

selexipag (JAN)

セレキシパグ

選択的プロスタサイクリン (PGI₂) 受容体作動薬

219

【基本電子添文】ウプトラビ錠2024年12月改訂, 錠小児用
2024年12月作成【製品】 規制等: [処方] 《ウプトラビ錠0.2・0.4mg
2016.09.28承認》

ウプトラビ Upravi 錠0.2・0.4mg 錠小児用0.05mg (日本新薬)

【組成】 [錠剤] : 1錠中0.05mg, 0.2mg, 0.4mg

【効能・効果】 ①肺動脈性肺高血圧症 ②〔成人〕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

効能関連注意 ①効能共通: 使用にあたっては, 最新の治療ガイドラインを参考に投与の可否を検討する ②肺動脈性肺高血圧症 a小児では, WHO機能分類クラスI及びIVにおける有効性及び安全性は確立していない b小児では, 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない ③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: WHO機能分類クラスI及びIVにおける有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】 セレキシパグとして ①肺動脈性肺高血圧症 a成人: 1回0.2mgを1日2回食後経口投与から開始。忍容性を確認しながら, 7日以上の間隔で1回量として0.2mgずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定。なお, 最高用量は1回1.6mgとし, いずれの用量においても, 1日2回食後に経口投与 b2歳以上の幼児又は小児: 次表の開始用量を1日2回食後に経口投与。忍容性を確認しながら, 7日以上の間隔で, 次表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定。なお, 次表の最高用量は超えないこととし, いずれの用量においても1日2回食後に経口投与

体重\1回量	開始用量	増量幅	最高用量
9kg以上25kg未満	0.1mg	0.1mg	0.8mg
25kg以上50kg未満	0.15mg	0.15mg	1.2mg
50kg以上	0.2mg	0.2mg	1.6mg

②〔成人〕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: 1回0.2mgを1日2回食後経口投与から開始。忍容性を確認しながら, 7日以上の間隔で1回量として0.2mgずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定。なお, 最高用量は1回1.6mgとし, いずれの用量においても, 1日2回食後に経口投与

用法関連注意 ①投与初期に頭痛, 下痢等の副作用が多く報告されており, 特に小児においては嘔吐も多く認められていることから, 患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行う ②忍容性に問題があり減量する場合は, 原則として, 体重9kg以上25kg未満の小児では1回0.1mgずつ, 体重25kg以上50kg未満の小児では1回0.15mgずつ, 成人又は体重50kg以上の小児では1回0.2mgずつ漸減する。減量後に再増量する場合は,

再増量までに8日以上の間隔をあげ, 忍容性を確認しながら漸増する ③3日以上投与を中断した場合, 再開時には中断前より低い用量からの投与を考慮する ④中止する場合は, 症状の増悪に留意しながら投与量を漸減する ⑤中等度の肝障害患者には, 1日1回に減量して投与を開始し, 投与間隔や増量間隔の延長, 最高用量の減量を考慮する (特定背景関連注意③⑥, 薬物動態⑥b参照) ⑥0.2mg錠及び0.4mg錠と小児用0.05mg錠とを組み合わせ使用しない ⑦体重50kg未満の小児に投与する場合は, 維持用量に到達するまでは小児用0.05mg錠を使用する。維持用量が0.2mg錠及び0.4mg錠を用いて調整可能な場合には, 0.2mg錠及び0.4mg錠に切り替えて投与できる

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②重度の肝障害患者 (特定背景関連注意③a, 薬物動態⑥b参照) ③肺静脈閉塞性疾患を有する肺高血圧症の患者 [本剤の血管拡張作用により, 肺水腫を誘発するおそれがある]

【重要な基本的注意】 ①肺動脈性肺高血圧症又は慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用 ②本剤により肺水腫の徴候がみられた場合は肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮する。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には, 中止する ③本剤は血管拡張作用を有するため, 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可能性がある状態 (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) にあるのかを十分検討する ④甲状腺機能異常が現れることがあるので, 投与中は必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行う (重大な副作用c参照) ⑤意識障害等が現れることがあるので, 自動車の運転等, 危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 a低血圧の患者: 血圧を更に低下させるおそれがある。本剤は血管拡張作用を有する b出血傾向並びにその素因のある患者: 出血傾向を助長するおそれがある。本剤は血小板凝集抑制作用を有する (相互作用参照) ②腎機能障害患者 重度の腎障害 (eGFR: 15~29mL/min/1.73m²) のある患者 (透析中の患者を含む): 本剤の血中濃度が上昇することが認められている。また, 透析中の患者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 (薬物動態⑥a参照) ③肝機能障害患者 a重度の肝障害患者 (Child-Pughスコア: 10~15): 投与しない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある (禁忌②, 薬物動態⑥b参照) b軽度又は中等度の肝障害患者 (Child-Pughスコア: 5~9): 本剤の血中濃度が上昇する (用法関連注意⑤, 薬物動態⑥b参照) ④妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する ⑤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。動物試験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている ⑥小児等 a肺動脈性肺高血圧症: 低出生体重児, 新生児, 乳児, 2歳未満又は体重9kg未満の幼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 (その他の注意参照) b〔成人〕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: 小児等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 ⑦高齢者: 一

般に、生理機能が低下していることが多い（薬物動態⑥③参照）

【相互作用】本剤及び本剤の活性代謝物である脱メチルスルホニルアミド体（MRE-269）はCYP2C8とCYP3A4により代謝される。また、MRE-269はUGT1A3とUGT2B7によりグルクロン酸抱合される（薬物動態④参照）

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 ・カルシウム拮抗剤 ・アンジオテンシン変換酵素阻害剤 ・アンジオテンシンII受容体拮抗剤 ・利尿剤 ・プロスタグランジンE ₁ , E ₂ , I ₂ 誘導体制剤等	過度の血圧低下が起こるおそれがある。併用薬もしくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察する	相互に降圧作用を増強することが考えられる
抗凝血剤 ・ワルファリン等 血栓溶解剤 ・ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 ・アスピリン ・チクロピジン ・プロスタグランジンE ₁ , E ₂ , I ₂ 誘導体制剤 ・非ステロイド性抗炎症剤等 (特定背景関連注意①⑥参照)	出血の危険性が增大するおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する	本剤は <i>in vitro</i> で血小板凝集抑制作用を有するため、相互に抗凝血作用を増強することが考えられる
CYP2C8の阻害作用を有する薬剤 ・クロビドグレル含有製剤 ・デフェラシロクス等 (薬物動態⑦⑥参照)	クロビドグレルとの併用で、本剤の活性代謝物のC _{max} 及びAUCが増加したとの報告がある。本剤の投与中にこれらの薬剤を開始する場合には、本剤の減量を考慮する。これらの薬剤の投与中に本剤を開始する場合には、本剤を1日1回に減量して投与を開始する	CYP2C8を阻害することにより、本剤の活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる
ロピナビル・リトナビル (薬物動態⑦③参照)	本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり、本剤の副作用が発現するおそれがある	本剤の代謝酵素であるCYP3A4や、本剤が基質となるOATP1B1, OATP1B3及びP糖蛋白を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる
CYP2C8の誘導作用を有する薬剤 ・リファンピシン等 (薬物動態⑦①参照)	本剤の活性代謝物のAUCが低下するおそれがある	CYP2C8を誘導することにより、本剤及び活性代謝物の代謝が促進されると考えられる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

- ①**重大な副作用** ③**低血圧**：過度の血圧低下〔低血圧（3.6%）、起立性低血圧（0.7%）等〕が現れることがある
 ⑥**出血**：出血〔鼻出血（1.6%）、網膜出血（0.3%）等〕が現れることがある
 ⑦**甲状腺機能異常**：甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.7%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等〕が現れることがある（重要な基本的注意④参照）

②その他の副作用

	5%以上	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
血液		貧血	鉄欠乏性貧血、血小板数減少	ヘモグロビン減少
代謝異常		食欲減退、体液貯留	低カリウム血症、脱水	
精神神経系	頭痛（58.3%）、浮動性めまい	失神、体位性めまい、頭痛、不快感、傾眠、不眠症、灼熱感、感覚鈍麻、嗜眠	錯感覚、味覚消失、片頭痛	
眼		眼痛	羞明、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加	
耳		回転性めまい	耳鳴	
循環器	潮紅（12.3%）	ほてり、動悸	頻脈、心房細動、心不全、右室不全、心室性期外収縮、狭心症、心電図QT延長、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）	
呼吸器		呼吸困難、鼻閉、咳嗽	低酸素症、口腔咽頭不快感	
消化器	下痢（37.9%）、悪心（27.2%）、嘔吐（15.0%）、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、便秘、排便回数増加、胃炎	口内乾燥、胃拡張、消化性潰瘍	
肝臓		肝酵素上昇、肝機能異常	血中ビリルビン増加、ALP増加	
皮膚		発疹、紅斑、掻痒症	光線過敏性反応、脱毛症、多汗症	蕁麻疹、血管浮腫
筋骨格系	顎痛（23.6%）、筋肉痛（13.2%）、四肢痛（12.1%）、関節痛	背部痛、顎関節症候群、頸部痛、筋痙縮、骨痛、四肢不快感、関節腫脹、筋骨格硬直	開口障害、筋力低下、筋肉疲労、脊椎痛	
腎臓		腎機能障害	頻尿	
その他		倦怠感、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫等）、疼痛、無力症、疲労、胸部不快感、体重減少、胸痛	異常感、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒、月経過多、非心臓性胸痛、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少、過敏症

【過量投与】①**症状**：1回3.2mg投与された成人患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある（外国人データ）②**処置**：特定の解毒薬はない。本剤は蛋白結合率が高いため、透析が有効である可能性は低い【適用上の注意】〔0.05mg〕①**薬剤調製時の注意**：通常の錠剤に比べて小さく規定量を計数できないおそれがあるため、自動分包機には適さない②**薬剤交付時の注意** ③**高温及び多湿を避けて保管するよう指導する** ④**専**

用容器に充填して交付する場合は、患者及び保護者等に対して、具体的な使用方法等を服薬説明書を用いて指導する【その他の注意】非臨床試験に基づく情報：イヌを用いた毒性試験において、本剤の薬理作用に起因する、腸管の蠕動運動の抑制によると考えられる腸重積が認められた（特定背景関連注意⑥参照）【取扱い上の注意】（〔0.2・0.4mg〕アルミピローの）開封後は湿気を避けて保管する【保存等】室温保存。有効期間：〔0.2・0.4mg〕3年、〔0.05mg〕30ヵ月【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

【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：健康成人男性6例に0.2及び0.4mgを食後に単回経口投与時、未変化体及び活性代謝物MRE-269の薬物動態パラメータは次表のとおり。未変化体及びMRE-269の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、いずれも用量とともに増加

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr) ※	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)
未変化体 0.2mg	3.30 ± 0.81	1.75 (1.00, 2.50)	0.849 ± 0.133	8.59 ± 2.64
未変化体 0.4mg	8.55 ± 1.33	1.50 (1.50, 2.00)	1.03 ± 0.26	18.8 ± 2.9
MRE-269 0.2mg	4.06 ± 0.94	4.50 (2.50, 5.00)	10.5 ± 4.0	24.0 ± 5.5
MRE-269 0.4mg	7.40 ± 1.23	3.50 (2.00, 5.00)	7.84 ± 2.43	45.7 ± 8.9

※：中央値（最小値，最大値）

③反復投与 ④健康成人男性6例に0.2～0.6mgを1日2回食後反復経口投与時、未変化体及びMRE-269の定常状態における薬物動態パラメータは次表のとおり。未変化体及びMRE-269の血漿中濃度は投与3日目にほぼ定常状態に達した

1回投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr) ※	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-12hr} (ng・hr/mL)
未変化体 0.2mg	2.98 ± 0.85	1.50 (1.00, 3.00)	0.855 ± 0.204	6.53 ± 2.36
未変化体 0.4mg	8.71 ± 0.79	1.50 (1.00, 1.50)	1.38 ± 0.62	17.5 ± 3.5
未変化体 0.6mg	10.7 ± 3.0	1.50 (1.50, 2.50)	1.89 ± 0.53	24.8 ± 3.7
MRE-269 0.2mg	4.24 ± 0.81	3.00 (2.50, 4.00)	10.7 ± 3.7	22.8 ± 5.8
MRE-269 0.4mg	10.2 ± 1.6	2.75 (2.00, 4.00)	11.2 ± 4.0	60.5 ± 8.0
MRE-269 0.6mg	12.4 ± 2.0	3.00 (2.50, 5.00)	7.89 ± 2.36	69.7 ± 12.3

※：中央値（最小値，最大値）

⑤小児の肺動脈性肺高血圧症患者6例に0.1，0.15又は0.2mgを1日2回食後反復経口投与時、未変化体及びMRE-269の定常状態における薬物動態パラメータは次表のとおり

体重 [1回投与量]	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-12hr} (ng・hr/mL)
未変化体 9kg以上25kg未 満 [0.1mg]	2.37, 2.97	1.98	0.771, 1.11	9.31, 9.65
未変化体 25kg以上50kg 未満 [0.15mg]	2.73, 5.10	1.45	0.888, 1.32	8.74, 12.9

未変化体 50kg以上 [0.2mg]	1.49, 1.70	1.89	0.824, 1.20	4.57, 6.03
MRE-269 9kg以上25kg未 満 [0.1mg]	3.44, 3.79	4.01	2.86, 3.18	17.8, 28.5
MRE-269 25kg以上50kg 未満 [0.15mg]	4.96, 10.9	2.92	2.68, 5.36	45.4, 48.2
MRE-269 50kg以上 [0.2mg]	2.39, 2.81	3.90	2.74, 3.25	14.8, 17.1

各体重分類で2例，個別値。 t_{max} は中央値

⑥生物学的同等性：健康成人男性48例に小児用0.05mg錠を4錠及び0.2mg錠を1錠（セレキシバグとして0.2mg），クロスオーバー法により空腹時単回経口投与時，未変化体及びMRE-269の薬物動態パラメータは次表のとおり。得られた薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC_{0-12hr} ）について統計解析を行った結果，幾何平均値の比の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であり，両製剤の生物学的同等性が確認された

	製剤	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12hr} (ng・hr/mL)
未変化体	小児用錠	3.93 ± 1.47	10.2 ± 3.7
	0.2mg錠	3.93 ± 1.42	10.0 ± 3.5
MRE-269	小児用錠	6.05 ± 1.83	37.0 ± 12.6
	0.2mg錠	6.04 ± 1.84	37.6 ± 13.9

⑦吸収 ⑧バイオアベイラビリティ：健康成人男性15例に0.2mgを空腹時に単回静注時，全身クリアランス及び定常状態の分布容積の幾何平均値はそれぞれ17.9L/hr及び11.7L。また，0.4mgを空腹時に単回経口投与時，絶対バイオアベイラビリティは49.4%（外国人データ）⑨食事の影響（健康成人男性）⑩標準食：4例に0.4mgを空腹時及び食後30分に単回経口投与時，空腹時と比較して未変化体の C_{max} は32%， $AUC_{0-\infty}$ は15%低下。MRE-269の C_{max} は7%， $AUC_{0-\infty}$ は12%低下⑪高脂肪食：12例に0.4mgを空腹時及び食後に単回経口投与時，空腹時と比較して未変化体の C_{max} は35%低下し， $AUC_{0-\infty}$ は10%増大。MRE-269の C_{max} は48%， $AUC_{0-\infty}$ は27%低下（外国人データ）⑫分布： ^{14}C -標識体及び ^{14}C -MRE-269の血清蛋白に対する結合率は，0.1～1μg/mLの範囲でいずれも98～99%⑬代謝：主に生体内でカルボン酸アミド部位が加水分解され，活性代謝物MRE-269を生成。MRE-269はその後複数種の酸化代謝物やアシルグルクロン酸抱合体に代謝。加水分解にはカルボキシルエステラーゼ1が，酸化代謝にはCYP2C8及びCYP3A4が，グルクロン酸抱合にはUGT1A3及びUGT2B7が主に関与（相互作用参照）⑭排泄（健康成人男性）⑮6例に0.2～0.6mgを空腹時に単回経口投与後48時間までに尿中には未変化体は検出されず，MRE-269及びそのグルクロン酸抱合体として，投与量の0.22～0.27%が排泄⑯6例に ^{14}C -標識体0.4mgを単回経口投与後168時間までに投与された放射能の12%が尿中，93%が糞中に排泄（外国人データ）⑰特定の背景を有する患者 ⑱腎障害患者（外国人データ）：重度の腎障害患者8例（eGFR：15～29mL/min/1.73m²）及び健康成人8例に0.4mgを単回経口投与時，重度の腎障害患者では，健康成人と比較して未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は1.7倍に，MRE-269の C_{max} は1.4倍， $AUC_{0-\infty}$ は1.6倍に増加。また，未変化体及びMRE-269の血漿中非結合型分率に大きな相違はなかった（特

定背景関連注意②参照) ⑥肝障害患者(外国人データ):軽度の肝障害患者8例(Child-Pughスコア:5~6),中等度の肝障害患者8例(Child-Pughスコア:7~9),重度の肝障害患者2例(Child-Pughスコア:10~15)及び健康成人8例に0.2~0.4mgを単回経口投与。軽度の肝障害患者は健康成人と比較して,未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が2倍に増加し,MRE-269の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に大きな相違はなかった。また,未変化体及びMRE-269の血漿中非結合型分率にも大きな相違はなかった。中等度の肝障害患者では健康成人と比較して,未変化体の C_{max} は2倍以上, $AUC_{0-\infty}$ は4倍以上に増加。MRE-269の C_{max} に大きな相違はなく, $AUC_{0-\infty}$ は2倍以上に増加。また,未変化体及びMRE-269の血漿中非結合型分率は1.3倍に増加。重度の肝障害患者は,中等度の肝障害患者と同様の血漿中濃度推移の傾向を示したが,未変化体及びMRE-269の血漿中非結合型分率は2倍に増加(禁忌②,用法関連注意⑤,特定背景関連注意③④⑥参照) ⑦高齢者:健康高齢男性6例(65~74歳)に0.2mgを空腹時に単回経口投与時,健康非高齢者6例(20~26歳)と比較して未変化体及びMRE-269の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が低下する傾向が認められた。健康高齢男性6例(67~74歳)に0.4mgを1日2回10日間食後経口投与時,血漿中未変化体及びMRE-269の薬物動態パラメータは健康非高齢者6例(21~29歳)と類似(特定背景関連注意⑦参照) ⑧薬物相互作用 a) *in vitro*試験:本剤及びMRE-269は,OATP1B1及びOATP1B3の基質であることが示された。また,本剤はP糖蛋白,MRE-269はBCRPの基質であることが示された b) クロピドグレル(外国人データ):健康成人男性22例に本剤0.2mgを1日2回10日間経口投与し,CYP2C8の阻害作用を有するクロピドグレルを投与4日目に300mg(21例),投与5日目から10日目に75mg(20例)を経口投与時,単独投与と比較して,未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12} は,投与4日目では1.3倍及び1.4倍に増加し,投与10日目では0.98倍及び1.1倍。同様に,MRE-269の C_{max} 及び AUC_{0-12} は,投与4日目では1.7倍及び2.2倍,投与10日目では1.9倍及び2.7倍に増加(相互作用参照) c) ゲムフィブロジル(外国人データ):健康成人男性20例に強いCYP2C8の阻害剤であるゲムフィブロジル(国内未承認)600mgを1日2回9日間経口投与し,投与4日目に本剤0.4mgを単回経口投与時,単独投与と比較して,未変化体の C_{max} は1.4倍, $AUC_{0-\infty}$ は2.0倍に増加。MRE-269の C_{max} は3.6倍, $AUC_{0-\infty}$ は11倍に増加 d) ワルファリン(外国人データ):健康成人男性17例に本剤0.4mgを1日2回12日間経口投与し,投与8日目にワルファリン20mgを経口投与時,未変化体及びMRE-269の薬物動態に及ぼすワルファリンの影響は認められなかった。ワルファリンの薬物動態に及ぼす本剤の影響は認められなかった e) ロピナビル・リトナビル(外国人データ):健康成人男性20例にロピナビル・リトナビル配合錠400mg/100mgを1日2回12日間経口投与し,投与10日目に本剤0.4mgを単回経口投与時,単独投与と比較して,未変化体の C_{max} は2.07倍, $AUC_{0-\infty}$ は2.24倍に増加。MRE-269の C_{max} は1.33倍, $AUC_{0-\infty}$ は1.08倍に増加(相互作用参照) f) リファンピシン(外国人データ):健康成人男性19例にCYP2C8の誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回9日間経口投与し,投与7日目に本剤0.4mgを単回経口投与時,単独投与と比較して,未変化体の C_{max} は1.8倍, $AUC_{0-\infty}$ は1.3倍に増加。MRE-269の C_{max} は1.3倍に増加し, $AUC_{0-\infty}$ は0.52倍に

減少(相互作用参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①肺動脈性肺高血圧症 a) 国内第II相試験(成人):非盲検非対照試験として,日本人肺動脈性肺高血圧症患者37例(評価例数33例)を対象に,0.2~1.6mgを1日2回投与 ⑦有効性主要評価項目であるベースライン〔683.2±237.3(中央値:671.8)〕から16週時〔560.3±238.7(中央値:491.4)〕までの肺血管抵抗の変化(PPS)量は,-122.9±115.2(中央値〔95%信頼区間〕:-120.9[-184.5,-59.5])dyn·sec/cm⁵,投与開始前からの変化率(幾何平均値〔95%信頼区間〕)は79.7〔74.0,86.0〕%で,有意に低下(Wilcoxon符号付順位検定:P<0.0001) ⑧副作用発現頻度は100.0%(37/37例)。主な副作用は,頭痛27例(73.0%),下痢,顎痛各17例(45.9%),悪心14例(37.8%),潮紅12例(32.4%),筋肉痛7例(18.9%),低血圧,関節痛,倦怠感,ほてり各6例(16.2%),四肢痛5例(13.5%),背部痛,嘔吐各4例(10.8%) b) 海外第III相試験(成人):プラセボ対照二重盲検比較試験として,肺動脈性肺高血圧症の患者1,156例を対象に,プラセボ又は本剤0.2~1.6mgを1日2回投与 ⑦有効性主要評価項目である最初のmorbidity/mortalityイベント※が発現するまでの期間におけるプラセボ群に対する本剤群のハザード比は0.60〔99%信頼区間:0.46~0.78〕で,本剤群はプラセボ群と比較してmorbidity/mortalityイベントの発現を有意に低下(P<0.0001,片側ログランク検定,有意水準は片側0.005)。Kaplan-Meier曲線(FAS)は電子添文参照,at risk数は期間別(本剤群,プラセボ群の順)に,0ヵ月(574,582),6ヵ月(455,433),12ヵ月(361,347),18ヵ月(246,220),24ヵ月(171,149),30ヵ月(101,88),36ヵ月(40,28)。※:死亡,肺動脈性肺高血圧症悪化による入院,肺移植・心房中隔裂開術を要する肺動脈性肺高血圧症の悪化,プロスタサイクリン製剤の静注/皮下注・長期酸素療法開始,又は疾患進行〔6分間歩行距離が投与前から15%以上短縮,及び(WHO機能分類クラスII/IIIのとき)WHO機能分類クラスの悪化,(III/IVのとき)肺動脈性肺高血圧症治療薬の追加] ⑧副作用発現頻度は89.6%(515/575例)。主な副作用は,頭痛353例(61.4%),下痢207例(36.0%),悪心155例(27.0%),顎痛143例(24.9%),筋肉痛80例(13.9%),嘔吐78例(13.6%),四肢痛77例(13.4%),潮紅67例(11.7%) c) 国内第II相試験(小児):非盲検非対照試験として,2歳以上15歳未満の肺動脈性肺高血圧症患者6例を対象に,0.1~0.8mg(体重9kg以上25kg未満),0.15~1.2mg(体重25kg以上50kg未満)又は0.2~1.6mg(体重50kg以上)を1日2回投与 ⑦主要評価項目であるベースラインから16週時までの肺血管抵抗係数(Wood単位·m²)の個別値は次表のとおり。全症例(6例)の変化量(中央値)は,-5.548±6.876,-4.310Wood単位·m²

体重	投与開始前	投与16週時	投与開始前からの変化量
9kg以上25kg未満	14.00, 16.79	7.67, 7.19	-6.33, -9.60
25kg以上50kg未満	17.05, 37.50	16.01, 20.89	-1.04, -16.61
50kg以上	9.52, 12.90	7.23, 15.48	-2.29, 2.58

⑧副作用発現頻度は100.0%(6例中6例)。主な副作用は,嘔吐5例(83.3%),頭痛4例(66.7%),下痢3例(50.0%),顎痛,悪心,便秘各2例(33.3%) ⑨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 国内第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の患者78例(本剤群39例,プラ

セボ群39例)を対象に、プラセボ又は本剤0.2~1.6mgを1日2回、二重盲検にて投与。その後、本剤0.2~1.6mgを1日2回長期投与 ①有効性主要評価項目である肺血管抵抗のベースライン〔本剤群 523.4 ± 132.8 (中央値:493.0), プラセボ群 553.1 ± 184.0 (中央値:473.0)]から二重盲検終了(20週)時〔本剤群 425.3 ± 158.6 (中央値:400.0), プラセボ群 548.5 ± 288.4 (440.0)]までの変化(FAS)量は、本剤群 -98.2 ± 111.3 (中央値 [95%信頼区間]: -89.0 [$-132.0, -30.0$]), プラセボ群 -4.6 ± 163.6 (中央値 [95%信頼区間]: -18.0 [$-62.0, 0.0$]) $\text{dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 。肺血管抵抗の投与開始前から20週時までの変化量のプラセボ群との平均値の差は -93.5 [95%信頼区間: $-156.8, -30.3$] $\text{dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ で、本剤群ではプラセボ群と比較して肺血管抵抗が有意に低下 ($P=0.006$, Wilcoxon順位和検定) ②本剤を投与された74例の患者における副作用発現頻度は90.5% (67/74例)。主な副作用は下痢39例 (52.7%), 頭痛38例 (51.4%), 悪心22例 (29.7%), 倦怠感14例 (18.9%), 顎痛12例 (16.2%), 嘔吐, 食欲減退各10例 (13.5%), 筋肉痛9例 (12.2%), 関節痛8例 (10.8%) 【薬効薬理】 ①作用機序 ②ヒトプロスタサイクリン受容体に選択的な結合能を有し,

cyclic AMP生成量を濃度依存的に増加させ、アゴニスト作用を示した ③プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ による摘出ラット肺葉内動脈標本の収縮を濃度依存的に抑制 ④主代謝物であるMRE-269も前記②③の作用を示し、その効力 (EC_{50} 又は IC_{50})は未変化体と比較して②では15~33倍, ③では約4倍高かった ⑤肺高血圧モデルラットに対する作用 ⑥トロンボキサン A_2 受容体アゴニストであるU46619誘発肺高血圧モデルラットで、右心室圧の上昇を抑制 ⑦モノクロタリン誘発肺高血圧モデルラットで、右心肥大を抑制 ⑧モノクロタリン誘発肺高血圧モデルラットで、肺動脈圧を低下。反復投与による肺動脈圧低下効果の減弱は認められなかった

【性状】 セレキシパグは白色~黄色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、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

【備考】 再審査期間中 (肺動脈性肺高血圧症について、成人は2016年9月28日から10年、小児は2024年12月27日から6年1日。外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓性肺高血圧症について2021年8月25日から10年)