

リオシグアトとアゾール系抗真菌剤、エンシトレルビル、ロナファルニブとの
 併用に関する「使用上の注意」の改訂について

令和 7 年 4 月 25 日
 医薬安全対策課

1. 品目概要

[一 般 名]	<ul style="list-style-type: none"> ① リオシグアト ② イトラコナゾール ③ ボリコナゾール ④ エンシトレルビル フマル酸 ⑤ ロナファルニブ
[販 売 名]	<ul style="list-style-type: none"> ① アデムパス錠 0.5mg、同錠 1.0mg、同錠 2.5mg ② イトリゾールカプセル 50、同内用液 1% 他 ③ ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、同ドライシロップ 2800mg、同 200mg 静注用 他 ④ ゾコーバ錠 125mg ⑤ ゾキンヴィカプセル 50mg、同カプセル 75mg
[承認取得者]	<ul style="list-style-type: none"> ① バイエル薬品株式会社 ② ヤンセンファーマ株式会社 他 ③ ファイザー株式会社 他 ④ 塩野義製薬株式会社 ⑤ アンジェス株式会社
[効能・効果]	<ul style="list-style-type: none"> ① ○外科の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 <カプセル> [適応菌種] 皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属 [適応症] ○内臓真菌症（深在性真菌症） 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 ○深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス、クロモミコーシス ○表在性皮膚真菌症（爪白癬以外） 白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癬風、マラセチア毛包炎

	<p>○爪白癬</p> <p>〈内用液〉</p> <p>○真菌感染症</p> <p>[適応菌種]</p> <p>アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラズマ属</p> <p>[適応症]</p> <p>真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症</p> <p>○好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p> <p>③ 〈錠、ドライシロップ〉</p> <p>○下記の重症又は難治性真菌感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症 <p>○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p> <p>〈静注用〉</p> <p>○下記の重症又は難治性真菌感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症 <p>○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p> <p>④ SARS-CoV-2 による感染症</p> <p>⑤ ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー</p>
--	--

2. 経緯

○ リオシグアトについて、初回審査時にイトラコナゾール、ボリコナゾール又はHIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル等）と併用した場合の臨床薬物相互作用試験成績は得られていなかったものの、以下の点から併用は禁忌とされた。

- ・ 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。

- ・アゾール系真菌剤のケトコナゾールは、複数の CYP 分子種、P-gp 及び BCRP に対する阻害薬であり、リオシグアトとの臨床薬物相互作用試験(11261 試験)において、特段の臨床上的安全性の問題は認められなかったものの、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 C_{max} 及び AUC の幾何平均比(90%信頼区間)は、1.46(1.35~1.58)及び2.50(2.14~2.92)であったこと。
 - ・他のアゾール系抗菌剤であるイトラコナゾール、ボリコナゾール及び HIV プロテアーゼ阻害剤についても、複数の CYP 分子種、P-gp 及び BCRP を阻害することから、併用により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こと。
- 2022 年 9 月、これらの併用禁忌のうち、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の併用について、薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験(17957 試験及び 18634 試験)及び *in vitro* 試験の結果等を踏まえ、併用注意に変更された。
- また、エンシトレルビル フマル酸(以下「エンシトレルビル」という。)及びロナファルニブについては、これらが強い CYP3A 阻害作用を有することから、いずれも製造販売承認時より、他の強い CYP3A 阻害薬を参考としてリオシグアトが併用禁忌とされている。
- 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との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験及び *in vitro* 試験の結果等に基づき、リオシグアトは主に CYP1A1 で代謝されることが判明したことから、他の強い CYP3A 阻害薬を参考に設定したリオシグアトとエンシトレルビルの併用禁忌は適切でなく併用注意に変更する旨の添付文書改訂等に伴う相談が申し込まれた。
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)は、相談を受けたエンシトレルビルに加え、CYP3A を含む CYP 分子種の阻害作用を考慮してリオシグアトとの併用が禁忌に設定されているイトラコナゾール、ボリコナゾール及びロナファルニブについても、当該併用禁忌の見直しの必要性に係る調査を行うこととした。

3. 調査結果

- 今回提出されたリオシグアトとイトラコナゾール又はボリコナゾールとの薬物相互作用に関する *in vitro* 試験の結果、リオシグアトの初回審査時及び HIV プロテアーゼ阻害剤との併用禁忌の見直し時に提出された臨床試験の結

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並びに海外添付文書の記載状況等を調査した（資料1-2）。

○ 調査の結果、以下の理由から、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（リオシグアトの開始用量・維持用量の減量、低血圧の症状及び徴候のモニタリング等）がなされることを前提に、リオシグアトとイトラコナゾール、ボリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブの併用禁忌を解除することは可能と判断した。

・ *in vitro* 試験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、HIV プロテアーゼ阻害剤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り、当該臨床試験結果を持ってリオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の併用は併用禁忌から併用注意に変更されている。（資料1-2 4～5ページ）。

・ それに加え、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も考慮すると、開始用量・維持用量の減量、低血圧の症状及び徴候のモニタリング等のリスク最小化策を講じることにより、リオシグアトと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安全性の確保は可能であること（資料1-2 7ページ）。

・ エンシトレルビルとロナファルニブの承認時に他の強い CYP3A 阻害薬を参考として併用禁忌に設定されたものの、リオシグアトは主に CYP1A1 で代謝されることが判明したことから、イトラコナゾール又はボリコナゾールと同様、強い CYP3A 阻害作用を有するエンシトレルビル又はロナファルニブについても、併用禁忌を併用注意に変更することが妥当であること。

・ 海外添付文書において、リオシグアトとイトラコナゾール、ボリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブの併用は禁忌とされておらず（資料1-2 6～7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的特段の懸念がある内容は確認されなかったこと（資料1-2 4ページ）。

4. 対応方針

○ 上記調査結果を踏まえ、以下の改訂を行ってはどうか（資料1-2 28～43ページ）。

・ リオシグアトについて、アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール）を「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。また、エンシトレルビル又はロナファルニブを「併

用注意」の項において注意喚起を行う。

- ・アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール）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。
- ・エンシトレルビル、ロナファルニブについて、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。

以上