

1

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. はじめに

リオシグアトは、「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」を効能・効果として本邦で製造販売承認されており、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（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル硫酸塩）との併用が禁忌とされていました。

今般、令和4年8月30日に開催された令和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部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）における審議を踏まえ、リオシグアトとHIVプロテアーゼ阻害剤の禁忌及び併用禁忌等の見直しを行いましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

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。）の基質です。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において、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増加したことから、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の併用においても、ケトコナゾール併用時と同様のリオシグアトの曝露量増加が起こる可能性が考えられたため、禁忌及び併用禁忌に設定されていました。

今般、リオシグアトの承認取得者より、リオシグアトとHIVプロテアーゼ阻害剤を含む抗HIV薬との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験（以下「薬物相互作用試験」という。）及び抗HIV薬のCYP分子種に対する阻害作用を検討した*in vitro*試験の結果が提出されました。

上記を踏まえて、禁忌及び併用禁忌等の見直しについて、安全対策調査会において検討を行いました。

3. 安全対策調査会での検討内容について

薬物相互作用試験及び*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結果、以下の点から、リオシグアトとHIVプロテアー

ゼ阻害剤の併用禁忌を解除し、併用注意とすることは差し支えないと判断されました。

- ・ リオシグアト単独投与と比較して、HIV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。
- ・ 海外の添付文書において、リオシグアトとHIVプロテアーゼ阻害剤は併用禁忌とされておらず、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。
- ・ リオシグアトと抗HIV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。

ただし、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こととされました。

4. おわりに

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただき、リオシグアトとHIVプロテアーゼ阻害剤の併用を行う際には、電子化された添付文書をよく御確認の上、慎重に御判断いただくとともに、引き続き、本剤の適正使用に御協力をお願いいたします。

【参考】

- ・ 令和4年度10回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和4年8月30日開催）資料1-1～1-3

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

- ・ 「使用上の注意」等の改訂について（令和4年9月13日付け薬生安0913第6号）

<https://www.pmda.go.jp/files/000248127.pdf>