



医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤

リオシグアト錠

劇薬、処方箋医薬品[※]

アデムパス[®]錠 0.5mg

アデムパス[®]錠 1.0mg

アデムパス[®]錠 2.5mg

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2022年9月

バイエル薬品株式会社

このたび、標記製品の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。今後のご使用に際しまして、「使用上の注意」に十分ご留意くださいますようお願い申し上げます。

記

I. 改訂の概要

改訂項目	改訂概要
2. 禁忌 10.1 併用禁忌	<ul style="list-style-type: none">・HIV プロテアーゼ阻害剤であるリトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビルを「禁忌」及び「併用禁忌」から削除しました。・インジナビル、サキナビル、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルについては、国内で販売が中止されていることから、「禁忌」及び「併用禁忌」から削除しました。
10.2 併用注意	<ul style="list-style-type: none">・リトナビル含有製剤、アタザナビルとして記載しました。・新たにリルピピリン含有製剤、コビシスタット含有製剤、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を記載しました。・「7. 用法及び用量に関連する注意」への参照番号記載を見直しました。・ネルフィナビルについては、国内で販売が中止されていることから、「併用注意」から削除しました。
9.2 腎機能障害患者	軽度又は中等度の腎機能障害患者での開始用量について具体的な注意を記載しました。
7. 用法及び用量に関連する注意 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 16. 薬物動態	参照番号記載を見直しました。

II. 改訂内容

改 訂 後	改 訂 前
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1～2.6 省略</p> <p>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]</p> <p>2.8 省略</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1～2.6 省略</p> <p>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）、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、非キナビル）、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 [10.1、16.7.3 参照]</p> <p>2.8 省略</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 患者の状態に応じて1回1.0mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること。[9.1.2、9.2.2、9.3.2、9.8、10.2 参照]</p> <p>7.2～7.3 省略</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 患者の状態に応じて1回1.0mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること。[9.2.2、10.16.6.2 参照]</p> <p>7.2～7.3 省略</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 省略</p> <p>9.1.2 投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者 過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。[7.1 参照]</p> <p>9.1.3～9.1.4 省略</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 省略</p> <p>9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者 1回0.5mg1日3回からの開始も考慮すること。 クレアチニン・クリアランス15～80mL/min未満の患者では血中濃度が上昇する。[7.1、16.6.2 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 省略</p> <p>9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害患者 Child-Pugh分類A又はBの患者では血中濃度が上昇する。[7.1、16.6.3 参照]</p> <p>9.4～9.7 省略</p> <p>9.8 高齢者 血中濃度の上昇が認められている。[7.1、16.6.4 参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 省略</p> <p>9.1.2 投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者 過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。</p> <p>9.1.3～9.1.4 省略</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 省略</p> <p>9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者 クレアチニン・クリアランス15～80mL/min未満の患者では血中濃度が上昇する。[7.1、16.6.2 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 省略</p> <p>9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害患者 Child-Pugh分類A又はBの患者では血中濃度が上昇する。[16.6.3 参照]</p> <p>9.4～9.7 省略</p> <p>9.8 高齢者 血中濃度の上昇が認められている。[16.6.4 参照]</p>

————— : 削除箇所 ————— : 改訂箇所

改訂後			改訂前		
10.相互作用 本剤は、主に CYP1A1、CYP2C8、CYP2J2 及び CYP3A により代謝される。本剤は P-糖タンパク/乳癌耐性タンパク (P-gp/BCRP) の基質であるため、これらの阻害薬若しくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物 M-1 は CYP1A1 阻害作用がある (<i>in vitro</i>)。			10.相互作用 本剤は、主に CYP1A1、CYP2C8、CYP2J2 及び CYP3A により代謝される。本剤は P-糖タンパク/乳癌耐性タンパク (P-gp/BCRP) の基質であるため、これらの阻害薬若しくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物 M-1 は CYP1A1 阻害作用がある (<i>in vitro</i>)。[7.1 参照]		
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
省略			省略		
アゾール系抗真菌剤 省略	省略	省略	アゾール系抗真菌剤 省略	省略	省略
可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬 省略	省略	省略	可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬 省略	省略	省略
			HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル (ノービア) ロピナビル・リトナビル (カレトラ) インジナビル (クリキシバン) アタザナビル (レイアタック) 非キナビル (インビラーゼ) [2.7、16.7.3 参照]	ケトコナゾール (経口剤：国内未発売) との併用により本剤の AUC が 150% 増加し、C_{max} は 46% 上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。	複数の CYP 分子種 (CYP1A1、CYP3A 等) 及び P-gp/BCRP 阻害により本剤のクリアランスが低下する。
			オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (ヴェキラックス) [2.7、16.7.3 参照]	ケトコナゾール (経口剤：国内未発売) との併用により本剤の AUC が 150% 増加し、C_{max} は 46% 上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。	複数の CYP 分子種 (CYP1A1、CYP3A 等) 及び P-gp/BCRP 阻害により本剤のクリアランスが低下する。
			可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬 省略	省略	省略

————— : 削除箇所 ————— : 改訂箇所

改訂後			改訂前		
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
CYP1A1阻害剤 エルロチニブ、ゲフィチニブ [7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP1A1阻害薬との併用には注意すること。	CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。	CYP1A1阻害剤 エルロチニブ、ゲフィチニブ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP1A1阻害薬との併用には注意すること。	CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。
<u>リトナビル含有製剤</u> <u>アタザナビル</u> <u>リルピビリン含有製剤</u> <u>コビシスタット含有製剤</u> <u>アバカビル含有製剤</u> <u>ダルナビル含有製剤</u> <u>ホスアンプルナビル</u> [7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある ⁴⁾ 。 これらの薬剤を投与中の患者に本剤の投与を開始する場合は、1回0.5mg1日3回からの開始も考慮すること。	これら薬剤のCYP1A1及び/又はCYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。	CYP1A1で代謝される薬剤 省略	省略	省略
CYP1A1で代謝される薬剤 省略	省略	省略	シクロスポリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いP-gp/BCRP阻害薬との併用には注意すること。	P-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。
シクロスポリン [7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いP-gp/BCRP阻害薬との併用には注意すること。	P-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。	省 略		
CYP3A阻害剤 クラリスロマイシン、エリスロマイシン等 [7.1、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP3A阻害薬との併用には注意すること。	CYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。	CYP3A阻害剤 クラリスロマイシン、エリスロマイシン、 ネルフィナビル 等 [16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP3A阻害薬との併用には注意すること。	CYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。

_____ : 削除箇所 _____ : 改訂箇所

改 訂 後	改 訂 前
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1~16.6.1 省略</p> <p>16.6.2 腎機能障害患者 軽度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 50~80mL/min 未満）、中等度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30~50mL/min 未満）、重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30mL/min 未満）の非喫煙者では、本剤の AUC は健康成人と比べてそれぞれ 98%、128%、72%増加した⁸⁾（外国人データ）。[2.4、9.2.1、9.2.2 参照]</p> <p>16.6.3~16.7.8 省略</p>	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1~16.6.1 省略</p> <p>16.6.2 腎機能障害患者 軽度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 50~80mL/min 未満）、中等度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30~50mL/min 未満）、重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30mL/min 未満）の非喫煙者では、本剤の AUC は健康成人と比べてそれぞれ 98%、128%、72%増加した⁷⁾（外国人データ）。[2.4、7.1、9.2.1、9.2.2 参照]</p> <p>16.6.3~16.7.8 省略</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~3) 省略</p> <p>4) DeJesus E, et al.: Pulm Circ. 2019; 9: 1-10</p> <p>5) 社内資料: 健康成人における単回投与試験（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.9）</p> <p>6) ~22) 省略</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~21) 省略</p>

————— : 削除箇所 _____ : 改訂箇所

Ⅲ. 改訂理由

<厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知による改訂>

- ◆ 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、アタザナビル）を禁忌、併用禁忌から削除し、リトナビル含有製剤、アタザナビルとして併用注意に記載

<自主改訂>

- ◆ インジナビル、サキナビル、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルは国内で販売が中止されていることから、禁忌、併用禁忌から削除
- ◆ リルピビリン含有製剤、コビシスタット含有製剤、アバカビル含有製剤、ダルナビル含有製剤及びホスアンプレナビルを併用注意に記載
- ◆ 軽度又は中等度の腎機能障害患者での開始用量について具体的な注意を記載
- ◆ 用法及び用量に関連する注意、特定の背景を有する患者に関する注意、併用注意、薬物動態の項の参照番号記載を見直し
- ◆ ネルフィナビルは国内で販売が中止されていることから、併用注意から削除

本剤は複数の CYP 分子種（CYP1A1、CYP3A 等）により代謝され、P-糖タンパク/乳癌耐性タンパク（P-gp/BCRP）の基質であることから、本剤とケトコナゾールとの薬物相互作用試験結果より、本剤の承認時にアゾール系抗真菌剤及び HIV プロテアーゼ阻害剤が禁忌及び併用禁忌とされました。

このたび、肺動脈性肺高血圧症（PAH）を合併していない HIV 患者を対象に本剤と 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¹⁾、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²⁾を実施しました。その結果、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル）併用時の安全性に特段の問題は認められず、国内外の有害事象報告、公表文献等においても本剤と HIV プロテアーゼ阻害剤との併用に関して臨床上的特段の懸念はありませんでした。

本剤の欧米等の海外添付文書では HIV プロテアーゼ阻害剤は併用禁忌とされておらず、リトナビル、

ロピナビル・リトナビル及びアタザナビルの欧米等の海外添付文書でも本剤は併用禁忌とされていません。

これらのことを踏まえて、令和4年度第10回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策調査会³⁾にて審議がなされ、本剤とリトナビル含有製剤又はアタザナビルの併用を可能として差し支えないと判断されたことから、これらの薬剤を禁忌及び併用禁忌から削除して併用注意に記載することとしました。

また、上記の臨床試験結果¹⁾、HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル）を併用注意とすることにより、リルピピリン含有製剤、コビシスタット含有製剤、アバカビル含有製剤、ダルナビル含有製剤及びホスアンプレナビルを併用注意に記載して注意喚起することとしました。

さらに、欧米の添付文書等を参考に、これらの薬剤を投与中の患者に本剤を併用する場合は、1回0.5mg1日3回からの開始も考慮する旨注意喚起することとしました。9項の腎機能障害患者についても、具体的な開始用量について注意として同じ記載を追加しました。

併せて、低用量からの開始の考慮についての注意を記載している7項について、9項、10項、16項との相互の参照番号記載を見直しました。

1) DeJesus E, et al.: Pulm Circ. 2019; 9: 1-10

(HIV治療薬はリトナビルを含む3剤療法、トリメク、スタリビルド、コンプレラ、Atripla (国内未承認))

2) Jungmann NA, et al.: Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019; 15: 975-984

3) 令和4年度第10回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策調査会資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_27607.html

改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 312(2022年10月)に掲載される予定です。

最新の電子化された添付文書及び医薬品安全対策情報(DSU)は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

「添文ナビ」をダウンロードし、医薬品の外箱等に記載されたGS1バーコードを読み取るとPMDA ウェブサイト上の最新の電子化された添付文書等を閲覧できます。

添文ナビの使い方は、下記の「添文ナビの使い方」をご参照ください。

https://www.dsri.jp/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

アデムパス錠 0.5mg、1.0mg、2.5mg

アデムパス錠添付文書



販売提携 **MSD株式会社**
東京都千代田区九段北1-13-12

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号