

## 調査結果報告書

令和7年12月22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 エンシトレルビル フマル酸  
③ 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。

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った。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、

イトラコナゾール及びボリコナゾールについては、相互作用によるリオシグアトの曝露量增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、エンシトレルビル及びロナファルニブに関しては、これら2剤のCYP1A1の阻害作用の有無・程度が判断できる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って改めて審議することとされた<sup>1</sup>。

今般、リオシグアトの承認取得者より、エンシトレルビル及びロナファルニブのCYP1A1に対する阻害作用を確認するための*in vitro*試験結果が提出されたことから、改めて当該併用禁忌の見直しの必要性に係る調査を行った。

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の基質であるが、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。

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<sup>2</sup>。

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*in vitro*試験(KINM250068-ELB試験)の結果が、リオシグアトの承認取得者より提出された。

#### 1.1 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*in*

<sup>1</sup> 審議結果報告書  
(<https://www.pmda.go.jp/files/000275443.pdf>)

<sup>2</sup> 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](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](https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240116001/111298000_30600AMX00019_A100_1.pdf))

## *vitro* 試験 (KINM 250068-ELB 試験)

CYP1A1 及び CYP3A4 を介したリオシグアトの代謝に対するエンシトレルビル及びロナファルニブ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。

エンシトレルビル、ロナファルニブ、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 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、「IC<sub>50</sub>」）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<sup>3</sup>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<sup>4</sup>。

本試験において、CYP1A1 に対するエンシトレルビル、ロナファルニブ、ケトコナゾール及びクラリスロマイシンの IC<sub>50</sub> はそれぞれ 41 μmol/L、8.6 μmol/L、0.021 μmol/L 及び 100 μmol/L 超であり、CYP3A4 に対するエンシトレルビル、ロナファルニブ、ケトコナゾール及びクラリスロマイシンの IC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.18 μmol/L、0.92 μmol/L、0.065 μmol/L 及び 1.6 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、エンシトレルビル併用時 1.22～1.62、ロナファルニブ併用時 1.10～1.24、ケトコナゾール併用時 1.30～3.54、クラリスロマイシン併用時 1.17～1.40 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））と同程度であった。

上記の結果から、リオシグアトの承認取得者は、臨床においてエンシトレルビル又はロナファルニブ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、クラリスロマイシンと同程度であると考えると説明している。

## 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、エンシトレルビル又はロナフ

<sup>3</sup> 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）。

<sup>4</sup> 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。

アルニブを併用している国内外の症例を検索した結果、併用症例は認められなかった（データロック日：2025年9月末）。

## 2.2 公表文献

調査対象医薬品の承認取得者により、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<sup>5</sup>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/エムトリシタピン/テノホビル併用群 1.06（0.62～1.83）、エムトリシタピン/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/コビシスタット/エムトリシタピン/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<sup>6</sup>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 9 月 30 日）。

また、リオシグアトとイトラコナゾール又はボリコナゾールの併用禁忌が併用注意に変更された 2025 年 5 月 20 日以降にリオシグアトとイトラコナゾール又はボリコナゾール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 9 月 30 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エンシトレルビル又はロナファルニブ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

<sup>5</sup> 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、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 2025 年 11 月 3 日、エンシトレルビル 2025 年 11 月 7 日、ロナファルニブ 2025 年 11 月 11 日）。

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

であった。

### 3.1 肺高血圧症関連ガイドライン

「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン（2025年）（日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会）」、「Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report（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（ESC）/ European Respiratory Society（ERS））」には、特段の記載はなかった。

### 3.2 SARS-CoV-2 感染症関連ガイドライン

「5学会による新型コロナウイルス感染症診療の指針 2025（2025年）（日本感染症学会、日本呼吸器学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会）」において、チトクローム P450 競合的阻害と P-gp/BCRP 阻害作用により血中濃度が上昇する併用禁忌薬としてリオシグアトが記載されている。

「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）」、「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）」、「COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19.（2025年）（National Institute for Health and Care Excellence（NICE）」、「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.」、「Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.（2024年）（National Institutes of Health（NIH））」、「Therapeutics and COVID-19: Living guideline（2025年）（World Health Organization.）」、「Clinical management of COVID-19: living guideline（2025年）（World Health Organization.）」に特段の記載はなかった。

### 3.3 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クト・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いない。

#### 4.2 エンシトレルビル及びロナファルニブ

エンシトレルビル及びロナファルニブの海外添付文書の記載状況は、別添2表2～表3のとおりであった。

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、*in vitro* 試験から推定されるエンシトレルビル又はロナファルニブの併用時のリオシグアトの曝露量増加の程度は、併用注意とされているクラリスロマイシンや抗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等又はそれ以下であり、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（クラリスロマイシン、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、リオシグアトとエンシトレルビル又はロナファルニブを併用したときの安全性の確保は可能であると考えること。
- 海外（米国、EU、英国、カナダ及びオーストラリア）の添付文書<sup>7</sup>において、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つたこと。（III-2.1, 2.2, 3 及び 4 参照）

---

<sup>7</sup> 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。

## **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、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。

## 別添 1

## 調査対象品目の概要

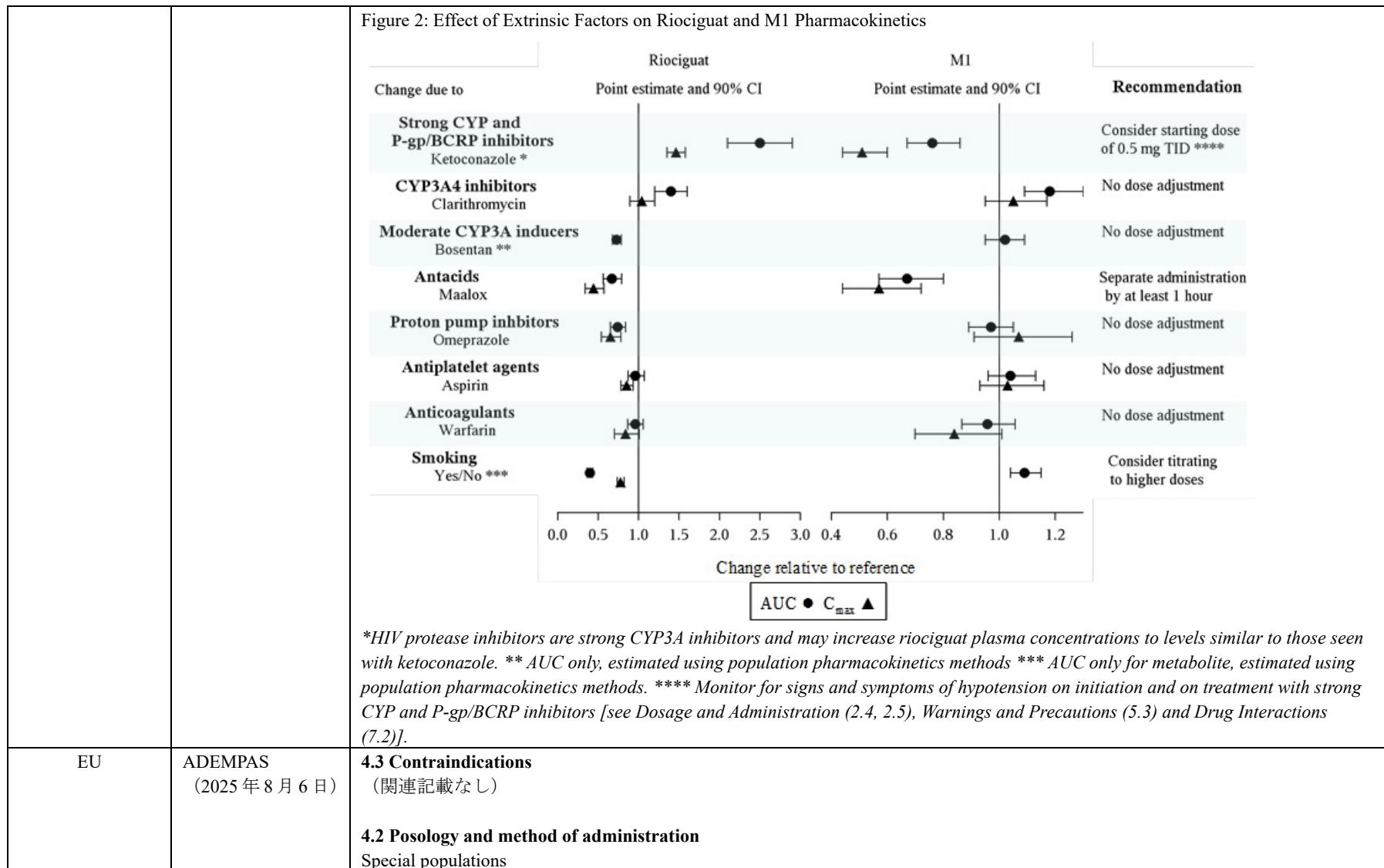
	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
①	リオシグアト	アデムパス錠 0.5mg、同錠 1.0mg、同錠 2.5mg	バイエル薬品株式会社	<p>効能・効果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症</li> <li>○肺動脈性肺高血圧症</li> </ul> <p>用法・用量</p> <p>用量調節期</p> <p>通常、成人にはリオシグアトとして 1 回 1.0mg 1 日 3 回経口投与から開始する。2 週間継続して収縮期血圧が 95mmHg 以上で低血圧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	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</p> <p>SARS-CoV-2 による感染症</p> <p>用法・用量</p>

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／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。
③	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 <math>115\text{mg}/\text{m}^2</math> (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 <math>150\text{mg}/\text{m}^2</math> (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、患者の状態に応じて適宜減量する。</p>

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><b>4 CONTRAINDICATIONS</b> (関連記載なし)</p> <p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <b>2.5 Strong CYP and P-gp/BCRP Inhibitors</b> 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 [<i>see Warnings and Precautions (5.3), Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p><b>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</b> <b>5.3 Hypotension</b> 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 [<i>see Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. Consider a dose reduction if patient develops signs or symptoms of hypotension.</p> <p><b>7 DRUG INTERACTIONS</b> <b>7.2 Pharmacokinetic Interactions with Adempas</b> <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 [<i>see Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p><b>12 CLINICAL PHARMACOLOGY</b> <b>12.3 Pharmacokinetics</b> Drug interactions: The effect of extrinsic factors on riociguat and M1 were studied in healthy subjects and are shown in Figure 2.</p>



EU	ADEMPAS (2025年8月6日)
	<b>4.3 Contraindications</b> (関連記載なし)
	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <u>Special populations</u>

		<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 section 4.5).</p> <p>No clinical data are available in children and adolescents less than 18 years of age receiving concomitant systemic treatment with strong CYP/P-gp and BCRP inhibitors.</p> <p><b>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</b></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>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: 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. 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>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.</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, consider a reduced starting dose. It is recommended to monitor these patients for signs and symptoms of hypotension (see sections 4.2 ).</p> <p>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.</p>
英国	ADEMPAS (2025年10月14日)	<p><b>4.3 Contraindications</b> (関連記載なし)</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><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</p>

		<p>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 section 4.5). No clinical data are available in children and adolescents less than 18 years of age receiving concomitant systemic treatment with strong CYP/P-gp and BCRP inhibitors.</p> <p><b>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</b></p> <p><u>Effects of other substances on riociguat</u></p> <p>Riociguat is cleared mainly via cytochrome P450-mediated (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oxidative metabolism, direct biliary/faecal excretion of unchanged riociguat and renal excretion of unchanged riociguat via glomerular filtration.</p> <p><i>Concomitant use with strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors</i></p> <p>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: 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. 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. Assess the benefit-risk for each patient individually before prescribing riociguat in patients on stable doses of strong multi pathway CYP and Pgp/ BCRP inhibitors.</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, consider a reduced starting dose. It is recommended to monitor these patients for signs and symptoms of hypotension (see sections 4.2 ).</p> <p>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.</p>
カナダ	ADEMPAS (2022年10月13日)	<p><b>2 CONTRAINDICATIONS</b> (関連記載なし)</p> <p><b>4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment</b></p> <p><b>Strong CYP and P-gp/BCRP Inhibitors</b></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><b>7 WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>General</b></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><b>9 DRUG INTERACTIONS</b></p> <p><b>9.4 Drug-Drug Interactions</b></p>
--	---

		<b>Proper Name</b> Antifungal Agents: - Ketoconazoles - Clotrimazole - Itraconazole - Miconazole	<b>Ref</b>	<b>Effect</b>	<b>Clinical Comment</b>
			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 <math>C_{max}</math>. 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, IC<sub>50</sub> values of 0.3 to 0.6 <math>\mu</math>M).</p> <p><i>In vitro</i>, riociguat main metabolite M1 formation in human liver microsomes was also inhibited by the antifungal agents (ketoconazole &gt; miconazole &gt; clotrimazole, IC<sub>50</sub> values of 0.6 to 5.7 <math>\mu</math>M).</p> <p>Ketoconazole and itraconazole showed inhibitory potency on P-gp/BCRP mediated efflux of riociguat <i>in vitro</i> (ketoconazole [I<sub>1</sub>]/IC<sub>50</sub>: 0.01, [I<sub>2</sub>]/IC<sub>50</sub> &gt; 10; itraconazole [I<sub>1</sub>]/IC<sub>50</sub>: 0.3; [I<sub>2</sub>]/IC<sub>50</sub> &gt; 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 <a href="#">7 WARNINGS AND PRECAUTIONS</a>, <a href="#">Concomitant Use with CYP or P-gp/BCRP Inhibitors</a>).</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><b>4.3 CONTRAINDICATIONS</b> (関連記載なし)</p> <p><b>4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION</b></p> <p><b>Patients on stable doses of strong multi pathway CYP / P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors</b></p> <p>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><b>4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE</b></p> <p><b>Concomitant use with other medicinal products</b></p> <p>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><b>4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS</b></p> <p><b>Pharmacokinetic Interactions</b></p> <p><b>Concomitant use with strong multi pathway CYP and P-gp/BCRP inhibitors</b></p> <p><b>Antifungals</b></p> <p><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：エンシトレリ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3：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 (2025年7月)	(関連記載なし)
EU	ZOKINVY (2023年10月)	(関連記載なし)
英国	ZOKINVY (2024年9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

現行			改訂案		
10. 相互作用 (略)			10. 相互作用 (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)
イトラコナゾール、 ポリコナゾール [7.1、16.7.3 参照]	(略)	(略)	イトラコナゾール、 ポリコナゾール [7.1、16.7.3 参照]	(略)	(略)
(略)	(略)	(略)			

	<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><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場合は、1回 0.5mg 1日 3回からの開始も考慮すること。</u>  <u>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。</u></p>	<p><u>これらの薬剤の 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)	(略)

【改訂案】エンシトレルビル フマル酸

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（略）</p> <p>2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、ベブ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、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、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、シンバスタチン、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、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキソミル、スポレキサント、ダリドレキサント塩酸塩、ボルノレキサント水和物、タダラフィル（アドシルカ）、マシテンタン・タダラフィル、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、ボクロスピリン、ロナファルニブ、マバカムテン、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、エンザルタミド、ミトタン、フェニトイイン、ホスフェニトイインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品〔10.1 参照〕</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1（略）</p> <p>2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、ベブ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、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、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、シンバスタチン、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、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキソミル、スポレキサント、ダリドレキサント塩酸塩、ボルノレキサント水和物、タダラフィル（アドシルカ）、マシテンタン・タダラフィル、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、ボクロスピリン、ロナファルニブ、マバカムテン、リバーロキサバン、アパルタミド、カルバマゼピン、エンザルタミド、ミトタン、フェニトイイン、ホスフェニトイインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品〔10.1 参照〕</p>

2.3~2.4 (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)
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 CYP3A 及び P-gp/BCRP 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)	本剤の 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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(略)	(略)	本剤の CYP3A に対する阻害作用によ
イトラコナゾール	(略)	

(略)	(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>
(略)	(略)	(略)	

【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） 2.1～2.2（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、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン含有製剤、スポレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシリ酸塩、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〕 2.4（略）	2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 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、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン含有製剤、スポレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシリ酸塩、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）
10. 相互作用 (略) 10.1 併用禁忌（併用しないこと）	10. 相互作用 (略) 10.1 併用禁忌（併用しないこと）
薬剤名等	薬剤名等
臨床症状・措置方法	臨床症状・措置方法
機序・危険因子	機序・危険因子

(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
<u>リオシグアト</u> <u>(アデムパス)</u> <u>[2.3 参照]</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。</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）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(略)	(略)	(略)
ボセンタン水和物	(略)	(略)
副腎皮質ステロイド剤	(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)
ボセンタン水和物	(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>
副腎皮質ステロイド	(略)	

	ド剤 (略)		
	(略)		
	(略)	(略)	(略)