

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

選択的プロスタサイクリン受容体(IP受容体)作動薬

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

セレキシパグ錠

ウプトラビ<sup>®</sup>錠0.2mg  
ウプトラビ<sup>®</sup>錠0.4mgUptravi<sup>®</sup> Tablets

選択的プロスタサイクリン受容体(IP受容体)作動薬

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

セレキシパグ錠

ウプトラビ<sup>®</sup>錠小児用0.05mgUptravi<sup>®</sup> Tablets for Pediatric

|                                 |                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                              | フィルムコーティング錠                                                                                                                                                                                                                |
| 製剤の規制区分                         | 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）                                                                                                                                                                                                |
| 規格・含量                           | ウプトラビ錠 0.2mg：1錠中にセレキシパグ 0.2mg 含有<br>ウプトラビ錠 0.4mg：1錠中にセレキシパグ 0.4mg 含有<br>ウプトラビ錠小児用 0.05mg：1錠中にセレキシパグ 0.05mg 含有                                                                                                              |
| 一般名                             | 和名：セレキシパグ（JAN）<br>洋名：Selexipag（JAN）                                                                                                                                                                                        |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | ウプトラビ錠 0.2mg、ウプトラビ錠 0.4mg<br>製造販売承認年月日：2016 年 9 月 28 日<br>薬価基準収載年月日：2016 年 11 月 18 日<br>販売開始年月日：2016 年 11 月 21 日<br>ウプトラビ錠小児用 0.05mg<br>製造販売承認年月日：2024 年 12 月 27 日<br>薬価基準収載年月日：2025 年 3 月 19 日<br>販売開始年月日：2025 年 3 月 19 日 |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | ウプトラビ錠 0.2mg、ウプトラビ錠 0.4mg<br>製造販売元：日本新薬株式会社<br>販売提携元：ヤンセンファーマ株式会社（小児適応を除く）<br>ウプトラビ錠小児用 0.05mg<br>製造販売元：日本新薬株式会社                                                                                                           |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |                                                                                                                                                                                                                            |
| 問い合わせ窓口                         | 日本新薬株式会社 製品情報担当<br>TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://med.nippon-shinyaku.co.jp/">https://med.nippon-shinyaku.co.jp/</a>                                                               |

本 I F は 2024 年 12 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987173018809

(ウプトラビ錠)



(01)14987173019448

(ウプトラビ錠小児用)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性 ..... 1
3. 製品の製剤学的特性 ..... 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ..... 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 ..... 3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 4
2. 一般名 ..... 4
3. 構造式又は示性式 ..... 4
4. 分子式及び分子量 ..... 4
5. 化学名（命名法）又は本質 ..... 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 7
2. 製剤の組成 ..... 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 ..... 8
4. 力価 ..... 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 ..... 9
10. 容器・包装 ..... 9
11. 別途提供される資材類 ..... 9
12. その他 ..... 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 10
2. 効能又は効果に関連する注意 ..... 10
3. 用法及び用量 ..... 10
4. 用法及び用量に関連する注意 ..... 12
5. 臨床成績 ..... 14

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 52
2. 薬理作用 ..... 52

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 ..... 57
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 60
3. 母集団（ポピュレーション）解析 ..... 61
4. 吸収 ..... 61
5. 分布 ..... 61
6. 代謝 ..... 62
7. 排泄 ..... 62
8. トランスポーターに関する情報 ..... 63
9. 透析等による除去率 ..... 63
10. 特定の背景を有する患者 ..... 63
11. その他 ..... 65

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 ..... 66
2. 禁忌内容とその理由 ..... 66
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..... 66
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..... 66
5. 重要な基本的注意とその理由 ..... 67
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..... 68
7. 相互作用 ..... 69

|                                             |    |                                          |    |
|---------------------------------------------|----|------------------------------------------|----|
| 8. 副作用.....                                 | 71 | XII. 参考資料                                |    |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....                        | 83 | 1. 主な外国での発売状況.....                       | 95 |
| 10. 過量投与.....                               | 83 | 2. 海外における臨床支援情報.....                     | 96 |
| 11. 適用上の注意.....                             | 84 |                                          |    |
| 12. その他の注意.....                             | 84 | XIII. 備考                                 |    |
|                                             |    | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行<br>うにあたっての参考情報..... | 98 |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>                      |    | 2. その他の関連資料.....                         | 98 |
| 1. 薬理試験.....                                | 86 |                                          |    |
| 2. 毒性試験.....                                | 87 |                                          |    |
|                                             |    |                                          |    |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                       |    |                                          |    |
| 1. 規制区分.....                                | 90 |                                          |    |
| 2. 有効期間.....                                | 90 |                                          |    |
| 3. 包装状態での貯法.....                            | 90 |                                          |    |
| 4. 取扱い上の注意.....                             | 90 |                                          |    |
| 5. 患者向け資材.....                              | 90 |                                          |    |
| 6. 同一成分・同効薬.....                            | 90 |                                          |    |
| 7. 国際誕生年月日.....                             | 91 |                                          |    |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬<br>価基準収載年月日、販売開始年月日... | 91 |                                          |    |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更<br>追加等の年月日及びその内容.....  | 91 |                                          |    |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及<br>びその内容.....         | 91 |                                          |    |
| 11. 再審査期間.....                              | 91 |                                          |    |
| 12. 投薬期間制限に関する情報.....                       | 91 |                                          |    |
| 13. 各種コード.....                              | 92 |                                          |    |
| 14. 保険給付上の注意.....                           | 92 |                                          |    |
|                                             |    |                                          |    |
| <b>XI. 文献</b>                               |    |                                          |    |
| 1. 引用文献.....                                | 93 |                                          |    |
| 2. その他の参考文献.....                            | 94 |                                          |    |

## 略語一覧

| 語句略称             | 語句略称内容                                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 6MWD             | 6-minute walk distance (6 分間歩行距離)                                      |
| ADP              | Adenosine 5'-diphosphate (アデノシン二リン酸)                                   |
| ALT              | Alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)                            |
| ANCOVA           | Analysis of covariance (共分散分析)                                         |
| AST              | Aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)                       |
| ATS              | All-treated set (治験薬の投与を受けた解析対象集団)                                     |
| AUC              | Area under the plasma concentration-time curve (血漿中濃度-時間曲線下面積)         |
| BCRP             | Breast cancer resistance protein (乳癌耐性タンパク)                            |
| BMI              | Body mass index (体格指数)                                                 |
| BPA              | Balloon pulmonary angioplasty (バルーン肺動脈拡張術)                             |
| BSEP             | Bile salt export pump (胆汁酸トランスポーター)                                    |
| cAMP             | Cyclic adenosine 5'-monophosphate (環状アデノシン一リン酸)                        |
| CCDS             | Company core data sheet (企業中核データシート)                                   |
| CES              | Carboxylesterase (カルボキシエステラーゼ)                                         |
| CHD              | Congenital heart disease (先天性心疾患)                                      |
| CHO              | Chinese hamster ovary (チャイニーズハムスター卵巣)                                  |
| CI               | Cardiac index (心係数)                                                    |
| CK               | Creatine kinase (クレアチンキナーゼ)                                            |
| C <sub>max</sub> | Maximum plasma concentration (最高血漿中濃度)                                 |
| CO               | Cardiac output (心拍出量)                                                  |
| CT               | Computed tomography (コンピュータ断層撮影)                                       |
| CTD              | Connective tissue disease (結合組織病)                                      |
| CTEPH            | Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (慢性血栓塞栓性肺高血圧症)           |
| CYP              | Cytochrome P450 (シトクロム P450)                                           |
| DP 受容体           | Prostaglandin D <sub>2</sub> receptor (プロスタグランジン D <sub>2</sub> 受容体)   |
| EC <sub>50</sub> | 50% Effective concentration (50%効果濃度)                                  |
| EIA              | Enzyme immunoassay (酵素免疫測定法)                                           |
| EP 受容体           | Prostaglandin E <sub>2</sub> receptor (プロスタグランジン E <sub>2</sub> 受容体)   |
| ERA              | Endothelin receptor antagonist (エンドセリン受容体拮抗薬)                          |
| FAS              | Full analysis set (最大の解析対象集団)                                          |
| FP 受容体           | Prostaglandin F <sub>2α</sub> receptor (プロスタグランジン F <sub>2α</sub> 受容体) |
| hERG             | Human ether-a-go-go related gene (ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子)              |
| HIV              | Human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)                              |
| HPAH             | Heritable pulmonary arterial hypertension (遺伝性肺動脈性肺高血圧症)               |
| IC <sub>50</sub> | 50% Inhibitory concentration (50%阻害濃度)                                 |
| IPAH             | Idiopathic pulmonary arterial hypertension (特発性肺動脈性肺高血圧症)              |
| IP 受容体           | Prostacyclin receptor (プロスタサイクリン受容体)                                   |
| K <sub>i</sub>   | Kinetics of inhibition (結合阻害定数)                                        |
| LDH              | Lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)                                        |
| LVEDP            | Left ventricular end-diastolic pressure (左室拡張末期圧)                      |
| LV+S             | Left ventricle + septum (左心室及び中隔)                                      |

| 語句略称              | 語句略称内容                                                                          |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| MATE              | Multidrug and toxin extrusion (多剤排出輸送体)                                         |
| MCT               | Monocrotaline (モノクロタリン)                                                         |
| MedDRA            | Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)                      |
| MedDRA/J          | Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition (ICH 国際医薬用語集日本語版) |
| mPAP              | Mean pulmonary artery pressure (平均肺動脈圧)                                         |
| mRAP              | Mean right atrial pressure (平均右房圧)                                              |
| MRP               | Multidrug resistance-associated protein (多剤耐性関連タンパク)                            |
| NOAEL             | No observed adverse effect level (無毒性量)                                         |
| NT-proBNP         | N-terminal pro-brain natriuretic peptide (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)         |
| NYHA              | New York Heart Association (ニューヨーク心臓協会)                                         |
| OAT               | Organic anion transporter (有機アニオントランスポーター)                                      |
| OATP              | Organic anion transporting polypeptide (有機アニオン輸送ポリペプチド)                         |
| OCT               | Organic cation transporter (有機カチオントランスポーター)                                     |
| PAH               | Pulmonary arterial hypertension (肺動脈肺高血圧症)                                      |
| PAWP              | Pulmonary artery wedge pressure (肺動脈楔入圧)                                        |
| PDE5              | Phosphodiesterase type 5 (ホスホジエステラーゼ 5)                                         |
| PDGF              | Platelet derived growth factor (血小板由来増殖因子)                                      |
| PEA               | Pulmonary endarterectomy (肺動脈内膜摘除術)                                             |
| PGD <sub>2</sub>  | Prostaglandin D <sub>2</sub> (プロスタグランジン D <sub>2</sub> )                        |
| PGE <sub>2</sub>  | Prostaglandin E <sub>2</sub> (プロスタグランジン E <sub>2</sub> )                        |
| PGF <sub>2α</sub> | Prostaglandin F <sub>2α</sub> (プロスタグランジン F <sub>2α</sub> )                      |
| PGI <sub>2</sub>  | Prostacyclin (プロスタサイクリン)                                                        |
| P-gp              | P-glycoprotein (P 糖タンパク)                                                        |
| PPS               | Per-protocol set (治験実施計画書に適合した解析対象集団)                                           |
| PT                | Preferred term (基本語)                                                            |
| PTPA              | Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty (経皮経管の肺動脈拡張術)                   |
| PVOD              | Pulmonary venoocclusive disease (肺静脈閉塞性疾患)                                      |
| PVR               | Pulmonary vascular resistance (肺血管抵抗)                                           |
| PVRI              | Pulmonary vascular resistance index (肺血管抵抗係数)                                   |
| QTc               | Corrected QT (補正 QT 間隔)                                                         |
| RAP               | Right atrial pressure (右房圧)                                                     |
| RMP               | Risk management plan (医薬品リスク管理計画)                                               |
| RV                | Right ventricle (右心室)                                                           |
| RVSP              | Right ventricular systolic pressure (右心室収縮期圧)                                   |
| SAF               | Safety analysis set (安全性解析対象集団)                                                 |
| SmPC              | Summary of Product Characteristics (欧州製品概要)                                     |
| SOC               | System organ class (器官別大分類)                                                     |
| SvO <sub>2</sub>  | Mixed-venous oxygen saturation (混合静脈血酸素飽和度)                                     |
| SVR               | Systemic vascular resistance (体血管抵抗)                                            |
| t <sub>max</sub>  | Time for maximum plasma concentration (最高血漿中濃度到達時間)                             |
| t <sub>1/2</sub>  | Half-life (半減期)                                                                 |
| TP 受容体            | Thromboxane A <sub>2</sub> receptor (トロンボキサン A <sub>2</sub> 受容体)                |
| TPR               | Total pulmonary resistance (全肺血管抵抗)                                             |
| TXA <sub>2</sub>  | Thromboxane A <sub>2</sub> (トロンボキサン A <sub>2</sub> )                            |

| 語句略称 | 語句略称内容                                                          |
|------|-----------------------------------------------------------------|
| UGT  | Uridine diphosphate glucuronosyltransferase（ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素） |
| VAS  | Visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）                                |
| WHO  | World Health Organization（世界保健機関）                               |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

セレキシパグ（販売名：ウプトラビ<sup>®</sup>錠）は、日本新薬株式会社が創製した非プロスタノイドのプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬である。

IP 受容体を作動させる薬剤としては、プロスタサイクリン（PGI<sub>2</sub>）及びその誘導体が主に注射剤として肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療薬に臨床応用されている。しかしながら、これらの多くは生体内で容易に分解されるため、血中濃度の維持が課題となっている。そこで、経口投与可能で、血中持続時間の長い IP 受容体作動薬の創製を目指し、非プロスタノイド構造の中から IP 受容体作動薬として薬理活性を示す化合物を見い出した。さらに、プロドラッグ化することで、生体内でより長時間にわたり活性代謝物の血中濃度の維持が可能なセレキシパグを創出し、PAH を適応症に開発を進めた。

その後、海外においては導出先の Actelion Pharmaceuticals 社が開発を進め、「最初の morbidity/mortality イベントが発現するまでの期間」を主要評価項目とした、本剤の第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（GRIPHON 試験）を 39 カ国、1156 例の PAH 患者を対象に実施した。その結果、本剤群では、プラセボ群と比較して morbidity/mortality の発現リスクが低下し、有効性と安全性が確認された。また、その有効性は PAH の病型、機能分類、並びにエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）とホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬の併用療法を含む PAH 基礎治療など、既定の部分集団においても一貫して認められた。このような成績から、米国では 2015 年 12 月に、また欧州では 2016 年 5 月に承認された。

国内においては、日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅱ相の非対照オープンラベル試験を実施し、2016 年 1 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2016 年 9 月に「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として承認された。

また、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の末梢肺動脈病変は病理学的に特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）の病変と類似しているとの報告があり、本剤は PAH だけではなく CTEPH に対しても有効であると考え、2016 年より外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者を対象に国内第Ⅲ相試験を実施した。その結果、肺血管抵抗（PVR）を指標とした本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2021 年 8 月に一部変更承認を取得した。

一方、国内で承認されている小児 PAH 治療薬のうち、PGI<sub>2</sub>製剤の経口剤がないことから、直径約 3mm の小さいフィルムコーティング錠を小児用製剤として開発し、小児 PAH 患者を対象に国内外第Ⅱ相試験を実施した。その結果、小児 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2024 年 12 月にウプトラビ錠小児用 0.05mg が承認された。同時に、ウプトラビ錠 0.2mg 及び同錠 0.4mg においても小児 PAH 患者に対する用法・用量が追加承認された。

なお、本剤は 2014 年 9 月に「肺動脈性肺高血圧症」、2016 年 6 月に「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」を効能・効果とした「希少疾病用医薬品」に指定されている。

### 2. 製品の治療学的特性

- ・選択的 IP 受容体作動機序を有する経口の PAH 及び CTEPH 治療薬<sup>注)</sup>である。

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

注）本剤の承認されている効能又は効果は、「肺動脈性肺高血圧症」及び「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」である。なお、「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」の対象は成人のみである。

- ・活性代謝物である MRE-269<sup>a</sup>の血中濃度が維持されることから<sup>b</sup>、1 日 2 回の経口投与が可能である。

a：MRE-269: {4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(propan-2-yl)amino]butoxy}acetic acid

b：本剤 0.2mg 及び 0.4mg を食後に単回経口投与した際の MRE-269 の血漿中濃度半減期：10.5 時間及び 7.8 時間

（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照）

- ・漸増法による用量調節を行い、患者ごとに適した用量で治療する。  
（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）

#### 〈肺動脈性肺高血圧症（成人）〉

- ・PAH患者において、主要評価項目である morbidity/mortality イベント発現リスクをプラセボ群と比較して 40%低下させた。また、他の PAH 治療薬を併用していた患者のサブグループ解析においても、イベント発現リスクをプラセボ群と比較して 39%低下させた。（第Ⅲ相試験：海外データ）  
（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）

#### 〈肺動脈性肺高血圧症（小児）〉

- ・体重 50kg、70kg 又は 95kg の成人 PAH 患者にセレキシパグの開始用量（0.2mg/回）を投与したときの曝露量を参考に、外国人 PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態（population PK）モデルを用いたシミュレーション結果より小児 PAH 患者における開始用量を予測・設定した。  
（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）
- ・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。また、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。

#### 〈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〉

- ・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者において、主要評価項目である PVR のベースラインから 20 週時までの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群-98.2±111.3dynes・s/cm<sup>5</sup>、プラセボ群-4.6±163.6dynes・s/cm<sup>5</sup>であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差は-93.5dynes・s/cm<sup>5</sup>（95%信頼区間：-156.8～-30.3）であり、本剤群はプラセボ群と比較して PVR を有意に低下させた。（第Ⅲ相試験：国内データ）  
（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）
- ・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。
- ・重大な副作用として、低血圧、出血、甲状腺機能異常が報告されている。  
（「Ⅷ．８．（１）重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

〈ウプトラビ錠 0.2mg、ウプトラビ錠 0.4mg〉  
該当しない

〈ウプトラビ錠小児用 0.05mg〉

- ・低体重小児における低用量からの投与開始や体重に応じた用量調節が可能となるようセレキシパグを 0.05mg 含有し、小児が服用しやすいように考慮した直径約 3mm のフィルムコーティング錠である。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先                |
|------------------------------|----|-------------------------|
| RMP                          | 有  | （「Ⅰ．６．RMP の概要」の項参照）     |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料      | 無  |                         |
| 最適使用推進ガイドライン                 | 無  |                         |
| 保険適用上の留意事項通知                 | 有  | 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について |

|                              |    |                                                  |
|------------------------------|----|--------------------------------------------------|
| 適正使用に関する資料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先                                         |
|                              |    | (令和7年3月18日保医発0318第4号)<br>(「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照) |

本剤は2014年9月に「肺動脈性肺高血圧症」、2016年6月に「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」を予定効能・効果として、厚生労働大臣により希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(26薬)第347号及び(28薬)第382号）を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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（「I. 6. RMPの概要」の項参照）。

2016年9月製造販売承認取得時に承認条件が付されたが、本剤の肺動脈性肺高血圧症を対象とした使用成績調査の中間集計結果に関する資料から、承認条件である使用成績調査が適切に実施され、本剤の適正使用に必要な措置が講じられていると判断されたため、2024年6月に以下の承認条件の解除を申請し、2024年8月29日付事務連絡により解除された。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤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（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

|                                                                                                                |                                                               |                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 安全性検討事項                                                                                                        |                                                               |                                                                                                        |
| 【重要な特定されたリスク】                                                                                                  | 【重要な潜在的リスク】                                                   | 【重要な不足情報】                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・低血圧</li> <li>・肺静脈閉塞性疾患を有する患者</li> <li>・出血</li> <li>・甲状腺機能異常</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・網膜障害を含む眼障害</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝機能障害のある患者</li> <li>・腎機能障害のある患者</li> <li>・長期投与時の安全性</li> </ul> |
| 有効性に関する検討事項                                                                                                    |                                                               |                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における長期投与時の有効性</li> </ul>                                          |                                                               |                                                                                                        |

#### ↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

|                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 医薬品安全性監視計画の概要                                                                                                                                                                          |
| 通常の医薬品安全性監視活動                                                                                                                                                                          |
| 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査（ウブトラビ錠小児用 0.05mg を投与された小児肺動脈性肺高血圧症）</li> <li>・特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症）</li> <li>・特定使用成績調査（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）</li> </ul> |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症）</li> </ul>                                                                                                           |

#### ↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

|                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| リスク最小化計画の概要                                                                                                      |
| 通常のリスク最小化活動                                                                                                      |
| 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査（ウブトラビ錠小児用 0.05mg を投与された小児肺動脈性肺高血圧症）による情報提供</li> </ul> |

(2025年3月時点)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ．名称に関する項目

### 1．販売名

#### (1) 和名

ウプトラビ<sup>®</sup>錠 0.2mg  
ウプトラビ<sup>®</sup>錠 0.4mg  
ウプトラビ<sup>®</sup>錠小児用 0.05mg

#### (2) 洋名

Uptravi<sup>®</sup> Tablets 0.2mg  
Uptravi<sup>®</sup> Tablets 0.4mg  
Uptravi<sup>®</sup> Tablets for Pediatric 0.05mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2．一般名

#### (1) 和名（命名法）

セレキシパグ（JAN）

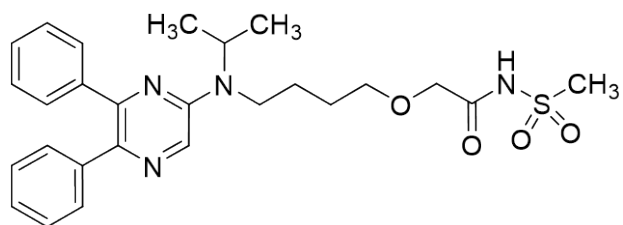
#### (2) 洋名（命名法）

Selexipag（JAN）

#### (3) ステム

-nepag：プロスタグランジン受容体作動薬、非プロスタノイド

### 3．構造式又は示性式



### 4．分子式及び分子量

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

分子量：496.62

### 5．化学名（命名法）又は本質

2-{4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl) (propan-2-yl) amino] butoxy}-N-(methanesulfonyl) acetamide

### 6．慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：NS-304、ACT-293987、MRE-304

C A S 登録番号：475086-01-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

20℃での各溶媒に対する溶解性

| 溶媒                     | 溶解性      |
|------------------------|----------|
| <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド | 溶けやすい    |
| ジメチルスルホキシド             | 溶けやすい    |
| アセトン                   | やや溶けやすい  |
| アセトニトリル                | やや溶けにくい  |
| 酢酸                     | やや溶けにくい  |
| エタノール                  | 極めて溶けにくい |
| メタノール                  | 極めて溶けにくい |

各水溶液に対する溶解度

| 水溶液                       | 20℃での溶解度 (μg/mL) |
|---------------------------|------------------|
| 水                         | 3.9              |
| 日局 溶出試験第1液                | 2.2              |
| 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 3) | 0.021            |
| 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 4) | 0.034            |
| 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 5) | 0.028            |
| 日局 溶出試験第2液                | 26               |

##### (3) 吸湿性

本品に吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：140.0℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=2.6、3.7

##### (6) 分配係数

3.0 [1-オクタノール・第1液 (pH1.2)]

2.1 [1-オクタノール・第2液 (pH6.8)]

2.2 [1-オクタノール・水]

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験          | 温度<br>湿度         | 光                       | 保存形態                                        | 保存期間       | 結果               |
|-------------|------------------|-------------------------|---------------------------------------------|------------|------------------|
| 長期保存<br>試験  | 25±2℃<br>60±5%RH | 暗所                      | ポリエチレン二重袋/<br>高密度ポリエチレン<br>ドラム <sup>a</sup> | 60箇月       | 規格内 <sup>d</sup> |
| 加速試験        | 40±2℃<br>75±5%RH | 暗所                      | ポリエチレン二重袋/<br>高密度ポリエチレン<br>ドラム <sup>a</sup> | 6箇月        | 規格内 <sup>d</sup> |
| 苛酷試験<br>(光) | 25±5℃<br>成り行き湿度  | D65 ランプ<br>近紫外蛍光<br>ランプ | 曝光 <sup>b</sup>                             | 120万lux・hr | 規格内 <sup>e</sup> |
|             |                  |                         | 遮光 <sup>c</sup>                             |            |                  |

a：二重のポリエチレン袋に入れ、高密度ポリエチレンドラムに入れたもの

b：シャーレをポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたもの

c：シャーレをポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたものをアルミニウム箔で覆ったもの

d：測定項目；性状、純度試験 類縁物質、乾燥減量及び定量

e：測定項目；性状、純度試験 類縁物質及び定量

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局 紫外可視吸光度測定法

日局 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：日局 液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤：フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

|                     | 色    | 表                                                                                 | 裏                                                                                 | 側面                                                                                | 直径<br>(mm) | 厚さ<br>(mm) | 重量<br>(mg) |
|---------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| ウプトラビ錠 0.2mg        | 黄色   |  |  |  | 7.1        | 3.4        | 140        |
| ウプトラビ錠 0.4mg        | 淡赤褐色 |  |  |  | 7.1        | 3.4        | 140        |
| ウプトラビ錠小児用<br>0.05mg | 黄色   |  |  |  | 3.1        | 1.8        | 16         |

#### (3) 識別コード

|       | ウプトラビ錠 0.2mg                                                                          | ウプトラビ錠 0.4mg                                                                          | ウプトラビ錠小児用 0.05mg                                                                        |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 識別コード |  261 |  262 |  260 |
| 記載場所  | 錠剤、PTP シート                                                                            |                                                                                       | ボトルラベル                                                                                  |

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名  | ウプトラビ錠 0.2mg                                                                             | ウプトラビ錠 0.4mg                                                                                   | ウプトラビ錠小児用 0.05mg                                                                                        |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 有効成分 | 1錠中<br>セレキシパグ 0.2mg                                                                      | 1錠中<br>セレキシパグ 0.4mg                                                                            | 1錠中<br>セレキシパグ 0.05mg                                                                                    |
| 添加剤  | 黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール | 黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール | 黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスボビドン、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、トレハロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール |

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

セレキシパグの副生成物及び分解生成物

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

〈ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg〉

| 試験          | 温度    | 湿度         | 光                       | 保存形態                                  | 保存期間         | 結果               |
|-------------|-------|------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------|------------------|
| 長期保存試験      | 25±2℃ | 60±5%RH    | 暗所                      | PTP/AL 包装品 <sup>a</sup>               | 36 箇月        | 規格内 <sup>c</sup> |
| 加速試験        | 40±2℃ | 75±5%RH    | 暗所                      | PTP/AL 包装品 <sup>a</sup>               | 6 箇月         | 規格内 <sup>c</sup> |
| 苛酷試験<br>(光) | 25±5℃ | 成り行き<br>湿度 | D65 ランプ<br>近紫外蛍光<br>ランプ | シャーレ <sup>b</sup><br>(曝光)             | 120 万 lux・hr | 規格内 <sup>d</sup> |
|             |       |            |                         | シャーレ <sup>b</sup> をアルミ<br>ホイルで覆う (遮光) |              |                  |

a：ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔によりPTP包装したシートを乾燥剤とアルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装したもの

b：シャーレをポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたもの

c：測定項目；性状、確認試験、純度試験 類縁物質、溶出性及び定量

d：測定項目；性状、純度試験 類縁物質、溶出性及び定量

〈ウブトラビ錠小児用 0.05mg〉

| 試験          | 温度         | 湿度             | 光                       | 保存形態                               | 保存期間              | 結果               |
|-------------|------------|----------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------|
| 長期保存試験      | 25℃<br>±2℃ | 60%RH<br>±5%RH | 暗所                      | ポリ瓶包装 <sup>a</sup>                 | 48 箇月             | 規格内 <sup>e</sup> |
| 加速試験        | 40℃<br>±2℃ | 75%RH<br>±5%RH | 暗所                      | ポリ瓶包装 <sup>a</sup>                 | 6 箇月              | 規格内 <sup>e</sup> |
| 苛酷試験<br>(光) | 25℃<br>±5℃ | 成り行き           | D65 ランプ<br>近紫外蛍光<br>ランプ | 曝光 <sup>b</sup><br>遮光 <sup>c</sup> | 14 日 <sup>d</sup> | 規格内 <sup>e</sup> |

a：高密度ポリエチレン製瓶、ポリプロピレン製蓋、低密度ポリエチレン製パッキン、乾燥剤（ドライヤーントブレット PW1510）

b：ガラスシャーレに入れ、ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

c：ガラスシャーレに入れ、ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、更にアルミ箔で覆う

d：総照度 120 万 lux・hr となった日数（総近紫外放射エネルギー 283W・h/m<sup>2</sup>）

e：測定項目；性状、確認試験、純度試験 類縁物質、溶出性及び定量

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

日局 溶出試験法（パドル法）

## 10. 容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

### （２）包装

〈ウブトラビ錠 0.2mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) × 3]、100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈ウブトラビ錠 0.4mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) × 3]、100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈ウブトラビ錠小児用 0.05mg〉

500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

### （３）予備容量

該当しない

### （４）容器の材質

〈ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg〉

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

アルミピロー：アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルム

〈ウブトラビ錠小児用 0.05mg〉

プラスチック容器：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

タンクパッキン：低密度ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

#### 4.効能又は効果

- 肺動脈性肺高血圧症
- 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

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

#### 4.効能又は効果

- 肺動脈性肺高血圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

#### 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 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。

5.3 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。

##### 〈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〉

5.4 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。

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

#### 5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

5.2 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。

5.3 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。

#### <解説>

5.2,5.3 小児PAH患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（NS304P-P2-1）及び海外第Ⅱ相試験（AC-065A203）で組み入れられたPAHの臨床分類及びWHO機能分類クラス以外には有効性・安全性が確立していないため記載した。

5.4 国内第Ⅲ相試験（NS304C-P3-1）において、本剤群のWHO機能分類クラスIの被験者は1例、クラスIVの被験者は0例のため設定した。

### 3. 用法及び用量

#### （1）用法及び用量の解説

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

#### 6.用法及び用量

##### 〈肺動脈性肺高血圧症〉

通常、成人にはセレキシパグとして1回 0.2mg を1日2回食後経口投与から開始する。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する。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回食後に経口投与する。

通常、2歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を1日2回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量に

においても1日2回食後に経口投与する。

| 体重                 | 開始用量<br>(1回量) | 増量幅<br>(1回量) | 最高用量<br>(1回量) |
|--------------------|---------------|--------------|---------------|
| 9kg 以上<br>25kg 未満  | 0.1mg         | 0.1mg        | 0.8mg         |
| 25kg 以上<br>50kg 未満 | 0.15mg        | 0.15mg       | 1.2mg         |
| 50kg 以上            | 0.2mg         | 0.2mg        | 1.6mg         |

〈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〉

通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2mgを1日2回食後経口投与から開始する。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する。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回食後に経口投与する。

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

6.用法及び用量

通常、2歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を1日2回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下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回食後に経口投与する。

| 体重                 | 開始用量<br>(1回量) | 増量幅<br>(1回量) | 最高用量<br>(1回量) |
|--------------------|---------------|--------------|---------------|
| 9kg 以上<br>25kg 未満  | 0.1mg         | 0.1mg        | 0.8mg         |
| 25kg 以上<br>50kg 未満 | 0.15mg        | 0.15mg       | 1.2mg         |
| 50kg 以上            | 0.2mg         | 0.2mg        | 1.6mg         |

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法・用量は、以下の根拠に基づき設定した。

〈肺動脈性肺高血圧症（成人）〉

- ・国内及び海外臨床試験において、セレキシパグ及びMRE-269の薬物動態は、本剤1回0.2～1.6mg、1日2回の用量範囲において、 $C_{max}$ 及びAUCに用量比例性が認められた。
  - ・国内第Ⅱ相試験（AC-065A201）及び海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）では、1回0.2mg、1日2回の低用量から投与を開始し、忍容性を確認しながら1回0.2mgの増量幅で可能な限り漸増し、患者ごとの最大耐用量（最高用量1回1.6mg）に調整した。
  - ・国内第Ⅱ相試験（AC-065A201）の主要評価項目である投与16週目のPVRはベースラインと比較して有意な低下を示し、改善が認められた。
  - ・海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）の主要評価項目である最終投与後7日以内までに最初の長期的な臨床転帰（morbidity/mortality イベント）が発現するまでの期間は、プラセボと比較して有意に延長した。
  - ・国内第Ⅱ相試験（AC-065A201）及び海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）において、維持用量別に各々の主要評価項目を解析した結果、いずれの維持用量でも一貫した有効性が認められた。
  - ・忍容性に関しては、貧血の発現頻度は用量増加に従って上昇したが、 $PGI_2$ 関連有害事象を含め、他の有害事象では用量依存性は確認されず、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は本剤の低用量カテゴリと高用量カテゴリで同様であった。
- なお、増量間隔については、国内第Ⅱ相試験（AC-065A201）の1.0～1.6mg/回及び海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）と同様に、7日以上の間隔とした。

#### 〈肺動脈性肺高血圧症（小児）〉

- ・ 外国人小児 PAH 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（AC-065A203）において、体重 50kg、70kg 又は 95kg の成人 PAH 患者にセレキシパグの開始用量（0.2mg/回）を投与したときの曝露量を参考に、外国人成人 PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態（population PK）モデルを用いたシミュレーション結果より小児 PAH 患者における開始用量を予測した。これにより、AC-065A203 試験の開始用量は体重 9kg 以上 25kg 未満で 0.1mg/回、体重 25kg 以上 50kg 未満で 0.15mg/回、体重 50kg 以上で 0.2mg/回と設定した。
- ・ AC-065A203 試験の用量漸増時の増量幅及び最高用量については、成人 PAH 患者と同様に、それぞれ開始用量と同量及び開始用量の 8 倍量（体重 9kg 以上 25kg 未満：0.8mg/回、体重 25kg 以上 50kg 未満：1.2mg/回、体重 50kg 以上：1.6mg/回）と設定した。
- ・ 日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（NS304P-P2-1）の用量も、日本人健康成人と外国人健康成人にセレキシパグを投与したときに体重差に起因すると考えられる曝露量の差異が認められたものの、その差異は顕著ではなく臨床的に影響はないと考えられたため、AC-065A203 試験と同じ用量とした。
- ・ なお、AC-065A203 試験で用いた海外開発製剤 0.05mg 錠は、ウブトラビ錠小児用 0.05mg とは添加剤の組成が異なるが、海外第Ⅰ相試験（AC-065-112）にて既存製剤 0.2mg 錠と海外開発製剤 0.05mg 錠の薬物動態は同程度と判断されている。

#### 〈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〉

- ・ 国内第Ⅱ相試験（AC-065B201）の結果を参考に、国内第Ⅲ相試験（NS304C-P3-1）では、0.4mg/日（1回0.2mgを1日2回）から3.2mg/日（1回1.6mgを1日2回）の範囲で、被験者ごとの最大耐用量まで1回0.2mgずつ個別漸増する用法・用量とした。その結果、本剤群ではプラセボ群と比べて投与20週目のPVRが有意に低下し、長期投与での良好な安全性及び忍容性が認められた。
- ・ 国内第Ⅲ相試験（NS304C-P3-1）の二重盲検期におけるPVRの維持用量別のサブグループ解析では、いずれの維持用量もプラセボ群と比べてPVRが低下したが、高い維持用量では低い維持用量よりPVRの低下が大きい傾向を示した。また、発現時用量別及び維持用量別の有害事象の発現状況では、用量の増加に伴ってリスクが高まる傾向は認められなかった。
- ・ 国内第Ⅲ相試験（NS304C-P3-1）の二重盲検期において、いずれの用量も用量調節における用量変更までの日数は7日以上で被験者が大半であった。また、各用量を最初に投与したときの投与間隔が1回でも7日未満であった被験者といずれも7日以上であった被験者では、終了時のPVRのベースラインの変化量の平均値は同程度であったが、悪心及び嘔吐の有害事象発現率は7日未満の被験者では7日以上で被験者と比べて高い傾向が認められた。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

##### 7.用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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こと。
- 7.2 忍容性に問題があり減量する場合は、成人又は体重 50kg 以上の小児では原則として 1 回 0.2mg ずつ漸減すること。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こと。
- 7.3 3 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こと。
- 7.4 投与を中止する場合は、症状の増悪に留意しながら投与量を漸減すること。
- 7.5 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こと。[9.3.2、16.6.2 参照]
- 7.6 小児用 0.05mg 錠と組み合わせて使用しないこと。
- 7.7 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 錠を使用すること。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することができる。

#### ウブトラビ錠小児用0.05mg

##### 7.用法及び用量に関連する注意

- 7.1 投与初期に頭痛、嘔吐、下痢等の副作用が多く報告されているため、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こと。
- 7.2 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、体重 50kg 以上の小児では 1 回 0.2mg ずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、再増量までに 8 日以上の間隔をあけ、忍容性を確認しながら漸増すること。
- 7.3 3 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こと。
- 7.4 投与を中止する場合は、症状の増悪に留意しながら投与量を漸減すること。
- 7.5 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こと。[9.3.2、16.6.2 参照]
- 7.6 0.2mg 錠及び 0.4mg 錠と組み合わせて使用しないこと。
- 7.7 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 錠を使用すること。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することができる。

#### <解説>

- 7.1 本剤の国内及び海外の臨床試験において、投与初期に低血圧、頭痛、下痢、顎痛、筋肉痛、潮紅、悪心等、特に小児においては嘔吐といった PGI<sub>2</sub> 関連有害事象が起こり、忍容性低下又は忍容性不良になることがあったが、その感受性には大きな個人差があったことから、患者の状態を確認しながら慎重に漸増することを設定した。

##### 7.2 <ウブトラビ錠 0.2mg、0.4mg>

本剤の減量については、国内及び海外の臨床試験の用法・用量と同様に忍容性に問題が生じた場合は減量を可能とし、海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）に規定されている減量幅とした。減量後の再増量については、国内第Ⅱ相試験（AC-065A201）及び国内第Ⅲ相試験（NS304C-P3-1）において、減量後に減量の理由が解消され、医師が再増量を適切と判断した場合、再増量するまでに 8 日以上の間隔をあけ、忍容性に問題がないことを確認していたことから設定した。

##### <ウブトラビ錠小児用 0.05mg>

小児 PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（NS304P-P2-1）及び海外第Ⅱ相試験（AC-065A203）において、忍容性に問題があり減量する場合の用法及び用量に基づき記載した。

- 7.3 再開時に高用量から治療を開始すると、低血圧、頭痛、下痢、顎痛、筋肉痛、潮紅、悪心等の PGI<sub>2</sub> 関連有害事象が起こり、忍容性低下又は忍容性不良になることが懸念されることから設定した。
- 7.4 本剤の臨床試験においては、投与中止による増悪は確認されていないが、静脈内投与の短時間作用型 PGI<sub>2</sub> を漸減なく投与中止した症例において増悪が報告されており、類薬（エポプロステノール、トレプロスチニル）の電子添文に記載されていることから設定した。
- 7.5 肝障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（AC-065-104）において、中等度肝障害患者（Child-Pugh スコア：7～9）で、健康成人と比較してセレキシパグの AUC<sub>0-∞</sub> が 4 倍以上、MRE-269 の AUC<sub>0-∞</sub> が 2 倍以上増加したことから設定した（「Ⅶ. 10.（2）肝障害患者への投与」の項参照）。
- 7.6,7.7 ウブトラビ錠（0.2mg 及び 0.4mg）とウブトラビ錠小児用（0.05mg）を組み合わせて投与した時の処方、調剤及び服薬の煩雑性、並びに服薬過誤のリスクを考慮し、体重が 9kg 以上 50kg 未満の小児にはウブトラビ錠小児用のみ投与することを推奨するため記載した。また、患者の利便性も考慮し、維持用量で投与を維持している場合は、ウブトラビ錠小児用からウブトラビ錠に切り替えて投与可能であることを記載した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 〈肺動脈性肺高血圧症（成人）〉

| 地域 | 相   | 試験番号                    | 対象                | 試験目的                                       | 試験デザイン                                                                                                                         | 資料区分 |
|----|-----|-------------------------|-------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 外国 | 第Ⅰ相 | PS003                   | 外国人健康成人<br>5例     | 単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性                        | オープンラベル                                                                                                                        | 参考   |
| 国内 | 第Ⅰ相 | NS304/P1/01             | 日本人健康成人<br>64例    | 単回・反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性、年齢の影響、食事の影響         | ランダム化、プラセボ対照、二重盲検                                                                                                              | 評価   |
| 外国 | 第Ⅰ相 | QGUY/2006/NS304/-01     | 外国人健康成人<br>96例    | 単回・反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性、食事の影響、ワルファリンとの相互作用  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ランダム化、プラセボ対照、二重盲検</li> <li>ランダム化、オープンラベル、クロスオーバー</li> <li>ランダム化、二重盲検、クロスオーバー</li> </ul> |      |
|    |     | AC-065-101              | 外国人健康成人<br>16例    | 用量漸増反復投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性                | ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量漸増                                                                                                  |      |
|    |     | AC-065-110              | 外国人健康成人<br>16例    | 絶対的バイオアベイラビリティ、静脈内投与時及び経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 | ランダム化、オープンラベル、クロスオーバー                                                                                                          |      |
|    |     | 186933                  | 外国人健康成人<br>6例     | 単回投与時の吸収、代謝及び排泄                            | オープンラベル                                                                                                                        |      |
|    |     | AC-065-104              | 外国人肝障害患者、健康成人 26例 | 肝障害の影響                                     | オープンラベル                                                                                                                        |      |
|    |     | AC-065-105              | 外国人腎障害患者、健康成人 16例 | 腎障害の影響                                     | オープンラベル、並行群間比較                                                                                                                 |      |
|    |     | AC-065-109              | 外国人健康成人<br>20例    | ロピナビル・リトナビル配合錠との薬物相互作用                     | ランダム化、オープンラベル、クロスオーバー                                                                                                          |      |
|    |     | AC-065-102              | 外国人健康成人<br>52例    | 光安全性                                       | ランダム化、プラセボ対照、陽性対照、二重盲検、評価者盲検、並行群間比較                                                                                            |      |
|    |     | AC-065-106              | 外国人健康成人<br>159例   | QT/QTc 評価、性別の影響                            | ランダム化、プラセボ対照、陽性対照、二重盲検、並行群間比較、クロスオーバー、用量漸増                                                                                     |      |
| 国内 | 第Ⅱ相 | AC-065A201 <sup>a</sup> | 日本人PAH患者<br>37例   | PAH患者に対する有効性、安全性及び薬物動態                     | オープンラベル                                                                                                                        | 評価   |
| 外国 | 第Ⅱ相 | NS-304/-02              | 外国人PAH患者<br>43例   | PAH患者に対する有効性、安全性及び薬物動態                     | <Acute hemodynamic study><br>オープンラベル<br><二重盲検試験><br>ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較                                                   | 評価   |
|    |     | NS-304/-03 <sup>b</sup> | 外国人PAH患者<br>39例   | PAH患者に対する長期的な安全性                           | NS-304/-02試験の継続試験<br>オープンラベル                                                                                                   | —    |

| 地域 | 相   | 試験番号                    | 対象                      | 試験目的                                | 試験デザイン                       | 資料区分 |
|----|-----|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------|
| 外国 | 第Ⅲ相 | AC-065A302              | 外国人<br>PAH 患者<br>1156例  | PAH患者に対する有効性、安全性、薬物動態、母集団薬物動態/薬力学解析 | ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較     | 評価   |
|    |     | AC-065A303 <sup>b</sup> | 外国人<br>PAH 患者<br>218 例  | PAH 患者に対する長期的な安全性                   | AC-065A302試験の継続試験<br>オープンラベル | —    |
| 国内 | 第Ⅱ相 | AC-065B201              | 日本人<br>CTEPH 患者<br>34 例 | CTEPH 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態           | ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較     | 参考   |
|    |     | AC-065B202              | 日本人<br>CTEPH 患者<br>27 例 | CTEPH 患者に対する長期的な安全性                 | AC-065B201試験の継続試験<br>オープンラベル |      |

a : 実施中の試験であり、データカットオフまでの成績を含めた中間報告書を評価資料とした。

b : 実施中の試験であり、データカットオフまでの安全性データの併合解析を安全性統合解析に含めた。

### 〈肺動脈性肺高血圧症（小児）〉

| 地域 | 相   | 試験番号        | 対象                     | 試験目的                                                   | 試験デザイン                             | 資料区分 |
|----|-----|-------------|------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|------|
| 外国 | 第Ⅰ相 | AC-065-112  | 外国人<br>健康成人<br>20例     | 生物学的同等性                                                | オープンラベル<br>ランダム化<br>2 剤 2 期クロスオーバー | 参考   |
| 国内 |     | NS304P-P1-1 | 日本人<br>健康成人<br>50例     | 生物学的同等性                                                | オープンラベル<br>2 剤 2 期クロスオーバー          | 評価   |
|    | 第Ⅱ相 | NS304P-P2-1 | 日本人<br>小児 PAH 患者<br>6例 | 有効性、安全性、薬物動態                                           | オープンラベル<br>非対照                     |      |
| 外国 |     |             | AC-065A203             | 外国人<br>小児 PAH 患者<br>63例                                | 有効性、安全性、薬物動態、薬力学                   |      |
|    | -   | -           | 外国人<br>成人 PAH 患者       | AC-065A302試 験 の<br>population PK 解析モデルに基づく小児用量シミュレーション | -                                  |      |
|    | -   | -           | 外国人<br>小児 PAH 患者       | AC-065A203試 験 の<br>population PK 解析                    | -                                  |      |
|    | -   | -           | 外国人<br>成人 PAH 患者       | AC-065A302試 験 の<br>population PK 解析                    | -                                  |      |
|    | -   | -           | 外国人<br>小児 PAH 患者       | AC-065A203試 験 の<br>曝露-反応解析                             | -                                  |      |
| 国内 | -   | -           | 日本人<br>小児患者            | ウブトラビ錠特定使用成績調査の小児患者追加解析                                | -                                  | -    |

〈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〉

| 地域 | 相   | 試験番号            | 対象                                  | 試験目的                                          | 試験デザイン                                                               | 資料<br>区分 |
|----|-----|-----------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------|
| 国内 | 第Ⅱ相 | AC-065B201      | 日本人<br>CTEPH 患者 <sup>a</sup><br>34例 | 有効性、安全性及び<br>薬物動態                             | ランダム化、プラセボ対照、二重盲<br>検、並行群間比較                                         | 評価       |
|    |     | AC-065B202      | 日本人<br>CTEPH 患者 <sup>a</sup><br>27例 | 長期投与時の有効性<br>及び安全性（AC-<br>065B201の継続投与<br>試験） | AC-065B201 試験の継続試験<br>オープンラベル                                        |          |
|    |     | NS304C-<br>P2OE | 日本人<br>CTEPH 患者 <sup>a</sup><br>2例  | 長期投与時の安全性<br>（AC-065B202の 長<br>期継続投与試験）       | AC-065B202 試験の長期継続試験<br>オープンラベル                                      |          |
|    | 第Ⅲ相 | NS304C-P3-1     | 日本人<br>CTEPH 患者 <sup>a</sup><br>78例 | 有効性及び安全性                                      | ＜二重盲検期・移行期＞<br>ランダム化、プラセボ対照、二重盲<br>検、並行群間比較<br>＜オープンラベル期＞<br>オープンラベル |          |
|    | 第Ⅱ相 | AC-065A201      | 日本人<br>PAH 患者<br>37例                | 有効性、安全性及び<br>薬物動態                             | オープンラベル                                                              | 参考       |

a：外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 単回投与試験

#### ①国内第 I 相試験 (NS304/P1/01) <sup>1)</sup>

健康成人男性にプラセボ又は本剤 0.2、0.4、0.6mg を空腹時に単回投与した (各群 6 例)。副作用は、本剤群 : 50% (9/18 例、0.2mg 群 : 1 例、0.4mg 群 : 3 例、0.6mg 群 : 5 例) で認められた。このうち中等度は 0.6mg 群 : 1 例 (頭痛及び悪心) で、その他はすべて軽度であり無処置にて回復した。副作用の発現率は用量の増加とともに上昇する傾向が認められた。本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。血中 CK 増加、血中 LDH 増加、C-反応性蛋白増加の臨床検査値異常変動が認められたが、すべて本剤との因果関係は否定された。バイタルサイン及び心電図所見において、臨床的に意義のある変動は認められなかった。以上より、空腹時単回投与において、0.4mg までの忍容性は良好であった。

#### ②海外第 I 相試験 (QGUY/2006/NS-304/-01) <sup>2)</sup>

健康成人男性40例を対象として、プラセボ又は本剤0.1、0.2、0.4、0.6、0.8mgを空腹時に単回投与した。副作用は、プラセボ群 : 30% (3/10例)、本剤群 : 40% (12/30例、0.1mg群 : 1例、0.2mg群 : 1例、0.4mg群 : 0例、0.6mg群 : 4例、0.8mg群 : 6例) で発現した。高頻度に発現した副作用は、頭痛、悪心、嘔吐、浮動性めまい、体位性めまいであり、これらは高用量 (0.6mg 以上) で発現頻度が高かった。ほとんどが軽度であり、すべて後遺症なしで回復した。また、本試験において、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見において、臨床的に意義のある変動は認められなかった。以上より、空腹時単回投与において、0.4mg までの忍容性は良好であった。

### 2) 反復投与試験

#### ①国内第 I 相試験 (NS304/P1/01) <sup>1)</sup>

健康成人男性にプラセボ又は本剤 1 回 0.2、0.4、0.4/0.6mg を食後に 1 日 2 回、10 又は 12 日間反復投与した (投与初日と最終日は 1 日 1 回、各群 6 例)。副作用は、本剤群 : 66.7% (12/18 例、0.2mg 群 : 2 例、0.4mg 群 : 6 例、0.4/0.6mg 群 : 4 例) で認められた。このうち中等度は 0.4/0.6mg 群 : 1 例 (頭痛) で、その他はすべて軽度であり無処置にて回復した。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。ALT 増加、AST 増加、血中トリグリセリド増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少の臨床検査値異常変動が認められ、すべて本剤との因果関係は否定されなかった。バイタルサイン及び心電図所見において、臨床的に意義のある変動は認められなかった。以上より、1 回 0.6mg までの 1 日 2 回食後反復経口投与の忍容性は良好であった。

#### ②海外第 I 相試験 (QGUY/2006/NS-304/-01) <sup>2)</sup>

健康成人男性 25 例を対象として、プラセボ又は本剤 (1 回 0.2、0.4、0.4/0.6mg) を食後に 1 日 2 回、8 日間反復投与した (投与初日と最終日は 1 日 1 回)。副作用は、プラセボ群 : 67% (4/6 例)、本剤群 : 68% (13/19 例、0.2mg 群 : 4 例、0.4mg 群 : 5 例、0.4/0.6mg 群 : 4 例) で発現した。高頻度に発現した副作用は、頭痛、浮動性めまい及び傾眠で、ほとんどの副作用が後遺症なしで回復した。本試験において、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見において、臨床的に意義のある変動は認められなかった。以上より、1 回 0.6mg までの 1 日 2 回食後反復経口投与の忍容性は良好であった。

### (3) 用量反応探索試験

#### 〈肺動脈性肺高血圧症（成人）〉

##### ①国内第Ⅱ相試験（オープンラベル試験）（AC-065A201）<sup>3), 4)</sup>

###### 【目的】

PAH 患者における本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。

###### 【対象】

PAH 患者 37 例 [All-treated set (ATS)]

33 例 [Per-protocol set (PPS)] (有効性評価期間終了時の PVR 欠測 4 例を除外)

###### 【選択基準】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肺高血圧症のダナポイント分類 Group1 のうち、以下に該当する WHO 機能分類クラス I～Ⅳの患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"><li>・ IPAH</li><li>・ 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH)</li><li>・ 薬物又は毒物誘発性 PAH</li><li>・ 以下の疾患に関連する PAH<ul style="list-style-type: none"><li>①結合組織病 (CTD)    ②先天性心疾患 (CHD) (すべてのベースライン検査実施時にシャント修復術から 1 年以上経過している)    ③ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症</li></ul></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                               |
| 以下の基準に従って PAH の診断が右心カテーテル検査により確定された患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>・ 安静時平均肺動脈圧 (mPAP) <math>\geq 25</math>mmHg</li><li>・ 肺動脈楔入圧 (PAWP) 又は左室拡張末期圧 (LVEDP) <math>&lt; 15</math>mmHg</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 右心カテーテル検査による安静時 PVR のベースライン値が $400\text{dynes}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ を超えている患者<br>血行動態測定時期は、以下のすべての条件を満たす                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>・ 治験薬投与開始前 30 日以内</li><li>・ 以下の併用制限薬又は併用禁止薬を中止した上で、治験薬を服用する場合は以下に示す適切な washout 期間が経過した後<ul style="list-style-type: none"><li>a. ERA、PDE5 阻害薬：4 週間以上</li><li>b. PGI<sub>2</sub>：4 週間以上</li><li>c. ベラプロストナトリウム：1 週間以上</li></ul></li><li>・ ERA 及び/又は PDE5 阻害薬を併用している患者では、右心カテーテルによる血行動態測定に際して以下に示す時間での服用を許容した<ul style="list-style-type: none"><li>a. シルデナフィは右心カテーテル検査の少なくとも 4～6 時間前に投与した。<br/>(すなわち、短期的影響を除いた)</li><li>b. ボセンタン、アンブリセンタン、タダラフィル又はカルシウム拮抗薬は検査日に通常の時間に投与した。</li></ul></li></ul> |
| 18 歳以上の患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

###### 【投与方法】

本剤 1 回 0.2～1.6mg を 1 日 2 回食後に経口投与した。1 回 0.2mg から開始し、1 回 0.8mg までは 3 日以上の間隔で、1 回 1.0～1.6mg までは 1 週間以上の間隔で 1 回あたり 0.2mg ずつ漸増し、投与 12 週目までに患者ごとの最大耐用量を維持用量として決定した。増量中、忍容性に問題があると判断した場合は、減量を行うことができることとした。その後、投与 16 週目の有効性評価までの間は 4 週間以上維持用量を投与した。投与 16 週目以降は長期投与期間とし、維持用量にて投与を継続するが、1 回 1.6mg を上限として増量又は減量を可能とした。

併用療法：ERA、PDE5 阻害薬及びカルシウム拮抗薬の併用は可能であるが、その場合いずれも治験薬投与開始の 90 日以上前から治験薬投与期間を通して一定量を投与することとした。

※電子添文上の用法・用量（ウプトラビ錠 0.2mg、0.4mg より抜粋）

###### 6.用法及び用量

通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。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する。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 回食後に経口投与する。

【評価項目】

a) 主要評価項目

- ・投与 16 週目の PVR のベースラインからの変化

b) 副次評価項目

- ・投与 16 週目の PVR 以外の肺血行動態のベースラインからの変化
- ・投与 16 週目の 6 分間歩行距離 (6MWD) 及び Borg 呼吸困難指数におけるベースラインからの変化
- ・投与 16 週目の WHO 機能分類クラスのベースラインからの変化
- ・投与 16 週目の NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化

【患者背景】

人口統計学的特性及びベースライン時における疾患特性 (ATS)

|                          |                                | 本剤群 (N=37)  |
|--------------------------|--------------------------------|-------------|
| 性別                       | 男性                             | 11 (29.7%)  |
|                          | 女性                             | 26 (70.3%)  |
| 年齢 (歳)                   | 全体                             | 44.5±13.3   |
|                          | <65 歳                          | 33 (89.2%)  |
|                          | ≥65 歳                          | 4 (10.8%)   |
| 体重 (kg)                  |                                | 57.5±15.2   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |                                | 22.5±4.3    |
| PAH 疾患分類                 | IPAH                           | 25 (67.6%)  |
|                          | HPAH                           | 5 (13.5%)   |
|                          | CTD に伴う PAH                    | 6 (16.2%)   |
|                          | CHD に伴う PAH                    | 1 (2.7%)    |
| WHO 機能分類クラス              | I                              | 2 (5.4%)    |
|                          | II                             | 21 (56.8%)  |
|                          | III                            | 14 (37.8%)  |
|                          | IV                             | 0           |
| 6MWD (m)                 |                                | 415.7±122.4 |
| PAH 治療併用薬                | 併用なし                           | 6 (16.2%)   |
|                          | 併用あり                           | 31 (83.8%)  |
|                          | ERA のみ                         | 2 (5.4%)    |
|                          | PDE5 阻害薬のみ                     | 3 (8.1%)    |
|                          | ERA + PDE5 阻害薬                 | 26 (70.3%)  |
| 肺血行動態                    | PVR (dynes・s/cm <sup>5</sup> ) | 725.3±292.5 |
|                          | mPAP (mmHg)                    | 42.3±9.5    |
|                          | PAWP (mmHg)                    | 8.2±3.2     |
|                          | CI (L/min/m <sup>2</sup> )     | 2.56±0.56   |

例数 (%) もしくは平均値±標準偏差

## 【試験結果】

### a) 投与16週目におけるベースラインからのPVRの変化

投与16週目のベースラインからのPVRの変化量の中央値は、-120.9（95%信頼区間：-184.5～-59.5）dynes・s/cm<sup>5</sup>で、ベースラインと比較して有意に低下した（P<0.0001、Wilcoxon符号付順位検定）。なお、変化率（投与16週目/ベースライン×100）の幾何平均値は79.7%（95%信頼区間：74.0%～86.0%）であった。

投与16週目におけるPVRのベースラインからの変化（PPS、N=33）

| PVR<br>(dynes・s/cm <sup>5</sup> ) | 平均値±標準偏差<br>中央値      | ベースラインからの変化量                             |                     |
|-----------------------------------|----------------------|------------------------------------------|---------------------|
|                                   |                      | 平均値±標準偏差<br>中央値<br>(中央値の95%信頼区間)         | 幾何平均値<br>(95%信頼区間)  |
| ベースライン                            | 683.2±237.3<br>671.8 | -122.9±115.2<br>-120.9<br>(-184.5～-59.5) | 79.7<br>(74.0～86.0) |
| 投与16週目                            | 560.3±238.7<br>491.4 | P<0.0001 <sup>a</sup>                    |                     |

a：Wilcoxon符号付順位検定

### b) PVR以外の肺血行動態、6MWD、Borg呼吸困難指数、NT-proBNP濃度及びWHO機能分類クラスの変化

ベースライン時及び本剤投与16週目のPVR以外の肺血行動態、6MWD、Borg呼吸困難指数、NT-proBNP濃度の変化を以下に示す。

WHO機能分類クラスについては、投与16週目における改善は4例（12.1%）で、1例がクラスⅡからⅠへ、3例がクラスⅢからⅡへ改善した。WHO機能分類クラスの悪化例は認められなかった。

投与16週目における副次評価項目に関する各パラメータのベースラインからの変化（PPS、N=33）

| 評価項目                                               | ベースライン時 <sup>a</sup>               | 投与16週目 <sup>a</sup>                | 変化量 <sup>b</sup><br>(95%信頼区間) | Wilcoxon<br>符号付順位検定 |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| mRAP (mmHg)                                        | 4.5±2.5                            | 4.7±2.7                            | 0.0<br>(-1.0～2.0)             | P=0.7010            |
| mPAP (mmHg)                                        | 41.8±9.2                           | 38.8±8.9                           | -2.0<br>(-6.0～0.0)            | P=0.0091            |
| CO (L/min)                                         | 4.14±0.87                          | 4.64±1.29                          | 0.40<br>(0.00～0.73)           | P=0.0034            |
| CI (L/min/m <sup>2</sup> )                         | 2.63±0.50                          | 2.96±0.74                          | 0.22<br>(0.02～0.51)           | P=0.0025            |
| PVRI<br>(dynes・s・m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> ) | 1076.7±390.5                       | 881.9±405.2                        | -185.2<br>(-304.7～-118.4)     | P<0.0001            |
| SvO <sub>2</sub> (%)<br>[n=32 <sup>d</sup> ]       | 70.46±6.96                         | 70.00±8.35                         | 0.65<br>(-1.20～2.10)          | P=0.9771            |
| 6MWD (m)<br>[n=30 <sup>d</sup> ]                   | 445.0±102.2                        | 459.1±112.8                        | 19.5<br>(0.0～37.0)            | P=0.0324            |
| Borg 呼吸困難指数<br>[n=30 <sup>d</sup> ]                | 3.0 <sup>b</sup>                   | 2.0 <sup>b</sup>                   | 0.0                           | —                   |
| NT-proBNP濃度<br>(pg/mL)                             | 111.1 <sup>c</sup><br>(71.4～172.8) | 105.7 <sup>c</sup><br>(66.4～168.4) | -13.0<br>(-29.0～13.0)         | P=0.5634            |

mRAP：平均右房圧、CO：心拍出量、CI：心係数、PVRI：肺血管抵抗係数、SvO<sub>2</sub>：混合静脈血酸素飽和度、NT-proBNP：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

a：平均値±標準偏差 b：中央値 c：幾何平均値（95%信頼区間）

d：Per-protocol set33例のうち、欠測症例を除いた症例数

c) 安全性 [MedDRA/J (ver17.0) により集計]

本剤を投与期間中央値 84.6 週間（範囲：0.1～136.0 週間）投与したとき、副作用は 37 例（100.0%）で認められた。

■発現率 10%以上の副作用

| 副作用名             | 例数 | 発現率   | 副作用名 | 例数 | 発現率   |
|------------------|----|-------|------|----|-------|
| 頭痛               | 27 | 73.0% | 関節痛  | 6  | 16.2% |
| 下痢               | 17 | 45.9% | 倦怠感  | 6  | 16.2% |
| 顎痛               | 17 | 45.9% | ほてり  | 6  | 16.2% |
| 悪心               | 14 | 37.8% | 四肢痛  | 5  | 13.5% |
| 潮紅               | 12 | 32.4% | 背部痛  | 4  | 10.8% |
| 筋肉痛              | 7  | 18.9% | 嘔吐   | 4  | 10.8% |
| 低血圧 <sup>a</sup> | 6  | 16.2% |      |    |       |

a：血圧低下を含む

■重篤な副作用（死亡以外）

嘔吐、浮動性めまい、低酸素症、血圧低下及び胸部不快感 各 1 例（2.7%）であった。

■投与中止に至った副作用

死亡に至った右室不全 1 例（2.7%）と、重篤な副作用とされた血圧低下 1 例（2.7%）であった。

なお、死亡に至った右室不全 1 例の発現状況は以下の通りである。

| 年齢/性別    | 投与量 <sup>b</sup> | 発現日 <sup>c</sup> | 程度 | 重篤性 | 本剤の処置 |
|----------|------------------|------------------|----|-----|-------|
| 50 歳代/女性 | 1.0mg/回          | 203 日            | 重度 | 重篤  | 中止    |

b：副作用発現時の本剤投与量 c：本剤投与開始から副作用発現までの日数

②海外第Ⅱ相試験 [Acute hemodynamic study・プラセボ対照二重盲検比較試験 (NS-304/-02)]<sup>5),6)</sup>

【目的】

Acute hemodynamic study（オープンラベル試験）

PAH 患者における本剤の単回経口投与による肺血行動態パラメータに対する作用、安全性及び忍容性を評価する。

プラセボ対照二重盲検比較試験

Acute hemodynamic study の翌日から本剤又はプラセボを二重盲検下で 17 週間反復経口投与し、PAH 患者における有効性及び安全性を評価する。

【対象】

PAH 患者 43 例（All-treated HD set、All-treated DB set）

Per-protocol HD set 33 例（選択基準違反又はベースラインの PVR 欠測 8 例+試験後の PVR 欠測 2 例を除外）、Per-protocol DB set 35 例（選択基準違反又はベースラインの PVR 欠測 8 例を除外）

HD：Acute hemodynamic study、DB：プラセボ対照二重盲検比較試験

【主な選択基準】

抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、強心薬、酸素吸入、ERA 及び/又は PDE5 阻害薬による治療<sup>a</sup>を受けているにもかかわらず症候性の PAH を有する 18 歳以上の患者

a：ERA 及び PDE5 阻害薬はスクリーニング前 12 週間以上にわたり固定用量で使用した。

IPAH、HPAH、若しくは CTD、修復済みの CHD（シャント修復術から 5 年以上経過）、又は食欲抑制薬の使用に伴う PAH の患者

右心カテーテル検査により、PAH の診断基準（下記 3 項目）を満たすことが確認されている者

- ・安静時 mPAP>25mmHg
- ・安静時 PVR>240dynes・s/cm<sup>5</sup>
- ・PAWP 又は LVEDP<15mmHg

PVR>400dynes・s/cm<sup>5</sup>

その他の PAH 治療を受けているにもかかわらず、スクリーニング及びベースラインの 6MWD が 150～500m であり、2 回の試験結果の差が 15%以内である者

## 【投与方法】

### Acute hemodynamic study（オープンラベル試験）

最初の 12 例に本剤 0.2mg を単回経口投与し、これらの 12 例の安全性評価に基づき、残りの 31 例に本剤 0.4mg を単回経口投与した。

### プラセボ対照二重盲検比較試験

Acute hemodynamic study の翌日から 17 週間を二重盲検期とし、本剤 33 例、プラセボ 10 例に 1 日 2 回食後経口投与した。本剤は 1 回 0.2mg から開始し、35 日目までに最終至適用量となるよう（最高用量 1 回 0.8mg）、0.2mg ずつ漸増投与（忍容性が良好であれば、3 日目に 1 回 0.4mg、7 日目に 1 回 0.6mg、21 日目に 1 回 0.8mg に増量）した。

併用療法：抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、強心薬、酸素吸入の使用は許可した。ERA 及び又は PDE5 阻害薬は基礎治療として必須とし、その用量は、スクリーニング時から二重盲検比較試験の終了時まで固定とした。

※電子添文上の用法・用量（ウブトラビ錠 0.2mg、0.4mg より抜粋）

## 6.用法及び用量

通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。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する。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 回食後に経口投与する。

## 【評価項目】

### a) 主要評価項目

#### Acute hemodynamic study（オープンラベル試験）

ベースラインから本剤単回投与 4 時間後までの PVR の変化

#### プラセボ対照二重盲検比較試験

PVR のベースラインから投与 17 週目までの変化

### b) 副次評価項目

- ・ 6MWD のベースラインから投与 17 週目までの変化
- ・ PAH が悪化<sup>a</sup>した患者の割合
- ・ PVR 以外の肺血行動態パラメータ<sup>b</sup>のベースラインから投与 17 週目までの変化

a：死亡（原因不問）、肺移植、PAH の悪化による入院、PAH の症状の悪化（6MWD が 10%以上悪化し肺高血圧症治療薬の追加が必要になった場合）

b：mPAP、PAWP、右房圧（RAP）、CI、体血管抵抗（SVR）

## 【患者背景】

### 人口統計学的特性及びベースライン時における疾患特性（All-treated DB set）

|                              |              | 本剤群<br>(N=33) | プラセボ群<br>(N=10) | 合計<br>(N=43) |
|------------------------------|--------------|---------------|-----------------|--------------|
| 性別                           | 男性           | 6 (18.2%)     | 2 (20.0%)       | 8 (18.6%)    |
|                              | 女性           | 27 (81.8%)    | 8 (80.0%)       | 35 (81.4%)   |
| 年齢（歳）                        |              | 54.8±16.8     | 53.8±16.3       | 54.6±16.5    |
| 体重（kg）                       |              | 68.7±12.4     | 70.6±13.9       | 69.1±12.6    |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ）      |              | 26.0±4.0      | 27.1±5.6        | 26.2±4.4     |
| PAH 診断 <sup>a</sup> からの期間（年） |              | 5.5±6.1       | 4.0±3.1         | 5.2±5.6      |
| PAH 疾患分類                     | I PAH        | 24 (72.7%)    | 7 (70.0%)       | 31 (72.1%)   |
|                              | HPAH         | 1 (3.0%)      | 1 (10.0%)       | 2 (4.7%)     |
|                              | 薬物・毒物誘発性 PAH | 2 (6.1%)      | 0               | 2 (4.7%)     |
|                              | CTD に伴う PAH  | 4 (12.1%)     | 2 (20.0%)       | 6 (14.0%)    |
|                              | CHD に伴う PAH  | 2 (6.1%)      | 0               | 2 (4.7%)     |
| NYHA/WHO<br>機能分類クラス          | I            | 0             | 0               | 0            |
|                              | II           | 15 (45.5%)    | 2 (20.0%)       | 17 (39.5%)   |
|                              | III          | 18 (54.5%)    | 8 (80.0%)       | 26 (60.5%)   |
|                              | IV           | 0             | 0               | 0            |
| 6MWD（m）                      |              | 394.7±72.0    | 350.3±123.5     | —            |

|           |                                | 本剤群<br>(N=33) | プラセボ群<br>(N=10) | 合計<br>(N=43) |
|-----------|--------------------------------|---------------|-----------------|--------------|
| PAH 治療併用薬 | 併用なし                           | 0             | 0               | 0            |
|           | 併用あり                           | 33 (100%)     | 10 (100%)       | 43 (100%)    |
|           | ERA のみ                         | 12 (36.4%)    | 4 (40.0%)       | 16 (37.2%)   |
|           | PDE5 阻害薬のみ                     | 9 (27.3%)     | 3 (30.0%)       | 12 (27.9%)   |
|           | ERA+PDE5 阻害薬                   | 12 (36.4%)    | 3 (30.0%)       | 15 (34.9%)   |
| 肺血行動態     | PVR (dynes·s/cm <sup>5</sup> ) | 948.6±428.0   | 867.2±379.3     | —            |
|           | mPAP (mmHg)                    | 54.5±15.3     | 54.6±13.8       | —            |
|           | PAWP (mmHg)                    | 8.5±3.1       | 10.3±2.5        | —            |
|           | CI (L/min/m <sup>2</sup> )     | 2.42±0.60     | 2.49±0.53       | —            |

例数 (%) もしくは平均値±標準偏差

「6MWD」「PVR」「mPAP」「CI」の本剤群の評価例数は 32 例、

「PAWP」の本剤群の評価例数は 31 例

a: 肺血行動態より確定

## 【試験結果】

- a) ベースラインから投与 4 時間後における PVR の変化 [Acute hemodynamic study (オープンラベル試験)]

本剤投与 4 時間後の PVR のベースラインに対する変化率は 106.5%であり、PVR に対する影響は認められなかった。

### 投与 4 時間後における PVR のベースラインからの変化 (Per-protocol HD set)

| PVR<br>(dynes·s/cm <sup>5</sup> ) | 本剤群全体<br>(N=33)        | 本剤0.2mg群<br>(N=11)     | 本剤0.4mg群<br>(N=22)    |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| ベースライン <sup>a</sup>               | 891.8±352.5            | 883.6±369.4            | 895.8±352.5           |
| 投与 4 時間後 <sup>a</sup>             | 956.2±392.9            | 1025.0±478.4           | 921.7±350.0           |
| 変化量 <sup>a</sup>                  | 64.4±176.5             | 141.4±184.2            | 25.9±163.2            |
| 変化率 <sup>b</sup>                  | 106.5<br>(100.9~112.4) | 114.7<br>(104.1~126.5) | 102.6<br>(96.2~109.4) |

a: 平均値±標準偏差 b: 幾何平均値 (95%信頼区間)

- b) 投与 17 週目における PVR の変化 (プラセボ対照二重盲検比較試験)

投与 17 週目の PVR の幾何平均値は、本剤群 29 例及びプラセボ群 6 例でそれぞれベースライン値の 80.7% (95%信頼区間: 72.8%~89.6%) 及び 115.9% (95%信頼区間: 106.5%~126.1%) であった。本剤群のプラセボ群に対する変化率の比は、-30.3% (95%信頼区間: -44.7%~-12.2%) であり、統計学的に有意であった (P=0.0045、Wilcoxon 順位和検定)。

### 投与 17 週目における PVR のベースラインからの変化 (Per-protocol DB set)

| PVR<br>(dynes·s/cm <sup>5</sup> ) | 本剤群<br>(N=29)                                | プラセボ群<br>(N=6)      |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------|
| ベースライン <sup>a</sup>               | 951.9±434.5                                  | 826.8±195.8         |
| 17 週目 <sup>a</sup>                | 783.8±393.2                                  | 964.0±247.9         |
| 変化量 <sup>a</sup>                  | -168.1±241.6                                 | 137.2±84.9          |
| 変化率 <sup>b</sup> (95%信頼区間)        | 80.7 (72.8~89.6)                             | 115.9 (106.5~126.1) |
| 治療効果 <sup>c</sup> (95%信頼区間)       | -30.3% (-44.7%~-12.2%) P=0.0045 <sup>d</sup> |                     |

a: 平均値±標準偏差 b: 幾何平均値 c: 変化率の比=(幾何平均値の比-1)×100

d: Wilcoxon 順位和検定

- c) 6MWD の変化

6MWD はベースラインから投与 17 週目までに両群が延長し、本剤群の延長距離 (中央値) は 25.0m で、プラセボ群 6.0m であった。この歩行距離延長効果の中央値は 18.0 (95%信頼区間: -12.4~61.4) m であった。

投与 17 週目における 6MWD のベースラインからの変化 (All-treated DB set)

| 6MWD<br>(m)         | 本剤群<br>(N=32) <sup>a</sup> | プラセボ群<br>(N=10)       |
|---------------------|----------------------------|-----------------------|
| ベースライン <sup>b</sup> | 394.7±72.0                 | 350.3±123.5           |
| 17 週目 <sup>b</sup>  | 419.3±106.3                | 350.7±139.6           |
| 変化量 <sup>c</sup>    | 25.0 (-2.0~42.0)           | 6.0 (-33.0~23.0)      |
| 治療効果 <sup>c</sup>   | 18.0 (-12.4~61.4)          | P=0.2218 <sup>d</sup> |

a : 欠測 1 例除外 b : 平均値±標準偏差 c : 中央値 (95%信頼区間) d : Wilcoxon 順位和検定

d) PAH が悪化した患者の割合

PAH の悪化に該当する事象を発現した患者の割合は、本剤群 3.0% (1/33 例)、プラセボ群 20.0% (2/10 例) であった。これらの患者はすべて、PAH の悪化により入院し、治験を中止した。

e) PVR以外の肺血行動態パラメータの変化

投与17週目におけるPVR以外の肺血行動態パラメータのベースラインからの変化  
(All-treated DB set)

|                                       |                         | ベースライン <sup>b</sup> | 17 週後 <sup>b</sup> | 変化量 <sup>b</sup> | 治療効果 <sup>c</sup>         | Wilcoxon<br>順位和検定 |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|------------------|---------------------------|-------------------|
| mPAP<br>(mmHg)                        | 本剤<br>N=32 <sup>a</sup> | 54.5±15.3           | 52.8±19.1          | -1.7±11.0        | -5.3<br>(-11.3~1.1)       | P=0.1055          |
|                                       | プラセボ<br>N=10            | 54.6±13.8           | 60.3±20.2          | 5.7±13.3         |                           |                   |
| PAWP<br>(mmHg)                        | 本剤<br>N=31 <sup>a</sup> | 8.5±3.1             | 9.1±2.7            | 0.6±3.4          | 2.3<br>(-0.2~4.7)         | P=0.0654          |
|                                       | プラセボ<br>N=10            | 10.3±2.5            | 8.7±1.7            | -1.6±2.7         |                           |                   |
| RAP<br>(mmHg)                         | 本剤<br>N=30 <sup>a</sup> | 6.9±3.6             | 7.2±3.6            | 0.3±3.5          | 3.1<br>(0.7~5.4)          | P=0.0151          |
|                                       | プラセボ<br>N=10            | 11.2±5.7            | 8.3±4.9            | -2.9±2.8         |                           |                   |
| CI<br>(L/min/m <sup>2</sup> )         | 本剤<br>N=32 <sup>a</sup> | 2.42±0.60           | 2.67±0.62          | 0.25±0.54        | 0.41<br>(0.10~0.71)       | P=0.0137          |
|                                       | プラセボ<br>N=10            | 2.49±0.53           | 2.26±0.40          | -0.23±0.18       |                           |                   |
| SVR<br>(dynes·<br>s/cm <sup>5</sup> ) | 本剤<br>N=30 <sup>a</sup> | 1572.8±544.7        | 1452.8±433.6       | -119.9±498.8     | -427.0<br>(-668.3~-134.5) | P=0.0071          |
|                                       | プラセボ<br>N=10            | 1399.2±475.1        | 1687.1±429.2       | 287.9±227.8      |                           |                   |

a : All-treated DB set の本剤群 33 例のうち、欠測症例を除いた症例数 b : 平均値±標準偏差  
c : 中央値 (95%信頼区間)

f) 安全性 [MedDRA (ver.12.0) により集計]

< Acute hemodynamic study (オープンラベル試験) >

全体 43 例における副作用の発現率は、本剤 0.2mg 群 : 66.7% (8/12 例)、本剤 0.4mg 群 : 51.6% (16/31 例) であった。

■発現率 5%以上の副作用

頭痛 19 例 (44.2%)、悪心 6 例 (14.0%)、顎痛 5 例 (11.6%)、四肢痛 3 例 (7.0%) であった。このうち、本剤 0.4mg 群の頭痛 1 例 (2.3%) は、プラセボ対照二重盲検比較試験移行後に投与中止となった。

- 重篤な副作用および死亡に至った副作用  
本試験では認められなかった。

＜プラセボ対照二重盲検比較試験＞

全体 43 例における副作用の発現率は、本剤群 90.9% (30/33 例)、プラセボ群 30.0% (3/10 例) であった。

- 本剤群で発現率 10%以上であった副作用

| 副作用名   | 本剤群 |       | プラセボ群 |       |
|--------|-----|-------|-------|-------|
|        | 例数  | 発現率   | 例数    | 発現率   |
| 頭痛     | 22  | 66.7% | 2     | 20.0% |
| 顎痛     | 12  | 36.4% | 0     | 0%    |
| 四肢痛    | 10  | 30.3% | 0     | 0%    |
| 悪心     | 8   | 24.2% | 0     | 0%    |
| 下痢     | 6   | 18.2% | 0     | 0%    |
| 潮紅     | 6   | 18.2% | 0     | 0%    |
| 浮動性めまい | 5   | 15.2% | 0     | 0%    |
| 筋肉痛    | 4   | 12.1% | 0     | 0%    |

- 重篤な副作用  
頭痛 2 例 (6.1%)、悪心、嘔吐、筋肉痛、呼吸困難及び胸痛 各 1 例 (3.0%) であった。

- 投与中止に至った副作用  
無力症及び筋肉痛 各 1 例 (3.0%) であった。

- 死亡例  
本試験では認められなかった。

＜肺動脈性肺高血圧症（小児）＞

① 国内第Ⅱ相試験（NS304P-P2-1）<sup>7)</sup>

【目的】

小児 PAH 患者を対象に、肺血管抵抗係数（PVRI）を指標として本剤の有効性を検討する。

【対象】

小児 PAH 患者 6 例

【主な選択基準】

|             |                                                                                                                                                                                  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 年齢及び体重      | 同意取得時の年齢が 2 歳以上 15 歳未満、体重が 9kg 以上                                                                                                                                                |
| PAH 診断基準    | 下記 1)～3)の基準に従って右心カテーテル検査により PAH と診断された患者<br>1) 安静時 mPAP が 25mmHg 以上<br>2) PAWP が 15mmHg 以下<br>3) PVRI が 3Wood 単位・m <sup>2</sup> 以上                                               |
| PAH 分類      | 以下のいずれかに該当する PAH 患者<br>・ IPAH<br>・ HPAH<br>・ CHD を伴う PAH<br>a) 小さな短絡の CHD を伴う PAH<br>b) CHD の術後から 6 ヶ月以上経過し再発/残存/進行する PAH<br>・ 薬物・毒物誘発性 PAH<br>・ HIV 感染症に伴う PAH<br>・ CTD に伴う PAH |
| WHO 機能分類クラス | I ～IV                                                                                                                                                                            |

## 【投与方法】

＜有効性評価期（漸増期間）：12 週間＞

各体重カテゴリで規定された開始用量から投与を開始し、1 日 2 回食後、6 時間以上の間隔で経口投与した。被験者の忍容性を勘案しながら、体重カテゴリごとの増量幅、7 日（14 回）以上の増量間隔で可能な限り早期に各体重カテゴリの最高用量まで増量した。ただし、増量時に高度の血圧低下を示唆する可能性のある症状（重度の立ちくらみ、冷や汗、失神、失神しそうな感じ）やこれまで国内外で実施された臨床試験にてセレキシパグの副作用として確認された頭痛、めまい、悪心、嘔吐、下痢、筋肉痛、顎痛、関節痛の症状等が発現した場合は、それらの程度が中等度以下に改善するまで増量しないこととした。減量を必要とする有害事象が発現した場合は、治験責任（分担）医師の指示により減量（体重カテゴリごとの増量幅）を可能とし、治験責任（分担）医師が適切と判断した場合は、再増量（体重カテゴリごとの増量幅）も可能とした。減量後に再増量する場合は、再増量までに 8 日（16 回）以上の間隔をあげ、忍容性に問題がないことを確認した。

投与 12 週後までに被験者ごとの維持用量（最大耐用量）を決定した。

有効性評価期（漸増期間及び用量維持期間）においては、被験者の体重の増減によって体重カテゴリが変わっても、投与開始時の体重カテゴリから変更しないこととした。

各体重カテゴリで規定したセレキシパグの用量

| 体重              | 開始用量     | 増量幅      | 最高用量    |
|-----------------|----------|----------|---------|
| 9kg 以上 25kg 未満  | 0.1mg/回  | 0.1mg/回  | 0.8mg/回 |
| 25kg 以上 50kg 未満 | 0.15mg/回 | 0.15mg/回 | 1.2mg/回 |
| 50kg 以上         | 0.2mg/回  | 0.2mg/回  | 1.6mg/回 |

＜有効性評価期（用量維持期間）：4 週間＞

漸増期間で決定した維持用量（固定用量）で 4 週間投与した。

＜長期投与期：製造販売承認取得時まで＞

維持用量で投与を継続するが、治験責任（分担）医師が適切と判断した場合は、各体重カテゴリで規定した増量幅での増量、減量及び再増量を可能とした。増量、減量及び再増量は漸増期間に準じて行った。治験責任（分担）医師が有効性及び安全性を考慮し必要と判断した場合、体重増減後の体重カテゴリに応じた用量への増減を可能とした。

なお、ウプトラビ錠 0.2mg とウプトラビ錠小児用 0.05mg の組み合わせは任意とした。<sup>注)</sup>

注) 電子添文上の用法及び用量に関連する注意（ウプトラビ錠小児用 0.05mg より抜粋）

- 7.6 0.2mg 錠及び 0.4mg 錠と組み合わせて使用しないこと。
- 7.7 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 錠を使用すること。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することができる。

## 【評価項目】

### a) 主要評価項目

- ・安静時の PVRI のベースラインから投与 16 週後の変化量

### b) 副次評価項目

- ・肺血行動態 [安静時の平均右房圧 (mRAP)、mPAP、心係数 (CI)、PVR、全肺血管抵抗 (TPR)、混合静脈血酸素飽和度 (SvO<sub>2</sub>)] のベースラインから投与 16 週後の変化量
- ・6MWD のベースラインから投与 16 週後及び長期投与期の変化量
- ・WHO 機能分類クラスのベースラインから投与 16 週後及び長期投与期の推移
- ・NT-proBNP 濃度のベースラインから投与 16 週後及び長期投与期の変化量

# 【患者背景】

## 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

|                               |                                   | 本剤群（N=6）     |
|-------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| 性別                            | 男性                                | 3（50.0%）     |
|                               | 女性                                | 3（50.0%）     |
| 年齢（歳）                         | 2-<6                              | 1（16.7%）     |
|                               | 6-<12                             | 3（50.0%）     |
|                               | 12-<15                            | 2（33.3%）     |
| 体重（kg）                        | 9-<25                             | 2（33.3%）     |
|                               | 25-<50                            | 2（33.3%）     |
|                               | ≥50                               | 2（33.3%）     |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ）       | <25                               | 5（83.3%）     |
|                               | ≥25                               | 1（16.7%）     |
| PAH 診断からの期間（年） <sup>a</sup>   |                                   | 0.99±1.24    |
| PVRI（Wood 単位・m <sup>2</sup> ） |                                   | 17.960±9.965 |
| PAH 分類                        | IPAH                              | 5（83.3%）     |
|                               | HPAH                              | 0            |
|                               | CHD に伴う PAH                       | 1（16.7%）     |
|                               | 小さな短絡の CHD に伴う PAH                | 0            |
|                               | CHD の術後から 6 ヶ月以上経過し再発/残存/進行する PAH | 1（16.7%）     |
|                               | 薬物・毒物誘発性に伴う PAH                   | 0            |
|                               | HIV 感染症に伴う PAH                    | 0            |
|                               | CTD に伴う PAH                       | 0            |
| WHO 機能分類クラス                   | II                                | 5（83.3%）     |
|                               | III                               | 1（16.7%）     |
| 肺血管拡張薬併用の有無                   | 有                                 | 3（50.0%）     |
|                               | ERA 単剤                            | 0            |
|                               | PDE5 阻害薬単剤                        | 0            |
|                               | sGC 刺激薬単剤                         | 0            |
|                               | ERA+PDE5 阻害薬                      | 3（50.0%）     |
|                               | ERA+sGC 刺激薬                       | 0            |
|                               | 無                                 | 3（50.0%）     |

例数（%）及び平均値±標準偏差

a：（治験薬投与開始日-PAH 確定診断日+1）/365.25

# 【試験結果】

## a) PVRI

投与 16 週時のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は-5.548（6.876）Wood 単位・m<sup>2</sup>であり、本試験の成功基準である「PVRI の平均変化量が 1Wood 単位・m<sup>2</sup>以上の改善」を達成した。投与 16 週時までの各被験者の PVRI の変化量は、-16.61～2.58Wood 単位・m<sup>2</sup>であり、6 例中 5 例で 1Wood 単位・m<sup>2</sup>以上の改善が認められた。

## ベースラインから投与 16 週時までの PVRI の変化

| 体重      | PVRI（Wood 単位・m <sup>2</sup> ） |          |                   |
|---------|-------------------------------|----------|-------------------|
|         | ベースライン                        | 投与 16 週時 | ベースラインからの変化量      |
| 9kg 以上  | 14.00                         | 7.67     | -6.33             |
| 25kg 未満 | 16.79                         | 7.19     | -9.60             |
| 25kg 以上 | 17.05                         | 16.01    | -1.04             |
| 50kg 未満 | 37.50                         | 20.89    | -16.61            |
| 50kg 以上 | 9.52                          | 7.23     | -2.29             |
|         | 12.90                         | 15.48    | 2.58 <sup>a</sup> |

個体値

a: 投与 16 週時の肺血行動態が欠測だったため、その後に有効性評価終了時として測定した肺血行動態の測定値を採用した。

b) PVRI 以外の肺血行動態

投与 16 週時のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）が、PVR : -6.237 (6.539) Wood 単位、mPAP : -5.7 (15.6) mmHg、CI : 0.463 (0.470) L/min/m<sup>2</sup>、TPR : -5.823 (6.595) Wood 単位、SvO<sub>2</sub> : -0.60 (5.83) %、mRAP : 0.3 (1.2) mmHg であり、PVR、mPAP、CI 及び TPR は改善傾向を示した。

c) WHO 機能分類クラス

投与 16 週時では 6 例中 1 例がベースラインから改善し（クラスⅢ→クラスⅡ）、悪化は認められなかった。

長期投与期の Week 64 では 4 例中 2 例がベースラインから改善し（クラスⅢ→クラスⅡ、クラスⅡ→クラスⅠ）、悪化は認められなかった。

d) NT-proBNP 濃度

投与 16 週時のベースラインから変化量の平均値（標準偏差）は-198.05 (472.86) pg/mL、前後比（投与 16 週時/ベースライン）の幾何平均値（幾何変動係数）は 0.946 (42.9%) であり、改善傾向を示した。長期投与期のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 40（6 例）で-741.35 (1989.40) pg/mL、Week 64（4 例）で-1232.58 (2528.05) pg/mL であった。

e) 6MWD

評価可能であった 4 例における投与 16 週時のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は-2.0 (66.8) m であり、ほとんど変化は認められなかった。長期投与期のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 40（4 例）で 35.8 (60.0) m、Week 64（2 例）で 11.0m であり、改善傾向を示した。

f) 安全性 [MedDRA/J (ver.23.0) により集計]

副作用は 6 例全例に発現した。

■2 例以上に発現した副作用

嘔吐 5 例（83.3%）、頭痛 4 例（66.7%）、下痢 3 例（50.0%）、便秘、悪心、顎痛が各 2 例（33.3%）であった。

■投与中止に至った副作用

本試験では認められなかった。

■重篤な副作用

本試験では認められなかった。

■死亡に至った副作用

本試験では認められなかった。

② 海外第Ⅱ相試験（AC-065A203）<sup>8)</sup>

【目的】

2 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象に、成人 PAH 患者の薬物動態データからの外挿に基づいて選択されたセレキシパグの開始用量を投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態を検討し、成人と同程度の曝露量が得られることを確認する。

【対象】

小児 PAH 患者

投与例数：63 例（コホート 1：22 例、コホート 2：21 例、コホート 3：20 例）

コホート 1：12 歳以上 18 歳未満

コホート 2：6 歳以上 12 歳未満

コホート 3：2 歳以上 6 歳未満

有効性解析対象例数：63 例 [FAS：Full analysis set]

（コホート 1：22 例、コホート 2：21 例、コホート 3：20 例）

安全性解析対象例数：63 例

（コホート 1：22 例、コホート 2：21 例、コホート 3：20 例）

薬物動態解析対象例数：62 例

（コホート 1：21 例、コホート 2：21 例、コホート 3：20 例）

#### 【主な選択基準】

|             |                                                                                                                                                                                  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 年齢及び体重      | ベースライン/登録時の年齢が 2 歳以上 18 歳未満、体重が 9kg 以上                                                                                                                                           |
| PAH 診断基準    | 下記 1)～3)の基準に従って右心カテーテル検査により PAH と診断された患者<br>1) 安静時 mPAP が 25mmHg 以上<br>2) PAWP が 15mmHg 以下<br>3) PVRI が 3Wood 単位・m <sup>2</sup> 超                                                |
| PAH 分類      | 以下のいずれかに該当する PAH 患者<br>・ IPAH<br>・ HPAH<br>・ CHD を伴う PAH<br>a) 小さな短絡の CHD を伴う PAH<br>b) CHD の術後から 6 ヶ月以上経過し再発/残存/進行する PAH<br>・ 薬物・毒物誘発性 PAH<br>・ HIV 感染症に伴う PAH<br>・ CTD に伴う PAH |
| WHO 機能分類クラス | II～III                                                                                                                                                                           |

#### 【投与方法】

＜漸増期間：Day 1～Week 12（12 週間）＞

セレキシパグを 1 日 2 回、約 12 時間の間隔で経口投与し、忍容性を改善するために食事と共に服用することを推奨した。水と共に服用することが困難な場合は、ソフト食と共に服用（0.2mg 錠及び 0.05mg 錠）や、リンゴジュース又はオレンジジュースに分散して服用（0.05mg 錠）も可能とした。

Day 1 の夜から各体重カテゴリの開始用量（下記参照）を投与し、各体重カテゴリの増量幅（開始用量と同量）及び 1 週間の間隔で、被験者ごとの最大耐用量〔各体重カテゴリの最高用量（開始用量の 8 倍）を超えない〕まで増量した。ただし、忍容性に問題がある場合や治験薬の作用機序に関連する有害事象が認められた場合は、さらなる増量を行わず用量を維持することを可能とし、漸増の再開又は減量も可能とした。なお、投与期間中に 3 日以上投与を中断した場合には、新たに開始用量から漸増することとした。

Week 12 までに被験者ごとの維持用量（最大耐用量）を決定した。

#### 各体重カテゴリで規定したセレキシパグの用量

| 体重              | 開始用量     | 増量幅      | 最高用量    |
|-----------------|----------|----------|---------|
| 9kg 以上 25kg 未満  | 0.1mg/回  | 0.1mg/回  | 0.8mg/回 |
| 25kg 以上 50kg 未満 | 0.15mg/回 | 0.15mg/回 | 1.2mg/回 |
| 50kg 以上         | 0.2mg/回  | 0.2mg/回  | 1.6mg/回 |

＜用量維持期間：Week 12 以降＞

Week 12～16（4 週間）は漸増期間で決定した維持用量（固定用量）で投与した。Week 16 までは被験者の体重の増減にかかわらず、投与開始時の体重カテゴリを変更しないこととした。Week 16 以降は、被験者の体重の増減によって体重カテゴリを変更し、変更後の体重カテゴリに応じた用量の増減を可能とした。また、体重カテゴリの変更の有無にかかわらず、必要に応じた用量調節を可能とした。治験薬投与が有益となり得ると判断された場合、最終被験者の初回来院日から最大 5 年間投与を継続することとした。

# 【評価項目】

探索的評価項目

- ・ WHO 機能分類クラス
- ・ Panama 機能分類クラス
- ・ NT-proBNP 濃度
- ・ 6MWD
- ・ 疾患進行
- ・ 心エコー

# 【患者背景】

## 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団）

|                               |                                   | 本剤群（N=63）  |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------|
| 年齢（歳）                         | 2-<6                              | 20（31.7%）  |
|                               | 6-<12                             | 21（33.3%）  |
|                               | 12-<18                            | 22（34.9%）  |
| 性別                            | 男性                                | 27（42.9%）  |
|                               | 女性                                | 36（57.1%）  |
| 体重（kg）                        | 9-<25                             | 31（49.2%）  |
|                               | 25-<50                            | 19（30.2%）  |
|                               | ≥ 50                              | 13（20.6%）  |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ）       |                                   | 17.2±4.65  |
| PAH 罹病期間（月）                   |                                   | 51.9±46.32 |
| PVRI（Wood 単位・m <sup>2</sup> ） |                                   | 18.0±13.86 |
| 人種                            | アジア人                              | 16（25.4%）  |
|                               | 白人                                | 39（61.9%）  |
|                               | その他                               | 2（3.2%）    |
|                               | 不明                                | 6（9.5%）    |
| PAH 分類                        | IPAH                              | 31（49.2%）  |
|                               | HPAH                              | 5（7.9%）    |
|                               | CHD に伴う PAH                       | 27（42.9%）  |
|                               | 小さな短絡の CHD に伴う PAH                | 15（23.8%）  |
|                               | CHD の術後から 6 ヶ月以上経過し再発/残存/進行する PAH | 12（19.0%）  |
| WHO 機能分類クラス                   | Ⅱ                                 | 37（58.7%）  |
|                               | Ⅲ                                 | 26（41.3%）  |
| 肺血管拡張薬併用の有無                   | 有                                 | 59（93.7%）  |
|                               | ERA 単剤                            | 7（11.1%）   |
|                               | PDE5 阻害薬単剤                        | 20（31.7%）  |
|                               | sGC 刺激薬単剤                         | 0          |
|                               | ERA + PDE5 阻害薬                    | 32（50.8%）  |
|                               | ERA + sGC 刺激薬                     | 0          |
|                               | 無                                 | 4（6.3%）    |

例数（%）及び平均値±標準偏差

# 【試験結果】

## a) WHO 機能分類クラス

Week16 で 55 例中 10 例がベースラインから改善し（クラスⅢ→クラスⅡ：8 例、クラスⅡ→クラスⅠ：2 例）、悪化は 1 例であった（クラスⅡ→クラスⅢ）。

Month13 で 46 例中 13 例がベースラインから改善し（クラスⅢ→クラスⅡ：8 例、クラスⅡ→クラスⅠ：3 例、クラスⅢ→クラスⅠ：2 例）、悪化は 1 例であった（クラスⅡ→クラスⅢ）。

## b) Panama 機能分類クラス

Week16 で 52 例中 10 例がベースラインから改善し（クラスⅢa→クラスⅡ：7 例、クラスⅡ→クラスⅠ：2 例、クラスⅢb→クラスⅢa：1 例）、悪化は 2 例であった（クラスⅡ→クラスⅢa、ク

ラスⅢa→クラスⅢb：各1例)。

Month13で42例中11例がベースラインから改善し(クラスⅢa→クラスⅡ：7例、クラスⅡ→クラスⅠ：2例、クラスⅢa→クラスⅠ、クラスⅢb→クラスⅡ：各1例)、悪化は2例であった(クラスⅡ→クラスⅢa、クラスⅢa→クラスⅢb：各1例)。

c) NT-proBNP 濃度

NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)は、Week16で-78.51(383.106) pmol/L、Month13で-29.12(173.076) pmol/Lであり、改善傾向を示した。

d) 6MWD

6MWDのベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)は、Week16で21.56(72.502) m、Month22で26.99(104.805) mであり、改善傾向を示した。

e) 疾患進行

疾患進行イベントの発現率は17.5%(11/63例)であり、大半の被験者が追加解析時までに疾患進行イベントを発現しなかった。

f) 心エコー

心エコーパラメータのベースラインからの平均変化量は小さかった。

g) 薬物動態

年齢コホート間及び体重カテゴリ間にいずれにおいても、セレキシパグ及びMRE-269の曝露量に顕著な差はなかった。

h) 安全性[追加解析時：MedDRA/J(ver.25.1)により集計]

副作用発現率は71.4%(45/63例)であった。

■発現率5%以上の副作用

頭痛30.2%、嘔吐、下痢が各25.4%、悪心22.2%、腹痛、潮紅、低血圧が各9.5%、上腹部痛、浮動性めまいが各7.9%、筋肉痛、顎痛、動悸が各6.3%であった。

■投与中止に至った副作用

血中甲状腺刺激ホルモン増加1例(1.6%)であり、軽度かつ非重篤であった。

■重篤な副作用

腹痛・筋肉痛・トリズムス、失神、非心臓性胸痛が各1例(いずれも12歳以上18歳未満)認められ、いずれも回復した。

■死亡に至った副作用

本試験では認められなかった。

〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓栓性肺高血圧症〉

国内第Ⅱ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)(AC-065B201)<sup>9)</sup>

【目的】

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発したCTEPH患者における本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。

【対象】

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発したCTEPH患者

有効性解析対象例数 PPS：28例

安全性解析対象例数 SAF：34例

### 【主な選択基準】

|                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20歳以上 75歳以下の患者                                                                                                                                                                                                     |
| 肺換気/血流スキャンと肺血管造影により、肺血流部分の欠損を検出し、CTEPHと診断された以下の患者<br>・器質化した血栓が末梢に局在するために肺動脈内膜摘除術（PEA）不能と判断された患者<br>・PEA後に肺高血圧症が持続又は再発し、急性血栓塞栓症再発の徴候はみられず、再手術に適さないと判断された患者<br>・高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により、同意取得時点では PEA を施行しないと判断された患者 |
| 以下の基準に従って肺高血圧症の診断が右心カテーテル検査により確定された患者<br>1) 安静時mPAPが25mmHg以上<br>2) PAWP 又は LVEDP が 15mmHg 未満                                                                                                                       |
| PVR のベースライン値が 400dynes・s/cm <sup>5</sup> を超えている患者                                                                                                                                                                  |

### 【投与方法】

本剤又はプラセボを0.2mg/日（1日2回食後経口投与）から開始し、忍容性を確認しながら、3日以上の間隔で0.2→0.4→0.6→0.8→1.2→1.6mg/日と漸増し、可能な限り最高用量1.6mg/日（1回0.8mgを1日2回）まで増量した。なお、0.8mg/日を超える用量への増量においては、患者の症状（右心不全）や背景因子からの判断により、1日0.2mgずつの増量も可能とした。投与5週目（±1週間）を目安に維持用量を決定し、それ以降12週間は原則として当初の維持用量で継続するが、適宜増減することも可能とした。最終評価（投与17週目±1週間）前の少なくとも4週間は、同一の用量を維持し、この維持された用量を最終維持用量とした。

### 【評価項目】

#### a) 主要評価項目

- ・投与17週後の安静時PVRのベースラインからの変動

#### b) 副次評価項目

以下の項目のベースラインから投与17週後までの変化

- ・肺血行動態 [mRAP、mPAP、CI、全肺血管抵抗（TPR）、SvO<sub>2</sub>]
- ・6MWD
- ・Borg呼吸困難指数
- ・WHO機能分類クラス
- ・NT-proBNP

### 【患者背景】

#### 人口統計学的及び他の基準値の特性－ATS/PPS－

|                         |                  | ATS         |              | PPS         |              |
|-------------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|                         |                  | 本剤群<br>N=25 | プラセボ群<br>N=9 | 本剤群<br>N=21 | プラセボ群<br>N=7 |
| 性別                      | 男性               | 8 (32.0%)   | 2 (22.2%)    | 7 (33.3%)   | 2 (28.6%)    |
|                         | 女性               | 17 (68.0%)  | 7 (77.8%)    | 14 (66.7%)  | 5 (71.4%)    |
| 年齢（歳）                   | 平均値±標準偏差         | 58±15       | 60±5         | 58±16       | 60±5         |
|                         | 中央値（最小値, 最大値）    | 63 (28, 75) | 61 (52, 67)  | 66 (28, 75) | 61 (52, 67)  |
| 体重（kg）                  |                  | 58.7±14.2   | 56.4±13.4    | 58.0±14.3   | 54.1±9.7     |
| 罹患期間（年）                 |                  | 3.8±3.9     | 3.5±4.6      | 3.7±3.7     | 3.8±5.2      |
| 疾患分類                    | 末梢 <sup>a</sup>  | 19 (76.0%)  | 6 (66.7%)    | 18 (85.7%)  | 5 (71.4%)    |
|                         | 残存 <sup>b</sup>  | 3 (12.0%)   | 1 (11.1%)    | 1 (4.8%)    | 1 (14.3%)    |
|                         | その他 <sup>c</sup> | 3 (12.0%)   | 2 (22.2%)    | 2 (9.5%)    | 1 (14.3%)    |
| PEA 施行歴あり               |                  | 3 (12.0%)   | 1 (11.1%)    | 1 (4.8%)    | 1 (14.3%)    |
| PAH 治療薬 <sup>d</sup> 併用 | 併用なし             | 12 (48.0%)  | 4 (44.4%)    | 9 (42.9%)   | 3 (42.9%)    |
|                         | 併用あり             | 13 (52.0%)  | 5 (55.6%)    | 12 (57.1%)  | 4 (57.1%)    |
|                         | PDE5 阻害薬         | 5 (20.0%)   | 1 (11.1%)    | 5 (23.8%)   | 0 (0.0%)     |
|                         | ERA              | 8 (32.0%)   | 4 (44.4%)    | 7 (33.3%)   | 4 (57.1%)    |

例数（%）もしくは平均値±標準偏差

- a : 器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と判断された患者  
b : PEA 後に肺高血圧症が持続又は再発し、急性血栓塞栓症再発の徴候はみられず、再手術に適さないと判断された患者  
c : 高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により、同意取得時点では PEA を施行しないと判断された患者  
d : PDE5 阻害薬又は ERA

# 【試験結果】

## a) 投与 17 週後の安静時 PVR のベースラインからの変動

投与 17 週後のベースラインからの安静時 PVR の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群-104±191dynes・s/cm<sup>5</sup>、プラセボ群 26±180dynes・s/cm<sup>5</sup>であった。投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は-130（-299, 39）dynes・s/cm<sup>5</sup>であり（Wilcoxon 順位和検定：P=0.1553、t 検定：P=0.1260）、本剤の投与により PVR の改善が示唆された。

## 投与 17 週後の安静時 PVR のベースラインからの変化量－PPS－

|                                      | 本剤群<br>N=21     | プラセボ群<br>N=7   |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|
| ベースライン                               |                 |                |
| 平均値±標準偏差                             | 700±302         | 756±303        |
| 中央値（最小値, 最大値）                        | 640（400, 1631）  | 733（400, 1131） |
| 17 週後 <sup>a</sup>                   |                 |                |
| 平均値±標準偏差                             | 596±266         | 782±391        |
| 中央値（最小値, 最大値）                        | 533（247, 1143）  | 720（337, 1376） |
| ベースラインから 17 週後までの変化量 <sup>a</sup>    |                 |                |
| 平均値±標準偏差                             | -104±191        | 26±180         |
| 平均値の 95%信頼区間                         | -191, -17       | -140, 192      |
| 中央値（最小値, 最大値）                        | -100（-593, 171） | 103（-247, 245） |
| 中央値の 95%信頼区間                         | -188, 34        | -247, 245      |
| 治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 <sup>b</sup> ） |                 |                |
| 平均値の群間差 <sup>b</sup>                 | -130            | —              |
| 平均値の群間差 <sup>b</sup> の 95%信頼区間       | -299, 39        | —              |
| Wilcoxon 順位和検定 P 値                   | 0.1553          | —              |
| t 検定 P 値                             | 0.1260          | —              |

単位：dynes・s/cm<sup>5</sup>

a : PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む

b : 本剤群－プラセボ群

## b) PVR以外の肺血行動態、6MWD、Borg呼吸困難指数、WHO機能分類クラス及びNT-proBNP 濃度の変化

ベースライン時及び本剤投与 17 週目の PVR 以外の肺血行動態、6MWD、NT-proBNP 濃度の変化を以下に示す。

Borg 呼吸困難指数は、本剤群では 2 例でベースライン時の 5 から投与 17 週後は 8 に上昇し、1 例ではベースライン時の 0.5 から投与 17 週後に 4 に上昇した。その他の被験者については大きな変動はなかった。プラセボ群では Borg 呼吸困難指数に大きな変動はなかった。

また、WHO 機能分類について、投与 17 週後までに WHO 機能分類クラスが改善した割合は、本剤群 14.3%（クラスⅢからⅡが 3 例）、プラセボ群 14.3%（クラスⅣからⅢが 1 例）であった。いずれの群も悪化した被験者は認められなかった。

## 投与 17 週後の副次評価項目に関する各パラメータのベースラインからの変化量－PPS－

|                                                    |             | ベースライン <sup>a</sup> | 投与 17 週後 <sup>a,b</sup> | 変化量 <sup>a</sup> | 治療効果 <sup>c</sup>  | Wilcoxon<br>順位和検定 |
|----------------------------------------------------|-------------|---------------------|-------------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| PVRi<br>(dynes・s・m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> ) | 本剤<br>N=21  | 1120±530            | 951±458                 | -168±327         | -222<br>(-507, 63) | P=0.1400          |
|                                                    | プラセボ<br>N=7 | 1135±410            | 1189±562                | 54±286           |                    |                   |

|                                   |             | ベースライン <sup>a</sup> | 投与 17 週後 <sup>a,b</sup> | 変化量 <sup>a</sup> | 治療効果 <sup>c</sup>   | Wilcoxon<br>順位和検定 |
|-----------------------------------|-------------|---------------------|-------------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| mPAP<br>(mmHg)                    | 本剤<br>N=21  | 41.1±11.7           | 38.2±10.7               | -2.9±6.4         | -0.3<br>(-5.7, 5.1) | P=0.9273          |
|                                   | プラセボ<br>N=7 | 41.6±8.5            | 39.0±11.0               | -2.6±4.2         |                     |                   |
| CI<br>(L/min/m <sup>2</sup> )     | 本剤<br>N=21  | 2.4±0.5             | 2.6±0.7                 | 0.2±0.6          | 0.5<br>(-0.1, 1.1)  | P=0.0798          |
|                                   | プラセボ<br>N=7 | 2.5±0.8             | 2.2±0.4                 | -0.3±0.8         |                     |                   |
| TPR<br>(dynes·s/cm <sup>5</sup> ) | 本剤<br>N=21  | 887±328             | 781±273                 | -107±224         | -129<br>(-336, 77)  | P=0.1129          |
|                                   | プラセボ<br>N=7 | 963±383             | 986±439                 | 23±247           |                     |                   |
| SvO <sub>2</sub><br>(%)           | 本剤<br>N=21  | 66.4±7.5            | 64.5±7.8                | -1.9±6.0         | -1.1<br>(-6.0, 3.8) | P=0.4046          |
|                                   | プラセボ<br>N=7 | 65.1±10.6           | 64.3±11.9               | -0.8±2.9         |                     |                   |
| mRAP<br>(mmHg)                    | 本剤<br>N=21  | 5.4±3.3             | 6.0±5.9                 | 0.6±4.7          | -0.1<br>(-3.9, 3.7) | P=0.8270          |
|                                   | プラセボ<br>N=7 | 5.1±3.3             | 5.9±4.2                 | 0.7±2.1          |                     |                   |
| 6MWD<br>(m)                       | 本剤<br>N=21  | 376±81              | 395±64                  | 19±55            | -9<br>(-57, 39)     | P=0.7656          |
|                                   | プラセボ<br>N=7 | 344±121             | 371±85                  | 27±49            |                     |                   |
| NT-proBNP<br>(pg/mL)              | 本剤<br>N=21  | 402±490             | 572±1029                | 170±651          | 293<br>(-347, 932)  | P=0.8358          |
|                                   | プラセボ<br>N=7 | 1231±1601           | 1109±1383               | -122±888         |                     |                   |

a : 平均値±標準偏差

b : PPSについては4週以上の安定投与が確認できた中止例も含む

c : ベースラインからの変化量の群間差（本剤群－プラセボ群）（95%信頼区間）

#### c) 安全性 [MedDRA/J (ver.13.0) により集計]

副作用発現率は本剤群88.0%（22/25例）、プラセボ群66.7%（6/9例）であった。

#### ■本剤群で発現率 10%以上であった副作用

| 副作用名 | 本剤群 |       | プラセボ群 |       |
|------|-----|-------|-------|-------|
|      | 例数  | 発現率   | 例数    | 発現率   |
| 頭痛   | 14  | 56.0% | 3     | 33.3% |
| 下痢   | 10  | 40.0% | 2     | 22.2% |
| 顎痛   | 9   | 36.0% | 0     | 0.0%  |
| 筋肉痛  | 7   | 28.0% | 0     | 0.0%  |
| ほてり  | 5   | 20.0% | 0     | 0.0%  |
| 倦怠感  | 4   | 16.0% | 0     | 0.0%  |
| 潮紅   | 4   | 16.0% | 1     | 11.1% |
| 悪心   | 3   | 12.0% | 0     | 0.0%  |
| 関節痛  | 3   | 12.0% | 1     | 11.1% |

■重篤な副作用（死亡を除く）

本剤群 2 例（8.0%）で認められた。  
右室不全、ストレス心筋症・播種性血管内凝固が各 1 例であった。

■投与中止に至った副作用（死亡を除く）

本剤群 1 例（4.0%）でストレス心筋症が認められた。

■死亡に至った副作用

本剤群でうっ血性心不全 1 例が認められた。

発現状況は以下の通りである。

| 年齢/性別    | 投与量     | 有害事象 <sup>a</sup> | 発現日 <sup>b</sup> | 持続期間 <sup>c</sup> | 程度 | 重篤性 | 本剤の処置 |
|----------|---------|-------------------|------------------|-------------------|----|-----|-------|
| 70 歳代/男性 | 0.8mg/日 | うっ血性心不全           | 117              | 15                | 重度 | 重篤  | 中止    |

a：投与後 117 日に重度かつ重篤なうっ血性心不全及びストレス心筋症が発現し、投与後 119 日に重度かつ重篤な播種性血管内凝固が持続し、投与後 131 日に死亡に至った

b：本剤投与開始から副作用発現までの日数      c：発現日を 1 日目として死亡までの日数

#### （4）検証的試験

##### 1）有効性検証試験

###### 〈肺動脈性肺高血圧症〉

海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）（AC-065A302）<sup>10）,11）</sup>

###### 【目的】

PAH 患者において最初の morbidity/mortality イベントが発現するまでの期間に対する本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。

###### 【対象】

PAH 患者 1156 例 [有効性解析対象例数、Full-analysis set（FAS）]

###### 【主な選択基準】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 歳以上 75 歳以下の症候性 PAH 患者                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 肺高血圧症のダナポイント分類 Group1 のうち、以下に該当する PAH の患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ IPAH</li> <li>・ HPAH</li> <li>・ 薬物又は毒物誘発性 PAH</li> <li>・ 以下の疾患に関連する PAH <ol style="list-style-type: none"> <li>① CTD</li> <li>② 先天性体循環-肺循環短絡があり、シャント修復術から 1 年以上経過している CHD</li> <li>③ HIV 感染症</li> </ol> </li> </ul> |
| スクリーニング前に実施された右心カテーテル検査で、以下の全ての条件を満たし、PAH の肺血行動態の基準に従って診断が確定された患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安静時 mPAP<math>\geq</math>25mmHg</li> <li>・ 安静時 PVR<math>\geq</math>400dynes<math>\cdot</math>s/cm<sup>5</sup></li> <li>・ PAWP 又は LVEDP<math>\leq</math>15mmHg</li> </ul>                    |
| スクリーニング時の 6MWD が 50m 以上 450m 以下の患者                                                                                                                                                                                                                                                                     |

###### 【投与方法】

最大 28 日間のスクリーニング期間後、本剤又はプラセボを 1：1 の割合で無作為に割り付け、1 日 2 回食後経口投与した。無作為化から最終投与 7 日後までに発現した morbidity/mortality イベントが 331 件に達した時点を試験終了日とし、試験終了時に治験薬が投与されていた患者は、試験終了時から 4 週間以内に来院を実施し、治験薬投与期間を終了した。

本剤 0.2mg 又はプラセボの 1 日 2 回食後経口投与から開始し、忍容性を確認しながら 1 週間ごとに 0.2mg/回ずつ漸増した。そして、投与 12 週目までに患者ごとの最大耐用量（最大 1.6mg、1 日 2 回）となるよう用量調節し、その後、投与 26 週目までは一定用量を投与した。投与 26 週目以降は 1.6mg、1 日 2 回を上限として増量（又は減量）を可能とした。

併用療法：ERA 及び/又は PDE5 阻害薬は、ベースライン来院日前 3 ヶ月以上一定量を服用していた場合には併用可能であるが、ベースライン来院日 3 ヶ月前から治験薬投与 26 週目まで用量を変更してはならなかった。利尿薬は併用可能であるが、ベースライン来院日 1 ヶ月前から、治験薬投与 26 週目まで用量を変更してはならなかった。

### 【評価項目】

#### a) 主要評価項目

- ・投与開始から最終投与 7 日後までに、最初の morbidity/mortality イベントが発現するまでの期間

#### b) 副次評価項目

- ・投与 26 週目のトラフ時に測定した 6MWD のベースラインからの変化量
- ・投与 26 週目の NYHA/WHO 機能分類クラスにおけるベースラインからの変化等

### 【判定基準】

morbidity/mortality イベントは、生命予後と関連する複合的な臨床的転帰として、第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウム（ダナポイント会議）での PAH 治療薬の評価に関する推奨事項を含む欧州規制当局のガイドライン<sup>12)</sup>や既報のコンセンサス文書<sup>13)</sup>に従い、以下のいずれかと定義した。

- ・死亡（原因不問）
- ・PAH 悪化による入院<sup>a</sup>
- ・肺移植又はバルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH の悪化
- ・PAH 悪化による非経口的プロスタノイド療法<sup>b</sup>又は長期酸素療法<sup>c</sup>の開始
- ・疾患進行が以下の定義に合致（ベースラインでの NYHA/WHO 機能分類クラスがⅡ又はⅢ）：
  - －6MWD のベースラインからの減少（2 週間以内に実施された 6 分間歩行試験のうち 2 回においてベースラインからの 15%以上の短縮が認められる）
  - －NYHA/WHO 機能分類クラスの悪化
- ・疾患進行が以下の定義に合致（ベースラインでの NYHA/WHO 機能分類クラスがⅢ又はⅣ）：
  - －6MWD のベースラインからの減少（2 週間以内に実施された 6 分間歩行試験のうち 2 回においてベースラインからの 15%以上の短縮が認められる）
  - －PAH 治療薬の追加が必要

a：PAH 悪化による入院とは、PAH 悪化による非待機入院（24 時間以上）として定義した。PAH の悪化には、右心不全の徴候及び症状（例：失神又は失神寸前、チアノーゼ、息切れ増加、臨床的に意義のある運動耐容能の悪化、酸素飽和度低下、末梢性浮腫増強、肝肥大及び腹水）が含まれた。

b：皮下又は静脈内

c：長期酸素療法とは、療法を長期に維持するための酸素の持続的使用（24 時間、週 7 日）として定義した。

【患者背景】

人口統計学的特性及びベースライン時における疾患特性－FAS－

|                               |               | 本剤群<br>(N=574)                    | プラセボ群<br>(N=582) | 合計<br>(N=1156)                     |
|-------------------------------|---------------|-----------------------------------|------------------|------------------------------------|
| 性別                            | 男性            | 117 (20.4%)                       | 116 (19.9%)      | 233 (20.2%)                        |
|                               | 女性            | 457 (79.6%)                       | 466 (80.1%)      | 923 (79.8%)                        |
| 年齢 (歳)                        | 全体            | 48.2±15.2                         | 47.9±15.6        | 48.1±15.4                          |
|                               | < 65 歳        | 475 (82.8%)                       | 474 (81.4%)      | 949 (82.1%)                        |
|                               | 65～74 歳       | 91 (15.9%)                        | 103 (17.7%)      | 194 (16.8%)                        |
|                               | ≥ 75 歳        | 8 (1.4%)                          | 5 (0.9%)         | 13 (1.1%)                          |
| 体重 (kg)                       |               | [n=573] <sup>c</sup><br>71.6±18.6 | 70.7±17.7        | [n=1155] <sup>c</sup><br>71.2±18.2 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )      |               | [n=573] <sup>c</sup><br>26.9±6.4  | 26.7±6.1         | [n=1155] <sup>c</sup><br>26.8±6.3  |
| 人種                            | コーカサス人/白人     | 376 (65.5%)                       | 375 (64.4%)      | 751 (65.0%)                        |
|                               | アジア人          | 125 (21.8%)                       | 120 (20.6%)      | 245 (21.2%)                        |
|                               | 黒人            | 13 (2.3%)                         | 14 (2.4%)        | 27 (2.3%)                          |
|                               | ヒスパニック        | 51 (8.9%)                         | 63 (10.8%)       | 114 (9.9%)                         |
|                               | その他           | 9 (1.6%)                          | 10 (1.7%)        | 19 (1.6%)                          |
| 地域 <sup>a</sup>               | アジア           | 115 (20.0%)                       | 113 (19.4%)      | 228 (19.7%)                        |
|                               | 東欧            | 149 (26.0%)                       | 155 (26.6%)      | 304 (26.3%)                        |
|                               | 中南米           | 54 (9.4%)                         | 56 (9.6%)        | 110 (9.5%)                         |
|                               | 北米            | 95 (16.6%)                        | 98 (16.8%)       | 193 (16.7%)                        |
|                               | 西欧/オーストラリア    | 161 (28.0%)                       | 160 (27.5%)      | 321 (27.8%)                        |
| PAH 診断 <sup>b</sup> からの期間 (年) |               | 2.3±3.5                           | 2.5±3.8          | 2.4±3.6                            |
| PAH 疾患分類                      | IPAH          | 312 (54.4%)                       | 337 (57.9%)      | 649 (56.1%)                        |
|                               | HPAH          | 13 (2.3%)                         | 13 (2.2%)        | 26 (2.2%)                          |
|                               | 薬物・毒物誘発性 PAH  | 17 (3.0%)                         | 10 (1.7%)        | 27 (2.3%)                          |
|                               | CTD に伴う PAH   | 167 (29.1%)                       | 167 (28.7%)      | 334 (28.9%)                        |
|                               | CHD に伴う PAH   | 60 (10.5%)                        | 50 (8.6%)        | 110 (9.5%)                         |
|                               | HIV 感染に伴う PAH | 5 (0.9%)                          | 5 (0.9%)         | 10 (0.9%)                          |
| NYHA/WHO<br>機能分類クラス           | I             | 4 (0.7%)                          | 5 (0.9%)         | 9 (0.8%)                           |
|                               | II            | 274 (47.7%)                       | 255 (43.8%)      | 529 (45.8%)                        |
|                               | III           | 293 (51.0%)                       | 314 (54.0%)      | 607 (52.5%)                        |
|                               | IV            | 3 (0.5%)                          | 8 (1.4%)         | 11 (1.0%)                          |
| 6MWD (m)                      |               | 358.5±76.3                        | 348.0±83.2       | 353.2±80.0                         |
| PAH 治療併用薬                     | 併用なし          | 112 (19.5%)                       | 124 (21.3%)      | 236 (20.4%)                        |
|                               | 併用あり          | 462 (80.5%)                       | 458 (78.7%)      | 920 (79.6%)                        |
|                               | ERA のみ        | 94 (16.4%)                        | 76 (13.1%)       | 170 (14.7%)                        |
|                               | PDE5 阻害薬のみ    | 189 (32.9%)                       | 185 (31.8%)      | 374 (32.4%)                        |
|                               | ERA+PDE5 阻害薬  | 179 (31.2%)                       | 197 (33.8%)      | 376 (32.5%)                        |

例数 (%) もしくは平均値±標準偏差

a: アジア (中国、シンガポール、台湾、インド、マレーシア、韓国、タイ)、東欧 (チェコ共和国、ポーランド、スロバキア、セルビア、ハンガリー、トルコ、ベラルーシ、ルーマニア、ロシア、ウクライナ)、中南米 (アルゼンチン、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー)、北米 (米国、カナダ)、西欧/オーストラリア (オーストラリア、オーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、イスラエル、オランダ、アイルランド、ギリシャ)

b: 肺血行動態より確定

c: 欠測 1 例あり

【試験結果】

a) 投与期間・維持用量

プラセボ対照二重盲検比較試験における治験薬の投与期間の中央値は、本剤群で 70.7 週間 (範囲: 0.3～216.7 週間) であったのに対して、プラセボ群では 63.7 週間 (範囲: 0.7～192.0 週間) であり、1 年以上、治験薬が投与された患者は、それぞれの群の 63.8% 及び 62.6% であった。

投与期間－SAF－

|           |          | 本剤群 (N=575) | プラセボ群 (N=577) |
|-----------|----------|-------------|---------------|
| 投与期間 (週)  | 中央値      | 70.7        | 63.7          |
|           | 最小値, 最大値 | 0.3, 216.7  | 0.7, 192.0    |
| 累積投与期間別分布 | 8 週以上    | 527 (91.7%) | 545 (94.5%)   |
|           | 16 週以上   | 494 (85.9%) | 494 (85.6%)   |
|           | 26 週以上   | 457 (79.5%) | 444 (76.9%)   |
|           | 52 週以上   | 367 (63.8%) | 361 (62.6%)   |
|           | 78 週以上   | 259 (45.0%) | 235 (40.7%)   |
|           | 104 週以上  | 180 (31.3%) | 158 (27.4%)   |
|           | 130 週以上  | 107 (18.6%) | 94 (16.3%)    |
|           | 156 週以上  | 43 (7.5%)   | 31 (5.4%)     |
|           | 182 週以上  | 7 (1.2%)    | 4 (0.7%)      |
|           | 208 週以上  | 1 (0.2%)    | —             |

例数 (%)

本剤の維持用量－SAF－

|         | 1 日 2 回投与の 1 回用量 | 本剤群 (N=575) |
|---------|------------------|-------------|
| 維持用量別分布 | 0mg              | 15 (2.6%)   |
|         | 0.2mg            | 68 (11.8%)  |
|         | 0.4mg            | 65 (11.3%)  |
|         | 0.6mg            | 62 (10.8%)  |
|         | 0.8mg            | 82 (14.3%)  |
|         | 1.0mg            | 35 (6.1%)   |
|         | 1.2mg            | 42 (7.3%)   |
|         | 1.4mg            | 41 (7.1%)   |
|         | 1.6mg            | 163 (28.3%) |
|         | プロトコールの用量規定以外    | 2 (0.3%)    |

例数 (%)

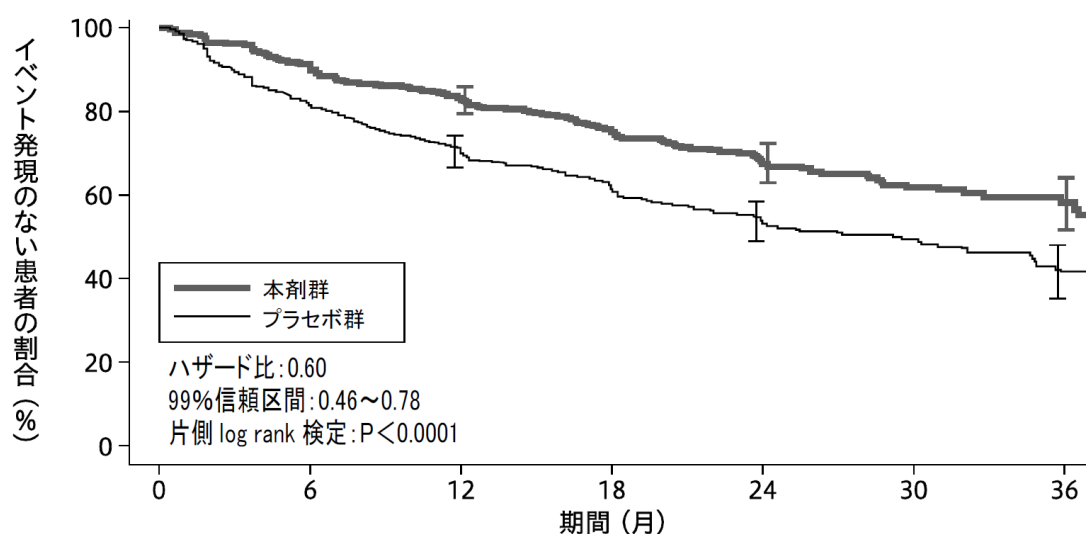
維持用量：プラセボ対照二重盲検比較試験の用量維持期（投与後 12 週目から最終投与まで）で最も長く投与された用量。ただし、治験薬の最終投与が 12 週目より前の患者は、投与中止又は漸増に至らなかった最高用量（0.2mg 投与時に中止に至った場合は 0mg）とした。

b) morbidity/mortality

主解析において、最終投与 7 日後までに最初の morbidity/mortality イベントを発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を以下に示す（バーは 95%信頼区間を示す）。

本剤群はプラセボ群に比べて morbidity/mortality イベントの発現リスクを 40%低下させた [ハザード比：0.60 (99%信頼区間：0.46～0.78)、 $P < 0.0001$ 、片側 log rank 検定]。

最終投与 7 日後までに最初の morbidity/mortality イベントが発現するまでの期間の  
Kaplan-Meier 曲線-FAS-



■ 本剤群

|                     |     |     |     |     |     |     |     |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| number at risk      | 574 | 455 | 361 | 246 | 171 | 101 | 40  |
| イベント発現例数            | 0   | 46  | 85  | 114 | 136 | 149 | 153 |
| 打ち切り例数 <sup>b</sup> | 0   | 73  | 128 | 214 | 267 | 324 | 381 |

■ プラセボ群

|                     |     |     |     |     |     |     |     |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| number at risk      | 582 | 433 | 347 | 220 | 149 | 88  | 28  |
| イベント発現例数            | 0   | 101 | 158 | 197 | 221 | 232 | 241 |
| 打ち切り例数 <sup>b</sup> | 0   | 48  | 77  | 165 | 212 | 262 | 313 |

b: 打ち切り例数には、イベント発現がなく投与中止に至った例数及び投与期間に達しなかった例数を含む

c) morbidity/mortality イベントの内訳

最終投与 7 日後までに morbidity/mortality イベントを発現した患者は、本剤群 155 例 (27.0%)、プラセボ群 242 例 (41.6%) であった。

最終投与 7 日後までに最初に発現した morbidity/mortality イベントの内訳-FAS-

|                     |                                   | 本剤群<br>(N=574) | プラセボ群<br>(N=582) |
|---------------------|-----------------------------------|----------------|------------------|
| イベントを発現した患者         |                                   | 155 (27.0%)    | 242 (41.6%)      |
| 最初に<br>起こった<br>イベント | 死亡                                | 28 (4.9%)      | 18 (3.1%)        |
|                     | PAH 悪化による入院                       | 78 (13.6%)     | 109 (18.7%)      |
|                     | 肺移植又はバルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH 悪化     | 1 (0.2%)       | 2 (0.3%)         |
|                     | PAH 悪化による非経口的プロスタノイド療法又は長期酸素療法の開始 | 10 (1.7%)      | 13 (2.2%)        |
|                     | 疾患進行                              | 38 (6.6%)      | 100 (17.2%)      |

d) 主要評価項目のその他のサブグループ解析

ベースライン時の PAH 治療薬、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラス、性別、人種、スクリーニング時の年齢、PAH 疾患分類及び地域別のサブグループに関して、morbidity/mortality イベント発現のプラセボ群に対する本剤群のハザード比を以下に示す。交互作用検定に基づく、全サブグループ間で、治療効果に統計的有意差は示唆されなかった。

最終投与 7 日後までに最初の morbidity/mortality イベントが発現するまでの期間の  
サブグループ解析－FAS－

|                                    | ハザード<br>比 | 99%信頼区間   | 本剤群    |       | プラセボ群  |       |
|------------------------------------|-----------|-----------|--------|-------|--------|-------|
|                                    |           |           | 解析対象例数 | イベント数 | 解析対象例数 | イベント数 |
| 本剤 対 プラセボ                          |           |           |        |       |        |       |
| 全患者                                | 0.60      | 0.46～0.78 | 574    | 155   | 582    | 242   |
| PAH 治療薬別（ベースライン時）                  |           |           |        |       |        |       |
| PAH 治療薬なし                          | 0.57      | 0.32～1.03 | 112    | 31    | 124    | 49    |
| PAH 治療薬併用あり                        | 0.61      | 0.45～0.82 | 462    | 124   | 458    | 193   |
| ERA 単剤療法                           | 0.66      | 0.32～1.35 | 94     | 23    | 76     | 29    |
| PDE5 阻害薬単剤療法                       | 0.58      | 0.37～0.91 | 189    | 54    | 185    | 84    |
| ERA＋PDE5 阻害薬の併用                    | 0.63      | 0.39～1.01 | 179    | 47    | 197    | 80    |
| NYHA/WHO 機能分類クラス別（ベースライン時）         |           |           |        |       |        |       |
| I / II                             | 0.63      | 0.40～1.00 | 278    | 52    | 260    | 74    |
| III/IV                             | 0.60      | 0.43～0.83 | 296    | 103   | 322    | 168   |
| 性別                                 |           |           |        |       |        |       |
| 男性                                 | 0.56      | 0.31～1.02 | 117    | 31    | 116    | 48    |
| 女性                                 | 0.61      | 0.46～0.82 | 457    | 124   | 466    | 194   |
| 人種別                                |           |           |        |       |        |       |
| 白人系/ヒスパニック系                        | 0.53      | 0.39～0.72 | 427    | 114   | 438    | 196   |
| アジア系                               | 0.99      | 0.56～1.76 | 125    | 40    | 120    | 40    |
| 黒人系                                | 0.00      |           | 13     | 0     | 14     | 5     |
| 年齢別（スクリーニング時）                      |           |           |        |       |        |       |
| <65 歳                              | 0.59      | 0.44～0.80 | 475    | 124   | 474    | 190   |
| ≥65 歳                              | 0.65      | 0.36～1.17 | 99     | 31    | 108    | 52    |
| PAH 疾患分類別（ベースライン時）                 |           |           |        |       |        |       |
| 特発性、遺伝性、薬物・<br>毒物誘発性、HIV 感染症<br>関連 | 0.61      | 0.44～0.86 | 347    | 98    | 365    | 156   |
| CTD 関連                             | 0.59      | 0.37～0.96 | 167    | 48    | 167    | 73    |
| CHD 関連                             | 0.58      | 0.19～1.79 | 60     | 9     | 50     | 13    |
| 地域別（スクリーニング時）                      |           |           |        |       |        |       |
| 北米                                 | 0.83      | 0.40～1.72 | 95     | 23    | 98     | 28    |
| 西欧/オーストラリア                         | 0.52      | 0.31～0.87 | 161    | 39    | 160    | 68    |
| 東欧                                 | 0.49      | 0.31～0.79 | 149    | 48    | 155    | 85    |
| アジア                                | 0.94      | 0.52～1.70 | 115    | 37    | 113    | 39    |
| ラテンアメリカ                            | 0.35      | 0.12～1.00 | 54     | 8     | 56     | 22    |

e) 6MWD の変化量

投与 26 週目のトラフ時における 6MWD のベースラインからの変化量の中央値は、本剤群で 4.0m、プラセボ群で-9.0m であった。ベースライン時の 6MWD を共変量としたノンパラメトリック ANCOVA を用いた主解析では、この差は統計的に有意であった（ $P=0.0027$ 、片側 Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。プラセボ群に対する本剤群の治療効果（Hodges-Lehmann 推定量）は 12.0（99%信頼区間：1～24）m であった。

なお、6MWD のベースライン（平均値±標準偏差）は、本剤群  $358.5 \pm 76.3$ m、プラセボ群  $348.0 \pm 83.2$ m であった。

f) NYHA/WHO 機能分類クラスの変化

投与 26 週目に NYHA/WHO 機能分類クラスがベースラインから改善及び不変であった患者の割合は、本剤群 77.8%及びプラセボ群 74.9%であった。ベースラインの NYHA/WHO 機能分類クラスによって層別した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた主解析では、 $P=0.2843$  であった。

投与 26 週目における NYHA/WHO 機能分類クラスのベースラインからの変化－FAS<sup>a</sup>－

|                                                                                                                                                                                                        | ベース<br>ライン | n   | 投与 26 週目     |                |                |              |                 |                |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----|--------------|----------------|----------------|--------------|-----------------|----------------|----------------|
|                                                                                                                                                                                                        |            |     | I            | II             | III            | IV           | 欠測 <sup>b</sup> | 改善/不変          | 悪化             |
| 本剤群<br>(N=571)                                                                                                                                                                                         | I          | 4   | 4            | 0              | 0              | 0            | 0               | 4              | 0              |
|                                                                                                                                                                                                        | II         | 274 | 7<br>(2.6%)  | 207<br>(75.5%) | 21<br>(7.7%)   | 0            | 39<br>(14.2%)   | 214<br>(78.1%) | 60<br>(21.9%)  |
|                                                                                                                                                                                                        | III        | 293 | 1<br>(0.3%)  | 67<br>(22.9%)  | 158<br>(53.9%) | 10<br>(3.4%) | 57<br>(19.5%)   | 226<br>(77.1%) | 67<br>(22.9%)  |
|                                                                                                                                                                                                        | 合計         | 571 | 12<br>(2.1%) | 274<br>(48.0%) | 179<br>(31.3%) | 10<br>(1.8%) | 96<br>(16.8%)   | 444<br>(77.8%) | 127<br>(22.2%) |
| プラセボ群<br>(N=574)                                                                                                                                                                                       | I          | 5   | 4            | 0              | 0              | 0            | 1               | 4              | 1              |
|                                                                                                                                                                                                        | II         | 255 | 7<br>(2.7%)  | 197<br>(77.3%) | 16<br>(6.3%)   | 0            | 35<br>(13.7%)   | 204<br>(80.0%) | 51<br>(20.0%)  |
|                                                                                                                                                                                                        | III        | 314 | 4<br>(1.3%)  | 37<br>(11.8%)  | 181<br>(57.6%) | 14<br>(4.5%) | 78<br>(24.8%)   | 222<br>(70.7%) | 92<br>(29.3%)  |
|                                                                                                                                                                                                        | 合計         | 574 | 15<br>(2.6%) | 234<br>(40.8%) | 197<br>(34.3%) | 14<br>(2.4%) | 114<br>(19.9%)  | 430<br>(74.9%) | 144<br>(25.1%) |
| ベースラインの NYHA/WHO 機能分類クラスによって層別した<br>両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定の統計量並びに P 値・・・1.147 P=0.2843<br>両側 Breslow-Day 検定の統計量並びに P 値・・・・・・・・・・3.304 P=0.1916<br>共通オッズ比の統計量 (99%信頼区間) .....1.161 (0.811～1.664) |            |     |              |                |                |              |                 |                |                |

a : ベースライン時にクラスIVに該当した患者を除く

b : 投与 26 週目の欠測は悪化として補完

g) 安全性 [MedDRA/J (ver16.0) により集計]

副作用の発現率は、本剤群 89.6% (515/575 例)、プラセボ群 56.7% (327/577 例) であった。

■本剤群で発現率 10%以上であった副作用

| 副作用名 | 本剤群 |       | プラセボ群 |       |
|------|-----|-------|-------|-------|
|      | 例数  | 発現率   | 例数    | 発現率   |
| 頭痛   | 353 | 61.4% | 151   | 26.2% |
| 下痢   | 207 | 36.0% | 59    | 10.2% |
| 悪心   | 155 | 27.0% | 66    | 11.4% |
| 顎痛   | 143 | 24.9% | 29    | 5.0%  |
| 筋肉痛  | 80  | 13.9% | 22    | 3.8%  |
| 嘔吐   | 78  | 13.6% | 19    | 3.3%  |
| 四肢痛  | 77  | 13.4% | 23    | 4.0%  |
| 潮紅   | 67  | 11.7% | 25    | 4.3%  |

■重篤な副作用 (死亡を除く)

本剤群で 28 例 (4.9%) に認められた。

失神 4 例 (0.7%)、肺動脈性肺高血圧症、四肢痛及び頭痛 各 2 例 (0.3%)、胃腸出血、下痢、バセドウ病、ループス腎炎、悪心、胃炎、胃腸炎、一過性脳虚血発作、右室不全、運動失調、黄斑症、器質化肺炎、起坐呼吸、起立性低血圧、甲状腺機能亢進症、自己免疫性甲状腺炎、失神寸前の状態、消化不良、全身性エリテマトーデス、体重減少、低ナトリウム血症候群、吐血、特発性血小板減少性紫斑病、脳血管発作、背部痛、肺水腫、浮動性めまい、味覚消失、霧視及び嘔吐 各 1 例 (0.2%) であった。

■投与中止に至った副作用 (死亡を除く)

本剤群で 62 例 (10.8%) に認められた。

頭痛 19 例 (3.3%)、下痢 13 例 (2.3%)、悪心 10 例 (1.7%)、四肢痛 6 例 (1.0%)、筋肉痛 5 例 (0.9%)、肺動脈性肺高血圧症及び浮動性めまい 各 4 例 (0.7%)、腹痛及び無力症 各 3 例 (0.5%)、潮紅及び背部痛 各 2 例 (0.3%)、右室不全、関節痛、筋骨格痛、消化不良、全身性エリテマトーデス、疲労、嘔吐、ほてり、ループス腎炎、一過性脳虚血発作、顎痛、眼痛、

器質化肺炎、起坐呼吸、胸部不快感、筋痙縮、傾眠、甲状腺機能亢進症、自己免疫性甲状腺炎、失神、食欲減退、体重減少、動悸、脳血管発作、排便回数増加、肺水腫、発疹、発熱、不眠症、片頭痛、味覚消失及び冷感 各 1 例（0.2%）であった。

#### ■死亡に至った副作用

本剤群 1 例で認められ、死因は敗血症性ショックであった。

発現状況は以下の通りである。

| 年齢/性別    | 投与量 <sup>a</sup> | 発現日 <sup>b</sup> | 程度 | 重篤性 | 本剤の処置 |
|----------|------------------|------------------|----|-----|-------|
| 70 歳代/男性 | 0mg/回            | 233 日            | 高度 | 重篤  | 中止    |

a：副作用発現時の本剤投与量。1.6mg/回で 224 日目まで投与後、休薬し、休薬 9 日目に副作用が発現した。

b：本剤投与開始から副作用発現までの日数

#### 〈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（プラセボ対照二重盲検比較、オープンラベル）（NS304C-P3-1）<sup>14）, 15）</sup>

##### 【目的】

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者を対象に、PVR を指標として本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。

##### 【対象】

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者

＜二重盲検期＞78 例（FAS/SAF）

＜本剤投与期間＞74 例（FAS/SAF）

##### 【主な選択基準】

|                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20 歳以上 85 歳以下の患者                                                                                                                                                                                                                      |
| 肺換気/血流スキャン、肺血管造影及び胸部造影CTのうち2つ以上の検査 <sup>a</sup> によりCTEPHと診断された下記1)～3)のいずれかの患者<br>1) 器質化した血栓が末梢に局在するためにPEAの施行が不能と判断された患者<br>2) PEA後に肺高血圧症が持続又は再発し、急性血栓塞栓症再発の徴候はみられず、再手術に適さないと判断された患者<br>3) 高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により PEA を施行しないと判断された患者 |
| 下記1)、2)の基準に従って右心カテーテル検査により肺高血圧症の診断が確定された患者<br>1) 安静時mPAPが25mmHg以上<br>2) PAWP 又は LVEDP が 15mmHg 以下                                                                                                                                     |
| PVR のベースライン値が 360dynes・s/cm <sup>5</sup> を超えている患者                                                                                                                                                                                     |
| 同意取得日の 6MWD が 150m 以上の患者                                                                                                                                                                                                              |

a：肺血流スキャンは必ず実施することとした

##### 【投与方法】

リオシグアト併用の有無、CTEPH疾患分類及びブスクリーニング期開始日のPVRを割付因子とし、本剤又はプラセボを1：1の割合でランダムに動的割付けを行った。本剤又はプラセボの投与開始から20週間を二重盲検期〔用量調節期間（12週間）及び用量維持期間（8週間）〕とし、その後続く移行期（4週間）を終了してから製造販売承認取得時までをオープンラベル期とした。

なお、本剤の投与開始日（本剤群では二重盲検期開始日、プラセボ群ではオープンラベル期開始日）以降の期間を本剤投与期間と定義し、二重盲検期（プラセボ対照期）及び本剤投与期間（長期投与期）の各期間で評価した。

##### ＜二重盲検期＞

本剤又はプラセボを0.4mg/日（1日2回食後経口投与）から開始し、忍容性を確認しながら、3日以上の間隔で0.2mg/回ずつ漸増した。可能な限り早期に最高用量3.2mg/日（1回1.6mgを1日2回）まで増量し、投与12週時までに維持用量（最大耐用量）を決定した。その後、投与20週時までの8週間は維持用量を投与した。

### <オープンラベル期>

本剤を製造販売承認取得時まで投与することとした。4週間の移行期終了時に、本剤群に対しては移行期終了時の投与量が、プラセボ群に対しては0.4mg/日（1回0.2mgを1日2回）の投与量が盲検下で連絡された。用量調節が必要と判断された場合は、オープンラベル期12週時まで維持用量を決定し、維持用量で投与を継続した。増量、減量及び再増量は医師の判断で可能とした。

### 【評価項目】

#### a) 主要評価項目

- ・安静時PVRのベースラインから投与20週後までの変化量

#### b) 副次評価項目

以下の項目のベースラインからの変化

- ・肺血行動態（PVRI、mPAP、CI、TPR、SvO<sub>2</sub>、mRAP）
- ・6MWD
- ・Borg呼吸困難指数
- ・WHO機能分類クラス
- ・NT-proBNP 等

### 【患者背景】

#### 人口統計学的及び他の基準値の特性（二重盲検期）－FAS－

|                               |                  | 本剤群<br>(N=39) | プラセボ群<br>(N=39) |
|-------------------------------|------------------|---------------|-----------------|
| 性別                            | 男性               | 10 (25.6%)    | 10 (25.6%)      |
|                               | 女性               | 29 (74.4%)    | 29 (74.4%)      |
| 年齢（歳）                         | 全体               | 66.3±11.1     | 68.3±9.6        |
|                               | < 65 歳           | 14 (35.9%)    | 10 (25.6%)      |
|                               | 65～75 歳          | 16 (41.0%)    | 19 (48.7%)      |
|                               | ≥ 75 歳           | 9 (23.1%)     | 10 (25.6%)      |
| 体重（kg）                        |                  | 56.94±11.74   | 54.86±11.32     |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ）       |                  | 23.03±3.58    | 22.18±3.82      |
| 罹病期間（年） <sup>a</sup>          |                  | 2.72±3.24     | 4.45±5.24       |
| 疾患分類                          | 末梢 <sup>b</sup>  | 24 (61.5%)    | 25 (64.1%)      |
|                               | 残存 <sup>c</sup>  | 5 (12.8%)     | 5 (12.8%)       |
|                               | その他 <sup>d</sup> | 10 (25.6%)    | 9 (23.1%)       |
| PEA の施行歴あり                    |                  | 5 (12.8%)     | 5 (12.8%)       |
| BPA 又は PTPA の施行歴あり            |                  | 19 (48.7%)    | 22 (56.4%)      |
| 肺血管拡張薬 <sup>e</sup> 併用        | 併用なし             | 13 (33.3%)    | 13 (33.3%)      |
|                               | 併用あり             | 26 (66.7%)    | 26 (66.7%)      |
|                               | リオシグアト           | 24 (61.5%)    | 24 (61.5%)      |
|                               | ERA              | 6 (15.4%)     | 7 (17.9%)       |
|                               | PDE5 阻害薬         | 2 (5.1%)      | 1 (2.6%)        |
| PVR（dynes・s/cm <sup>5</sup> ） |                  | 523.4±132.8   | 553.1±184.0     |
| 6MWD（m）                       |                  | 407.9±90.9    | 384.0±87.0      |
| WHO 機能分類クラス                   | I                | 1 (2.6%)      | 2 (5.1%)        |
|                               | II               | 23 (59.0%)    | 26 (66.7%)      |
|                               | III              | 15 (38.5%)    | 11 (28.2%)      |
|                               | IV               | 0 (0.0%)      | 0 (0.0%)        |

例数（%）もしくは平均値±標準偏差 BPA：バルーン肺動脈拡張術、PTPA：経皮経管的肺動脈拡張術

a：（治験薬投与開始日-CTEPH 確定診断日+1）/365.25

なお、CTEPH 確定診断日の月又は日が不明の場合は1で補完した。

b：器質化した血栓が末梢に局在するために PEA の施行が不能と判断された患者

c：PEA 後に肺高血圧症が持続又は再発し、急性血栓塞栓症再発の徴候はみられず、再手術に適さないと判断された患者

d：高リスク（合併症、高齢等）あるいはその他の理由により PEA を施行しないと判断された患者

e：リオシグアト、ERA 及び PDE5 阻害薬

【試験結果】

a) 投与期間・維持用量

<二重盲検期>

投与期間の平均値（最小値～最大値）は、本剤群125.7（2～148）日、プラセボ群130.0（8～148）日であった。いずれの群も大半の被験者は投与期間が16週以上であり、その割合は本剤群87.2%（34/39例）、プラセボ群89.7%（35/39例）であった。

治験薬の投与期間（二重盲検期）－SAF－

|         |               | 本剤群<br>(N=39) | プラセボ群<br>(N=39) |
|---------|---------------|---------------|-----------------|
| 投与期間（日） | 平均値±標準偏差      | 125.7±40.5    | 130.0±34.4      |
|         | 中央値（最小値, 最大値） | 140.0（2, 148） | 141.0（8, 148）   |
| 投与期間別分布 | 4週未満          | 4（10.3%）      | 2（5.1%）         |
|         | 4～8週未満        | 0（0.0%）       | 1（2.6%）         |
|         | 8～12週未満       | 1（2.6%）       | 1（2.6%）         |
|         | 12～16週未満      | 0（0.0%）       | 0（0.0%）         |
|         | 16週以上         | 34（87.2%）     | 35（89.7%）       |
|         |               |               | 例数（%）           |

本剤の維持用量（二重盲検期）－SAF－

| 維持用量（mg/日） <sup>a</sup> | 本剤群<br>(N=39) |
|-------------------------|---------------|
| 0.4mg                   | 1（2.6%）       |
| 0.8mg                   | 3（7.7%）       |
| 1.2mg                   | 6（15.4%）      |
| 1.6mg                   | 3（7.7%）       |
| 2.0mg                   | 2（5.1%）       |
| 2.4mg                   | 4（10.3%）      |
| 2.8mg                   | 2（5.1%）       |
| 3.2mg                   | 13（33.3%）     |
| 不明 <sup>b</sup>         | 5（12.8%）      |

a：用量維持期間開始時に処方された投与量 例数（%）

b：用量維持期間開始時まで中止した被験者

<本剤投与期間>

投与期間の平均値（最小値～最大値）は 89.8（0～212）週であった。1日平均投与量の平均値は 1.68mg であった。

本剤の投与期間（本剤投与期間）－SAF－

|         |               | 本剤群<br>(N=74) |
|---------|---------------|---------------|
| 投与期間（週） | 平均値±標準偏差      | 89.8±54.2     |
|         | 中央値（最小値, 最大値） | 92.1（0, 212）  |
| 投与期間別分布 | 26週未満         | 11（14.9%）     |
|         | 26～52週未満      | 9（12.2%）      |
|         | 52～78週未満      | 10（13.5%）     |
|         | 78～104週未満     | 13（17.6%）     |
|         | 104～130週未満    | 13（17.6%）     |
|         | 130～156週未満    | 10（13.5%）     |
|         | 156～182週未満    | 4（5.4%）       |
|         | 182～208週未満    | 2（2.7%）       |
|         | 208～234週未満    | 2（2.7%）       |
|         |               | 例数（%）         |

**本剤の投与量（本剤投与期間）－SAF－**

|                                |                           | 本剤群<br>(N=74)                  |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| 維持用量別分布 <sup>a</sup><br>(mg/日) | 0.4mg                     | 2 (2.7%)                       |
|                                | 0.8mg                     | 5 (6.8%)                       |
|                                | 1.2mg                     | 4 (5.4%)                       |
|                                | 1.6mg                     | 10 (13.5%)                     |
|                                | 2.0mg                     | 8 (10.8%)                      |
|                                | 2.4mg                     | 4 (5.4%)                       |
|                                | 2.8mg                     | 3 (4.1%)                       |
|                                | 3.2mg                     | 12 (16.2%)                     |
|                                | 不明 <sup>b</sup>           | 26 (35.1%)                     |
| 1日平均投与量<br>(mg/日)              | 平均値±標準偏差<br>中央値（最小値, 最大値） | 1.68±0.87<br>1.60 (0.20, 3.10) |

a : カットオフ時に処方されていた投与量

例数 (%)

b : カットオフ時までに中止した被験者

**b) 安静時PVRのベースラインから投与20週後までの変化量**

二重盲検期終了時（20週）において、PVRのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群 $-98.2 \pm 111.3 \text{ dynes} \cdot \text{s/cm}^5$ 、プラセボ群 $-4.6 \pm 163.6 \text{ dynes} \cdot \text{s/cm}^5$ であった。ベースラインから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： $-156.8, -30.3$ ） $\text{dynes} \cdot \text{s/cm}^5$ であり、本剤群ではプラセボ群と比較してPVRが有意に低下した（ $P=0.006$ 、Wilcoxon順位和検定）。

また、PVRの二重盲検期終了時（20週）までの変化量について、リオシグアトの併用有無、CTEPH疾患分類及びスクリーニング期開始日のPVRを共変量としてRANK ANCOVAにより解析した結果においても、本剤群ではプラセボ群に対して有意差が認められた（ $P=0.005$ ）。

**PVRのベースラインからの変化量（二重盲検期）－FAS－**

|                                      | 本剤群<br>N=39       | プラセボ群<br>N=39     |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| ベースライン                               |                   |                   |
| 平均値±標準偏差                             | $523.4 \pm 132.8$ | $553.1 \pm 184.0$ |
| 中央値（最小値, 最大値）                        | 493.0 (362, 918)  | 473.0 (387, 1146) |
| 二重盲検期終了時（20週）                        |                   |                   |
| 平均値±標準偏差                             | $425.3 \pm 158.6$ | $548.5 \pm 288.4$ |
| 中央値（最小値, 最大値）                        | 400.0 (176, 927)  | 440.0 (235, 1429) |
| ベースラインからの変化量                         |                   |                   |
| 平均値±標準偏差                             | $-98.2 \pm 111.3$ | $-4.6 \pm 163.6$  |
| 平均値の95%信頼区間                          | -134.2, -62.1     | -57.7, 48.4       |
| 中央値（最小値, 最大値）                        | -89.0 (-359, 186) | -18.0 (-220, 695) |
| 中央値の95%信頼区間                          | -132.0, -30.0     | -62.0, 0.0        |
| 治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 <sup>a</sup> ） |                   |                   |
| 平均値の群間差 <sup>a</sup>                 | -93.5             | —                 |
| 平均値の群間差 <sup>a</sup> の95%信頼区間        | -156.8, -30.3     | —                 |
| Wilcoxon 順位和検定 P 値                   | 0.006             | —                 |
| RANK ANCOVA <sup>b</sup> P 値         | 0.005             | —                 |

単位： $\text{dynes} \cdot \text{s/cm}^5$

a : 本剤群－プラセボ群

b : リオシグアトの併用有無、CTEPH疾患分類及びスクリーニング期開始日のPVRを共変量とした。

**c) PVR以外の肺血行動態、6MWD、Borg呼吸困難指数、WHO機能分類クラス及びNT-proBNP濃度の変化**

ベースライン時及び二重盲検期終了時（20週）のPVR以外の肺血行動態、6MWD、Borg呼吸困難指数、NT-proBNP濃度の変化を以下に示す。

WHO機能分類クラスについては、二重盲検期終了時（20週）までにWHO機能分類クラスが改善した割合は、本剤群10.3%（4例：クラスⅢからⅡが3例、クラスⅡからⅠが1例）、プラ

セボ群7.7%（3例：クラスⅡからⅠが2例、クラスⅢからⅡが1例）であった。悪化した割合は、本剤群0.0%（0例）、プラセボ群2.6%（1例：クラスⅠからⅣが1例）であった。

副次評価項目に関する各パラメータのベースラインからの変化量（二重盲検期）－FAS－

|                                                        |                           | ベースライン <sup>b</sup> | 二重盲検期<br>終了時<br>(20週) <sup>b</sup> | 変化量 <sup>b</sup> | 治療効果 <sup>c</sup>            | 検定                   |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------------|------------------|------------------------------|----------------------|
| PVRI<br>(dynes・s・<br>m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> ) | 本剤<br>N=39                | 810.8±214.9         | 656.5±257.6                        | -154.3±174.4     | -154.4<br>(-255.3, -53.4)    | P=0.004 <sup>d</sup> |
|                                                        | プラセボ<br>N=39              | 850.7±299.4         | 850.8±463.1                        | 0.0±263.3        |                              |                      |
| mPAP<br>(mmHg)                                         | 本剤<br>N=39                | 35.2±5.4            | 33.1±6.6                           | -2.2±3.8         | -0.4<br>(-2.3, 1.5)          | P=0.650 <sup>e</sup> |
|                                                        | プラセボ<br>N=39              | 35.5±8.3            | 33.7±10.2                          | -1.7±4.6         |                              |                      |
| CI<br>(L/min/m <sup>2</sup> )                          | 本剤<br>N=39                | 2.693±0.601         | 3.056±0.788                        | 0.363±0.572      | 0.487<br>(0.262, 0.711)      | P<0.001 <sup>e</sup> |
|                                                        | プラセボ<br>N=39              | 2.587±0.414         | 2.463±0.475                        | -0.124±0.409     |                              |                      |
| TPR<br>(dynes・s/cm <sup>5</sup> )                      | 本剤<br>N=39                | 704.5±184.4         | 594.3±191.3                        | -110.2±147.5     | -116.8<br>(-189.3, -44.2)    | P=0.002 <sup>e</sup> |
|                                                        | プラセボ<br>N=39              | 731.7±203.5         | 738.2±304.2                        | 6.5±173.0        |                              |                      |
| SvO <sub>2</sub><br>(%)                                | 本剤<br>N=38 <sup>a</sup>   | 67.17±5.65          | 68.14±6.59                         | 0.97±4.87        | 2.58<br>(0.30, 4.87)         | P=0.029 <sup>d</sup> |
|                                                        | プラセボ<br>N=38 <sup>a</sup> | 66.24±7.43          | 64.63±8.05                         | -1.61±5.13       |                              |                      |
| mRAP<br>(mmHg)                                         | 本剤<br>N=39                | 5.5±3.2             | 5.5±3.7                            | 0.0±3.0          | -0.5<br>(-1.8, 0.8)          | P=0.451 <sup>e</sup> |
|                                                        | プラセボ<br>N=39              | 5.4±4.0             | 5.8±5.2                            | 0.5±2.7          |                              |                      |
| 6MWD<br>(m)                                            | 本剤<br>N=39                | 407.9±90.9          | 417.0±96.1                         | 9.1±32.9         | 2.2<br>(-18.7, 23.0)         | P=0.835 <sup>e</sup> |
|                                                        | プラセボ<br>N=39              | 384.0±87.0          | 390.9±111.6                        | 6.9±56.2         |                              |                      |
| Borg<br>呼吸困難指数                                         | 本剤<br>N=39                | 3.26±1.75           | 3.05±1.39                          | -0.21±1.16       | -0.85<br>(-1.58, -0.11)      | P=0.036 <sup>d</sup> |
|                                                        | プラセボ<br>N=39              | 2.90±1.99           | 3.54±2.36                          | 0.64±1.98        |                              |                      |
| NT-proBNP<br>(pg/mL)                                   | 本剤<br>N=39                | 591.98±928.20       | 531.28±855.26                      | -60.70±604.48    | -213.08<br>(-576.33, 150.17) | P=0.964 <sup>d</sup> |
|                                                        | プラセボ<br>N=39              | 512.02±709.60       | 664.39±1210.41                     | 152.38±961.26    |                              |                      |

a：本剤群及びプラセボ群の各1例でSvO<sub>2</sub>のベースラインが欠測

b：平均値±標準偏差

c：ベースラインからの変化量の群間差（本剤群－プラセボ群）（95%信頼区間）

d：Wilcoxon順位和検定

e：対応のないt検定

d) 安全性 [MedDRA/J (ver.19.0) により集計]

<二重盲検期>

二重盲検期における副作用発現率は本剤群89.7% (35/39例)、プラセボ群51.3% (20/39例)であった。

■本剤群で発現率 10%以上であった副作用

| 副作用名 | 本剤群 |       | プラセボ群 |       |
|------|-----|-------|-------|-------|
|      | 例数  | 発現率   | 例数    | 発現率   |
| 頭痛   | 21  | 53.8% | 10    | 25.6% |
| 下痢   | 16  | 41.0% | 2     | 5.1%  |
| 悪心   | 13  | 33.3% | 3     | 7.7%  |
| 倦怠感  | 9   | 23.1% | 1     | 2.6%  |
| 顎痛   | 8   | 20.5% | 5     | 12.8% |
| 食欲減退 | 8   | 20.5% | 0     | 0.0%  |
| 筋肉痛  | 6   | 15.4% | 0     | 0.0%  |
| 嘔吐   | 6   | 15.4% | 1     | 2.6%  |
| 関節痛  | 4   | 10.3% | 3     | 7.7%  |

■重篤な副作用（死亡を除く）

本剤群で心房頻脈 1 例（2.6%）が認められた。

■投与中止に至った副作用（死亡を除く）

本剤群で 3 例（7.7%）に認められた。

悪心2例（5.1%）、回転性めまい、下痢、頭痛が各1例（2.6%）であった。

■死亡に至った副作用

本剤群で認められなかった。

<本剤投与期間>

副作用発現率は 90.5% (67/74 例) であった。

■発現率 10%以上であった副作用

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、食欲減退が各10例（13.5%）、筋肉痛9例（12.2%）、関節痛8例（10.8%）であった。

■重篤な副作用（死亡を除く）

7 例（9.5%）に認められた。

膵管内乳頭粘液性腫瘍、心房頻脈、心房細動、結腸癌、心不全、肺炎、腸炎、血小板数減少、貧血、末梢性浮腫、肺胞出血の各1例であった。

■投与中止に至った副作用（死亡を除く）

10 例（13.5%）に認められた。

悪心、頭痛が各3例（4.1%）、胸部不快感、食欲減退、下痢、回転性めまい、軟便、肺炎、甲状腺機能亢進症が各1例（1.4%）であった。

■死亡に至った副作用

本試験では認められなかった。

## 2) 安全性試験

### 〈肺動脈性肺高血圧症〉

海外第Ⅲ相試験（オープンラベル継続投与試験）（AC-065A303 試験）<sup>11)</sup>

#### 【目的】

プラセボ対照二重盲検比較試験に続くオープンラベル継続投与試験として、PAH 患者における本剤の長期的安全性及び忍容性を評価する。

#### 【対象】

PAH 患者 218 例（SAF）

#### 【主な選択基準】

以下のいずれかを満たす患者

- ・プラセボ対照二重盲検比較試験を完了した患者
- ・プラセボ対照二重盲検比較試験中にイベント評価委員会により確認された morbidity イベントが発現した患者<sup>a</sup>
- ・プラセボ対照二重盲検比較試験の延長投与期間中に PAH の悪化が発現した患者及び治験依頼者からこの試験への登録許可が与えられた患者

a：カナダ、フランス、オランダ、韓国及び英国では、プラセボ対照二重盲検比較試験の治験薬の盲検解除まで治験薬が投与され、かつ延長投与期の終了まで治験薬が投与されていた患者に限られた。

#### 【投与方法】

プラセボ対照二重盲検比較試験での投与群に関わらず、本剤 0.2mg 1 日 2 回投与から開始し、1 週間に 0.2mg/回ずつ漸増し、投与 12 週目までに最大耐用量（最大 1.6mg、1 日 2 回）となるよう調整した。その後、最大耐用量にて投与を継続した。

#### 【評価項目】

安全性

- ・投与中止 3 日後までに発現した有害事象/重篤な有害事象
- ・治験薬の投与中止に至った有害事象等

#### 【患者背景】

プラセボ対照二重盲検比較試験のスクリーニング時における人口統計学的特性及びベースライン時における疾患特性－SAF－

|                              |              | 本剤→本剤群<br>(N=63) | プラセボ→本剤群<br>(N=155) | 合計<br>(N=218) |
|------------------------------|--------------|------------------|---------------------|---------------|
| 性別                           | 男性           | 10 (15.9%)       | 27 (17.4%)          | 37 (17.0%)    |
|                              | 女性           | 53 (84.1%)       | 128 (82.6%)         | 181 (83.0%)   |
| 年齢（歳）                        | 全体           | 44.0±15.2        | 45.6±16.6           | 45.1±16.1     |
|                              | <65 歳        | 56 (88.9%)       | 130 (83.9%)         | 186 (85.3%)   |
|                              | 65～74 歳      | 6 (9.5%)         | 24 (15.5%)          | 30 (13.8%)    |
|                              | ≥75 歳        | 1 (1.6%)         | 1 (0.6%)            | 2 (0.9%)      |
| 体重（kg）                       |              | 69.1±21.4        | 69.9±17.4           | 69.7±18.6     |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ）      |              | 25.9±6.6         | 26.3±5.9            | 26.2±6.1      |
| PAH 診断 <sup>a</sup> からの期間（年） |              | 1.4±1.8          | 1.5±2.8             | 1.4±2.6       |
| PAH 疾患分類                     | IPAH         | 42 (66.7%)       | 100 (64.5%)         | 142 (65.1%)   |
|                              | HPAH         | 1 (1.6%)         | 1 (0.6%)            | 2 (0.9%)      |
|                              | 薬物・毒物誘発性 PAH | 0                | 2 (1.3%)            | 2 (0.9%)      |
|                              | CTD に伴う PAH  | 18 (28.6%)       | 44 (28.4%)          | 62 (28.4%)    |

|                      |             | 本剤→本剤群<br>(N=63) | プラセボ→本剤群<br>(N=155) | 合計<br>(N=218) |
|----------------------|-------------|------------------|---------------------|---------------|
|                      | CHD に伴う PAH | 2 (3.2%)         | 8 (5.2%)            | 10 (4.6%)     |
| NYHA/WHO 機能<br>分類クラス | I           | 0                | 2 (1.3%)            | 2 (0.9%)      |
|                      | II          | 26 (41.3%)       | 49 (31.6%)          | 75 (34.4%)    |
|                      | III         | 36 (57.1%)       | 100 (64.5%)         | 136 (62.4%)   |
|                      | IV          | 1 (1.6%)         | 4 (2.6%)            | 5 (2.3%)      |
| 6MWD (m)             |             | 349.5±76.9       | 334.8±83.4          | 339.1±81.6    |

例数 (%) もしくは平均値±標準偏差

a : 肺血行動態より確定

### 【試験結果】

#### a) 投与期間・維持用量

オープンラベル継続投与試験における本剤の投与期間の中央値は 37.2 週間（範囲：0.9～160.0 週間）であり、1 年以上本剤が投与された患者は 34.4%であった。

#### 投与期間－SAF－

|           |                 | 本剤群 (N=218)        |
|-----------|-----------------|--------------------|
| 投与期間 (週)  | 中央値<br>最小値, 最大値 | 37.2<br>0.9, 160.0 |
| 累積投与期間別分布 | 8 週以上           | 192 (88.1%)        |
|           | 16 週以上          | 158 (72.5%)        |
|           | 26 週以上          | 135 (61.9%)        |
|           | 52 週以上          | 75 (34.4%)         |
|           | 78 週以上          | 48 (22.0%)         |
|           | 104 週以上         | 24 (11.0%)         |
|           | 130 週以上         | 9 (4.1%)           |
|           | 156 週以上         | 2 (0.9%)           |

例数 (%)

投与期間：オープンラベル継続投与試験の投与開始から最終投与（又はデータカットオフ）までの期間

#### 本剤の維持用量－SAF－

|         | 1 日 2 回投与の 1 回用量 | 本剤群 (N=218) |
|---------|------------------|-------------|
| 維持用量別分布 | 0mg              | 3 (1.4%)    |
|         | 0.2mg            | 20 (9.2%)   |
|         | 0.4mg            | 26 (11.9%)  |
|         | 0.6mg            | 23 (10.6%)  |
|         | 0.8mg            | 21 (9.6%)   |
|         | 1.0mg            | 21 (9.6%)   |
|         | 1.2mg            | 21 (9.6%)   |
|         | 1.4mg            | 23 (10.6%)  |
|         | 1.6mg            | 58 (26.6%)  |
|         | プロトコールの用量規定以外    | 2 (0.9%)    |

例数 (%)

維持用量：オープンラベル継続投与試験期間中で最も長く投与された用量。

ただし、治験薬の最終投与が12週目より前の患者は、投与中止又は漸増に至らなかった最高用量（0.2mg 投与時に中止に至った場合は0mg）とした。

b) 投与中止3日後までに発現した有害事象/重篤な有害事象

投与中止3日後までに発現した有害事象の発現率は95.9%（209/218例）であった。

重篤な有害事象は114例（52.3%）に発現し、高頻度（10%以上）に発現した重篤な有害事象は、肺動脈性肺高血圧症51例（23.4%）、右室不全33例（15.1%）であった。

c) 治験薬の投与中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は52/218例（23.9%）に発現した。

中止に至った主な有害事象は、肺動脈性肺高血圧症19例（8.7%）及び右室不全10例（4.6%）であった。

d) 安全性 [MedDRA/J (ver16.0) により集計]

副作用の発現率は80.3%（175/218例）であった。

■発現率10%以上であった副作用

頭痛115例（52.8%）、下痢62例（28.4%）、顎痛45例（20.6%）、悪心35例（16.1%）であった。

■重篤な副作用（死亡以外）

7例（3.2%）に認められた。

下痢3例（1.4%）、右室不全、低蛋白血症、尿細管間質性腎炎、白血球減少症、腹痛及び嘔吐各1例（0.5%）であった。

■投与中止に至った副作用（死亡以外）

11例（5.0%）に認められた。

下痢及び頭痛各3例（1.4%）、四肢痛2例（0.9%）、悪心、右室不全、顎痛、肺動脈性肺高血圧症、浮動性めまい、末梢性浮腫及び嘔吐各1例（0.5%）であった。

■死亡に至った副作用

本剤群1例で認められ、死因は血液量減少性ショックと肺動脈性肺高血圧症であった。

発現状況は以下の通りである。

| 年齢/性別   | 投与量 <sup>a</sup> | 有害事象名      | 発現日 <sup>b</sup> | 程度 | 重篤性 | 本剤の処置 |
|---------|------------------|------------|------------------|----|-----|-------|
| 20歳代/女性 | 0mg/回            | 血液量減少性ショック | 33日              | 高度 | 重篤  | —     |
|         |                  | 肺動脈性肺高血圧症  | 33日              | 高度 | 重篤  | —     |

a：副作用発現時の本剤投与量。1.0mg/回で32日目まで投与後、中止し、中止後1日目に副作用が発現した。

b：本剤投与開始から副作用発現までの日数

〈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〉

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較、オープンラベル）(NS304C-P3-1) の〈本剤投与期間〉を参照。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### ①特定使用成績調査

##### 〈肺動脈性肺高血圧症〉

「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照。

##### 〈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〉

特定使用成績調査（長期使用）

使用実態下における長期投与時の安全性を検討する。

#### ②製造販売後臨床試験（終了）

##### 〈肺動脈性肺高血圧症〉

本剤の臨床第Ⅱ相試験（AC-065A201）は、肺動脈性肺高血圧症患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するための臨床試験として計画されたが、製造販売承認取得後は、製造販売後臨床試験に切替えて本剤投与を継続した。

製造販売後臨床試験に移行した患者 19 例は、製造販売後臨床試験中に中止することなく、本試験を終了した。

副作用は 15.8%（3/19 例）の患者に発現した。副作用の種類は、「血圧低下」、「異常感」、「倦怠感」及び「悪心」が各 5.3%（1/19 例）であった。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

#### 〈肺動脈性肺高血圧症（成人）〉

承認条件：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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤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。

実施予定の試験：特定使用成績調査（長期使用、全例調査、実施中）

使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を検討する。

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

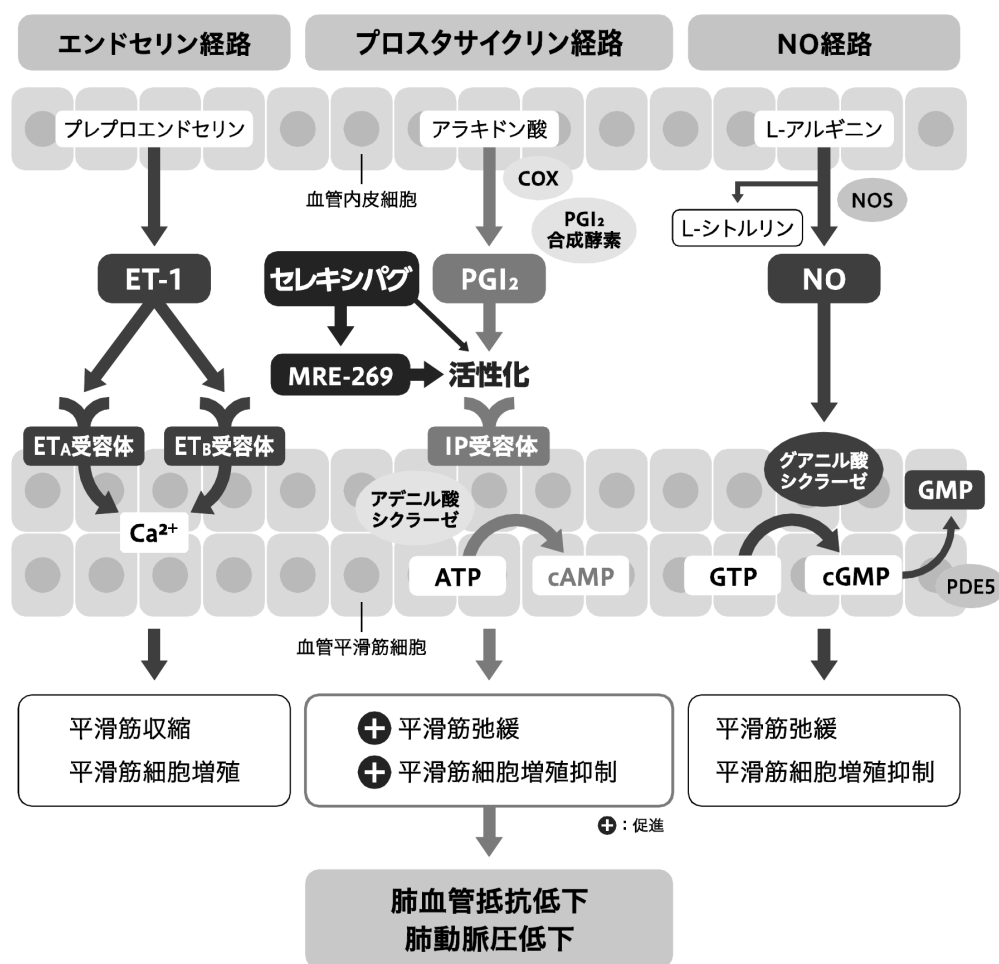
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エポプロステノールナトリウム、トレプロスチニル、イロprost、ベラprostナトリウム、ボセンタン水和物、アンブリセンタン、マシテンタン、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、リオシグアト

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

1. セレキシパグはヒト IP 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<sup>16), 17)</sup>。
2. セレキシパグは、プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) 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した<sup>18)</sup>。
3. 主代謝物である MRE-269 も上記 1 及び 2 の作用を示し、その効力 ( $EC_{50}$  又は  $IC_{50}$ ) はセレキシパグと比較して 1 では 15~33 倍、2 では約 4 倍高かった<sup>16) -18)</sup>。



- ET-1: エンドセリン-1
- Ca<sup>2+</sup>: カルシウムイオン
- COX: シクロオキシゲナーゼ
- PGI<sub>2</sub>: プロスタサイクリン
- ATP: アデノシン三リン酸
- cAMP: 環状アデノシン三リン酸

- NOS: 一酸化窒素合成酵素
- NO: 一酸化窒素
- GTP: グアノシン三リン酸
- cGMP: 環状グアノシン三リン酸
- GMP: グアノシン三リン酸
- PDE5: ホスホジエステラーゼ5

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) IP 受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

セレキシパグ及び MRE-269 は、ヒト IP 受容体に対する <sup>3</sup>H-イロプロストの結合をそれぞれ 0.26μmol/L 及び 0.02μmol/L の結合阻害定数 (K<sub>i</sub>) で阻害した。他のヒトプロスタノイド受容体 (EP<sub>1~4</sub>, DP, FP, TP) に対する MRE-269 の K<sub>i</sub> 値は、ヒト IP 受容体に対する K<sub>i</sub> 値よりも 130 倍以上高かった。また、セレキシパグの他のプロスタノイド受容体に対する K<sub>i</sub> 値は、いずれも 10μmol/L 以上で、セレキシパグ及び MRE-269 は共にヒト IP 受容体に対し高い選択性を示した。一方、ラット IP 受容体に対するセレキシパグ及び MRE-269 の結合親和性は、いずれもヒト IP 受容体に対する親和性よりも低く (K<sub>i</sub> : 2.1μmol/L 及び 0.22μmol/L)、種差が認められた。

プロスタノイド受容体に対するセレキシパグ及び MRE-269 の親和性

| 化合物             | K <sub>i</sub> 値 (μmol/L)  |                      |                 |                 |                 |                               |                                |                               |                                    |
|-----------------|----------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|                 | PGI <sub>2</sub> 受容体<br>IP | PGE <sub>2</sub> 受容体 |                 |                 |                 | PGD <sub>2</sub><br>受容体<br>DP | PGF <sub>2α</sub><br>受容体<br>FP | TXA <sub>2</sub><br>受容体<br>TP | ラット<br>PGI <sub>2</sub> 受容体<br>rIP |
|                 |                            | EP <sub>1</sub>      | EP <sub>2</sub> | EP <sub>3</sub> | EP <sub>4</sub> |                               |                                |                               |                                    |
| セレキシパグ          | 0.26±0.02                  | >10                  | >10             | >10             | >10             | >10                           | >10                            | >10                           | 2.1±0.1                            |
| MRE-269         | 0.020±0.001                | >10                  | 5.8             | >10             | 4.9             | 2.6                           | >10                            | >10                           | 0.22±0.01                          |
| ベラプロスト<br>ナトリウム | 0.039±0.006                | >10                  | >10             | 0.68            | 7.2             | >10                           | >10                            | >10                           | 0.019±0.002                        |

PGI<sub>2</sub> : プロスタサイクリン、PGE<sub>2</sub> : プロスタグランジン E<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub> : プロスタグランジン D<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub> : プロスタグランジン F<sub>2α</sub>、TXA<sub>2</sub> : トロンボキサン A<sub>2</sub>

#### 方法 :

ヒト IP 受容体ならびに各種プロスタノイド受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) より調製した膜標品を用い、それぞれの受容体に対する <sup>3</sup>H-標識リガンドの特異的結合に対するセレキシパグ、MRE-269 及びベラプロストナトリウムの阻害実験を行った。

#### <sup>3</sup>H-標識リガンド :

IP 受容体 : <sup>3</sup>H-イロプロスト、EP<sub>1~4</sub> 受容体 : <sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub>、DP 受容体 : <sup>3</sup>H-PGD<sub>2</sub>、  
FP 受容体 ; <sup>3</sup>H-PGF<sub>2α</sub>、TP 受容体 : <sup>3</sup>H-SQ-29543

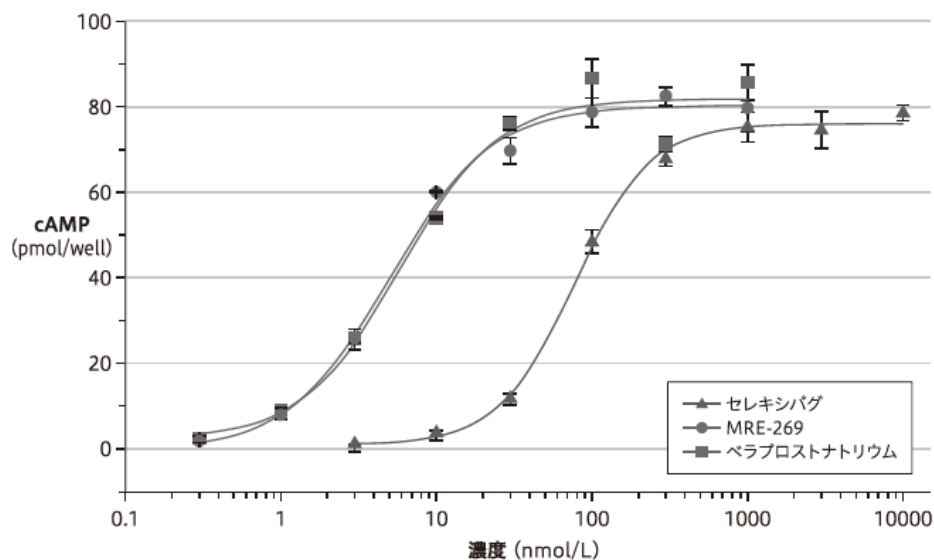
### 2) 酵素、他の受容体等に対する作用 (*in vitro*、参考情報)<sup>19)</sup>

酵素活性、他の受容体、トランスポーター、イオンチャネル等を対象とした結合実験において、セレキシパグ及び MRE-269 は 10μmol/L を中心とした検討で、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) が得られるような抑制を示さなかった。

### 3) ヒト IP 受容体発現 CHO 細胞の cAMP 生成に対する作用 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

セレキシパグ及び MRE-269 は、ヒト IP 受容体発現 CHO 細胞中の cAMP 生成量を濃度依存的に増加させた。その 50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) 値はそれぞれ 76.7 (95%信頼区間 : 63.7~89.7) nmol/L 及び 4.98 (95%信頼区間 : 3.69~6.26) nmol/L で、MRE-269 の方がセレキシパグよりも約 15 倍高い効力を示した。

ヒト IP 受容体発現 CHO 細胞におけるセレキシパグ及び MRE-269 の cAMP 生成に対する作用  
(平均値±標準誤差、n=3)



|             | EC <sub>50</sub> (nmol/L) | 95%信頼区間   |
|-------------|---------------------------|-----------|
| セレキシパグ      | 76.7                      | 63.7～89.7 |
| MRE-269     | 4.98                      | 3.69～6.26 |
| ベラプロストナトリウム | 5.84                      | 3.99～7.70 |

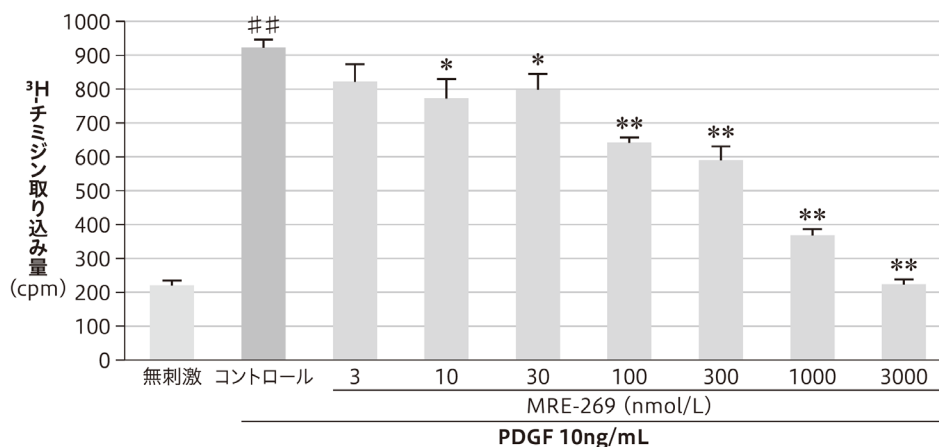
方法：

ヒト IP 受容体発現 CHO 細胞に各濃度のセレキシパグ、MRE-269 又はベラプロストナトリウムを添加し、37℃、5%CO<sub>2</sub>加湿条件下にて 15 分間処置した後の細胞内 cAMP 量を酵素免疫測定法 (EIA 法) を用いて測定した。

4) ヒト肺動脈平滑筋細胞増殖に対する影響 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞を血小板由来増殖因子 (PDGF) にて刺激することで、細胞増殖の指標となる <sup>3</sup>H-チミジンの取り込み量が増加した。これに対し、PDGF 刺激と同時に各濃度の MRE-269 を処置した結果、MRE-269 は 10nmol/L 以上で <sup>3</sup>H-チミジンの取り込みをコントロール群に比べ有意に抑制し、その作用は濃度依存的であった。

PDGF で刺激したヒト肺動脈平滑筋細胞への <sup>3</sup>H-チミジン取り込みに対する MRE-269 の影響  
(平均値±標準誤差、n=6)



##: p<0.01 vs. 無刺激群 (Student's t 検定)

\*: p<0.05    \*\*: p<0.01 vs. コントロール群 (Williamsの多重比較検定)

方法：

ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞を無血清培地にて一晩培養することで細胞周期を同期化させ、その後 10ng/mL の PDGF、各濃度の MRE-269 及び  $^3\text{H}$ -チミジンを加え、一晩培養した。細胞を洗浄後、細胞内に取り込まれた  $^3\text{H}$ -チミジン量を測定した。

5) 血小板凝集能に対する影響 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

ヒトの全血に各濃度の MRE-269 を添加してから多血小板血漿を調製し、2.5  $\mu\text{mol/L}$  の ADP を添加したときの血小板凝集に伴う透過度の変化を測定した結果、MRE-269 は 69 (95%信頼区間：57～82) nmol/L の  $\text{IC}_{50}$  で血小板凝集抑制作用を示した。

6) ラット摘出肺動脈リング標本における肺動脈収縮に及ぼす影響 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

内皮を除去したラット摘出肺動脈リング標本において、セレキシパグ及び MRE-269 は濃度依存的に  $\text{PGF}_{2\alpha}$  による収縮を抑制した。 $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 11 (95%信頼区間：10～12)  $\mu\text{mol/L}$  及び 2.7 (95%信頼区間：2.4～3.1)  $\mu\text{mol/L}$  であり、MRE-269 はセレキシパグより 4 倍強い弛緩作用を示した。

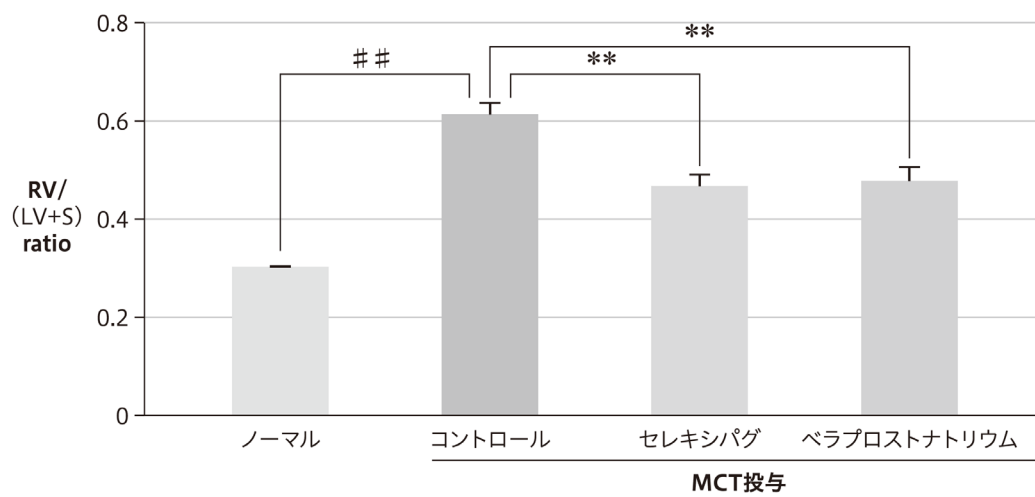
7) U46619 誘発肺高血圧モデル (ラット)<sup>22)</sup>

麻酔下のラットにトロンボキサン  $\text{A}_2$  受容体 (TP) アゴニスト (U46619) を持続静注することで右室収縮期圧 (RVSP) が上昇した肺高血圧モデルを作製し、セレキシパグを 3mg/kg で十二指腸内に単回投与したところ、セレキシパグは RVSP を有意に低下させた。全身血圧に影響は認められなかった。

8) モノクロタリン (MCT) 誘発肺高血圧モデルにおける右室心筋重量比に対する反復投与の影響 (ラット)<sup>23)</sup>

MCT 誘発肺高血圧モデルラットにセレキシパグ 1mg/kg、ベラプロストナトリウム 0.1mg/kg 又は媒体を MCT 投与日より 19 日間、1 日 2 回反復経口投与し、20 日目の右室心筋重量比 (右心室/ (左心室+中隔)) : RV/ (LV+S) を測定した。右室心筋重量比は MCT 投与により増加し、セレキシパグ群及びベラプロストナトリウム群では有意に抑制された。

MCT 誘発肺高血圧モデルラットにおける右室心筋重量比に対する影響  
(平均値 $\pm$ 標準誤差、n=12)



## : p<0.01 vs. ノーマル群 (Welch検定)

\*\* : p<0.01 vs. コントロール群 (Dunnettの多重比較検定)

方法：

ラット (SD系統、雄) に MCT (40mg/kg) を単回皮下投与することで肺高血圧モデルを作製した。

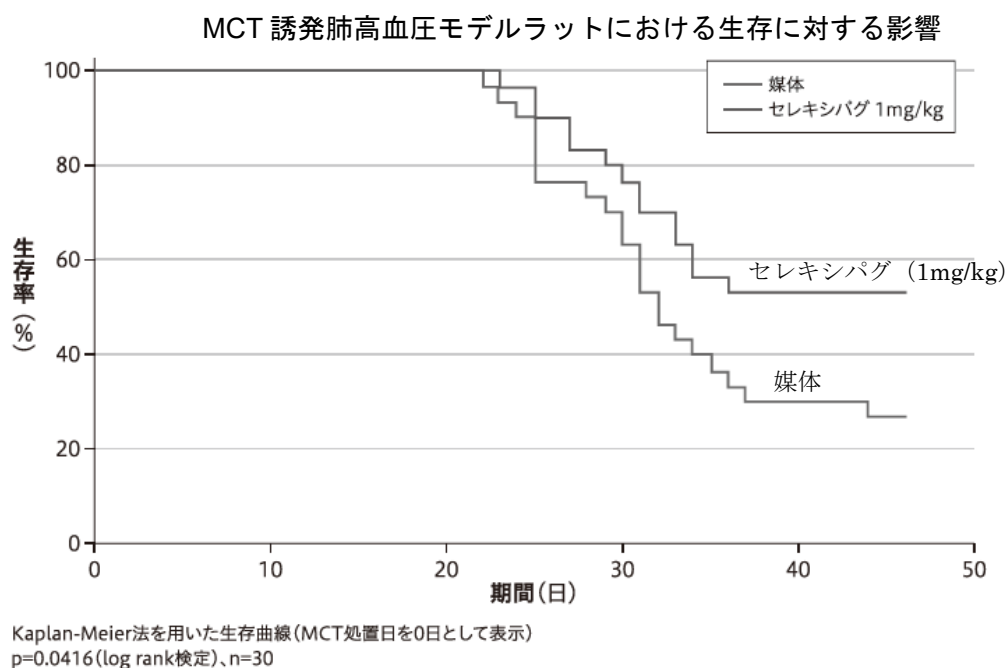
MCT投与後よりセレキシパグ (1mg/kg)、ベラプロストナトリウム (0.1mg/kg)、又は媒体を1日2回、19日間反復経口投与した。処置開始20日目に右心室 (RV) 及び左心室+中隔 (LV+S) の湿重量を測定した。

9) MCT 誘発肺高血圧モデルにおける肺動脈圧に対する反復投与の影響 (ラット) <sup>24)</sup>

MCT 誘発肺高血圧モデルラットにセレキシパグ 10mg/kg を 5 日間、1 日 2 回反復経口投与し、肺動脈圧を経時的に測定したところ、セレキシパグは肺動脈圧を低下させ、反復投与により作用の減弱は認められなかった。

10) MCT 誘発肺高血圧モデルにおける生存に対する反復投与の影響 (ラット) <sup>25)</sup>

MCT 誘発肺高血圧モデルラットにセレキシパグ 1mg/kg 又は媒体を 46 日間、1 日 2 回反復経口投与したところ、46 日目の生存数は媒体群が 8/30 匹 (27%) に対し、セレキシパグ群は 16/30 匹 (53%) であり、セレキシパグ群で生存率が有意に上回った ( $P=0.0416$ , log rank 検定)。



**方法：**

ラット (SD 系統、雄) に MCT (60mg/kg) を単回皮下投与することで肺高血圧モデルを作製した。

MCT 投与後よりセレキシパグ (1mg/kg) 又は媒体を 1 日 2 回、46 日間反復経口投与し、生存に対する影響を評価した。

**(3) 作用発現時間・持続時間**

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>1)</sup>

##### ・空腹時投与

健康成人男性6例に本剤0.2～0.6mgを空腹時に単回経口投与したときのセレキシパグ及び活性代謝物MRE-269の薬物動態パラメータを以下に示す。セレキシパグ及びMRE-269の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に伴って増加し、用量比例性が確認された。

本剤0.2～0.6mgを空腹時に単回経口投与したときの  
セレキシパグ及びMRE-269の薬物動態パラメータ

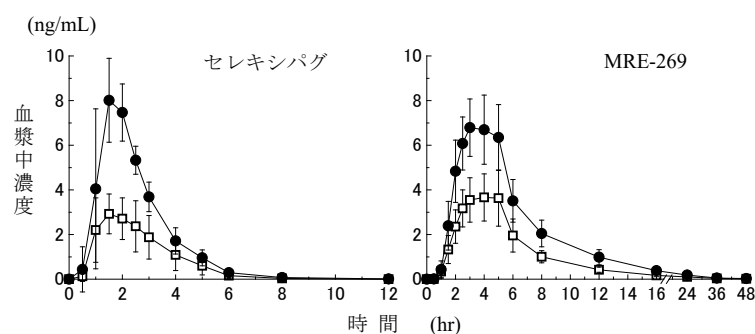
|         | 1回投与量<br>(mg) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·hr/mL) |
|---------|---------------|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| セレキシパグ  | 0.2           | 7.14±3.53            | 1.00 (1.00, 1.50) | 0.917±0.156       | 15.5±8.7                       |
|         | 0.4           | 11.5±3.1             | 1.00 (1.00, 1.00) | 1.52±0.65         | 20.5±5.5                       |
|         | 0.6           | 17.3±4.7             | 1.00 (1.00, 1.50) | 2.36±0.99         | 38.9±12.3                      |
| MRE-269 | 0.2           | 9.05±5.23            | 3.00 (2.50, 3.00) | 8.68±1.11         | 54.1±27.7                      |
|         | 0.4           | 11.2±2.7             | 3.25 (2.00, 4.00) | 6.44±1.48         | 70.6±18.1                      |
|         | 0.6           | 17.1±3.8             | 3.00 (2.50, 4.00) | 6.18±1.92         | 124±50                         |

n=6、平均値±標準偏差、 $t_{max}$ は中央値 (最小値, 最大値)

##### ・食後投与

健康成人男性6例に本剤0.2及び0.4mgを食後に単回経口投与したときのセレキシパグ及び活性代謝物MRE-269の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。セレキシパグ及びMRE-269の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、いずれも用量とともに増加した。

本剤0.2及び0.4mgを食後に単回経口投与したときの  
セレキシパグ及びMRE-269の血漿中濃度推移



(n=6、平均値±標準偏差、□ : 0.2mg、● : 0.4mg)

本剤0.2及び0.4mgを食後に単回経口投与したときの  
セレキシパグ及びMRE-269の薬物動態パラメータ

|         | 1回投与量<br>(mg) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·hr/mL) |
|---------|---------------|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| セレキシパグ  | 0.2           | 3.30±0.81            | 1.75 (1.00, 2.50) | 0.849±0.133       | 8.59±2.64                      |
|         | 0.4           | 8.55±1.33            | 1.50 (1.50, 2.00) | 1.03±0.26         | 18.8±2.9                       |
| MRE-269 | 0.2           | 4.06±0.94            | 4.50 (2.50, 5.00) | 10.5±4.0          | 24.0±5.5                       |
|         | 0.4           | 7.40±1.23            | 3.50 (2.00, 5.00) | 7.84±2.43         | 45.7±8.9                       |

n=6、平均値±標準偏差、 $t_{max}$ は中央値 (最小値, 最大値)

## 2) 反復投与

### ・成人<sup>1)</sup>

健康成人男性 6 例に本剤 1 回 0.2、0.4、0.4/0.6mg を 1 日 2 回、10 又は 12 日間食後に反復経口投与（投与初日と最終日は 1 日 1 回）したときのセレキシパグ及び MRE-269 の反復投与最終日における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。反復投与におけるセレキシパグの血漿中濃度に累積効果は認められず、0.2mg 群及び 0.4mg 群における投与初日（「単回投与」の食後の項参照）と反復投与最終日のセレキシパグの血漿中濃度推移は類似していた。また、MRE-269 は反復投与 3 日目に定常状態に達したと推察された。セレキシパグ及び MRE-269 の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-12hr}$  は用量に伴って増加し、反復投与による用量比例性が確認された。

本剤 0.2、0.4、0.4/0.6mg を 1 日 2 回食後に反復経口投与したときの  
反復投与と最終日における薬物動態パラメータ

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

n=6、平均値±標準偏差、 $t_{\max}$  は中央値（最小値, 最大値）

### ・小児<sup>26)</sup>

日本人小児 PAH 患者にセレキシパグ（0.05mg 錠及び/又は 0.2mg 錠）を各体重カテゴリの開始用量で 1 週間反復投与したときのセレキシパグ及び MRE-269 の定常状態における血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

各体重カテゴリの被験者数が少なく、被験者間のばらつきが大きかったことから、体重カテゴリ間での比較は困難であった。

本剤を各体重カテゴリの開始用量で 1 週間反復投与したときの  
セレキシパグ及び MRE-269 の定常状態における薬物動態パラメータ

|                                    | セレキシパグ                       |                                |                             | MRE-269                      |                                |                             |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                                    | 体重 9-<25kg<br>0.1mg/回<br>N=2 | 体重 25-<50kg<br>0.15mg/回<br>N=2 | 体重 ≥ 50kg<br>0.2mg/回<br>N=2 | 体重 9-<25kg<br>0.1mg/回<br>N=2 | 体重 25-<50kg<br>0.15mg/回<br>N=2 | 体重 ≥ 50kg<br>0.2mg/回<br>N=2 |
| $AUC_{\tau,ss}$<br>(ng·hr/mL)      | 9.31, 9.65                   | 8.74, 12.9                     | 4.57, 6.03                  | 17.8, 28.5                   | 45.4, 48.2                     | 14.8, 17.1                  |
| $t_{\max,ss}$<br>(hr)              | 1.90, 2.05                   | 1.00, 1.90                     | 1.87, 1.92                  | 3.92, 4.10                   | 1.92, 3.92                     | 3.88, 3.92                  |
| $C_{\max,ss}$<br>(ng/mL)           | 2.37, 2.97                   | 2.73, 5.10                     | 1.49, 1.70                  | 3.44, 3.79                   | 4.96, 10.9                     | 2.39, 2.81                  |
| $t_{1/2,ss}$<br>(hr)               | 0.771, 1.11                  | 0.888, 1.32                    | 0.824, 1.20                 | 2.86, 3.18                   | 2.68, 5.36                     | 2.74, 3.25                  |
| $AUC_{\tau,ss,comb}$<br>(ng·hr/mL) | 17.6, 28.0                   | 44.6, 47.2                     | 14.5, 16.8                  | -                            | -                              | -                           |

個体値

$AUC_{\tau,ss}$ ：定常状態での投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{\max,ss}$ ：定常状態での最高血漿中濃度到達時間

$C_{\max,ss}$ ：定常状態での最高血漿中濃度

$t_{1/2,ss}$ ：定常状態での消失半減期

$AUC_{\tau,ss,comb}$ ：定常状態での投与後 12 時間までのセレキシパグと MRE-269 のプロスタサイクリン受容体への効力を考慮した加重平均の  $AUC_{comb}$  ( $AUC_{comb}=1/38 \times AUC_{\text{セレキシパグ}} + 37/38 \times AUC_{\text{MRE-269}}$ )

## 3) 生物学的同等性<sup>27)</sup>

日本人健康成人男性を対象に、ウプトラビ錠小児用 0.05mg（4 錠）及びウプトラビ錠 0.2mg（1 錠）を単回経口投与したときの生物学的同等性を、オープンラベル、2 剤 2 期クロスオーバー

試験で検討した。セレキシパグ及びMRE-269の血漿中濃度より算出した薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  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。

ウブトラビ錠小児用 0.05mg（4 錠）及びウブトラビ錠 0.2mg（1 錠）を単回経口投与したときの  
セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

|         |                         | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$<br>(hr) <sup>a</sup> | $t_{1/2}$<br>(hr) | $AUC_{0-last}$<br>(ng・hr/mL) |
|---------|-------------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------|------------------------------|
| セレキシパグ  | 0.05mg 錠（4 錠）<br>(N=48) | 3.93±1.47            | 1.0 (1, 3)                     | 0.980±0.323       | 10.2±3.7                     |
|         | 0.2mg 錠（1 錠）<br>(N=48)  | 3.93±1.42            | 1.0 (1, 3)                     | 0.953±0.270       | 10.0±3.5                     |
| MRE-269 | 0.05mg 錠（4 錠）<br>(N=48) | 6.05±1.83            | 4.0 (2, 4)                     | 6.58±1.19         | 37.0±12.6                    |
|         | 0.2mg 錠（1 錠）<br>(N=48)  | 6.04±1.84            | 4.0 (2, 4)                     | 6.50±1.12         | 37.6±13.9                    |

平均値±標準偏差

a：中央値（最小値, 最大値）

### （３）中毒域

該当資料なし

### （４）食事・併用薬の影響

#### １）食事の影響

##### ①標準食 <sup>1)</sup>

健康成人男性 4 例に本剤 0.4mg を空腹時又は標準食の摂取後に単回投与したとき、食後投与では空腹時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 のいずれも  $t_{max}$  の中央値は 0.8 時間遅延したが、 $t_{1/2}$  の平均値に差は認めなかった。また、食後投与では空腹時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の  $C_{max}$  の幾何平均値はそれぞれ 32%及び 7%低下し、 $AUC_{0-∞}$  の幾何平均値はそれぞれ 15%及び 12%減少した。

本剤 0.4mg を空腹時または食後（標準食）に単回経口投与したときの  
セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

|         |     | n | $C_{max}^a$<br>(ng/mL) | $t_{max}^b$<br>(hr) | $t_{1/2}^a$<br>(hr) | $AUC_{0-∞}^a$<br>(ng・hr/mL) |
|---------|-----|---|------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| セレキシパグ  | 空腹時 | 4 | 11.3±3.8               | 1.00 (1.00, 1.00)   | 1.67±0.71           | 20.5±6.7                    |
|         | 食後  | 4 | 7.54±1.94              | 1.75 (1.00, 3.00)   | 1.32±0.36           | 17.3±4.8                    |
| MRE-269 | 空腹時 | 4 | 10.7±3.2               | 2.50 (2.00, 4.00)   | 6.54±1.85           | 67.5±20.0                   |
|         | 食後  | 4 | 10.2±4.0               | 3.25 (2.50, 4.00)   | 6.52±0.85           | 60.9±23.4                   |

a：平均値±標準偏差、 b：中央値（最小値, 最大値）

##### ②高脂肪食 <sup>28)</sup>

健康成人男性 12 例に本剤 0.4mg を空腹時又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、食後投与では空腹時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の  $t_{max}$  の中央値はそれぞれ 1.8 時間及び 1.5 時間遅延した。また、食後投与では空腹時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の  $C_{max}$  の幾何平均値はそれぞれ 35%及び 48%低下し、 $AUC_{0-∞}$  の幾何平均値はそれぞれ 10%増加及び 27%減少した（外国人データ）。

#### ２）併用薬の影響

##### ①ゲムフィブロジル（国内未承認）<sup>29)</sup>

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 を単回経口投与したとき、単独投与と比較

して、セレキシパグの  $C_{\max}$  は 1.4 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は 2.0 倍に増加した。MRE-269 の  $C_{\max}$  は 3.6 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は 11 倍に増加した（外国人データ）。

②ワルファリン<sup>30)</sup>

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 を経口投与したとき、セレキシパグ及び 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セレキシパグの影響は認められなかった（外国人データ）。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

③クロピドグレル<sup>31)</sup>

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 (n=21)、投与 5 日目から 10 日目に 75mg (n=20) を経口投与したとき、単独投与と比較して、セレキシパグの  $C_{\max}$  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 倍であった。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 倍に増加した（外国人データ）。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

④ロピナビル・リトナビル<sup>32)</sup>

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 を単回経口投与したとき、単独投与と比較して、セレキシパグの  $C_{\max}$  は 2.07 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は 2.24 倍に増加した。MRE-269 の  $C_{\max}$  は 1.33 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は 1.08 倍に増加した（外国人データ）。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

⑤リファンピシン<sup>29)</sup>

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 を単回経口投与したとき、単独投与と比較して、セレキシパグの  $C_{\max}$  は 1.8 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は 1.3 倍に増加した。MRE-269 の  $C_{\max}$  は 1.3 倍に増加し、 $AUC_{0-\infty}$  は 0.52 倍に減少した（外国人データ）。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法<sup>33)</sup>

海外第 I 相試験の結果より、薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス（外国人データ）<sup>33)</sup>

健康成人男性 15 例にセレキシパグ 0.2mg を単回静脈内投与したとき、セレキシパグの全身クリアランスの幾何平均値は 17.9 (95%信頼区間：15.0～21.5) L/hr であった。

### (5) 分布容積（外国人データ）<sup>33)</sup>

健康成人男性 15 例にセレキシパグ 0.2mg を空腹時に単回静脈内投与したとき、セレキシパグの定常状態の分布容積の幾何平均値は 11.7 (95%信頼区間：10.6～13.0) L であった。

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析<sup>34)</sup>

#### （1）解析方法

セレキシパグ：吸収ラグタイム、一次吸収及び消失過程、並びに MRE-269 への一次代謝速度定数を伴う 2 コンパートメントモデル

MRE-269：一次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデル

#### （2）パラメータ変動要因

海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析では、体重がセレキシパグ及び MRE-269 の分布容積並びにセレキシパグのクリアランスに、PAH 治療薬（ERA 及び/又は PDE5 阻害薬）の併用及び性別が MRE-269 の消失速度定数に、ベースライン時の総ビリルビンがセレキシパグのクリアランスに影響を与える共変量であった。

### 4. 吸収<sup>33)</sup>

健康成人男性 15 例において、セレキシパグ 0.2mg の単回静脈内投与に対する本剤 0.4mg の単回経口投与のセレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティは 49.4%（90%信頼区間：42.6%～57.2%）であった（外国人データ）。

### 5. 分布

#### （1）血液－脳関門通過性<sup>35)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-セレキシパグを 1mg/kg の用量で単回経口投与した後の脳中放射能濃度は血漿より低かった。

#### （2）血液－胎盤関門通過性<sup>36)</sup>

妊娠ラットに<sup>14</sup>C-セレキシパグを 1mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 1 時間の胎児中の放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度の約 8%で、投与後 24 時間では定量下限未満であった。一方、母動物血漿中では投与後 24 時間でも放射能が検出されたことから、<sup>14</sup>C-セレキシパグ投与後の放射能の一部は胎盤を通過することが示された。

#### （3）乳汁への移行性<sup>36)</sup>

哺育中の雌性ラットに<sup>14</sup>C-セレキシパグを 1mg/kg の用量で単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4.3 時間に  $C_{max}$  に達し、48 時間以降は検出限界未満となり、 $t_{1/2}$  は 7.3 時間であった。同時に測定した血漿中放射能濃度推移と比較した場合、乳汁中への放射能の曝露は血漿中の約 2 倍で、消失挙動は同様であった。

#### （4）髄液への移行性

該当資料なし

#### （5）その他の組織への移行性<sup>35)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-セレキシパグを 1mg/kg の用量で単回経口投与した後の放射能は全身に分布し、主として消化管、胆管、肝臓、脾臓、腎臓及び副腎の放射能濃度は血漿より高かった。

#### （6）血漿蛋白結合率<sup>35)</sup>

*In vitro* タンパク結合試験において、セレキシパグ及び MRE-269 のヒト血清タンパク結合率は 98%以上（0.1~1μg/mL）、ヒト血漿タンパク結合率は 99%以上（0.1~50μg/mL）であり、高い結合率を示した。



## (2) 排泄率（日本人および外国人データ）<sup>1), 40)</sup>

健康成人男性 6 例に本剤 0.2～0.6mg を空腹時に単回経口投与したとき、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%が排泄された。

外国人健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-セレキシパグ 0.4mg を単回経口投与した場合、投与後 168 時間までに投与された放射能の 12%が尿中に、93%が糞中に排泄された。

## 8. トランスポーターに関する情報<sup>41)</sup>

### (1) トランスポーターの基質認識性

セレキシパグは P 糖タンパク (P-gp) の弱い基質であるが、乳癌耐性タンパク (BCRP) の基質ではなく、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 の基質であった。MRE-269 は P-gp の基質ではないが、BCRP と OATP1B3 の基質であり、多剤耐性関連タンパク (MRP) 2、胆汁酸トランスポーター (BSEP) 及び多剤排出輸送体 (MATE) 1 の基質ではなかった。

### (2) トランスポーター阻害作用

セレキシパグ及び MRE-269 は P-gp 輸送活性に影響を及ぼさないと考えられた。セレキシパグは有機カチオントランスポーター (OCT) 1、OCT2、BSEP、MATE1、MATE2K 及び MRP2 を阻害し、その IC<sub>50</sub> は 11～100µmol/L 以上であった。また、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び OAT3 を阻害し、その IC<sub>50</sub> は 1.4～2.4µmol/L であった。MRE-269 の各トランスポーターに対する阻害作用はセレキシパグと概ね類似しており、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 に対する IC<sub>50</sub> は 2.1～5.6µmol/L であった。

セレキシパグ及び MRE-269 による *in vitro* トランスポーター阻害作用は、臨床用量での血漿中濃度域よりも高い濃度域での作用であり、トランスポーター阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性はほとんどないと考えられた。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎障害患者への投与<sup>42), 43)</sup>

重度の腎障害患者 8 例（糸球体濾過率：15～29mL/min/1.73m<sup>2</sup>）及び健康成人 8 例に本剤 0.4mg を単回経口投与したとき、重度の腎障害患者では、健康成人と比較してセレキシパグの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は 1.7 倍に、MRE-269 の C<sub>max</sub> は 1.4 倍、AUC<sub>0-∞</sub> は 1.6 倍に増加した。また、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型分率に大きな相違はなかった（外国人データ）。（「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

重度腎障害患者及び健康成人に本剤 0.4mg を単回経口投与したときの  
セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

|         |             | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·hr/mL) | 血漿中非結合型分率<br>(%)          |
|---------|-------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| セレキシパグ  | 重度<br>腎障害患者 | 5.35 (8/0)<br>3.87～7.40     | 1.03 (7/1)<br>0.71～1.51  | 17.1 (7/1)<br>13.4～21.6          | 0.12 (5/3)<br>0.0～0.43    |
|         | 健康成人        | 3.07 (8/0)<br>2.11～4.48     | 1.36 (6/2)<br>0.84～2.22  | 9.86 (6/2)<br>7.36～13.22         | 0.17 (6/2)<br>0.002～13.87 |
| MRE-269 | 重度<br>腎障害患者 | 7.31 (8/0)<br>6.12～8.73     | 13.4 (4/4)<br>7.1～25.4   | 70.6 (4/4)<br>29.3～170.3         | 0.17 (8/0)<br>0.11～0.29   |
|         | 健康成人        | 5.12 (8/0)<br>3.17～8.25     | 8.34 (5/3)<br>7.01～9.91  | 43.7 (5/3)<br>14.6～131.1         | 0.17 (7/1)<br>0.12～0.23   |

上段：幾何平均値 (n/欠測値)、下段：95%信頼区間

## (2) 肝障害患者への投与<sup>43), 44)</sup>

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) 及び重度の肝障害患者 2 例 (Child-Pugh スコア : 10~15) 並びに健康成人 8 例に本剤 0.2~0.4mg を単回経口投与したところ、軽度の肝障害患者は健康成人と比較してセレキシパグの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  が 2 倍に増加し、MRE-269 の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  に大きな相違は認められなかった。また、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型分率にも大きな相違は認められなかった。中等度の肝障害患者では健康成人と比較して、セレキシパグの  $C_{\max}$  は 2 倍以上、 $AUC_{0-\infty}$  は 4 倍以上に増加した。MRE-269 の  $C_{\max}$  に大きな相違はなく、 $AUC_{0-\infty}$  は 2 倍以上に増加した。

また、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型分率は 1.3 倍に増加した。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、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型分率は 2 倍に増加した。(「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

### 肝障害患者及び健康成人に本剤を単回経口投与したときのセレキシパグの薬物動態パラメータ

|              | 1 回投与量<br>(mg) | n | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{1/2}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·hr/mL) | 血漿中非結合型分率<br>(%)  |
|--------------|----------------|---|-----------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
| 軽度<br>肝障害患者  | 0.4            | 8 | 3.9<br>2.8~5.3        | 1.6<br>1.3~2.1    | 10.9<br>8.6~13.8               | 0.55<br>0.46~0.65 |
| 中等度<br>肝障害患者 | 0.4            | 8 | 5.4<br>3.9~7.3        | 2.2<br>1.6~3.0    | 23.5<br>17.0~32.4              | 0.73<br>0.53~1.0  |
| 重度<br>肝障害患者  | 0.2            | 2 | 2.2<br>NA             | 1.43 <sup>a</sup> | 7.91 <sup>a</sup>              | 1.00<br>NA        |
| 健康成人         | 0.4            | 8 | 1.9<br>1.5~2.4        | 1.1<br>0.8~1.4    | 5.3<br>4.5~6.2                 | 0.56<br>0.43~0.74 |

上段：幾何平均値、下段：95%信頼区間、NA：評価不能、a:1 例

### 肝障害患者及び健康成人に本剤を単回経口投与したときの MRE-269 の薬物動態パラメータ

|              | 1 回投与量<br>(mg) | n | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{1/2}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·hr/mL) | 血漿中非結合型分率<br>(%)  |
|--------------|----------------|---|-----------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
| 軽度<br>肝障害患者  | 0.4            | 8 | 4.5<br>3.1~6.7        | 6.5<br>4.9~8.6    | 29.6<br>20.6~42.6              | 0.63<br>0.54~0.73 |
| 中等度<br>肝障害患者 | 0.4            | 8 | 5.3<br>4.6~6.0        | 15.9<br>10.1~25.0 | 56.1<br>42.8~73.5              | 0.86<br>0.63~1.2  |
| 重度<br>肝障害患者  | 0.2            | 2 | 2.3<br>NA             | 7.3<br>NA         | 36.9<br>NA                     | 1.3<br>NA         |
| 健康成人         | 0.4            | 8 | 3.8<br>3.0~5.0        | 12.6<br>9.1~17.5  | 25.3<br>21.9~29.3              | 0.64<br>0.49~0.84 |

上段：幾何平均値、下段：95%信頼区間、NA：評価不能

また、本試験におけるセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度データを用いて、中等度肝障害患者に本剤 0.4mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与した場合と、健康成人に本剤 0.4mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与した場合の定常状態でのセレキシパグ及び MRE-269 の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{96-120hr}$  をシミュレーションにより予測した結果、健康成人と比較して、中等度肝障害患者では定常状態でのセレキシパグの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{96-120hr}$  はそれぞれ約 3 及び 2 倍であったが、MRE-269 の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{96-120hr}$  は同程度であった (外国人データ)。

中等度肝障害患者（0.4mg/回、1日1回）及び健康成人（0.4mg/回、1日2回）に本剤を5日間反復経口投与したときの定常状態におけるセレキシパグ及びMRE-269の $C_{max}$ 及び $AUC_{96-120hr}$ の予測値（シミュレーションデータ）

|              | 投与量             | n |         | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{96-120hr}$<br>(ng·hr/mL) |
|--------------|-----------------|---|---------|----------------------|--------------------------------|
| 中等度<br>肝障害患者 | 0.4mg/回<br>1回/日 | 8 | セレキシパグ  | 5.06 (3.57~7.16)     | 24.81 (18.24~33.74)            |
|              |                 |   | MRE-269 | 3.89 (3.47~4.37)     | 52.70 (40.34~68.84)            |
| 健康成人         | 0.4mg/回<br>2回/日 | 8 | セレキシパグ  | 1.89 (1.48~2.42)     | 10.80 (9.13~12.79)             |
|              |                 |   | MRE-269 | 3.17 (2.54~3.95)     | 48.61 (41.64~56.75)            |

幾何平均値（95%信頼区間）

### （3）高齢者への投与<sup>1)</sup>

健康若年男性6例（20~26歳）及び健康高齢男性6例（65~74歳）に本剤0.2mgを空腹時に単回経口投与したとき、セレキシパグ及びMRE-269の $t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ はいずれも若年群及び高齢群で同程度であった。高齢群は若年群と比較して、セレキシパグ及びMRE-269の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が低下する傾向が認められた。しかしながら、いずれの薬物動態パラメータにおいても、群間で有意差は認められなかった。

健康若年男性6例（21~29歳）及び健康高齢男性6例（67~74歳）に本剤1回0.4mgを1日2回食後に反復投与したとき、反復投与最終日（Day 10）における薬物動態パラメータ（ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ ）は、セレキシパグ及びMRE-269のいずれも両群で同程度であった。

（「Ⅷ. 6.（8）高齢者」の項参照）

#### 健康若年男性及び高齢男性に本剤0.2mgを空腹時に単回経口投与したときの セレキシパグ及びMRE-269の薬物動態パラメータ

|         |      | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·hr/mL) |
|---------|------|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| セレキシパグ  | 若年男性 | 7.14±3.53            | 1.00 (1.00, 1.50) | 0.917±0.156       | 15.5±8.7                       |
|         | 高齢男性 | 5.71±1.09            | 1.00 (1.00, 1.50) | 0.875±0.117       | 11.5±2.0                       |
| MRE-269 | 若年男性 | 9.05±5.23            | 3.00 (2.50, 3.00) | 8.68±1.11         | 54.1±27.7                      |
|         | 高齢男性 | 5.44±0.90            | 2.50 (2.50, 3.00) | 6.73±2.06         | 32.1±7.2                       |

平均値±標準偏差、 $t_{max}$ は中央値（最小値、最大値）、n=6

#### 健康若年男性及び高齢男性に本剤0.4mgを1日2回食後に反復経口投与したときの セレキシパグ及びMRE-269の薬物動態パラメータ

|         |      |      | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·hr/mL) |
|---------|------|------|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| セレキシパグ  | 若年男性 | 1日目  | 8.55±1.33            | 1.50 (1.50, 2.00) | 1.03±0.26         | 18.8±2.9                       |
|         |      | 10日目 | 8.71±0.79            | 1.50 (1.00, 1.50) | 1.38±0.62         | 17.6±3.5                       |
|         | 高齢男性 | 1日目  | 7.75±1.59            | 1.25 (1.00, 3.00) | 0.97±0.27         | 20.6±7.0                       |
|         |      | 10日目 | 7.17±3.21            | 1.75 (1.00, 5.00) | 1.01±0.20         | 18.1±7.4                       |
| MRE-269 | 若年男性 | 1日目  | 7.40±1.23            | 3.50 (2.00, 5.00) | 7.84±2.43         | 45.7±8.9                       |
|         |      | 10日目 | 10.2±1.6             | 2.75 (2.00, 4.00) | 11.2±4.0          | 80.1±13.9                      |
|         | 高齢男性 | 1日目  | 7.79±2.32            | 3.50 (2.00, 5.00) | 6.88±1.24         | 55.2±23.4                      |
|         |      | 10日目 | 8.65±1.61            | 4.00 (3.00, 5.00) | 12.3±6.2          | 72.8±21.5                      |

平均値±標準偏差、 $t_{max}$ は中央値（最小値、最大値）、n=6

## 11. その他

特になし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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 重度の肝障害患者〔9.3.1、16.6.2 参照〕

2.3 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。〕

＜解説＞

2.1 過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤の投与により再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられる。本剤の投与に際しては、患者に十分な問診等を行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

本剤には有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

|      | ウプトラビ錠 0.2mg                                                                             | ウプトラビ錠 0.4mg                                                                                   | ウプトラビ錠小児用 0.05mg                                                                                        |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 有効成分 | セレキシパグ                                                                                   |                                                                                                |                                                                                                         |
| 添加物  | 黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール | 黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール | 黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスボビドン、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、トレハロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール |

2.2 海外第Ⅰ相試験（AC-065-104）において、重度の肝障害患者のセレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の血漿中非結合型分率は中等度の肝障害患者に比べ高かったこと、海外の添付文書等〔米国添付文書、SmPC：欧州製品概要〕では投与を避けることが記載されていること、また、本剤の国内及び海外の臨床試験において重度の肝障害患者（Child-Pugh クラス C、スコア 10 以上）は除外されており、当該患者に対して本剤を投与した場合の安全性が確立されていないことから、禁忌に設定した。（「Ⅶ. 10.（2）肝障害患者への投与」の項参照）

2.3 海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）において、重篤な副作用として肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に伴う肺水腫が 1 例報告されていること、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC）で、PVOD と確認された場合、本剤の投与を中止することが記載されていることから設定した。PVOD は稀にみられる疾患で、PAH と臨床上の鑑別が非常に難しく、PVOD の診断を受けていない患者が、PAH として治療される場合があり、肺血管拡張剤（主に PGI<sub>2</sub>）により重篤な肺水腫を引き起こす場合、PVOD である可能性があるとして報告されているので、本剤投与中に急性肺水腫を発症した場合は、PVOD の可能性を考慮し、ただちに投与を中止すること。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」の項を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」の項を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

### 8.重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、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すること。
- 8.2 本剤の投与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こと。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。
- 8.3 本剤は血管拡張作用を有するため、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こと。
- 8.4 甲状腺機能異常があらわれることがあるので、本剤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こと。[11.1.3 参照]
- 8.5 意識障害等があらわ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こと。

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

### 8.重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、肺動脈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すること。
- 8.2 本剤の投与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こと。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。
- 8.3 本剤は血管拡張作用を有するため、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こと。
- 8.4 甲状腺機能異常があらわれることがあるので、本剤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こと。[11.1.3 参照]
- 8.5 意識障害等があらわれることがあるので、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こと。

### 〈解説〉

- 8.1 本剤を投与する医師には診断基準等に基づき適切な患者選択を行い、患者の状態に応じて適切な治療を行うなど、PAH 及び CTEPH（成人）の治療に関する一定の知識や経験が必要であることから設定した。
- 8.2 海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）において、重篤な副作用として肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に伴う肺水腫が1例報告されている。PVODを有する患者では本剤の肺血管拡張作用により、予後不良の肺うっ血や肺水腫を招く危険性があることから、前駆症状に関する注意喚起が必要と考え、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC）を参考に設定した。PVODは稀にみられる疾患で、PAHと臨床上的鑑別が非常に難しく、PVODの診断を受けていない患者が、PAHとして治療される場合があり、肺血管拡張剤（主にPGI<sub>2</sub>）により重篤な肺水腫を引き起こす場合、PVODである可能性があるとして報告されているので、本剤投与中に急性肺水腫を発症した場合は、PVODの可能性を考慮し、ただちに投与を中止すること。
- 8.3 本剤はIP受容体を介した血管拡張作用を有しており、国内及び海外の臨床試験において低血圧（3.1%）や起立性低血圧（0.7%）等の低血圧に関連した副作用が発現していることから、低血圧に関連するリスクを適切に管理するため設定した。
- 8.4 「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。
- 8.5 国内第Ⅱ相試験（AC-065A201）において意識障害等が認められたこと及び海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC）の記載内容を参考に自動車の運転等危険を伴う機械操作に関する注意事項を設定した。その他、国内及び海外の臨床試験では、失神、浮動性めまい、体位性めまい、嗜眠及び傾眠等の意識障害があらわれているので、自動車の運転等の危険を伴う機械操作には注意するよう患者に十分に説明すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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。

##### 9.1.2 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。[10.2 参照]

#### <解説>

9.1.1 本剤はIP受容体を介した血管拡張作用を有しており、低血圧の患者に投与すると、更に血圧を低下させるおそれがあることから設定した。

9.1.2 本剤はIP受容体を介した血小板凝集抑制作用を有しており、出血傾向並びにその素因のある患者では出血傾向を助長するおそれがあることから設定した。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 重度の腎障害 (eGFR: 15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 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。[16.6.1 参照]

#### <解説>

9.2.1 海外第Ⅰ相試験 (AC-065-105) で、重度の腎障害患者 (eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) でのセレキシパグ及びMRE-269のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>が健康成人と比較して増加したことから、重度の腎障害のある患者には慎重に投与する必要があると考え設定した。また、透析中の患者への使用経験はない。（「Ⅶ. 10. (1) 腎障害患者への投与」の項参照）

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝障害患者 (Child-Pugh スコア: 10~15)

投与しないこと。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

##### 9.3.2 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。[7.5、16.6.2 参照]

#### <解説>

9.3.2 海外第Ⅰ相試験 (AC-065-104) において、軽度及び中等度の肝障害患者のセレキシパグ及びMRE-269のAUC<sub>0-∞</sub>が健康成人と比較して増加したことから、軽度又は中等度の肝障害のある患者には慎重に投与する必要があると考え、設定した。なお、中等度の肝障害患者では、1日の投与回数を1回から開始し、投与間隔や増量間隔の延長、最高用量の減量を考慮すること。（「Ⅶ. 10. (2) 肝障害患者への投与」の項参照）

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 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こと。

#### <解説>

妊婦、産婦及び授乳婦に対する安全性の検討を目的とした臨床試験は実施しておらず、海外においてもこれらの患者への使用経験は限られていることから、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC）を参考に設定した。

## (6) 授乳婦

### 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。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。

#### <解説>

授乳婦に対する安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

ヒトでの乳汁移行は不明であるが、動物試験（ラット）において、セレキシパグもしくはその代謝物が乳汁へ移行することが確認されたことから設定した。

## (7) 小児等

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

### 9.7 小児等

#### <肺動脈性肺高血圧症>

9.7.1 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。[15.2 参照]

#### <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>

9.7.2 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。

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

### 9.7 小児等

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。[15.2 参照]

#### <解説>

9.7.1 <ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg> 9.7 <ウブトラビ錠小児用 0.05mg>

小児 PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（NS304P-P2-1）及び海外第Ⅱ相試験（AC-065A203）では2歳以上かつ体重 9kg 以上の小児 PAH 患者を対象としていたため記載した。

9.7.2 <ウブトラビ錠 0.2mg、0.4mg>

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に関する国内及び海外の臨床試験は、18歳以上を対象としており、小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）に対する使用経験はない。

## (8) 高齢者

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

### 9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。[16.6.4 参照]

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

設定されていない

#### <解説>

75歳以上の患者に対する使用経験が少なく、また、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、代謝・排泄が遅延し、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する傾向がある。

## 7. 相互作用

### 10. 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。[16.4 参照]

#### <解説>

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の触媒作用によりグルクロン酸抱合される。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 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                                                                         |
| 降圧作用を有する薬剤<br>カルシウム拮抗剤<br>アンジオテンシン変換酵素阻害剤<br>アンジオテンシンII受容体拮抗剤<br>利尿剤<br>プロスタグランジン E <sub>1</sub> 、E <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> 誘導体制剤<br>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こと。                                                                                            | 相互に降圧作用を増強することが考えられる。                                                           |
| 抗凝血剤<br>ワルファリン等<br>血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ等<br>血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>アスピリン<br>チクロピジン<br>プロスタグランジン E <sub>1</sub> 、E <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> 誘導体制剤<br>非ステロイド性抗炎症剤<br>等<br>[9.1.2 参照] | 出血の危険性が増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こと。                                                                                | 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<br>クロピドグレル含有製剤<br>デフェラシロクス<br>等<br>[16.7.2 参照]                                                                                                              | クロピドグレルとの併用で、本剤の活性代謝物のC <sub>max</sub> 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と。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こと。 | 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と考えられる。                                        |
| ロビナビル・リトナビル<br>[16.7.5 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糖タンパク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<br>リファンピシン等<br>[16.7.6 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と考えられる。                                       |

〈解説〉

【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<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、I<sub>2</sub>誘導体制剤等】

本剤は IP 受容体を介した血管拡張作用を有していることから、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC）を参考に設定した。

【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<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、I<sub>2</sub>誘導体制剤、非ステロイド性抗炎症剤等）

本剤は *in vitro* で IP 受容体を介した血小板凝集抑制作用を示している。また、本剤と併用される可能性が高いため設定した。

【CYP2C8 の阻害作用を有する薬剤】

海外で行われた臨床試験において CYP2C8 の阻害作用を有するクロピドグレルと本剤との併用により、セレキシパグの血中濃度が上昇したことから設定した。（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

【ロピナビル・リトナビル】

海外第Ⅰ相試験において本剤との併用により、セレキシパグの血中濃度が上昇したことから、設定した。（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

【CYP2C8 の誘導作用を有する薬剤】

海外で行われた臨床試験において CYP2C8 の誘導作用を有するリファンピシンと本剤との併用により、活性代謝物 MRE-269 の AUC が低下したことから設定した。（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

## 8. 副作用

### 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。

#### （1）重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 低血圧

過度の血圧低下〔低血圧（3.6%）、起立性低血圧（0.7%）等〕があらわれることがある。

###### 11.1.2 出血

出血〔鼻出血（1.6%）、網膜出血（0.3%）等〕があらわれることがある。

###### 11.1.3 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〕があらわれることがある。[8.4 参照]

#### ＜解説＞

11.1.1 国内及び海外の臨床試験において低血圧（3.6%）、起立性低血圧（0.7%）等の過度の血圧低下が報告されているので、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。本剤は IP 受容体を介した血管拡張作用を有しており、低血圧による転倒等の健康被害や自動車事故等の発生が危惧される。

11.1.2 国内及び海外の臨床試験において鼻出血（1.6%）、網膜出血（0.3%）等が報告されているので、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。本剤は IP 受容体を介した血小板凝集抑制作用を有しており、出血の発現部位によっては適切な対処をしなければ重大な転帰に至る可能性がある。

11.1.3 国内及び海外の臨床試験において甲状腺機能亢進症（0.7%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等の甲状腺機能異常が報告されているので、本剤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。

(2) その他の副作用

11.2 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、頭部不快感、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、そう痒症                                  | 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 |

<解説>

PAH、小児PAH並びにCTEPHを対象とした国内及び海外臨床試験（AC-065A201試験、AC-065A302試験、NS304-P2-1試験、AC-065A203試験、NS304C-P3-1試験）において、合算して2例以上認められた副作用を記載した。また、国内外の臨床試験で副作用として認められなかったもので、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC、CCDS）において注意喚起されている副作用を頻度不明欄に記載した。

＜参考情報＞

＜肺動脈性肺高血圧症＞

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験は MedDRA/J (ver.17.0)、海外臨床試験は MedDRA/J (ver.16.0) に基づき記載した。

|       | 副作用                  |                      |       |
|-------|----------------------|----------------------|-------|
|       | 国内臨床試験<br>AC-065A201 | 海外臨床試験<br>AC-065A302 | 合計    |
| 評価症例数 | 37                   | 575                  | 612   |
| 発現例数  | 37                   | 515                  | 552   |
| 発現率   | 100.0%               | 89.6%                | 90.2% |

|                        | 副作用                  |      |                      |     |    |     |
|------------------------|----------------------|------|----------------------|-----|----|-----|
|                        | 国内臨床試験<br>AC-065A201 |      | 海外臨床試験<br>AC-065A302 |     | 合計 |     |
| 器官別大分類(SOC)<br>基本語(PT) | 例数                   | %    | 例数                   | %   | 例数 | %   |
| 血液およびリンパ系障害            | 5                    | 13.5 | 5                    | 0.9 | 10 | 1.6 |
| 貧血                     | 3                    | 8.1  | 3                    | 0.5 | 6  | 1.0 |
| 鉄欠乏性貧血                 | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0 | 1  | 0.2 |
| 白血球減少症                 | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0 | 1  | 0.2 |
| リンパ節症                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 特発性血小板減少性紫斑病           | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 心臓障害                   | 5                    | 13.5 | 19                   | 3.3 | 24 | 3.9 |
| 動悸                     | 2                    | 5.4  | 12                   | 2.1 | 14 | 2.3 |
| 右室不全                   | 1                    | 2.7  | 1                    | 0.2 | 2  | 0.3 |
| 心室性期外収縮                | 2                    | 5.4  | 0                    | 0.0 | 2  | 0.3 |
| 心房細動                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 心房粗動                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 頻脈                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 徐脈                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 狭心症                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 第一度房室ブロック              | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 上室性期外収縮                | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0 | 1  | 0.2 |
| 耳および迷路障害               | 3                    | 8.1  | 12                   | 2.1 | 15 | 2.5 |
| 回転性めまい                 | 1                    | 2.7  | 10                   | 1.7 | 11 | 1.8 |
| 耳鳴                     | 1                    | 2.7  | 2                    | 0.3 | 3  | 0.5 |
| 耳痛                     | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0 | 1  | 0.2 |
| 内分泌障害                  | 2                    | 5.4  | 5                    | 0.9 | 7  | 1.1 |
| 甲状腺機能低下症               | 2                    | 5.4  | 1                    | 0.2 | 3  | 0.5 |
| 甲状腺機能亢進症               | 0                    | 0.0  | 3                    | 0.5 | 3  | 0.5 |
| 自己免疫性甲状腺炎              | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| バセドウ病                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼障害                    | 5                    | 13.5 | 22                   | 3.8 | 27 | 4.4 |
| 眼痛                     | 1                    | 2.7  | 7                    | 1.2 | 8  | 1.3 |
| 霧視                     | 0                    | 0.0  | 3                    | 0.5 | 3  | 0.5 |
| 羞明                     | 0                    | 0.0  | 3                    | 0.5 | 3  | 0.5 |
| 流涙増加                   | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3 | 2  | 0.3 |
| 網膜出血                   | 2                    | 5.4  | 0                    | 0.0 | 2  | 0.3 |
| 眼乾燥                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼部腫脹                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼刺激                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼そう痒症                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼充血                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼瞼浮腫                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼球突出症                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼部不快感                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼出血                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |

|                        | 副作用                  |      |                      |      |     |      |
|------------------------|----------------------|------|----------------------|------|-----|------|
|                        | 国内臨床試験<br>AC-065A201 |      | 海外臨床試験<br>AC-065A302 |      | 合計  |      |
| 器官別大分類(SOC)<br>基本語(PT) | 例数                   | %    | 例数                   | %    | 例数  | %    |
| 黄斑症                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 眼窩周囲浮腫                 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 網膜静脈閉塞                 | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0  | 1   | 0.2  |
| 硝子体剥離                  | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0  | 1   | 0.2  |
| 強膜出血                   | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0  | 1   | 0.2  |
| 胃腸障害                   | 26                   | 70.3 | 315                  | 54.8 | 341 | 55.7 |
| 下痢                     | 17                   | 45.9 | 207                  | 36.0 | 224 | 36.6 |
| 悪心                     | 14                   | 37.8 | 155                  | 27.0 | 169 | 27.6 |
| 嘔吐                     | 4                    | 10.8 | 78                   | 13.6 | 82  | 13.4 |
| 腹痛                     | 2                    | 5.4  | 25                   | 4.3  | 27  | 4.4  |
| 腹部不快感                  | 2                    | 5.4  | 17                   | 3.0  | 19  | 3.1  |
| 上腹部痛                   | 1                    | 2.7  | 17                   | 3.0  | 18  | 2.9  |
| 消化不良                   | 1                    | 2.7  | 13                   | 2.3  | 14  | 2.3  |
| 胃食道逆流性疾患               | 2                    | 5.4  | 8                    | 1.4  | 10  | 1.6  |
| 腹部膨満                   | 2                    | 5.4  | 4                    | 0.7  | 6   | 1.0  |
| 胃炎                     | 0                    | 0.0  | 5                    | 0.9  | 5   | 0.8  |
| 排便回数増加                 | 0                    | 0.0  | 5                    | 0.9  | 5   | 0.8  |
| 便秘                     | 1                    | 2.7  | 2                    | 0.3  | 3   | 0.5  |
| 軟便                     | 3                    | 8.1  | 0                    | 0.0  | 3   | 0.5  |
| 口内乾燥                   | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 鼓腸                     | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 吐き戻し                   | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 下腹部痛                   | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 消化性潰瘍                  | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 胃拡張                    | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 胃腸出血                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 吐血                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 血便排泄                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 嚥下障害                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 肛門括約筋無緊張症              | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 腹部圧痛                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 便失禁                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 直腸しぶり                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 舌痛                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 口腔内痛                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 口の錯感覚                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 便意切迫                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 消化管運動過剰                | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 歯の知覚過敏                 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 胃ポリープ                  | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0  | 1   | 0.2  |
| 口の感覚鈍麻                 | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0  | 1   | 0.2  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態      | 11                   | 29.7 | 75                   | 13.0 | 86  | 14.1 |
| 疲労                     | 1                    | 2.7  | 16                   | 2.8  | 17  | 2.8  |
| 無力症                    | 0                    | 0.0  | 16                   | 2.8  | 16  | 2.6  |
| 疼痛                     | 2                    | 5.4  | 14                   | 2.4  | 16  | 2.6  |
| 末梢性浮腫                  | 0                    | 0.0  | 12                   | 2.1  | 12  | 2.0  |
| 倦怠感                    | 6                    | 16.2 | 3                    | 0.5  | 9   | 1.5  |
| 胸部不快感                  | 2                    | 5.4  | 5                    | 0.9  | 7   | 1.1  |
| 胸痛                     | 1                    | 2.7  | 5                    | 0.9  | 6   | 1.0  |
| 顔面浮腫                   | 0                    | 0.0  | 6                    | 1.0  | 6   | 1.0  |
| インフルエンザ様疾患             | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 異常感                    | 1                    | 2.7  | 1                    | 0.2  | 2   | 0.3  |
| 脊椎痛                    | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |

|                            | 副作用                  |      |                      |     |    |     |
|----------------------------|----------------------|------|----------------------|-----|----|-----|
|                            | 国内臨床試験<br>AC-065A201 |      | 海外臨床試験<br>AC-065A302 |     | 合計 |     |
| 器官別大分類(SOC)<br>基本語(PT)     | 例数                   | %    | 例数                   | %   | 例数 | %   |
| 発熱                         | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 運動耐性低下                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 非心臓性胸痛                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 温度変化不耐症                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 冷感                         | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 薬物不耐性                      | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 易刺激性                       | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 口渇                         | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 熱感                         | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 製品の異味                      | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 浮腫                         | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0 | 1  | 0.2 |
| 肝胆道系障害                     | 1                    | 2.7  | 3                    | 0.5 | 4  | 0.7 |
| 肝機能異常                      | 1                    | 2.7  | 1                    | 0.2 | 2  | 0.3 |
| 胆嚢炎                        | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 肝細胞損傷                      | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 感染症および寄生虫症                 | 0                    | 0.0  | 7                    | 1.2 | 7  | 1.1 |
| 副鼻腔炎                       | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3 | 2  | 0.3 |
| 胃腸炎                        | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3 | 2  | 0.3 |
| 鼻咽頭炎                       | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 憩室炎                        | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 発汗熱                        | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 傷害、中毒および処置合併症              | 0                    | 0.0  | 5                    | 0.9 | 5  | 0.8 |
| 転倒                         | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3 | 2  | 0.3 |
| 裂傷                         | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼窩周囲血腫                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 偶発的過量投与                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 低温による損傷                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 臨床検査                       | 8                    | 21.6 | 20                   | 3.5 | 28 | 4.6 |
| 体重減少                       | 0                    | 0.0  | 6                    | 1.0 | 6  | 1.0 |
| 血圧低下                       | 4                    | 10.8 | 0                    | 0.0 | 4  | 0.7 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加         | 1                    | 2.7  | 2                    | 0.3 | 3  | 0.5 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加      | 1                    | 2.7  | 2                    | 0.3 | 3  | 0.5 |
| 血中ビリルビン増加                  | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3 | 2  | 0.3 |
| 肝酵素上昇                      | 1                    | 2.7  | 1                    | 0.2 | 2  | 0.3 |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 国際標準比増加                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 血中クレアチニン増加                 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 体重増加                       | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 肝機能検査異常                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 抱合ビリルビン増加                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 心拍数増加                      | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 心電図PR延長                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 眼圧上昇                       | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 心電図QT延長                    | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0 | 1  | 0.2 |
| 尿中血陽性                      | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0 | 1  | 0.2 |
| 代謝および栄養障害                  | 3                    | 8.1  | 27                   | 4.7 | 30 | 4.9 |
| 食欲減退                       | 2                    | 5.4  | 20                   | 3.5 | 22 | 3.6 |
| 体液貯留                       | 0                    | 0.0  | 3                    | 0.5 | 3  | 0.5 |
| 低カリウム血症                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 脱水                         | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0 | 1  | 0.2 |
| 低血糖症                       | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 食欲亢進                       | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |

|                        | 副作用                  |      |                      |      |     |      |
|------------------------|----------------------|------|----------------------|------|-----|------|
|                        | 国内臨床試験<br>AC-065A201 |      | 海外臨床試験<br>AC-065A302 |      | 合計  |      |
| 器官別大分類(SOC)<br>基本語(PT) | 例数                   | %    | 例数                   | %    | 例数  | %    |
| 低ナトリウム血症候群             | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 筋骨格系および結合組織障害          | 23                   | 62.2 | 271                  | 47.1 | 294 | 48.0 |
| 顎痛                     | 17                   | 45.9 | 143                  | 24.9 | 160 | 26.1 |
| 筋肉痛                    | 7                    | 18.9 | 80                   | 13.9 | 87  | 14.2 |
| 四肢痛                    | 5                    | 13.5 | 77                   | 13.4 | 82  | 13.4 |
| 関節痛                    | 6                    | 16.2 | 40                   | 7.0  | 46  | 7.5  |
| 背部痛                    | 4                    | 10.8 | 9                    | 1.6  | 13  | 2.1  |
| 筋骨格痛                   | 0                    | 0.0  | 12                   | 2.1  | 12  | 2.0  |
| 頸部痛                    | 0                    | 0.0  | 9                    | 1.6  | 9   | 1.5  |
| 筋痙縮                    | 0                    | 0.0  | 9                    | 1.6  | 9   | 1.5  |
| 骨痛                     | 0                    | 0.0  | 7                    | 1.2  | 7   | 1.1  |
| 顎関節症候群                 | 2                    | 5.4  | 4                    | 0.7  | 6   | 1.0  |
| 関節腫脹                   | 0                    | 0.0  | 4                    | 0.7  | 4   | 0.7  |
| 四肢不快感                  | 0                    | 0.0  | 4                    | 0.7  | 4   | 0.7  |
| 筋骨格硬直                  | 1                    | 2.7  | 2                    | 0.3  | 3   | 0.5  |
| 筋力低下                   | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 重感                     | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 筋肉疲労                   | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 開口障害                   | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 全身性エリテマトーデス            | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 筋骨格系胸痛                 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 側腹部痛                   | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0  | 1   | 0.2  |
| 関節硬直                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 筋攣縮                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 痛風性関節炎                 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 神経系障害                  | 27                   | 73.0 | 381                  | 66.3 | 408 | 66.7 |
| 頭痛                     | 27                   | 73.0 | 353                  | 61.4 | 380 | 62.1 |
| 浮動性めまい                 | 2                    | 5.4  | 48                   | 8.3  | 50  | 8.2  |
| 失神                     | 0                    | 0.0  | 10                   | 1.7  | 10  | 1.6  |
| 傾眠                     | 2                    | 5.4  | 4                    | 0.7  | 6   | 1.0  |
| 灼熱感                    | 0                    | 0.0  | 5                    | 0.9  | 5   | 0.8  |
| 体位性めまい                 | 1                    | 2.7  | 4                    | 0.7  | 5   | 0.8  |
| 失神寸前の状態                | 0                    | 0.0  | 3                    | 0.5  | 3   | 0.5  |
| 嗜眠                     | 0                    | 0.0  | 3                    | 0.5  | 3   | 0.5  |
| 錯感覚                    | 0                    | 0.0  | 3                    | 0.5  | 3   | 0.5  |
| 感覚鈍麻                   | 2                    | 5.4  | 0                    | 0.0  | 2   | 0.3  |
| 味覚消失                   | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 片頭痛                    | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 下肢静止不能症候群              | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 睡眠の質低下                 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 味覚異常                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 一過性脳虚血発作               | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 坐骨神経痛                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 記憶障害                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 運動失調                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 軸索型ニューロパチー             | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 脳血管発作                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 局在性痙攣                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 頭部不快感                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 末梢性ニューロパチー             | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 会話障害                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 精神障害                   | 0                    | 0.0  | 9                    | 1.6  | 9   | 1.5  |
| 不眠症                    | 0                    | 0.0  | 7                    | 1.2  | 7   | 1.1  |

|                        | 副作用                  |      |                      |      |     |      |
|------------------------|----------------------|------|----------------------|------|-----|------|
|                        | 国内臨床試験<br>AC-065A201 |      | 海外臨床試験<br>AC-065A302 |      | 合計  |      |
| 器官別大分類(SOC)<br>基本語(PT) | 例数                   | %    | 例数                   | %    | 例数  | %    |
| 錯乱状態                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 異常な夢                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 激越                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 腎および尿路障害               | 1                    | 2.7  | 2                    | 0.3  | 3   | 0.5  |
| 腎機能障害                  | 1                    | 2.7  | 1                    | 0.2  | 2   | 0.3  |
| ループス腎炎                 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 生殖系および乳房障害             | 0                    | 0.0  | 3                    | 0.5  | 3   | 0.5  |
| 月経過多                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 膣出血                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 乳房圧痛                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害          | 9                    | 24.3 | 42                   | 7.3  | 51  | 8.3  |
| 呼吸困難                   | 2                    | 5.4  | 9                    | 1.6  | 11  | 1.8  |
| 鼻出血                    | 2                    | 5.4  | 8                    | 1.4  | 10  | 1.6  |
| 鼻閉                     | 1                    | 2.7  | 6                    | 1.0  | 7   | 1.1  |
| 咳嗽                     | 0                    | 0.0  | 6                    | 1.0  | 6   | 1.0  |
| 肺動脈性肺高血圧症              | 0                    | 0.0  | 5                    | 0.9  | 5   | 0.8  |
| 労作性呼吸困難                | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 低酸素症                   | 2                    | 5.4  | 0                    | 0.0  | 2   | 0.3  |
| 口腔咽頭不快感                | 2                    | 5.4  | 0                    | 0.0  | 2   | 0.3  |
| 喀血                     | 1                    | 2.7  | 0                    | 0.0  | 1   | 0.2  |
| 鼻漏                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 副鼻腔うっ血                 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 肺水腫                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| しゃっくり                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 鼻閉塞                    | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 咽頭浮腫                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 安静時呼吸困難                | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 器質性肺炎                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 起坐呼吸                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 咽頭出血                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 皮膚および皮下組織障害            | 1                    | 2.7  | 40                   | 7.0  | 41  | 6.7  |
| 紅斑                     | 0                    | 0.0  | 11                   | 1.9  | 11  | 1.8  |
| 発疹                     | 1                    | 2.7  | 8                    | 1.4  | 9   | 1.5  |
| そう痒症                   | 0                    | 0.0  | 5                    | 0.9  | 5   | 0.8  |
| 光線過敏性反応                | 0                    | 0.0  | 3                    | 0.5  | 3   | 0.5  |
| 脱毛症                    | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 多汗症                    | 0                    | 0.0  | 2                    | 0.3  | 2   | 0.3  |
| 全身性そう痒症                | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 皮膚腫瘍                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| ざ瘡                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 皮膚乾燥                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 皮膚疼痛                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 紅斑性皮疹                  | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 皮膚エリテマトーデス             | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 多形紅斑                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 男性型多毛症                 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 間質性肉芽腫性皮膚炎             | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 酒さ                     | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 皮膚剥脱                   | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 皮膚色素過剰                 | 0                    | 0.0  | 1                    | 0.2  | 1   | 0.2  |
| 血管障害                   | 19                   | 51.4 | 94                   | 16.3 | 113 | 18.5 |
| 潮紅                     | 12                   | 32.4 | 67                   | 11.7 | 79  | 12.9 |
| ほてり                    | 6                    | 16.2 | 11                   | 1.9  | 17  | 2.8  |

|                        | 副作用                  |     |                      |     |    |     |
|------------------------|----------------------|-----|----------------------|-----|----|-----|
|                        | 国内臨床試験<br>AC-065A201 |     | 海外臨床試験<br>AC-065A302 |     | 合計 |     |
| 器官別大分類(SOC)<br>基本語(PT) | 例数                   | %   | 例数                   | %   | 例数 | %   |
| 低血圧                    | 3                    | 8.1 | 10                   | 1.7 | 13 | 2.1 |
| 起立性低血圧                 | 0                    | 0.0 | 5                    | 0.9 | 5  | 0.8 |
| 紅痛症                    | 0                    | 0.0 | 2                    | 0.3 | 2  | 0.3 |
| 高血圧                    | 0                    | 0.0 | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 高血圧クリーゼ                | 0                    | 0.0 | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |
| 末梢冷感                   | 0                    | 0.0 | 1                    | 0.2 | 1  | 0.2 |

# 〈小児の肺動脈性肺高血圧症〉

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験（NS304P-P2-1 試験）は MedDRA/J（ver.23.0）に基づき記載した。

|        | 副作用   |
|--------|-------|
| 評価症例数  | 6     |
| 発現例数   | 6     |
| 発現率（%） | 100.0 |

|                        | 副作用 |       |
|------------------------|-----|-------|
| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 例数  | %     |
| 胃腸障害                   | 6   | 100.0 |
| 嘔吐                     | 5   | 83.3  |
| 下痢                     | 3   | 50.0  |
| 悪心                     | 2   | 33.3  |
| 便秘                     | 2   | 33.3  |
| 腹痛                     | 1   | 16.7  |
| 腹部不快感                  | 1   | 16.7  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態      | 2   | 33.3  |
| 不快感                    | 1   | 16.7  |
| 倦怠感                    | 1   | 16.7  |
| 筋骨格系および結合組織障害          | 2   | 33.3  |
| 顎痛                     | 2   | 33.3  |
| 神経系障害                  | 4   | 66.7  |
| 頭痛                     | 4   | 66.7  |
| 血管障害                   | 1   | 16.7  |
| 潮紅                     | 1   | 16.7  |
| ほてり                    | 1   | 16.7  |

海外臨床試験（AC-065A203 試験）は MedDRA（ver.25.1）に基づき記載した。

|       | 副作用   |
|-------|-------|
| 評価症例数 | 63    |
| 発現例数  | 45    |
| 発現率   | 71.4% |

|                        | 副作用 |      |
|------------------------|-----|------|
| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 例数  | %    |
| 胃腸障害                   | 34  | 54.0 |
| 嘔吐                     | 16  | 25.4 |
| 下痢                     | 16  | 25.4 |
| 悪心                     | 14  | 22.2 |
| 腹痛                     | 6   | 9.5  |
| 上腹部痛                   | 5   | 7.9  |
| 胃食道逆流性疾患               | 3   | 4.8  |
| 神経系障害                  | 21  | 33.3 |
| 頭痛                     | 19  | 30.2 |
| 浮動性めまい                 | 5   | 7.9  |
| 失神                     | 1   | 1.6  |
| 呼吸器、胸郭及び縦郭障害           | 2   | 3.2  |
| 鼻出血                    | 1   | 1.6  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態      | 4   | 6.3  |
| 無力症                    | 2   | 3.2  |
| 血管障害                   | 13  | 20.6 |
| 潮紅                     | 6   | 9.5  |
| 低血圧                    | 6   | 9.5  |

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 副作用 |      |
|------------------------|-----|------|
|                        | 例数  | %    |
| 筋骨格系および結合組織障害          | 11  | 17.5 |
| 筋肉痛                    | 4   | 6.3  |
| 顎痛                     | 4   | 6.3  |
| 心臓障害                   | 4   | 6.3  |
| 動悸                     | 4   | 6.3  |

〈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〉  
国内第Ⅲ相試験（NS304C-P3-1）の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧  
MedDRA/J（ver.19.0）に基づき記載した。

|           |          |
|-----------|----------|
|           | 副作用      |
| 評価症例数     | 74       |
| 副作用発現数（%） | 67（90.5） |

| 器官別大分類<br>(SOC)   | 基本語<br>(PT) | 副作用<br>例数（%） |
|-------------------|-------------|--------------|
| 血液およびリンパ系障害       |             | 4（5.4）       |
|                   | 貧血          | 3（4.1）       |
|                   | 鉄欠乏性貧血      | 2（2.7）       |
| 心臓障害              |             | 6（8.1）       |
|                   | 心房細動        | 1（1.4）       |
|                   | 心房頻脈        | 1（1.4）       |
|                   | 心不全         | 2（2.7）       |
|                   | 動悸          | 2（2.7）       |
|                   | 頻脈          | 1（1.4）       |
| 耳および迷路障害          |             | 2（2.7）       |
|                   | 回転性めまい      | 2（2.7）       |
| 内分泌障害             |             | 1（1.4）       |
|                   | 甲状腺機能亢進症    | 1（1.4）       |
| 眼障害               |             | 1（1.4）       |
|                   | 眼瞼浮腫        | 1（1.4）       |
| 胃腸障害              |             | 52（70.3）     |
|                   | 腹部不快感       | 4（5.4）       |
|                   | 腹部膨満        | 1（1.4）       |
|                   | 腹痛          | 5（6.8）       |
|                   | 上腹部痛        | 2（2.7）       |
|                   | 慢性胃炎        | 1（1.4）       |
|                   | 便秘          | 2（2.7）       |
|                   | 下痢          | 39（52.7）     |
|                   | 憩室          | 1（1.4）       |
|                   | 腸炎          | 1（1.4）       |
|                   | おくび         | 1（1.4）       |
|                   | 胃食道逆流性疾患    | 1（1.4）       |
|                   | 悪心          | 22（29.7）     |
|                   | 嘔吐          | 10（13.5）     |
|                   | 軟便          | 4（5.4）       |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 |             | 23（31.1）     |
|                   | 胸部不快感       | 3（4.1）       |
|                   | 顔面浮腫        | 1（1.4）       |
|                   | 顔面痛         | 1（1.4）       |
|                   | 異常感         | 1（1.4）       |
|                   | 倦怠感         | 14（18.9）     |
|                   | 末梢性浮腫       | 2（2.7）       |
|                   | 疼痛          | 1（1.4）       |
|                   | 発熱          | 2（2.7）       |

|                                    |                    | 副作用       |
|------------------------------------|--------------------|-----------|
| 器官別大分類<br>(SOC)                    | 基本語<br>(PT)        | 例数 (%)    |
| 肝胆道系障害                             |                    | 3 (4.1)   |
|                                    | 胆管炎                | 1 (1.4)   |
|                                    | 肝機能異常              | 2 (2.7)   |
| 感染症および寄生虫症                         |                    | 2 (2.7)   |
|                                    | 毛包炎                | 1 (1.4)   |
|                                    | 鼻咽頭炎               | 1 (1.4)   |
|                                    | 肺炎                 | 1 (1.4)   |
| 臨床検査                               |                    | 10 (13.5) |
|                                    | 血圧低下               | 4 (5.4)   |
|                                    | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (4.1)   |
|                                    | 好中球数減少             | 1 (1.4)   |
|                                    | 血小板数減少             | 2 (2.7)   |
|                                    | 肺動脈楔入圧上昇           | 1 (1.4)   |
|                                    | 体重減少               | 1 (1.4)   |
|                                    | 白血球数減少             | 1 (1.4)   |
|                                    | 血中アルカリホスファターゼ増加    | 1 (1.4)   |
|                                    | 便潜血                | 1 (1.4)   |
|                                    | 便潜血陽性              | 1 (1.4)   |
| 代謝および栄養障害                          |                    | 12 (16.2) |
|                                    | 脱水                 | 1 (1.4)   |
|                                    | 体液貯留               | 1 (1.4)   |
|                                    | 低カリウム血症            | 2 (2.7)   |
|                                    | 亜鉛欠乏               | 1 (1.4)   |
|                                    | 食欲減退               | 10 (13.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害                      |                    | 27 (36.5) |
|                                    | 関節痛                | 8 (10.8)  |
|                                    | 背部痛                | 4 (5.4)   |
|                                    | 筋肉内出血              | 1 (1.4)   |
|                                    | 筋骨格痛               | 1 (1.4)   |
|                                    | 筋肉痛                | 9 (12.2)  |
|                                    | 頸部痛                | 1 (1.4)   |
|                                    | 四肢痛                | 5 (6.8)   |
|                                    | 顎痛                 | 12 (16.2) |
|                                    | 顎関節症候群             | 5 (6.8)   |
|                                    | 筋骨格硬直              | 1 (1.4)   |
|                                    | 四肢不快感              | 1 (1.4)   |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>(嚢胞およびポリープを含む) |                    | 3 (4.1)   |
|                                    | 結腸癌                | 1 (1.4)   |
|                                    | 大腸腺腫               | 1 (1.4)   |
|                                    | 膵管内乳頭粘液性腫瘍         | 1 (1.4)   |
| 神経系障害                              |                    | 44 (59.5) |
|                                    | 浮動性めまい             | 5 (6.8)   |
|                                    | 体位性めまい             | 3 (4.1)   |
|                                    | 頭部不快感              | 3 (4.1)   |
|                                    | 頭痛                 | 38 (51.4) |
|                                    | 感覚鈍麻               | 2 (2.7)   |

|                 |             | 副作用       |
|-----------------|-------------|-----------|
| 器官別大分類<br>(SOC) | 基本語<br>(PT) | 例数 (%)    |
|                 | 失神寸前の状態     | 1 (1.4)   |
|                 | 傾眠          | 1 (1.4)   |
|                 | パーキンソン病     | 1 (1.4)   |
| 精神障害            |             | 1 (1.4)   |
|                 | 不安障害        | 1 (1.4)   |
| 腎および尿路障害        |             | 4 (5.4)   |
|                 | 頻尿          | 2 (2.7)   |
|                 | 腎機能障害       | 2 (2.7)   |
| 生殖系および乳房障害      |             | 2 (2.7)   |
|                 | 月経過多        | 1 (1.4)   |
|                 | 不正子宮出血      | 1 (1.4)   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害   |             | 9 (12.2)  |
|                 | 喘息          | 1 (1.4)   |
|                 | 息詰まり感       | 1 (1.4)   |
|                 | 呼吸困難        | 2 (2.7)   |
|                 | 労作性呼吸困難     | 1 (1.4)   |
|                 | 鼻出血         | 1 (1.4)   |
|                 | 低酸素症        | 1 (1.4)   |
|                 | 肺胞出血        | 1 (1.4)   |
|                 | 肺高血圧症       | 1 (1.4)   |
|                 | 上気道の炎症      | 1 (1.4)   |
| 皮膚および皮下組織障害     |             | 5 (6.8)   |
|                 | 円形脱毛症       | 1 (1.4)   |
|                 | 過角化         | 1 (1.4)   |
|                 | そう痒症        | 2 (2.7)   |
|                 | 発疹          | 2 (2.7)   |
| 血管障害            |             | 10 (13.5) |
|                 | 潮紅          | 6 (8.1)   |
|                 | 低血圧         | 1 (1.4)   |
|                 | ほてり         | 3 (4.1)   |

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与<sup>45)</sup>

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

本剤を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）。

#### 13.2 処置

特異的な解毒薬はない。本剤はタンパク結合率が高いため、透析が有効である可能性は低い。

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

ウブトラビ錠を 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）。

#### 13.2 処置

特異的な解毒薬はない。本剤はタンパク結合率が高いため、透析が有効である可能性は低い。

〈解説〉

海外の臨床試験において、本剤を誤って 1 回 3.2mg 服用し、「悪心」が発現した症例が 1 例認められたため、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC）を参考に設定した。この被験者は翌夕方から 1.6mg/回投与を再開したが、更なる「悪心」の発現は認められなかった。セレキシパグ及び MRE-269 はタンパク結合率が高いため、過量投与の処置として透析が有効である可能性は低いと考えられる。

## 11. 適用上の注意

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

### 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、更には穿孔を起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。

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 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。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 高温及び多湿を避けて保管するよう指導すること。

14.2.2 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こと。

〈解説〉

〈ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg〉

PTP 包装の薬剤交付時に共通の注意で、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）の「PTP 誤飲対策について」に基づき記載した。

PTP シートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症が併発したという誤飲事故が報告されているので、本剤の交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

〈ウブトラビ錠小児用 0.05mg〉

ウブトラビ錠小児用の薬剤調製時の注意及び薬剤交付時の患者及び保護者等に対する注意点並びに指導事項を記載した。

## 12. その他の注意

### （１）臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

**15.その他の注意**

**15.2 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って考えられる腸重積が認められた。[9.7.1 参照]

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

**15.その他の注意**

**15.2 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って考えられる腸重積が認められた。[9.7 参照]

<解説>

- 15.2 イヌを用いた毒性試験において腸管の蠕動運動の抑制によって考えられる腸重積が認められている。イヌは腸重積を発現しやすい動物種であり、当該所見がヒトでのリスクに直結するものではないと考えられるが、2 歳未満の小児は腸重積の発現リスクが高く、臨床試験の対象患者から除外されているため記載した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>46)</sup>

##### 安全性薬理試験（ラット、モルモット、イヌ、*in vitro*）

|       | 試験項目                    | 動物種<br>系統/性別<br>(n)                                     | 投与量・濃度<br>(投与経路)                                                         | 成績                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|-------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系 | 一般症状<br>(Irwin 変法)      | ラット<br>SD/雄 (6)                                         | 0, 10, 30, 100mg/kg<br>(経口)                                              | 100mg/kg：皮膚紅潮、円背位姿勢、受動性低下、<br>爪先立ち歩行、体温低下傾向、正向反射の着地不<br>全、姿勢において“長時間に亘り後肢で立つ”、呼吸<br>深大、軟便、針金動作において“後肢で掴めない”、<br>体重増加抑制                                                                                              |
|       | 正常体温                    | ラット<br>SD/雄 (6)                                         | 0, 10, 30, 100mg/kg<br>(経口)                                              | 30mg/kg 以上：体温低下                                                                                                                                                                                                     |
|       | ヘキソバルビタ<br>ール誘発睡眠       | ラット<br>SD/雄 (6)                                         | 0, 10, 30, 100mg/kg<br>(経口)                                              | 100mg/kg：睡眠時間の延長                                                                                                                                                                                                    |
|       | 痛覚                      | ラット<br>SD/雄 (6)                                         | 0, 10, 30, 100mg/kg<br>(経口)                                              | 100mg/kg：圧刺激に対する回避反応閾値の上昇                                                                                                                                                                                           |
| 心血管系  | hERG 電流                 | <i>in vitro</i><br>hERG チャンネル<br>安定発現 CHO-<br>K1 細胞 (6) | セレキシパグ：<br>0, 3, 10, 30, 100μmol/L<br><br>MRE-269：<br>0, 3, 10, 30μmol/L | セレキシパグ<br>30μmol/L：hERG 電流を適用前値の 85.2%へ<br>低下させた。<br>100μmol/L：灌流開始後 10 分までホールセル状態<br>を維持できなかった。<br><br>MRE-269<br>影響なし                                                                                             |
|       | 一般状態、<br>心電図、血圧、<br>心拍数 | イヌ<br>Beagle/雄<br>(4)                                   | 0, 1, 3, 10mg/kg                                                         | 一般状態<br>1mg/kg 以上：嘔吐<br>3mg/kg 以上：摂餌量の減少、軟便<br>10mg/kg：下痢便（ゼリー状便）<br><br>心電図<br>1mg/kg 以上：QT 間隔の短縮<br>PR 間隔、QRS 持続時間、QTc 影響なし<br><br>血圧<br>1mg/kg 以上：平均血圧低下、拡張期血圧低下<br>3mg/kg 以上：収縮期血圧低下<br><br>心拍数<br>3mg/kg 以上：増加 |
|       | 摘出乳頭筋<br>標本             | モルモット<br>Hartley/雄<br>(6)                               | 0, 10, 30, 100μmol/L                                                     | 10μmol/L 以上：30%再分極時活動電位持続時間短縮<br>30μmol/L 以上：90%再分極時活動電位持続時間短縮<br>100μmol/L：静止膜電位上昇、活動電位振幅減少                                                                                                                        |
|       | 摘出右心房標本<br>(セレキシパ<br>グ) | モルモット<br>Hartley/雄<br>(6)                               | 0, 3, 10, 30, 100μmol/L                                                  | 100μmol/L：収縮力増加、拍動数増加                                                                                                                                                                                               |
|       | 摘出右心房標本<br>(MRE-269)    | モルモット<br>Hartley/雄<br>(6)                               | 0, 3, 10, 30, 100μmol/L                                                  | 30μmol/L：収縮力増加、拍動数影響なし                                                                                                                                                                                              |
| 呼吸器系  | 呼吸機能                    | ラット<br>SD/雄 (6)                                         | 0, 10, 30, 100mg/kg<br>(経口)                                              | 30mg/kg 以上：1 分間呼吸数増加、1 回換気量増加、<br>分時換気量増加                                                                                                                                                                           |

|        | 試験項目                | 動物種<br>系統/性別<br>(n)       | 投与量・濃度<br>(投与経路)               | 成績                                                                                                                  |
|--------|---------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | 呼吸機能                | イヌ<br>Beagle/雄<br>(4)     | 0, 1, 3, 10mg/kg<br>(経口)       | 3mg/kg 以上：呼吸数増加、<br>ヘモグロビン酸素飽和度影響なし                                                                                 |
| 腎・泌尿器系 | 尿量、尿中電解質、浸透圧        | ラット<br>SD/雄 (6)           | 0, 10, 30, 100mg/kg<br>(経口)    | 10mg/kg 以上：尿中 Cl <sup>-</sup> 排泄量減少、Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比減少<br>30mg/kg 以上：尿量減少、尿中 Na <sup>+</sup> 排泄量減少 |
| 胃・腸管系  | 小腸輸送能               | ラット<br>SD/雄 (6)           | 0, 10, 30, 100mg/kg<br>(経口)    | 10mg/kg 以上：炭末移行率減少                                                                                                  |
|        | 胃液分泌                | ラット<br>SD/雄 (6)           | 0, 10, 30, 100mg/kg<br>(十二指腸内) | 10mg/kg 以上：胃液量減少、胃液総酸度減少<br>100mg/kg：胃液 pH 上昇                                                                       |
| 体性神経系  | 表面麻酔作用              | モルモット<br>Hartley/雄<br>(6) | 0, 0.001, 0.003, 0.01%<br>(点眼) | 影響なし                                                                                                                |
| 血液凝固系  | 出血時間                | ラット<br>SD/雄 (6)           | 0, 10, 30, 100mg/kg<br>(経口)    | 影響なし                                                                                                                |
|        | 凝固能                 | ラット<br>SD/雄 (6)           | 0, 10, 30, 100mg/kg<br>(経口)    | 影響なし                                                                                                                |
| 子宮平滑筋  | 摘出子宮標本<br>(MRE-269) | ラット<br>SD/雌 (6)           | 0, 10, 30, 100μmol/L           | 30μmol/L 以上：自動運動収縮回数減少                                                                                              |

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）<sup>47)</sup>

本薬を単回経口投与したときの概略の致死量はラット（SD、雌雄各 5 例）で 500mg/kg、イヌ（Beagle、雄 2 例）で 2000mg/kg であり、単回静脈内投与したときの概略の致死量はマウス（ddy、雌雄各 5 例）、ラット（SD、雌雄各 5 例）共に 40mg/kg 超であった。本薬投与後の症状として、血管拡張作用を反映した潮紅に加えて、血管拡張による血圧の低下を示唆する変化として活動性低下、筋緊張低下、腹臥位、側臥位及び尾部の黒色化若しくは脱落等が認められた。さらに、イヌでは嘔吐に加えて下痢便及び血便等の便の異常並びに腸重積による死亡が認められた。

### (2) 反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）<sup>48)</sup>

反復投与毒性試験として、マウス（13 週間）、ラット（4 及び 26 週間）、イヌ（2、4 及び 39 週間）における経口投与毒性試験を実施した。薬理作用に基づく血管拡張作用に起因すると考えられる潮紅、活動性低下や筋緊張低下等の変化のうち、潮紅は毒性とは判断しなかったが、血圧低下の影響が疑われる活動性低下や筋緊張低下等は本薬の毒性と判断した。マウス及びラットの両種で潮紅、筋緊張低下、酵素誘導による小葉中心性の肝細胞肥大、ラットで尾部の黒色化及び脱落や尿量の増加、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成、副腎皮質（球状帯）の肥大、乳腺腺房細胞の過形成及び顎下腺腺房細胞の肥大が認められた。イヌでは、下痢便、血便等の便の異常及び腸重積が認められ、さらに大腿骨及び胸骨における骨形成の亢進、骨髓造血組織における線維化、骨髓造血組織の減少若しくは増加が認められた。

### (3) 遺伝毒性試験（*in vitro*, *in vivo*）<sup>49)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞）を用いる染色体異常試験、マウス骨髓を用いる小核試験、ラット肝臓を用いるコメットアッセイを実施した。哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において、細胞毒性が認められ、所定の観察細胞数（200 細胞）が得られない濃度（250μg/mL）の代謝活性化系非存在条件下で染色体の構造異常誘発性（40.5%）が示された。一方、代謝活性化系存在下では、染色体の構造異常を有する細胞の出現率を増加させなかった。細菌を用いる復帰突然変異試験では遺伝子突然

変異誘発性は示されず、マウス骨髄を用いる小核試験では小核誘発性は示されなかった。また、ラット肝臓を用いるコメットアッセイその他の試験では肝細胞において DNA 損傷を誘発しなかった。よって、本薬は生体内で遺伝毒性を示さないものと考えられた。

#### (4) がん原性試験 (マウス、ラット) <sup>50), 51)</sup>

がん原性試験として、マウス及びラットにおける 104 週間のがん原性試験を実施した。腫瘍性変化としてマウスでは甲状腺濾胞細胞由来の腫瘍の増加傾向が、ラットでは精巣ライディッヒ細胞腫のわずかな増加が認められた。いずれもヒトへの外挿性が乏しい腫瘍で、これらの腫瘍はヒトの発がんリスクを示唆するものではないと考えられた。なお本薬の安全域は、非発がん用量と臨床用量における AUC<sub>0-24hr</sub> の曝露比に基づく、マウスで 172 倍、ラットで 19.2 倍、活性代謝物 MRE-269 では、マウスで 54.3 倍、ラットで 92.0 倍であった。

#### (5) 生殖発生毒性試験

- ・受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット) <sup>52)</sup>

ラット (SD、雌雄各 20 例) を用いた試験 (用量: 0、6、20 及び 60mg/kg) において、20mg/kg 以上の投与群で親動物に筋緊張低下及び摂餌量の低値が認められ、60mg/kg 投与群の雄で体重の増加抑制が、雌で性周期の延長が認められた。生殖能及び胎児の発育状態にセレキシパグ投与の影響が認められなかったことから、親動物の一般毒性に対する無毒性量 (NOAEL) は 6mg/kg、生殖能及び胚・胎児に対する NOAEL は 60mg/kg と判断した。

- ・胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ) <sup>53)</sup>

妊娠ラット (SD、雌20例) を用いた試験 (用量: 0、2、6及び20mg/kg) では、20mg/kg 投与群で母動物に筋緊張低下、摂餌量の継続的な低値及び体重の増加抑制が認められ、生殖能では生存胎児の平均体重の低値が認められたことから、母動物の一般毒性、生殖能並びに胚・胎児発生に対する NOAEL は、いずれも 6mg/kg と判断した。

妊娠ウサギ (NZW、雌21~22例) を用いた試験 (用量: 0、3、10及び30mg/kg) では、30mg/kg 投与群で母動物に呼吸数の増加、活動性低下、摂餌量の低値 (投与初期のみ)、体重減少及び肛門周囲の被毛の汚れが認められたが、生殖能及び胎児の発生にはセレキシパグ投与の影響が認められなかったことから、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 10mg/kg、生殖能及び胚・胎児発生に対する NOAEL は 30mg/kg と判断した。

- ・出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット) <sup>54)</sup>

妊娠ラット (SD、雌18~20例) を用いた試験 (用量: 0、2、6及び20mg/kg) では、20mg/kg 投与群で母動物に筋緊張低下、摂餌量の継続的な低値及び体重の増加抑制が認められたが、生殖能及び出生児の発達にセレキシパグ投与の影響は認められなかったことから、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 6mg/kg、生殖能及び出生児に対する NOAEL は 20mg/kg と判断した。

- ・新生児を用いた試験 (イヌ) <sup>55)</sup>

27~32日齢のイヌ (Beagle、雌雄各4~6例) を用いた39週間反復経口投与毒性試験 [用量: 0、1、3及び6 (投与42日以降は4) mg/kg] では、体重の増加抑制に起因した性成熟の遅れ及び骨端成長板の閉鎖遅延が観察された。その他、成熟動物と同様に骨組織及び骨髄の変化が観察されたが、幼若動物に特異的な新たな毒性変化は認められなかった。1mg/kg 投与群で骨組織の変化が認められたことから、NOAEL は成熟イヌの39週間試験と同様 1mg/kg 未満と判断した。

#### (6) 局所刺激性試験 (ウサギ) <sup>56)</sup>

ウサギ (NZW、雄 1 例、雌 2 例) を用いた局所刺激性試験 (投与液濃度: 0、8 及び 40µg/mL、投与量: 静脈内 10mL、静脈周囲 0.5mL) において、セレキシパグ投与により局所刺激性を示す変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：セレキシパグ

### 2. 有効期間

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

3年

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

4年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

#### 20.取扱い上の注意

アルミピローの開封後は湿気を避けて保管すること。

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

#### 20.取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保管すること。

「Ⅷ. 1 1. 適用上の注意」の項を参照すること

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他患者向け資材：ウブトラビ®錠小児用 0.05mg 服薬説明書

### 6. 同一成分・同効薬

#### 〈肺動脈性肺高血圧症〉

同一成分：なし

同効薬：エボプロステノールナトリウム、トレプロスチニル、イロprost、ベラprostナトリウム、ボセンタン水和物、アンブリセンタン、マシテンタン、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、リオシグアト

#### 〈小児の肺動脈性肺高血圧症〉

同一成分：なし

同効薬：アンブリセンタン、シルデナフィルクエン酸塩、エボプロステノールナトリウム、ボセンタン水和物

#### 〈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〉

同一成分：なし

同効薬：リオシグアト

7. 国際誕生年月日

2015 年 12 月 21 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名                 | 製造販売承認年月日        | 承認番号             | 薬価基準収載年月日        | 販売開始年月日          |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| ウブトラビ錠 0.2mg        | 2016 年 9 月 28 日  | 22800AMX00702000 | 2016 年 11 月 18 日 | 2016 年 11 月 21 日 |
| ウブトラビ錠 0.4mg        | 2016 年 9 月 28 日  | 22800AMX00703000 | 2016 年 11 月 18 日 | 2016 年 11 月 21 日 |
| ウブトラビ錠小児用<br>0.05mg | 2024 年 12 月 27 日 | 30600AMX00313000 | 2025 年 3 月 19 日  | 2025 年 3 月 19 日  |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加 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

2021 年 8 月 25 日

用法及び用量追加 2 歳以上の幼児及び小児における肺動脈性肺高血圧症 2024 年 12 月 27 日

追加された用法及び用量

通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下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 回食後に経口投与する。

| 体重                 | 開始用量<br>(1 回量) | 増量幅<br>(1 回量) | 最高用量<br>(1 回量) |
|--------------------|----------------|---------------|----------------|
| 9kg 以上<br>25kg 未満  | 0.1mg          | 0.1mg         | 0.8mg          |
| 25kg 以上<br>50kg 未満 | 0.15mg         | 0.15mg        | 1.2mg          |
| 50kg 以上            | 0.2mg          | 0.2mg         | 1.6mg          |

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈肺動脈性肺高血圧症（成人）〉

10 年：2016 年 9 月 28 日～2026 年 9 月 27 日（希少疾病用医薬品）

〈肺動脈性肺高血圧症（小児）〉

6 年 1 日：2024 年 12 月 27 日～2030 年 12 月 27 日（希少疾病用医薬品）

〈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〉

10 年：2021 年 8 月 25 日～2031 年 8 月 24 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

| 販売名                 | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|---------------------|-----------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| ウブトラビ錠 0.2mg        | 2190037F1020          | 2190037F1020        | 125161601   | 622516101            |
| ウブトラビ錠 0.4mg        | 2190037F2027          | 2190037F2027        | 125162301   | 622516201            |
| ウブトラビ錠小児用<br>0.05mg | 2190037F3023          | 2190037F3023        | 129802401   | 622980201            |

### 14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 7 年 3 月 18 日保医発 0318 第 4 号）  
以下抜粋

#### 4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

##### （1）ウブトラビ錠小児用 0.05mg

本製剤は、既に薬価収載後 1 年以上経過している「ウブトラビ錠 0.2mg 及び同錠 0.4mg」（以下「既収載品」という。）と有効成分が同一であり、今般、既収載品において小児における用法・用量が追加されたことに伴い、当該用法・用量に必要となる製剤として承認された剤形追加医薬品であることから、掲示事項等告示第 10 第 2 号(一)に規定する新医薬品に係る投薬期間制限（14 日間を限度とする。）は適用されないものであること。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康成人男性における単回・反復投与試験（国内第Ⅰ相試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 2) 社内資料：健康成人男性における単回・反復投与及びワルファリンとの相互作用（海外第Ⅰ相試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3）
- 3) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたオープンラベル試験（国内第Ⅱ相試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.14）
- 4) Tanabe N. *et al.* : Circulation Journal. **81** : 1360-1367, 2017 (PMID: 28420826)
- 5) Simonneau G. *et al.* : Eur Respir J. **40** : 874-880, 2012 (PMID: 22362844)
- 6) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.12）
- 7) 社内資料：日本人小児 PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（国内第Ⅱ相試験）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.3）
- 8) 社内資料：海外小児 PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（海外第Ⅱ相試験）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.4）
- 9) 社内資料：慢性血栓性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2021年8月25日承認、CTD2.7.6.1）
- 10) Sitbon O. *et al.* : N Engl J Med. **373** : 2522-2533, 2015 (PMID: 26699168)
- 11) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.13）
- 12) Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008, 22 October 2009.
- 13) McLaughlin VV. *et al.* : J Am Coll Cardiol. **54** : S97-107, 2009 (PMID: 19555863)
- 14) 社内資料：慢性血栓性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2021年8月25日承認、CTD2.7.6.2）
- 15) Ogo T. *et al.* : Eur Respir J. **60** : 2101694, 2022 (PMID: 34824052)
- 16) Kuwano K. *et al.* : J Pharmacol Exp Ther. **322** : 1181-1188, 2007 (PMID: 17545310)
- 17) 社内資料：ヒト IP 受容体発現 CHO 細胞における cAMP 生成に対する作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
- 18) 社内資料：ラット摘出肺葉内動脈収縮に及ぼす影響（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.3）
- 19) 社内資料：酵素、他の受容体等に対する作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.3）
- 20) 社内資料：ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞の細胞増殖能に対する影響（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.4）
- 21) 社内資料：血小板凝集能に対する影響（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.5）
- 22) 社内資料：U46619 誘発肺高血圧ラットの右室収縮期圧に対する影響（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.6.4）
- 23) 社内資料：モノクロタリン誘発肺高血圧ラットに対する影響（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.6.1）
- 24) 社内資料：モノクロタリン誘発肺高血圧ラットの肺動脈圧に対する反復投与の影響（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.6.5）
- 25) 社内資料：モノクロタリン誘発肺高血圧ラットの生存に対する反復投与の影響（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.6.3）
- 26) 社内資料：日本人小児 PAH 患者の薬物動態（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.1）
- 27) 社内資料：健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（国内第Ⅰ相試験）（2024年12月27日承認、CTD2.7.1.2.1.1）
- 28) Kaufmann P. *et al.* : Am J Cardiovasc Drugs. **15** : 195-203, 2015 (PMID: 25850750)
- 29) Bruderer S. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. **83** : 2778-2788, 2017 (PMID: 28715853)
- 30) Bruderer S. *et al.* : Clin Ther. **38** : 1228-1236, 2016 (PMID: 27063071)
- 31) Axelsen L. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. **87** : 119-128, 2021 (PMID: 32415684)

- 32) Kaufmann P. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. **80** : 670-677, 2015 (PMID: 25851691)
- 33) Kaufmann P. *et al.* : Eur J Clin Pharmacol. **73** : 151-156, 2017 (PMID: 27885399)
- 34) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）における母集団薬物動態／薬力学解析（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.3.6.2）
- 35) 社内資料：分布（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4.1、2.6.4.4.2）
- 36) 社内資料：妊娠又は授乳動物における動態（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4.3）
- 37) 社内資料：代謝（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5.4、2.7.2.2.1.2）
- 38) 社内資料：薬物代謝酵素の誘導／阻害（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.1.3）
- 39) 社内資料：排泄（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.6）
- 40) 社内資料：海外第Ⅰ相：単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.5）
- 41) 社内資料：薬物間相互作用（トランスポーター相互作用試験）（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.7）
- 42) 社内資料：腎障害患者における単回投与試験（海外第Ⅰ相試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.8）
- 43) Kaufmann P. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. **82** : 369-379, 2016 (PMID: 27062188)
- 44) 社内資料：肝障害患者における単回投与試験（海外第Ⅰ相試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.7）
- 45) 社内資料：過量投与（2016年9月28日承認、CTD2.7.4.5.5）
- 46) 社内資料：安全性薬理試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.4）
- 47) 社内資料：単回投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.2）
- 48) 社内資料：反復投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.3）
- 49) 社内資料：遺伝毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.4）
- 50) 社内資料：マウスがん原性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.5.1.1）
- 51) 社内資料：ラットがん原性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.5.1.2）
- 52) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6.1）
- 53) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6.2）
- 54) 社内資料：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6.3）
- 55) 社内資料：イヌ新生児を用いた試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6.4）
- 56) 社内資料：ウサギ局所刺激性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.7）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

外国では、ライセンス契約先の Actelion Pharmaceuticals 社が 2014 年 12 月に欧州及び米国でセレキシパグの経口固形製剤（UPTRAVI）を「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で申請し、米国では 2015 年 12 月に、欧州では 2016 年 5 月に承認された。欧州及び米国の製剤は、国内規格である 0.2mg 錠及び 0.4mg 錠の他に、0.6mg 錠、0.8mg 錠、1.0mg 錠、1.2mg 錠、1.4mg 錠及び 1.6mg 錠を加えた合計 8 種類の規格がある。

2024 年 12 月現在、米国、欧州、カナダ、ニュージーランド、オーストラリア及び韓国等 80 カ国で承認され、米国、ドイツ、カナダ等で発売されている。

また、米国では 2021 年 7 月に点滴静注用製剤が承認され、発売されている。

|       | 米国添付文書（2022 年 7 月版）                                                                                                                                                                 | 欧州製品概要（2025 年 3 月版）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 効能・効果 | 肺動脈性肺高血圧症<br>(WHO 機能分類クラスⅡ～Ⅲ)                                                                                                                                                       | 肺動脈性肺高血圧症<br>(WHO 機能分類クラスⅡ～Ⅲ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 用法・用量 | <p>本剤の推奨開始用量は 1 回 200μg 1 日 2 回である。食後に服用する方が忍容性が得られやすい。</p> <p>1 回 200μg 1 日 2 回の用量幅で、通常 1 週間の間隔で増量する。最高用量を 1 回 1600μg 1 日 2 回として最大耐用量まで増量すること。患者が忍容できない用量に達した場合は、前段階の用量に減じること。</p> | <p>(患者ごとの用量調節)</p> <p>本剤は 1 回 200～1600μg 1 日 2 回の範囲で、患者ごとの最大耐用量まで漸増して投与すること。</p> <p>本剤の推奨開始用量は 1 回 200μg 1 日 2 回あり、約 12 時間間隔で投与する。1 回 200μg 1 日 2 回の用量幅で、通常 1 週間の間隔で増量する。投与開始時及び各用量漸増時では、最初の用量を夕方から投与することが推奨される。用量調節期では、本剤の作用機序に関連する副作用（頭痛、下痢、悪心・嘔吐、顎痛、筋肉痛、四肢痛、関節痛、潮紅など）が発現する可能性がある。これらは通常一過性又は対症療法で管理できる。しかしながら、患者が忍容できない用量に達した場合は、前段階の用量に減じること。</p> <p>本剤の作用機序に関連する副作用の発現以外の理由で漸増を中止した患者においては、患者ごとの最大耐用量（最大用量 1 回 1600μg 1 日 2 回）までの漸増を再度継続することを考慮してもよい。</p> <p>(患者ごとの維持用量)</p> <p>用量調節期に到達した最大耐用量を維持すること。維持用量で徐々に忍容性が低下した場合は、対症療法の実施及び/又は前段階の用量に減じることを行うことを考慮すること。</p> |

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <p>米国添付文書（2022年7月）（抜粋）</p> <p><b>8.1 Pregnancy</b><br/> <b><u>Risk Summary</u></b><br/> There are no adequate and well-controlled studies with UPTRAVI in pregnant women. Animal reproduction studies performed with selexipag showed no clinically relevant effects on embryofetal development and survival. A slight reduction in maternal as well as in fetal body weight was observed when pregnant rats were administered selexipag during organogenesis at a dose producing an exposure to the active metabolite approximately 47 times that in humans at the maximum recommended human dose. No adverse developmental outcomes were observed with oral administration of selexipag to pregnant rabbits during organogenesis at exposures to the active metabolite up to 50 times the human exposure at the maximum recommended human dose.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><b><u>Data</u></b><br/> <b><u>Animal Data</u></b><br/> Pregnant rats were treated with selexipag using oral doses of 2, 6, and 20 mg/kg/day (up to 47 times the exposure to the active metabolite at the maximum recommended human oral dose of 1600 mcg twice daily on an area under the curve [AUC] basis) during the period of organogenesis (gestation days 7 to 17). Selexipag did not cause adverse developmental effects to the fetus in this study. A slight reduction in fetal body weight was observed in parallel with a slight reduction in maternal body weight at the high dose.</p> <p>Pregnant rabbits were treated with selexipag using oral doses of 3, 10, and 30 mg/kg (up to 50 times the exposure to the active metabolite at the maximum recommended human oral dose of 1600 mcg twice daily on an AUC basis) during the period of organogenesis (gestation days 6 to 18). Selexipag did not cause adverse developmental effects to the fetus in this study.</p> <p>In a pre- and post-natal development study, pregnant rats were treated with selexipag from gestation day 7 through lactation day 20 at oral doses of 2, 6, and 20 mg/kg/day (up to 35 times the exposure to the active metabolite at the maximum recommended human dose of 1600 mcg twice daily on an AUC basis). Treatment with selexipag did not cause adverse developmental effects in this study at any dose.</p> <p><b>8.2 Lactation</b><br/> It is not known if UPTRAVI is present in human milk. Selexipag or its metabolites were present in the milk of rats. Because many drugs are present in the human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, discontinue nursing or discontinue UPTRAVI.</p> |               |
| オーストラリアの分類<br>(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | B1（2025年3月時点） |

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

ウプトラビ錠 0.2mg、ウプトラビ錠 0.4mg／ウプトラビ錠小児用 0.05mg

#### 9.5 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こと。

#### 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。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。

### (2) 小児等に関する記載

| 出典                  | 記載内容                                                                                                           |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国添付文書<br>(2022年7月) | <b>8.4 Pediatric Use</b><br>Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.          |
| 欧州製品概要<br>(2025年3月) | <b>4.2 Posology and method of administration</b><br><b>Special populations</b><br><i>Paediatric population</i> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | The safety and efficacy of selexipag in children aged 2 to less than 18 years have not yet been established. Currently available interim data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made. Administration of selexipag in the paediatric population is not recommended. The safety and efficacy of selexipag in children aged less than 2 years have not been studied, as animal studies indicated an increased risk of intussusception. The clinical relevance of these findings is unknown (see section 5.3). |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

国内における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州製品概要とは異なる。

ウブトラビ錠 0.2mg、ウブトラビ錠 0.4mg

#### 9.7 小児等

##### 〈肺動脈性肺高血圧症〉

9.7.1 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。[15.2 参照]

##### 〈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〉

9.7.2 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。

ウブトラビ錠小児用 0.05mg

#### 9.7 小児等

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。[15.2 参照]

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：ウプトラビ小児用おくすりケース操作説明書

患者向け資料：ウプトラビ®錠小児用 0.05mg 服薬説明書

ウプトラビ®/Uptravi®は Actelion Pharmaceuticals Ltd. の登録商標であり、Actelion Pharmaceuticals Ltd. から使用許諾を受けています。