

リオシグアトとHIVプロテアーゼ阻害剤の併用に関する
「使用上の注意」の改訂について

1. 品目概要

- [一般名] ① リオシグアト
② リトナビル
③ ロピナビル・リトナビル
④ アタザナビル硫酸塩
- [販売名] ① アデムパス錠 0.5mg、同錠 1.0mg、同錠 2.5mg
② ノービア錠 100mg
③ カレトラ配合錠、同配合内用液
④ レイアタツツカプセル 150mg、同カプセル 200mg
- [承認取得者] ① バイエル薬品株式会社
②③ アツヴィ合同会社
④ ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
- [効能・効果] ① 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
②③ HIV感染症
④ HIV-1感染症

(②~④は、ヒト免疫不全ウイルス(以下「HIV」という。)プロテアーゼ阻害剤)

2. 経緯

○ リオシグアトについて、初回審査時にHIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、アタザナビル等)と併用した場合の薬物動態試験成績は得られていなかったものの、以下の理由により併用は禁忌とされている。

- ・ リオシグアトは主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aにより代謝され、P糖タンパク(以下「P-gp」という。)及びbreast cancer resistance protein(以下「BCRP」という。)の基質であること。
- ・ リオシグアトと複数のCYP分子種、P-gp及びBCRPに対する阻害薬であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験の結果、ケトコナゾール非併用時に対する併用時のリオシグアトの曝露量が約2.5倍増加したことから、同様に、複数のCYP分子種、P-gp及びBCRPを阻害するHIVプロテアーゼ阻害剤と併

用した場合においても、リオシグアトの曝露量増加が起こる可能性があると考えられたこと。

- 今般、リオシグアトの承認取得者より、リオシグアトとH I Vプロテアーゼ阻害剤を含む抗H I V薬との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験及び抗H I V薬のCYP分子種に対する阻害作用を検討した*in vitro*試験の結果が提出された。
- 上記を踏まえて、当該注意喚起についての見直しを検討することとした。

3. 調査結果

- 提出された薬物相互作用試験（製造販売後臨床試験）及び*in vitro*試験等の結果、有害事象症例報告、関連する公表文献、ガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況等を調査した。（資料1-2）
- 以下の点から、相互作用によるリオシグアトの曝露量増加に伴う低血圧等のリスク最小化策（リオシグアトについて通常の開始用量より低用量からの開始も考慮する等）がなされることを前提に、リオシグアトとH I Vプロテアーゼ阻害剤の併用禁忌を解除することは可能と判断した。
 - ・ リオシグアト単独投与と比較して、H I Vプロテアーゼ阻害剤併用時のリオシグアトの曝露量は1.3倍程度増加したものの、リオシグアトは低用量から開始して患者の状態に応じて用量調整する薬剤であることから、通常の開始用量より低用量から開始することにより安全域の確保が可能であること（資料1-2、3~5ページ）。
 - ・ 海外の添付文書において、リオシグアトとH I Vプロテアーゼ阻害剤は併用禁忌とされておらず（資料1-2、8~9ページ）、有害事象報告、公表文献等においても併用に関して臨床上の特段の懸念がある内容は確認できなかったこと（資料1-2、7~8ページ）。
 - ・ リオシグアトと抗H I V薬との薬物相互作用試験において、併用時の安全性に特段の問題は認められていないこと（資料1-2、6~7ページ）。

4. 対応方針

上記の調査結果を踏まえ、以下の改訂を行ってはどうか（資料1-2、27~35ページ）

ジ)。

- ・ リオシグアトについて、H I Vプロテアーゼ阻害剤を「禁忌」及び「併用禁忌」の項から削除し、「併用注意」の項において注意喚起を行う。
- ・ H I Vプロテアーゼ阻害剤について、リオシグアトを「禁忌」及び「併用禁忌」の項から削除し、「併用注意」の項において注意喚起を行う。
- ・ 併用する場合にはリオシグアトの通常の開始用量より低用量（1回0.5mg 1日3回）からの開始又は必要に応じた減量の考慮を行うことについて注意喚起を行う。