2025 年 9 月改訂（第 12 版）

日本標準商品分類番号
87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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 1.0mg 2.5mg

Adempas®（リオシグアト錠） 薬価基準収載

劇薬、処方箋医薬品[注)]　注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アデムパス錠 0.5 mg：1錠中リオシグアト 0.5 mg 含有 アデムパス錠 1.0 mg：1錠中リオシグアト 1.0 mg 含有 アデムパス錠 2.5 mg：1錠中リオシグアト 2.5 mg 含有
一般名	**和名**：リオシグアト（JAN） **洋名**： Riociguat（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：2014年1月17日 **薬価基準収載年月日**：2014年4月17日 **販売開始年月日**：2014年4月18日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社 **販売提携**：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	MSDカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 ＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本ＩＦは 2025 年 9 月改訂（第 5 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 2
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 3
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 3
(1)承認条件..... 3
(2)流通・使用上の制限事項..... 3
６．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 4
(1)和名..... 4
(2)洋名 4
(3)名称の由来..... 4
２．一般名 4
(1)和名（命名法）..... 4
(2)洋名（命名法）..... 4
(3)ステム..... 4
３．構造式又は示性式 4
４．分子式及び分子量 4
５．化学名（命名法）又は本質..... 4
６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 5
(1)外観・性状..... 5
(2)溶解性 5
(3)吸湿性..... 5
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 5
(5)酸塩基解離定数..... 5
(6)分配係数..... 5
(7)その他の主な示性値..... 5
２．有効成分の各種条件下における安定性..... 6
３．有効成分の確認試験法、定量法..... 6

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 7
(1)剤形の区別..... 7
(2)製剤の外観及び性状..... 7
(3)識別コード..... 7
(4)製剤の物性..... 7
(5)その他..... 7
２．製剤の組成 7
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.... 7
(2)電解質等の濃度..... 7
(3)熱量..... 7
３．添付溶解液の組成及び容量..... 8
４．力価 8
５．混入する可能性のある夾雑物..... 8
６．製剤の各種条件下における安定性..... 8
７．調製法及び溶解後の安定性..... 8
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 8
９．溶出性 8
10．容器・包装 9
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報..... 9
(2)包装..... 9
(3)予備容量..... 9
(4)容器の材質..... 9
11．別途提供される資材類 9
12．その他 9

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果..... 10
２．効能又は効果に関連する注意 10
３．用法及び用量 10
(1)用法及び用量の解説..... 10
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 10
４．用法及び用量に関連する注意..... 11
５．臨床成績 12
(1)臨床データパッケージ..... 12
(2)臨床薬理試験..... 18
(3)用量反応探索試験..... 19
(4)検証的試験..... 20
1)有効性検証試験 20
2)安全性試験 33
(5)患者・病態別試験..... 36
(6)治療的使用..... 36
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 36
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 39
(7)その他..... 39

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... 40
２．薬理作用 40
(1)作用部位・作用機序..... 40
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 41
(3)作用発現時間・持続時間..... 44

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 45
(1)治療上有効な血中濃度..... 45
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 45
(3)中毒域..... 49
(4)食事・併用薬の影響..... 50
２．薬物速度論的パラメータ 54
(1)解析方法 54
(2)吸収速度定数..... 54
(3)消失速度定数..... 54
(4)クリアランス..... 54
(5)分布容積..... 54
(6)その他 55

目　次

３．母集団（ポピュレーション）解析 55
(1)解析方法 55
(2)パラメータ変動要因..... 55
４．吸収 56
５．分布 57
(1)血液－脳関門通過性..... 57
(2)血液―胎盤関門通過性..... 57
(3)乳汁への移行性 57
(4)髄液への移行性 57
(5)その他の組織への移行性..... 57
(6)血漿蛋白結合率..... 58
６．代謝 59
(1)代謝部位及び代謝経路..... 59
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 59
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 60
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 60
７．排泄 60
８．トランスポーターに関する情報 60
９．透析等による除去率 61
10．特定の背景を有する患者..... 61
11．その他 66

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
１．警告内容とその理由 67
２．禁忌内容とその理由 67
３．効能又は効果に関連する注意とその理由... 69
４．用法及び用量に関連する注意とその理由... 69
５．重要な基本的注意とその理由..... 69
６．特定の背景を有する患者に関する注意..... 71
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 71
(2)腎機能障害患者..... 72
(3)肝機能障害患者..... 73
(4)生殖能を有する者..... 73
(5)妊婦 73
(6)授乳婦..... 74
(7)小児等..... 74
(8)高齢者..... 74
７．相互作用 75
(1)併用禁忌とその理由..... 75
(2)併用注意とその理由..... 76
８．副作用 79
(1)重大な副作用と初期症状..... 80
(2)その他の副作用..... 80
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 83
10．過量投与 83
11．適用上の注意 84
12．その他の注意 84
(1)臨床使用に基づく情報..... 84
(2)非臨床試験に基づく情報..... 84

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 85
(1)薬効薬理試験..... 85
(2)安全性薬理試験 85
(3)その他の薬理試験 86
２．毒性試験 87
(1)単回投与毒性試験..... 87
(2)反復投与毒性試験..... 87
(3)遺伝毒性試験..... 89
(4)がん原性試験..... 89
(5)生殖発生毒性試験..... 89
(6)局所刺激性試験..... 90
(7)その他の特殊毒性..... 90

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 91
２．有効期間 91
３．包装状態での貯法..... 91
４．取扱い上の注意..... 91
５．患者向け資材..... 91
６．同一成分・同効薬..... 91
７．国際誕生年月日..... 91
８．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 91
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容..... 91
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 92
11．再審査期間 92
12．投薬期間制限に関する情報..... 92
13．各種コード 92
14．保険給付上の注意 92

ⅩⅠ．文献
１．引用文献 93
２．その他の参考文献 95

ⅩⅡ．参考資料
１．主な外国での発売状況..... 96
２．海外における臨床支援情報..... 98

ⅩⅢ．備考
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報..... 102
(1)粉砕 102
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 102
２．その他の関連資料 102

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
%CV	coefficient of variation (%)	変動係数（%）
AE	adverse event	有害事象
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC、AUC(0-t_{last})、AUC(0-tn)	area under the plasma concentration vs timecurve from zero to infinity after single (first) dose、AUC from time 0 to the last data point	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積0 時間から最終データ取得時までの AUC
AUC/D	AUC normalized by dose	投与量で正規化した AUC
AUCnorm	AUC normalized by dose per kg body weight	体重（kg）あたりの投与量で正規化した AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学的分類システム
BMI	body mass index	体格指数
bpm	beats per minute	拍／分
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL_R	renal body clearance of drug	腎クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration in plasma after single dose administration	単回投与後の最高血漿中濃度
$C_{max,norm}$	Cmax normalized by dose per kg body weight	体重（kg）あたりの投与量で正規化した C_{max}
C_{max}/D	Cmax normalized by dose	投与量で正規化した C_{max}
CO	cardiac output	心拍出量
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D/S	dose/solubility	投与量/溶解度
DSB	distal small bowel	小腸遠位部
EQ-5D	European quality of life 5-dimensions instrument	欧州 QOL 効用値指標
HR	heart rate	心拍数
IC_{50}	The half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITT	Intention to treat	
IVRS	interactive voice response system	自動音声応答システム
LC-MS/MS	liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析
LLC-PK1	Lewis lung carcinoma pork kidney cell line	ルイス肺癌ブタ腎尿細管上皮細胞株
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LPH	Living with Pulmonary Hypertension questionnaire	
M-1	main metabolite (BAY 60-4552) of riociguat (BAY 63-2521)	リオシグアト（BAY 63-2521）の主代謝物（BAY 60-4552）
nc	not calculated	算出せず
NO	nitric oxide	一酸化窒素

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
NT-proBNP	N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide	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
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAPdiast	diastolic pulmonary arterial pressure	拡張期肺動脈圧
PAPmean	mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
PAPsyst	systolic pulmonary arterial pressure	収縮期肺動脈圧
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細血管楔入圧
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PEA	pulmonary endarterectomy	肺動脈内膜摘除術
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧症
PPHN	primary pulmonary hypertension of the newborn	原発性新生児肺高血圧症
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した集団
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRi	pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
RAP	right atrial pressure	右心房圧
RAP_m	mean right atrial pressure	平均右心房圧
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
sGC	soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
SOP	standard operating procedure	標準業務手順書
SvO_2	Mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
SVR	systemic vascular resistance	全身血管抵抗
SVRi	systemic vascular resistance index	全身血管抵抗係数
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	消失半減期
TAPSE	tricuspid anular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮期偏位
t_{max}	time to reach maximum drug concentration in plasma after single (first) dose	単回（初回）投与後の最高血漿中濃度到達時間
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

アデムパス錠（一般名リオシグアト）は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症*（chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH）及び肺動脈性肺高血圧症*（pulmonary arterial hypertension：PAH）を適応とする可溶性グアニル酸シクラーゼ（soluble guanylate cyclase：sGC）刺激剤である。

肺高血圧症（pulmonary hypertension：PH）の原因となる疾患は極めて多様で、PHの自然歴もその原疾患によって大きな差異があるといわれている。CTEPHは、WHOの肺高血圧症臨床分類の第4群に、PAHは同分類の第1群に分類されているが、他のPHと同様、肺血管抵抗の増加に伴って病態が進行し、息切れの増悪、右心不全をきたす予後不良の疾患である。CTEPH（指定難病88）およびPAH（指定難病86）は共に希少疾病であり、指定難病に指定されている。

リオシグアトは、バイエルヘルスケア社が1997年に発見したピリミジニルカルバミン酸系化合物であり、心血管系の重要な調節因子で、血管細胞や血小板中に存在するsGCを活性化して細胞内環状グアノシン一リン酸（cyclic guanosine monophosphate：cGMP）の生成を促進する（*in vitro*）。
アデムパス錠の臨床開発は2004年9月より開始され、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験を経て、2008年12月より国際共同試験として、CTEPH又はPAH患者を対象とした第Ⅲ相試験及び長期継続試験がそれぞれ実施された。その結果、アデムパス錠のCTEPH/PAH患者に対する有効性と安全性が検討され、2013年2月より欧州連合、米国、カナダ等の国々でCTEPHとPAHあるいはCTEPHのみを適応として製造販売承認申請が行われている。2013年9月19日に、カナダにおいて最初の承認を取得された後、海外ではこれまでに70以上の国または地域で承認されている。

本邦では、2007年2月より第Ⅰ相試験が実施され、日本人被験者におけるアデムパス錠の忍容性が確認された。日本人と白人の間における曝露量の違いは、民族間の違いよりも個体間のクリアランスの違いによるものであると考えられ、国内第Ⅱ相試験は行わずにCTEPH又はPAH患者を対象とした前述の国際共同第Ⅲ相試験に参加した。CTEPH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、6分間歩行距離の第16週におけるベースラインからの変化量（主要評価項目）のプラセボに対する優越性が検証された。また、本試験及び長期継続試験において、アデムパス錠のCTEPHに対する安全性と忍容性が検討された。2011年9月8日にCTEPH治療に対して希少疾病用医薬品の指定を受け、「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」を効能又は効果とする新有効成分含有医薬品として、2014年1月17日にアデムパス錠の製造販売承認を取得した。
また、PAH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続試験の結果に基づき、「肺動脈性肺高血圧症」を効能又は効果として承認事項一部変更申請を行い、2015年2月20日に承認を取得した。
アデムパス錠は2024 年1 月に「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」及び「肺動脈性肺高血圧症」について再審査期間が終了し、再審査結果は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14 条第2 項第3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」であった（2025 年9月）。

＊アデムパス錠の効能又は効果は「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」である。

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

(1) 世界で初めて CTEPH*およびPAH*の2 つの適応を取得した経口の肺血管拡張薬である。

(2) 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤であり、NO-sGC-cGMP 経路において、NO 非依存的に sGC を直接刺激する作用と NO の sGCへの感受性を高める作用の 2 つの機序を介して cGMP の産生を促進し、肺動脈を拡張させる。［「Ⅵ.2.(1) 作用部位・作用機序」の項参照］

(3) CTEPH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CHEST-1）において、プラセボと比較し、6 分間歩行距離、肺血管抵抗及び平均肺動脈圧を有意に改善した。CHEST-1において16週間の投与を終了した患者を対象とした長期継続投与試験（CHEST-2）では、安全性と有効性が検討された。［「Ⅴ.5.(4)1) 有効性検証試験」の項参照］

(4) PAH 患者（PAH 既治療例を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PATENT-1）において、プラセボと比較し、6 分間歩行距離、肺血管抵抗及び平均肺動脈圧を有意に改善した。PATENT-1において12週間の投与を終了した患者を対象とした長期継続投与試験（PATENT-2）では、安全性と有効性が検討された。［「Ⅴ.5.(4)1) 有効性検証試験」の項参照］

(5) 漸増法を用いる薬剤投与法により、患者ごとの至適投与量の設定が可能。［「Ⅴ.3. 用法及び用量」及び「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照］

(6) 重大な副作用として、喀血（0.2%）及び肺出血（頻度不明）があらわれることがある。
主な副作用（発現頻度10%以上）は、頭痛、浮動性めまい、消化不良である。
［「Ⅷ.8. 副作用」の項参照］

＊アデムパス錠の効能又は効果は「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」である。

３．製品の製剤学的特性

本剤には、含有量の異なる3種類の製剤（白色のアデムパス錠 0.5 mg、微黄色のアデムパス錠 1.0 mg及び赤橙色のアデムパス錠 2.5 mg）があり、投与量に合わせて選択できる。［「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照］

Ⅰ．概要に関する項目

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

注）「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」の削除：2025 年（令和7年）9 月10日付再審査結果通知に基づき、当該承認条件が解除となった。
「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。」の削除：〈慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉については2021年5月7日付、〈肺動脈性肺高血圧症〉については2025年9月10日付で解除となった。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

アデムパス錠 0.5 mg、アデムパス錠 1.0 mg、アデムパス錠 2.5 mg

(2) 洋名

Adempas tablets 0.5 mg、Adempas tablets 1.0 mg、Adempas tablets 2.5 mg

(3) 名称の由来

特になし

２．一般名

(1) 和名（命名法）

リオシグアト（JAN）

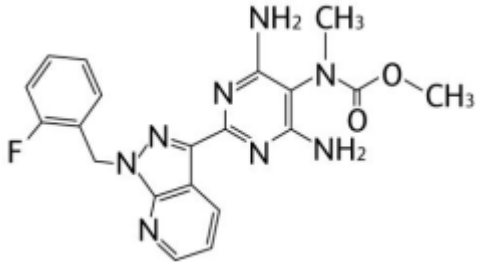
(2) 洋名（命名法）

Riociguat（JAN）、riociguat（INN）

(3) ステム

グアニル酸シクラーゼ活性化薬及び刺激薬：-ciguat

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{19}FN_8O_2$

分子量：422.42

５．化学名（命名法）又は本質

Methyl *N*-(4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)-*N*-methylcarbamate（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MK-4836、BAY 63-2521

CAS登録番号：625115-55-1

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒（25℃）における溶解性

溶 媒	溶解性
N, N-ジメチルホルムアミド	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
アセトニトリル	極めて溶けにくい
エタノール（99.5）	極めて溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

通常の保存条件（25℃、60%RH）下で吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：268℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝4.34±0.02

(6) 分配係数

リオシグアトはイオン性官能基を含むため、pHに依存するn-オクタノール/水間の分配係数を測定した。

リオシグアトのn-オクタノール/水間の分配係数

溶媒系	分配係数
n-オクタノール/pH4 水性緩衝液	1.77
n-オクタノール/pH7 水性緩衝液	2.37
n-オクタノール/pH9 水性緩衝液	2.30

(7) その他の主な示性値

比旋光度：リオシグアトはアキラル分子であり、旋光性を示さない。

Ⅲ．有効成分に関する項目

２．有効成分の各種条件下における安定性

リオシグアトの各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	ポリプロピレン袋 ポリエチレン袋	36 ヵ月	36ヵ月まですべての項目で規格内
加速試験		40℃、75%RH	ポリプロピレン袋 ポリエチレン袋	12 ヵ月	12ヵ月まですべての項目で規格内
苛酷試験	光 （固体）	キセノンランプ （21.7 万 lx、 100W/m^2）	石英セル	6 時間	130 万 lx･hr、 600W･h/m^{2}まですべての項目で規格内

測定項目： 性状、類縁物質、水分、粒子径、含量等

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

・赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

・液体クロマトグラフィー

定量法

・液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アデムパス錠 0.5 mg	アデムパス錠 1.0 mg	アデムパス錠 2.5 mg
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)	上面　下面　側面 	上面　下面　側面 	上面　下面　側面
直径(mm)	6	6	6
厚さ(mm)	2.8	2.8	2.8
重さ(mg)	87.5	87.5	87.5

(3) 識別コード

販売名	アデムパス錠 0.5 mg	アデムパス錠 1.0 mg	アデムパス錠 2.5 mg
識別コード	R0.5 BAYER	R1 BAYER	R2.5 BAYER
記載場所	錠剤・PTP	錠剤・PTP	錠剤・PTP

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アデムパス錠 0.5 mg	アデムパス錠 1.0 mg	アデムパス錠 2.5 mg
有効成分	１錠中リオシグアト 0.5 mg含有	１錠中リオシグアト 1.0 mg含有	１錠中リオシグアト 2.5 mg含有
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

Ⅳ．製剤に関する項目

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃、60%RH</td><td>PTP 包装</td><td>36ヵ月</td><td>48ヵ月まですべての項目で規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃、75%RH</td><td>PTP 包装</td><td>6ヵ月</td><td>6ヵ月まですべての項目で規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷試験</td><td>光</td><td>白色蛍光ランプ
／近紫外蛍光ランプ</td><td>シャーレ
（開放）</td><td>120 万 lx･hr、
200W･h/m^2</td><td>120 万lx･hr、200W･h/m^2 まですべての項目で規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">温度</td><td>60℃</td><td rowspan="3">ポリエチレン容器
（開放）</td><td>12ヵ月</td><td rowspan="2">水分※がわずかに減少し、硬度※がわずかに低下したものの、その他の項目は規格内であった。</td></tr>
<tr><td>80℃</td><td>3ヵ月</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>25℃、80%RH</td><td>36ヵ月</td><td>水分※がわずかに増加し、硬度※が低下したものの、その他の項目は規格内であった。</td></tr>
</table>

※規格に設定されていない項目

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

日局溶出試験法のパドル法

Ⅳ. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アデムパス錠 0.5 mg〉 100錠［10錠（PTP）×10］
〈アデムパス錠 1.0 mg〉 100錠［10錠（PTP）×10］
〈アデムパス錠 2.5 mg〉 100錠［10錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
・肺動脈性肺高血圧症

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 本剤の使用にあたっては、最新の慢性血栓塞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。
〈肺動脈性肺高血圧症〉
5.2 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。

【解説】
5.1 本剤は、「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）」及び「肺動脈性肺高血圧症」に対して適応を有する薬剤である。また、本剤はCTEPHの治療薬として初めて承認を得た経口薬剤であることから、電子添文や、最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症の治療に関するガイドライン（日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会合同ガイドライン「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年改訂版）[1)]」、日本肺高血圧・肺循環学会「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン（2022年）[2)]」及び「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[3)]」、など）を参照しながら、慎重に使用すること。
5.2 肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、WHO機能分類クラスⅣの被験者数が限られており、有効性及び安全性は確立していない。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0 mg 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95 mmHg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0.5 mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95 mmHg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0.5 mg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2.5 mg 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0.5 mgずつ減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

白人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相反復投与試験において、1.0～2.5 mgの範囲で1日3回投与を行った際の安全性、忍容性は良好であったが、1回用量2.5 mgを漸増することなく投与した場合には、低用量と比べ有害事象の発現頻度の上昇が認められた。また、海外第Ⅰ相試験の成績から、リオシグアトの消失半減期が平均8時間（5～10時間）であり、血漿中濃度の変動幅を小さくするためには1日3回投与が望ましいと考えられた。
肺高血圧症（PH）患者を対象としたProof-of-concept試験では、1回用量1.0 mgから血行動態に対する影響が確認され、1回用量5 mgではPH患者においても無症候性の低血圧が認められた。リオシグアトの特性として、血中濃度と血行動態との間に明らかな相関が認められ、肺血管抵

抗（PVR）だけでなく、全身血管抵抗（SVR）も同時に減少させることが示されており、かつ薬物動態に関しては個体差が大きいことから、漸増法による用量調節が必要である。
CTEPH患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において、1 回1.0 mg 1 日 3 回から開始し、被験者の収縮期血圧及び忍容性に基づき用量を最大 1 回 2.5 mg 1 日 3 回まで漸増する用法及び用量を用いて検討を行った結果、6 分間歩行距離の変化量やPVRを含む副次的評価項目において、改善効果が認められた。本試験において、用量調節が終了する第8週時点における 1 回用量別の被験者の割合は、最高 1 回用量である 2.5 mg が 78.8 %、2.0 mg が 10.9 %、1.5 mg が6.1 %、1.0 mg が 3.6 % 及び 0.5 mg が 0.6 %であった。この用量調節が終了した時点における 1 回用量を適正用量として更に 8 週間投与を継続した結果、第16 週（最終来院）時点では、2.5 mgが76.9 %、2.0 mgが12.5 %、1.5 mgが6.3 %、1.0 mg が3.8 %及び 0.5 mg が0.6 %と特に変動はなく、6 分間歩行距離における改善効果も維持されていた。
従って、1 回 1.0 mg で開始し、2 週ごとに収縮期血圧を指標として患者ごとに調節し、1 回 0.5～2.5 mg の用量範囲で 1 日 3 回投与する用法及び用量が望ましいと考えられる。

4．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 患者の状態に応じて 1 回 1.0 mg 1 日 3 回より低用量からの開始も考慮すること。［9.1.2、9.2.2、9.3.2、9.8、10.2 参照］
7.2 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、次回の服用時刻に 1 回用量を服用させる。
7.3 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、「6. 用法及び用量」に従い用量調節を行う。

【解説】

7.1 本剤の血中濃度が通常の対象患者と比べて上昇するおそれのある患者［投与前の収縮期血圧が95 mmHg未満の患者、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15～80 mL/min）、軽度又は中程度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A又はB）、高齢者など］では患者の状態を慎重に観察し、必要に応じて 1 回 1.0 mg 1 日 3 回より低用量からの開始も考慮すること。

7.2 海外第 I 相試験の成績で本剤の平均消失半減期は 8 時間であることから、投与間隔は 6～8 時間が適切と考えられる。適切な投与間隔での服用ができなかった場合には、慌てて服用せず、次の服用時刻との間隔が短い場合には次回の服用時刻まで待って服用するようにすること。

7.3 本剤の臨床試験において、3 日以上の中断後の再開は経験していない。3 日以上投与が中断された場合は、再開時の用量について、用量調節等を慎重に考慮すること。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
第Ⅰ相試験	ドイツ	13010	健康成人 男性23例	無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー	・薬物動態（食事の影響）、安全性、忍容性を検討 ・2.5 mg空腹時及び食後単回経口投与	◎
	日本	14769	健康成人 男性24例	無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー	・薬物動態（生物学的同等性）、安全性、忍容性を検討 ・0.5 mg空腹時単回経口投与	◎
	日本	14845	健康成人 男性24例	無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー	・薬物動態（生物学的同等性）、安全性、忍容性を検討 ・1.0 mg空腹時単回経口投与	◎
	日本	12639	健康成人 男性36例	無作為化、 プラセボ対照、 単盲検、群間比較	・単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用を検討 ・0.5、1.0、2.5 mg空腹時単回経口投与	◎
	日本	12640	健康成人 男性24例	無作為化、 プラセボ対照、 単盲検、群間比較	・反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用を検討 ・1.0、1.5 mg 1日3 回7日間反復経口投与	◎
	オーストラリア、ドイツ、シンガポール	13796	健康成人 男女55例	無作為化、 二重盲検、 2 期クロスオーバー	・第Ⅲ相臨床試験のサブスタディ（心電図＜QTc＞評価感度を検証） ・モキシフロキサシン400 mg又はプラセボ単回経口投与	◎
	ドイツ	11910	健康成人 男性34例	無作為化、非盲検	・安全性、忍容性を検討 ・0.25、0.5、1.0 mg空腹時単回静脈内投与	○
				無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー	・薬物動態（絶対的バイオアベイラビリティ）を検討 ・1.0 mg空腹時単回静脈内及び経口（即放錠）投与	
	英国	11525	健康成人 男性9例	非無作為化、 非盲検、 4 期クロスオーバー	・薬物動態（吸収部位）、安全性、忍容性を検討 ・1.0 mg単回経口投与、1.0 mg小腸遠位部及び上行結腸投与、0.25 mg上行結腸投与	○
	ドイツ	11259	健康成人 男性16例	非盲検、 4 期クロスオーバー	・薬物動態（食事の影響、相対的バイオアベイラビリティ）、安全性、忍容性を検討 ・0.5、2.5 mg空腹時単回経口投与、2.5 mg（液剤）空腹時単回経口投与、2.5 mg食後単回経口投与	○

a：◎：評価資料、○：参考資料

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
第Ⅰ相試験	ドイツ	13009	健康成人 男性26例	無作為化、非盲検、 5 期クロスオーバー	・薬物動態（線形性）、安全性、忍容性を検討 ・0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mg空腹時単回経口投与	○
	ドイツ	14986	健康成人 男女30例	無作為化、非盲検、 5 期クロスオーバー	・薬物動態（食事の影響、相対的バイオアベイラビリティ）、安全性、忍容性を検討 ・0.15、0.3、2.4 mg（小児用液剤）空腹時単回投与、2.4 mg（小児用液剤）食後単回投与、1.0 mg空腹時単回投与	○
	ドイツ	11258	健康成人 男性58例	無作為化、 プラセボ対照、 単盲検、群間比較	・単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬理作用を検討 ・0.25、0.5、1.0、2.5、5.0 mg（液剤） 空腹時単回経口投与、2.5 mg空腹時単回経口投与	○
	ドイツ	11260	健康成人 男性60例	無作為化、 プラセボ対照、 単盲検、 群間比較クロスオーバー	・反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、 薬力学的作用を検討 ・0.5、1.0、1.5、2.5 mg 1日3 回10日間反復経口投与、2.5 mg 1日2 回10日間反復経口投与	○
	中国	14361	健康成人 男性36例	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、群間比較	・単回・反復投与時の安全性、忍容性、 薬物動態（喫煙者/非喫煙者に層別化） を検討 ・1.0、2.0 mg単回及び1日3 回7日間反復経口投与	○
	英国	11911	健康成人 男性4例	非盲検	・［^{14}C］を用いたマスバランス試験 ・［^{14}C］リオシグアト1 mg（液剤）単回経口投与	○
	米国	11914	健康若年/ 高齢男女 47例	無作為化、 プラセボ対照	・薬物動態（年齢・性別の影響）、安全性、忍容性を検討 ・2.5 mg単回経口投与	○
	ドイツ	11915	健康成人 腎障害患者32例	無作為化、非盲検	・軽度～高度腎障害患者における臨床薬理試験 ・0.5 mg、1.0 mg単回経口投与	○
	ドイツ	15000	健康成人 腎障害患者40例	非無作為化、 非盲検、 群間比較	・軽度～高度腎障害患者における臨床薬理試験 ・1.0 mg単回経口投与	○
	ドイツ	11916	健康成人 肝障害患者32例	非無作為化、 非盲検、 群間比較	・軽度/中等度肝障害患者における臨床薬理試験 ・1.0 mg 単回経口投与	○
	ドイツ	15001	健康成人 肝障害患者32例	非無作為化、 非盲検、 群間比較	・軽度 / 中等度肝障害患者における臨床薬理試験 ・1.0 mg 単回経口投与	○

a： ◎：評価資料、○：参考資料

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
第Ⅰ相試験	ドイツ	11262	健康成人 男性12例	無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー	・オメプラゾールとの薬物相互作用試験 ・本剤2.5 mg 単独単回経口投与、オメプラゾール40 mg 1日1 回反復投与5 日目に併用投与	○
	ドイツ	11890	健康成人 男性12例	無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー	・水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との薬物相互作用試験 ・本剤 2.5 mg 単独単回経口投与、制酸剤1 0 m Lとの併用投与	○
	ドイツ	11261	健康成人 男性16例	非盲検	・ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 ・本剤 0.5 mg 単独単回経口投与、ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回反復投与 5 日目に併用投与	○
	ドイツ	13284	健康成人 男性14例	無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー	・クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験 ・本剤 1.0 mg 単独単回経口投与、クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回反復投与 5 日目朝に併用投与	○
	ドイツ	14982	健康成人 男性23例	無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー	・ミダゾラムとの薬物相互作用試験 ・ミダゾラム 7.5 mg 単独単回経口投与、 本剤 2.5 mg 1 日 3 回反復経口投与 4 日目にミダゾラム 7.5 mg 併用投与	○
	ドイツ	11918	健康成人 男性30例	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 2 期クロスオーバー	・ワルファリンとの薬物相互作用試験 ・ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与した後、本剤 2.5 mg 又はプラセボ錠を 1 日 3 回 10 日間反復経口投与し、いずれの群も反復投与 7 日目にワルファリン 25 mgを単回併用投与	○
	ドイツ	14204	健康成人 男性17例	無作為化、非盲検、 3 期クロスオーバー	・アスピリンとの薬物相互作用試験 ・本剤 2.5 mg単独単回経口投与、アスピリン 500 mg 1日1回2日間単独反復投与、アスピリン 500 mg 1 日 1 回反復投与 2 日目に本剤 2.5 mg 併用投与	○

a：◎：評価資料、○：参考資料

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
	ドイツ	14360	健康成人 男性6例	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 2 期クロスオーバー	・ニトログリセリンとの薬物相互作用試験 ・本剤2.5 mg又はプラセボ錠単回投与後 24、8、4、1時間後にニトログリセリン 0.4 mg 舌下投与	○
	ドイツ	11917	シルデナフィル 20 mg1日3回服用中のPH 患者 7 例	非無作為化、非盲検	・PH患者におけるシルデナフィルとの薬物相互作用試験 ・シルデナフィル投与 3、5 時間後に本剤 0.5、1.0 mg 経口投与	○
	ドイツ	13790	健康成人 男性16例	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 2 期クロスオーバー	・反復投与時の骨代謝に及ぼす影響、薬物動態、安全性、忍容性を検討 ・2.5 mg 又はプラセボ錠1日3 回 14 日間反復経口投与	○
	ドイツ	11888	健康成人 男性12例	無作為化、非盲検、 3 期クロスオーバー	・徐放製剤投与時の安全性、忍容性、薬物動態を本剤と比較し、食事の影響、相対的バイオアベイラビリティを検討 ・2.5 mg 空腹時単回経口投与、2.5 mg（徐放錠）空腹時及び食後単回経口投与	○
第Ⅰ/Ⅱ相試験	ドイツ	12166	PAH患者 CTEPH 患者 （主要治療期: 78例、長期継続治療期: 68例）	非無作為化、 非盲検、 非対照、 多施設共同	・PH患者における用量調節法の安全性忍容性、妥当性、並びに薬力学的効果、薬物動態、長期継続治療期における安全性、忍容性を検討 ・主要治療期：0.5～2.5 mg（用量調節）1 日 3 回経口投与、12 週 ・長期継続治療期：0.5～2.5 mg（用量調節）1 日3 回経口投与、承認・販売開始まで	◎
	ドイツ	11526	健康成人 男性23例	無作為化、非盲検、 3期クロスオーバー	・徐放製剤投与時の安全性、忍容性、薬物動態を検討 ・2.5 mg（液剤、徐放錠）空腹時単回経口投与	○
				無作為化、非盲検、 4期クロスオーバー	・徐放製剤投与時の食事の影響を検討 ・2.5 mg（徐放錠）空腹時及び食後単回経口投与	

a：◎：評価資料、○：参考資料

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
第Ⅱ相試験	ドイツ	11874	PH患者 4例	非無作為化、 非盲検、 用量漸増	・PH患者における用量漸増単回投与時の肺・全身血行動態・血液ガス交換に与える影響、安全性、忍容性を検討 ・2.5 mg（液剤）経口投与（0.5 mg→1.0 mg→1.0 mg、各1 時間間隔）又は5 mg（液剤）経口投与（1.0 mg→2.0 mg→2.0 mg、各1 時間間隔）	○
			PH患者 15例	非盲検、群間比較	・PH患者における単回投与時の肺・全身血行動態・血液ガス交換に与える影響、安全性、忍容性を検討 ・1.0、2.5 mg（液剤）単回経口投与	○
	ドイツ	12915	COPDに伴うPH患者23例	非無作為化、非盲検	・COPDに伴うPH患者における単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、 肺・全身血行動態・ガス交換・肺機能パラメータに与える影響を検討 ・1.0、2.5 mg単回経口投与（即放錠）	○
	ドイツ	12916	ILD に伴うPH患者 22例	非無作為化、非盲検	・ILDに伴うPH患者における12週反復投与時の安全性、有効性、薬物動態を検討 ・0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mg1日3回12週間反復経口投与（即放錠）	○
	日本、 米国、 欧州等、 全18ヵ国	14308	PH-sLVD 患者201例	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 多施設・国際共同	・PH-sLVD患者における血行動態に対する効果、安全性、忍容性、薬物動態学的プロファイルを検討 ・2.0 mg 群：0.5～2.0 mg（用量調節）1日3回経口投与、1.0 mg群：0.5～1.0 mg（用量調節）1日3 回経口投与、0.5 mg 群：0.5 mg（固定用量）1日3 回経口投与、プラセボ群：プラセボ錠 1 日3 回経口投与、主要治療期：16 週、長期継続治療期：承認・販売開始まで	○
第Ⅱb相試験	チェコ、 ドイツ、 イタリア、 スペイン、 英国	15096	PAH患者 18例	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設・国際共同	・PAH患者におけるシルデナフィルとの薬物相互作用試験 ・リオシグアト群：0.5～2.5 mg（用量調節）1日3回経口投与＋シルデナフィル20 mg1日3回投与、プラセボ 群：プラセボ錠1日3回経口投与＋シルデナフィル20 mg 1日3 回投与、12週	○

a：◎：評価資料、○：参考資料

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
第Ⅲ相試験	日本、米国、欧州等、全26ヵ国	11348	CTEPH患者261例（日本人：16例）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設・国際共同	・CTEPH患者における有効性及び安全性を検討 ・リオシグアト群：0.5～2.5 mg（用量調節）1日3回経口投与、プラセボ 群：プラセボ錠1日3回経口投与、16週	◎
	日本、米国、欧州等、全25ヵ国	11349	CTEPH患者237例（日本人：14例）	非盲検、非対照、長期継続、多施設・国際共同	・CTEPH患者における長期投与時の安全性、忍容性、有効性を検討 ・0.5～2.5 mg（用量調節）1日3回経口投与、承認・販売開始まで	◎
	日本、米国、欧州等、全30ヵ国	12934	PAH患者443例（日本人：26例）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設・国際共同	・PAH患者における有効性及び安全性を検討 ・リオシグアト群：0.5～2.5 mg（用量調節）1日3回経口投与、プラセボ 群：プラセボ錠1日3回経口投与、リオシグアト群：0.5～1.5 mg（探索的用量）1日3回経口投与、12週	◎
	日本、米国、欧州等、全27ヵ国	12935	PAH患者396例（日本人：21例）	非盲検、長期継続、多施設・国際共同	・PAH患者における長期投与時の安全性、忍容性、有効性を検討 ・0.5～2.5 mg（用量調節）1日3回経口投与、承認・販売開始まで	◎

a：◎：評価資料、○：参考資料
PH：肺高血圧症、COPD：慢性閉塞性肺疾患、ILD：間質性肺疾患、PAH：肺動脈性肺高血圧症、CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症、PH-sLVD：左室収縮機能不全に伴う肺高血圧症

(2)臨床薬理試験

1)単回投与試験

1. 国内第Ⅰ相試験（試験12639）[4)]

日本人健康成人男性36例を対象とした無作為化単盲検プラセボ対照用量漸増試験において、本剤0.5、1.0及び2.5 mgをそれぞれ空腹時単回経口投与した結果、有害事象が13例（36.1%）に認められた。有害事象発現率は、プラセボ及び0.5 mg投与群で0%、1.0 mg投与群で44.4%、2.5 mg投与群で100%であり、投与量の増加に伴い上昇した。発現頻度が高かった有害事象は、潮紅（6例）、結膜充血（5例）、起立性低血圧（4例）及び頭痛（3例）で、いずれも本剤と関連ありと判定された。有害事象はすべて軽度又は中等度で、そのほとんどが一過性で発現後5時間以内に消失し、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。また、1.0 mg及び2.5 mg投与群で起立性低血圧（シェロングテスト陽性）が認められたが、本剤投与により血圧、心電図及び臨床検査所見に臨床上問題となる変動はみられなかった。

2. 海外第Ⅰ相試験（試験11258、外国人データ）[5)]

外国人（白人）健康成人男性58例を対象とした無作為化単盲検プラセボ対照群間比較用量漸増試験において、リオシグアト液剤0.25、0.5、1.0、2.5、5.0 mg又はリオシグアト錠剤2.5 mgを単回経口投与した。その結果、72 件の有害事象が発現し、本剤との関連性が否定されなかった有害事象は52件で、これらの事象の多くはリオシグアトの薬理作用に起因したものと考えられ、そのほとんどが後観察期終了までに消失した。発現頻度が高かった有害事象は、頭痛（18例）、熱感（9例）、潮紅（8例）、鼻閉（7例）及び起立性低血圧（7例）であった。有害事象72件のうち6件が中等度、そのほかはいずれも軽度で、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。平均心拍数は、プラセボ群と比較して用量と相関して増加した。拡張期血圧は、2.5 mg（液剤、錠剤）及び5.0 mg投与群で投与1時間後に低下したが、 収縮期血圧の低下はみられなかった。その他のバイタルサイン、心電図及び臨床検査所見に影響は認められなかった。

3. 海外第Ⅰ相試験（試験11914、外国人データ）[6)]

若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者47例を対象としたプラセボ対照並行群間比較試験において、本剤2.5 mgを単回経口投与した。その結果、本剤投与群で重篤な有害事象（低血圧）が1件認められたほか、死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。また、 本剤投与により、臨床検査所見に臨床上問題となる変動はみられなかった。

2)反復投与試験

1. 国内第Ⅰ相試験（試験12640）[7)]

日本人健康成人男性24例を対象とした無作為化単盲検プラセボ対照用量漸増試験において、本剤1.0、1.5 mgを1日3回7日間反復経口投与した。その結果、有害事象発現率はプラセボ投与群で0%、1.0 mg投与群で22.2%、1.5 mg投与群で44.4%であり、発現頻度が高かった有害事象は頭痛（4例）及び悪心（2例）であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であったが、1.5 mg投与群の2例（AST/ALT増加1例、悪心1例）は有害事象により中止した。 収縮期及び拡張期血圧の低下は、プラセボ投与群より本剤投与群で一貫して大きく、心拍数の増加は、プラセボ投与群及び1.0 mg投与群より1.5 mg投与群で大きかった。また、心電図及び臨床検査所見に影響は認められなかった。また、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

2. 海外第Ⅰ相試験（試験11260、外国人データ）[8)]

外国人健康成人男性60例を対象とした無作為化単盲検プラセボ対照2群2期クロスオーバー用量漸増試験において、本剤0.5、1.0、1.5及び2.5 mgを1日3回又は2.5 mgを1日2回10日間反復経口投与した。その結果、有害事象発現率は、本剤投与後で75%、プラセボ投与後で59%であった。 ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。また、本剤投与により、用量依存的な血圧低下及び心拍数の増加等が認められたが、反復投与期間を通して薬理作用パラメータに及ぼす影響はほぼ一定であった。

(3) 用量反応探索試験

1）海外第Ⅰ相用量漸増投与試験（参考：外国人データ）

試験1（試験11258）[5)]

健康成人男性58例を対象とした第Ⅰ相用量漸増投与試験において、本剤0.25、0.5、1.0、2.5、5.0 mg（液剤）を単回投与したとき、用量依存的かつ統計学的に有意な心拍数の増加（1.0～5.0 mg：p＝0.0084～<0.0001、vs. プラセボ群）並びに血漿レニン活性の増加（1.0～5.0 mg：p＝0.0064～<0.0001、vs. プラセボ群）を認めた。

試験2（試験11260）[8)]

健康成人男性60例を対象とした第Ⅰ相用量漸増投与試験において、本剤0.5、1.0、1.5、2.5 mgを1日3回、または2.5 mgを1日2回、それぞれ10日間反復投与したとき、いずれの投与群においても投与初日に心拍数の有意な増加（p＝0.0025～<0.0001、vs. プラセボ群）、拡張期血圧の低下（1.0～2.5 mg：p＝0.0258～0.0009、vs. プラセボ群）を認めた。血漿レニン活性に関しても、投与初日に用量依存的かつ統計学的に有意な増加を認めた（1.0～2.5 mg：p＝0.0295～<0.0001、vs. プラセボ群）が、1.5 mg以上では投与最終日（9日目）の増加が初日に比べて小さかった。また、心拍数、血圧及び血管作動性ホルモンに及ぼすリオシグアトの最大効果は、その薬物動態に一致して投与後1～4時間で認められた。

2）海外第Ⅱ相用量漸増投与試験（試験11874、外国人データ）[9)]

パートA

肺高血圧症患者4例を対象とした非無作為化、非盲検、非対照、用量漸増試験において、本剤（液剤）を1時間の間隔を空けて0.5 mg→1 mg→1 mg（計2.5 mg）、あるいは1 mg→2 mg→2 mg（計5 mg）投与したとき、5 mgまで増量した1例で無症候性の顕著な血圧低下が認められた。

パートB

肺高血圧症患者15例を対象とした非無作為化、非盲検、群間比較試験において、本剤（液剤）1.0 mgあるいは2.5 mgを単回投与した時、本剤投与後に臨床的及び統計的に有意な肺動脈圧、肺血管抵抗、収縮期血圧及び全身血管抵抗の低下、心係数の上昇が認められた（p＝0.0047～<0.0001）。本剤の血漿中濃度とこれらの変化には明らかな相関関係が認められ、肺及び全身の血行動態は相互に関連することが示された。

(4) 検証的試験

1） 有効性検証試験

1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する国際共同第Ⅲ相試験（試験11348、CHEST-1）[10,11]

試験デザイン	多施設、国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
対象	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（CTEPH）患者261例（日本人患者16例を含む）
主な選択基準	・年齢18～80歳（性別不問） ・適格性判定時及びベースライン時の6分間歩行距離が150～ 450 mのCTEPH患者のうち、以下のいずれかの条件を満たす患者 ・手術不能であり、抗凝固療法開始後90日以上経過して測定した肺血管抵抗（PVR）及び肺動脈平均圧がそれぞれ300 dyn･sec･cm^{-5}及び25 mmHgを超える患者 ・肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）後にPHの持続又は再発を認められる患者 ・PHに対する非特異的な治療が試験開始前に安定している患者 ・8週間以内に実施した右心カテーテル検査により、PHの診断が確定している患者 ・妊娠の可能性が否定できる女性患者
主な除外基準	・第1回来院前90日以内に一酸化窒素（NO）供与体（例：硝酸化合物）の投与が行われた患者 ・肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬による前治療を受けている患者 ・肺疾患、血液ガス異常（安静時毛細血管又は動脈採血）、心血管異常、臓器障害に関する除外基準に該当する患者
試験方法	リオシグアト群又はプラセボ群に2：1の割合で割り付けし、用量調節期として以下の用量を8週間、主治療期として用量調節期終了時における用量を8週間盲検下で投与した。 ・リオシグアト群：リオシグアト1.0 mgの1日3回投与から開始し、用量調節基準（2週間ごとにトラフ収縮期血圧を基に用量を決定）に基づき0.5～2.5 mgの範囲で1日3回投与した。 ・トラフ収縮期血圧が95 mmHg以上の場合：増量（現行用量＋0.5 mg の1日3回） ・トラフ収縮期血圧が90～94 mmHgの場合：現行用量の維持 ・トラフ収縮期血圧が90 mmHg未満で低血圧症状がない場合： 減量（現行用量－0.5 mgの1日3回） ・測定時点を問わず、 収縮期血圧が90 mmHg未満で、 浮動性めまい、 失神寸前の状態などの低血圧症状が認められる場合には、治験薬投与を中止し、24 時間後に減量した用量（現行用量－0.5 mgの1日3回）で再開する。 ・プラセボ群：プラセボ錠を1日3回投与し、用量調節基準に基づき見かけ上の用量調節を行った。
主要評価項目	・6分間歩行距離の第16週におけるベースラインからの変化量
副次的評価項目	①PVR、②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）、③WHO機能分類、④臨床的悪化までの期間、⑤Borg CR 10スコアあるいは修正Borg呼吸困難スコア、⑥EQ-5D質問票スコア、⑦LPH質問票スコアの第16週におけるベースラインからの変化量
追加の評価項目	・血行力学的パラメータの第16週におけるベースラインからの変化量など
安全性の評価項目	・有害事象、死亡率など
解析方法	［主要評価項目］アデムパス群とプラセボ群の比較には、ベースラインの6分間歩行距離を共変量、投与群及び国／地域を主効果とした共分散分析を用いた。共分散分析の残差の正規性をShapiro-Wilk検定により検討し、その結果が有意水準5%で有意な場合には、国/地域を層とした層別Wilcoxon検定を用いた。 ［副次的評価項目］主要評価項目に対する主解析が有意水準両側5%で統計学的に有意であった場合のみ、有効性の副次的評価項目についても、アデムパス群とプラセボ群の差に対して有意差検定を行うこととした。副次的評価項目

	に対し①から⑦の順序に従って逐次的な検定を行うこととした（有意水準両側5%）。 ［追加の評価項目］投与群と国／地域の交互作用の影響を検討しないことを除き、各評価項目のベースラインを共変量として、副次的評価項目のPVRと同様の解析を行うこととした。 ［欠測値の補完方法］第16週の欠測値はLOCFで補完した。ただし、死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合、以下の評価項目については最悪値で補完した：6分間歩行距離、WHO機能分類、Borg CR 10スコアまたは修正Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコア。

〈有効性の結果〉

■主要評価項目

●6分間歩行距離の変化量に関する評価

6分間歩行距離の第16週におけるベースラインからの平均変化量は、リオシグアト群38.9 m、プラセボ群－5.5 mであり、リオシグアト群はプラセボ群に比べて有意な改善を示した（最小二乗平均値の差45.69 m［95%CI：24.74～66.63］、p＜0.0001）。

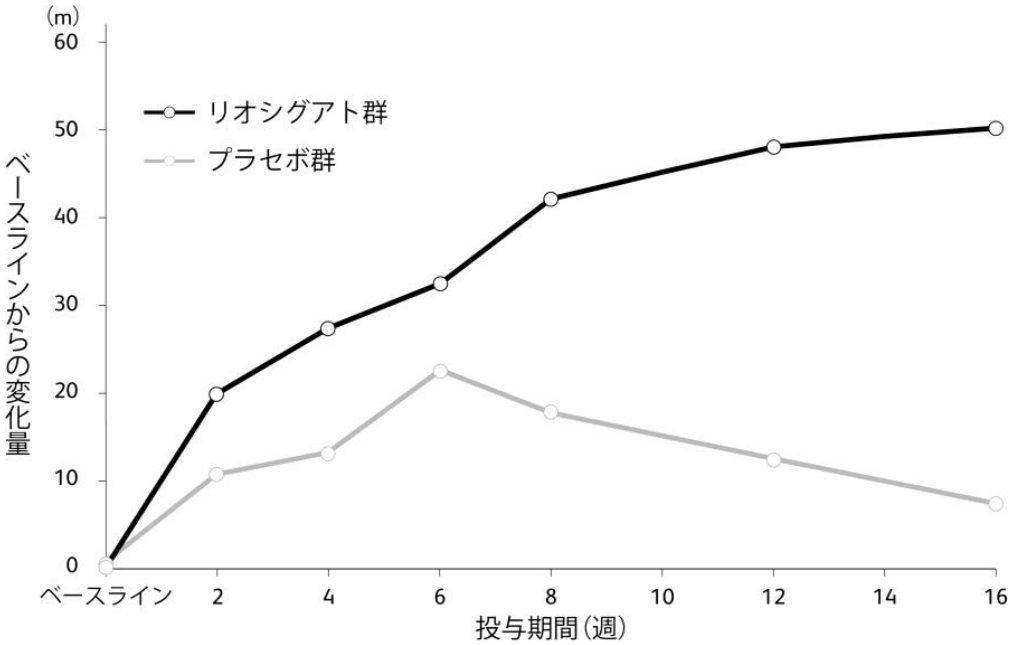
6分間歩行距離（m）のベースラインから第16週までの変化量

	リオシグアト群 （n＝173）	プラセボ群 （n＝88）
ベースライン 平均値（SD） 中央値（範囲）	342.3 (81.9) 360.0 (150～557)	356.0 (74.7) 372.0 (152～474)
第16週までの変化量 平均値（SD） 中央値（範囲）	38.9 (79.3) 42.0 (－376～335)	－5.5 (84.3) 5.0 (－389～226)
投与群間の比較 最小二乗平均値の差[a] 95%CI[a] p値[b]	45.69 24.74～66.63 <0.0001	

ITT解析による評価、SD：標準偏差

a：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（リオシグアト群 - プラセボ群）とその95%信頼区間

b：国／地域を層とした層別Wilcoxon検定



6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量の推移

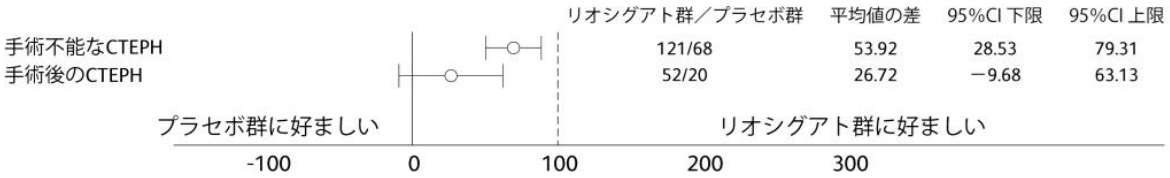
各時点の被験者数及びベースラインからの変化量の平均値（SD）（m）

		第2週	第4週	第6週	第8週	第12週	第16週
リオシグアト群	n 平均値 (SD)	168 19.3 (35.1)	167 27.2 (42.6)	162 32.5 (47.0)	158 42.4 (46.9)	157 48.4 (47.0)	159 50.7 (58.8)
プラセボ群	n 平均値 (SD)	88 9.9 (40.3)	87 12.5 (39.0)	86 22.1 (68.1)	84 17.1 (48.4)	82 11.9 (82.6)	83 6.3 (62.5)

実測値、SD：標準偏差

●6分間歩行距離の変化量に関する部分集団解析

手術不能なCTEPHの部分集団における治療効果（リオシグアト群とプラセボ群との変化量の差）は、53.92 m（95%CI：28.53～79.31 m）であった。手術後のCTEPHの部分集団における治療効果は、26.72 m（95%CI：－9.68～63.13 m）であった。



CI＝信頼区間，CTEPH＝慢性血栓塞栓性高血圧症
ベースライン値を共変量，投与群を主効果とした共分散分析モデルに基づいて最小二乗平均値及びその95%CIを求めた.

6分間歩行距離（m）の変化量における手術の有無別部分集団解析

■副次的評価項目

リオシグアト群はプラセボ群に比べて、PVR及びNT-proBNPの有意な低下と、WHO機能分類の有意な改善を示した。

副次的評価項目のベースラインから第16週までの変化量におけるリオシグアト群とプラセボ群の比較

評価項目	平均変化量		共分散分析		共分散分析	層別Wilcoxon検定
	リオシグアト群	プラセボ群	最小二乗平均値の差	95%CI	p値	p値
PVR（dyn・sec・cm^{-5}）	−225.68	23.07	−246.43	−303.33～−189.53	<0.0001	<0.0001
NT-proBNP（pg/mL）	−290.69	76.35	−443.99	−842.95～−45.03	0.0293	<0.0001
WHO機能分類			—	—	—	0.0026
改善	57例 (32.9%)	13例 (14.9%)				
不変	107例 (61.8%)	68例 (78.2%)				
悪化	9例 (5.2%)	6例 (6.9%)				
Borg CR 10 スコア／修正Borg 呼吸困難スコア	−0.83	0.17	—	—	—	—
EQ-5D質問票スコア	0.0615	−0.0819	0.13	0.06～0.21	—	—
LPH質問票スコア	−6.72	−2.09	−5.76	−10.45～−1.06	—	—

ITT解析による評価
PVR：肺血管抵抗、NT-proBNP：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、
EQ-5D：EuroQol質問票、LPH：Living with Pulmonary Hypertension
—：該当なし
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、国／地域を層とした層別Wilcoxon検定により検討した。

●副次的評価項目に関する逐次的な検定

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治療効果（リオシグアト群とプラセボ群との変化量の差）に対し、表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。その結果、PVR、NT-proBNP、WHO機能分類に有意な改善がみられたが、臨床的悪化までの期間（p＝0.1724）において有意差は認められなかった。

副次的評価項目に関する逐次的な検定の要約

評価項目	治療効果共分散分析p値	Shapiro-Wilk検定p値	層別Wilcoxon検定p値	統計学的有意差	逐次的な検定における統計学的有意差
PVR	<0.0001	0.0001	<0.0001	あり	あり
NT-proBNP	0.0293	0.0001	<0.0001	あり	あり
WHO 機能分類	—	—	0.0026	あり	あり
臨床的悪化までの期間	0.2180[a]	—	0.1724[b]	なし	なし
Borg CR10スコア/修正	—	—	—	—	—
Borg 呼吸困難スコア					
EQ-5D質問票スコア	—	—	—	—	—
LPH 質問票スコア	—	—	—	—	—

ITT解析による評価
PVR：肺血管抵抗、NT-proBNP：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、
EQ-5D：EuroQol質問票、LPH：Living with Pulmonary Hypertension、—：該当なし
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、国／地域を層とした層別Wilcoxon検定、共分散分析による残差の正規性をShapiro-Wilk検定により検討した。
a：臨床的悪化の割合に対するp値はMantel-Haenszel検定を用いた。
b：臨床的悪化までの期間に対するp値は層別log-rank検定を用いた。

●血行力学的パラメータに関する評価

リオシグアト群はプラセボ群に比べて、平均肺動脈圧、肺血管抵抗の有意な低下と、心拍出量及び心係数の有意な増加を示した。

血行力学的パラメータのベースラインから第16週までの変化量における
リオシグアト群とプラセボ群の比較

パラメータ	平均変化量		共分散分析		共分散分析 p値	層別Wilcoxon検定 p値
	リオシグアト群	プラセボ群	最小二乗平均値の差	95%CI		
PCWP（mmHg）	0.59	0.18	0.58	−0.36～1.53	0.2268	0.2285
RAP（mmHg）	−1.04	−0.55	−0.55	−1.72～0.62	0.3566	0.3593
PAPsyst（mmHg）	−6.84	0.95	−7.52	−10.88～−4.16	<0.0001	<0.0001
PAPdiast（mmHg）	−3.05	0.67	−3.62	−5.30～−1.95	<0.0001	0.0002
PAPmean（mmHg）	−4.31	0.76	−4.96	−6.75～−3.16	<0.0001	<0.0001
平均全身動脈圧（mmHg）	−9.27	−0.29	−9.15	−11.83～−6.46	<0.0001	<0.0001
SvO^2（%）	2.95	−0.44	3.85	1.46～6.25	0.0017	0.0010
CO（L/min）	0.81	−0.03	0.86	0.59～1.12	<0.0001	<0.0001
心係数（$L/min/m^2$）	0.45	−0.01	0.47	0.33～0.62	<0.0001	<0.0001
PVR（$dyn\cdot sec\cdot cm^{-5}$）	−225.68	23.07	−246.43	−303.33～−189.53	<0.0001	<0.0001
PVRi（$dyn\cdot ec\cdot cm^{-5}\cdot m^2$）	−396.64	48.26	−448.95	−553.62～−344.27	<0.0001	<0.0001
SVR（$dyn\cdot sec\cdot cm^{-5}$）	−455.45	16.57	−478.24	−602.30～−354.19	<0.0001	<0.0001
SVRi（$dyn\cdot sec\cdot cm^{-5}\cdot m^2$）	−799.00	53.69	−914.16	−1140.97～−687.35	<0.0001	<0.0001

ITT解析による評価
PCWP：肺毛細血管楔入圧、RAP：右心房圧、PAPsyst：収縮期肺動脈圧、PAPdiast：拡張期肺動脈圧、PAPmean： 平均肺動脈圧、SvO^2：混合静脈血酸素飽和度、CO：心拍出量、PVR：肺血管抵抗、PVRi：肺血管抵抗係数、SVR：全身血管抵抗、SVRi：全身血管抵抗係数
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、国／地域を層とした層別Wilcoxon検定により検討した。

■有効性のまとめ

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1.0～2.5 mg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：64.0 m）、プラセボ投与群で36.0±36.4 m（中央値：14.0 m）であった。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 dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ投与群では15.7±120.8 dyn･sec･cm^{-5}であった。

〈安全性の結果〉

安全性解析対象例261例中、全ての有害事象はリオシグアト群91.9%（159/173例）、プラセボ群86.4%（76/88例）に認められた。重篤な有害事象はリオシグアト群19.7%（34/173 例）、プラセボ群5.9%（14/88例）に認められた。

副作用*は、リオシグアト群59.5%（103/173例）、プラセボ群40.9%（36/88例）に認められた。リオシグアト群の主な副作用（5%以上）は頭痛27例（15.6%）、浮動性めまい26例（15.0%）、消化不良21例（12.1%）、低血圧14例（8.1%）、悪心11例（6.4%）、末梢性浮腫例5%（2.9%）であった。重篤な副作用発現例は、リオシグアト群で6例（3.5%）、プラセボ群で1例（1.1%）であり、リオシグアト群では失神3例、胃炎、急性腎不全、低血圧が各1例に認められた。投与中止に至った副作用はリオシグアト群で1例（消化不良、下痢、悪心、嘔吐、頭痛）に認められた。死亡に至った副作用はリオシグアト群で1例（急性腎不全）に認められた。

MedDRA version 15.1

＊副作用：治験薬と関連のある有害事象/治験薬投与下

2. 肺動脈性肺高血圧症に対する国際共同第Ⅲ相試験（試験12934、PATENT-1）[12,13]

試験デザイン	多施設、国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
対象	未治療又はエンドセリン受容体拮抗薬又はプロスタサイクリン誘導体（静注以外）による治療を受けている肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者443例（日本人26例を含む）
主な選択基準	・年齢18歳～80歳（性別不問） ・適格性判定時及びベースライン時に以下の条件を満たすPAH患者 ・6分間歩行距離が150～450 m ・肺血管抵抗（PVR）及び平均肺動脈圧がそれぞれ＞300 dyn･sec･cm^{-5}及び＞25 mmHg ・症候性PAH（WHO分類1群）患者のうち、以下のいずれかに分類される患者 - 特発性PAH - 家族性PAH - 結合組織疾患に伴うPAH - 先天性心疾患に伴うPAH （治験への組み入れの360日より以前に外科的修復術が施行されている） - 肝硬変による門脈圧亢進症に伴うPAH - 食欲抑制剤又はアンフェタミン使用に伴うPAH ・未治療の患者及びエンドセリン受容体拮抗薬又はプロスタサイクリン誘導体（経口、吸入又は皮下投与）による治療を受けており、90日以上1日投与量に変化がない患者など
主な除外基準	・第1回来院前90日以内に、静注プロスタサイクリン誘導体の投与が行われた患者 ・第1回来院前90日以内に、特異的（例：シルデナフィル、タダラフィル） 又は非特

	異的（例：ジピリダモール、テオフィリン）ホスホジエステラーゼ阻害薬の投与が行われた患者 ・第1回来院前90日以内に、一酸化窒素（NO）供与体（例：硝酸化合物） の投与が行われた患者 ・肺疾患、血液ガス異常（安静時毛細血管又は動脈採血）、心血管異常、 臓器障害に関する除外基準に該当する患者
試験方法	リオシグアト2.5 mg群（用量調節群）、プラセボ群又はリオシグアト1.5 mg群（探索的用量群）に4：2：1の割合で割り付けし、用量調節期として以下の用量を8週間、主治療期として用量調節期終了時における用量を4週間盲検にて投与した。 ・リオシグアト用量調節群：リオシグアト1.0 mgの1日3回投与から開始し、 用量調節基準（2週間ごとにトラフ収縮血圧を基に決定）に基づき0.5～2.5 mgの範囲で1日3回投与した。 ・トラフ収縮期血圧が95 mmHg以上の場合：増量（現行用量＋0.5 mgの1日3回） ・トラフ収縮期血圧が90～94 mmHgの場合：現行用量の維持 ・トラフ収縮期血圧が90 mmHg未満で低血圧症状がない場合：減量（現行用量－0.5 mgの1日3回） ・測定時点を問わず、収縮期血圧が90 mmHg未満で、浮動性めまい、 失神寸前の状態などの低血圧症状が認められる場合には、治験薬投与を中止し、24時間後に減量した用量（現行用量－0.5 mgの1日3回）で再開する。 ・プラセボ群：プラセボ錠を1日3回投与し、用量調節基準に基づき見かけ上の用量調節を行った。 ・リオシグアト探索的用量群：リオシグアト1.0 mgの1日3回投与から開始し、用量調節基準に基づき1.5 mgまでの範囲で１日3回投与した。1.5 mgを超える用量については見かけ上の用量調節を行った。
主要評価項目*	・6分間歩行距離の第12週におけるベースラインからの変化量
副次的評価項目*	①PVR 、②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）、③WHO機能分類、④臨床的悪化までの期間、⑤6分間歩行テスト終了時のBorgCR10スコアまたは修正Borg呼吸困難スコア、⑥EQ-5D質問票スコア、⑦LPH質問票スコアの第12週におけるベースラインからの変化量
追加の評価項目*	・血行力学的パラメータの第12週におけるベースラインからの変化量など
安全性の評価	・有害事象、死亡率など
解析方法	［主要評価項目］アデムパス用量調節群とプラセボ群の比較には、ベースラインの6分間歩行距離を共変量、投与群、割付け時の層別因子（未治療／既治療）及び国/地域を主効果とした共分散分析を用いた。共分散分析の残差の正規性をShapiro-Wilk検定により検討し、その結果が有意水準5%で有意な場合には、層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定を用いた。 ［副次的評価項目］主要評価項目に対する主解析が有意水準両側5%で統計学的に有意であった場合のみ、有効性の副次的評価項目についても、アデムパス用量調節群とプラセボ群の差に対して有意差検定を行うこととした。副次的評価項目に対し①から⑦の順序に従って逐次的な検定を行うこととした（有意水準両側5%）。 ［追加の評価項目］投与群と国／地域の交互作用の影響を検討しないことを除き、各評価項目のベースラインを共変量として、副次的評価項目のPVRと同様の解析を行うこととした。 ［欠測値の補完］第12週の欠測値はLOCFで補完した。ただし、死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合、以下の評価項目については最悪値で補完した：6分間歩行距離、WHO機能分類、Borg CR 10スコア又は修正Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコア。

＊探索的用量群は比較対照群ではないため、有効性評価項目の結果は記載していない。

〈有効性の結果〉

■主要評価項目

●6分間歩行距離の変化量に関する評価

6分間歩行距離の第12週におけるベースラインからの平均変化量は、リオシグアト用量調節群29.6 m、プラセボ群－5.6 mであり、リオシグアト用量調節群はプラセボ群に比べて有意な改善を示した（最小二乗平均値の差35.78 m［95%CI:20.06～51.51］、p＜0.0001）。

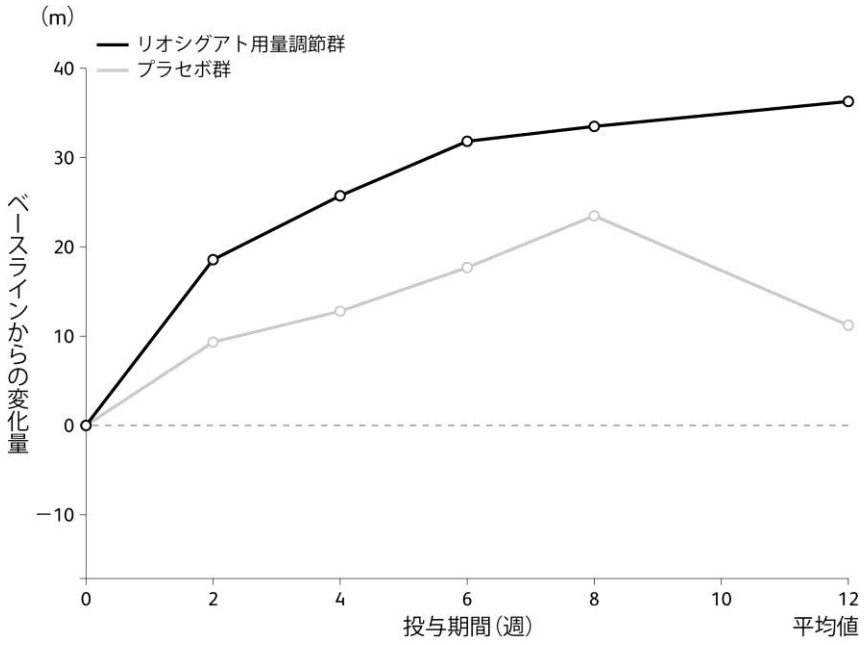
6分間歩行距離（m）のベースラインから第12週までの変化量

	リオシグアト用量調節群 （n＝254）	プラセボ群 （n＝126）
ベースライン 平均値（SD） 央値（範囲）	361.4（67.7） 374.5（160～468）	367.8（74.6） 391.0（150～450）
第12 週までの変化量 平均値（SD） 央値（範囲）	29.6（65.8） 30.0（－430～279）	－5.6（85.5） 8.5（－400～204）
投与群間の比較 最小二乗平均値の差[a] 95%CI [a] p 値 [b]	35.78 20.06～51.51 p＜0.0001	

ITT解析による評価、SD：標準偏差

a：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（リオシグアト用量調節群 - プラセボ群）とその95%信頼区間

b：層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定



6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量の推移

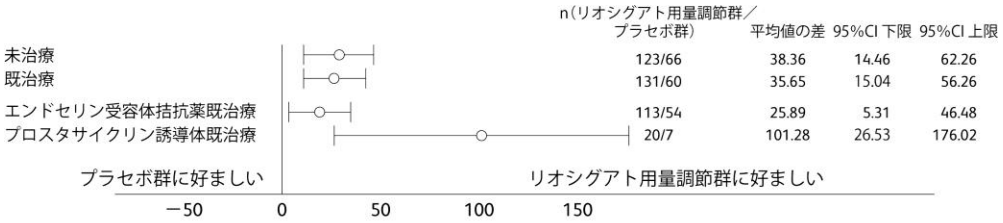
各時点の被験者数及びベースラインからの変化量の平均値（SD）

		第2週	第4週	第6週	第8週	第12週
リオシグアト用量調節群	n 平均値 （SD）	247 18.4 （41.9）	243 25.6 （46.4）	241 31.7 （49.0）	235 33.4 （57.1）	233 36.1 （52.0）
プラセボ群	n 平均値 （SD）	121 9.1 （44.4）	117 12.6 （53.6）	116 17.6 （61.6）	111 23.4 （57.6）	112 11.0 （58.8）

実測値、SD：標準偏差

●6分間歩行距離の変化量に関する部分集団解析

未治療群及び既治療群の部分集団における治療効果（リオシグアト用量調節群とプラセボ群との変化量の差）は、未治療群で38.36 m（95%CI：14.46～62.26 m）、既治療群で35.65 m（95%CI：15.04～56.26 m）であった。また、エンドセリン受容体拮抗薬による治療を受けていた部分集団の治療効果は25.89 m（95%CI：5.31～46.48 m）であった。なお、被験者数は少ないが（リオシグアト用量調節群20例、プラセボ群7例）、プロスタサイクリン誘導体による治療を受けていた部分集団における治療効果は101.28 m（95%CI：26.53～176.02 m）であった。



CI＝信頼区間
ベースライン値を共変量，投与群を主効果とした共分散分析モデルに基づいて最小二乗平均値及びその95%CIを求めた．

6分間歩行距離（m）の変化量における前治療の有無別部分集団解析

■副次的評価項目

リオシグアト用量調節群はプラセボ群に比べて、PVR及びNT-proBNPの有意な低下と、WHO機能分類、Borg CR10スコア/修正Borg呼吸困難スコアの有意な改善を示した。

副次的評価項目のベースラインから第12週までの変化量におけるリオシグアト用量調節群とプラセボ群の比較

評価項目	平均変化量		共分散分析		共分散分析 p 値[a]	層別Wilcoxon検定 p 値[a]
	リオシグアト用量調節群	プラセボ群	最小二乗平均値の差[a]	95%CI		
PVR (dyn･sec･cm^{-5})	−223.29	−8.89	−225.72	−281.37～−170.08	＜0.0001	＜0.0001
NT-proBNP (pg/mL)	−197.89	232.39	−431.81	−781.52～−82.10	0.0157	＜0.0001
WHO 機能分類			−	−	−	0.0033
改善	53 例 (20.9%)	18 例 (14.4%)				
不変	192 例 (75.6%	89 例 (71.2%)				
悪化	9 例（3.5%）	18 例 (14.4%)				
Borg CR10スコア/修正Borg 呼吸困難スコア	−0.44	0.09	−	−	−	0.0022
EQ-5D 質問票スコア	0.0329	−0.0317	0.06	−0.01～0.11	0.0197	0.0663
LPH 質問票スコア	−5.99	0.36	−6.17	−9.79～−2.54	−	−

ITTによる評価、－：該当なし
PVR：肺血管抵抗、NT-proBNP：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
EQ-5D：EuroQol質問票、LPH：Living with Pulmonary Hypertension
a：リオシグアト用量調節群 - プラセボ群
ベースライン値を共変量、投与群、国/地域及び割り付け時の層別因子を主効果とした共分散分析、層別因子及び国/地域 を層とした層別Wilcoxon検定により検討した。

●副次的評価項目に関する逐次的な検定

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治療効果（リオシグアト用量調節群とプラセボ群との変化量の差）に対し、表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。その結果、PVR, NT-proBNP, WHO機能分類、臨床的悪化までの期間、Borg CR10スコアに有意な改善が認められたが、EQ-5D質問票スコアにおいては、有意差は認められなかった（p＝0.0663）。

副次的評価項目に関する逐次的な検定の要約

評価項目	治療効果 共分散分析 p値	Shapiro- Wilk検定 p値	層別 Wilcoxon 検定 p値	統計学的 有意差	逐次的検定における 統計学的 有意差
PVR	＜0.0001	0.0001	＜0.0001	あり	あり
NT-proBNP	0.0157	0.0001	＜0.0001	あり	あり
WHO機能分類	―	―	0.0033	あり	あり
臨床的悪化 までの期間	0.0285[a]	―	0.0046[b]	あり	あり
Borg CR10 スコア	―	―	0.0022	あり	あり
EQ-5D質問票 スコア	0.0197	0.0001	0.0663	なし	なし
LPH質問票 スコア	―	―	―	―	―

ITT解析による評価、－：該当なし
ベースライン値を共変量、投与群、国／地域及び割り付け時の層別因子を主効果とした共分散分析、層別因子及び国／ 地域を層とした層別Wilcoxon検定、共分散分析による残差の正規性をShapiro-Wilk検定により検討した。
a：臨床的悪化の割合に対するp値はMantel-Haenszel検定を用いた。
b：臨床的悪化までの期間に対するp値は層別log-rank検定を用いた。

●血行力学的パラメータに関する評価

リオシグアト用量調節群はプラセボ群に比べて、平均肺動脈圧、肺血管抵抗の有意な低下と、心拍出量及び心係数の有意な増加を示した。

血行力学的パラメータのベースラインから第12週までの変化量におけるリオシグアト用量調節群とプラセボ群の比較

パラメータ	平均変化量		共分散分析		共分散 分析[a] p値	層別 Wilcoxon検定[b] p値
	リオシグアト 用量調節群	プラセボ群	最小二乗 平均値の差	95%信頼区間		
PCWP（mmHg）	1.08	0.46	0.41	−0.36～1.18	0.2972	0.0830
RAP（mmHg）	−0.20	0.97	−1.01	−2.15～0.13	0.0832	0.0734
PAPsyst（mmHg）	−5.39	0.78	−6.73	−9.43～−4.04	＜0.0001	＜0.0001
PAPdiast（mmHg）	−3.19	−1.12	−2.41	−4.15～−0.68	0.0066	0.0110
PAPmean（mmHg）	−3.93	−0.50	−3.83	−5.61～−2.06	＜0.0001	0.0002
平均全身動脈圧 （mmHg）	−8.54	−1.40	−7.25	−9.60～−4.90	＜0.0001	＜0.0001
SvO_2（%）	3.15	−2.33	5.02	3.20～6.84	＜0.0001	＜0.0001
心拍出量（L/min）	0.93	−0.01	0.93	0.70～1.15	＜0.0001	＜0.0001
心係数（L/min/m^2）	0.54	−0.02	0.56	0.44～0.69	＜0.0001	＜0.0001
PVR （dyn･sec･cm^{-5}）	−223	−8.9	−225.72	−281.37～−170.08	＜0.0001	＜0.0001
PVRi （dyn･sec･cm^{-5}･m^2）	−374	−22.4	−376.81	−468.90～−284.72	＜0.0001	＜0.0001
SVR （dyn･sec･cm^{-5}）	−448	−67.5	−394.57	−472.95～−316.19	＜0.0001	＜0.0001
SVRi （dyn･sec･cm^{-5}･m^2）	−753	−130	−675.31	−800.84～−549.79	＜0.0001	＜0.0001

ITT解析による評価
PCWP：肺毛細血管楔入圧、RAP：右心房圧、PAPsyst：収縮期肺動脈圧、PAPdiast：拡張期肺動脈圧、PAPmean： 平均肺動脈圧、SvO2：混合静脈血酸素飽和度、PVR：肺血管抵抗、PVRi：肺血管抵抗係数、SVR：全身血管抵抗、SVRi： 全身血管抵抗係数
a：ベースライン値を共変量、投与群、国／地域及び割り付け時の層別因子を主効果とした共分散分析
b：層別因子及び国／地域を層とした層別Wilcoxon検定

■有効性のまとめ

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1.0～2.5 mg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（1.5 mg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1.5 mg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機能分類等］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）であった。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（dyn･sec･cm^{-5}）、プラセボ投与群では－73.9±163.1（dyn･sec･cm^{-5}）であった。

〈安全性の結果〉

安全性解析対象例443例中、全ての有害事象はリオシグアト用量調節群89.4％（227/254例）、プラセボ群85.7％（108/126例）、リオシグアト探索的用量群92.1％（58/63例）に認められた。重篤な有害事象は、リオシグアト用量調節群で11.4％（29/254例）、プラセボ群で18.3％（23/126例）、リオシグアト探索的用量群で17.5％（11/63例）に認められた。

副作用*は、リオシグアト用量調節群63.8％（254/162例）、プラセボ群52.4％（66/126例）、リオシグアト探索的用量群61.9％（39/63例）に認められた。主な副作用（いずれかの投与群で5%以上）はリオシグアト用量調節群及びリオシグアト探索的用量群でそれぞれ頭痛51例（20.1％）及び15例（23.8％）、消化不良42例（16.5％）及び7例（11.1％）、浮動性めまい26例（10.2％）及び11例（17.5％）、低血圧22例（8.7％）及び2例（3.2％）、悪心21例（8.3％）及び6例（9.5％）、動悸13例（5.1％）及び2例（3.2％）、末梢性浮腫10例（3.9％）及び5例（7.9％）、嘔吐8例（3.1％）及び4例（6.3％）であった。重篤な副作用は、リオシグアト用量調節群で8例（3.1％）、プラセボ群で5例（4.0％）、リオシグアト探索的用量群で2例（3.2％）に認められた。リオシグアト用量調節群では失神が3例、失神寸前の状態、肝酵素上昇、浮動性めまい、急性腎不全及び低血圧が各1例、リオシグアト探索的用量群では胃炎及び吐血が各1例であった。

投与中止に至った副作用はリオシグアト用量調節群で6例（2.4％）、プラセボ群で5例（4.0％）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

MedDRA version 15.1

＊副作用：治験薬と関連のある有害事象/治験薬投与下

2)安全性試験

1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する国際共同第Ⅲ相試験の長期継続試験（試験11349、CHEST-2）[14,15]

試験デザイン	多施設、国際共同、非盲検、長期継続試験
対象	慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（CHEST-1）にて16週間投与を終了した慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者237例（日本人患者14 例を含む）
主な選択基準	・CHEST-1において16週間の投与を終了した患者
主な除外基準	・CHEST-1で発現した重篤な副作用が継続している患者 ・妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性がある女性で、2つ以上の安全な避妊法を併用していない患者 ・治験への参加又は治験の完了を妨げる医学的障害、状態又はその既往があると治験責任（分担）医師が判断した患者 ・CHEST-1参加中に、治験の条件や治験責任（分担）医師の指示に対する不遵守が認められた患者 ・リオシグアト又は添加剤成分に過敏症のある患者
試験方法	・用量調節期（8週間） CHEST-1の割り付け群ごとに、リオシグアト群はCHEST-1最終日に投与されていた用量と同用量で、プラセボ群はリオシグアト1.0 mgの1 日3回投与から開始した。用量調節期の8週間は用量調節基準（2週間ごとに朝の服薬前に測定したトラフ収縮期血圧を基に用量を決定）に基づき盲検にて投与し、用量調節期終了時に盲検を解除した。 ・主治療期（用量調節期後、実施国においてリオシグアトが製造販売承認を受け、販売が開始されるまで） 治験責任（分担）医師は、必要に応じて、リオシグアトの用量を0.5 mgの1日3回から2.5 mgの1日3回までの範囲で調節した．その際、治験責任（分担）医師は、被験者の血圧、リオシグアトに予想される副作用及びCTEPHの進行を考慮して判断した。 ・安全性追跡期（30日間） 治験薬の投与を中止したすべての被験者には、治験薬終了後30日目に安全性追跡のための来院を指示した。
評価項目	・安全性：有害事象、死亡率、臨床検査など ・有効性：6分間歩行距離、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、臨床的悪化までの期間、Borg CR 10スコアあるいは修正Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH 質問票スコアのそれぞれのベースライン（CHEST-1の第0週）からの変化量、ならびにHealthcare resources 利用の変化 ・その他：薬物動態
解析方法	2013年3月をデータカットオフ日とした中間解析。本試験のベースラインはCHEST-1試験の0週とした。 ［有効性］要約統計量を算出し、統計的検定は行わなかった。 ［安全性］治験薬投与下で発現した有害事象の発現頻度等を算出し、死亡率、心電図、臨床検査値、バイタルサイン及び血液ガス分析のパラメータについては要約統計量を算出した。 ［欠測値の補完方法］第12週及び治験終了時の欠測値はLOCFで補完した。ただし、死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合、以下の評価項目については最悪値で補完した：6分間歩行距離、WHO機能分類、Borg CR 10スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコア。

〈安全性の結果〉

安全性解析対象例237例中、全ての有害事象はリオシグアト群96.8%（150/155例）、プラセボ-リオシグアト群95.1%（78/82例）に認められた。重篤な有害事象発現率は両群で42.2%（100/237例）であった。

副作用*は、リオシグアト群45.2%（70/155例）、プラセボ-リオシグアト群47.6%（39/82例）に認められた。主な副作用（両群の合計が2%以上）は、リオシグアト群及びプラセボ-リオシグアト群でそれぞれ浮動性めまい17例（11.0%）及び7例（8.5%）、消化不良12例（7.7%）及び7例（8.5%）、低血圧6例（3.9%）及び5例（6.1%）、下痢6例（3.9%）及び3例（3.7%）、悪心3例（1.9%）及び4例（4.9%）、頭痛3例（1.9%）及び6例（7.3%）、動悸2例（1.3%）及び4例（4.9%）、末梢性浮腫2例（1.3%）及び3例（3.7%）であった。

重篤な副作用は、リオシグアト群で8例（5.2%）、プラセボ-リオシグアト群で4例（4.9%）に認められ、リオシグアト群では失神及び低血圧が各2例（1.3%）、肺感染、浮動性めまい、精神的機能代償不全及び肺高血圧症が各1例（0.6%）、プラセボ-リオシグアト群では失神2例（2.4%）、プリンツメタル狭心症及び失神寸前の状態が各1例（1.2%）であった。

投与中止に至った副作用は、両群で合計4例（1.7%）に認められ、死亡に至った副作用は認められなかった。

MedDRA version 15.1

＊副作用：治験薬と関連のある有害事象/治験薬投与下

〈有効性の結果〉

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0.5～2.5 mg1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56.5 m、9ヵ月後（215例）で49.7 m、12ヵ月後（172例）で51.3m、18ヵ月後（114例）で51.3 mであった。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86.3 m、9ヵ月後（12例）で80.9 m、12ヵ月後（12例）で62.9 m、18 ヵ月後（9例）で89.6 mであった。

2. 肺動脈性肺高血圧症に対する国際共同第Ⅲ相試験の長期継続試験（試験12935、PATENT-2）[16,17]

試験デザイン	多施設、国際共同、非盲検、長期継続試験
対象	肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する国際共同第Ⅲ相試験（PATENT-1）にて12週間投与を終了した患者396 例（日本人21例を含む）
主な選択基準	PATENT-1において12週間の投与を終了した患者
主な除外基準	・PATENT-1で発現した重篤な副作用が継続している患者 ・妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性がある女性で、2つ以上の安全な避妊法を併用していない患者 ・治験への参加又は治験の完了を妨げる医学的障害、状態又はその既往があると治験責任（分担）医師が判断した患者 ・PATENT-1参加中に、治験の条件や治験責任（分担）医師の指示に対する不遵守が認められた患者 ・リオシグアト又は添加成分に過敏症のある患者
試験方法	・用量調節期（8週間） PATENT-1の割り付け群ごとに、リオシグアト2.5 mg（用量調節群）及び1.5 mg（探索的用量群）はPATENT-1最終日に投与されていた用量と同用量

	で、プラセボ群はリオシグアト1.0 mgの1日3回投与から開始した。リオシグアト探索的用量群の1.5 mg1日3回投与されている被験者は、2.5 mg1日3回投与までの用量調節を行った。用量調節期の8週間は用量調節基準（2週間ごとに朝の服薬前に測定したトラフ収縮期血圧を基に用量を決定）に基づき盲検にて投与し、用量調節期終了時に盲検を解除した。 ・主治療期（用量調節期後、実施国においてリオシグアトが製造販売承認を受け、販売が開始されるまで）治験責任（分担）医師は、必要に応じて、リオシグアトの用量を0.5 mg の1日3回から2.5 mgの1日3回までの範囲で調節した。その際、治験責任（分担）医師は、被験者の血圧、リオシグアトに予想される副作用及びPAHの進行を考慮して判断した。 ・安全性追跡期（30日間） 治験薬の投与を中止した被験者には、治験薬終了後30日目に安全性追跡のための来院を指示した。
評価項目	・安全性：有害事象，死亡率，臨床検査など ・有効性：6分間歩行距離、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（N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide：NT-proBNP）、WHO機能分類、Borg CR10スコアまたは修正Borg呼吸困難スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコアのそれぞれのベースライン（PATENT-1の第0週）からの変化量、臨床的悪化までの期間など ・その他：薬物動態
解析方法	2013年3月をデータカットオフ日とした中間解析。本試験のベースラインはPATENT-1試験の0週とした。 ［有効性］要約統計量を算出し、統計的検定は行わなかった。 ［安全性］治験薬投与下で発現した有害事象の発現頻度等を算出し、死亡率、心電図、臨床検査値、バイタルサイン及び血液ガス分析のパラメータについては要約統計量を算出した。 ［欠測値の補完方法］第12週及び治験終了時の欠測値はLOCFで補完した。ただし、死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合、以下の評価項目については最悪値で補完した：6分間歩行距離、WHO機能分類、Borg CR 10スコア、EQ-5D質問票スコア、LPH質問票スコア。

〈安全性の結果〉

安全性解析対象例396例中、全ての有害事象はリオシグアト用量調節群96.1%（222/231例）、プラセボ-リオシグアト群98.2%（107/109例）、リオシグアト探索的用量群98.2%（55/56例）に認められた。重篤な有害事象はリオシグアト用量調節群49.4%（114/231例）、プラセボ-リオシグアト群55.0%（60/109例）、リオシグアト探索的用量群53.6%（30/56例）に認められた。

副作用*は、リオシグアト用量調節群53.2%（123/231例）、プラセボ-リオシグアト群60.6%（66/109例）、リオシグアト探索的用量群46.4%（26/56例）に認められた。主な副作用（いずれかの投与群で5%以上）は、リオシグアト用量調節群、プラセボ-リオシグアト群及びリオシグアト探索的用量群でそれぞれ浮動性めまい27例（11.7%）、10例（9.2%）及び0例、消化不良17例（7.4%）、9例（8.3%）及び4例（7.1%）、頭痛14例（6.1%）、17例（15.6%）及び1例（1.8%）、低血圧14例（6.1%）、6例（5.5%）及び4例（7.1%）、末梢性浮腫9例（3.9%）、6例（5.5%）及び3例（5.4%）、鼻出血6例（2.6%）、3例（2.8%）及び3例（5.4%）、下痢4例（1.7%）、8例（7.3%）及び1例（1.8%）、胃食道性逆流炎疾患4例（1.7%）、6例（5.5%）及び2例（3.6%）であった。重篤な副作用は、リオシグアト用量調節群で16例（6.9%）、プラセボ-リオシグアト群で9例（8.3%）、リオシグアト探索的用量群で1例（1.8%）に認められた。リオシグアト用量調節では、失神6例、肺出血2例、心房細動、直腸ポリープ、胃腸炎、敗血症、変形性脊椎症、急性腎不全、鼻出血、低酸素症、

肺動脈性肺高血圧症、肺静脈閉塞性疾患、薬疹、低血圧が各1例、プラセボ-リオシグアト群の内訳は、失神3例、心嚢液貯留、腹部不快感、上部腹痛、上部消化管出血、急性間質性肺臓炎、アレルギー性胞隔炎、間質性肺疾患が各1例、リオシグアト探索的用量群は肺動脈性肺高血圧症が各1例であった。投与中止に至った副作用は、リオシグアト用量調節群で10例（4.3%）、プラセボ-リオシグアト群で3例（2.8%）、リオシグアト探索的用量群で1例（1.8%）に認められた。死亡に至った副作用は、リオシグアト用量調節群で2例に認められ、肺出血及び肺炎が各1例、肺動脈性肺高血圧症が1例であった。

MedDRA version 15.1
＊副作用：治験薬と関連のある有害事象/治験薬投与下

〈有効性の結果〉
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患者396例を対象に、本剤0.5～2.5 mg1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52.8 m、9ヵ月後（354例）で52.2 m、12ヵ月後（327例）で51.4 m、18ヵ月後（245 例）で49.6 mであった。
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60.8 m、9ヵ月後（18例）で57.3 m、12ヵ月後（18例）で50.2 m、18ヵ月後（10 例）で69.7 mであった。

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
①特定使用成績調査－終了
慢性血栓塞栓性肺高血圧症及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性および有効性を検討する。

②製造販売後臨床試験（肺動脈性肺高血圧症・REPLACE）[18] －終了

試験の目的	ホスホジエステラーゼ5阻害薬（PDE5阻害薬）で効果不十分な肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象に、PDE5阻害薬からリオシグアトに切り替えた場合の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	国際共同、無作為化、非盲検、並行群間、第Ⅳ相臨床試験
対象	PDE5阻害薬で効果不十分なPAH患者 226例
主な選択基準	・年齢18～75歳（性別不問） ・特発性PAH、遺伝性PAH、薬物・毒物誘発性PAH、結合組織病に伴うPAH、先天性心疾患に伴うPAH、門脈圧亢進症に伴うPAHのいずれかに分類される症候性PAH患者 ・PDE5阻害薬を単独あるいはエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）と併用で6

	週間以上*投与しても効果不十分な患者 ＜PDE5阻害薬＞シルデナフィル≧60 mg/日†あるいはタダラフィル20 mg～40 mg/日 ＜効果不十分の定義＞WHO FC　Ⅲ度かつ6分間歩行距離　165 m～440 m ＊6週間以上、薬剤の種類および投与量に変更がないこと †シルデナフィルの国内承認用法・用量は、成人では1回20 mgを1日3回投与である。
主な除外基準	・リオシグアトによる治療歴のある患者 ・無作為化前30日以内にプロスタサイクリン誘導体（PCA）製剤またはプロスタサイクリン受容体作動薬が投与された患者（ただし、肺血管反応性検査を除く） ・臨床的に明らかな拘束性または閉塞性肺疾患のある患者 ・左室収縮期障害のある患者
試験方法	対象患者をPDE5阻害薬の継続、またはPDE5阻害薬からリオシグアトへの切替えのいずれかの群に1：1の割合で無作為に割付けた。リオシグアト切替え群ではPDE5阻害薬の中止後24あるいは48時間後のWashout期間を経て用量調節期（8週間）としてリオシグアト1.0 mgを1日3回投与より開始し、患者の忍容性に合わせて2週間ごとに1回0.5 mgずつ、最高1回2.5 mg1日3回まで増量し、維持用量を決定した。PDE5阻害薬継続群では前治療から薬剤の種類及び用量を変更することなく、シルデナフィル（1日用量60 mg以上）あるいはタダラフィル（1日用量20～40 mg）を継続投与した。それぞれ投与開始から24週間投与し、主要・副次的評価項目の分析を行った。
主要評価項目	第24週における複合エンドポイントに基づく十分な臨床的改善が示された患者の割合 ＜複合エンドポイントの定義＞次の①および②を満たす ①　次のうち2つ以上の改善を認める ・6MWDが10%以上あるいは30 m以上の延長 ・WHO FCがⅠ度あるいはⅡ度 ・NT-proBNPが30%以上低下 ②全死亡、PAH悪化による入院、PH疾患の進行を含む臨床的悪化を認めない
副次的評価項目	ベースラインから第24週までの6MWD、NT-proBNP、WHO FCの変化、臨床的悪化までの期間
安全性の評価	有害事象、死亡率など
解析方法	［主要評価項目］リオシグアト群とPDE5阻害薬群の比較はPAH臨床分類を層とした層別Mantel-Haenszel検定を用いた（両側有意水準5%）。 ［副次的評価項目］6MWD、NT-proBNP、WHO FCの変化についてはPAH臨床分類を層とした層別Wilcoxon検定を用いて群間を比較した。臨床的悪化までの時間はKaplan-Meier法を用いて推定した。ベースラインから第24週までの6MWD、NT-proBNP、WHO FCの変化、臨床的悪化までの期間の順に階層的に解析された（有意水準5%）。 ［欠測値の補完］第24週の欠測値はLOCFで補完した。ただし、試験期間中の死亡例の6MWDおよびWHO FCは最悪値（0 mおよびⅤ度）で補完した。

〈有効性の結果〉

■主要評価項目

●第24週における複合エンドポイントに基づく十分な臨床的改善が示された患者の割合

第24週における複合エンドポイントに基づく十分な臨床的改善を示した患者の割合は、リオシグアト群41%（45/111例）、PDE5阻害薬群20%（23/113例）であり、リオシグアト群はPDE5阻害薬群に比べて有意な改善を示した［オッズ比（95%CI）：2.78（1.53～5.06）、p=0.0007、PAH臨床分類を層とした層別Mantel-Haenszel検定］

第24週における複合エンドポイントの各要素を満たす患者の内訳

N（%）	リオシグアト群（n=111）	PDE5阻害薬群（n=113）
6MWDが≧10%あるいは≧30 mの延長*	58（52）	42（37）
WHO FC Ⅰ/Ⅱ*	49（44）	26（23）
NT-proBNPが≧30%低下*	32（29）	30（27）
臨床的悪化を認めない	110（99）	103（91）

FAS解析　＊LOCF

第24週における臨床的悪化の初回イベント発現例

N（%）	全体	イベントの内訳	
		PAH疾患の進行	PAH悪化による入院
リオシグアト群（n=111）	1（1）	0	1（1）*1
PDE5阻害薬群（n=113）	10（9）	1（1）*2	9（8）*3
リオシグアト vs PDE5阻害薬 オッズ比（95%CI）	0.10（0.01-0.73） p=0.0047*4		

FAS解析
＊1：第11週にトレプロスチニル皮下注射を開始
＊2：その後死亡
＊3：うち2例はその後死亡、1例はその後疾患の進行を認めた
＊4：PAH臨床分類を層とした層別Mantel-Haenszel検定

■副次評価項目

●6分間歩行距離の変化

ベースラインから第24週までの6分間歩行距離の平均変化量はリオシグアト群で36 m、PDE5阻害薬群で14 mであった［群間差 -23m（95%CI：5～40）、p=0.054、PAH臨床分類を層とした層別Wilcoxon検定］。

●NT-proBNPの変化

ベースラインから第24週までにおけるNT-proBNPの変化について、各群の平均変化量はリオシグアト群で-88 pg/mL、PDE5阻害薬群で81 pg/mLであった。

●WHO FCの変化

ベースラインから第24週までにおけるWHO FCの変化について、リオシグアト群ではⅠ度以上の改善が認められた患者の割合が44%、変化なしが54%、Ⅰ度以上の悪化が認められた患者の割合が2%であった。一方、PDE5阻害薬群ではそれぞれ23%、72%、5%であった［群間差 -0.26（95%CI：-0.42～-0.11）］。

●臨床的悪化までの期間

臨床的悪化までの期間について、リオシグアト群のPDE5阻害薬群に対するハザード比は0.10（95%CI：0.01～0.79）であった。

〈安全性の結果〉

安全性解析対象症例225例中、全有害事象はリオシグアト群71％（79/111例）、PDE5阻害薬群66％（75/114例）に認められた。主な有害事象はリオシグアト群で低血圧が15例（14％）、頭痛が14例（13％）、消化不良が10例（9％）など、PDE5阻害薬群で頭痛が8例（7％）、上気道感染、咳嗽がそれぞれ7例（6％）ずつであった。重篤な有害事象はリオシグアト群8例（7％）、PDE5阻害薬群19例（17％）に認められ、その内訳はリオシグアト群で低血圧が2例、PDE5阻害薬群で肺炎、PAHの悪化、PHの悪化がそれぞれ2例ずつであった。投与中止に至った有害事象はリオシグアト群6例（5％）、PDE5阻害薬群1例（1％）に認められ、その内訳はリオシグアト群で労作時呼吸困難が2例、右室不全、上腹部痛、下痢、倦怠感、めまい、頭痛、呼吸困難、低血圧が各1例、PDE5阻害薬群で新たな肺血管拡張薬の開始に伴う有害事象が1例であった。死亡に至った有害事象はPDE5阻害薬群の3例（3％）に認められ、その内訳は脱水、PAHの悪化、PHの悪化が各1例であった。

MedDRA version 17.1

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〈慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症〉－終了

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、全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集する。

承認条件は「Ⅰ.5.(1) 承認条件」の項を参照。

(7)その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

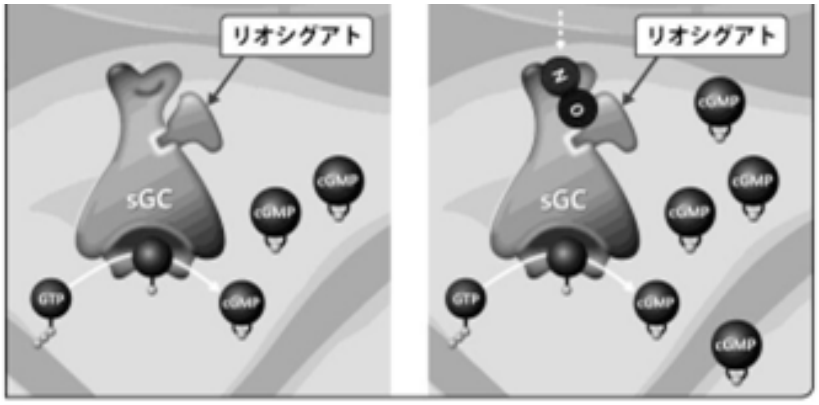
２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

可溶性グアニル酸シクラーゼ（soluble guanylate cyclase：sGC）は、血管内皮細胞由来の一酸化窒素（NO）に対する受容体であり、心肺系における重要な酵素である。このNO-sGC経路の活性化により、血管緊張、細胞増殖、線維化及び炎症など細胞機能の調節に重要な役割を果たすシグナル伝達分子である環状グアノシン一リン酸（cGMP）の産生が促進される。肺高血圧症の病態生理には、NO産生の減少及び利用率の低下、並びに組織中のcGMP濃度の低下を伴う内皮細胞機能障害がある。従って、sGC刺激剤は、種々の急性及び慢性肺血管障害により機能低下したNO-sGC-cGMP経路を回復させることでcGMP濃度を増加させ、治療効果を示す可能性がある。また、sGC刺激剤は、NO産生が重度に低下又は欠如した場合にも効果を発揮すると考えられる。

リオシグアトは、血管平滑筋細胞において、NO非依存的にsGCを直接刺激する作用とNOに対するsGCの感受性を高める作用によりcGMP濃度を増加させる結果、肺高血圧症を改善することが*in vitro*及びマウスによる試験において示唆された。[19)]

sGCを直接刺激し、cGMPの産生を促進　　NOに対するsGCの感受性を高める



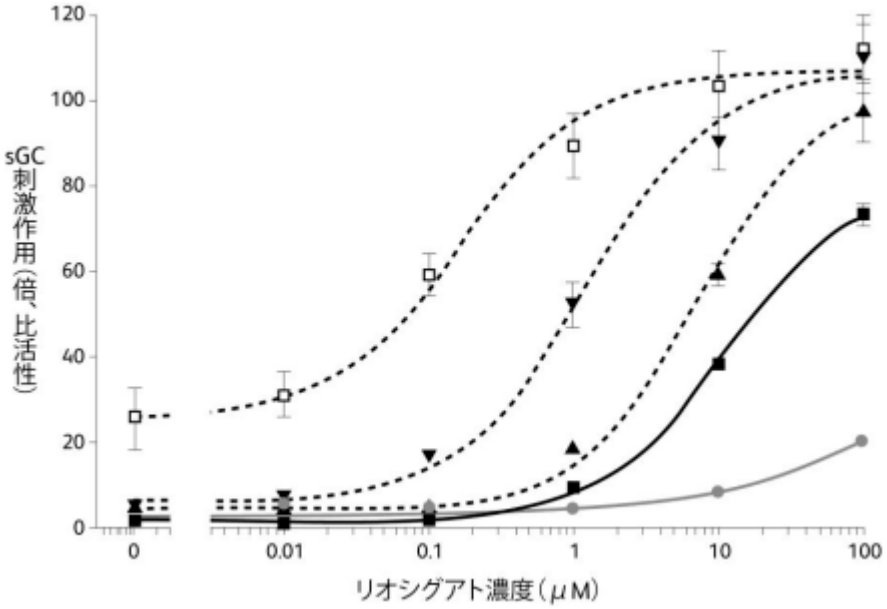
肺高血圧症に対するリオシグアトの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激作用（*in vitro*）

①精製sGC[19]

高度に精製した組換え体sGC及び［^{32}P］標識GTPにリオシグアト0.01～100 μMを添加し、NO供与体ジエチルアミン／NO複合体（DEA/NO）0.001～0.1 μMの存在下／非存在下、並びにsGC阻害薬（ODQ）100 μMの存在下において生成される［^{32}P］標識cGMPを測定してsGCに対する比活性を算出した。DEA/NO非存在下（リオシグアト単独）において、0.1～100 μM で濃度依存的なsGC刺激作用を示し、DEA/NOの存在下において検討した濃度範囲でsGC活性は相乗的に増強した。一方、リオシグアトによるsGC刺激作用はODQにより阻害された。



リオシグアトによる精製sGCの刺激作用

■：リオシグアト単独（0.01～100 μM）、▲：DEA/NO 0.001 μM添加、▼：DEA/NO 0.01 μM添加、□：DEA/NO 0.1 μM添加、●：ODQ添加
sGCの比活性をベースライン値（239±7 nmol/mg/min及びODQ群については178±14 nmol/mg/min）に対する割合で表示した（平均値±SEM、n＝4～8）

②sGC過剰発現CHOレポーター細胞株[20]

sGC過剰発現チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）レポーター細胞株にリオシグアト0.003～10 μMを添加し、sGC刺激作用の指標としてイクオリンの発光量を測定した結果、リオシグアトは濃度依存的なsGC刺激作用を示し、その最小有効濃度は100 nMであった。

また、sGC過剰発現CHOレポーター細胞株を用いて、リオシグアト0.8 nM～25 μM単独又はNO供与体（SIN-1）100～500 nM併用におけるsGC刺激作用の50％有効濃度（EC_{50}）を算出した。sGC刺激作用のEC_{50}値は、リオシグアト単独で180 nMであり、SIN-1（500 nM）併用時のEC_{50}値は1 nMまで低下した。

③血管内皮細胞[21)]

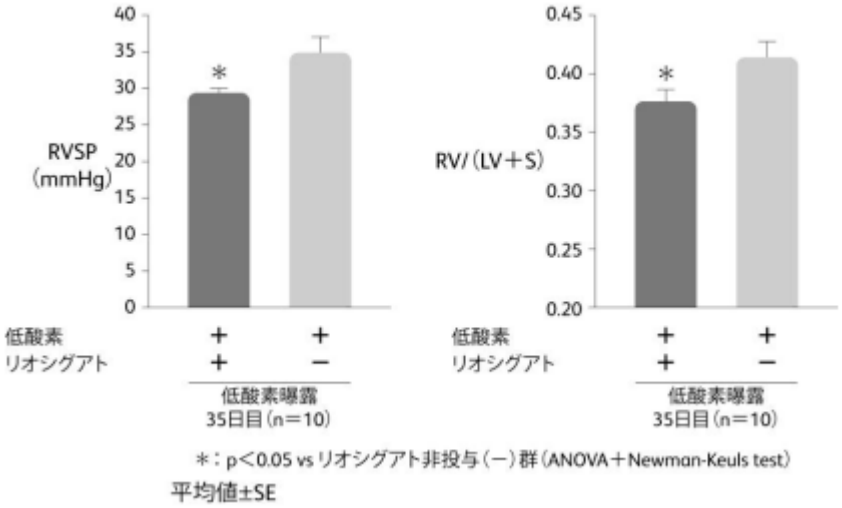
ブタの動脈血管より調製した血管内皮細胞にリオシグアト0.001～1 μMを添加し、NO供与体（DEA/NO）0.01～1 μMの存在下/非存在下、sGC阻害薬（ODQ）10 μMの存在下において、［^{125}I］標識抗cGMP抗体を用いた放射免疫測定により、産生されたcGMPを測定した。リオシグアトは0.01～1 μMで濃度依存的に内皮細胞内のcGMP濃度を増加させ、DEA/NOとの併用により相乗的なcGMP濃度の増加がみられた。一方、リオシグアトによるsGC刺激作用はODQにより阻害された。

また、ブラジキニン（30 nM）処置により内皮細胞のNO放出を促進させたところ、細胞内cGMPは0.98 pmol/ウェルから1.65 pmol/ウェルに増加した。さらに、リオシグアト0.03～3 μMとブラジキニン30 nMを併用したところ、細胞内cGMP濃度は11.96～49.60 pmol/ウェルに増加し、血管内皮細胞においてリオシグアト単体よりも内因性NO存在下でcGMP濃度の増加が確認された。

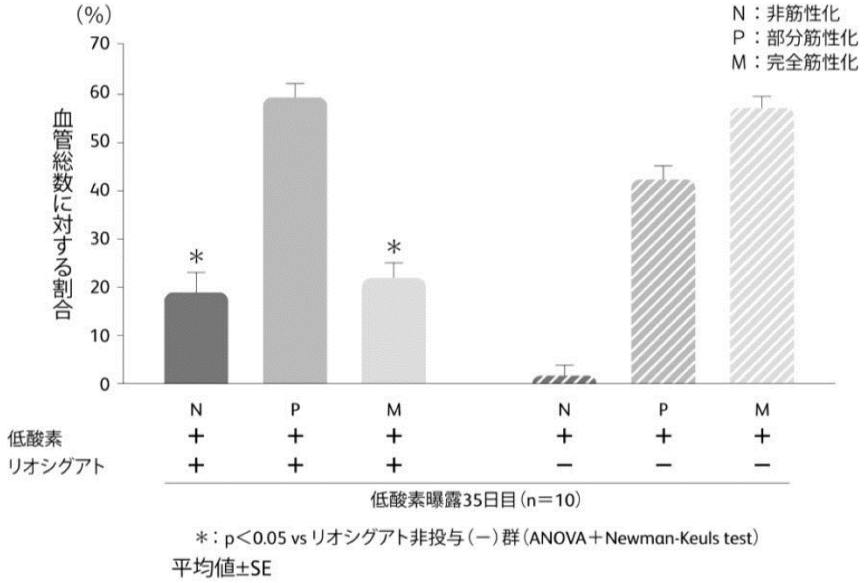
2）肺高血圧症モデルに対する作用（マウス、ラット）[19)]

①低酸素誘発肺高血圧症マウスモデルにおける作用

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデルにおいて、低酸素曝露21日目から35日目までリオシグアト10 mg/kg又は媒体（2%メチルセルロース溶液）を1日1回反復経口投与した。リオシグアト投与群の右室収縮期圧及び右室心筋重量比はそれぞれ29.0±0.6 mmHg及び0.37±0.01で、媒体投与群の34.8±1.9 mmHg及び0.41±0.01と比べ有意に低下した。また、リオシグアト投与群における肺小動脈の非筋性化血管の割合は18.9±3.9%で、媒体投与群の1.0±0.5%と比べ有意に増加した。一方、リオシグアト投与群における筋性化血管の割合は、媒体投与群と比べ有意に減少した。



低酸素誘発肺高血圧症マウスモデルにおけるリオシグアト経口投与の右室収縮期圧（RVSP）及び右室心筋重量比〔右室/（左室＋中隔）〕（RV /（LV＋S））に対する作用

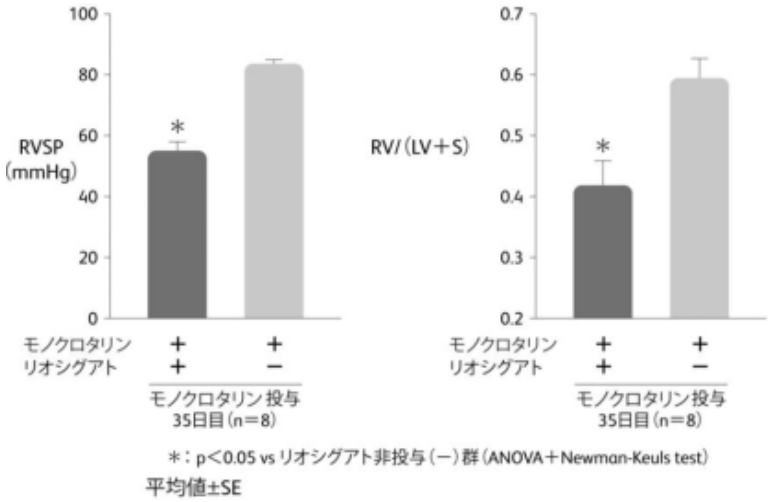


低酸素誘発高血圧症マウスモデルにおけるリオシグアト経口投与の肺小動脈の筋性化度に対する作用

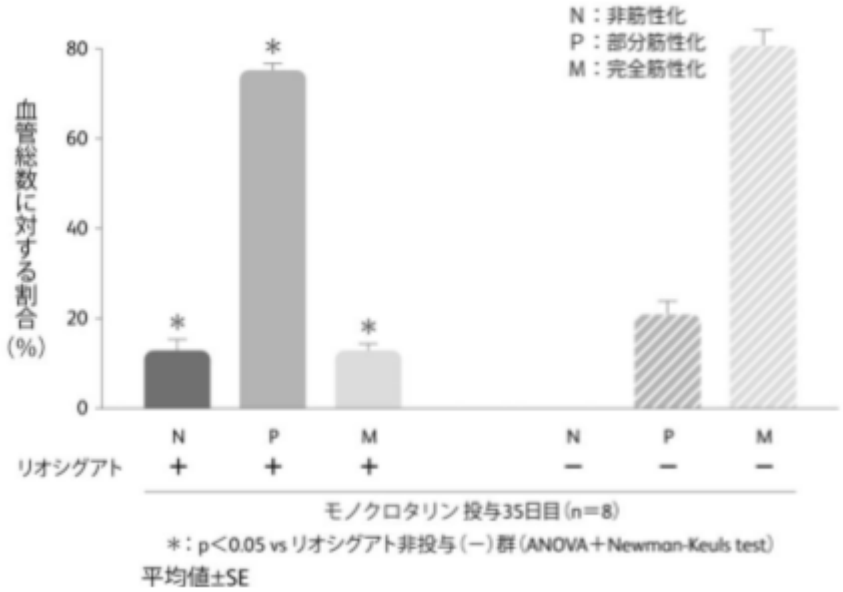
血管径20～70 μmの肺小動脈について、「非筋性化（N）」「部分筋性化（P）」「完全筋性化（M）」に分け、各血管数を求め、それぞれの血管総数に対する割合を示す。各肺について合計80～100本の腺房内血管を分析した。

②モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおける作用

モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて、モノクロタリン（60 mg/kg）投与21日目から35日目までリオシグアト10 mg/kg又は媒体（2%メチルセルロース溶液）を1日1回反復経口投与した。リオシグアト投与群の右室収縮期圧及び右室心筋重量比はそれぞれ55.4±2.5 mmHg及び0.42±0.04で、媒体投与群の84.1±0.6 mmHg及び0.60±0.03と比べ有意に低下した。また、リオシグアト投与群は媒体投与群と比べて、完全な筋性化肺動脈の割合が有意に減少し、非筋性化肺動脈の割合が有意に増加した。



モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおけるリオシグアト経口投与の右室収縮期圧（RVSP）及び右室心筋重量比〔右室 /（左室＋中隔）〕（RV /（LV＋S））に対する作用



モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおける リオシグアト経口投与の肺小動脈の筋性化度に対する作用

血管径20～70 μmの肺小動脈について、「非筋性化（N）」「部分筋性化（P）」「完全筋性化（M）」に分け、各血管数を求め、それぞれの血管総数に対する割合を示す。各肺について合計80～100本の腺房内血管を分析した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

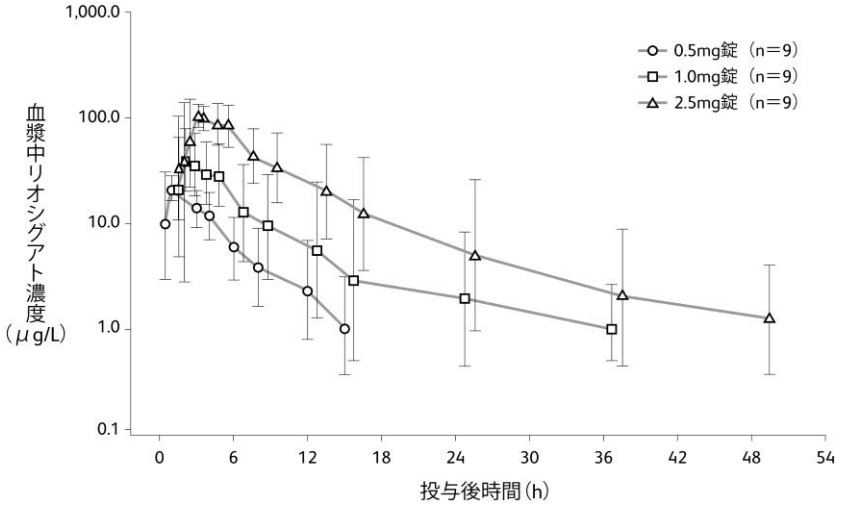
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

①単回投与[4)]

日本人健康成人男性27例に本剤0.5、1.0及び2.5 mg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、C_{max}及びAUCは用量に応じて増加した。

また代謝物M-1の血漿中濃度は投与後4時間でピークに達し、C_{max}及びAUCは用量に応じて増加したが、その増加の程度は用量比より小さかった。



本剤 0.5、1.0 及び 2.5 mg 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）

本剤 0.5、1.0及び2.5 mg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	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.5 mg （n=9）	22.9/31.5	1.0(0.5-1.5)	106/56.4	4.15/46.1
1.0 mg （n=9）	49.7/23.6	1.0(0.5-1.5)	272/101	6.33/86.4
2.5 mg （n=9）	126/17.1	1.5(0.75-4.0)	824/70.9	7.59/47.2

a：中央値（範囲）

本剤 0.5、1.0及び2.5 mgを空腹時単回投与した際の代謝物M-1の薬物動態学的パラメータ
（幾何平均値/幾何CV%）

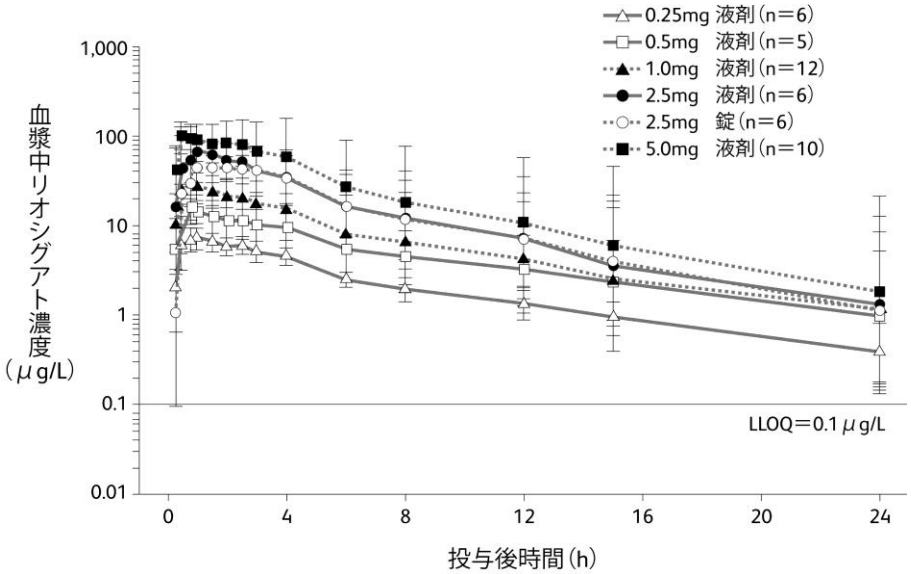
投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.5 mg （n=9）	10.1/26.2	4.0(4.0-12.0)	218/11.2	13.0/19.0
1.0 mg （n=9）	14.4/58.5	4.0(4.0-12.0)	342/18.1	17.6/22.6
2.5 mg （n=9）	25.9/66.2	4.0(4.0-12.0)	690/41.5	16.3/21.1

a：中央値（範囲）

②単回投与（外国人データ）[6)]

健康成人男性58例に本剤0.25、0.5、1.0、2.5、5.0 mg（液剤）及び2.5 mg（錠剤）を単回経口投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は投与0.5～1.5時間後にピークに達し、消失半減期は約5～10時間であった。血漿中リオシグアト濃度及びAUCは用量比例性を示したが、個体差が大きかった。

また代謝物M-1の血漿中濃度は投与後4時間でピークに達し、消失半減期は約11～14時間であった。



本剤 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0 mg（液剤）及び2.5 mg（錠剤）を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）

本剤 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0 mg（液剤）及び2.5 mg（錠剤）を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	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.25 mg 液剤（n=6）	7.87/27.5	0.75 (0.5-2.0)	53.8/26.9	7.50/40.9
0.5 mg 液剤 （n=5）	15.5/25.8	0.5 (0.5-0.75)	128/72.9	9.27/68.2
1.0 mg 液剤 （n=12）	30.2/35.3	0.75 (0.5-1.5)	206/108	7.99/71.4
2.5 mg 液剤 （n=6）	74.0/24.5	1.0 (0.5-2.5)	414/117	8.98/81.2
5.0 mg 液剤 （n=10）	109/36.1	1.5 (0.5-4.0)	666/126	6.18/74.3
2.5 mg 錠剤 （n=6）	63.5/49.2	0.88 (0.5-3.0)	349/83.3	5.32/55.0

a：中央値（範囲）

注）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に対して承認されている用法及び用量は、1 回 0.5～2.5 mg、1 日 3 回である。

本剤 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0 mg（液剤）及び2.5 mg（錠剤）を単回投与した際の
代謝物M-1の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.25 mg 液剤（n=6）	2.32/65.5	8.0(3.0-12.0)	62.3/54.2	11.1/31.2
0.5 mg 液剤 （n=5）	2.75/69.8	4.0(4.0-15.0)	103/48.6	17.7/26.1
1.0 mg 液剤 （n=12）	8.40/64.8	8.0(2.0-24.0)	215/30.9	13.5/28.0
2.5 mg 液剤 （n=6）	27.9/77.3	4.0(2.5-12.0)	661/25.6	13.9/26.3
5.0 mg 液剤 （n=10）	53.7/69.0	4.0(2.5-12.0)	1203/43.3	12.1/12.7
2.5 mg 錠剤 （n=6）	27.3/40.6	4.0(4.0-12.0)	640/17.4	11.4/9.1

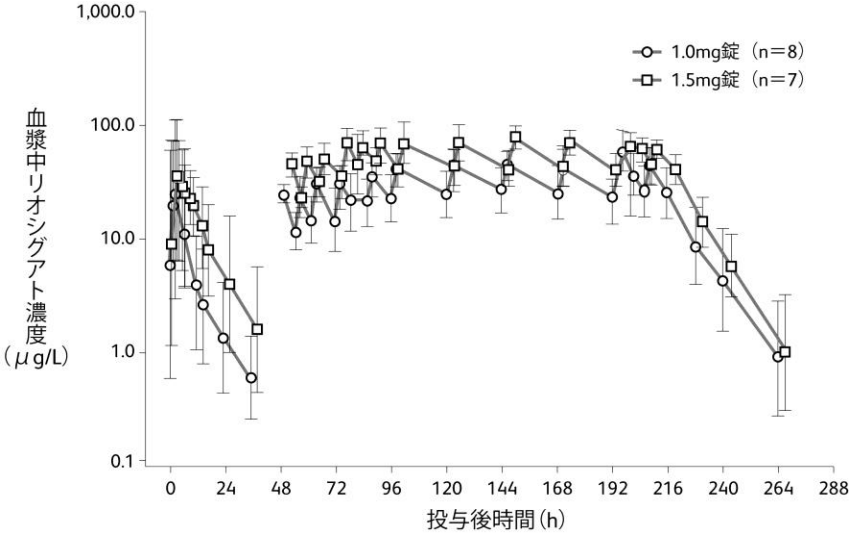
a：中央値（範囲）

注）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に対して承認されている用法及び用量は、1 回 0.5～2.5 mg、1 日 3 回である。

③反復投与 [7)]

日本人健康成人男性15例に本剤1.0及び1.5 mg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C_{max}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。

血漿中代謝物M-1濃度がピークに達したのはリオシグアトよりも遅く、消失も緩やかであった。定常状態において、代謝物M-1の$AUC_{(0-7)}$及びC_{max}は、リオシグアト及びM-1の和の約40%であった。



本剤1.0及び1.5 mg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）

本剤1.0及び1.5 mg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	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	$AUC_{(0-7)}$（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
1.0 mg、1日3 回（n＝8）	59.9/35.8	1.50(0.5-4.0)	325/40.3	9.69/28.7
1.5 mg、1日3 回（n＝7）	101/27.6	1.50(0.5-4.0)	516/29.3	9.17/25.7

a：中央値（範囲）

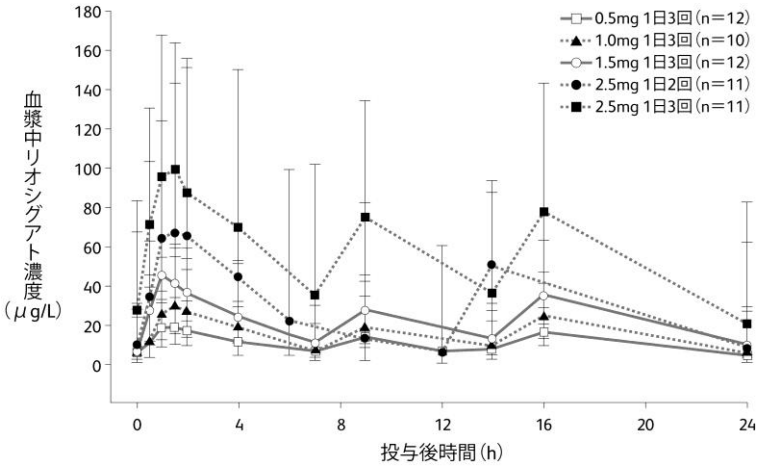
本剤1.0及び1.5 mgを1日3回7日間反復投与した際の定常状態における代謝物M-1の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	$AUC_{(0-7)}$（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
1.0 mg、1日3 回（n＝8）	36.8/25.1	4.0(0.5-4.0)	224/23.4	16.6/24.6
1.5 mg、1日3 回（n＝7）	59.5/31.6	4.0(1.5-6.97)	368/31.5	17.7/20.0

a：中央値（範囲）

④反復投与（外国人データ）[8)]

外国人健康成人男性54例に本剤0.5、1.0、1.5及び2.5 mgを1日3回又は2.5 mgを1日2回10日間反復経口投与したとき、血漿中リオシグアト及び代謝物M-1濃度は投与期間を通してほぼ一定であった。



本剤0.5、1.0、1.5及び2.5 mgを1日3回又は2.5 mgを1日2回10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）

本剤0.5、1.0、1.5及び2.5 mgを1日3回又は2.5 mgを1日2回10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	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC [b]（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.5 mg、1 日3 回（n=12）	21.6/57.9	1.0(0.5-4.0)	91.5/87.3	8.48/64.0
1.0 mg、1 日3 回（n=10）	34.2/55.4	1.0(0.5-2.0)	136/95.0	7.90/79.2
1.5 mg、1 日3 回（n=12）	46.9/37.4	1.0(0.5-2.0)	184/65.6	7.91/94.2
2.5 mg、1 日2 回（n=11）	83.6/66.9	2.0(1.0-4.0)	405/141	8.86/98.6
2.5 mg、1 日3 回（n=11）	106/58.6	1.0(0.5-2.0)	482/76.9	6.74/88.3

a：中央値（範囲）b：1日3回投与群＝$AUC_{(0-7)}$、1日2回投与群＝$AUC_{(0-12)}$

注）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に対して承認されている用法及び用量は、1回0.5～2.5 mg、1日3回である。

本剤0.5、1.0、1.5及び2.5 mgを1日3 回又は2.5 mgを1日2回10日間反復投与した際の
定常状態における代謝物M-1の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC [b]（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.5 mg、1 日3 回（n=12）	17.8/31.6	2.0(1.5-4.0)	109/33.2	16.2/24.3
1.0 mg、1 日3 回（n=10）	37.5/22.4	4.0(2.0-4.0)	227/18.1	14.7/21.4
1.5 mg、1 日3 回（n=12）	49.8/28.6	2.0(1.5-4.0)	305/29.0	15.4/39.8
2.5 mg、1 日2 回（n=11）	56.3/38.9	4.0(1.5-9.0)	535/34.2	15.6/29.4
2.5 mg、1 日3 回（n=11）	83.5/34.9	4.0(0.0-4.0)	505/31.7	14.0/37.6

a：中央値（範囲）b：1日3回投与群＝$AUC_{(0-7)}$、1日2回投与群＝$AUC_{(0-12)}$

注）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に対して承認されている用法及び用量は、1回0.5～2.5 mg、1日3回である。

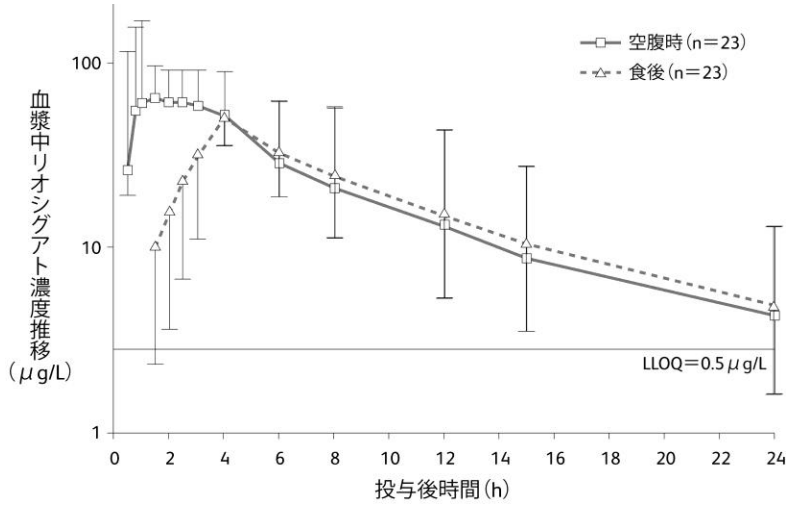
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

■食事の影響（外国人データ）[22]

健康成人男性23例に本剤2.5 mgを食後（高脂肪食・高カロリー食摂取30分後）又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与では空腹時と比較してC_{max}は35.3%低下したが、AUCは低下しなかった。



本剤2.5 mgを食後又は空腹時単回経口投与した際の
血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）

本剤2.5 mgを食後又は空腹時単回経口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%）

	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
空腹時投与時（n=23）	84.2/37.5	1.0 (0.5-4.0)	572/80.6	5.54/72.1
食後投与時 （n=23）	54.8/28.7	4.0 (1.5-6.0)	506/74.5	6.14/66.1

a：中央値（範囲）

■併用薬の影響［「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照］

①ニトログリセリン（外国人データ）[23]

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2.5 mg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0.4 mg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。

②シルデナフィルクエン酸塩（外国人データ）[24]

シルデナフィルクエン酸塩20 mg 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0.5 mgをシルデナフィルクエン酸塩20 mg投与3時間後、さらに1.0 mg 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乗せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められた。

③ケトコナゾール※（外国人データ）[25]

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0.5 mgを単独又はケトコナゾール400 mg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。

※経口剤国内未発売

④制酸剤（外国人データ）[26,27]

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2.5 mgを単独又は水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤10 mL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C_{max}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。

⑤ボセンタン（日本人及び外国人データ）[28,29]

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。

⑥オメプラゾール（外国人データ）[26,30]

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2.5 mgを単独又はオメプラゾール40 mg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投与による本剤のC_{max}及びAUCの低下はそれぞれ35%及び26%であった。

⑦クラリスロマイシン（外国人データ）[31]

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1.0 mgを単独又はクラリスロマイシン500 mg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C_{max}が4%上昇し、AUCが41%増加した。

⑧アセチルサリチル酸（外国人データ）[32]

健康成人15例を対象としたクロスオーバー試験により、本剤2.5 mgを単独又はアセチルサリチル酸500 mgを併用投与したときの血小板機能に対する影響を検討した。

アセチルサリチル酸は血小板凝集能に影響を及ぼしたが、本剤との併用でその影響が増大することはなかった。

⑨ミダゾラム（外国人データ）[33]

健康成人22例を対象としたクロスオーバー試験により、ミダゾラム7.5 mgを単独投与又は本剤2.5 mgを1日3回3日間反復投与後に本剤2.5 mg1日3回投与とミダゾラム7.5 mg単回投与を併用した。その結果、本剤の併用投与はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさず、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった。

⑩ワルファリン（外国人データ）[34]

健康成人22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2.5 mg又はプラセボを1日3回10日間反復投与し、投与7日目にワルファリン25 mgを単回投与したときの薬力学的相互作用を検討した。その結果、定常状態での本剤2.5 mg1日3回投与は、プラセ

ボ併用投与と比べてプロトロンビン時間及び血液凝固第Ⅶ因子活性に影響を及ぼさないことが確認され、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった。

⑪抗HIV薬（外国人データ）[35,36]

抗HIV薬を6週間以上継続して投与中のPAHを合併していないHIV患者（41例）を対象とした単群オープンラベル試験において、本剤0.5 mg及び抗HIV薬を併用したときの薬物動態学的相互作用及び安全性を、健康成人を対象とした本剤の単回投与試験2試験（試験11261：16例／食後投与、試験13009：24例／空腹時投与）の結果をヒストリカルコントロールとして検討した（製造販売後臨床試験）。

抗HIV薬に本剤0.5 mgを空腹時単回併用投与したときの本剤0.5 mg単独投与時（食後および空腹時）に対するリオシグアトのAUCの比は1.06～2.84、本剤0.5 mg単独投与時（空腹時）に対するリオシグアトのAUC及びC_{max}の比はそれぞれ、0.97～2.59及び0.90～1.29であった。本剤を併用したHIV患者41例中10例（15件）で有害事象が認められ、主な事象は頭痛（4例）、倦怠感（2例）であった。重篤な有害事象、死亡あるいは投与中止に至る有害事象は認められなかった。

抗HIV薬併用下におけるリオシグアト単回投与時のリオシグアトの薬物動態パラメータ及びリオシグアト単独投与時に対する抗HIV薬併用時のリオシグアトのAUC、C_{max}の比

	AUC (μg･h/L)	C_{max} (μg/L)	幾何平均値の比（90%CI）［リオシグアト＋抗HIV薬併用 vs リオシグアト(空腹時)単独］	幾何平均値の比（90%CI）［リオシグアト＋抗HIV薬併用 vs リオシグアト(空腹時＋食後)単独］	
			AUC比	AUC比	C_{max} 比
エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル併用群（8 例）	95.5 (105)*	14.2 (56.3)	1.06 (0.62, 1.83)*	0.97 (0.54, 1.74)*	0.90 (0.67, 1.19)*
エムトリシタビン/リルピビリン/テノホビル併用群（8 例）	185 (103)	16.3 (23.0)	2.06 (1.24, 3.44)	1.88 (1.08, 3.27)	1.02 (0.77, 1.37)
エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル併用群（8 例）	185 (74.1)	20.4 (25.9)	2.06 (1.24, 3.44)	1.88 (1.08, 3.28)	1.29 (0.97, 1.71)
アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン併用群（8 例）	255 (65.8)	20.0 (46.4)	2.84 (1.70, 4.73)	2.59 (1.49, 4.51)	1.27 (0.95, 1.68)
HIV プロテアーゼ阻害剤含有レジメン併用群**（8 例）	116 (74.6)	15.8 (41.0)	1.29 (0.77, 2.15)	1.18 (0.68, 2.05)	1.00 (0.75, 1.33)

幾何平均値（%CV値）

＊n=7

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

⑫抗HIV薬（*in vitro*）[37]

in vitro 試験において、抗HIV薬の各成分の存在下（最大濃度50 μM）でヒトリコンビナントCYP1A1及びCYP3A4とリオシグアトをインキュベーション（プレインキュベーションあり又はなし）したところ、CYP1A1を介したリオシグアトの代謝物M-1の生成はリルピビリン、アバカビル、リトナビル、エファビレンツ、コビシスタット、エルビテグラビルによって阻害された。また、CYP3A4を介したリオシグアトの代謝物M-1の生成はリトナビル、コビシスタット、ダルナビル、アタザナビル、リルピビリン、テノホビル、エルビテグラビル、エファビレンツ、ドルテグラビル、アバカビルによって阻害された。

また、ヒト肝細胞を用いた試験より、リオシグアト、CYP1A1基質（グラニセトロン：7-ヒドロキシグラニセトロンへの代謝）及びCYP3A4基質（ミダゾラム：1-ヒドロキシミダゾラムへの代謝）の抗HIV薬非存在下に対する存在下の肝クリアランス比（CL_h比）を算出した。リオシグアトのCL_h比は、CYP1A1基質のCL_h比と相関していたが（相関係数r=0.96、決定係数r^2=0.92）、 CYP3A4基質とは相関していなかった（r=－0.31、r^2=0.10）。リオシグアトの代謝には主に CYP1A1 が関与することが確認された。

ヒトリコンビナントCYP1A1及びCYP3A4におけるリオシグアト代謝物M-1の生成に対する抗HIV薬の阻害能

試験薬*	IC_{50} [μM]			
	CYP1A1		CYP3A4	
	プレインキュベーションなし	プレインキュベーションあり	プレインキュベーションなし	プレインキュベーションあり
アバカビル	11	8.9	47	21
アタザナビル	>50	>50	0.24	0.22
コビシスタット	40	48	0.12	0.11
ダルナビル	>50	>50	0.17	0.28
ドルテグラビル	>50	>50	18	3.9
エファビレンツ	35	23	11	6.4
エルビテグラビル	～50†	13	8.8	5.0
エムトリシタビン	>50	>50	>50	>50
ラミブジン	>50	>50	>50	>50
リルピビリン	0.76	0.11	0.80	0.47
リトナビル	12	17	0.08	0.08
テノホビル	>50	>50	5.5	5.4
クラリスロマイシン	>50	>50	2.6	0.80
ケトコナゾール	0.32	0.51	0.12	0.21

＊各試験薬の最大阻害濃度：50μM

†最高濃度における残存活性：対照の52.6%

IC_{50}：50%阻害濃度

⑬イトラコナゾール及びボリコナゾール（*in vitro*）[38]

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*in vitro*で評価し、これらの薬剤を臨床で併用したときのリオシグアトの曝露量への影響を推定した。

*in vitro*におけるイラコナゾール及びボリコナゾールの

CYP1A1を介したリオシグアトの代謝に対するIC_{50}は、

・イトラコナゾール：0.12μM

・ボリコナゾール：＞200μM

CYP3A4を介したリオシグアトの代謝に対するIC_{50}は、

・イトラコナゾール：0.061μM

・ボリコナゾール：0.26μM

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。

以上より、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られる。

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

肺動脈性肺高血圧症患者又は慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続試験において、642症例の患者から得られた本剤及びその代謝物M-1の血漿中濃度データ5245及び5246ポイントに基づき、最終モデルを本剤及び代謝物M-1それぞれに対する経口1-コンパートメントモデルとして解析した。[28,29]

(2) 吸収速度定数

＜参考＞（外国人データ）[39]

海外第Ⅱ相試験の母集団薬物動態解析により推定された吸収速度定数：平均2.15/h（個体間変動111.4%）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

＜参考＞（外国人データ）[39]

海外第Ⅱ相試験の母集団薬物動態解析により推定された見かけの全身クリアランス（CL/F）：平均1.82 L/h（個体間変動45.3%）

(5) 分布容積

＜参考＞（外国人データ）[40]

絶対的バイオアベイラビリティ試験において算出した定常状態における分布容積は、約30 L

（0.38 L/kg）であった。

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

①健康成人男性被験者における母集団PK（外国人データ）[41]

(1)解析方法

経口 2 コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

第Ⅰ相反復投与試験における本剤及びその代謝物M-1の薬物動態（PK）は、いずれも本剤の一次吸収に伴う2-コンパートメントモデルで示された。本剤又は代謝物M-1のPKパラメータに用量及び時間に依存した変化はみられず、クリアランスの個体間変動は本剤で比較的高く、代謝物M-1で中程度であった。

②腎及び肝機能障害における母集団PK（外国人データ）[42]

(1)解析方法

リオシグアトと代謝物M-1に対する2 コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

本剤及びその代謝物M-1の腎クリアランスは、主にクレアチニン・クリアランスを指標とした腎機能によって決まることから、腎クリアランスは中等度及び重度の腎機能障害により明らかな影響を受ける。しかしながら、外国人腎機能障害患者を対象とした試験から得たデータを併合して解析した結果、全身クリアランスに対する腎クリアランスの割合は、本剤で10% 未満、代謝物M-1で20%程度と小さく、全身クリアランスに対する腎機能障害の影響はわずかであり、曝露量の変化は中程度であると示唆される。また、本剤の全身クリアランスの推定値は1.9L/hであった。

肝機能障害患者を対象とした試験から得たデータを併合して解析した結果、肝機能に対するバイオマーカー（アルブミン、ビリルビンなど）及びChild-Pugh分類は、本剤及び代謝物M-1 のクリアランスに影響を与えなかった。

③第Ⅱ相試験における母集団PK/PD（外国人データ）[39]

(1)解析方法

一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルならびにリオシグアト及び代謝物 M-1 それぞれに対する 1-コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

肺高血圧症患者を対象とした第Ⅱ相反復投与試験における本剤及びその代謝物M-1の濃度は、単純な直線性の1-コンパートメントモデルで示された。主要治療期3ヵ月間の本剤及び代謝物M-1のPKパラメータに用量及び時間に依存した変化はみられず、PKパラメータの個体間変動は中程度以上で、特に本剤の吸収過程とクリアランスのばらつきが大きかった。

④第Ⅲ相試験における母集団PK/PD（日本人・外国人データの併合解析）[28,29]

(1)解析方法

リオシグアトと代謝物M-1に対する経口1 コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

肺動脈性肺高血圧症患者又は慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続試験における本剤及びその代謝物M-1のPKは、それぞれ1-コンパートメントモデル（本剤のモデルでは一次吸収を伴う）で示された。本剤及び代謝物M-1のPKパラメータに用量及び時間に依存した変化はみられず、PKパラメータの個体間変動は、本剤及び代謝物M-1のいずれも中程度以上であった。喫煙者は非喫煙者に比べて高いクリアランス（120%増加）を示し、 これは喫煙によってCYP1A1が誘導されるためであった。また、ボセンタン併用患者における全身クリアランスは、ボセンタン非併用患者に比べて高く（36%増加）、これはボセンタンによってCYP3A4 が中程度誘導されるためであった。

さらに、本剤の血漿中濃度と意義のある各種薬力学（PD）パラメータの探索的なグラフを用いてPK/PDの関係を評価した結果、6分間歩行距離と肺血管抵抗との間に相関性が認められた。

４．吸収

＜参考＞（外国人データ）[43]

本剤1.0 mg経口投与後の1.0 mg静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは、94.3%であった。また、本剤の代謝物M-1では100%であり、本剤はほぼ完全な経口吸収を示した。 一方、 C_{max}/Dの比が83.6%と低かったことから、本剤の経口吸収が静脈内投与時の注入速度に比較してわずかに遅延したことが示唆される。

＜参考＞（外国人データ）[44]

本剤0.25～5.0 mg（液剤として）を健康成人39例に経口投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は約0.5～1.5 時間でピークに達し、速やかに吸収された。

また、本剤のバイオアベイラビリティは、局所放出製剤カプセルを用いて小腸遠位部及び上行結腸に投与したとき減少し、液剤に対するその相対的バイオアベイラビリティは、小腸遠位部で57%、上行結腸で19%に減少した。

この減少は、消化管遠位部における中性領域pHでの溶解性が低下したことによる可能性が一部考えられる。

＜参考＞（ラット、イヌ）[45]

ラットに［^{14}C］リオシグアトを単回経口投与後、尿及び胆汁中に排泄された放射能〔胆汁外排泄（消化管分泌）を除く〕を静脈内投与後と比較することによって算出した吸収率は、約60%であった。経口及び静脈内投与後の血漿中総放射能AUCの比に基づき算出した場合、吸収率はラットで約66%、イヌで約78%とほぼ同程度の値が得られた。バイオアベイラビリティは、ラットで中等度（35～65%）であり、イヌではラットよりわずかに高かった（50～80%）。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞（ラット）[46]

ラット（Wistar系）に［^{14}C］リオシグアトを3 mg/kg反復経口投与（1日1回14日間）したとき、脳における放射能濃度は、投与後4～24時間で定量下限未満となった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞（ラット）[47]

妊娠ラット（Wistar系、妊娠19日目）に［^{14}C］リオシグアトを3 mg/kg単回経口投与したとき、胎児のAUCは母動物の血液の曝露量の約56%（$AUC_{0\text{-}24}$：1528 µg-eq･h/L）であり、放射能の血液－胎盤関門通過性は中等度であった。胎児における血液－脳関門通過性は高く、 胎児の脳における曝露量は胎児血液の約46%であり、母動物の脳の曝露量よりも4.6倍高かった。また、胎児のAUCは、肝臓に次いで腎臓及び皮膚で高く、胎児の肝臓のAUCは母動物の肝臓の11.5%（$AUC_{0\text{-}24}$：2019 µg-eq･h/L）であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞（ラット）[48]

授乳中のラット（Wistar系、分娩後8～10日目）に［^{14}C］リオシグアト3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後32時間までに乳汁中に分泌された放射能は少なく、投与量の2.2%であり、AUCの乳汁／血漿比は、乳腺における高い放射能濃度を反映して4.3であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞（ラット）[47]

雄性ラット（Wistar系）及び雄性有色ラット（Long Evans系）に［^{14}C］リオシグアト3 mg/kgを単回経口投与したとき、臓器・組織中放射能は、精嚢及び精巣を除き、投与後0.5～1.5 時間に最高濃度に達した。Ceq_{max}（当量最高濃度）は、肝臓、副腎皮質及び腎髄質外側部で特に高く、それぞれ血液の7.3倍、6.2倍及び6.9倍であった。AUCは、甲状腺、肝臓及び腎髄質外側部で特に高く、それぞれ血液の8.5倍、5.6倍及び4.6倍であった。大部分の臓器・組織において、放射能は投与3日後に定量下限（約5 µg-eq/L）未満となり、放射能の終末相における消失半減期は30～50時間であった。血液中放射能の終末相における消失半減期は159時間及び176時間と比較的長かったものの、濃度は極めて低かった（5～15 µg/L）。眼球壁（$t_{1/2}$＝114時間）及び有色皮膚（$t_{1/2}$＝120時間）などの有色組織では、放射能の顕著な蓄積と消失の遅延が認められた。

雄性Wistar系ラットに［^{14}C］リオシグアトを単回経口投与した時の臓器・組織中放射能の薬物動態学的パラメータ

臓器/組織	Ceq_{max} [μg-eq・h/L]	t_{max} [h]	$AUC_{(0-24)}$ [μg-eq・h/L]	AUC [μg・h/L]	Truncated evaliation	
					$t_{1/2}$ [h]	Regression range[h]
褐色脂肪組織	466	1.5	1646	1646	1.44	1.5-8
白色脂肪組織	210	1.5	668	668	1.62	1.5-8
副腎皮質	2429	0.5	9082	9147		
副腎髄質	889	0.5	2959	2997		
副腎	2176	0.5	7964	8024		
血管	755	1.5	2822	2869		
血液（心臓）	390	1.5	1710	4898	1.69	1.5-8
骨髄	319	0.5	1165	1165	1.58	1.5-8
脳	7.86	0.5	n.c.	n.c.		
心筋	542	1.5	2060	2098		
眼（外以外）	41.6	1.5	224	224	2.28*	4-8
眼球壁	268	0.5	1236	1285		
ハーダー腺	889	1.5	3557	3598		
腎皮質	1584	0.5	4959	5156	1.68	1.5-8
腎髄質内側部	1187	0.5	3966	4028		
腎髄質外側部	2688	1.5	18626	22670	3.76	1.5-8
腎臓	1798	1.5	10532	12050	2.96	1.5-8
肝臓	2829	0.5	13549	27193	2.04	1.5-8
肺	407	0.5	1641	3086	1.74	1.5-8
膵臓	709	0.5	2263	2263	1.49	1.5-8
精嚢	274	4	1913	2016		
骨格筋（背部）	319	1.5	1128	1128	1.55	1.5-8
皮膚（背部）	371	1.5	1993	n.c.	2.65	1.5-8
皮膚（腹部）	313	1.5	2375	n.c.	2.30*	4-8
脾臓	617	0.5	1754	1754	1.40	1.5-8
顎下腺	633	1.5	2319	2345		
精巣	78.7	4	509	510	2.45*	4-8
胸腺	346	1.5	1226	1226	1.50	1.5-8
甲状腺	693	1.5	13252	41639	n.c.	
膀胱壁	523	1.5	2198	2198	1.09*	4-8
血液（LSC）	364	1.42	1614	4694	1.85	1.42-7.92
血漿（LSC）	423	1.42	1742	1781		

Ceq_{max}：当量最高濃度、n.c.：算出不能、LSC：液体シンチレーション係数、＊：概算

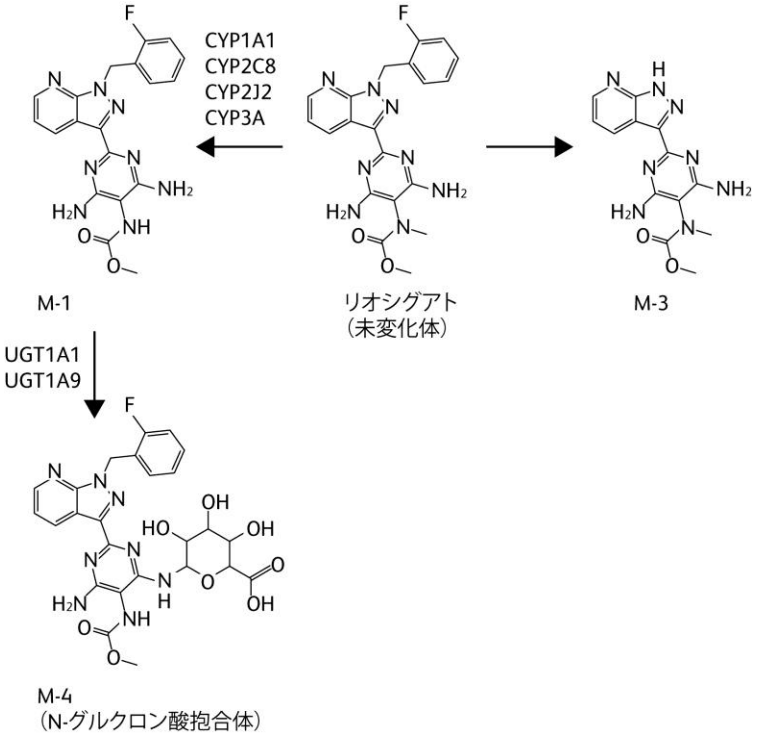
(6) 血漿蛋白結合率

本剤のヒト血漿たん白結合率は約95％（*in vitro*）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。[40)]

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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が生成された後、薬理活性のないN-グルクロン酸抱合体に代謝される。M-1のグルクロン酸抱合化は、ヒトにおいて主にUGT1A1及びUGT1A9が触媒し、N-グルクロン酸抱合体M-4を生成する。[49,50]



ヒトにおけるリオシグアトの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

リオシグアトをヒト肝ミクロソーム及びリコンビナントCYP分子種とともに*in vitro*でインキュベーションしたところ、CYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3A4が代謝物M-1を生成し、このうちCYP1A1が最も効率的に代謝物M-1の生成を触媒した。代謝物M-1への代謝は、 肝臓、肺及び小腸のミクロソームで観察された。肝臓における代謝物M-1の生成にはCYP2C8、CYP2J2及びCYP3A4が同程度関与し、小腸ではCYP3A4及びCYP2J2がほぼ同程度に代謝物M-1の生成を触媒していた。

ヒト肝臓及び肺において、CYP1A1はリオシグアトの脱メチル化（主代謝物M-1の生成）に大きく関与していることが、CYP1A1阻害剤であるα-ナフトフラボン並びに非選択的CYP阻害剤のケトコナゾール及びケルセチンを用いた試験結果から明らかになった。リオシグアトの代謝は、喫煙者の肺ミクロソームにおいて顕著であり、喫煙者で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CYP1A1が誘導される。[49]

市販後に実施されたリオシグアト及びHIVプロテアーゼ阻害剤の併用に関する*in vitro*試験等において、リオシグアトの代謝には主にCYP1A1が主に関与し、一部CYP3A4が関与していることが確認された。［「Ⅷ.1.(4) 食事・併用薬の影響」の項参照］

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

＜参考＞（外国人データ）[43]

本剤1.0 mg投与時におけるリオシグアトの経口バイオアベイラビリティは94%であり、*in vitro* 特性及び *in vivo* 試験と矛盾しなかった。本剤は、吸収がほぼ完全であること、並びに低クリアランス薬物であることから、初回通過効果を受けないことが考えられた。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 [50]

ヒトにおける主代謝物M-1は活性代謝物として同定され、*in vitro* 及び*in vivo* 試験において、リオシグアトと同様に可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）に対する刺激作用を有することが確認されている。

M-1の効力に関わる薬理作用の比率（リオシグアトとの比較）

	リオシグアト	M-1
血管収縮阻害作用（*in vitro*）	1	約1/10
血行動態作用（*in vivo*）	1	約1/3

７．排泄

(1) 排泄部位及び経路 [51]

本剤及び本剤の代謝物は、腎経路（33～45%）及び胆汁/糞経路（48～59%）を介して排泄される。

(2) 排泄率（外国人データ）[51]

健康成人男性4例に［^{14}C］リオシグアトを単回経口投与したところ、投与量の4～19%は未変化体として腎から排泄され、7～23%は代謝物M-1として尿中に排泄された。また、4例中3例の糞中には主に代謝物M-1が（31～43%）、他1例の糞中には主に未変化体が（44%）排泄された。

(3) 排泄速度（外国人データ）[51]

本剤は、健康成人において消失半減期6.8時間（個体間変動：74%）で排泄されるが、高齢者では消失半減期が12時間に延長した。また、本剤のクリアランスに影響を及ぼす基礎疾患を有する患者では、本剤の消失半減期が平均12時間であった。

８．トランスポーターに関する情報（*in vitro*）[52]

リオシグアト及びM-1はP-糖タンパク/乳癌耐性タンパク（P-gp/BCRP）の基質である。

９．透析等による除去率

該当資料なし

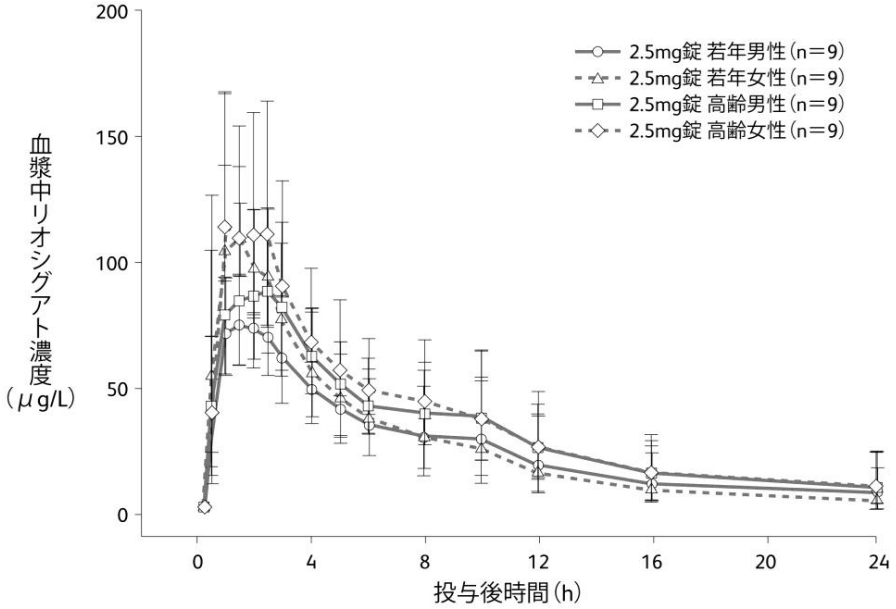
＜参考＞

リオシグアトは、血漿タンパク結合率が高いため、透析で除去されにくいと予想される［「Ⅶ.5.(6) 血漿蛋白結合率（*in vitro*）」の項参照］。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 健康若年者及び高齢者（外国人データ）[6)]

若年（45歳以下）及び高齢（65歳以上）の健康成人男性及び女性36例に本剤2.5 mgを単回経口投与したとき、リオシグアトのAUC は非高齢被験者群より高齢被験者群で40％高く、消失半減期が41％延長した。これは高齢者における全身及び腎クリアランスの低下によるものと考えられた。代謝物M-1の薬物動態に及ぼす年齢の影響はリオシグアトにみられた影響より小さかった。女性のC_{max}はリオシグアト及びM-1ともに男性より高かったが、AUCに差は認められなかった。



本剤2.5 mgを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）

本剤2.5 mgを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%）

	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
若年[b]、男性（n=9）	80.4/25.4	1.5(1.0-3.0)	750/58.1	8.10/38.7
高齢[c]、男性（n=9）	96.7/31.5	2.0(1.0-3.0)	1036/48.4	12.2/62.1
若年[b]、女性（n=9）	113/21.7	1.5(1.0-2.0)	803/55.0	8.97/51.3
高齢[c]、女性（n=9）	125/35.2	2.0(1.0-2.5)	1145/36.3	11.8/30.7

a：中央値（範囲）b：18～45歳 c：64.5～80歳

本剤2.5 mgを単回投与した際の代謝物M-1の薬物動態学的パラメータ
（幾何平均値/幾何CV%）

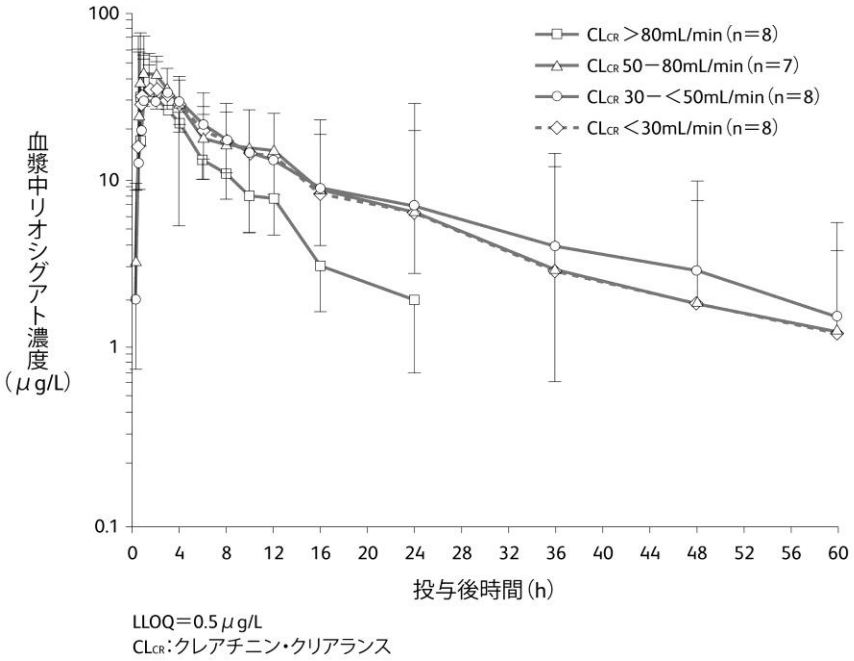
	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
若年[b]、男性（n=9）	14.9/44.2	10.0(2.5-24.0)	476/19.8	14.9/27.9
高齢[c]、男性（n=9）	18.8/70.8	10.0(8.0-24.0)	687/43.5	21.3/33.3
若年[b]、女性（n=9）	28.1/52.8	3.0(2.5-10.0)	640/25.6	16.0/33.5
高齢[c]、女性（n=9）	22.4/52.1	8.0(2.5-16.0)	651/38.2	16.7/20.5

a：中央値（範囲）b：18～45歳 c：64.5～80歳

(2) 腎機能障害患者（外国人データ）[53)]

外国人健康成人及び腎機能障害患者31例（非喫煙者）に本剤1.0 mg※を単回経口投与したとき、軽度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス50～80 mL/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30 mL/min未満）のある患者では、健康成人（クレアチニン・クリアランス80 mL/min超）と比べてリオシグアトのAUCがそれぞれ、98%、128%、72%増加した。
代謝物M-1のAUCは中等度及び重度の腎機能障害患者で健康成人と比べそれぞれ48%及び88%増加した。

※重度の腎機能障害患者は本剤0.5 mgの単回経口投与とした。



本剤1.0 mgを単回投与した際の血漿中リオシグアト総濃度（結合型＋非結合型）の時間推移
（幾何平均値）

本剤1.0 mg投与後の血漿中リオシグアトの薬物動態学的パラメータの投与群間の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側90%信頼区間

比率	例数	パラメータ	推定比	90%信頼区間（%）
CLCR 50～80 / >80	15	AUC、norm	198.35	115.27; 341.31
	15	C_{max}、norm	126.82	99.38; 161.84
CLCR 30～<50 / >80	16	AUC、norm	228.49	135.25; 386.00
	16	C_{max}、norm	106.52	84.16; 134.82
CLCR <30 / >80	16	AUC、norm	171.85	101.73; 290.31
	16	C_{max}、norm	98.64	77.93; 124.84

CLCR：クレアチニン･クリアランス(mL/min)

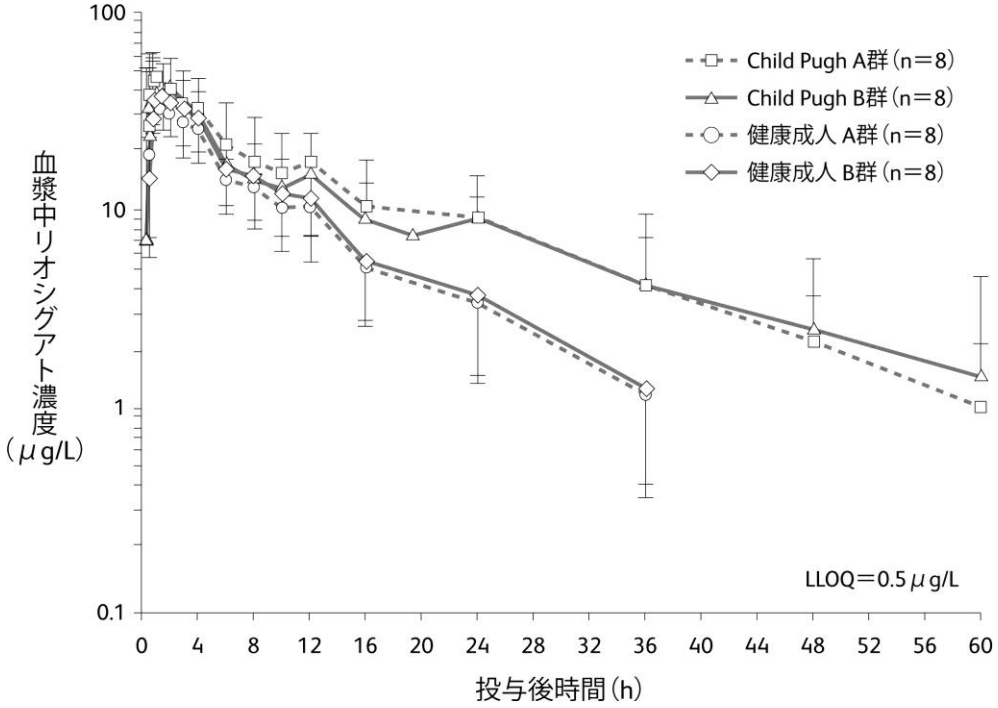
本剤1.0 mg投与後の血漿中代謝物M-1の薬物動態学的パラメータの投与群間の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側90%信頼区間

比率	例数	パラメータ	推定比	90%信頼区間（%）
CLCR 50～80 / >80	15	AUC、norm	99.34	67.74; 145.67
	15	C_{max}、norm	61.25	39.95; 93.90
CLCR 30～<50 / >80	16	AUC、norm	147.69	102.03; 213.77
	16	C_{max}、norm	65.92	43.62; 99.61
CLCR <30 / >80	16	AUC、norm	188.01	129.88; 272.14
	16	C_{max}、norm	82.95	54.89; 125.34

(3) 肝機能障害患者（外国人データ）[54]

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。

代謝物M-1については、肝障害により生成率が低下した一方で、排泄速度の低下が認められたため、軽度あるいは中等度の肝機能障害のある非喫煙者と健康成人とのAUCの差はわずかであった。



本剤1.0 mgを単回投与した際の血漿中リオシグアト（結合型＋非結合型）の濃度推移（幾何平均値）

本剤1.0 mg投与後の血漿中リオシグアトの薬物動態学的パラメータの投与群間の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側90%信頼区間

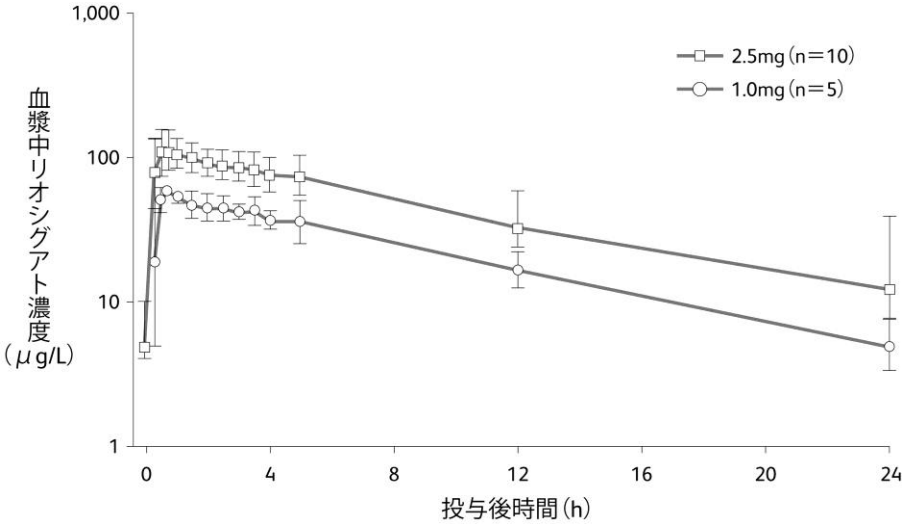
比率	例数	パラメータ	推定比	90%信頼区間（%）
Child-Pugh A / 健康成人 A	16	AUC、norm	171.73	112.69; 261.69
	16	C_{max}、norm	123.29	102.75; 147.94
Child-Pugh B / 健康成人 B	16	AUC、norm	162.44	106.60; 247.54
	16	C_{max}、norm	107.67	89.73; 129.19

本剤1.0 mg投与後の血漿中代謝物M-1の薬物動態学的パラメータの投与群間の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側90%信頼区間

比率	例数	パラメータ	推定比	90%信頼区間（%）
Child-Pugh A / 健康成人 A	16	AUC、norm	125.87	88.48; 179.07
	16	C_{max}、norm	92.13	65.59; 129.41
Child-Pugh B / 健康成人 B	16	AUC、norm	95.96	67.45; 136.52
	16	C_{max}、norm	65.40	46.56; 91.86

(4) 肺高血圧症患者（外国人データ）[9)]

外国人肺高血圧症患者15例に本剤2.5及び1.0 mg（液剤）を単回経口投与したとき、リオシグアト及び代謝物M-1の血漿中濃度及びAUCは用量に応じて増加した。血漿中リオシグアト濃度は投与後0.25～1.5 時間でピークに達し、その後、9.95～11.7 時間（幾何平均値）の消失半減期で血漿中から消失した。



本剤2.5及び1.0 mg（液剤）を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、片対数目盛）

本剤2.5及び1.0 mg（液剤）を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%）

	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
2.5 mg（n=10）	119/16. 1	0.5 (0.25-1.5)	1411/39.2	11.7/38.6
1.0 mg（n=5）	59.4/5.9	0.75 (0.5-1.5)	602/14.9	9.95/8.6

a：中央値（範囲）

本剤2.5及び1.0 mg（液剤）を単回投与した際の代謝物M-1の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何CV%）

	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	$AUC_{(0\text{-}t_{last})}$（μg･h/L）
2.5 mg（n=10）	19.65/53.2	5.0(4.0-46.4)	517.6/38.1
1.0 mg（n=5）	7.80/15.0	5.0(5.0-13.1)	189.6/21.6

a：中央値（範囲）

(5) 喫煙者（外国人データ）[55]

喫煙者では血漿中リオシグアト濃度が50～60%低下した。これは、喫煙によって、リオシグアトの代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられる。

また、すべての第Ⅰ相試験データを併合解析して得られたリオシグアトの薬物動態を喫煙及び非喫煙健康被験者で比較したところ、リオシグアトのクリアランス、半減期及びAUCの変化は、喫煙習慣と相関した。

本剤（錠剤又は液剤）を経口投与した際の喫煙者/非喫煙者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%）

	AUC/D（h/L）	CL/f（L/h）	C_{max}/D（1/L）	$t_{1/2}$（h）
喫煙者	0.12/94.3（n=186）	8.27/94.3（n=186）	0.029/45.3（n=188）	3.98/77.9（n=186）
非喫煙者	0.31/61.1（n=525）	3.28/61.1（n=525）	0.037/38.7（n=527）	8.42/52.8（n=525）

本剤（錠剤又は液剤）を経口投与した際の喫煙者/非喫煙者における代謝物M-1の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何CV%）

	AUC/D（h/L）	CL/f（L/h）	C_{max}/D（1/L）	$t_{1/2}$（h）
喫煙者	0.26/30.7（n=186）	3.82/30.7（n=186）	0.014/55.9（n=188）	11.6/34.3（n=186）
非喫煙者	0.24/39.9（n=524）	4.18/39.9（n=524）	0.008/63.9（n=527）	15.6/36.2（n=524）

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】
本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、重篤なアレルギー反応を惹起する可能性があると考えられるため、このような患者に対して本剤の投与は行わないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

【解説】
「Ⅷ.6.(4) 生殖能を有する者」及び「Ⅷ.6.(5) 妊婦」の項参照。
非臨床試験（ラット及びウサギ）からヒトでの影響が懸念されており、妊婦の治療上の有益性を考慮すると、投与が推奨されないことから設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［9.3.1参照］

【解説】
リオシグアトの薬物動態に及ぼす肝障害の影響を検討した結果、肝障害を有する被験者でリオシグアトの全身クリアランスが減少することが明らかになっている。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（試験15001）。
国際共同第Ⅲ相試験（CHEST-1、PATENT-1）では、ベースライン時に正常値上限の3倍を超えるALT又はAST、又は正常値上限の2倍を超えるビリルビン、又は高度の肝障害の徴候がみられた患者については除外されており、このような患者における臨床データは得られていない。「重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者」に本剤を投与すると、血中濃度が著しく上昇するおそれがあること、臨床試験で検証されていないことから、本剤の投与は行わないこと。
［「Ⅷ.6.(3) 肝機能障害患者」の項参照］

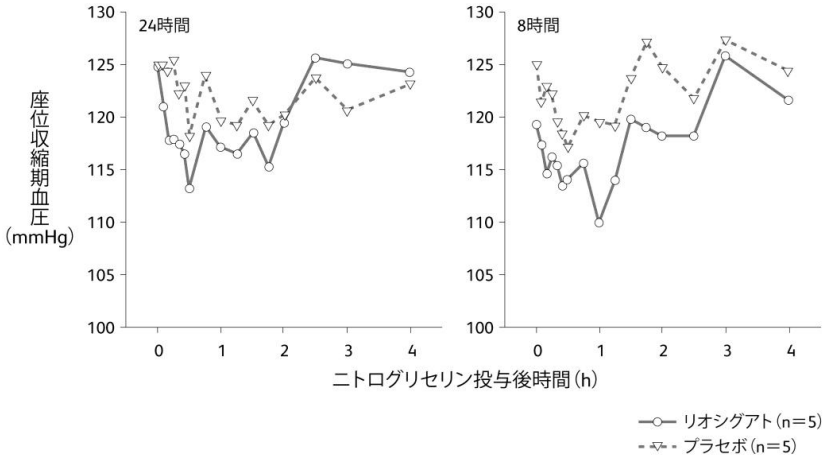
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.4 重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス15 mL/min未満）のある又は透析中の患者［9.2.1、16.6.2参照］

【解説】
軽度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス50～80 mL/min未満）、中等度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス30～50 mL/min未満）、重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス30 mL/min未満）のある非喫煙患者では、本剤のAUCは正常な腎機能を有する患者と比べてそれぞれ98%、128%、72%増加した（試験15000）。
ベースライン時に軽度の腎障害（クレアチニン・クリアランス60～90 mL/min未満）を有していた被験者の割合は、35%を超えており、中等度の腎障害（クレアチニン・クリアランス30～60 mL/min未満）を有していた被験者は、約20%であった。クレアチニン・クリアランスが30 mL/min未満の患者は国際共同第Ⅲ相試験（試験11348、試験12934）の併合解析に4例含まれており、クレアチニン ・クリアランスが30 mL/min未満の部分集団として解析されている。本剤

投与群で腎機能の低下とともに「低血圧」発現頻度の増加が大きくなっており、この理由として腎障害を有する患者では曝露量が増大しているためと考えられる。
「重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランスが15 mL/min未満）のある患者又は透析中の患者」については、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがあること、臨床試験で検証されていないことから、本剤の投与は行わないこと。
［「Ⅷ.6.(2) 腎機能障害患者」の項参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.5 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［10.1、16.7.1参照］

【解説】
健康成人男性被験者（40～60歳、6例）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験で、本剤2.5 mg及びニトログリセリン0.4 mg舌下錠を併用した時の安全性、忍容性、及び薬力学的相互作用について検討した（試験14360）。
本剤2.5 mg単回投与の8時間後にニトログリセリン0.4 mg舌下錠を単回投与したところ、座位収縮期血圧がニトログリセリン単独投与時より著しく低下し、その低下は統計学的に有意であった。この有意な低下は、本剤とニトログリセリンの投与間隔を24時間とした場合は認められなかった。また、投与間隔を4時間とした際に、重篤な失神が認められた。
この結果は本剤及びニトログリセリンの併用による相加的な血管拡張作用を示していると考えられることから、ニトログリセリンをはじめとする硝酸剤及び一酸化窒素供与剤との併用を禁忌に設定した。
［「Ⅶ. 1.(4) 食事・併用薬の影響」及び「Ⅷ.7.(1) 併用禁忌とその理由」の項参照］



ニトログリセリン投与後の坐位平均収縮期血圧

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.6 ホスホジエステラーゼ（PDE）5阻害剤を投与中の患者［10.1、16.7.2参照］

【解説】
麻酔下のラットにおいて、本剤をPDE-5阻害薬であるバルデナフィルと併用投与（静脈内） したとき、血圧低下作用及び心拍数増加作用の増強がみられ、特に高用量を併用したとき、より増強される傾向がみられた。
シルデナフィルクエン酸塩20 mg1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0.5 mgをシルデナフィルクエン酸塩20 mg投与3時間後、さらに1.0 mg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とき、本剤とシルデナフィル

クエン酸塩の併用による血行動態への相加的な影響が認められた（試験11917）。
一定用量のシルデナフィルによる治療を受けている症候性肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象に本剤又はプラセボを投与した際の血圧の変化を検討する薬物相互作用試験（試験15096）において、主要治療期（投与期間12週間）では本剤の安全性は良好であったものの、長期継続治療期（平均投与期間は約10ヵ月）では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度が上昇した（試験15096）。同試験の結果からは、本剤とシルデナフィルの併用療法による、リスクを上回るベネフィットは示されていないことから、本剤とシルデナフィルの併用は推奨されないと考えられる。
本剤の効能又は効果であるCTEPHの適応を有するPDE-5阻害薬はなく、CTEPHを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CHEST-1）からはPDE-5 阻害薬による治療を必要と判断された患者を除外していることから、CTEPH患者における本剤とPDE-5阻害薬を併用した成績はないが、PAH患者同様、併用は推奨されないと考えられる。
現時点でPDE-5阻害薬を積極的に併用禁忌とするべきデータは示されていないが、同様にcGMPを増加させるNO供与体は、血圧低下に対する相加的作用に基づき併用禁忌と設定しており、PDE-5阻害薬についても併用禁忌とすることが妥当との結論に至った。
［「Ⅶ. 1.(4) 食事・併用薬の影響」及び「Ⅷ.7.(1) 併用禁忌とその理由」の項参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.7 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬（ベルイシグアト）を投与中の患者
［10.1参照］

【解説】
本剤はベルイシグアト（販売名：ベリキューボ）と同じsGC刺激薬であり、sGC刺激薬は血管を拡張して血圧を低下させる作用があることから、併用により降圧作用が増強されるおそれがある。また、ベルイシグアト（販売名：ベリキューボ）と併用した使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。
［「Ⅷ.7.(1) 併用禁忌とその理由」の項参照］

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 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。［9.1.3参照］

【解説】
肺静脈閉塞症（pulmonary veno-occlusive disease、 PVOD）は肺動脈性肺高血圧症を呈する疾患の中で10%以下といわれる極めて稀な疾患であるが、治療に抵抗性で非常に予後不良である。病理組織学的には肺内の静脈が病態の首座であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞が認められる。肺内の静脈の閉塞により、肺静脈の中枢側である肺動脈の血圧（肺動脈圧）の持続的な上昇を来しており、臨床的には他の肺動脈性肺高血圧症と類似の病態で、一般内科診療において臨床所見からだけではPVODを疑うことは困難である。典型例では胸部CT像において、すりガラス状陰影、葉間隔壁の肥厚などが観察されるが、確定診断は現在でも肺生検などによる病理組織診断でのみ可能となっている。

本剤の血管拡張作用は、肺毛細血管及び静脈と比較して、肺動脈及び前毛細血管に対して顕著であるため、肺静脈閉塞性疾患の患者に本剤を投与すると、静脈に還流する血流と圧の増加を招き、肺間質や肺胞への液体が流入し、肺うっ血や肺水腫を招く危険性がある。実際に慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした長期継続試験での経過観察において、2例の肺うっ血症例を認め、1例は中等度、1例は重篤と判断されており、特に注意が必要な事象であると考えられる。
［「Ⅷ.6.(1) 併用禁忌とその理由」の項参照］

8. 重要な基本的注意
8.2 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。

【解説】
本剤は、sGC刺激薬の作用機序である血管平滑筋の弛緩作用より、血管を拡張して血圧を低下させる作用がある。患者の状態によっては、本剤の血管拡張作用が有害な影響を及ぼす可能性があるので、本剤の使用に際しては十分に検討すること。

8. 重要な基本的注意
8.3 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。

【解説】
プラセボ対照単回投与試験（試験11258、試験11914、試験12639）の併合解析において、リオシグアト群で発現頻度が高かった有害事象として、頭痛（リオシグアト群17.6%、プラセボ群6.1%、以下同様）、潮紅（13.0%、0%）、起立性低血圧（10.2%、0%）等が認められた。また、国際共同第Ⅲ相試験（CHEST-1、PATENT-1）の副作用として浮動性めまいが13.3%に認められている。これらは本剤の血管拡張作用に基づくものと考えられることから、本剤投与により、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するよう指導すること。

8. 重要な基本的注意
8.4 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。［15.1参照］

【解説】
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（PH-IIP : pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias）患者を対象とした国際共同プラセボ対照比較試験の結果、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たため、試験が早期に中止された．PH-IIP でないことを診断の上、 本剤の投与を開始すること。また、PH-IIP と間質性肺病変を伴う肺動脈性肺高血圧症の鑑別が困難な患者の場合には、間質性肺疾患の治療に精通した専門医に相談するなどし、本剤投与によるリスク・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。
［「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照］

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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ため、喀血が起こりやすく、重篤で致死的な喀血の危険性が高まる可能性がある。患者ごと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。［11.1参照］

【解説】

本剤の適応症である「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」※においては、血栓予防のために抗凝固療法が必須であり、本剤の国際共同第Ⅲ相試験（CHEST-1）においても95.4%の患者で抗凝固療法が併用されている。本試験では、喀血または肺出血の有害事象がリオシグアト群で10例（2.0%）、また長期継続試験（CHEST-2）では24例確認されている。そのうち喀血の1例が死亡例であり、5例が重篤例であった。

臨床試験（試験11918）において、本剤の血小板凝集作用への影響及びワルファリンとの相互作用は認めておらず、現在のところ本剤における喀血または肺出血の明確な発現機序は不明である。重度の喀血に対しては気管支動脈塞栓術が施行されることがあるが、そのような気道出血のリスクファクターのある患者では、本剤投与により喀血や肺出血が発現する可能性が高くなるおそれがある。個々の患者の状態に応じて、本剤使用のリスク・ベネフィットの評価を行いながら投与すること。また、リスク・ベネフィットについては、定期的に再評価を行い、本剤の使用についても随時見直しながら慎重に使用すること。

［「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照］

※本剤の効能又は効果は「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」である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 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］

【解説】

国際第Ⅲ相臨床試験（CHEST-1,PATENT-1）において、本剤投与前の収縮期血圧が95 mmHg未満の患者は、除外されており、安全性は確立していない。また、本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用があり、収縮期血圧が95 mmHg未満の患者に本剤を投与すると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。

本剤の投与に際し、特に投与開始時においては、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.3 肺静脈閉塞性疾患の患者
本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。［8.1参照］

【解説】
本剤の血管拡張作用は肺毛細血管及び肺静脈と比較して、肺動脈及び前毛細血管において顕著であるため、肺静脈閉塞性疾患の患者に本剤を投与すると、静脈に還流する血流と圧が増加して肺うっ血や肺水腫を招き、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。
慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした長期継続試験での経過観察において、2例の肺うっ血症例を認め、1例は中等度、1例は重篤と判断されており、特に注意が必要な事象であると考えられる。
「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照］

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.4 喫煙者
禁煙させることが望ましい。非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下する。［16.6.1参照］

【解説】
喫煙者では本剤の血漿中濃度が50～60％低下した。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。
［「Ⅶ. 10.(5) 喫煙者」及び「Ⅷ.7. (1)併用禁忌とその理由」の項参照］

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の患者
クレアチニン・クリアランス15 mL/min未満の患者又は透析中の患者には投与しないこと。血中濃度が著しく上昇するおそれがある。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。［2.4、16.6.2参照］

【解説】
「Ⅷ.2. 禁忌」の項参照。

9.2 腎機能障害患者
9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者
1回0.5 mg1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 15～80 mL/min 未満の患者では血中濃度が上昇する。［7.1、16.6.2参照］

【解説】
「Ⅷ.2. 禁忌」の項参照。
クレアチニン・クリアランス15～80 mL/min未満の患者については、腎クリアランスの減少等により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。特に用量調節期においては、患者の状態を慎重に観察し、1回1.0 mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

Child-Pugh分類Cの患者には投与しないこと。血中濃度が著しく上昇するおそれがある。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。［2.3参照］

【解説】

「Ⅷ.2. 禁忌」の項参照。

9.3 肝機能障害患者

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］

【解説】

「Ⅷ.2. 禁忌」の項参照。

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）のある患者については、クリアランスの低下等により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。特に用量調節期においては、患者の状態を慎重に観察し、1回1.0 mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性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。［9.5参照］

・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。

・妊娠した場合若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。

【解説】

非臨床試験（ラット及びウサギ）で催奇形性が認められており、ヒトでの影響が懸念されることから、本剤を妊娠する可能性のある女性に使用する際には、妊娠していないことを確認すること。また、本剤の胎児への影響についても説明し、妊娠時には本剤の服用を避けるよう指導すること。

［「Ⅷ.2. 禁忌」の項及び「Ⅷ.6.(5) 妊婦」の項参照］

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。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。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、9.4参照］

【解説】

非臨床試験（ラット及びウサギ）で催奇形性が認められており、ヒトでの影響が懸念されることから、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。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験[55]では妊娠ラット5例に本剤を25 mg/kg/日の用量で妊娠6日目から12日間投与したとき、2例で全胚吸収が認められた。また、胚・胎児発生への影響を示す胎児体重減少、及び心室中隔欠損、骨化遅延（胸骨分節）が認められている。この用量を用いた場合、母体毒性を示す一過性の体重減少等も認めており、母体毒性に伴って非特異的に生じた胎児体重減少による二次的な影響の可能性も考えられる。

また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験[56]では妊娠ウサギ20例に本剤を5 mg/kg/日の用

量で妊娠6日目から15日間投与したとき、11例で流産が、2例で全胚吸収が認められた。
［「Ⅷ.2. 禁忌」の項参照］

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中に投与量の2.2%が移行することが報告されている。

【解説】
非臨床試験（ラット）において乳汁移行が認められることから、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することが望ましい。
授乳中のラットに［^{14}C］リオシグアト3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後32時間までに乳汁中に分泌された放射能は投与量の2.2%であった[47]。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】
小児等における本剤の安全性及び有効性を指標とする臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

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］

【解説】
若年（45歳以下）及び高齢（65歳以上）の健康成人に本剤2.5 mgを単回経口投与したとき、リオシグアトのAUC は非高齢被験者群より高齢被験者群で約40%高く、消失半減期が40%延長した（試験 11914）。これは高齢者における全身及び腎クリアランスの低下によるものと考えられた。高齢者では、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。特に用量調節期においては、患者の状態を慎重に観察し、1回1.0 mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること。

7．相互作用

本剤は、主にCYP1A1で代謝され、一部は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。また、本剤及び主代謝物M-1はCYP1A1阻害作用がある。

(1) 併用禁忌とその理由

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
硝酸剤及び 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 ［2.5、16.7.1 参照］	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。	細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用を増強する。

【解説】
「Ⅷ.2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の項参照。
健康成人6例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験により本剤2.5 mg単回投与8時間後のニトログリセリン舌下投与時に、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。

10.1 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
PDE5 阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩（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 ［2.6、16.7.2 参照］	症候性低血圧を起こすことがある。	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。

【解説】
「Ⅷ.2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の項参照。
シルデナフィルクエン酸塩20 mg1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0.5 mgをシルデナフィルクエン酸塩20 mg投与3時間後、さらに1.0 mg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乗せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められている。

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
可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬 ベルイシグアト（ベリキューボ） ［2.8 参照］	症候性低血圧を起こすおそれがある。	細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

【解説】
「Ⅷ.2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の項参照。

(2) 併用注意とその理由

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
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。

【解説】
ヒト肝ミクロソームの試験において、CYP1A1及び1A2の阻害剤であるα-ナフトフラボンは リオシグアトの代謝物M-1の生成を対照群と比較して61%に抑制したが、CYP1A2阻害剤としてよく知られているフルボキサミンは、ヒト肝ミクロソームにおける代謝物M-1生成に影響を与えなかった。このことから、肝ミクロソームにおけるリオシグアトの代謝にCYP1A1 が大きく寄与していると考えられる。
また、リコンビナントCYP1A1とゲフィチニブ、イマチニブ、スニチニブ及びエルロチニブを30分間プレインキュベーションしたところ、代謝物M-1生成の阻害が認められ、特に、ゲフィチニブ及びエルロチニブにおいてCYP1A１に対する顕著な時間依存的阻害作用が示唆された。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル含有製剤 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 ［7.1 参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある[34]。 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0.5 mg1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。	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。

【解説】
抗HIV薬を6週間以上投与中のHIV患者（41例）を対象とした単群オープンラベル試験において、本剤0.5 mg及び抗HIV薬を併用したときの薬物動態学的相互作用及び安全性を、健康成人を対象とした本剤の単回投与試験2試験（試験11261／食後投与、試験13009／空腹時投与）の結果をヒストリカルコントロールとして検討した（製造販売後臨床試験）[35,36]。その結果、抗HIV薬のうち、エムトリシタビン/リルピビリン/テノホビル、エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル、アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジンあるいはHIVプロテアーゼ阻害剤含有レジメン*に本剤0.5 mgを空腹時単回併用投与したときのリオシグアトのAUCは29～184%（ヒストリカルコントロール2試験との比較）増加した。［Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響の項参照］
さらに、抗HIV薬に含まれる各成分のCYP1A1 及びCYP3A4 に対する阻害作用を検討した*in vitro* 試験[37] の結果、HIV患者を対象とした製造販売後臨床試験において検討された抗HIV薬併用時のリオシグアトの暴露量増加には、リトナビル、リルピビリン、コビシスタット、アバカビルによるCYP1A1あるいはCYP3A4阻害作用の関与が示唆された。また、アタザナビル、ダルナビルはCYP3A4を介したリオシグアトの代謝を強力に阻害することが示された。［Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響の項参照］
また、HIVプロテアーゼ阻害薬であるホスアンプレナビルはCYP3A4阻害作用を有することから、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。
以上、抗HIV薬と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ことか

ら設定した。これらの薬剤を投与中の患者に本剤の投与を開始する際には、1回0.5 mg 1日3回からの開始も考慮し、本剤を投与中の患者にこれらの薬剤を併用する場合は減量を考慮すること。

*リトナビル/ダルナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用、又はアタザナビル/リトナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用。

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
イトラコナゾール、ボリコナゾール ［7.1、16.7.3 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場合は、本剤の減量を考慮すること。	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。

【解説】

本剤とアゾール系抗真菌剤との薬物動態学的相互作用を検討した*in vitro*試験を実施した結果から推定されるイトラコナゾール又はボ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、ケトコナゾール又はHIVプロテアーゼ阻害剤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ったことから設定した［Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響の項参照］。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し、本剤を投与中の患者にこれらの薬剤を併用する場合は減量を考慮すること。

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
CYP1A1 で代謝される薬剤 イストラデフィリン、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。	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。

【解説】

リオシグアト及びその代謝物M-1は、CYP1A1に対して阻害作用を示すことがわかっており、CYP1A1によって大部分が代謝される薬剤と臨床上問題となる薬物相互作用が起こる可能性は否定できない。そのため、CYP1A1の関与が電子添文に記載されているイストラデフィリンとの併用について注意が必要である。また、総クリアランスに対してCYP1A1の寄与が大きい薬剤として知られているエルロチニブとの併用によりエルロチニブの血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤との併用に注意が必要である。

さらに、ヒト肝におけるCYP1A1による代謝が報告されている（Nakamura H et al.、Curr Drug Metab 2005;6:469-480）。グラニセトロンでは併用によりグラニセトロンの血中濃度が上昇する可能性が考えられることから、本剤との併用に注意が必要である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

【解説】
免疫抑制剤シクロスポリンは、リオシグアトのP-gp及びBCRPを介した輸送を*in vitro* 試験において顕著に阻害した。リオシグアトでは能動的腎分泌が認められなかったことから、P-gp 及びBCRPは主にリオシグアトの胆汁中及び／又は胆汁外排泄を介した糞中排泄に関与していると考えられる。しかしながら、リオシグアトの代謝産物であるM-1では能動的腎分泌が認められたことから、胆汁中及び／又は胆汁外排泄だけでなく、能動的腎分泌にもP-gp及びBCRPが関与している可能性がある。したがって、シクロスポリンを併用した場合、本剤及びM-1の排泄を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性が考えられる。
なお、本剤は、ヒトにおいて高い経口バイオアベイラビリティを示すことから、消化管のP-gp及びBCRPの阻害によって、臨床的に問題となるようなバイオアベイラビリティの増加は起こらないと考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

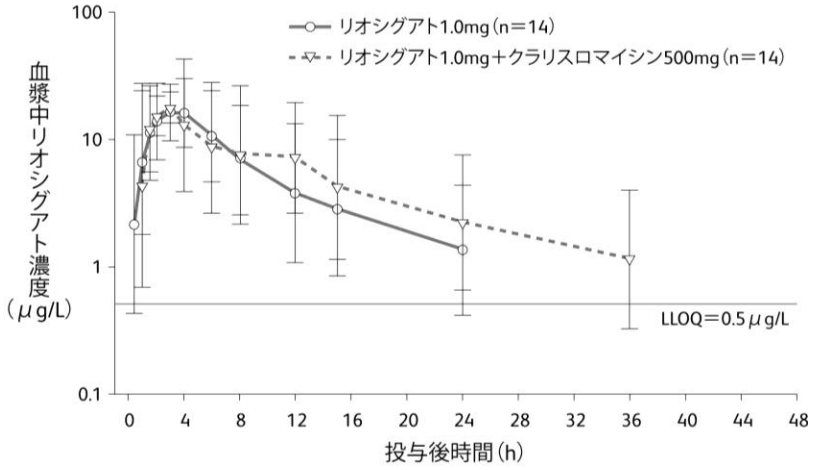
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム合剤等 ［16.7.4 参照］	水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム合剤との併用により本剤のAUC が34％減少し、C_{max}は56%低下した。 制酸剤は本剤投与後1時間以上経過してから服用させること。	消化管内 pH の上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する。

【解説】
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2.5 mgを単独又は水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム合剤10 mL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C_{max}が56%低下し、AUCは34%減少した。なお、消失半減期は5.9時間から8.6時間に延長している。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

【解説】
健康成人男性被験者14例（喫煙被験者4例、非喫煙被験者10例）を対象とした無作為化非盲検クロスオーバー試験で、クラリスロマイシン500 mgをあらかじめ1日2回4日間投与した後、リオシグアト1.0 mg錠を単独又はクラリスロマイシンと併用して食後単回投与した。
クラリスロマイシンとの併用投与時には単独投与時と比較してリオシグアトのAUCは41%増加したが、C_{max}に有意な変化はみられなかった。同様に代謝物M-1もAUCのみ19%増加した。リオシグアトの腎クリアランスに明らかな変化はみられなかったが、クラリスロマイシン併用投与時におけるM-1の腎クリアランスは単独投与時と比較して18%低下した。
結論として、CYP3Aの強力な阻害剤でP-gpを軽度から中等度阻害するクラリスロマイシンによりリオシグアトの薬物動態は影響を受けることが示された。リオシグアトの腎クリアランスはほとんど影響を受けなかったことから、クラリスロマイシンを併用投与した時の影響はP-gpに対する排泄過程の阻害より、むしろCYP3Aに対するリオシグアトの代謝過程の阻害に起因していると考えられる。



クラリスロマイシン併用投与時及びリオシグアト単独投与時におけるリオシグアトの血漿中濃度推移（幾何平均値及び標準偏差）

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
ボセンタン ［16.7.5 参照］	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。	CYP3A の誘導により本剤のクリアランスが上昇する。

【解説】

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%低下した。

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
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。

【解説】

本剤はCYP3Aにより代謝を受けることから、CYP3Aを誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。これらの薬剤と併用する場合には、本剤の効果が十分に得られない可能性があり、注意が必要である。

８．副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 喀血（0.2%）、肺出血（頻度不明）［9.1.1 参照］

【解説】

「Ⅷ.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者」の項を参照すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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		

【解説】

企業中核データシート（CCDS）*に記載のある事象を記載した。頻度は、国際共同第Ⅲ相試験2試験（CHEST-1およびPATENT-1）において、治験担当医師により本剤との関連があると判断された有害事象**（副作用）の発現頻度を用いたが、以下の副作用については、同類事象も統合した発現頻度に基づいて記載している。

・「浮動性めまい」：浮動性めまい、体位性めまい
・「消化不良」：消化不良、心窩部不快感、おくび
・「胃・腹部痛」：腹痛、上腹部痛、下腹部痛、腹部不快感
・「下痢」：下痢、排便回数増加
・「低血圧」：低血圧、血圧低下
・「貧血」：貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少

「鼻出血」については、第Ⅲ相二重盲検比較試験 2 試験における発現頻度が 1.0%未満であったが、CCDS に記載されていることから記載している。また、「胃腸炎」については、第Ⅲ相二重盲検比較試験では副作用として報告されていないが、CCDS に記載されており、長期継続試験では副作用として報告されていることから、“頻度不明”として記載した。

*企業中核データシート（Company Core Data Sheet: CCDS）：各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されている。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われている。

** 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）で本剤との関連性ありとされたもの。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

国際共同第Ⅲ相試験2試験［慢性血栓塞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（CHEST-1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（PATENT-1試験）］の統合解析の結果を示す。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。

安全性解析例数	490
副作用発現例数	304
副作用等の発現率	62.0%

副作用	n（%）
血液及びリンパ系障害	
貧血	3（0.6）
鉄欠乏性貧血	1（0.2）
血小板減少症	2（0.4）
心臓障害	
右脚ブロック	1（0.2）
心不全	1（0.2）
心血管障害	1（0.2）
動悸	19（3.9）
右室不全	1（0.2）
洞性頻脈	1（0.2）
上室性期外収縮	1（0.2）
上室性頻脈	1（0.2）
頻脈	1（0.2）
心室性期外収縮	1（0.2）
心室性頻脈	1（0.2）
耳及び迷路障害	
耳不快感	1（0.2）
耳痛	1（0.2）
中耳滲出液	1（0.2）
回転性めまい	1（0.2）
眼障害	
結膜充血	2（0.4）
結膜炎	1（0.2）
複視	1（0.2）
眼痛	1（0.2）
眼部腫脹	1（0.2）
眼瞼浮腫	3（0.6）
眼充血	1（0.2）
霧視	3（0.6）
胃腸障害	
腹部不快感	8（1.6）

副作用	n（%）
腹部膨満	5（1.0）
腹痛	3（0.6）
下腹部痛	2（0.4）
上腹部痛	11（2.2）
便秘	9（1.8）
下痢	19（3.9）
口内乾燥	4（0.8）
消化不良	70（14.3）
嚥下障害	7（1.4）
心窩部不快感	1（0.2）
おくび	1（0.2）
排便回数増加	1（0.2）
胃ポリープ	1（0.2）
胃炎	6（1.2）
胃食道逆流性疾患	19（3.9）
歯肉出血	1（0.2）
舌痛	1（0.2）
吐血	1（0.2）
悪心	38（7.8）
食道不快感	2（0.4）
食道浮腫	1（0.2）
食道痛	3（0.6）
嘔吐	20（4.1）
一般・全身障害及び投与部位の状態	
無力症	4（0.8）
胸部不快感	4（0.8）
胸痛	3（0.6）
薬物不耐性	1（0.2）
顔面浮腫	5（1.0）
疲労	6（1.2）
冷感	2（0.4）
熱感	2（0.4）

副作用	n（%）
全身性浮腫	2（0.4）
倦怠感	1（0.2）
浮腫	4（0.8）
末梢性浮腫	20（4.1）
発熱	2（0.4）
異物感	1（0.2）
脊椎痛	1（0.2）
肝胆道系障害	
肝機能異常	1（0.2）
感染症及び寄生虫症	
慢性副鼻腔炎	1（0.2）
口腔カンジダ症	1（0.2）
肺炎	1（0.2）
副鼻腔炎	1（0.2）
上気道感染	1（0.2）
傷害、中毒及び処置合併症	
事故	1（0.2）
処置後不快感	1（0.2）
代謝及び栄養障害	
食欲減退	4（0.8）
体液貯留	1（0.2）
低カリウム血症	1（0.2）
筋骨格系及び結合組織障害	
関節炎	1（0.2）
背部痛	1（0.2）
出血性関節症	1（0.2）
関節腫脹	1（0.2）
筋痙縮	2（0.4）
筋骨格硬直	1（0.2）
頚部痛	1（0.2）
四肢痛	2（0.4）
顎痛	1（0.2）
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	
脂漏性角化症	1（0.2）
甲状腺新生物	1（0.2）
神経系障害	
手根管症候群	1（0.2）
灼熱感	2（0.4）
浮動性めまい	63（12.9）
体位性めまい	2（0.4）
頭痛	93（19.0）

副作用	n（%）
感覚鈍麻	2（0.4）
嗜眠	2（0.4）
片頭痛	2（0.4）
錯感覚	2（0.4）
失神寸前の状態	4（0.8）
失神	6（1.2）
振戦	2（0.4）
精神障害	
不眠症	2（0.4）
神経過敏	1（0.2）
腎及び尿路障害	
頻尿	1（0.2）
急性腎不全	2（0.4）
尿臭異常	1（0.2）
生殖系及び乳房障害	
乳房不快感	2（0.4）
勃起不全	1（0.2）
乳頭痛	1（0.2）
腟出血	1（0.2）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
喘息	1（0.2）
息詰まり感	1（0.2）
息詰まり	1（0.2）
咳嗽	3（0.6）
呼吸困難	5（1.0）
鼻出血	1（0.2）
喀血	1（0.2）
しゃっくり	1（0.2）
鼻閉	13（2.7）
鼻乾燥	1（0.2）
口腔咽頭不快感	3（0.6）
咽頭紅斑	1（0.2）
鼻漏	1（0.2）
咽喉刺激感	1（0.2）
皮膚及び皮下組織障害	
脱毛症	1（0.2）
皮膚炎	1（0.2）
湿疹	1（0.2）
紅斑	3（0.6）
多汗症	2（0.4）
寝汗	1（0.2）
そう痒症	3（0.6）

副作用	n（%）
全身性そう痒症	2（0.4）
発疹	1（0.2）
皮膚剥脱	1（0.2）
毛細血管拡張症	1（0.2）
血管障害	
潮紅	13（2.7）
ほてり	3（0.6）
低血圧	38（7.8）
起立性低血圧	1（0.2）
血管拡張	1（0.2）
臨床検査	
血中ALP増加	1（0.2）
血中CPK増加	2（0.4）
血中Cr増加	1（0.2）
血圧低下	5（1.0）

副作用	n（%）
血中尿素増加	1（0.2）
体温上昇	1（0.2）
強心剤濃度増加	1（0.2）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.2）
ヘマトクリット減少	1（0.2）
ヘモグロビン減少	2（0.4）
肝酵素上昇	1（0.2）
INR増加	2（0.4）
リパーゼ増加	1（0.2）
好中球数減少	1（0.2）
赤血球数減少	1（0.2）
体重減少	1（0.2）
白血球数減少	2（0.4）

社内集計

ALP：アルカリホスファターゼ、CPK：クレアチンホスホキナーゼ、Cr：クレアチニン
MedDRA Version 15.0

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過度の血圧低下等が起こる可能性がある。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。また、本剤はタンパク結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

【解説】

本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用があることから、過量投与した場合に過度の血圧低下等が起こる可能性がある。本剤の特異的な解毒剤はなく、また、タンパク結合率が高いため、血液透析による除去は期待できない。本剤の過量投与時は、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こと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

PTPシートの誤飲対策のために設定した。

患者がPTPシートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気管食道科学学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載している（平成8年3月27日付、日薬連発第240号、304 号）。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。［8.4 参照］

【解説】

PH-IIP 患者を対象とした本剤の国際共同プラセボ対照比較試験の結果を記載した。

［Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由参照］

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [58)]

試験項目		動物種/系統等	投与量mg/kg［投与経路］	性別(n/群)	成 績
中枢神経系	一般症状 体温 自発運動（オープンフィールド）	ラット（Wistar）	0.3、1、3［経口単回］	雄(6)	影響なし。
	ペンチレンテトラゾールの痙攣誘発閾値、熱刺激に対する侵害受容反応、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間	ラット（Wistar）	0.3、1、3［経口単回］	雄(7～8)	熱刺激に対する侵害受容反応は、用量依存的に反応時間が延長。その他の項目は影響なし。
心血管系・呼吸器系	hERGカリウム電流に及ぼす影響	hERG 発現 CHO 細胞	0.1、1、10 μM［*in vitro*］	―	影響なし。
	心筋活動電位に及ぼす影響	ウサギ摘出心臓プルキンエ線維	0.1、1、10 μM［*in vitro*］	雌(4)	0.1、1 μM：影響なし。 10 μM：APD_{90}が有意に延長[※1]。
	心血管系パラメータ（動脈収縮期圧/拡張期圧、左室収縮期圧/拡張終期圧、左室圧最大変化率、心拍出量、中心静脈圧、心拍数、1 回拍出量、全末梢血管抵抗）、心電図パラメータ（PQ、QT、QRS間隔）	麻酔下イヌ（ビーグル）	0.01、0.03、0.1、0.3［十二指腸内単回］	雌雄(3)	0.1 mg/kg以上で心血管系パラメータへの影響あり。心拍数の増加に伴い、PQ及びQT間隔は短縮。
	動脈圧（収縮期/拡張期）、心拍数、心電図パラメータ（PQ、QRS及びQT間隔）	テレメーター装着覚醒下イヌ（ビーグル）	0.05、0.1、0.3［経口単回］	雌雄(5)	動脈圧は用量依存的に低下し、血圧低下作用に反応した反射性の心拍数増加を認めた。心拍数の増加に伴い、PQ及びQT間隔は短縮。
	動脈圧（収縮期/拡張期）、心拍数、心電図パラメータ（PQ、QRS及びQT間隔）、体温、自発運動量	テレメーター装着覚醒下ラット（Wistar）	0.5、1、3［経口単回］	雌(4)	動脈圧は用量依存的に低下し、血圧低下作用に反応した反射性の心拍数増加を認めた。心電図パラメータ、体温、自発運動は影響なし。
	最大吸気圧/呼気圧、呼吸量、コンプライアンス・抵抗、呼気中/吸気中の酸素・二酸化炭素濃度、動脈血ガス（酸素、二酸化炭素分圧）、酸－塩基平衡、血漿カリウム/ナトリウム濃度、ヘマトクリット値	麻酔下イヌ（ビーグル）	0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg［十二指腸内単回］	雌雄(3)	ヘマトクリット値は、全用量で軽微な増加を示した。その他の項目は影響なし。
胃腸管系	アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウム誘発による摘出回腸収縮に対する影響	モルモット摘出回腸	0.24、2.4 μM［*in vitro*］	雄(4)	2.4 μMでアセチルコリン誘発収縮を有意に阻害した[※2]。その他の薬剤誘発収縮に対して明らかな影響（10%以上の阻害作用）はなし。

	試験項目	動物種/系統等	投与量mg/kg［投与経路］	性別(n/群)	成 績
腎機能・代謝	尿量、電解質（Na^+、K^+、Cl^-）、排泄量、血漿中トリグリセリド/コレステロール濃度	ラット（Wistar）	0.3、1、3［経口単回］	雄(10)	3 mg/kgで尿量が有意に減少※3。電解質排泄量、脂質代謝は影響なし。
	血糖値	絶食/非絶食下ラット（Wistar）	0.3、1、3［経口単回］	雄(6)	3 mg/kgで血糖値が有意に上昇※4。
血液系	血球数（赤血球数、白血球数、血小板数）、ヘマトクリット値、総ヘモグロビン/遊離ヘモグロビン 濃度、トロンビン、トロンボプラスチン時間	ラット（Wistar）	0.3、1、3［経口単回］	雄(10)	白血球数、血小板数、血液凝固に対しては影響なし。1、3 mg/kgで赤血球数に、0.3～3 mg/kgでヘマトク リット値、総ヘモグロビン濃度に、ほぼ用量依存的かつ有意な減少あり※5。
	出血時間（止血するまでの時間）	麻酔下ラット（Wistar）	0.3、1、3［経口単回］	雄(11～12)	3 mg/kgで出血時間の延長傾向あり。

※1：$p<0.05$、 ANOVA/Dunnett's test
※2：12%、$p<0.05$、t-test
※3：32%、$p<0.05$ vs 媒体対照群、Kruskal Wallis test
※4：絶食ラット30%、非絶食ラット13%、$p<0.05$ vs 媒体対照群、Dunnett's test
※5：最大11～12%、$p<0.05$ vs 媒体対照群、ANOVA＋Dunnett's test

(3) その他の薬理試験

1) 特異性 [59]（参考情報）

リオシグアトの作用の特異性について、約70種類の受容体及び酵素を用いて検討したところ、リオシグアト（最高濃度10 μM）は、検討した受容体に対して結合せず、酵素活性も阻害しなかった。また、種々のPDE（phosphodiesterase）に対するリオシグアトの影響について検討したところ、精製ヒト組換え体PDE-7Bに対するIC_{50}値は2.9 μM であったが、精製ヒト組換え体PDE-11A、9A、8A、4B、3B、2A、ヒト血小板より精製したPDE-5、ウシPDE-6、1に対するIC_{50}値は10μM を超えた。さらに、グアニル酸シクラーゼA（GC-A）及びグアニル酸シクラーゼB（GC-B）に対するリオシグアトの刺激作用について、ラットGC-A又はGC-Bを過剰発現したCHOレポーター細胞株を用いて検討したところ、リオシグアト（最高濃度30 μM）は、GC-A及びGC-Bに対する刺激作用を示さなかった。

2) 血小板凝集 [60]

リオシグアトの血小板凝集に対する作用について、ヒト及びラットの血小板を用いて検討した。その結果、リオシグアト（0.03～10 μM）は、血小板凝集の阻害に関与し、cGMP依存性プロテインキナーゼ（PKG）の基質である血管拡張薬刺激性リンたん白質（VASP）のSer239及びSer157におけるリン酸化、ならびに血小板cGMP濃度を濃度依存的に増加させたことから、cGMP-PKG-VASPシグナル経路を活性化する可能性が示唆された。また、薬物誘発血小板凝集に対するリオシグアトの作用について、ヒト血小板を用いて検討した。その結果、リオシグアト（2～237 μM）は、コラーゲン、アデノシン二リン酸及びトロンビン受容体活性化ペプチド-6誘発血小板凝集を弱いながらも濃度依存的に阻害した（IC_{50}値：59、41及び34 μM）ことから、*in vitro* において弱い抗血小板作用を示すと考えられた。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [61)]

マウスへの経口投与及び静脈内投与後、ラットへの経口投与後において、リオシグアトに特異的な毒性症状は認められなかった。

動物種（系統、性別）	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
マウス（NMRI、雌）	経口	300＜ ＜2000
	静注	30
ラット（Wistar、雌）	経口	300＜ ＜2000

(2) 反復投与毒性試験 [62)]

マウスにおける毒性プロファイルは、平滑筋弛緩に起因した消化管の運動性低下による胃・腸の不忍容及び過度の血行動態作用（高用量では死亡をもたらした）によって特徴付けられるものであった。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験においても、同様の結果が得られた。

動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／ 投与期間	投与量 mg/kg	無毒性量	主な所見
亜急性				
マウス／CD-1 （雌雄／各10）	経口／13週	0、16、 80、400 ppm	80 ppm	80ppm以上：肝臓重量増加, 小腸パネート細胞明瞭化 400ppm：死亡, 一般状態変化（全身状態悪化等）, 摂水量減少, 赤血球パラメータの減少, 網赤血球数増加, 髄外造血増加（脾臓・肝臓）, 白血球変動（白血球数・好中球数の増加, リンパ球数減少等）, 血小板数増加, 骨髄造血亢進, 腸の拡張・伸長・内容物変化, 心臓重量減少, 脾臓重量増加・肥大, 盲腸炎症, 肝細胞の肥大及び単細胞壊死
マウス／CD-1 （雌雄／各10）	経口／13週	200 ppm	200 ppm	腹部膨満, 腸の拡張・伸長, 小腸パネート細胞明瞭化, 肝重量増加, 肝細胞肥大, 網赤血球数増加, 脾臓の重量増加・肥大, 髄外造血
ラット／Wistar （雌雄／各10）	経口／4週	0、1.5、 5、15、30	5	1.5mg/kg以上：赤血球パラメータ増加, 網赤血球数増加, 血中カルシウム増加 5mg/kg以上：血中尿素増加, 肝臓重量増加, 肝細胞質変化 15mg/kg以上：胸腺重量減少, 大腿骨成長板肥厚, 腸間膜リンパ節の組織球増加 30mg/kg：陰茎勃起, 体重増加抑制, 血中カリウム減少, 尿中LDH減少, 副腎重量増加, 脾臓重量増加
ラット／Wistar （雌雄／各10）	経口／13週	0、 3、 10、30	雄：10 雌：30	3mg/kg以上：赤血球パラメータ増加, 骨髄造血亢進, 血中たん白減少, 副腎球状帯肥大, 10mg/kg以上：耳発赤, 立ち上がり回数減少, 摂水量増加, 尿変化（尿量増加, 尿比重低下等）, 肝薬物代謝酵素増加, 肝重量増加, 肝細胞質濃縮, 血中無機リン増加, 副腎重量増加, 腸間膜静脈網状変化, 小腸パネート細胞空胞化 30mg/kg：陰茎勃起, 体温低下, 活動性低下, 体重増加抑制・削痩（雄）, 単球数・異型白血球数増加, 血中トリグリセライド減少, 血中カルシウム増加, 前立腺・精嚢腺・精巣上体重量減少

動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／ 投与期間	投与量 mg/kg	無毒性量	主な所見
亜急性				
ラット／Wistar （雌雄／各10）	経口／13週	0、4、 20、100	4	4mg/kg以上：網赤血球数増加，腸の伸長，副腎球状帯肥大，小腸パネート細胞肥大 20mg/kg以上：体重増加抑制，摂餌量・摂水量増加，赤血球パラメータ増加，尿変化（尿量増加，尿比重低下等），血中トリグリセリド減少，肝薬物代謝酵素誘導，心臓・肝臓重量増加，前立腺重量減少，骨髄造血亢進，肝細胞質濃縮，門脈周囲脂肪減少，尿細管色素沈着増加，骨リモデリング促進 100mg/kg：一般状態変化（下痢，るいそう等），血中たん白・カルシウム減少，副腎重量増加，脳・精巣・脾臓重量増加，胸腺・精嚢腺重量減少，脾臓髄外造血増加，盲腸拡張，冠動脈中膜肥厚，腸間膜静脈網状変化，門脈周囲炎，副甲状腺細胞活性化・肥大，胆管活性化・過形成
イヌ／ビーグル （雌雄／各3）	経口／4週	0、0.3、 1、3※ b.i.d	1 b.i.d	0.3及び1mg/kg以上：血圧低下，心拍数増加 3/2 mg/kg b.i.d：一般状態変化（全身状態悪化等），体重・摂餌量減少，尿変化（たん白，ビリルビン等の高値）好塩基性尿細管増加，肝細胞明細胞化 *投与3週に2mg/kg b.i.d に，投与4週に2mg/kg q.d.に減量
イヌ／ビーグル （雌雄／各4）	経口／13週	0、0.3、 1、3	<0.3	0.3mg/kg以上：血圧の低下，心内膜炎，心筋内動脈周囲浮腫 1mg/kg以上：嘔吐・流涎，心拍数増加，心筋内動脈壁肥厚 3mg/kg：便異常（泥状・液状・赤色便），副腎重量増加・球状帯肥大
慢性				
ラット／Wistar （雌雄／各20）	経口／26週	0、2.5、 10、40	雄：2.5 雌：10	2.5mg/kg以上：皮膚発赤，カリウム減少，肝臓肥大，尿細管色素沈着増加 10mg/kg以上：陰茎勃起，摂水量増加，血中尿素増加，肝薬物代謝酵素変動，副腎重量増加・球状帯肥大，肝臓重量増加，腸伸長，肝門脈周囲脂肪減少，骨リモデリング・過骨症（雄） 40mg/kg：腹囲増加，体重増加抑制（雄），摂餌量減少，血中たん白・トリグリセリド減少，尿量増加，尿比重低下，脾臓・腎臓重量増加，前立腺・精嚢腺・精巣上体重量減少，盲腸拡張，肝細胞肥大・細胞質変化，骨リモデリング・過骨症（雌），小腸パネート細胞明瞭化，腸間膜静脈網状変化
イヌ／ビーグル （雌雄／各4）	経口／26週	0、0.3、 1、3	0.3	0.3mg/kg以上：副腎球状帯肥大 1mg/kg 以上：泥状・液状便，血圧低下，心拍数増加，副腎重量増加 3mg/kg：死亡，全身状態悪化，嘔吐，流涎
イヌ／ビーグル （雌雄／各4）	経口／52週	0、0.3、 1、3	0.3	0.3mg/kg以上：血圧低下，心拍数増加，副腎重量増加，心動脈中膜肥厚 1mg/kg以上：嘔吐・流涎，下痢，るいそう 3mg/kg：死亡，体重・摂餌量減少，一般状態変化（無関心，運動抑制等）

下線部は毒性変化を示す。それ以外は薬理作用に関連した変化、それに続発した変化、適応性の反応又は軽度な変化であり、毒性と判断せず。

(3) 遺伝毒性試験 [63]

サルモネラ/ミクロソーム試験（*in vitro*）、ほ乳類細胞（V79細胞）を用いた染色体異常試験（*in vitro*）、マウス骨髄試験、マウス骨髄染色体異常試験の結果はいずれも陰性であり、リオシグアトは遺伝毒性を有さないと考えられた。

(4) がん原性試験（マウス、ラット）[64, 65]

マウス（CD1，雌雄，各50例/群）にリオシグアト0、50、100及び200 ppmを、ラット（Wistar，雌雄，各50例/群）にリオシグアト0、5、10及び20 mg/kgをそれぞれ2年間混餌投与したとき、マウスで盲腸及び結腸に腫瘍発生数の増加が確認されたが、ラットでは腫瘍形成は認められず、マウスに特異的なものであると考えられた。マウス及びラットで認められたその他の腫瘍性病変はすべて、リオシグアト投与との関連が認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）[66]

ラット（Wistar，雌雄，各24例/群）を用いて、リオシグアト0、3、10及び30 mg/kgを雄ラットには交配前4週間及びその後の交配期間から剖検時まで、雌ラットには交配前2週間及びその後の交配期間から妊娠（交尾後）7日目まで連日経口投与した。全身忍容性に関する無毒性量は、体重への影響（体重増加抑制）に基づき、雄で3 mg/kg/日、雌で10 mg/kg/日、雄受胎能に関する無毒性量は、授精までの期間が延長したことから10 mg/kg/日と判断された。一方、雌受胎能及び初期胚発生に対し、リオシグアト（最高用量30 mg/kg）による影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）[56,57]

妊娠ラット（Wistar，各22例/群）を用いて、リオシグアト0、1、5及び25 mg/kgを妊娠6～17日目まで連日経口投与した。母体毒性としては、25 mg/kgで一過性の体重減少（投与開始後3日間）、立毛、赤色の膣分泌物、摂水量・尿量増加が認められ、5 mg/kg以上で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。生殖パラメータに関しては、25 mg/kgで、雌2例に全胚吸収が認められた。胚・胎児発生への影響としては、25 mg/kgで胎児体重減少、骨化遅延（胸骨分節）、心室中隔欠損の増加が認められた。以上の結果より、母体毒性に関する無毒性量は1 mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は5 mg/kg/日と判断された。

妊娠ウサギ（Himalayan，各20例/群）を用いて、リオシグアト0、0.5、1.5及び5 mg/kgを妊娠6～20日目まで連日経口投与した。1.5 mg/kg以上で流産の増加、 5 mg/kgで全胚吸収の増加を認め、流産を示した動物には、母体毒性として体重減少、摂餌量減少、一般状態の変化（糞便の異常など）が認められた。流産及び全胚吸収の結果として、1.5 mg/kg以上で生存胎児を有する動物数が低下した。以上の結果より、母体毒性に関する無毒性量は0.5 mg/kg/日、子宮内発生に関しては流産の増加に基づき0.5 mg/kg/日、胎児毒性に関する無毒性量は1.5 mg/kg/日と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験（ラット）[67]

妊娠ラット（Wistar，n=24/群）を用いて、リオシグアト0、1.5、5及び15 mg/kgを妊娠6日目から妊娠期間及び授乳期間を経て分娩後21日目まで連日経口投与した。F0動物において、15 mg/kgで摂餌量減少を伴う軽度な体重増加抑制を認め、15 mg/kgまで妊娠率、出産経過、平均着床数、出生前死亡、平均同腹児数、授乳行動、出生時又は3週間の保育期間中のF1児の性比、出生率、生存率、授乳率及び保育率にリオシグアトに関連した影響は認められなかった。離乳後のF1世代において、身体発達、反射、行動、学習能力及び記憶能力にリオシグアト投与の影響は認められず、F1世代の生殖能力及びF2世代に対しても、リオシグアト投与に関連した影響は認められなかった。以上の結果より、母体（F0世代）への影響（一般毒性及び生殖能）に関する無毒性量は5 mg/kg/日、F1世代の出生前・出生後発生（F1世代の生殖能力を含む）に関する無毒性量は15 mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性 [68]

ラットの4週間反復投与毒性試験および13週間反復投与毒性試験に含まれた免疫毒性評価（脾臓細胞数、脾臓細胞サブポピュレーション解析など）において、免疫系に対する直接的な影響は認められなかったことから、追加の免疫毒性試験は実施しなかった。

2) 光毒性試験（*in vitro*、マウス）[69, 70]

3T3 NRU光毒性試験（*in vitro*）において、リオシグアト（最高濃度300 µg/mL）は光毒性を有する可能性が示された。しかしながら、雌マウス（NMRI、n=6/群）にリオシグアト0、3、10及び30 mg/kgを3日間経口投与した、局所リンパ節試験／皮膚反応の識別のための統合モデル（LLNA/IMDS）において、リオシグアト投与による照射に関連した変化が認められなかったことから、リオシグアトに光毒性はないと考えられた。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：アデムパス® 錠0.5 mg、1.0 mg、2.5 mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リオシグアト 劇薬

２．有効期間

有効期間 36ヵ月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

該当しない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり（日本語版・英語版）：あり

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、ボセンタン水和物、アンブリセンタン、マシテンタン、ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム、トレプロスチニル、イロプロスト、セレキシパグ、ソタテルセプト

７．国際誕生年月日

2013 年 9 月 19 日（カナダ）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承 認 年 月 日：2014 年 1 月 17 日

承　認　番　号：0.5 mg 22600AMX00013000

1.0 mg 22600AMX00014000

2.5 mg 22600AMX00015000

薬価収載年月日：2014 年 4 月 17 日

販売開始年月日：2014 年 4 月 18 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加年月日：2015 年 2 月 20 日

追加された効能又は効果：肺動脈性肺高血圧症

X．管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜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＞

再審査結果通知年月日：2025年9月10日

再審査結果：薬事法第14 条第2 項第3 号イからハまでのいずれにも該当しない。（「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし）

11. 再審査期間

10 年（2014 年 1 月 17 日～2024 年 1 月 16 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算コード
アデムパス錠 0.5 mg	2190034F1027	2190034F1027	1230192020101	622301901
アデムパス錠 1.0 mg	2190034F2023	2190034F2023	1230208020101	622302001
アデムパス錠 2.5 mg	2190034F3020	2190034F3020	1230215020101	622302101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

１．引用文献

1)　日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会合同ガイドライン：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年改訂版）

2)　日本肺高血圧・肺循環学会：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン（2022年）

3)　日本肺高血圧・肺循環学会：特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）診療ガイドライン

4)　バイエル薬品社内資料［日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（試験12639）］（2014年01月17日承認、CTD2.7.6.9）

5)　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（試験11258）］（2014年01月17日承認、CTD2.7.6.11）

6)　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象とした年齢及び性の影響試験（試験11914）］（2014年01月17日承認、CTD2.7.6.15）

7)　バイエル薬品社内資料［日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（試験12640）］（2014年01月17日承認、CTD2.7.6.10）

8)　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象とした反復投与試験（試験11260）］（2014年01月17日承認、CTD2.7.6.12）

9)　バイエル薬品社内資料［肺高血圧症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（試験11874）］（2015年02月20日承認、CTD2.7.6.30）

10)　Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 2013；369： 319-329（PMID：23883377）

11)　バイエル薬品社内資料［慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験11348）］（2014年01月17日承認、CTD2.7.6.36）

12)　Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 2013；369：330-340（PMID：23883378）

13)　バイエル薬品社内資料［肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験12934）］（2015年02月20日承認、CTD2.7.6.39）

14)　Simonneau G et al. Eur Respir J. 2015；45： 1293-1302（PMID：25395036）

15)　バイエル薬品社内資料［慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相の長期継続投与試験（試験11349）］（2014年01月17日承認、CTD2.7.6.37）

16)　Rubin LJ et al. Eur Respir J. 2015；45：1303-1313（PMID：25614164）

17)　バイエル薬品社内資料［肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験の長期試験（試験12935）］（2015年02月20日承認、CTD2.7.6.40）

18)　Hoeper MM et al. Lancet Respir Med. 2021；9：573-584（PMID：33773120）

19)　Schermuly RT et al. Eur Respir J. 2008；32：881-891（PMID：18550612）

20)　バイエル薬品社内資料［sGC過剰発現CHOレポーター細胞株におけるsGC刺激作用に関する試験］（2014年1月17日承認、CTD2.6.2.2.1.1.2）

21)　バイエル薬品社内資料［ブタの血管内皮細胞におけるsGC刺激作用に関する試験］（2014年1月17日承認、CTD2.6.2.2.1.1.3）

22)　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象とした食事の影響試験（試験13010）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.4）

23)　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象としたニトログリセリンとの薬物相互作用試験（試験14360）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.3.3 ）

24)　バイエル薬品社内資料［外国人肺高血圧症患者を対象としたシルデナフィルとの薬物相互作用試験（試験11917）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.3.4）

25）　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験（試験11261）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.1）

26）　Becker C et al. Pulm Circ. 2016；6：S43-S48（PMID：27162626）

27）　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象とした水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウムとの薬物相互作用試験（試験11890）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2）

28）　バイエル薬品社内資料［第Ⅲ相試験の母集団解析PK/PD（13817 PK/PD 試験）］（2015年02月20日承認、CTD2.7.2.2.5.3、CTD2.7.2.3.4.2.2.2.3 ）

29）　Saleh S et al. Pulm Circ. 2016；6：S86-S96（PMID：27162632）

30）　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象としたオメプラゾールとの薬物相互作用試験（試験11262）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1）

31）　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象としたクラリスロマイシンとの薬物相互作用試験（試験13284）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.2）

32）　Frey R et al. Pulm Circ. 2016；6：S35-S42（PMID：27162625）

33）　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験（試験14982）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.3）

34）　Frey R et al. J Clin Pharmacol. 2011；51：1051-1060（PMID：20801938）

35）　DeJesus E et al. Pulm Circ. 2019；9：2045894019848644（PMID：30997864）

36）　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

37）　Jungmann NA et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019；15：975-984（PMID：31619082）

38）　令和7年度第2回薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料

39）　バイエル薬品社内資料［第Ⅱ相試験における母集団 PK/PD（PK/PD 試験12653、PK/PD 試験15597）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.5.2）

40）　バイエル薬品社内資料［体内分布及び血漿たん白結合］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.1.2）

41）　バイエル薬品社内資料［健康成人男性被験者における母集団 PK（PK/PD 試験12489）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.5.1.1 ）

42）　バイエル薬品社内資料［腎及び肝機能障害における母集団PK（PK/PD 試験14362及び PK/PD 試験15593）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.5.1.2）

43）　Becker C et al. Pulm Circ. 2016；6：S27-S34（PMID：27096084）

44）　バイエル薬品社内資料［外国人健康被験者を対象とした吸収部位検討試験（11525試験）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.2）

45）　バイエル薬品社内資料［ラット，イヌにおける単回投与後の吸収に関する試験］（2014年1月17日承認、CTD2.6.4.3.1 ）

46）　バイエル薬品社内資料［ラットにおける反復投与後の定量的臓器・組織分布］（2014年1月17日承認、CTD2.6.4.4.2.4）

47）　バイエル薬品社内資料［ラットにおける単回投与後の定量的臓器・組織分布］（2014年1月17日承認、 CTD2.6.4.4.2.2、CTD2.6.4.4.2.3）

48）　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］（2014年1月17日承認、CTD2.6.4.4.6.4）

49）　バイエル薬品社内資料［薬物動態：代謝］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.1.3）

50）　バイエル薬品社内資料［代謝物の効力薬理試験、2.6.2.2.3.1.6、CTD2.6.2.2.3.2.5］

51）　バイエル薬品社内資料［薬物動態：排泄］（2014年1月17日承認、 CTD2.7.2.3.1.4）

52）　バイエル薬品社内資料［トランスポーター特性］　（2014年1月1日承認、CTD2.6.4.1.6）

53）　バイエル薬品社内資料［外国人腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（試験15000）］　（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.17）

54）　バイエル薬品社内資料［外国人肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（試験15001）］　（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.19）

55）　バイエル薬品社内資料［薬物動態及び薬力学に及ぼす外因性因子の影響（喫煙）］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.4.1）

56）　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］（2014年1月17日承認、CTD2.6.6.6.2）

57）　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］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.6.3）

58）　バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験］（2014年1月17日承認、CTD2.6.2.4）

59）　バイエル薬品社内資料［特異性に関する試験］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.3.1.1）

60）　バイエル薬品社内資料［血小板凝集に関する試験］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.3.1.3）

61）　バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験］　（2014年1月17日承認、CTD2.6.6.2）

62）　バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験］　（2014年1月17日承認、CTD2.6.6.3）

63）　バイエル薬品社内資料［遺伝毒性試験］　（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.4）

64）　バイエル薬品社内資料［マウスにおけるがん原性試験］　（2014年1月17日承認、CTD2.6.6.5.1）

65）　バイエル薬品社内資料［ラットにおけるがん原性試験］　（2014年1月17日承認、CTD2.6.6.5.2）

66）　バイエル薬品社内資料［ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験］（2014年1月17日承認、CTD2.6.6.6.1）

67）　バイエル薬品社内資料［ラットにおける出生前・出生後発生に関する試験］　（2014年1月17日承認、CTD2.6.6.6.4）

68）　バイエル薬品社内資料［免疫毒性試験］　（2014年1月17日承認、CTD2.6.6.9.2）

69）　バイエル薬品社内資料［光毒性試験］　（2014年1月17日承認、CTD2.6.6.9.7.1）

70）　バイエル薬品社内資料［マウスにおける局所リンパ節試験］　（2014年1月17日承認、CTD2.6.6.9.7.2）

71）　バイエル薬品社内資料［アデムパス錠粉砕品の安定性試験］

72）　バイエル薬品社内資料［アデムパス錠簡易懸濁法適用調査試験］

２．その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外ではこれまでに、70以上の国または地域で承認されている。（2023年9月現在）
本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

［効能又は効果］
・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
・肺動脈性肺高血圧症

［用法及び用量］
用量調節期
通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0 mg 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95 mmHg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0.5 mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95 mmHg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0.5 mg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2.5 mg 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0.5 mg ずつ減量する。

米国における添付文書の概要

販　売　名	ADEMPAS®
会　社　名	Bayer HealthCare
承認年月日	2013年10月8日
剤形・規格	ADEMPAS ® (film-coated) tablet 0.5 mg ADEMPAS ® (film-coated) tablet 1 mg ADEMPAS ® (film-coated) tablet 1.5 mg ADEMPAS ® (film-coated) tablet 2 mg ADEMPAS ® (film-coated) tablet 2.5 mg
効能・効果	・手術不適応又は術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症（WHO Group 4）を有する成人の運動能力及びWHO機能分類の改善 ・肺動脈性肺高血圧症（WHO Group 1）を有する成人の運動能力及びWHO機能分類の改善、ならびに臨床的悪化の遅延
用法・用量	成人患者に対する推奨用量 推奨開始用量は1 mg 1日3回投与である。アデムパス 錠の降圧作用に対して忍容性がないと考えられる患者に対しては、開始用量を0.5 mg 1日3 回投与とすることを検討する。収縮期血圧が引き続き95 mmHgを上回り、患者に低血圧の徴候又は症状がみられない場合は、0.5 mgずつ増量して1日3 回投与する。増量は2週間の間隔をあけて行うこと。用量は最大耐用量の2.5 mg 1日3 回まで増量することができる。いずれかの時点で低血圧の症状を認めた場合は、0.5 mgずつ減量して1日3回投与する。 *粉砕投与* 錠剤を飲み込むのが困難な患者はアデムパス錠を粉砕し、投与直前に水または柔らかい食べ物（アップルソース等）と混合することもできる。 *投与の中断* 1回服用を忘れた場合、次回の服用時に1回用量を服用するよう患者に指導する。

	アデムパス錠の投与が3日間以上中断された後に投与を開始する場合には、改めて用量調節を行う。

（2025年9月時点）

欧州における添付文書の概要

販　売　名	Adempas
会　社　名	Bayer AG
承認年月日	2014年3月27日
剤形・規格	Adempas 0.5 mg film-coated tablets Adempas 1 mg film-coated tablets Adempas 1.5 mg film-coated tablets Adempas 2 mg film-coated tablets Adempas 2.5 mg film-coated tablets Adempas 0.15 mg/mL granules for oral suspension
効能・効果	慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH） ・手術不適応又は術後に残存・再発したCTEPH（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ）を有する成人の運動耐容能の改善 肺動脈性肺高血圧症（PAH） ・単独療法またはエンドセリン受容体拮抗薬との併用による、WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲの成人PAH患者の運動耐容能の改善 ・エンドセリン受容体拮抗薬との併用による、WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲに該当する小児（年齢6歳以上18歳未満）におけるPAHの治療
用法・用量	投与はCTEPHまたはPAH専門医の観察下で開始する。 <u>開始用量</u> ・成人及び体重50kg以上の6歳以上18歳未満の小児のアデムパス錠の推奨開始用量は1回1 mg 1日3回 2週間投与である。（6～8 時間間隔とする。） ・体重50kg未満の6歳以上18歳未満の小児のアデムパス顆粒の推奨開始用量は成人の曝露量と同等（equivalent）となるよう下表に従い、1日3回、6～8 時間間隔で投与する。 <u>用量調節期</u> ・成人 収縮期血圧が95 mmHg以上で低血圧症状がみられない場合は、2週間間隔で0.5 mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95 mmHg 未満に低下し、低血圧症状がみられない場合は用量を維持する。増量の際、収縮期血圧が95 mmHg未満に低下し低血圧症状がみられる場合は、1回用量を0.5 mgずつ減量する。 ・6歳以上の小児（体重50 kg以上） アデムパス錠は、体重50 kg以上の小児に使用可能な錠剤である。 用量の漸増は、患者の収縮期血圧と一般的な忍容性に基づき、担当医師／医療従事者の裁量で行う。収縮期血圧が6歳以上12歳未満で90 mmHg以上、12歳以上18歳未満で95 mmHg以上で、患者に低血圧症状がみられない場合は、最大用量の2.5 mg 1日3回まで、2週間ごとに1回用量を0.5 mgずつ増量する。 収縮期血圧が上記のレベルを下回り、低血圧症状がみられない場合は用量を維持する。漸増段階で収縮期血圧が上記のレベルを下回った場合、または低血圧症状がみられた場合は、1回用量を0.5 mgずつ減量する。 ・6歳以上の小児（体重50 kg未満） 用量の漸増は、患者の収縮期血圧と一般的な忍容性に基づき、担当医師／医療従事者の裁量で行う。収縮期血圧が6歳以上12歳未満で90 mmHg以上、12歳以上18歳未満で95 mmHg以上で、患者に低血圧症状がみられない場合は、下表に示される

体重換算用量で2.5 mg 1日3回と同等（equivalent）まで、2週間ごとに1回用量を0.5 mgずつ増量する。
収縮期血圧が上記のレベルを下回り、低血圧症状がみられない場合は用量を維持する。漸増段階で収縮期血圧が上記のレベルを下回った場合、または低血圧症状がみられた場合は、1回用量を0.5 mg 1日3回と同等（equivalent）ずつ減量する。

用量維持期

低血圧の兆候や症状が現れない限り、設定された個人用量を維持すること。
成人及び体重50 kg以上の小児における1日の最大用量は7.5 mg（1回2.5 mg 1日3回）である。体重50 kg未満の小児における1日の最大用量は下表に従う。
1回の服用を忘れた場合、次回の服用時に1回用量を服用する。尚、忍容性がない場合は減量を考慮する。

体重 50kg 未満の小児における成人と同等（equivalent）の曝露量を得るための体重別投与量

体重（kg）	1.0 mg equivalent* (mL)	1.5 mg equivalent* (mL)	2.0 mg equivalent* (mL)	2.5 mg equivalent* (mL)
12 kg to < 14 kg	1.8	2.6	3.4	4.2
14 kg to <16 kg	1.8	2.8	3.8	4.6
16 kg to <18 kg	2.0	3.2	4.2	5.0
18 kg to <20 kg	2.2	3.4	4.4	5.5
20 kg to <25 kg	2.6	3.8	5.0	6.5
25 kg to <30 kg	3.0	4.4	6.0	7.5
30 kg to <35 kg	3.4	5.0	6.5	8.5
35 kg to <40 kg	3.8	5.5	7.5	9.5
40 kg to <50 kg	4.4	6.5	9.0	11.0

*single dose (mL) to be given 3 times daily

投与の中断

投与が3日間以上中断された場合、1回1 mg 1日3回投与を2週間から再開し、上記の記載に従い用量調節を行う。

（2025年9月時点）

2．海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

本邦における使用上の注意

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性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。［9.5参照］
・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。

・妊娠した場合若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。

9.5 妊婦

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。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。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、9.4参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中に投与量の2.2%が移行することが報告されている。

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on data from animal reproduction studies, Adempas may cause embryo-fetal toxicity and miscarriage when administered to a pregnant woman and is contraindicated during pregnancy [see Contraindications (4.1)]. There are limited available data with ADEMPAS use in pregnant women. In animal reproduction studies, oral administration of riociguat to pregnant rats during organogenesis was teratogenic and embryotoxic at exposures approximately 8 times and 2 times, respectively, the human exposure. In reproduction studies with pregnant rabbits, oral administration of riociguat during organogenesis caused abortions and fetal toxicity at exposures approximately 4 times and 13 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

Data

Animal Data

In rats administered riociguat orally (1, 5, and 25 mg/kg/day) throughout organogenesis, an increased rate of cardiac ventricular-septal defect was observed at the highest dose tested. The highest dose produced evidence of maternal toxicity (reduced body weight). Post-implantation loss was statistically significantly increased from the mid-dose of 5 mg/kg/day. Plasma exposure at the lowest dose in which no adverse effects were observed is approximately 0.4 times that in humans at the maximally recommended human dose (MRHD) of 2.5 mg three times a day based on area under the time-concentration curve (AUC) for unbound drug in rat and humans. Plasma exposure at the highest dose (25 mg/kg/day) is approximately 8 times that in humans at the MRHD while exposure at the mid-dose (5 mg/kg/day) is approximately 2 times that in humans at the MRHD. In rabbits given doses of 0.5, 1.5 and 5 mg/kg/day, an increase in spontaneous abortions was observed starting at the middle dose of 1.5 mg/kg, and an increase in resorptions was observed at 5 mg/kg/day. Plasma exposures at these doses were 4 times and 13 times, respectively, the human exposure at the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of riociguat in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effect on milk production. Riociguat is present in rat milk. Because of the potential for serious adverse reactions from ADEMPAS, such as hypotension, in breastfed infants, advise

women not to breastfeed during treatment with ADEMPAS.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential
Pregnancy Testing
Female patients of reproductive potential must have a negative pregnancy test prior to starting treatment with Adempas, monthly during treatment, and one month after discontinuation of treatment with Adempas. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant or suspect they may be pregnant. Counsel patients on the risk to the fetus [see Boxed Warning, Dosage and Administration (2.3) and Use in Specific Populations (8.1)].

Contraception
Females
Female patients of reproductive potential must use acceptable methods of contraception during treatment with Adempas and for 1 month after treatment with Adempas. Patients may choose one highly effective form of contraception (intrauterine devices [IUD], contraceptive implants or tubal sterilization) or a combination of methods (hormone method with a barrier method or two barrier methods). If a partner's vasectomy is the chosen method of contraception, a hormone or barrier method must be used along with this method. Counsel patients on pregnancy planning and prevention, including emergency contraception, or designate counseling by another healthcare provider trained in contraceptive counseling [see Boxed Warning].

（2025年9月時点）

オーストラリア分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

X	Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

(2) 小児に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及び欧州添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

FDA（米国添付文書の記載）
8.4 Pediatric Use
Safety and effectiveness of Adempas in pediatric patients have not been established

（2025年9月時点）

欧州添付文書の記載
4.1 Therapeutic indications
Pulmonary arterial hypertension (PAH)
Paediatrics
Adempas is indicated for the treatment of PAH in paediatric patients aged 6 to less than 18 years with WHO Functional Class (FC) II to III in combination with endothelin receptor antagonists (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Titration

Paediatric patients of 6 years of age or older

Paediatric PAH patients aged 6 to < 18 years with body weight ≥ 50 kg

Adempas is available for paediatric use as a tablet for those with body weight ≥ 50 kg. Titration of riociguat dose is to be performed based on the patient's systolic blood pressure and general tolerability at the discretion of the treating physician/healthcare provider. If the patient has no signs or symptoms of hypotension and systolic blood pressure is ≥ 90 mmHg for the 6 to < 12 year age group or ≥ 95 mmHg for the 12 to < 18 year age group, the dose should be increased in 2-week intervals by 0.5 mg 3 times daily to a maximum daily dose of 3 times 2.5 mg. If systolic blood pressure falls below these specified levels the dosage should be maintained as long as the patient does not show any signs or symptoms of hypotension. If at any time during the up-titration phase systolic blood pressure decreases below the specified levels, and the patient shows signs or symptoms of hypotension the current dose should be decreased by 0.5 mg 3 times daily.

Maintenance dose

The established individual dose should be maintained unless signs and symptoms of hypotension occur. The maximum total daily dose is 7.5 mg (i.e., 2.5 mg 3 times daily) for adults and paediatric patients with body weight of at least 50 kg. If a dose is missed, treatment should be continued with the next dose as planned. If not tolerated, dose reduction should be considered at any time.

Paediatric PAH patients weighing less than 50 kg

Adempas is available as granules for oral suspension to treat paediatric PAH patients at least 6 years of age and weighing less than 50 kg – see Summary of Product Characteristics for Adempas granules for oral suspension for further direction. Patients may switch between tablets and oral suspension during therapy due to body weight changes.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of riociguat have not been established in the following pediatric populations:

- Children aged < 6 years (see section 4.1), because of safety concerns. Non clinical data show undesirable effects on growing bone (see section 5.3).
- Children with PAH aged 6 to < 12 years with systolic blood pressure < 90 mmHg at treatment initiation (see section 4.3)
- Children and adolescents with PAH aged 12 to < 18 years with systolic blood pressure <95 mmHg at treatment initiation (see section 4.3)
- Children and adolescents with CTEPH aged < 18 years old (see section 4.1).

No clinical trial data are available. Therefore, the use of riociguat is not recommended in these populations.

（2025年9月時点）

XIII．備　考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQAについて（その3）」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

アデムパス錠粉砕品の安定性 [71)]

アデムパス錠 0.5 mg、1.0 mg、2.5 mgについて、その粉砕物の安定性を検討した結果は以下のとおりであった。

検　体	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
錠剤 粉砕物	25℃/75%RH	シャーレ （開放）	1ヵ月	水分※の上昇が認められたものの、その他の項目は変化を認めなかった。
	光照射 （25℃/60%RH）	シャーレ （開放）	120万Lux・hr	

※規格に設定されていない項目
測定項目：性状、類縁物質、水分、吸湿量、含量等

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [72)]

アデムパス錠0.5 mg、1.0 mg、2.5 mgについて、各1錠を取り、約55℃の水20 mLを加え5分間放置後、かき混ぜて状態を観察した。また、この懸濁液を8Fr.の経管栄養チューブに約2～3 mL / 秒の速度で注入し通過性を確認した。その結果、いずれの製剤も5分間の放置で懸濁し、8Fr.のチューブを通過した。

２．その他の関連資料

MSD株式会社 医療関係者向け情報サイト MSD Connect アデムパス®錠 製品ページ
https://www.msdconnect.jp/products/adempas/

販売提携
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2025年9月改訂