

** 2017年8月改訂(第3版)
* 2015年2月改訂

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱に表示

劇薬
処方箋医薬品³⁾

可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤

アデムパス[®]錠 0.5mg
アデムパス[®]錠 1.0mg
アデムパス[®]錠 2.5mg

(リオシグアト錠)

日本標準商品分類番号 87219		
承認番号	0.5mg	22600AMX00013
	1.0mg	22600AMX00014
	2.5mg	22600AMX00015
薬価	0.5mg	2014年4月
	1.0mg	2014年4月
	2.5mg	2014年4月
販売開始	0.5mg	2014年4月
	1.0mg	2014年4月
	2.5mg	2014年4月
効能追加	0.5mg	2015年2月
	1.0mg	2015年2月
	2.5mg	2015年2月
国際誕生	2013年9月	

*



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

D8

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]
- (3)重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある.]
- (4)重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス15mL/min未満)のある又は透析中の患者[使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある.]
- * (5)硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等)を投与中の患者〔相互作用〕の項参照]
- (6)ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害剤を投与中の患者[症候性低血圧を起こすことがある。(「相互作用」の項参照)]
- ** (7)アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、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)、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[本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。(「相互作用」の項参照)]

■ 効能・効果

- 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓性肺高血圧症

* ● 肺動脈性肺高血圧症

*: **効能・効果に関連する使用上の注意**

- (1)本剤の使用にあたっては、最新の慢性血栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
- (2)肺動脈性肺高血圧症のWHO機能分類クラスIVにおける有効性及び安全性は確立していない。

■ 用法・用量

用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 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。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5mg 1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)患者の状態に応じて1回1.0mg 1日3回より低用量からの開始も考慮すること。〔慎重投与〕、〔相互作用〕の項参照]
- (2)投与間隔は約6～8時間間隔とすることが望ましい。ただし、1回の服用を忘れた場合には、次の服用時刻に1回用量を服用させる。
- (3)3日間以上投与が中断した場合、再開時には、開始時の用量を考慮し、〔用法・用量〕に従い用量調節を行う。

■ 組成・性状

販売名	アデムパス錠 0.5mg	アデムパス錠 1.0mg	アデムパス錠 2.5mg
成分・含量	1錠中、リオシグアト0.5mg含有	1錠中、リオシグアト1.0mg含有	1錠中、リオシグアト2.5mg含有
添加物	結晶セルロース、クロスポビドン、ヒプロメロース、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、酸化チタン		
	—	黄色三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	微黄色のフィルムコーティング錠	赤橙色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)			
直径(mm)	6	6	6
厚さ(mm)	2.8	2.8	2.8
重さ(mg)	87.5	87.5	87.5

■ 使用上の注意

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1)抗凝固療法中の患者[気道出血が起こる可能性が高くなる。(「重要な基本的注意」の項参照)]
 - (2)軽度又は中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A又はB)のある患者[血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(「薬物動態」の項参照)]

(3)腎機能障害(クレアチニン・クリアランス15~80mL/min未満)のある患者[血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与するとともに、1回1.0mg 1日3回より低用量からの開始も考慮すること。] (「薬物動態」の項参照)

(4)投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者[使用経験がなく、過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。本剤を投与する場合は、用量調節期において患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。]

(5)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

(1)肺静脈閉塞性疾患の患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。

(2)抗凝固療法中の患者では咯血が起こりやすく、本剤の投与により重篤で致死的な咯血の危険性が高まる可能性がある。患者毎に本剤投与のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。[「重大な副作用」の項参照]

(3)本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性患者に以下について説明及び指導し、必要に応じて妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。

- ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼす危険性があること。

- ・本剤の服用開始後は確実な避妊法を用いること。

- ・妊娠した場合もしくはその疑いがある場合には、直ちに医師に連絡すること。

(4)本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用を有している。本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態(降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等)にあるかどうかを十分検討すること。

(5)臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(6)喫煙者では非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下するので、禁煙させることが望ましい。[「薬物動態」の項参照]

** (7)特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症を対象とした国際共同試験において、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して重篤な有害事象及び死亡が多く認められた。間質性肺病変を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する場合は、間質性肺疾患の治療に精通した専門医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。[「その他の注意」の項参照]

3. 相互作用

本剤は、主にCYP1A1, CYP2C8, CYP2J2及びCYP3Aにより代謝される。本剤はP-gp/BCRPの基質であるため、これらの阻害薬もしくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物M-1はCYP1A1阻害作用がある (*in vitro*)。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン、重硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等	本剤単回投与後にニトログリセリンを舌下投与したときに、プラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められているので、併用しないこと。[「薬物動態」の項参照]	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強する。
* PDE5阻害剤 シルденаフィルクエン酸塩 バイアグラ レバチオ タダラフィル シアリス アドシルカ ザルティア バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ	症候性低血圧を起こすことがあるので、これら薬剤と併用しないこと。[「薬物動態」の項参照]	細胞内cGMP濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール イトリゾール ボリコナゾール ブイフェンド	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、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。これら薬剤と併用しないこと。[「薬物動態」の項参照]	複数のCYP分子種(CYP1A1, CYP3A等)及びP-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。
* 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 レイアタツツ サキナビル インビラーゼ	これら薬剤と併用しないこと。[「薬物動態」の項参照]	
** 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		

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A1阻害剤 エルロチニブ、ゲフィチニブ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP1A1阻害薬との併用には注意すること。	CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A1で代謝される薬剤 イストラデフィン、グラニセトロン、エルロチニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用には注意すること。	本剤及びM-1のCYP1A1阻害によりこれら薬剤のクリアランスが低下する。
シクロスポリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いP-gp/BCRP阻害薬との併用には注意すること。	P-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。
制酸剤 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤等	水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用により本剤のAUCが34%減少し、Cmaxは56%低下した。 制酸剤は本剤投与後1時間以上経過してから服用させること。〔薬物動態〕の項参照	消化管内pHの上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する。
CYP3A阻害剤 クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP3A阻害薬との併用には注意すること。	CYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。
ボセンタン	ボセンタンを併用した肺動脈性肺高血圧症患者において、本剤のAUCが27%減少した。〔薬物動態〕の項参照	CYP3Aの誘導により本剤のクリアランスが上昇する。
CYP3A誘導薬 フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等	強いCYP3A誘導薬との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A誘導により本剤のクリアランスが上昇する。

4. 副作用

* 国際共同第Ⅲ相試験 2 試験〔慢性血栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験〕において、本剤が投与された490例(日本人30例を含む)中304例(62.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は頭痛93例(19.0%)、消化不良72例(14.7%)、浮動性めまい65例(13.3%)、低血圧43例(8.8%)等であった。(承認時)
副作用の発現頻度は上記 2 試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

喀血(0.2%)、肺出血(頻度不明)：重度の喀血又は肺出血があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、浮動性めまい			
感覚器		鼻閉	鼻出血	
消化器	消化不良	悪心、胃・腹部痛、下痢、嘔吐、胃食道逆流、便秘、嚥下障害、胃炎、腹部膨満		胃腸炎
循環器		低血圧、動悸、潮紅、失神		
呼吸器		呼吸困難		
血液		貧血		
その他		末梢性浮腫、疲労、顔面浮腫		

5. 高齢者への投与

血中濃度の上昇が認められているので、用量調節期においては、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験において、ラットで心室中隔欠損、骨化遅延(胸骨分節)及び全胚吸収がヒトの8.1倍の全身曝露量で発現することが報告されている¹⁾。また、ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの3.8倍及び12.6倍の全身曝露量で発現することが報告されている²⁾。]

(2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている³⁾。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状：過度の血圧低下等が起こる可能性がある。
処置：過量投与時は、症状に応じて適切な処置を行うこと。過度の血圧低下の場合は、昇圧剤投与等の支持療法を必要に応じて行う。なお、蛋白結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

9. 適用上の注意

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

**** 10. その他の注意**

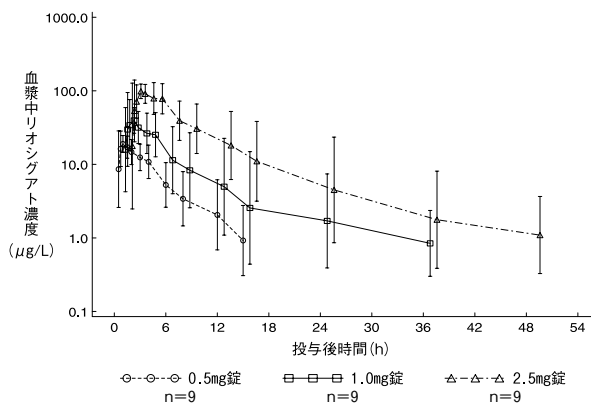
適応外であるが、特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症患者147例を対象とした国際共同プラセボ対照比較試験において、プラセボ投与群に比較して本剤投与群では重篤な有害事象及び死亡が多く認められ、試験が早期に中止された。主要投与期(二重盲検下)では、重篤な有害事象は本剤投与群で73例中27例(37.0%)、プラセボ投与群で74例中17例(23.0%)、死亡は本剤投与群で73例中8例(11.0%)、プラセボ投与群で74例中3例(4.1%)認められた。長期継続投与期(二重盲検期及び非盲検期)では、重篤な有害事象は本剤投与継続群で32例中12例(37.5%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中21例(55.3%)、死亡は本剤投与継続群で32例中1例(3.1%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中8例(21.1%)認められた。

■ 薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人男性27例に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中リオシグアト濃度は投与1~1.5時間後にピークに達し、Cmax及びAUCは用量に応じて増加した¹⁾。



日本人健康成人に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回投与した際の血漿中リオシグアト濃度推移(幾何平均値/幾何標準偏差)

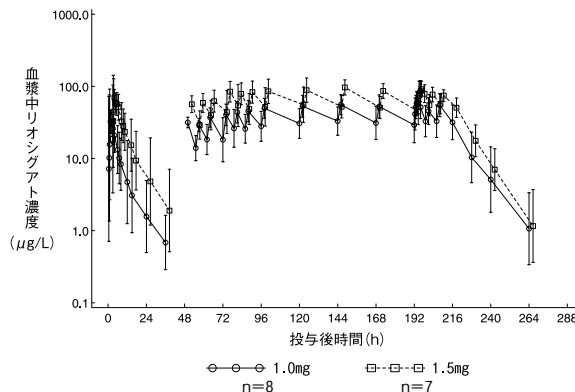
日本人健康成人に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ(幾何平均値/幾何CV%)

投与量	Cmax (µg/L)	tmax* (h)	AUC (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
0.5mg	22.9/31.5	1.0 (0.5-1.5)	106/56.4	4.15/46.1
1.0mg	49.7/23.6	1.0 (0.5-1.5)	272/101	6.33/86.4
2.5mg	126/17.1	1.5 (0.75-4.0)	824/70.9	7.59/47.2

※：中央値(範囲)

(2) 反復投与

日本人健康成人男性15例に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は、投与開始7日後までに定常状態に達した。定常状態におけるCmaxは初回投与に比べて1.18~1.25倍増加したが、AUCはほとんど変動しなかった²⁾。



日本人健康成人に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与した際の定常状態における血漿中リオシグアト濃度推移(幾何平均値/幾何標準偏差)

日本人健康成人に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与した際の定常状態におけるリオシグアトの薬物動態学的パラメータ(幾何平均値/幾何CV%)

投与量	Cmax (µg/L)	tmax* (h)	AUC ₍₀₋₇₎ (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
1.0mg 1日3回	59.9/35.8	1.50 (0.5-4.0)	325/40.3	9.69/28.7
1.5mg 1日3回	101/27.6	1.50 (0.5-4.0)	516/29.3	9.17/25.7

※：中央値(範囲)

2. 吸収・分布・排泄(外国人での成績)

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは94%であった。本剤の定常状態での分布容積は30Lである。

本剤の血漿蛋白結合率は約95%であり、主に血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白と結合した。

3. 代謝

本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aによって脱メチル化され、主代謝物M-1が生成される(*in vitro*)。その後、薬理活性のないN-グルクロン酸抱合体に代謝される。肝臓及び肺において主代謝物の生成に関わるCYP1A1は、タバコの煙等に含まれる多環芳香族炭化水素によって誘導されることが報告されている。

4. 食事の影響(外国人での成績)

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

***5. 慢性血栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者**

母集団薬物動態の結果、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた慢性血栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者における定常状態のAUCは、健康成人の約3倍と推定された。

6. 高齢者(外国人での成績)

高齢者(65歳以上)では、全身及び腎クリアランスの低下により、若年者よりもAUCが約40%高かった⁶⁾。

7. 肝機能障害(外国人での成績)

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ72%及び62%増加した⁷⁾。

8. 腎機能障害(外国人での成績)

軽度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス50~80mL/min未満)、中等度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30~50mL/min未満)、重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30mL/min未満)のある非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ98%、128%、72%増加した⁸⁾。

9. 喫煙者(外国人での成績)

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50~60%低下する。喫煙によって、本剤の代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられる⁹⁾。

10. 薬物相互作用試験(外国人での成績)

(1)ニトログリセリン

健康成人6例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により本剤2.5mg又はプラセボ投与8及び24時間後の各時点でニトログリセリン0.4mgを舌下投与したときの薬力学的相互作用を検討した。相加的な血管拡張作用がみられ、本剤投与8時間後のニトログリセリン舌下投与時でも、プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められた¹⁰⁾。

(2)シルデナフィルクエン酸塩

シルデナフィルクエン酸塩20mg 1日3回投与により安定している肺動脈性肺高血圧症患者7例を対象として、本剤0.5mgをシルデナフィルクエン酸塩20mg投与3時間後、さらに1.0mgを2時間後に単回投与したときの肺及び全身血行動態に及ぼす影響を検討した。本剤をシルデナフィルクエン酸塩に上乘せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められた¹¹⁾。

(3)ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)

健康成人16例を対象としたクロスオーバー試験により本剤0.5mgを単独又はケトコナゾール400mgを1日1回4日間投与後に併用して食後単回投与した。ケトコナゾール併用により本剤のCmaxが46%上昇し、AUCが約150%増加した。なお、代謝物M-1のCmaxは49%低下し、AUCは24%減少した¹²⁾。

(4)制酸剤

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又は水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤10mLと併用して、それぞれ空腹時単回投与した。制酸剤との併用により本剤のCmaxが56%低下し、AUCは34%減少した。なお、消失半減期が5.9時間から8.6時間に延長した¹³⁾。

(5)ボセンタン

肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析の結果では、ボセンタンを非併用の患者に比べ併用した患者では、本剤の定常状態におけるAUCが27%低かった¹⁴⁾。

(6)オメプラゾール

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又はオメプラゾール40mgを1日1回4日間投与後に空腹時単回投与した。オメプラゾール併用による本剤のCmax及びAUCの低下はそれぞれ35%及び26%であった¹⁵⁾。

(7)クラリスロマイシン

健康成人14例を対象としたクロスオーバー試験により本剤1.0mgを単独又はクラリスロマイシン500mgを1日2回4日間投与後に併用して食後単回投与した。クラリスロマイシン併用により本剤のCmaxが4%上昇し、AUCが41%増加した¹⁶⁾。

(8)その他の薬剤

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

■ 臨床成績

1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした試験

(1)プラセボ対照二重盲検比較試験(国際共同第Ⅲ相試験)

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

有効性評価項目の投与開始前から16週後の変化

評価項目 (単位)	本剤投与群 [症例数]	プラセボ投与群 [症例数]
主要評価項目		
6分間歩行距離 (m) 平均値±SD	38.9±79.3 [173]	-5.5±84.3 [88]
投与群間の比較：45.69(24.74~66.63) ^{注1)} p<0.0001 ^{注2)}		
主な副次的評価項目		
肺血管抵抗 (dynes・sec・cm ⁻⁵) 平均値±SD	-225.7±247.5 [151]	23.1±273.5 [82]
投与群間の比較：-246.43(-303.33~-189.53) ^{注1)} p<0.0001 ^{注2)}		
NT-proBNP (pg/mL) 平均値±SD	-290.7±1716.9 [150]	76.4±1446.6 [73]
投与群間の比較：-443.99(-842.95~-45.03) ^{注1)} p<0.0001 ^{注2)}		
WHO機能分類 ^{注3)} 症例数(%)		
改善	57(32.9%)	13(14.9%)
不変	107(61.8%)	68(78.2%)
悪化	9(5.2%)	6(6.9%)
投与群間の比較：p=0.0026 ^{注2)}		

SD：標準偏差

注1)：ベースライン値を共変量、投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差(本剤投与群-プラセボ投与群)とその95%信頼区間

注2)：国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

注3)：WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量(治験終了時のクラス-開始時のクラス)を用いた。

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

(2)長期継続投与試験(国際共同第Ⅲ相試験)

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

※2.肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした試験

(1)プラセボ対照二重盲検比較試験(国際共同第Ⅲ相試験)

肺動脈性肺高血圧症患者443例(日本人26例を含む)を対象とした比較試験において、本剤[用量調節法1(用量調節群)：被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0~2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに4週間投与、用量調節法2(1.5mg群、探索的用量群[63例])：被験者の血圧、忍容性等に応じて最大1.5mgまでを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに4週間投与]又はプラセボを12週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ用量調節群において有意に大きかった(p<0.0001、層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目[肺血管抵抗、NT-proBNP、WHO機能分類]においても、用量調節群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった¹⁹⁾。

有効性評価項目の投与開始前から12週後の変化

評価項目 (単位)	用量調節群 [症例数]	プラセボ投与群 [症例数]
主要評価項目		
6分間歩行距離 (m) 平均値±SD 投与群間の比較：35.78(20.06~51.51) ^{注1)}	29.6±65.8 [254]	-5.6±85.5 [126] p<0.0001 ^{注2)}
主な副次的評価項目		
肺血管抵抗 (dynes・sec・cm ⁻⁵) 平均値±SD 投与群間の比較：-225.72(-281.37~-170.08) ^{注1)}	-223.3±260.1 [232]	-8.9±316.6 [107] p<0.0001 ^{注2)}
NT-proBNP (pg/mL) 平均値±SD 投与群間の比較：-431.81(-781.52~-82.10) ^{注1)}	-197.9±1721.3 [228]	232.4±1011.1 [106] p<0.0001 ^{注2)}
WHO機能分類 ^{注3)} 症例数(%) 改善 不変 悪化 投与群間の比較：p=0.0033 ^{注2)}	53(20.9%) 192(75.6%) 9(3.5%)	18(14.4%) 89(71.2%) 18(14.4%)

SD：標準偏差

注1)：ベースライン値を共変量、投与群、割り付け時の層別因子(PAH治療薬の併用の有無)及び国/地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差(用量調節群-プラセボ投与群)とその95%信頼区間

注2)：割り付け時の層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定
主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

注3)：WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量(治験終了時のクラス-開始時のクラス)を用いた。

日本人部分集団は少数例(用量調節群：16例、プラセボ投与群：7例、1.5mg群：3例)であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、用量調節群で21.4±35.7m(中央値：23.0m)、プラセボ投与群で40.1±49.4m(中央値：32.0m)であり、明らかな差は認められなかった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、用量調節群で-160.6±161.7(dynes・sec・cm⁻⁵)、プラセボ投与群では-73.9±163.1(dynes・sec・cm⁻⁵)であり、全体集団と同様に、本剤投与による血行動態改善効果が認められた¹⁹⁾。

(2)長期継続投与試験(国際共同第Ⅲ相試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者396例を対象に、本剤0.5~2.5mg 1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。396例(日本人21例を含む)を対象とした中間解析の結果、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(366例)で52.8m、9ヵ月後(354例)で52.2m、12ヵ月後(327例)で51.4m、18ヵ月後(245例)で49.6mであった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は、長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団(21例)においては、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(18例)で60.8m、9ヵ月後(18例)で57.3m、12ヵ月後(18例)で50.2m、18ヵ月後(10例)で69.7mであった²⁰⁾。

■薬効薬理

1.作用機序

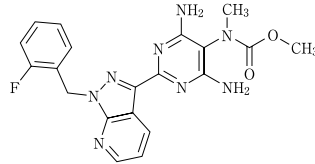
内因性一酸化窒素(NO)に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の感受性を高める作用とNO非依存的に直接sGCを刺激する作用の2つの機序を介し、環状グアノシンリン酸(cGMP)の産生を促進する²¹⁾。

2.肺高血圧症モデルに対する作用

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデル及びモノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇、右室肥大及び肺血管リモデリングを抑制した²¹⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



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

化学名：Methyl N-(4,6-diamino-2-[(2-fluorophenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-N-methylcarbamate

分子式：C₂₀H₁₉FN₅O₂

分子量：422.42

性状：本品は白色～帯黄色の粉末である。

本品はN,N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■承認条件

*医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓性肺高血圧症>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

*<肺動脈性肺高血圧症>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

■ 包 装

錠 剤

0.5mg PTP包装 100錠(10錠×10)

1.0mg PTP包装 100錠(10錠×10)

2.5mg PTP包装 100錠(10錠×10)

■ 主要文献

- 1) Klaus, A. M. : バイエル薬品社内資料[ラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験] (2006)
- 2) Langewische, F. W. : バイエル薬品社内資料[ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験] (2006)
- 3) Schwarz, T. : バイエル薬品社内資料[ラットにおける乳汁中分泌に関する試験] (2010)
- 4) 金谷久美子ら : バイエル薬品社内資料[健康成人における単回投与試験] (2011)
- 5) 金谷久美子ら : バイエル薬品社内資料[健康成人における反復投与試験] (2011)
- 6) Nadel, A. et al. : バイエル薬品社内資料[外国人高齢者における薬物動態試験] (2012)
- 7) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料[外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験] (2012)
- 8) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料[外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験] (2012)
- 9) Unger, S. et al. : バイエル薬品社内資料[外国人健康被験者における薬物動態の統合解析レポート] (2012)
- 10) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料[ニトログリセリンとの薬物相互作用試験] (2011)
- 11) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料[シルデナフィルクエン酸塩との薬物相互作用試験] (2010)
- 12) Weimann, G. et al. : バイエル薬品社内資料[ケトコナゾールとの薬物相互作用試験] (2010)
- 13) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料[制酸剤との薬物相互作用試験] (2012)
- 14) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料[肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験の母集団PK/PD解析レポート] (2012)
- 15) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料[オメプラゾールとの薬物相互作用試験] (2012)
- 16) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料[クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験] (2010)
- 17) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料[慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験] (2013)
- 18) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料[慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における長期継続投与試験] (2013)
- * 19) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料[肺動脈性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験] (2013)
- * 20) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料[肺動脈性肺高血圧症患者における長期継続投与試験] (2013)
- 21) Schermuly, R. T. et al. : Eur. Respir. J. 32, 881(2008)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398

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

® : バイエルグループの登録商標