strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors</i> Antifungals <i>In vitro</i>, ketoconazole, classified as a strong CYP3A4 and P-gp inhibitor, has been shown to be a ‘multi-pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitor’ for riociguat metabolism and excretion. Concomitant administration of ketoconazole 400 mg once daily led to a 150% (range up</p>
---------	------------------------	--

		<p>to 370%) increase in riociguat mean AUC and a 46% increase in mean Cmax. 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>When initiating ADEMPAS therapy in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors, e.g. ketoconazole or itraconazole, 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 Section 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION, 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE and 5.2 PHARMACOKINETIC PROPERTIES).</p> <p>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.</p>
--	--	--

表 2 : イトラコナゾール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	SPORANOX (2024年3月)	<p>CONTRAINDICATIONS (関連記載なし)</p> <p>Drug Interactions Prevention or Management: Not recommended during and 2 weeks after SPORANOX® treatment.</p>
EU	SPORANOX (2024年6月24日)	<p>4.3 Contraindications (関連記載なし)</p> <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Expected/Potential effect on drugs levels: Although not studied directly, itraconazole is likely to increase the concentrations of these drugs. Clinical comment: Not recommended</p>
英国	SPORANOX (2024年7月22日)	<p>4.3 Contraindications (関連記載なし)</p> <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Expected/Potential effect on drugs levels: Although not studied directly, itraconazole is likely to increase the concentrations of these drugs. Clinical comment: Not recommended</p>
カナダ	SPORANOX (2023年10月3日)	<p>2 CONTRAINDICATIONS (関連記載なし)</p>

		9.4 Drug-Drug Interactions Clinical comment: NOT RECOMMENDED during and for 2 weeks after treatment with itraconazole. Increased risk of adverse reactions related to the cardiovascular drug.
オーストラリア	SPORANOX (2024年7月17日)	4.3 CONTRAINDICATIONS (関連記載なし) 4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS Clinical comment: Not recommended during and for 2 weeks after treatment with itraconazole. Increased risk of adverse reactions related to the cardiovascular drug.

表3：ボリコナゾール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	VFEND (2024年8月)	(関連記載なし)
EU	VFEND (2024年4月4日)	(関連記載なし)
英国	VFEND (2024年11月12日)	(関連記載なし)
カナダ	VFEND (2024年5月8日)	(関連記載なし)
オーストラリア	VFEND (2024年10月2日)	(関連記載なし)

表4：エンシトレルビル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	(承認なし)	
EU	(承認なし)	
英国	(承認なし)	
カナダ	(承認なし)	

オーストラリア	(承認なし)	
---------	--------	--

表5：ロナファルニブ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	ZOKINVY (2024年3月21日)	(関連記載なし)
EU	ZOKINVY (2025年1月6日)	(関連記載なし)
英国	ZOKINVY (2022年8月)	(関連記載なし)
カナダ	(承認なし)	
オーストラリア	(承認なし)	

別添 3

【改訂案】 リオシグアト

下線は変更箇所

u003c/divu003e

現行	改訂案																		
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.6（略）</p> <p><u>2.7 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール）を投与中の患者 [10.1、16.7.3 参照]</u></p> <p><u>2.8（略）</u></p> <p>10. 相互作用 本剤は、主に <u>CYP1A1、CYP2C8、CYP2J2 及び CYP3A</u> により代謝される。本剤は <u>P-糖タンパク/乳癌耐性タンパク（P-gp/BCRP）の基質であるため、これらの阻害薬若しくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。</u>また、本剤及び主代謝物 M-1 は <u>CYP1A1 阻害作用がある（in vitro）。</u></p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.6（略） （削除）</p> <p><u>2.7（略）</u></p> <p>10. 相互作用 本剤は、主に <u>CYP1A1</u>で代謝され、一部は <u>CYP3A</u> により代謝される。本剤は <u>P-糖タンパク/乳癌耐性タンパク（P-gp/BCRP）の基質である。</u>また、本剤及び主代謝物 M-1 は <u>CYP1A1 阻害作用がある。</u></p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p>																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="224 1141 533 1189">薬剤名等</th> <th data-bbox="533 1141 824 1189">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="824 1141 1120 1189">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="224 1189 533 1236">（略）</td> <td data-bbox="533 1189 824 1236">（略）</td> <td data-bbox="824 1189 1120 1236">（略）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="224 1236 533 1340"><u>アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール</u></td> <td data-bbox="533 1236 824 1340"><u>ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）と</u></td> <td data-bbox="824 1236 1120 1340"><u>複数の CYP 分子種（CYP1A1、CYP3A</u></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	（略）	（略）	（略）	<u>アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール</u>	<u>ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）と</u>	<u>複数の CYP 分子種（CYP1A1、CYP3A</u>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1120 1141 1422 1189">薬剤名等</th> <th data-bbox="1422 1141 1713 1189">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1713 1141 2009 1189">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1120 1189 1422 1236">（略）</td> <td data-bbox="1422 1189 1713 1236">（略）</td> <td data-bbox="1713 1189 2009 1236">（略）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1120 1236 1422 1340">（削除）</td> <td data-bbox="1422 1236 1713 1340">（削除）</td> <td data-bbox="1713 1236 2009 1340">（削除）</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	（略）	（略）	（略）	（削除）	（削除）	（削除）
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
（略）	（略）	（略）																	
<u>アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール</u>	<u>ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）と</u>	<u>複数の CYP 分子種（CYP1A1、CYP3A</u>																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
（略）	（略）	（略）																	
（削除）	（削除）	（削除）																	

28

(イトリゾール) ボリコナゾール (ブ イフェンド) [2.7、16.7.3 参照]	の併用により本剤の AUCが150%増加し、 Cmaxは46%上昇し た。また、消失半減期 が延長し、クリアラ ンスも低下した。	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。
(略)	(略)	(略)

(略)	(略)	(略)
-----	-----	-----

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
(略)	(略)	(略)
リトナビル含有製剤 アタザナビル リルピビリン含有製 剤 コビスタット含有 製剤 アバカビル含有製剤 ダルナビル含有製剤 ホスアンプレナビル [7.1 参照]	本剤の血中濃度が上 昇するおそれがあ る。 これらの薬剤を投与 中の患者に本剤の投 与を開始する場合 は、1回0.5mg1日3 回からの開始も考慮 すること。	これら薬剤の CYP1A1 及び/又は CYP3A 阻害により 本剤のクリアランス が低下する。
(略)	(略)	(略)

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
(略)	(略)	(略)
リトナビル含有製剤 アタザナビル リルピビリン含有製 剤 コビスタット含有 製剤 アバカビル含有製剤 ダルナビル含有製剤 ホスアンプレナビル [7.1 参照]	本剤の血中濃度が上 昇するおそれがあ る。 これらの薬剤を投与 中の患者に本剤の投 与を開始する場合 は、1回0.5mg1日3 回からの開始も考慮 すること。 本剤を投与中にこれ らの薬剤を開始する	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。

		<p>場合は、本剤の減量を考慮すること。</p>	
	<p><u>イトラコナゾール、ボリコナゾール</u> [7.1、16.7.3 参照]</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 これらの薬剤を投与中の患者に本剤の投与を開始する場合は、1回0.5mg1日3回からの開始も考慮すること。 本剤を投与中にこれらの薬剤を開始する場合は、本剤の減量を考慮すること。</p>	<p>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。</p>

<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1～16.3 (略)</p> <p>16.4 代謝</p> <p>本剤は、主に <u>CYP1A1</u>、<u>CYP2C8</u>、<u>CYP2J2</u> 及び <u>CYP3A</u> によって脱メチル化され、主代謝物 M-1 が生成される (<i>in vitro</i>)。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 <u>CYP1A1</u> 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。</p>	<p><u>エンシトレルビル</u> <u>フマル酸、ロナファ</u> <u>ルニブ [7.1 参照]</u></p>	<p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</p> <p>これらの薬剤を投与中の患者に本剤の投与を開始する場合は、<u>1回 0.5mg1日3回からの開始も考慮すること。</u></p> <p>本剤を投与中にこれらの薬剤を開始する場合は、<u>本剤の減量を考慮すること。</u></p>	<p><u>強い CYP3A 阻害により、本剤のクリアランスが低下する。</u></p>
	(略)	(略)	(略)
	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1～16.3 (略)</p> <p>16.4 代謝</p> <p>本剤は、主に <u>CYP1A1</u>、<u>CYP2J2</u> 及び <u>CYP3A</u> によって脱メチル化され、主代謝物 M-1 が生成される (<i>in vitro</i>)。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 <u>CYP1A1</u> 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。</p>		

<p>16.6 (略)</p> <p>16.7 薬物相互作用</p> <p>16.7.1～16.7.2 (略)</p> <p>16.7.3 ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)</p> <p>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¹³⁾ (外国人データ)。[<u>2.7</u>、<u>10.1</u>参照]</p> <p>16.7.4～16.7.8 (略)</p>	<p>16.6 (略)</p> <p>16.7 薬物相互作用</p> <p>16.7.1～16.7.2 (略)</p> <p>16.7.3 ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)</p> <p>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¹³⁾ (外国人データ)。[<u>10.2</u>参照]</p> <p>16.7.4～16.7.8 (略)</p>
--	---

【改訂案】 イトラコナゾール

下線は変更箇所

u003c/divu003e

現行			改訂案		
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、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、ニソルジピン、エルゴタミン・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、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、スボレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、ロミタピド、イバブラジン、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）、ルラシドン塩酸塩、アナモレリン塩酸塩、フィネレノン、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバン、<u>リオシグアト</u>を投与中の患者 [10.1 参照]</p> <p>2.2～2.5（略）</p> <p>10. 相互作用 （略）</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p>			<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、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、ニソルジピン、エルゴタミン・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、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、スボレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、ロミタピド、イバブラジン、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）、ルラシドン塩酸塩、アナモレリン塩酸塩、フィネレノン、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバンを投与中の患者 [10.1 参照]</p> <p>2.2～2.5（略）</p> <p>10. 相互作用 （略）</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p>		
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
（略）	（略）	（略）	（略）	（略）	（略）
<u>リオシグアト</u>	<u>リオシグアトの血中</u>	<u>本剤の CYP3A4 及び</u>	（削除）	（削除）	（削除）

33

<p><u>アデムパス</u> <u>[2.1 参照]</u></p>	<p><u>濃度を上昇させるお</u> <u>それがある (リオシ</u> <u>グアトとケトコナゾ</u> <u>ールの併用により、</u> <u>リオシグアトの AUC</u> <u>及び C_{max} がそれぞれ</u> <u>150% 及び 46% 増加</u> <u>し、また、消失半減期</u> <u>が延長し、クリアラ</u> <u>ンスも低下したとの</u> <u>報告がある)。</u></p>	<p><u>P 糖蛋白阻害作用に</u> <u>より、リオシグアト</u> <u>のクリアランスが低</u> <u>下することが考えら</u> <u>れる。</u></p>																									
<p>10.2 併用注意(併用に注意すること)</p>			<p>10.2 併用注意(併用に注意すること)</p>																								
<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>(略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)	(略)	(略)	<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>(略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)	(略)	(略)	<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>(略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)	(略)	(略)	<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>(略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)	(略)	(略)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
(略)	(略)	(略)																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
(略)	(略)	(略)																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
(略)	(略)	(略)																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
(略)	(略)	(略)																									
			<table border="1"> <tr> <td>リオシグアト</td> <td>リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある (リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 150% 及び 46% 増加、</td> <td>本剤の CYP1A1 及び CYP3A4 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。</td> </tr> </table>	リオシグアト	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある (リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトの AUC 及び C _{max} がそれぞれ 150% 及び 46% 増加、	本剤の CYP1A1 及び CYP3A4 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。																					
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある (リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトの AUC 及び C _{max} がそれぞれ 150% 及び 46% 増加、	本剤の CYP1A1 及び CYP3A4 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。																									

		<u>また、消失半減期が延長したとの報告がある）。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>	
--	--	--	--

【改訂案】 ポリコナゾール

下線は変更箇所

現行			改訂案		
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、カルバマゼピン、バルビタール、フェノバルビタール、ピモジド、キニジン、イブブラジン、麦角アルカロイド（エルゴタミン・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、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン）、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピド、ブロナンセリン、スボレキサント、リバーロキサバン、<u>リオシグアト</u>、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、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）、アナモレリン、ルラシドン、イサブコナゾニウム、フィネレノン [10.1 参照]</p> <p>2.2～2.3（略）</p> <p>10. 相互作用 （略）</p> <p>10.1 併用禁忌(併用しないこと)</p>			<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、カルバマゼピン、バルビタール、フェノバルビタール、ピモジド、キニジン、イブブラジン、麦角アルカロイド（エルゴタミン・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、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン）、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピド、ブロナンセリン、スボレキサント、リバーロキサバン、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、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）、アナモレリン、ルラシドン、イサブコナゾニウム、フィネレノン [10.1 参照]</p> <p>2.2～2.3（略）</p> <p>10. 相互作用 （略）</p> <p>10.1 併用禁忌(併用しないこと)</p>		
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
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)

<u>リオシグアト</u> (アデムパス) [2.1 参照]	<u>本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。</u>	<u>本剤はリオシグアトの代謝酵素である複数の CYP 分子種 (CYP1A1、CYP3A 等) を阻害する。</u>	(削除)	(削除)	(削除)
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
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	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
<u>リオシグアト</u>	<u>本剤との併用により、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>本剤はリオシグアトの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。</u>			

10. 相互作用

(略)

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
(略)	(略)	(略)
リオシグアト (アデムパス) [2.2 参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。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。	本剤の <u>CYP3A</u> 及び <u>P-gp/BCRP</u> 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。
(略)	(略)	(略)

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
(略)	(略)	(略)

10. 相互作用

(略)

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
(略)	(略)	(略)
(削除)	(削除)	(削除)
(略)	(略)	(略)

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
(略)	(略)	本剤の <u>CYP3A</u> に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
イトラコナゾール	(略)	
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。本剤と	

		<u>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>	
--	--	---	--

【改訂案】 ロナファルニブ

下線は変更箇所

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）		
2.1～2.2（略）			2.1～2.2（略）		
2.3 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、チカグレロル、エプレレノン、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、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバブラジン塩酸塩、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〕、イブルチニブ、ブロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン含有製剤、スボレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサバン、 <u>リオシグアト</u> 、アパルタミド、カルバマゼピン、ミダゾラム、アトルバスタチンカルシウム水和物含有製剤、シンバスタチン〔10.1、16.7.2 参照〕			2.3 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、チカグレロル、エプレレノン、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、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバブラジン塩酸塩、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〕、イブルチニブ、ブロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン含有製剤、スボレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサバン、アパルタミド、カルバマゼピン、ミダゾラム、アトルバスタチンカルシウム水和物含有製剤、シンバスタチン〔10.1、16.7.2 参照〕		
2.4（略）			2.4（略）		
10. 相互作用 （略）			10. 相互作用 （略）		
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

(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
<u>リオシグアト</u> (アデムパス) [2.3 参照]	<u>リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。</u>	<u>本薬の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。</u>	(削除)	(削除)	(削除)
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
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	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
ボセンタン水和物	(略)	(略)	ボセンタン水和物	(略)	(略)
副腎皮質ステロイド剤	(略)	(略)	<u>リオシグアト</u>	<u>リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。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>本薬の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</u>
(略)	(略)	(略)	副腎皮質ステロイド剤	(略)	(略)

	(略)	(略)	(略)
--	-----	-----	-----