

2025年9月改訂(第5版、再審査結果)
* 2025年5月改訂(第4版)

貯法: 室温保存
有効期間: 36ヶ月

可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤

リオシグアト錠

劇薬、処方箋医薬品^注

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

Adempas tablets 0.5mg/1.0mg/2.5mg

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

87219

	承認番号	販売開始
錠0.5mg	22600AMX00013000	2014年4月
錠1.0mg	22600AMX00014000	2014年4月
錠2.5mg	22600AMX00015000	2014年4月



- * 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
 - 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
 - 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]
 - 2.4 重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス15mL/min未満)のある又は透析中の患者[9.2.1、16.6.2参照]
 - 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]
 - 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]
 - 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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アデムパス錠 0.5mg	アデムパス錠 1.0mg	アデムパス錠 2.5mg
有効成分	1錠中リオシグアト0.5mg 含有	1錠中リオシグアト1.0mg 含有	1錠中リオシグアト2.5mg 含有
添加剤	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 glycol、酸化チタン	-	黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	アデムパス錠 0.5mg	アデムパス錠 1.0mg	アデムパス錠 2.5mg
剤形			
色調	白色	微黄色	赤橙色
外形			
直径	6mm	6mm	6mm
厚さ	2.8mm	2.8mm	2.8mm
質量	87.5mg	87.5mg	87.5mg
識別コード			

4. 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

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。

6. 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1.0mg1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5mgずつ增量するが、最高用量は1回2.5mg1日3回までとする。収縮期血圧が95mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5mg1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

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1.0mg1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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により肺水腫の徵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]
- 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。

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

9.1.2 投与前の収縮期血圧が95mmHg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]

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]

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]

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15mL/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]

9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者

1回0.5mg1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15～80mL/min未満の患者では血中濃度が上昇する。[7.1、16.6.2参照]

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]

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]

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

妊娠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¹⁾。また、ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの3.8倍及び12.6

倍の全身曝露量で発現することが報告されている²⁾。

[2.2、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³⁾。

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。

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]

10. 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。

*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。
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。
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) [2.7参照]	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。

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。

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 コビシスタート含有製剤 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 ⁴⁾ 。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。
* イトラコナゾール、 ポリコナゾール [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。
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。
シクロスボリン [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。
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、Cmaxは56%低下した。 制酸剤は本剤投与後1時間以上経過してから服用させること。	消化管内pHの上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する。
CYP3A阻害剤 クラリスロマイシン、エリスロマイシン等 [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。

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。
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。

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。

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]

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	恶心、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		

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。

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。

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

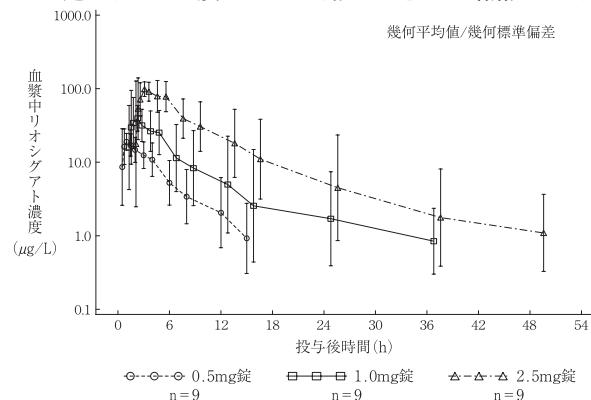
群では重篤な有害事象及び死亡が多く認められ、試験が早期に中止された。主要投与期(二重盲検下)では、重篤な有害事象は本剤投与群で73例中27例(37.0%)、プラセボ投与群で74例中17例(23.0%)、死亡は本剤投与群で73例中8例(11.0%)、プラセボ投与群で74例中3例(4.1%)認められた。長期継続投与期(二重盲検期及び非盲検期)では、重篤な有害事象は本剤投与継続群で32例中12例(37.5%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中21例(55.3%)、死亡は本剤投与継続群で32例中1例(3.1%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中8例(21.1%)認められた。[8.4参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性27例に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中リオシグアト濃度は投与1~1.5時間後にピークに達し、Cmax及びAUCは用量に応じて増加した⁵⁾。



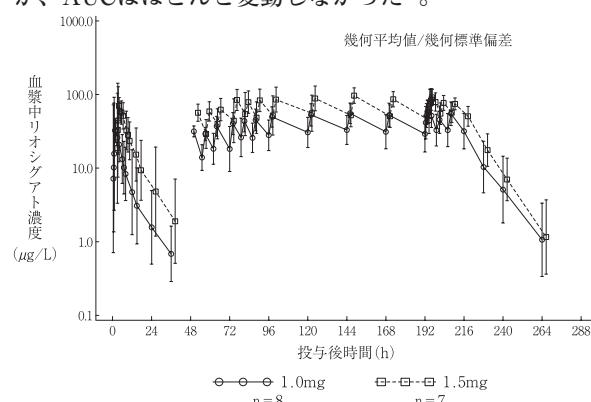
投与量	Cmax (μg/L)	tmax* (h)	AUC (μg · h/L)	t _{1/2} (h)
0.5mg	22.9/31.5	1.0 (0.5-1.5)	106/56.4	4.15/46.1
1.0mg	49.7/23.6	1.0 (0.5-1.5)	272/101	6.33/86.4
2.5mg	126/17.1	1.5 (0.75-4.0)	824/70.9	7.59/47.2

幾何平均値/幾何CV%

※：中央値(範囲)

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性15例に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は、投与開始7日後までに定常状態に達した。定常状態におけるCmaxは初回投与に比べて1.18~1.25倍増加したが、AUCはほとんど変動しなかった⁶⁾。



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

幾何平均値/幾何CV%

※：中央値(範囲)

16.1.3 母集団薬物動態解析

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

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは94%であった(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

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

16.3 分布

本剤の定常状態での分布容積は30Lである。本剤の血漿タンパク結合率は約95%であり、主に血清アルブミン及び α 1-酸性糖タンパクと結合した(*in vitro*)。

*16.4 代謝

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 喫煙者

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50~60%低下する。喫煙によって、本剤の代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられる⁷⁾(外国人データ)。[9.1.4参照]

16.6.2 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス50~80mL/min未満)、中等度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30~50mL/min未満)、重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30mL/min未満)の非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ98%、128%、72%増加した⁸⁾(外国人データ)。[2.4、9.2.1、9.2.2参照]

16.6.3 肝機能障害患者

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⁹⁾(外国人データ)。[9.3.2参照]

16.6.4 高齢者

高齢者(65歳以上)では、全身及び腎クリアランスの低下により、若年者よりもAUCが約40%高かった¹⁰⁾(外国人データ)。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ニトログリセリン

健康成人6例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により本剤2.5mg又はプラセボ投与8及び24時間後の各時点でニトログリセリン0.4mgを舌下投与したときの薬力学的相互作用を検討した。相加的な血管拡張作用がみられ、本剤投与8時間後のニトログリセリン舌下投与時でも、プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められた¹¹⁾(外国人データ)。[2.5、10.1参照]

16.7.2 シルデナフィルクエン酸塩

シルデナフィルクエン酸塩20mg1日3回投与により安定している肺動脈性肺高血圧症患者7例を対象として、本剤0.5mgをシルデナフィルクエン酸塩20mg投与3時間後、さらに1.0mgを2時間後に単回投与したときの肺及び全身血行動態に及ぼす影響を検討した。本剤をシルデナフィルクエン酸塩に上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¹²⁾(外国人データ)。

[2.6、10.1参照]

*16.7.3 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)

健康成人16例を対象としたクロスオーバー試験により本剤0.5mgを単独又はケトコナゾール400mgを1日1回4日間投与後に併用して食後単回投与した。ケトコナゾール併用により本剤のCmaxが46%上昇し、AUCが約150%増加した。なお、代謝物M-1のCmaxは49%低下し、AUCは24%減少した¹³⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 制酸剤

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又は水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤10mLと併用して、それぞれ空腹時単回投与した。制酸剤との併用により本剤のCmaxが56%低下し、AUCは34%減少した。なお、消失半減期が5.9時間から8.6時間に延長した¹⁴⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 ボセンタン

肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析の結果では、ボセンタンを非併用の患者に比べ併用した患者では、本剤の定常状態におけるAUCが27%低かった¹⁵⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 オメプラゾール

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独で又はオメプラゾール40mgを1日1回4日間投与後に空腹時単回投与した。オメプラゾール併用による本剤のCmax及びAUCの低下はそれぞれ35%及び26%であった¹⁶⁾(外国人データ)。

16.7.7 クラリスロマイシン

健康成人14例を対象としたクロスオーバー試験により本剤1.0mgを単独又はクラリスロマイシン500mgを1日2回4日間投与後に併用して食後単回投与した。クラリスロマイシン併用により本剤のCmaxが4%上昇し、AUCが41%増加した¹⁷⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.8 その他の薬剤

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉

17.1.1 國際共同第Ⅲ相試験

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者261例(日本人16例を含む)を対象とした比較試験において、本剤(用量調節法：被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0～2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに8週間投与)又はプラセボを16週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ本剤投与群において有意に大きかった($p<0.0001$ 、層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目[肺血管抵抗、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)、WHO機能分類]においても、本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった¹⁸⁾。

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

SD：標準偏差

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

*2：国／地域を層とした層別Wilcoxon検定

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

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

日本人部分集団は少数例(本剤投与群：11例、プラセボ投与群：5例)であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、本剤投与群で31.9±148.6m(中央値：64.0m)、プラセボ投与群で36.0±36.4m(中央値：14.0m)であった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、本剤投与群で-129.6±122.5(dynes・sec・cm⁻⁵)、プラセボ投与群では15.7±120.8(dynes・sec・cm⁻⁵)であり、全体集団と同様に血行動態改善効果が認められた¹⁸⁾。

17.1.2 國際共同第Ⅲ相試験(長期継続投与試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者237例を対象に、本剤0.5～2.5mg1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。237例(日本人14例を含む)を対象とした中間解析の結果、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(218例)で56.5m、9ヵ月後(215例)で49.7m、12ヵ月後(172例)で51.3m、18ヵ月後(114例)で51.1mであった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は、長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団(14例)においては、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(11例)で86.3m、9ヵ月後(12例)で80.9m、12ヵ月後(12例)で62.9m、18ヵ月後(9例)で89.6mであった¹⁹⁾。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

17.1.3 國際共同第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者443例(日本人26例を含む)を対象とした比較試験において、本剤[用量調節法1(用量調

節群)：被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0～2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに4週間投与、用量調節法2(1.5mg群、探索的用量群[63例])：被験者の血圧、忍容性等に応じて最大1.5mgまでを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに4週間投与]又はプラセボを12週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ用量調節群において有意に大きかった($p<0.0001$ 、層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目[肺血管抵抗、NT-proBNP、WHO機能分類]においても、用量調節群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった²⁰⁾。

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

SD：標準偏差

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

※2：割り付け時の層別因子及び国／地域を層とした層別Wilcoxon検定

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

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

日本人部分集団は少数例(用量調節群：16例、プラセボ投与群：7例、1.5mg群：3例)であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、用量調節群で21.4±35.7m(中央値：23.0m)、プラセボ投与群で40.1±49.4m(中央値：32.0m)であり、明らかな差は認められなかった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、用量調節群で-160.6±161.7(dynes·sec·cm⁻⁵)、プラセボ投与群では-73.9±163.1(dynes·sec·cm⁻⁵)であり、全体集団と同様に、本剤投与による血行動態改善効果が認められた²⁰⁾。

17.1.4 國際共同第Ⅲ相試験(長期継続投与試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者396例を対象に、本剤0.5～2.5mg1日3回

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

内因性一酸化窒素(NO)に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の感受性を高める作用とNO非依存的に直接sGCを刺激する作用の2つの機序を介し、環状グアニル一リン酸(cGMP)の産生を促進する²²⁾。

18.2 肺高血圧症モデルに対する作用

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデル及びモノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇、右室肥大及び肺血管リモデリングを抑制した²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リオシグアト(Riociguat)

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

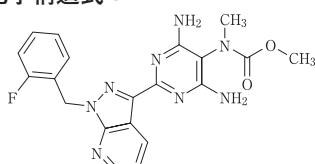
分子式：C₂₀H₁₉FN₈O₂

分子量：422.42

性状：本品は白色～帯黄色の粉末である。

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

化学構造式：



22. 包装

〈アデムパス錠0.5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈アデムパス錠1.0mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈アデムパス錠2.5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

1) 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、CTD2.6.6.2)

2) 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、CTD2.6.6.3)

3) 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、CTD2.6.4.6.4)

4) DeJesus E, et al.: *Pulm Circ.* 2019; 9: 1-10

5) 社内資料：健康成人における単回投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.9)

6) 社内資料：健康成人における反復投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.10)

7) 社内資料：外国人健康被験者における薬物動態の統合解析レポート(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.4)

- 8)社内資料: 外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.17)
- 9)社内資料: 外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.19)
- 10)社内資料: 外国人高齢者における薬物動態試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.15)
- 11)社内資料: ニトログリセリンとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.3.3)
- 12)社内資料: シルデナフィルクエン酸塩との薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.3.4)
- 13)社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.1)
- 14)社内資料: 制酸剤との薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2)
- 15)社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験の母集団PK/PD解析レポート(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.4.2.2.2.3)
- 16)社内資料: オメプラゾールとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1)
- 17)社内資料: クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.2)
- 18)社内資料: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.36)
- 19)社内資料: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における長期継続投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.37)
- 20)社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(2015年2月20日承認、CTD2.7.6.39)
- 21)社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における長期継続投与試験(2015年2月20日承認、CTD2.7.6.40)
- 22)Schermuly RT, et al.: Eur Respir J. 2008; 32: 881-891

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方: フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

26.2 販売提携

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[2.4、8.2、9.5 参照]

9.5 妊婦

妊娠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。ウサギにおいて、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の5.0倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の7.4倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。[2.4、8.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

ラットにおいて、乳汁への移行が認められるとともに、母動物に毒性が認められた用量（臨床曝露量の6.6倍相当）で出生児の生後4日生存率低下及び発育遅延が認められている。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はチトクロームP450 3A (CYP3A) の基質であり、強いCYP3A阻害作用を有する。また、P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3阻害作用を有する。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。[8.1、16.7.1、16.7.2 参照]

**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
ビモジド (オーラップ) キニジン硫酸塩水和物 ペブリジル塩酸塩水和物 (ペブリコール) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長が発現するおそれがある。	本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
チカグレロル (ブリリンクタ) [2.2 参照]	チカグレロルの血中濃度上昇により、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	
エブレレノン (セララ) [2.2 参照]	エブレレノンの血中濃度上昇により、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。	
エルゴタミン酒石酸塩・ 無水カフェイン・イソブロビルアンチビリン (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (パルタンM) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管収縮等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	
シンバスタチン (リポバス) [2.2 参照]	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が発現するおそれがある。	
トリアゾラム (ハルシオン) [2.2 参照]	トリアゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。	
アナモレリン塩酸塩 (エドルミズ) [2.2 参照]	アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イバプラジン塩酸塩 (コララン) [2.2 参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕 (ベネクレクスタ) [2.2 参照]	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある。	
イブルチニブ (イムブルビカ) [2.2 参照]	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツーダ) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
アゼルニジビン (カルプロック) アゼルニジビン・オルメサルタン メドキソミル (レザルタス配合錠) [2.2 参照]	アゼルニジビンの作用を増強するおそれがある。	
** スボレキサント (ベルソムラ) ダリドレキサント塩酸塩 (ケービビック) ボルノレキサント水和物 (ボルズイ) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を著しく増強するおそれがある。	
タダラフィル (アドシルカ) マシテンタン・タダラフィル (ユバンシ配合錠) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.2 参照]	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リファブチン (ミコブテイン) [2.2 参照]	リファブチンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
フィネレノン (ケレンディア) [2.2 参照]	フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
ボクロスピロリン (ルブキネス) [2.2 参照]	ボクロスピロリンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
ロナファルニブ (ゾキンヴィ) [2.2 参照]	ロナファルニブの血中濃度上昇により、副作用を増強するおそれがある。	
* マバカムテン (カムザイオス) [2.2 参照]	マバカムテンの副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	
リバーロキサバン (イグザレルト) [2.2 参照]	リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤のCYP3A及びP-gp阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リオシグアト (アデムパス) [2.2 参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤の CYP3A 及び P-gp/BCRP 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。
アバルタミド (アーリーダ) カルバマゼピン (テグレトール) [2.2 参照]	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。
エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペブリム) フェニトイイン (ヒダントール、アレビアチン) ホスフェニトイインナトリウム水和物 (ホストイン) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョンズ・ワート) 含有食品 [2.2 参照]	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

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
副腎皮質ステロイド剤 ブデソニド、シクレソニド、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン [16.7.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩		
免疫抑制剤 シクロスボリン、タクロリムス水和物		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル、エベロリムス、テムシロリムス、ゲフィチニブ、ダサチニブ水和物、エルロチニブ塩酸塩、ラバチニブトルシル酸塩水和物、ボルテゾミブ、イマチニブメシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、ボスチニブ水和物、カバジタキセル、クリゾチニブ、シロリムス、パノビノスタット乳酸塩、ボナチニブ塩酸塩、ルキソリチニブリン酸塩、アキシチニブ、ニロチニブ塩酸塩水和物		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク アプレビタント ロペラミド塩酸塩 サルメテロールキシナホ酸塩 シナカルセト塩酸塩 アルブラゾラム ゾビクロン トルテロジン酒石酸塩 オキシブチニン塩酸塩 グアンファシン塩酸塩 ジエノゲスト	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチンカルシウム水和物	アトルバスタチンの血中濃度を上昇させ、横紋筋融解症やミオパチーが発現するおそれがある。	
ミダゾラム [16.7.2 参照]	ミダゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。	
ブレノルフィン塩酸塩 エレトリプタン臭化水素酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	
カルシウム拮抗剤 ニフェジピン、フェロジピン、ペラバミル塩酸塩		
抗精神病剤 ハロペリドール、アリビプラゾール、クエチアピンフマル酸塩		
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、アピキサバン		
ジソビラミド シロスタゾール		
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン硫酸塩、ビンプラスチニン硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、筋神経系の副作用を増強するおそれがある。	
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髓性白血病〕	ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
PDE5 阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩、タadalafil（シアリス、ザルティア）	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
コルヒチン [2.3、9.2.1、9.3.1 参照]	コルヒチンの血中濃度上昇により、作用が増強されるおそれがある。	
イトラコナゾール	イトラコナゾールの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
イリノテカン塩酸塩水和物	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度を上昇させるおそれがある。	本剤の CYP3A 阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダビガトランエテキシ ラートメタンスルホン酸 塩	ダビガトランの血中濃度を上昇させ、抗凝固作用を増強するおそれがある。	本剤のP-gp阻害作用により、これらの薬剤の排出を遅延させる。
ジゴキシン [16.7.2参照]	本剤との併用により、ジゴキシンの血中濃度の上昇が認められており、ジゴキシンの作用を増強するおそれがある。	
ロスバスタチンカルシウム [16.7.2参照]	本剤との併用により、ロスバスタチンの血中濃度の上昇が認められている。	本剤のBCRP、OATP1B1及びOATP1B3阻害作用により、ロスバスタチンのクリアランスが低下する。
ボセンタン水和物	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、ボセンタン水和物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ボセンタン水和物のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。また、本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、ボセンタン水和物の代謝が阻害される。
中程度のCYP3A誘導剤 エファビレンツ、エトラビリン、フェノバルビタール、ブリミドン等	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度を上昇させ、中毒症状（口内炎、汎血球減少）が発現するおそれがある。	in vitro試験より本剤はOAT3阻害作用を有することが示唆されており、メトトレキサートの尿中排出を遅延させるおそれがある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	そう痒
消化器			恶心、嘔吐、下痢、腹部不快感	
精神神経系			頭痛	
代謝			脂質異常症	
その他	HDLコレステロール低下 (16.6%)	トリグリセリド上昇、ビリルビン上昇、血中コレステロール低下	血清鉄上昇	

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルに本薬を2又は4週間反復経口投与した毒性試験において、臨床曝露量の8倍相当以上で、肝臓門脈、胆嚢、肺／気管支等に単核細胞主体の炎症性細胞浸潤が認められている¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人女性8例に本剤を5日間空腹時反復経口投与した（エンシトレルビルとして1日目は375mg、2日目から5日目は125mg）ときの血漿中濃度推移を図16-1に、薬物動態パラメータ²⁾を表16-1に示す。

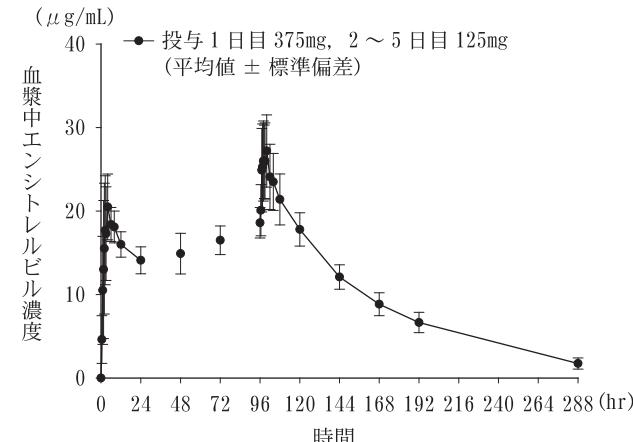


図 16-1 反復投与時の平均血漿中濃度推移（健康成人）

表 16-1 反復投与時の薬物動態パラメータ

投与日	例数	Cmax ^{※1} (μg/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-∞} ^{※1} (μg・hr/mL)	T _{1/2} ^{※1} (hr)
1日目	8	22.3 (14.8)	2.50 (1.50, 8.00)	372.9 (12.0)	-
5日目	7	28.1 (15.6)	2.00 (1.00, 8.00)	518.3 (13.0)	51.4 (19.0)

※1：幾何平均値（%変動係数）

※2：中央値（最小値、最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人14例に本剤（エンシトレルビルとして375mg）を空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ²⁾を表16-2に示す。

表 16-2 375mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

食事条件	例数	Cmax ^{※1} (μg/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-∞} ^{※1} (μg・hr/mL)
空腹時	13	21.4 (23.5)	2.50 (1.50, 4.00)	1236 (23.2)
食後 ^{※3}	14	20.0 (16.4)	6.00 (1.50, 16.00)	1538 (15.8)

※1：幾何平均値（%変動係数）

※2：中央値（最小値、最大値）

※3：高脂肪・高カロリー食

16.3 分布

エンシトレルビルのヒト血清蛋白結合率は、97.7~98.7%であった³⁾ (in vitro)。

16.4 代謝

健康成人男性6例に[¹⁴C]-エンシトレルビル フマル酸375mg^注を空腹時単回投与したとき、血漿中では主に未変化体が検出され、代謝物としてエンシトレルビルのクロル付加体が検出された。尿中及び糞便中では主に未変化体が検出された⁴⁾ (外国人データ)。

また、in vitro代謝試験の結果、尿及び糞便中の代謝物であるエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体及びインダゾール脱メチル体は、CYP3Aを含む複数のCYP分子種により生成されると推定された⁵⁾。

16.5 排泄

健康成人男性6例に[¹⁴C]-エンシトレルビル フマル酸375mg^注を空腹時単回投与したとき、投与量の64.8%及び25.8%がそれぞれ糞便中及び尿中に排泄された。未変化のエンシトレルビルの糞

便中排泄率は投与量の 50.7%、尿中排泄率は投与量の 19.0%であり、投与量の 18.7% (糞便中に投与量の 12.0%、尿中に投与量の 6.8%) が代謝物として排泄された⁴⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度 (60≤推算糸球体過量[eGFR]<90mL/min)、中等度 (30≤eGFR<60mL/min)、重度 (eGFR<30mL/min) の腎機能障害患者各 8 例に本剤 (エンシトレルビルとして 375mg) を単回経口投与したときの薬物動態の比較を表 16-3 に示す。軽度、中等度及び重度腎機能障害患者のエンシトレルビルの AUC は、健康成人と比較してそれぞれ 1.44 倍、1.49 倍及び 1.60 倍であった⁶⁾ (外国人データ)。[9.2 参照]

表 16-3 腎機能障害患者と健康成人との薬物動態比較

投与群	例数	Cmax ^{※1} (μ g/mL)	AUC _{0-inf} ^{※1} (μ g · hr/mL)	健康成人に対する比 ^{※2}	
				Cmax	AUC _{0-inf}
健康成人	8	15.5 (34.7)	996.0 (26.0)	-	-
腎機能障害	軽度	8	20.5 (18.9)	1432 (20.8)	1.32 (1.04-1.68)
	中等度	8	20.5 (12.6)	1483 (26.0)	1.33 (1.06-1.66)
	重度	8	17.2 (19.8)	1596 (26.1)	1.11 (0.87-1.42)
					1.44 (1.17-1.76)
					1.49 (1.19-1.86)
					1.60 (1.28-2.01)

※1: 幾何平均値 (%変動係数)

※2: 幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)

16.6.2 肝機能障害患者

軽度 (Child-Pugh 分類 A) 肝機能障害患者 9 例及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) 肝機能障害患者 8 例に本剤 (エンシトレルビルとして 375mg) を単回経口投与したときの薬物動態の比較を表 16-4 に示す。軽度及び中等度肝機能障害患者のエンシトレルビルの AUC は、健康成人と比較してそれぞれ 1.03 倍及び 0.87 倍であった⁷⁾ (外国人データ)。[9.3 参照]

表 16-4 肝機能障害患者と健康成人との薬物動態比較

投与群	例数	Cmax ^{※1} (μ g/mL)	AUC _{0-inf} ^{※1} (μ g · hr/mL)	健康成人に対する比 ^{※2}	
				Cmax	AUC _{0-inf}
健康成人	8	20.5 (15.1)	1150 (24.4)	-	-
肝機能障害	軽度	9	18.2 (17.0)	1180 (30.1)	0.89 (0.77-1.02)
	中等度	8	15.3 (30.4)	1003 (24.6)	0.74 (0.60-0.91)
					1.03 (0.81-1.29)
					0.87 (0.71-1.08)

※1: 幾何平均値 (%変動係数)

※2: 幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 In vitro 試験

エンシトレルビルは CYP3A を時間依存的に阻害し、CYP2B6 及び CYP3A を誘導する。

また、エンシトレルビルは P 糖蛋白質 (P-gp) 及び乳がん耐性蛋白質 (BCRP) の基質であり、P-gp、BCRP、有機アニオントランスポーター-ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 1 を阻害する⁸⁾。[8.1、10.参照]

16.7.2 臨床試験

健康成人を対象に薬物相互作用を評価した。併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルビルの影響及びエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を表 16-5 及び表 16-6 に示す^{2), 9)}。[8.1、10.、10.2 参照]

表 16-5 併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルビルの影響

併用薬	用法・用量			例数	併用薬の単独投与時に対する比 ^{※1}	
	本薬	併用薬	評価日		Cmax	AUC _{0-inf}
ミダゾラム (CYP3A 基質)	1 日目 375mg、 2~5 日目 125mg (本剤)	2mg 単回	本薬投与 5 日目	14	2.80 (2.38, 3.30)	6.77 (6.16, 7.44)
デキサメタゾン (合成副腎皮質ホルモン 製剤)	1 日目 750mg、 2~5 日目 250mg (錠剤) ^{※2} 注	1mg 単回	本薬投与 5 日目	14	1.47 (1.30, 1.67)	3.47 (3.23, 3.72) ※3, ※4
			本薬最終 投与から 5 日目	14	1.24 (1.09, 1.40)	2.38 (2.23, 2.54) ※4
			本薬最終 投与から 10 日目	14	1.17 (1.04, 1.33)	1.58 (1.47, 1.70) ※3, ※4
プレドニゾロン (合成副腎皮質ホルモン 製剤)	10mg 単回	本薬投与 5 日目	14	1.11 (1.00, 1.24)	1.25 (1.22, 1.28)	
			本薬最終 投与から 5 日目	14	1.10 (0.99, 1.22)	1.12 (1.10, 1.15)
			本薬最終 投与から 10 日目	14	0.99 (0.89, 1.10)	1.04 (1.01, 1.07)
ジゴキシン (P-gp 基質)	0.25mg 単回	本薬投与 1 日目	14	2.17 (1.72, 2.73)	1.31 (1.13, 1.52) ※3, ※4	
ロスバスタチン (BCRP、 OATP1B1 及び OATP1B3 基質)	500mg 単回 (本剤) ^{※2}	2.5mg 単回	本薬投与 1 日目	14	1.97 (1.73, 2.25)	1.65 (1.47, 1.84)
		500mg (塩酸塩 として) 単回	本薬投与 1 日目	14	1.03 (0.91, 1.16)	1.02 (0.94, 1.11)

※1: 幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)

※2: 250mg 錠

※3: 併用時 11 例

※4: 非併用時 13 例

表 16-6 エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	投与量	本薬の単独投与時に対する比 ^{※1}			
		併用薬	本薬	本薬投与 1 日目	
				Cmax	AUC _{0-t}
イトラコナゾール	200mg 1 日 1 回 ^{※2}	1 日目 375mg、 2~5 日目	14	1.05 (0.98, 1.14) ^{※4}	1.10 (1.03, 1.18) ^{※4}
				1.14) ^{※4}	1.24 (1.26, 1.38) ^{※4}
カルバマゼピン	300mg 1 日 2 回 ^{※3}	125mg (本剤)	14	0.92 (0.66, 1.28) ^{※5}	0.79 (0.63, 0.99) ^{※5}
				1.06 (0.99, 1.28) ^{※5}	0.62 (0.55, 0.69) ^{※5}
				1.18) ^{※5}	0.54 (0.50, 0.59) ^{※5}

※1: 幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)

※2: イトラコナゾールは投与 1 日のみ 1 日 2 回投与

※3: カルバマゼピンは 1~3 日目は 100mg を 1 日 2 回投与、4~7 日目は 200mg を 1 日 2 回投与し、8 日目から 300mg を 1 日 2 回投与

※4: 併用時 13 例

※5: 併用時 3 例

注) 本薬の承認された剤形は 125mg 錠であり、用法・用量は「通常、12 歳以上の人及び成人にはエンシトレルビルとして 1 日は 375mg を、2 日目から 5 日目は 125mg を 1 日 1 回経口投与する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 II / III 相試験 [T1221 試験] 第 III 相パート

12 歳以上 70 歳未満 (18 歳未満は体重 40kg 以上に限る) の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、1 日目は本剤 375mg を、2 日目から 5 日目は本剤 125mg を 1 日 1 回経口投与したと

きの、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的としてプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目はSARS-CoV-2による感染症の5症状が快復するまでの時間(※1)とした。

- (※1) SARS-CoV-2による感染症の5症状〔①倦怠感又は疲労感、②熱っぽさ又は発熱、③鼻水又は鼻づまり、④喉の痛み、⑤咳〕の各症状を被験者本人が4段階(0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度)で評価し、快復の定義は5症状のすべてが以下の状態を少なくとも24時間持続した場合とされた。
- ・SARS-CoV-2による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン(投与前検査)時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下、中等度のものは軽度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が改善又は維持した状態となること。
 - ・SARS-CoV-2による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン(投与前検査)時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下、中等度のものは中等度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が維持又は改善した状態となること。
 - ・上記以外の症状[SARS-CoV-2による感染症の発症前には存在しておらず、ベースライン(投与前検査)時点で以降に発現した症状]については、なしの状態となること。

無作為化された1215例(日本人662例)のうち、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体を用いた定性RT-PCRにより陽性と判断され、さらにCOVID-19の症状発現から無作為化割付までの時間が72時間未満であった690例における、主要評価項目の結果は表17-1及び図17-1のとおりであった¹⁰⁾。

表17-1 主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群
例数 ^{a)}	336	321
快復数	254	233
SARS-CoV-2による感染症の5症状が快復するまでの時間(hr)の中央値	167.9	192.2
p値 ^{b)}	0.0407	
ハザード比[95%信頼区間] ^{c)}	1.14[0.95,1.36]	

- a) 5症状のベースラインのスコアがすべて0又は一部欠測した被験者は解析から除外された。
 b) 有意水準両側5%、SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種の有無を層とするPeto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定。
 c) SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種の有無を層とした層別Coxハザードモデル。

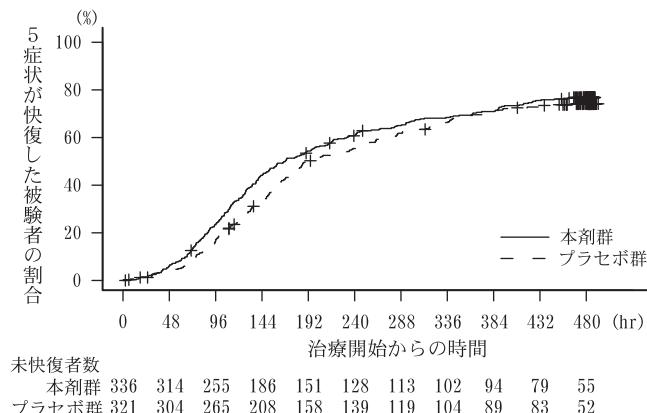


図17-1 主要評価項目の結果のカプランマイヤー曲線

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2のとおりであった。

[7.参照]

表17-2 主な選択・除外基準

選択基準	1.12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上又は18歳以上70歳未満 2.SARS-CoV-2陽性(無作為化前120時間以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認) 3.SARS-CoV-2による感染症の症状(14症状 ^{a)} のうち1つ以上)発現が無作為化前120時間以内 4.無作為化時点において、SARS-CoV-2による感染症の症状(12症状) ^{b)} のうち、中等度(スコア2) ^{c)} 以上の症状が1つ以上認められる。ただし、SARS-CoV-2による感染症の発症前から存在した症状である場合は、SARS-CoV-2による感染症により悪化したと被験者が判断した症状に限る 5.治験薬投与開始～投与終了後少なくとも10日間避妊が可能な者 6.(女性のみ)妊娠ではなく、妊娠している可能性もない者
除外基準	1.SpO ₂ が93%以下(室内気) 2.酸素投与を要する 3.人工呼吸器を要する 4.中等度以上(CTCAE第5.0版Grade2以上)の肝疾患の現病歴又は慢性病歴を有する 5.中等度以上(CTCAE第5.0版Grade2以上)の腎疾患の現病歴又は慢性病歴を有する

- a) ①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ(呼吸困難)、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢、⑬味覚異常、⑭嗅覚異常
 b) ①倦怠感(疲労感)、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ(呼吸困難)、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢
 c) 症状のスコアを被験者本人が4段階(0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度)で評価

副作用発現頻度は、24.5%(148/604例)であり、主な副作用は、高比重リボ蛋白減少18.4%(111/604例)であった¹⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エンシトレルビルはSARS-CoV-2 3CLプロテアーゼを阻害し、ポリタンパク質の切断を阻止することで、ウイルスの複製を抑制する¹¹⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 In vitro ウイルス増殖抑制効果

エンシトレルビルは細胞培養系を用いた試験において、SARS-CoV-2臨床分離株〔従来株(A系統)、alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、delta株(B.1.617.2系統)、theta株(P.3系統)、lambda株(C.37系統)、mu株(B.1.621系統)及びomicron株(BA.1.18、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.4.1、BA.4.6、BA.5.2.1、BE.1、BF.7、BF.7.4.1、BQ.1.1、CH.1.1.11、XBB.1、XBB.1.5、XBB.1.9.1、XBB.1.16、XBF及びXE系統)〕に対して抗ウイルス活性を示し、50%有効濃度(EC₅₀値)は、VeroE6/TMPRSS2細胞で0.22～0.99μmol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2細胞で0.026～0.064μmol/Lであった。ヒト気道上皮3次元器官培養モデルを用いた細胞培養系において、SARS-CoV-2臨床分離株〔delta株(B.1.617.2系統)、omicron株(BA.1.18及びBE.1系統)〕に対するEC₉₀は0.0514～0.195μmol/Lであった¹²⁾。

18.2.2 In vivo 抗ウイルス作用

SARS-CoV-2臨床分離株を接種した感染マウスにおいて、エンシトレルビルは、ウイルス接種直後からの投与及びウイルス接種24時間後からの投与のいずれの場合でも、肺組織内ウイルス力値を用量依存的に減少させた。また、SARS-CoV-2マウス馴化株を接種したマウス致死モデルにおいて、溶媒群と比較してエンシトレルビル群で生存率の改善、生存期間の延長及び体重減少の抑制が認められた¹³⁾。

18.3 耐性

18.3.1 臨床試験

国際共同第II/III相試験(T1221試験)第III相パートにおいて、

本剤群 345 例中、ベースライン前後で塩基配列解析が可能であった被験者 204 例のうち、19 例で本剤投与後に SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域にアミノ酸変異が認められた。そのうち、本剤群において 2 例以上認められたアミノ酸変異は M49L (12 例)、M49I (3 例)、S144A (2 例) であり、M49L 又は S144A を導入した組換え SARS-CoV-2 は、エンシトレルビルに対して、それぞれ 17 倍又は 9.2 倍の感受性低下を示した¹⁴⁾。

18. 3.2 非臨床試験

SARS-CoV-2 臨床分離株を用いた *in vitro* 耐性発現試験において、4 代継代した結果、SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域に単一のアミノ酸変異 (D48G、M49L、P52S 及び S144A) 及び複数のアミノ酸変異 (M49L/S144A) を有する株が認められた¹⁵⁾。D48G、M49L、P52S 又は S144A を導入した組換え SARS-CoV-2 は、エンシトレルビルに対して 3.7~17 倍の感受性低下を示し、M49L/S144A を導入した組換え SARS-CoV-2 は、エンシトレルビルに対して 100 倍の感受性低下を示した¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的の名称：エンシトレルビル フマル酸

(Ensitrelvir Fumaric Acid) (JAN)

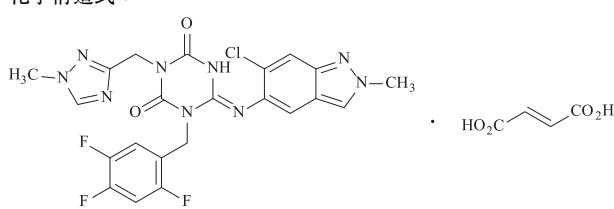
化学名：(6E)-6-[(6-Chloro-2-methyl-2H-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid

分子式：C₂₂H₁₇ClF₃N₉O₂ · C₄H₄O₄

分子量：647.95

性状：白色の粉末である。

化学構造式：



融点：245.2°C

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

7錠 [7錠 (PTP) × 1]

28錠 [14錠 (PTP) × 2]

23. 主要文献

〔文献請求番号〕

- 1) 社内資料：エンシトレルビルのラット及びサルの反復投与毒性試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.6.3) [202200224]
- 2) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第Ⅰ相試験 (薬物動態・安全性) (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.1) [202200225]
- 3) 社内資料：[¹⁴C]-エンシトレルビルの *in vitro* 血清中タンパク結合試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.4.1.1) [202200227]
- 4) 社内資料：エンシトレルビルのマスバランス試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.2、2.7.2.2.1.2) [202200228]
- 5) 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素同定試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.5.1.2) [202200229]
- 6) 社内資料：エンシトレルビルの腎機能障害患者対象薬物動態試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.6) [202400029]
- 7) 社内資料：エンシトレルビルの肝機能障害患者対象薬物動態試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.5) [202400030]
- 8) 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用に関する試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.5.4、2.6.4.7) [202200230]

- 9) 社内資料：エンシトレルビルの薬物相互作用試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.3、2.7.6.7) [202200231]
- 10) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第Ⅱ/Ⅲ相試験 (Phase 3 Part) (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.4) [202200309]
- 11) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.1) [202200234]
- 12) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染細胞における抗ウイルス活性試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.2) [202200235]
- 13) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける *in vivo* 薬理作用に関する試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2) [202200236]
- 14) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第Ⅱ/Ⅲ相試験 (Phase 3 Part) のアミノ酸変異 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.2.4.1.2) [202400031]
- 15) 社内資料：エンシトレルビルに対する SARS-CoV-2 耐性分離試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.4) [202200237]
- 16) 社内資料：エンシトレルビルに対するリバースジエネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.6) [202200238]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

<https://med.shionogi.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

貯 法: 冷蔵を避けて、室温保存
有効期間: 3年

	カプセル50mg	カプセル75mg
承認番号	30600AMX00019000	30600AMX00020000
* 販売開始	2024年5月	2024年5月

早老症治療用剤

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 ロナファルニブ製剤

ゾキンヴィ[®] カプセル 50mg ゾキンヴィ[®] カプセル 75mg Zokinvy[®] capsules

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

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
2.2 強いCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、ポリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル硫酸塩、ダルナビル エタノール付加物、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、コビシスタット含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸)を投与中の患者[10.1、16.7.1 参照]
2.3 次の薬剤を投与中の患者: キニジン硫酸塩水和物、ベブリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバプラジン塩酸塩、ベネトクラクス[再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期]、イブルチニブ、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン含有製剤、スポレキサント、タダラフィル(アドシルカ)、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサバン、リオシグアト、アパルタミド、カルバマゼピン、ミダゾラム、アトルバスタチンカルシウム水和物含有製剤、シンバスタチン[10.1、16.7.2 参照]
2.4 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者[9.2.1、9.3.1、10.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾキンヴィ カプセル50mg	ゾキンヴィ カプセル75mg
有効成分	1カプセル中ロナファルニブ 50mg	1カプセル中ロナファルニブ 75mg
添加剤	内容物: ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム カプセル: ゼラチン、酸化チタン、黄酸化鉄	内容物: ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム カプセル: ゼラチン、酸化チタン、黄酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ゾキンヴィ カプセル50mg	ゾキンヴィ カプセル75mg
性状	黄色不透明の硬カプセル	黄赤色不透明の硬カプセル
外形	(LNF 50)	(LNF 75)
号数	4号	3号
大きさ	長径14.3mm、短径5.3mm	長径15.9mm、短径5.8mm

4. 効能又は効果

ハッチソン・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

5. 効能又は効果に関する注意

「17. 臨床成績」及び「18. 薬効薬理」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(臨床症状、遺伝子変異等)並びに本剤の有効性及び安全性の試験結果等を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1、18.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、ロナファルニブとして開始用量115mg/m²(体表面積)を1日2回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与し、4カ月後に維持用量150mg/m²(体表面積)を1日2回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 下表を参考に投与量及び投与方法を決定し、投与すること。
開始用量(体表面積当たり115mg/m²)

体表面積 (m ²)	1日総投与量 (mg)	朝投与の カプセル数		夕投与の カプセル数	
		50mg	75mg	50mg	75mg
0.30~0.38	75		1 ¹⁾		1 ¹⁾
0.39~0.48	100	1		1	
0.49~0.59	125		1	1	
0.6~0.7	150		1		1
0.71~0.81	175	2			1
0.82~0.92	200	2		2	
0.93~1	225	1	1	2	

1)75mgカプセルの半量を服用する

維持用量(体表面積当たり150mg/m²)

体表面積 (m ²)	1日総投与量 (mg)	朝投与の カプセル数		夕投与の カプセル数	
		50mg	75mg	50mg	75mg
0.30~0.37	100	1		1	
0.38~0.45	125		1	1	
0.46~0.54	150		1		1
0.55~0.62	175	2			1
0.63~0.7	200	2		2	
0.71~0.79	225	1	1	2	
0.8~0.87	250	1	1	1	1
0.88~0.95	275		2	1	1
0.96~1	300		2		2

7.2 胃腸障害の発現を抑えるため、本剤の空腹時での投与は避けること。臨床試験において空腹時投与では重度の胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。[8.2、11.1.1 参照]

7.3 飲み忘れた場合は、次回の服用までの時間が8時間以上であれば、できるだけ早く食事とともに又は食直後に服用すること。次回の服用までの時間が8時間未満の場合は、飲み忘れた分は服用せず、次の服用予定時間に1回分を服用すること。

7.4 開始用量である115mg/m²に対する忍容性が認められた場合に、150mg/m²に增量すること。また、150mg/m²に增量後は、嘔吐や下痢による脱水又は体重減少等の副作用の発現に注意し、必要に応じて115mg/m²への減量を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、遺伝性の代謝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。
- 8.2 下痢、恶心、嘔吐等の胃腸障害があらわれることがあるので、体液量を注意深く観察すること。[7.2、11.1.1 参照]
- 8.3 AST、ALT上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.2 参照]
- 8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。
- 8.5 腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うこと。[15.2.1 参照]
- 8.6 視力低下等の眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を行うこと。[15.2.2 参照]
- 8.7 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。[9.1.1、10.2、11.1.3、17.3.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

- 9.1.1 QT間隔延長を起こしやすい患者（先天性QT延長症候群、うつ血性心不全、徐脈性不整脈、低カリウム血症、低マグネシウム血症や低カルシウム血症のある患者等）
心電図モニターを行うなど観察を十分に行うこと。QT間隔延長を起こすおそれがある。[8.7、10.2、11.1.3、17.3.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.4、10.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.4、10.2 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

本剤の投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には、肝機能、心電図モニター等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。また、必要に応じて投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。本薬の血中濃度が上昇するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、90mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/m²の1日2回投与時の約1.9倍の曝露量に相当）を投与した際に、受胎率低値、生存胎児数低値等の生殖機能及び初期胚発生に及ぼす影響が認められている。

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。ラットを用いた反復投与毒性試験において90mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/m²の1日2回投与時の約1.9倍の曝露量に相当）を投与した際に、及びサルを用いた反復投与毒性試験において10mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/m²の1日2回投与時の約0.6倍の曝露量に相当）を投与した際に、精巣毒性が認められている。

9.5 妊婦

妊娠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が望ましい。ラットに30mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/m²の1日2回投与時の約1.1倍の曝露量に相当）を経口投与した場合に胎児体重低値が、ウサギに10mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/m²の1日2回投与時の約0.3倍の曝露量に相当）を経口投与した場合に骨格奇形又は変異が認められている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

生後12ヵ月未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本薬はCYP3A及びP-gpの基質であり、CYP3Aに対して強い阻害作用を有する。また、CYP2C19、P-gp及びMATE1に対して阻害作用を有する。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。[16.4、16.5、16.7.1、16.7.2 参照]

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
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール （イトリゾール） ポリコナゾール （ブイフェンド） ポサコナゾール （ノクサフィル） クラリスロマイシン含有製剤 （クラリシッド、クラリス、ボノサップ、ラベキュア） リトナビル含有製剤 （ノービア、パキロビッド、カレトラ） アタザナビル硫酸塩 （レイアタツ） ダルナビル エタノール付加物 （ブリジスタ、ブリジスタナイープ） ホスアンプレナビル カルシウム水和物 （レクシビア） コビシスタット含有製剤 （ゲンボイヤ、シムツーザ、ブレジコビックス） セリチニブ （ジカディア） エンシトレルビル フマル酸 （ゾコーバ） [2.2、16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強するおそれがある。	CYP3Aを強く阻害することにより本薬の代謝が阻害され、本薬の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。
ミダゾラム （ドルミカム、ブコラム、ミダフレッサ） [2.3、16.7.2 参照]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	本薬のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
アトルバスタチンカルシウム水和物含有製剤 （リピトール、アトゼット、カデュエット） シンバスタチン （リボバス） [2.3 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症を含むミオパシー等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	
キニジン硫酸塩水和物 ベブリジル塩酸塩水和物 （ベブリコール） [2.3 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長作用が増強するおそれがある。	
チカグレロル （ブリリンタ） [2.3 参照]	チカグレロルの血中濃度上昇により、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	
エプレレノン （セララ） [2.3 参照]	エプレレノンの血中濃度上昇により、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチビリン(クリアミン) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩(パルタンM) [2.3 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本薬のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
トリアゾラム(ハルシオン) [2.3 参照]	トリアゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。	
アナモレリン塩酸塩(エドルミズ) [2.3 参照]	アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
イバプラジン塩酸塩(コララン) [2.3 参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	
ベネトクラクス[再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期] (ベネクレクスタ) [2.3 参照]	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある。	
イブルチニブ(イムブルビカ) [2.3 参照]	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
プロナンセリン(ロナセン) ルラシドン塩酸塩(ラツーダ) [2.3 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
アゼルニジピン含有製剤(カルプロック、レザルタス) [2.3 参照]	アゼルニジピンの作用を増強するおそれがある。	
スポレキサント(ベルソムラ) [2.3 参照]	スポレキサントの血中濃度上昇により、作用を著しく増強するおそれがある。	
タダラフィル(アドシリカ) バルデナフィル塩酸塩水和物 [2.3 参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩(ジャクスタピッド) [2.3 参照]	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リファブチン(ミコブテイン) [2.3 参照]	リファブチンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
フィネレノン(ケレンディア) [2.3 参照]	フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リバーロキサバン(イグザレルト) [2.3 参照]	リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある。	本薬のCYP3A及びP-gp阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リオシグアト(アデムパス) [2.3 参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。	本薬のCYP3A及びP-gp阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。
アパルタミド(アーリーダ) カルバマゼピン(テグレトール) [2.3 参照]	本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本薬の代謝が促進される。また、本薬のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。

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
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン ペラパミル フルコナゾール等 [16.7.1 参照]	本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるので、特に本剤投与開始時及び用量調節時は副作用の発現に注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本薬の代謝が阻害される可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤投与中の摂取は避けること。	CYP3Aを阻害することにより本薬の代謝が阻害される。
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール エファビレンツ ミトタン モダフィニル セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート)含有食品等 [16.7.1 参照]	本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本薬の代謝が促進される可能性がある。
ボセンタン水和物	本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、ボセンタン水和物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ボセンタン水和物のCYP3A誘導作用により、本薬の代謝が促進されるおそれがある。また、本薬のCYP3A阻害作用により、ボセンタン水和物の代謝が阻害される。
副腎皮質ステロイド剤 ブデソニド シクレソニド デキサメタゾン メチルプレドニゾロン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	本薬のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル フェンタニルクエン酸塩 オキシコドン塩酸塩水和物		
免疫抑制剤 シクロスボリン タクロリムス水和物		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル エペロリムス テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ水和物 エルロチニブ塩酸塩 ラパチニブトシリ酸塩水和物 ボルテゾミブ イマチニブメシル酸塩 スニチニブリンゴ酸塩 ボスチニブ水和物 カバジタキセル クリゾチニブ シロリムス パノビノスタッタット乳酸塩 ポナチニブ塩酸塩 ルキソリチニブリン酸塩 アキシチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物 マラビロク アプレピタント サルメテロールキシナホ酸塩 シナカルセト塩酸塩 アルブラゾラム ゾピクロン トルテロジン酒石酸塩 オキシブチニン塩酸塩 グアンファシン塩酸塩 ジエノゲスト ブレノルフィン塩酸塩 エレトリプタン臭化水素酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	本薬のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	PDE5阻害剤 シルデナフィルケン酸塩 タダラフィル(ザルティア、シアリス) コルヒチン [2.4、9.2.1、9.3.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	本薬のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
カルシウム拮抗剤 ニフェジピン フェロジピン ベラパミル塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	イリノテカン塩酸塩水和物 CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール ジアゼパム ランソプラゾール等 [16.7.2 参照]	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度を上昇させるおそれがある。	本薬のCYP3A阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
抗精神病剤 ハロペリドール アリピプラゾール クエチアピンフマル酸塩			P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン フェキソフェナジン ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等 [16.5、16.7.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本薬がP-gpを阻害することにより、P-gpを介したこれらの薬剤の輸送が阻害される可能性がある。
抗凝固薬 ワルファリンカリウム アピキサバン			P-gp阻害剤 カルベジロール アミオダロン等 [16.5 参照]	本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるので、副作用の発現に注意すること。	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、P-gpを介した本薬の輸送が阻害される可能性がある。
ジソピラミド シロスタゾール			メトホルミン [16.5 参照]	副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本薬がMATE1を阻害することにより、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。
ピンカルカロイド系 抗悪性腫瘍剤 ピンクリスチン硫酸塩 ピンプラスチン硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、筋神経系の副作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、筋神経系の副作用を増強するおそれがある。	ロペラミド [16.4、16.5、16.7.2 参照]	ロペラミドの副作用が増強されるおそれがあるので、必要に応じてロペラミドの用量を調整すること。本剤の併用により、ロペラミドのC _{max} 及びAUCがそれぞれ3.14倍及び3.99倍に増加したとの報告がある。	本薬がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、ロペラミドのクリアランスが低下することが考えられる。
ベネトクラクス[再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髓性白血病]	ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。	ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。	QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン メサドン等 [8.7、9.1.1、11.1.3 参照]	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。	共にQT間隔延長に関連する副作用を有するため。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢(4.8%)

重度の下痢により脱水症状を来すおそれがあるので、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。[7.2、8.2 参照]

11.1.2 肝機能障害(3.2%)

[8.3 参照]

11.1.3 QT間隔延長(頻度不明)

[8.7、9.1.1、10.2、17.3.1 参照]

11.2 その他の副作用

	20%以上	5~20%未満	5%未満
感染症		上気道感染	感染、鼻炎、胃腸炎、インフルエンザ、肺炎、副鼻腔炎、直腸周囲膿瘍、口腔膿瘍
代謝	食欲減退		脱水、高マグネシウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症
精神神経系			脳虚血、浮動性めまい、頭痛、抑うつ気分、錯覚
呼吸器系		咳嗽	鼻出血、喉頭痛、鼻閉、口腔咽頭痛
消化器系	嘔吐、下痢、恶心、腹痛	便秘、上腹部痛	鼓腸、大腸炎、消化不良、胃炎、下部消化管出血
皮膚			発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚色素過剰
筋骨格系		筋骨格痛	背部痛、四肢痛
全身障害	疲労	発熱	胸痛、悪寒
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、体重減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		血中重炭酸塩減少、ヘモグロビン減少、血中クレアチニン減少、国際標準比、白血球数減少
その他			歯牙破折

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群及びプロセシング不全性のプロジェクト・ラミノバチーの患者を対象とした2試験(07-01-0007試験の全被験者(ProLon1)及び09-06-0298試験の一部の被験者(ProLon2))の63例の結果に基づく。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は吸湿性があるため、分包せずボトルのまま交付すること。

14.1.2 患者又は保護者等に対し、以下の点に注意するよう説明すること。

- ・冷蔵を避けて室温で保存すること。
- ・開封後は、湿気を防ぐため、ボトル内の乾燥剤は取り出さず、使用の都度ボトルのキャップをしっかりと締めること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた1カ月間反復経口投与による腎毒性試験において、180mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/m²の1日2回投与時の約10.4倍の曝露量に相当)で、腎臓の鉛質沈着及び好塩基性尿細管に加えて、カルシウム代謝に関連する所見(尿中カルシウム排泄量高値等)が認められた。[8.5 参照]

15.2.2 サルを用いた13週間反復経鼻胃管投与による眼毒性試験において、15mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/m²の1日2回投与時の約0.9倍の曝露量に相当)で網膜電図変化が、60mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/m²の1日2回投与時の約7.1倍の曝露量に相当)で杆体細胞機能障害が示唆される暗順応網膜電図振幅の大幅な低下が認められた。また、サルを用いた52週間反復経口投与毒性試験において、40mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/m²の1日2回投与時の約3.5倍の曝露量に相当)で杆体錐体層及び外顆粒層の網膜視細胞の单細胞壊死が認められた。[8.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

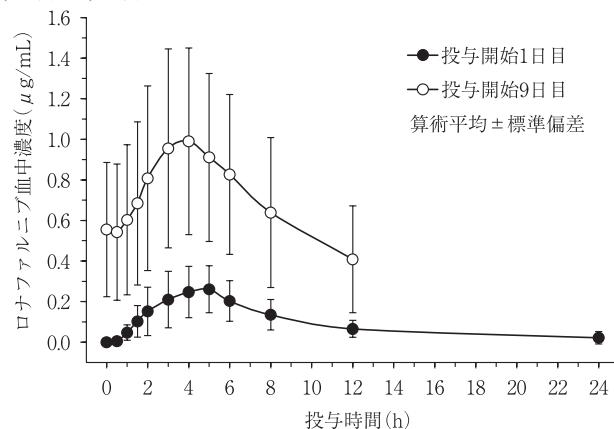
健康成人24例に本薬75mgを空腹時に単回経口投与及び1日2回6日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中本薬濃度-時間推移を以下に示す。6日間反復経口投与におけるAUCの累積比は約4であった¹⁾(外国人データ)。

評価時点	例数	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{0~inf} (μ g·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V/F (L)	CL/F (L/h)
投与開始 1日目	23	0.27 (43.2)	1.91 (54.7) ^{b)}	5.00 [2.18, 24]	3.46 (31.3) ^{b)}	196 (38.6) ^{b)}	39.2 (54.7) ^{b)}
	21	0.96 (44.1)	7.65 (52.5) ^{c)}	4.00 [2, 5.02]	4.96 (30.7) ^{c)}	70.2 (36.9) ^{c)}	9.81 (52.5) ^{c)}

幾何平均値(幾何CV%)、t_{max}は中央値[範囲]

a) 単回投与 : AUC_{0~inf}(投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)、反復投与 : AUC_{0~12h}(投与0~12時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積)

b)22例、c)19例



16.1.2 ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群患者

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群患者に本薬又は本薬の懸濁液115mg/m²(体表面積)を1日2回、4カ月後に維持用量150mg/m²(体表面積)を1日2回食事とともに反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す²⁾(外国人データ)。

評価時点	用量 (mg/m ²)	カプセル		懸濁液	
		C _{max} (μ g/mL)	AUC _t (μ g·h/mL)	C _{max} (μ g/mL)	AUC _t (μ g·h/mL)
投与開始 4カ月時	115	2.13(63.2) (5例)	33.90 (1例)	1.35(66.5) (18例)	8.31(88.5) (14例)
投与開始 8カ月時	150	2.51(53.3) (7例)	14.83(66.7) (3例)	2.61(37.0) (9例)	22.11(63.1) (4例)
投与開始 17カ月時	150	—	—	1.90, 2.25 (2例)	18.00 (1例)

幾何平均値(幾何CV%) (例数)、2例以下は個別値、- : 該当なし

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人15例に本剤75mgを単回投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の本薬のC_{max}及びAUCの幾何平均値の比(食後/絶食時)とその90%信頼区間は、高脂肪食摂取時では0.471 [0.416, 0.534]及び0.737[0.666, 0.815]、低脂肪食摂取時では0.784[0.663, 0.926]及び0.833[0.704, 0.986]であった³⁾(外国人データ)。

また、健康成人に本剤のカプセル内容物75mgを単回投与したとき、服用補助食品を使用したときの本薬の薬物動態への影響を評価した結果を以下に示す^{4,5)}(外国人データ)。

服用補助食品の種類	例数	服用補助食品未使用時に対する使用時の血漿中薬物動態パラメータの比較	
		C _{max}	AUC _{0~inf}
オレンジジュース	15例	0.914 [0.774, 1.078]	0.921 [0.788, 1.077] ^{a)}
アップルソース	15例	1.159 [0.996, 1.348]	1.182 [0.992, 1.407] ^{b)}
潰したバナナ	16例	0.893 [0.763, 1.045]	0.934 [0.795, 1.097]
ヨーグルト	16例	1.040 [0.948, 1.142]	1.120 [0.997, 1.259]
オートミール	14例	1.116 [0.988, 1.261]	1.165 [0.993, 1.366]
ピーナッツバター	14例	0.977 [0.776, 1.229]	1.166 [0.906, 1.499] ^{b)}
Cream of Wheat	14例	1.066 [0.954, 1.192]	1.090 [0.960, 1.237]

a)14例、b)13例

16.3 分布

本薬のヒト血漿タンパク結合率は99%以上であった⁶⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

本薬は主にCYP3Aによって代謝される⁷⁾ (*in vitro*)。健康成人に¹⁴C標識した本薬104mgを単回経口投与したとき、血漿中には、主な代謝物は酸化体(HM17)及び脱水素化体(HM21)であり、それぞれ15.1~16.8%、2.7~13.9%であった⁸⁾ (外国人データ)。

また、本薬はCYP2C19、CYP3A4に対して阻害作用を示したことから、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある (*in vitro*)。[10.、10.2、16.7.1、16.7.2 参照]

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C標識した本薬104mgを単回経口投与したとき、投与240時間後までの総投与放射能に対する累積尿中放射能排泄率及び累積糞中放射能排泄率(平均値(CV%))は、それぞれ0.705(28)%及び61.6(19)%であった⁸⁾ (外国人データ)。本薬はP-gpの基質である⁹⁾ (*in vitro*)。また、本薬はP-gp、OCT1及びMATE1に対して阻害作用を示したことから、これらのトランスポーターにより輸送される他の薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある⁹⁻¹¹⁾ (*in vitro*)。[10.、10.2、16.7.2 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害の程度の異なる被験者(推定糸球体ろ過量(eGFR)の測定値に基づいて分類)における本薬50mg及びリトナビルを単回経口投与したときの薬物動態を、腎機能が正常な被験者(eGFR 90mL/min/1.73m²以上)と比較検討した結果を以下に示す¹²⁾。なお、本薬単独投与時のデータは得られていない。

腎機能	C _{max}	AUC _{inf}
	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
中等度(30~59mL/min/1.73m ² 以下) /正常	0.87 [0.64, 1.18]	1.35 [0.85, 2.14]
重度(15~29mL/min/1.73m ² 以下) /正常	1.26 [0.68, 2.31]	1.81 [0.72, 4.56]

被験者数：正常(9例)、中等度(5例)、重度(4例)

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害の程度の異なる被験者(Child-pugh scoresに基づいて分類)における本薬50mg及びリトナビルを単回経口投与したときの薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す¹³⁾。なお、本薬単独投与時のデータは得られていない。

肝機能	C _{max}	AUC _{inf}
	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
軽度(Child-pugh分類クラスA) /正常	0.89 [0.66, 1.44]	0.89 [0.62, 1.26]
中等度(Child-pugh分類クラスB) /正常	1.05 [0.88, 1.26]	1.13 [0.96, 1.33]

被験者数：正常(11例)、軽度(9例)、中等度(7例)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がロナファルニブの薬物動態に及ぼす影響

本薬とリファンビシン、フルコナゾール又はケトコナゾールを併用投与したときの本薬の薬物動態への影響を評価した結果を以下に示す^{14,15)} (外国人データ)。[2.2、10.、10.1、10.2、16.4 参照]

併用薬	併用薬の 用量	本薬の 用量	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用時/本薬単独投与時)	
			C _{max}	AUC
リファンビシン	600mg qd	50mg単回 ^{*)}	0.08 [0.06, 0.11]	0.02 [0.01, 0.03]
ケトコナゾール	200mg qd	50mg単回	3.70 [3.04, 4.49]	5.25 [4.18, 6.57]
フルコナゾール	200mg qd	75mg bid	0.91 [0.79, 1.05]	0.87 [0.73, 1.02]

*)本薬のバイオアベイラビリティが低いこと、用量依存的な消化管における不溶性、及び本薬が主にCYP3A4で代謝されることから、本薬の全身曝露量を増加させ、一日あたりの総投与量を減量するためにリトナビルを併用した。

16.7.2 ロナファルニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本薬の定常状態において、ロスバスタチン、ピタバスタチン、ロペラミド、ミダゾラム、フェキソフェナジン又はオメプラゾールを併用投与したときのこれらの薬物の薬物動態への影響を評価した結果を以下に示す^{3,16-19)} (外国人データ)。[2.3、10.、10.1、10.2、16.4、16.5 参照]

併用薬	併用薬の 用量	本薬の 用量	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (本薬併用時/基質となる薬剤 単独投与時)	
			C _{max}	AUC
ロスバスタチン	10mg単回	50mg bid ^{*)}	0.99 [0.79, 1.23]	0.88 [0.75, 1.02]
ピタバスタチン	2mg単回	50mg bid ^{*)}	1.09 [0.86, 1.37]	1.08 [0.91, 1.28]
ロペラミド	2mg単回	100mg bid	3.14 [2.80, 3.53]	3.99 [3.45, 4.61]
ミダゾラム	3mg単回	100mg bid	2.80 [2.40, 3.28]	7.39 [6.28, 8.70]
フェキソフェナジン	180mg単回	100mg bid	1.21 [0.96, 1.54]	1.24 [1.05, 1.47]
オメプラゾール	40mg単回	75mg bid	1.28 [1.01, 1.61]	1.60 [1.32, 1.94]

*)本薬のバイオアベイラビリティが低いこと、用量依存的な消化管における不溶性、及び本薬が主にCYP3A4で代謝されることから、本薬の全身曝露量を増加させ、一日あたりの総投与量を減量するためにリトナビルを併用した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ相試験

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群及びプロセシング不全性のプロジェクト・ラミノパチー患者^{注)}を対象とする2つの第Ⅱ相臨床試験(07-01-0007試験及び09-06-0298試験)が実施された。主な選択基準は、早老症の臨床兆候を呈し、かつLMNA遺伝子又はZMPSTE24遺伝子の変異を有することが確認された患者とされた。これらの試験のうち本薬が単独投与された患者は、07-01-0007試験の全被験者(ProLon1)²⁾及び09-06-0298試験の一部の被験者(ProLon2)²⁰⁾であった。ProLon1では、本薬115mg/m²を1日2回経口投与から開始し、投与開始後4カ月時に150mg/m²の1日2回に增量され、投与期間は24~30カ月であり、ProLon2では、本薬150mg/m²を1日2回経口投与とされ、投与期間は12~36カ月であった。ProLon1とProLon2の被験者を合わせた63例のうち、プロセシング不全性のプロジェクト・ラミノパチー患者を除く62例のハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群患者(日本人患者2例を含む)を治療コホートとし、プロジェクト研究財団が有する国際プロジェクト疾患登録システムから特定された本薬未使用の患者に対して性別と大陸(居住地域)で治療コホートとマッチングした未治療集団を主要マッチングコントロールとして、生存時間解析を行った。治療コホートでは治療開始年齢を、未治療集団ではマッチングペアとなった治療例の治療開始年齢と一致させた年齢を追跡開始年齢とし、3年時点で打切りとした主要解析の結果、治療コホートと主要マッチングコントロールのKaplan-Meier生存曲線は図のとおりであり、統計学的に有意な差が認められた(p=0.0002、性別及び大陸(居住地域)で層別化した層別ログランク検定、有意水準両側5%)。3年時点で打切りとした平均生存時間(平均値±標準誤差)は、治療コホートで2.828±0.0845年、主要マッチングコントロールで2.340±0.1368年であった。また、最終追跡時点で打切りとした平均生存時間(平均値±標準誤差)は、治療コホートで8.097±0.5670年、主要マッチングコントロールで5.324±0.6008年であった²¹⁾。

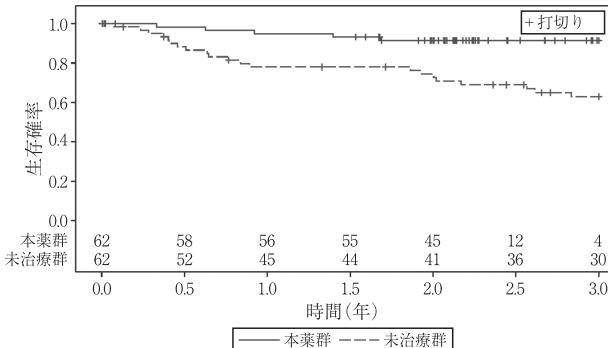


図 3年時打切りのKaplan-Meier生存曲線(主要解析集団)

なお、07-01-0007試験及び09-06-0298試験においては年間体重増加率を評価することが主たる目的とされ、年間体重増加率(平均値±標準偏差)の結果は、07-01-0007試験ではベースライン時に 0.401 ± 0.440 kg/年、試験終了時に 0.403 ± 0.416 kg/年であり²⁾、09-06-0298試験(ProLon2のみ)ではベースライン時に 0.676 ± 0.705 kg/年、試験終了時に 0.372 ± 0.228 kg/年であった²⁰⁾。ProLon1及びProLon2における副作用発現割合は96.8%(61/63例)であり、主な副作用は、嘔吐85.7%(54/63例)、下痢77.8%(49/63例)、食欲減退41.3%(26/63例)、恶心38.1%(24/63例)、疲労28.6%(18/63例)、アスピラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加28.6%(18/63例)、体重減少27%(17/63例)、腹痛23.8%(15/63例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加22.2%(14/63例)であった²²⁾。[5. 参照]

注)投与開始後にプレラミンAのプロセシングには異常がないと判断され、本剤の投与対象外と考えられたプロジェロイド・ラミノパチー患者1例を含む

17.3 その他

17.3.1 QT/QTc評価試験

健康成人(64例)に本剤200mgを1日2回9日間反復投与し、投与開始10日目の朝に本剤200mgを単回投与したとき、本剤200mg投与時とプラセボ投与時とのQTcF間隔のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均値($\Delta \Delta QTcF$)の最大値は、18.8ms(90%信頼区間：10.94, 26.70)であった²³⁾(外国人データ)。[8.7, 9.1.1, 11.1.3 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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・ラミノパチーはいずれもLMNA変異又はZMPSTE24変異に起因してファルネシル化したプレラミンA(プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質)が产生・蓄積する疾患であり、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である本薬は、プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の产生を抑制する。なお、LMNA遺伝子の変異の場合はヘテロ接合性、ZMPSTE24遺伝子の変異の場合はホモ接合性又は複合ヘテロ接合性であることが報告されている。[5. 参照]

18.2 薬理作用

18.2.1 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用

本薬のファルネシルトランスフェラーゼの50%阻害濃度は 1.9 nmol/L であった²⁴⁾。

18.2.2 核ブレプ形成抑制

プロジェリン発現HeLa細胞及びハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者由来皮膚線維芽細胞において、本薬(0.5, 1.0又は $2.0 \mu \text{mol/L}$)の48時間の処置により、濃度依存的に核ブレプの形成が抑制された²⁵⁾。

18.2.3 生存期間の延長

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群のモデルマウス(*Lmna^{G609G/G609G}*マウス)において、無処置群と比較し、本薬投与群では生存期間の延長が認められた²⁶⁾。

18.2.4 プロジェリン濃度低下

本薬を単独投与したハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者における血漿プロジェリン濃度は、ProLon1では 115 mg/m^2 を1日2回、4カ月投与した後、ベースラインに比較して48%低下し、その後 150 mg/m^2 を1日2回に增量して投与した結果、ベースラインに比較して50~62%低下した。ProLon2では 150 mg/m^2 を1日2回投与した結果、ベースラインに比較して36.7%低下した²⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ロナファルニブ(Lonafarnib)

化学名

4-(2-[4-[(11*R*)-3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl]-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxamide

分子式

$C_{27}H_{31}Br_2ClN_4O_2$

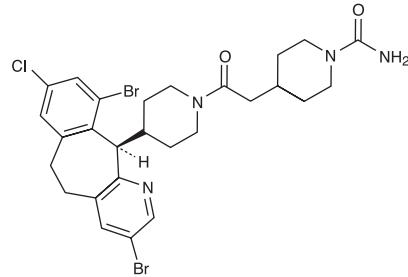
分子量

638.82

性状

ロナファルニブは白色~淡黄白色の粉末で、酢酸エチルに極めて溶けにくく、メタノール及びエタノールに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

化学構造式



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。

22. 包装

〈ジキンヴィカプセル50mg〉

30カプセル/ボトル[乾燥剤入り]

〈ジキンヴィカプセル75mg〉

30カプセル/ボトル[乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-021)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2, 2.7.6)
- 2) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験ProLon1(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.6)
- 3) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-017)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.1, 2.7.2, 2.7.6)
- 4) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-019)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.1, 2.7.6)
- 5) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-020)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.1, 2.7.6)
- 6) 社内資料：*in vitro*試験(SN98139)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.6.4)
- 7) 社内資料：*in vitro*試験(15EIGEP1)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.6.4)
- 8) 社内資料：臨床薬理試験(P00260)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2, 2.7.6)
- 9) 社内資料：*in vitro*試験(14EIGEP1)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.6.4)
- 10) 社内資料：*in vitro*試験(CYP1838R2)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.6.4)
- 11) 社内資料：*in vitro*試験(CYP1838R1)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.6.4)
- 12) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-006)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2, 2.7.6)
- 13) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-003)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2, 2.7.6)
- 14) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-007)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2, 2.7.6)
- 15) 社内資料：臨床薬理試験(P00393)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2, 2.7.6)
- 16) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-008)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2, 2.7.6)

- 17) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-009)(承認年月日：
2024.01.18、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 18) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-015)(承認年月日：
2024.01.18、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 19) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-016)(承認年月日：
2024.01.18、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 20) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験ProLon2(承認年月日：
2024.01.18、申請資料概要 2.7.6)
- 21) 社内資料：海外生存時間解析(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.3、2.7.6)
- 22) 社内資料：安全性統合解析(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.4)
- 23) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-022)(承認年月日：
2024.01.18、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 24) Njoroge FG, et al. : J Med Chem. 1998 ; 41 : 4890-4902
- 25) Capell BC, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 2005 ; 102 :
12879-12884
- 26) Murtada SI, et al. : eLife. 2023 ; 12 : e82728
- 27) Gordon LB, et al. : Circulation. 2023 ; 147 : 1734-1744

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アンジェス株式会社 営業企画部
〒108-0014 東京都港区芝四丁目13番3号
TEL : 03-5730-2481

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元(輸入)
アンジェス株式会社
〒108-0014 東京都港区芝四丁目13番3号